

Année 2011



**TRAITEMENT DE LA TOXOCAROSE
LARVAIRE DES CARNIVORES DOMESTIQUES :
MÉDECINE FACTUELLE**

THÈSE

Pour le

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

Présentée et soutenue publiquement devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE CRÉTEIL

le

par

Laëtitia, Marie, Élise GIGNAC

Née le 5 Avril 1986 à Paris

JURY

Président : Pr.

Professeur à la Faculté de Médecine de CRÉTEIL

Membres

Directeur : M. GUILLOT Jacques

Professeur à l'Ecole nationale Vétérinaire d'Alfort

Assesseur : M. DESQUILBET Loïc

Maître de conférences contractuel à l'Ecole nationale Vétérinaire d'Alfort

LISTE DES MEMBRES DU CORPS ENSEIGNANT

Directeur : M. le Professeur MIALOT Jean-Paul

Directeurs honoraires : MM. les Professeurs MORAILLON Robert, PARODI André-Laurent, PILET Charles, TOMA Bernard

Professeurs honoraires : MM. BRUGERE Henri, BUSSIERAS Jean, CERF Olivier, CLERC Bernard, CRESPEAU François, DEPUTTE Bertrand
LE BARS Henri, MOUTHON Gilbert, MILHAUD Guy, POUCHELON Jean-Louis, ROZIER Jacques**DEPARTEMENT D'ELEVAGE ET DE PATHOLOGIE DES EQUIDES ET DES CARNIVORES (DEPEC)**

Chef du département : M. POLACK Bruno, Maître de conférences - Adjoint : M. BLOT Stéphane, Professeur

<p>- UNITE DE CARDIOLOGIE Mme CHETBOUL Valérie, Professeur M. GKOUNI Vassiliki, Praticien hospitalier</p> <p>- UNITE DE CLINIQUE EQUINE M. AUDIGIE Fabrice, Professeur* M. DENOIX Jean-Marie, Professeur Mme GIRAUDET Aude, Praticien hospitalier Mlle CHRISTMANN Undine, Maître de conférences Mme MESPOULHES-RIVIERE Céline, Maître de conférences contractuel Mme PRADIER Sophie, Maître de conférences contractuel Melle DUPAYS Anne-Gaëlle, Maître de conférences contractuel</p> <p>- UNITE D'IMAGERIE MEDICALE M. LABRUYERE Julien, Professeur contractuel Mme STAMBOULI Fouzia, Praticien hospitalier</p> <p>- UNITE DE MEDECINE M. BLOT Stéphane, Professeur* M. ROSENBERG Charles, Maître de conférences Mme MAUREY-GUENEC Christelle, Maître de conférences Mme BENCHEKROUN Ghita, Maître de conférences contractuel</p> <p>- UNITE DE MEDECINE DE L'ELEVAGE ET DU SPORT M. GRANDJEAN Dominique, Professeur * Mme YAGUIYAN-COLLARD Laurence, Maître de conférences contractuel</p> <p>- DISCIPLINE : NUTRITION-ALIMENTATION M. PARAGON Bernard, Professeur</p> <p>- DISCIPLINE : OPHTALMOLOGIE Mme CHAHORY Sabine, Maître de conférences</p>	<p>- UNITE DE PARASITOLOGIE ET MALADIES PARASITAIRES M. CHERMETTE René, Professeur * M. POLACK Bruno, Maître de conférences M. GUILLOT Jacques, Professeur Mme MARNIGNAC Geneviève, Maître de conférences M. HUBERT Blaise, Praticien hospitalier M. BLAGA Radu Gheorghe, Maître de conférences contractuel (rattaché au DPASP)</p> <p>- UNITE DE PATHOLOGIE CHIRURGICALE M. FAYOLLE Pascal, Professeur * M. MOISSONNIER Pierre, Professeur M. MAILHAC Jean-Marie, Maître de conférences M. NIEBAUER Gert, Professeur contractuel Mme VIATEAU-DUVAL Véronique, Maître de conférences Mme RAVARY-PLUMIOEN Béangère, Maître de conférences (rattachée au DPASP) M. ZILBERSTEIN Luca, Maître de conférences</p> <p>- UNITE DE REPRODUCTION ANIMALE M. FONTBONNE Alain, Maître de conférences* M. NUDELMANN Nicolas, Maître de conférences M. REMY Dominique, Maître de conférences (rattaché au DPASP) M. DESBOIS Christophe, Maître de conférences Mme CONSTANT Fabienne, Maître de conférences (rattachée au DPASP) Mme MASSE-MOREL Gaëlle, Maître de conférences contractuel (rattachée au DPASP) M. MAUFFRE Vincent, Maître de conférences contractuel (rattaché au DPASP)</p> <p>- DISCIPLINE : URGENCE SOINS INTENSIFS Mme Françoise ROUX, Maître de conférences</p>
---	---

DEPARTEMENT DES PRODUCTIONS ANIMALES ET DE LA SANTE PUBLIQUE (DPASP)

Chef du département : M. MILLEMANN Yves, Maître de conférences - Adjoint : Mme DUFOUR Barbara, Professeur

<p>- DISCIPLINE : BIostatISTIQUES M. DESQUILBET Loïc, Maître de conférences contractuel</p> <p>- UNITE D'HYGIENE ET INDUSTRIE DES ALIMENTS D'ORIGINE ANIMALE M. BOLNOT François, Maître de conférences * M. CARLIER Vincent, Professeur Mme COLMIN Catherine, Maître de conférences M. AUGUSTIN Jean-Christophe, Maître de conférences</p> <p>- UNITE DES MALADIES CONTAGIEUSES M. BENET Jean-Jacques, Professeur* Mme HADDAD/HOANG-XUAN Nadia, Professeur Mme DUFOUR Barbara, Professeur Melle PRAUD Anne, Maître de conférences contractuel</p>	<p>- UNITE DE PATHOLOGIE MEDICALE DU BETAAIL ET DES ANIMAUX DE BASSE-COUR M. ADJOU Karim, Maître de conférences * M. MILLEMANN Yves, Maître de conférences Mme BRUGERE-PICOUX Jeanne, Professeur (rattachée au DSBP) M. BELBIS Guillaume, Maître de conférences contractuel M. HESKIA Bernard, Professeur contractuel</p> <p>- UNITE DE ZOOTECHNIE, ECONOMIE RURALE Mme GRIMARD-BALLIF Bénédicte, Professeur* M. COURREAU Jean-François, Professeur M. BOSSE Philippe, Professeur Mme LEROY Isabelle, Maître de conférences M. ARNE Pascal, Maître de conférences M. PONTER Andrew, Professeur</p>
---	--

DEPARTEMENT DES SCIENCES BIOLOGIQUES ET PHARMACEUTIQUES (DSBP)

Chef du département : Mme COMBRISSEON Hélène, Professeur - Adjoint : Mme LE PODER Sophie, Maître de conférences

<p>- UNITE D'ANATOMIE DES ANIMAUX DOMESTIQUES M. CHATEAU Henry, Maître de conférences* Mme CREVIER-DENOIX Nathalie, Professeur M. DEGUEURCE Christophe, Professeur Mme ROBERT Céline, Maître de conférences</p> <p>- DISCIPLINE : ANGLAIS Mme CONAN Muriel, Professeur certifié</p> <p>- UNITE DE BIOCHIMIE M. MICHAUX Jean-Michel, Maître de conférences* M. BELLIER Sylvain, Maître de conférences</p> <p>- DISCIPLINE : EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE M. PHILIPS, Professeur certifié</p> <p>- UNITE DE GENETIQUE MEDICALE ET MOLECULAIRE Mme ABITBOL Marie, Maître de conférences* M. PANTHIER Jean-Jacques, Professeur</p> <p>-UNITE D'HISTOLOGIE, ANATOMIE PATHOLOGIQUE M. FONTAINE Jean-Jacques, Professeur * Mme BERNEX Florence, Maître de conférences Mme CORDONNIER-LEFORT Nathalie, Maître de conférences M. REYES GOMEZ Edouard, Maître de conférences contractuel</p>	<p>- UNITE DE PATHOLOGIE GENERALE MICROBIOLOGIE, IMMUNOLOGIE Mme QUINTIN-COLONNA Françoise, Professeur* M. BOULOUIS Henri-Jean, Professeur M. FREYBURGER Ludovic, Maître de conférences</p> <p>- UNITE DE PHARMACIE ET TOXICOLOGIE M. TISSIER Renaud, Maître de conférences* Mme ENRIQUEZ Brigitte, Professeur M. PERROT Sébastien, Maître de conférences</p> <p>- UNITE DE PHYSIOLOGIE ET THERAPEUTIQUE Mme COMBRISSEON Hélène, Professeur* M. TIRET Laurent, Maître de conférences Mme STORCK-PILOT Fanny, Maître de conférences</p> <p>- UNITE DE VIROLOGIE M. ELOIT Marc, Professeur * Mme LE PODER Sophie, Maître de conférences</p>
--	---

* responsable d'unité

REMERCIEMENTS

Au président du jury

Professeur à la faculté de Médecine de Créteil

Qui nous fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse,

Hommages respectueux.

À Monsieur Jacques Guillot,

Professeur à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort

Pour m'avoir encadrée dans ce travail de thèse,

Sincères remerciements et toute ma reconnaissance.

À Monsieur Loïc Desquilbet,

Maître de conférences contractuel à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort

Pour avoir accepté de participer à ce jury de thèse

et pour sa contribution dans ce travail,

Sincères remerciements.

À Benoit,

Pour son soutien et sa présence chaque jour.

À mes parents, mon frère et ma soeur,

Pour vos encouragements permanents depuis toujours.

À Yvan, Lucia, Anna et Nina,

Pour tous ces instants passés et à venir.

À ma famille,

Pour son appui et son écoute.

**À Éloïse, Julie, Emma, Mars, Barbara, Caro, Mathilde, Anabelle, Palmira
et Lætitia,**

Pour tous ces moments partagés, en espérant qu'il y en aura encore de nombreux.

À Céline, Stéphanie et Magali,

Depuis toujours et pour encore longtemps.

À tous ceux et celles qui sont là pour moi et que je n'ai pas cités...merci encore.

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES	1
LISTE DES FIGURES	6
LISTE DES TABLEAUX	7
INTRODUCTION.....	9
PREMIÈRE PARTIE : ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE.....	11
I. MÉDECINE FACTUELLE	13
I.1. Définition	13
I.2. Principe	13
I.3. Étape 1 : Formulation claire et précise d'une question clinique à partir d'un problème clinique donné	15
I.4. Étape 2 : Recherche d'articles pertinents dans la littérature.....	17
I.5. Étape 3 : Évaluation systématique de la validité et de l'intérêt des résultats et extraction des preuves	19
I.6. Étape 4 : Intégration de ces preuves à la pratique courante	22
I.7. Étape 5 : Évaluation de l'efficacité dans la réalisation des 4 étapes précédentes, recherche de moyens d'amélioration et analyse de l'évolution clinique.....	23
I.7.a. Analyse des résultats obtenus.....	23
I.7.b. Évaluation de la démarche de recherche.....	23
I.8. Intérêts, critiques et limites de l'EBVM.....	24
I.8.a. Intérêts de l'EBVM.....	24
I.8.b. Critiques de l'EBVM.....	24
I.8.c. Limites de la médecine factuelle vétérinaire (Université de Liège, 2002).....	25
II. TOXOCAROSE DU CHIEN ET DU CHAT	27
II.1. Position systématique des parasites responsables	27
II.2. Morphologie	28
II.3. Cycle de développement.....	34
II.4. Signes cliniques	44

II.5. Lésions.....	47
II.6. Diagnostic.....	47
II.7. Traitements.....	48
II.8. Risque zoonotique lié à <i>Toxocara canis</i> et <i>T. cati</i>	49
III. LES ANTIPARASITAIRES UTILISÉS POUR LE TRAITEMENT DE LA TOXOCAROSE DU CHIEN ET DU CHAT	55
III.1. Benzimidazoles et probenzimidazoles	55
III.1.a. Introduction	55
III.1.b. Structure générale.....	56
III.1.c. Propriétés physiques et chimiques.....	59
III.1.d. Pharmacocinétique	59
III.1.e. Mécanismes d'action.....	63
III.1.f. Toxicité	65
III.1.g. Résistance.....	66
III.1.h. Molécules et spécialités mises sur le marché en France pour les chiens et les chats (DMV 2009) (tableau 4)	67
III.2. Pamoate de pyrantel	68
III.2.a. Introduction	68
III.2.b. Structure générale.....	68
III.2.c. Propriétés physiques et chimiques.....	69
III.2.d. Pharmacocinétique	69
III.2.e. Mécanismes d'action.....	70
III.2.f. Toxicité	71
III.2.g. Résistance.....	71
III.2.h. Molécules et spécialités mises sur le marché en France pour les chiens et les chats (DMV, 2009) (tableau 5)	73
III.3. Pipérazine	74
III.3.a. Introduction	74
III.3.b. Structure générale.....	74
III.3.c. Propriétés physiques et chimiques.....	75
III.3.d. Pharmacocinétique	75
III.3.e. Mécanismes d'action.....	76
III.3.f. Toxicité	77

III.3.g. Résistance.....	77
III.3.h. Molécules et spécialités mises sur le marché en France pour les chiens et les chats (DMV, 2009) (Tableau 6)	78
III.4. Lactones macrocycliques : avermectines et milbémycines.....	79
III.4.a. Introduction (RIVIERE et PAPICH, 2009).....	79
III.4.b. Structure générale.....	79
III.4.c. Propriétés physiques et chimiques.....	82
III.4.d. Pharmacocinétique	82
III.4.e. Mécanismes d'action.....	85
III.4.f. Toxicité	86
III.4.g. Résistance.....	89
III.4.h. Molécules et spécialités mises sur le marché en France pour les chiens et les chats (DMV, 2009) (tableau 7)	90
III.5. Émodepside	91
III.5.a. Introduction	91
III.5.b. Structure générale.....	91
III.5.c. Propriétés physiques et chimiques.....	93
III.5.d. Pharmacocinétique	93
III.5.e. Mécanismes d'action.....	94
III.5.f. Toxicité	95
III.5.g. Résistance.....	96
III.5.h. Molécules et spécialités mises sur le marché en France pour les chiens et les chats (DMV, 2009) (tableau 8)	97

DEUXIEME PARTIE : ÉTUDE BASÉE SUR LA MÉTHODE DE MÉDECINE FACTUELLE: TRAITEMENT DE LA TOXOCAROSE LARVAIRE DES CARNIVORES DOMESTIQUES	99
I. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE.....	101
I.1. Importance de la toxocarose larvaire	101
Chez le chien	101
Chez le chat	102
I.2. Intérêt d'un traitement de la toxocarose larvaire chez les carnivores domestiques.....	102
I.3. Intérêt de l'utilisation de la médecine factuelle dans l'étude sur le traitement de la toxocarose larvaire des carnivores domestiques	103

II. FORMULATION DE LA QUESTION CLINIQUE.....	105
II.1. Définition de la population cible du traitement	105
II.2. Définition de l'intervention	107
II.3. Définition du facteur de comparaison	107
II.4. Définition de l'issue attendue.....	108
III. RECHERCHE D'ARTICLES SCIENTIFIQUES	109
III.1. Caractérisation des articles inclus dans l'étude	109
III.2. Protocole de recherche d'articles dans les bases de données.....	110
Protocole de tri des publications	110
Résultats obtenus à partir de Pubmed	112
Résultats obtenus à partir de CAB abstract.....	113
III.3. Recoupement de toutes les sources exploitables.....	114
III.4. Sélection des sources "utiles" pour l'étude de médecine factuelle	115
IV. ÉVALUATION DES RÉSULTATS ET EXTRACTION DES PREUVES.....	117
IV.1. Méthode d'analyse des articles de notre étude	117
IV.1.a. Critères étudiés pour chaque source.....	117
IV.1.b. Attribution d'une valeur qualifiant la qualité de la preuve fournie	119
IV.1.c. Analyse des résultats	121
IV.2. Analyse des articles.....	122
IV.2.a. Articles traitant de la toxocarose larvaire du chien	122
IV.2.b. Articles traitant de la toxocarose larvaire du chat.....	136
IV.3. Résultats de l'étude : analyse des données	145
IV.3.a. Résultats de l'étude concernant le traitement de la toxocarose larvaire du chien	145
IV.3.b. Résultats de l'étude concernant le traitement de la toxocarose larvaire du chat	155
IV.3.c. Conclusions de l'analyse bibliographique	158
V. INTÉGRATION À L'EXERCICE CLINIQUE	161

VI. ÉVALUATION DE L'EFFICACITÉ DE RÉALISATION DE L'ÉTUDE DE MÉDECINE FACTUELLE	161
VI.1 Efficacité dans la définition de la question de base de l'étude	161
VI.2. Efficacité de notre recherche d'articles	163
VI.3. Évaluation des résultats obtenus	164
CONCLUSION	167
BIBLIOGRAPHIE	169
ANNEXE	175

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Rapport entre les trois concepts participant à la médecine factuelle vétérinaire SCHMIDT (2007)	14
Figure 2 : Pyramide des preuves d'après HOLMES (2007)	19
Figure 3 : Renflement en partie caudale de l'œsophage chez <i>Toxocara</i> (BOWMAN, 2009).	29
Figure 4 : Appendice digitiforme du mâle du genre <i>Toxocara</i> prolongeant la queue (BOWMAN, 2009) (x 108)	29
Figure 5 : <i>Toxocara canis</i> adultes dans l'intestin du chien à l'autopsie (BOWMAN, 2009) ...	31
Figure 6 : Aspect de l'œuf de <i>Toxocara canis</i> (BOWMAN, 2009)	31
Figure 7 : Aspect des adultes de <i>Toxocara cati</i> dans l'intestin d'un chat à l'autopsie (BOWMAN, 2009)	32
Figure 8 : Ailes cervicales de <i>Toxocara cati</i> (BOWMAN, 2009)	33
Figure 9 : Aspect de l'oeuf de <i>Toxocara cati</i> (BOWMAN, 2009)	33
Figure 10 : Les différents cycles de développement de <i>Toxocara canis</i> et <i>Toxocara cati</i>	35
Figure 11 : Cycle à migration trachéale	36
Figure 12 : Cycle à migration somatique	37
Figure 13 : Cycle à migration digestive	38
Figure 14 : Devenir des larves L3 en hypobiose chez la chienne	39
Figure 15 : Devenir des larves L3 en hypobiose chez la chatte	43
Figure 16 : Noyau benzimidazole (ACHER, 1998)	56
Figure 17 : Formules chimiques du fenbendazole, de l'albendazole et de l'oxfendazole (ACHER, 1998)	57
Figure 18 : Formule chimique du fébantel (Mc KELLAR et SCOTT, 1990)	58
Figure 19 : Voie de métabolisation du fenbendazole, de l'oxfendazole et du fébantel (McKELLAR et SCOTT, 1990)	62
Figure 20 : Les mécanismes d'action des benzimidazoles (ACHER, 1998)	65
Figure 21 : Formule chimique du pyrantel (RIVIERE et PAPICH, 2009)	68
Figure 22 : Formule chimique de la pipérazine (RIVIERE et PAPICH, 2009)	74
Figure 23 : Formule chimique développée des avermectines (SHOOP <i>et al.</i> , 1995)	80
Figure 24 : Formule chimique générale développée des milbémécines (SHOOP <i>et al.</i> 1995)	81
Figure 25 : Formule chimique développée du composé PF1022A (BAUDOT, 2010)	91

Figure 26 : Formule chimique générale développée de l'émodepside (BAUDOT, 2010)	92
Figure 27 : Protocole de tri des publications	111

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Exemple de méthodologie de classification des études d'après OLIVRY et MULLER (2003)	21
Tableau 2 : Efficacité de divers antiparasitaires lors de toxocarose humaine (MAGANVAL <i>et al.</i> , 2001)	52
Tableau 3 : Hydrosolubilité (en $\mu\text{g.mL}^{-1}$) de plusieurs benzimidazoles dans une solution tampon de phosphate à plusieurs pH (Mc KELLAR et SCOTT, 1990)	60
Tableau 4 : Molécules et spécialités à base de benzimidazoles mises sur le marché en France pour les chiens et les chat	67
Tableau 5 : Molécules et spécialités à base de pyrantel mises sur le marché en France pour les chiens et les chat (DMV, 2009)	73
Tableau 6 : Molécules et spécialités à base de pipérazine mise sur le marché en France pour les chiens et les chats (DMV, 2009)	78
Tableau 7 : Molécules et spécialités à base de lactones macrocycliques mises sur le marché en France pour les chiens et les chats (DMV, 2009)	90
Tableau 8 : Molécules et spécialités à base d'émodepside mises sur le marché en France pour les chiens et les chats (DMV, 2009)	97
Tableau 9 : Résultats de la recherche de sources "exploitables"	114
Tableau 10 : Liste des critères utilisés dans l'étude et des différentes réponses proposées ...	117
Tableau 11 : Grille de classification des études	119
Tableau 12 : Descriptif des études portant sur le traitement de la toxocarose larvaire chez le chien	123
Tableau 13 : Valeur de la qualité de la preuve pour chaque article inclus dans l'étude concernant le traitement de la toxocarose larvaire du chien	135
Tableau 14 : Descriptif des études portant sur le traitement de la toxocarose larvaire chez le chat	137
Tableau 15 : Valeur de la qualité de l'évidence pour chaque article inclus dans l'étude concernant le traitement de la toxocarose larvaire du chat	144

LISTE DES ABRÉVIATIONS

EBM : Evidence Based Medicine

EBVM : Evidence Based Veterinary Medicine

h : Heure

j : Jour

kg : Kilo

µg : Microgramme

mg : Milligramme

mL : Millilitre

m.sq. : Muscles squelettiques

Nb : Nombre

OE : Œufs embryonnés

opg : Œufs par gramme de fécès

PO : Per Os

PI : Post-infestation

PP : Post-partum

SC : Sous-cutanée

INTRODUCTION

Les parasites intestinaux sont fréquemment mis en évidence chez les carnivores domestiques. La dernière étude multicentrique en France (FRANC *et al.*, 1997) a révélé que 21,6% des chiens et 17,3% des chats de l'étude étaient infestés par des parasites intestinaux (sans nécessairement présenter de troubles digestifs). Parmi les nombreux parasites détectés lors de cette enquête, les nématodes du genre *Toxocara* étaient prédominants : 36,5% des chiens parasités hébergeaient *Toxocara canis* et 82,5% des chats parasités hébergeaient *Toxocara cati*.

Par ailleurs, les nématodes du genre *Toxocara* sont des agents de zoonose induisant, chez les enfants notamment, un syndrome de *larva migrans* qui peut s'avérer extrêmement grave. L'ingestion d'œufs embryonnés est à l'origine de la contamination chez l'Homme. Les nématodes du genre *Toxocara* représentent donc un danger pour les carnivores domestiques et pour l'Homme et la mise en place de vermifugations systématiques des chiens et des chats est indispensable pour prévenir les infestations.

La première partie du développement des nématodes *Toxocara* chez l'hôte définitif est une migration viscérale de la larve L3. Les larves peuvent s'enkyster dans les tissus chez les femelles et se réactiver au moment d'une gestation pour induire la contamination précoce des petits. Cette contamination permet la production précoce et en quantité importante d'œufs, qui, après maturation dans le milieu extérieur, assure la contamination d'autres animaux et de l'Homme. Il est donc important de lutter contre la forme larvaire qui est responsable de cette migration viscérale.

L'objectif de ce travail de thèse de Doctorat vétérinaire est de faire le point sur les traitements possibles de la toxocarose larvaire du chien et du chat pour établir des recommandations. Nous avons choisi d'appliquer la méthode de la médecine factuelle pour effectuer cette étude car cette approche est actuellement reconnue comme l'une des plus efficaces pour aboutir à des recommandations utiles pour les praticiens. À ce jour, cette approche n'a été appliquée en médecine vétérinaire qu'en de rares occasions.

Nous commencerons donc, par une étude bibliographique qui présentera le principe de la médecine factuelle. Nous ferons également un rappel sur la toxocarose des carnivores domestiques et sur les molécules anthelminthiques. La deuxième partie présente l'application de la méthode de la médecine factuelle pour l'étude du traitement de la toxocarose larvaire des carnivores domestiques.

PREMIÈRE PARTIE :
ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE

I. MÉDECINE FACTUELLE

I.1. Définition

La définition première de la médecine factuelle (ou *Evidence-based Medicine*, EBM) est, d'après SACKETT *et al.* (1996), l'utilisation judicieuse, consciencieuse et explicite de la meilleure donnée ("preuve") actuelle pour le soin individuel des patients. De nombreuses autres définitions ont été données pour compléter et enrichir cette notion. La médecine factuelle consiste à baser les décisions cliniques à la fois sur les connaissances théoriques, le jugement et l'expérience du clinicien (composants de la médecine traditionnelle) et sur des "preuves" scientifiques, tout en prenant en compte les besoins du patient et les préférences du client (Université de Liège, 2002). En résumé, d'après SCHMIDT (2007), il s'agit d'utiliser la meilleure des "preuves" disponibles, associée à nos compétences cliniques, pour prendre la meilleure décision clinique pour nos patients et clients. Les preuves proviennent d'études scientifiques systématiques ou d'observations.

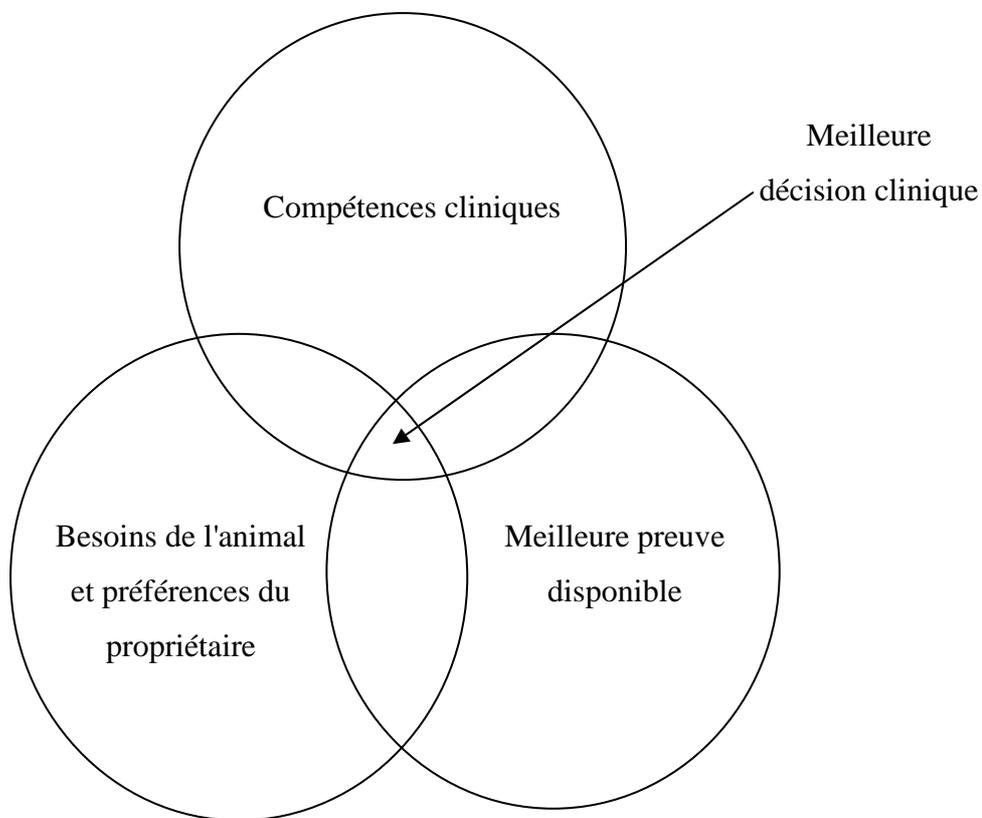
La médecine humaine reconnaît, depuis les années 70, le besoin de justifier les décisions médicales avec des preuves scientifiques et d'intégrer ce nouveau savoir dans la pratique médicale. Le terme d'*Evidence-based Medicine* n'est apparu qu'en 1980. Depuis, bien que parfois controversée, elle continue d'être un grand sujet de recherche, les concepts ne cessant d'évoluer.

L'apparition de la médecine factuelle en médecine vétérinaire (*Evidence-based veterinary Medicine*, EBVM) daterait de 1998. Ce concept n'a été clairement accepté par la profession qu'au cours des dix dernières années.

I.2. Principe

Il est important de comprendre que l'EBVM nécessite de définir une relation entre trois acteurs : les compétences cliniques, les meilleures preuves disponibles et les besoins de l'animal associés aux préférences de son propriétaire. Cette relation permet de prendre la meilleure décision clinique pour l'animal (SCHMIDT, 2007). Aucun de ces acteurs considérés séparément n'est suffisant pour prendre en charge le patient. La visualisation du rapport entre ces trois notions et la place de l'EBVM sont représentées sur la figure 1.

**Figure 1 : Rapport entre les trois concepts participant à la médecine factuelle vétérinaire
SCHMIDT (2007)**



Si cet équilibre n'est pas respecté, par exemple, si les compétences cliniques sont négligées, la preuve, aussi valide soit-elle, pourra ne pas être adaptée à l'animal. Et inversement, ne pas tenir compte des nouvelles preuves disponibles fera que les compétences cliniques du vétérinaire seront rapidement dépassées par des données plus récentes. Les décisions prises ne seront alors pas dans l'intérêt de l'animal et de son propriétaire.

Pour chaque patient le rapport sera modifié et nécessitera de renouveler l'ensemble de la démarche. Il est donc clair que les "preuves" ne viennent pas remplacer le jugement et l'expérience du vétérinaire mais les compléter.

La pratique de l'EBVM nécessite de suivre quatre étapes (SCHMIDT, 2007 ; KOICHEVAR et FAJT, 2006 ; Université de Liège, 2002) :

1. La formulation claire et précise d'une question clinique à partir d'un problème clinique donné
2. La recherche d'articles pertinents dans la littérature
3. L'évaluation systématique de la validité et de l'intérêt des résultats de l'extraction des preuves qui sont à la base des décisions cliniques
4. L'intégration de ces preuves dans la pratique médicale courante afin de répondre à la question initiale.

Une cinquième étape peut être ajoutée à cette démarche. Elle consiste à évaluer l'efficacité dans la réalisation des quatre étapes précédentes, à chercher des moyens de les améliorer et à analyser l'issue clinique.

I.3. Étape 1 : Formulation claire et précise d'une question clinique à partir d'un problème clinique donné

Il s'agit d'identifier le déficit exact en connaissances et de transformer les informations dont le clinicien a besoin en une question claire et précise. Toutes les autres étapes consisteront à essayer de répondre à cette question. Cette étape est l'une des plus compliquées. Elle forme la pierre angulaire de la démarche, elle représente la base pour notre recherche de preuves (ROBERTSON, 2007).

Des acronymes existent pour nous venir en aide. En suivant chaque étape donnée par l'acronyme, nous pourrions identifier clairement l'information dont nous avons besoin, ce qui pourra servir de base à l'établissement d'une question clinique judicieuse.

L'acronyme choisi par ROBERTSON (2007) et de nombreuses autres études (SCHMIDT, 2007 ; Université de Liège, 2002) est PICO :

- **P : Population du patient** : quelles sont les caractéristiques de l'animal et quels sont les signes cliniques qui peuvent influencer le problème ? Les caractéristiques incluent le signalement (espèce, race, âge, sexe) ainsi que la population à laquelle appartient l'animal. Cependant il ne faut pas oublier qu'être trop spécifique sur la population d'appartenance, conduit au risque de ne trouver aucune preuve qui pourra s'appliquer à l'animal. Attention, il faut avoir suffisamment de connaissances théoriques pour pouvoir dire si une caractéristique est importante.
- **I : Intervention** : quel traitement ou procédure veut-on étudier pour cet animal ? Il peut s'agir par exemple d'une nouvelle thérapie , d'un facteur pronostic ou d'un test diagnostic...
- **C : Comparaison** : quels sont les éléments de comparaison ? Aucun traitement, traitement standard, intervention chirurgicale ou traitement médical ?
- **O : Issue (Outcomes)** : quel est l'effet de l'intervention ? Nous devons établir quels effets sont attendus suite à l'intervention sur l'animal. C'est le point d'intérêt de toute cette démarche pour le clinicien, l'animal et son propriétaire. Il faut à ce moment précis se poser la question de l'objectif pour l'animal (les actes vétérinaires et la prescription sont-ils destinés à guérir, empêcher une détérioration de l'état, diminuer une douleur...?). Attention, car le but d'une étude n'est pas toujours le but que le clinicien recherche pour l'animal.

Une fois la question formulée, nous nous intéressons au type de la question : est-ce une question d'étiologie, de pronostic, de diagnostic, de thérapeutique, de prévention, de réduction des coûts ou de qualité de vie ? Connaître le type de la question permet de s'orienter vers le type d'études à rechercher (ROBERTSON, 2007).

I.4. Étape 2 : Recherche d'articles pertinents dans la littérature

La première étape consiste à identifier les mots clefs. Lorsque l'on a utilisé la méthode PICO à l'étape 1, les mots clefs correspondent aux mots donnés pour chaque initiale.

Il existe plusieurs bases de données disponibles. D'après MURPHY (2007) deux bases sont, aujourd'hui, très intéressantes car elles recouvrent un grand nombre de références :

- **CAB Direct** est la base de données la plus complète aujourd'hui pour la médecine vétérinaire. Elle offre un large choix de références et résumés de la littérature vétérinaire. Certaines références remontent à 1910. Sa grande force est une couverture internationale de la médecine vétérinaire. Cependant une souscription financière est nécessaire pour accéder à cette base de données.
- **Pubmed** constitue la base de choix pour les vétérinaires et les médecins. En effet, elle est en libre accès sur Internet et recouvre de nombreuses références dans tous les domaines de la Médecine. Environ 80 journaux vétérinaires sont accessibles dans Pubmed. L'inconvénient par rapport à CAB Direct est la couverture des publications dans les journaux uniquement. Pubmed ne donne pas de références d'ouvrages, de thèses ou de rapports annuels comme le fait CAB Direct. L'avantage de Pubmed est l'existence d'une plateforme de traduction des rubriques médicales (MeSH) qui réduit la nécessité de rentrer plusieurs termes décrivant le même concept. Même si les fonctions de recherche peuvent manquer de sensibilité ou de spécificité, Pubmed est un moteur de recherche de grande valeur pour les vétérinaires.
- D'autres bases de données peuvent être consultées comme AGRICOLA, IVIS et CONSULTANT.

Dans l'idéal, il faut consulter plusieurs bases de données car une seule ne contient pas toutes les informations concernant une affection donnée. En pratique ce n'est pas toujours réalisable car certaines bases de données sont payantes. De plus, en médecine vétérinaire, il n'y a que peu de bases de données (Université de Liège, 2002).

SCHMIDT (2007) explique que deux problèmes peuvent se produire lors de la recherche bibliographique :

- Si les mots clefs sont trop restrictifs, certaines preuves peuvent ne pas être repérées. Pour limiter ce risque, il faut recommencer la recherche avec des synonymes, d'autres mots clefs ou envisager d'élargir le champ de la recherche pour identifier les sources manquantes.
- Le résultat peut donner un nombre trop important de sources lors de la recherche initiale. Il faut alors restreindre le champ d'investigation et recommencer la recherche.

Il faut avoir conscience que de nombreuses répétitions de la recherche en modifiant les mots clefs seront nécessaires pour obtenir le maximum de sources. Notamment, l'emploi de synonymes pour les bases autres que Pubmed (et parfois même sur celle-ci) sera nécessaire. Il faudra se familiariser avec la base de recherche pour être le plus efficace en obtenant le meilleur résultat. Cette familiarisation demande de passer du temps à utiliser ce moteur de recherche et de comprendre son fonctionnement. Malgré l'expérience et la pratique de la méthode, il faudra toujours répéter de nombreuses fois la recherche.

I.5. Étape 3 : Évaluation systématique de la validité et de l'intérêt des résultats et extraction des preuves

Chaque source devra être analysée individuellement et minutieusement pour déterminer la pertinence et la validité des preuves. Les sources trouvées peuvent être classées en fonction du type d'étude à l'aide de la pyramide des preuves données sur la figure 2.

Figure 2 : Pyramide des preuves d'après HOLMES (2007)



HOLMES (2007) nous rappelle qu'il est toutefois important de ne pas oublier que des articles peuvent être publiés avec des titres trompeurs (par exemple des études de cohorte indiquant dans leur titre «essais contrôlés randomisés»).

Au sein d'une même catégorie, les différentes sources seront classées en analysant : l'épidémiologie clinique, le plan de l'étude, les différents biais et les conclusions statistiques. Ces analyses devront être effectuées systématiquement pour chaque source. Une lecture attentive et une évaluation de la méthodologie révélera les forces et les faiblesses de l'étude.

Les principaux biais que l'on peut retrouver sont (Université de Liège, 2002 ; DESQUILBET, 2010) :

- Les biais de sélection : la constitution de l'échantillon dépend de l'intervention et de la maladie étudiées (les sujets exposés / malades ont, par voie de conséquence, une probabilité différente d'être inclus dans l'étude que les sujets non exposés) ;
- Les biais dans le suivi de l'échantillon : différences dans le suivi du groupe traité et du groupe contrôle au cours de l'essai qui dépend de l'intervention étudiée ;
- Les biais de confusion : liés au défaut de prise en compte de variables liées en même temps à l'intervention et à la maladie ;
- Les biais de classement : l'erreur de classement d'un sujet considéré comme exposé (donc, ici, traité) alors qu'il ne l'est pas, ou considéré comme malade (ou guéri) alors qu'il ne l'est pas, et vice et versa.

La personne qui traitera ces données devra essayer de repérer ces biais et vérifier qu'ils ont bien été pris en compte lors de la conception de l'étude et/ou de l'analyse statistique.

Il faudra également prendre en compte les erreurs aléatoires qui sont liées entre autres aux fluctuations d'échantillonnage. Elles sont dues au fait qu'une même étude menée sur un autre échantillon ne donnera pas le même résultat du fait de la variation intrinsèque de l'échantillon due au hasard. Il faudra donc vérifier que l'analyse statistique a, dans son interprétation, bien pris en compte le fait qu'il puisse exister des fluctuations d'échantillonnage.

Une méthode de classification des études propre à chacun devra être définie. Elle permettra de donner un niveau de qualité à la preuve. Un exemple de classification est donné par OLIVRY et MUELLER (2003) dans le tableau 1.

Tableau 1 : Exemple de méthodologie de classification des études d'après OLIVRY et MUELLER (2003)

En fonction de la qualité méthodologique de l'étude	Étude contrôlée randomisée en aveugle	A
	Étude contrôlée sans randomisation ou sans aveugle	B
	Étude ouverte non contrôlée	C
	Série de cas, étude descriptive	D
En fonction du nombre de sujets inclus dans l'étude	> 50 sujets par groupe	1
	Entre 20 et 50 sujets par groupe	2
	Entre 10 et 19 sujets par groupe	3
	< 10 sujets par groupe	4

L'EBVM ne se cantonne pas à des essais contrôlés randomisés ou des méta-analyses. La preuve recherchée peut venir d'études classées plus bas dans la pyramide, en fonction du thème de la recherche (pronostic, opération, traitement...). Cependant, lors de questions à propos d'un traitement, il faut tout de même exclure les approches non expérimentales qui peuvent conduire à de fausses conclusions.

Une fois ce travail effectué, il faut rapporter chaque preuve à la question posée à l'étape 1. Pour n'oublier aucune étape, il existe des acronymes comme RAAMbo (Université de Liège, 2002):

- **R** : Quelle population est représentée dans l'étude ? Cette population représente-t-elle l'animal présenté en consultation ?
- **A** : Concernant l'intervention, comment sont répartis les animaux en différents groupes ? Y a-t-il eu tirage au sort ? Une stratification ?...
- **A** : Les animaux qui ont commencé l'étude sont-ils bien tous comptés à la fin de l'étude ? Si ce n'est pas le cas, l'auteur a-t-il expliqué ce qu'il est advenu des autres animaux ?
- **M** : Les mesures finales ont-elles été réalisées objectivement ? Les mesures ont-elles été réalisées en double aveugle ?

Le principe à retenir : l'étude doit suivre un protocole comparable en tout point au cas de notre patient (même population, même intervention, même éléments de comparaison, les conclusions sont-elles applicables dans notre cas ?).

I.6. Étape 4 : Intégration de ces preuves à la pratique courante

Il s'agit d'intégrer la preuve obtenue à la pratique, c'est-à-dire, à nos compétences cliniques, aux besoins du patient et aux préférences du client pour décider quel est le meilleur plan d'action.

I.7. Étape 5 : Évaluation de l'efficacité dans la réalisation des 4 étapes précédentes, recherche de moyens d'amélioration et analyse de l'évolution clinique

Deux points doivent être évalués : les résultats obtenus sont-ils cohérents avec ce que l'on attendait ? Les étapes de la recherche ont-elles été menées correctement ?

I.7.a. Analyse des résultats obtenus

Est-ce que la mise en place de cette méthode a permis d'obtenir des résultats satisfaisants pour le patient? Si ce n'est pas le cas il faudra se demander en quoi ils diffèrent de ce que l'on attendait. Tous les résultats obtenus viennent enrichir notre expérience personnelle et pourront, éventuellement, donner lieu à une publication qui viendra compléter la bibliographie, même s'il s'agit de rapport de cas.

I.7.b. Évaluation de la démarche de recherche

La seconde étape constitue une démarche individuelle, elle repose sur une auto-évaluation. Il faut alors reprendre chaque étape et réfléchir aux défauts de cette recherche. Elle permettra de mettre en évidence les points à améliorer lors de la prochaine recherche.

I.8. Intérêts, critiques et limites de l'EBVM

I.8.a. Intérêts de l'EBVM

Cette méthode permet de tenir les cliniciens au courant des avancées dans tous les domaines de la médecine vétérinaire. C'est une bonne méthode pour mettre à jour ses connaissances. Elle permet également de faire les choix les plus éclairés pour l'animal présenté en consultation. Elle est grandement facilitée aujourd'hui par l'utilisation d'Internet grâce auquel nous pouvons accéder à de nombreuses sources facilement.

Il faut tenir compte également des renseignements qu'obtiennent les propriétaires librement sur Internet. Certains arriveront avec une idée bien claire du traitement adapté pour leur animal. Il faudra donc défendre son choix thérapeutique ou son option diagnostique. Cette démarche de EBVM permet de connaître les points forts du traitement ou du test que nous proposons et de le défendre au mieux auprès des propriétaires (Université de Liège, 2002).

I.8.b. Critiques de l'EBVM

Tout comme la médecine factuelle fait polémique dans le domaine de la médecine humaine, la médecine factuelle vétérinaire fait polémique en médecine vétérinaire.

La critique principale relève de la peur que la médecine ne devienne qu'une application de preuves, sans implication du cas individuel que le vétérinaire est en train d'examiner. Cette peur révèle une mauvaise compréhension du principe de l'EBVM. En effet, toute la démarche est fondée sur l'équilibre entre les preuves, l'expérience du clinicien et la volonté des propriétaires dans l'intérêt de l'animal. Cette démarche ne fait que compléter l'expérience clinique du vétérinaire. Son application sans tenir compte des particularités du patient ne conduira pas à des résultats satisfaisants.

I.8.c. Limites de la médecine factuelle vétérinaire (Université de Liège, 2002)

En médecine vétérinaire, le nombre d'études, notamment d'études systématiques, reste faible. Cela limite l'application de l'EBVM encore aujourd'hui. Nous acceptons donc comme preuves des articles qui auraient été écartés de l'analyse en médecine humaine. Il appartient alors au vétérinaire d'analyser ces preuves et de juger de leur valeur en connaissance des biais qu'elles comportent (HOLMES, 2007).

Certains sujets ne font que rarement l'objet d'études ; ils ne seront jamais soumis à l'EBVM car le nombre de références disponibles est trop faible.

La présence, chez un même patient, de multiples affections complique l'utilisation de l'EBVM. En effet, les conclusions des études peuvent être modifiées par la présence d'une autre affection concomitante.

La limite majeure de l'EBVM reste l'évolution temporelle des soins. En effet, une étude menée aujourd'hui, aussi rigoureuse soit-elle, sera peut-être complètement dépassée dans un avenir proche. Il faut donc renouveler sans cesse cette démarche y compris concernant un sujet déjà examiné quelques années auparavant. Il est alors facile de comprendre que la démarche de l'EBVM demande du temps dont les cliniciens ne disposent pas toujours.

Malgré tout, la médecine factuelle est une avancée notable pour la médecine vétérinaire. Elle permet de faire le point sur les données bibliographiques concernant un sujet précis pour l'appliquer à un cas posant problème. L'actualisation des connaissances est alors l'intérêt majeur de cette recherche.

II. TOXOCAROSE DU CHIEN ET DU CHAT

II.1. Position systématique des parasites responsables

Les deux parasites mis en cause lors de toxocarose sont des nématodes du genre *Toxocara*. L'espèce spécifique du chien est *Toxocara canis*, celle spécifique du chat est *Toxocara cati* (LEE *et al.*, 2010). Ils appartiennent à (BUSSIÉRAS et CHERMETTE, 1995) :

- **la classe des Nématodes** : helminthes cylindriques, non segmentés, pseudo-cœlomates présentant un tube digestif complet et des sexes séparés ;
- **la sous-classe Secernentea** : nématodes présentant des phasmides, un appareil excréteur normalement développé et les mâles présentent des papilles caudales nombreuses ;
- **l'ordre des Ascaridida** : nématodes présentant une bouche entourée de trois lèvres, les mâles sont dépourvus de bourse copulatrice et les adultes sont parasites du tube digestif. Ils présentent un cycle de développement homoxène ;
- **la famille des Toxocaridés** : nématodes de grande dimension présentant un œsophage avec un ventricule glandulaire postérieur sans dépression longitudinale, les mâles présentent deux spicules et sont dépourvus de ventouse précloacale. Les œufs ont une coque épaisse ;
- **au genre *Toxocara***.

Toxocara canis est un parasite intestinal très fréquent chez le chien. Il infeste à la fois les adultes et les chiots mais la prévalence est beaucoup plus élevée chez les chiens de moins de 2 ans (SPRENT et ENGLISH, 1958). L'infestation par *T. canis* peut être une cause de mortalité non négligeable chez les chiots. Le parasite est transmissible à l'Homme chez qui il est responsable d'un syndrome de *larva migrans* viscérale et oculaire chez l'enfant notamment.

Toxocara cati est un parasite intestinal très fréquent chez le chat. Il infeste principalement les chatons. Il est également responsable d'un syndrome de *Larva migrans* chez l'Homme (EPE, 2009).

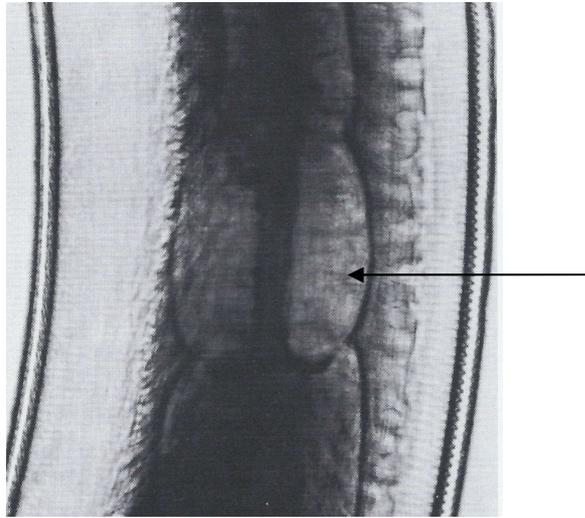
Toxascaris leonina est un parasite du tube digestif du chien et du chat. Il appartient à la famille des Ascarididés et présente de nombreuses similitudes avec les parasites du genre *Toxocara*. Certains éléments permettent de les différencier : la paroi des œufs de *T. leonina* est lisse, plus fine et la cellule contenue est plus claire et plus petite que celle qui est contenue dans les œufs de *Toxocara* (paroi ponctuée, épaisse et cellule marron). L'œsophage des adultes de *T. leonina* est simple et cylindrique, le cycle de développement ne présente pas de migration viscérale. L'infestation des carnivores se fait par voie orale (avec la consommation de proies, hôtes paraténiques).

II.2. Morphologie

Les caractéristiques morphologiques du genre *Toxocara* sont (BUSSIÉRAS et CHERMETTE, 1995) les suivantes :

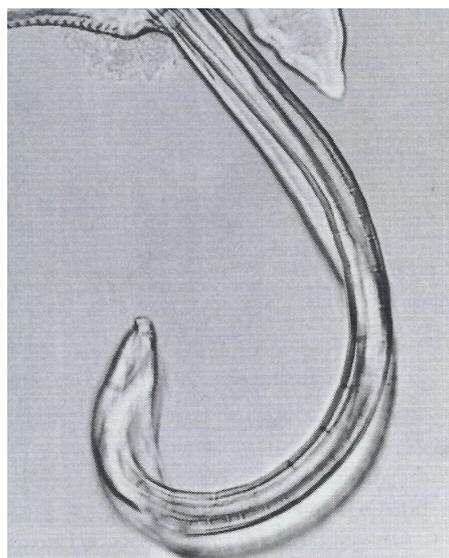
- longueur de 4 à 30 cm selon les espèces ;
- présence d'ailes céphaliques latérales à l'extrémité antérieure du corps. Elles sont grossièrement striées ;
- absence de lobes interlabiaux ;
- renflement léger de l'œsophage à sa partie postérieure (figure 3) ;
- absence de cæcum intestinal ;
- présence d'ailes caudales chez le mâle et prolongement de sa queue par un appendice digitiforme (figure 4) ;
- présence de spicules subégaux ;
- les œufs sont globuleux à coque épaisse, à surface alvéolée. Ils renferment une cellule de couleur sombre. Ils mesurent de 65 à 85 µm selon les espèces et évoluent dans le milieu extérieur pour former une larve infestante en 10 à 15 jours dans des conditions favorables de température et d'humidité.

Figure 3 : Renflement en partie caudale de l'œsophage chez *Toxocara* (BOWMAN, 2009)



BOWMAN DD. (2009) *Georgis' parasitology for veterinarians*. 9thed. Saint Louis : Saunders Elsevier, 451p.
Le renflement de l'œsophage est indiqué par la flèche noire sur la photographie. Au dessus, on peut voir l'œsophage de taille normale et au dessous l'intestin (x108)

Figure 4 : Appendice digitiforme du mâle du genre *Toxocara* prolongeant la queue (BOWMAN, 2009) (x 108)



BOWMAN DD. (2009) *Georgis' parasitology for veterinarians*. 9thed. Saint Louis : Saunders Elsevier, 451p.

Toxocara canis

Les caractéristiques morphologiques de l'espèce *Toxocara canis* sont (BUSSIÉRAS et CHERMETTE, 1995) les suivantes :

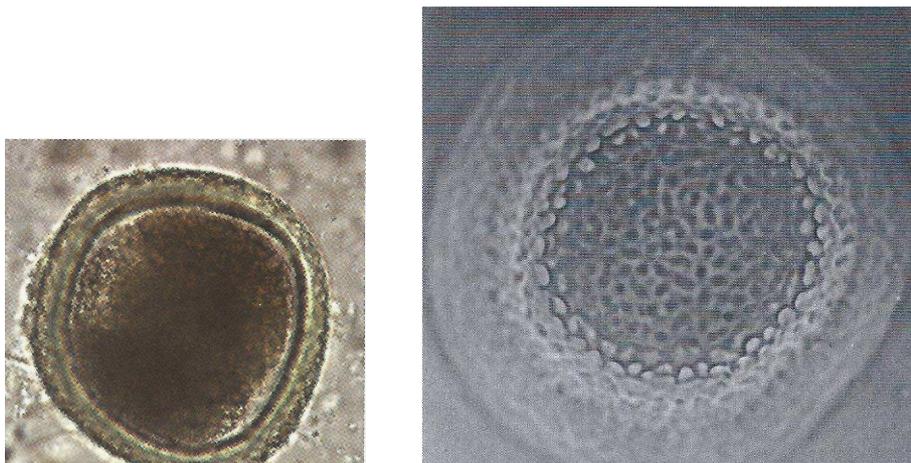
- longueur de 5 à 12 cm et couleur blanchâtre (figure 5) ;
- incurvation du corps en S ;
- présence d'ailes céphaliques longues, étroites, élargies progressivement en arrière et effilées vers l'avant (en fer de lance) ;
- présence de spicules mesurant 750 à 900 μm ;
- œufs sub-globuleux mesurant 78 à 90 μm , à coque épaisse et alvéolée. Lors de leur émission, ils renferment une seule cellule marron foncé remplissant la quasi-totalité de l'œuf (figure 6) ;
- larve épaisse (>18 μm de diamètre).

Figure 5 : *Toxocara canis* adultes dans l'intestin du chien à l'autopsie (BOWMAN, 2009)



BOWMAN DD. (2009) *Georgis' parasitology for veterinarians*. 9thed. Saint Louis : Saunders Elsevier, 451p.

Figure 6 : Aspect de l'œuf de *Toxocara canis* (BOWMAN, 2009)



BOWMAN DD. (2009) *Georgis' parasitology for veterinarians*. 9thed. Saint Louis : Saunders Elsevier, 451p.

Œuf de *Toxocara canis* en microscopie optique à Gauche (x 400), en microscopie à balayage à droite (x 660). A gauche : visualisation de l'unique cellule colorée en marron entourée par une coque épaisse et alvéolée de manière homogène. A droite : visualisation de la coque alvéolée.

Toxocara cati

Les caractéristiques morphologiques de l'espèce *Toxocara cati* sont (BUSSIÉRAS et CHERMETTE, 1995) les suivantes :

- longueur 3 à 10 cm et couleur blanchâtre (figure 7) ;
- présence d'ailes céphaliques courtes, étroites en avant et très élargies en arrière (aspect de flèche)(figure 8) ;
- présence de spicules très longs mesurant entre 1,7 et 1,9 mm ;
- œufs sub-globuleux de 65 à 75 μm , à coque ponctuée, relativement translucide (figure 9)
- larve mince (<17 μm de diamètre).

Figure 7 : Aspect des adultes de *Toxocara cati* dans l'intestin d'un chat à l'autopsie (BOWMAN, 2009)



BOWMAN DD. (2009) *Georgis' parasitology for veterinarians*. 9thed. Saint Louis : Saunders Elsevier, 451p.

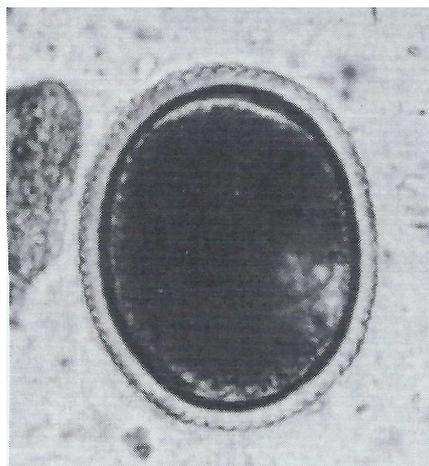
Figure 8 : Ailes cervicales de *Toxocara cati* (BOWMAN, 2009)



BOWMAN DD. (2009) *Georgis' parasitology for veterinarians*. 9thed. Saint Louis : Saunders Elsevier, 451p.

Figure 9 : Aspect de l'oeuf de *Toxocara cati* (BOWMAN, 2009)

La coque est ponctuée et une seule cellule colorée est présente.



BOWMAN DD. (2009) *Georgis' parasitology for veterinarians*. 9thed. Saint Louis : Saunders Elsevier, 451p.

II.3. Cycle de développement

Toxocara canis

Les modes d'infestation des chiens par *T. canis* sont multiples :

- ingestion d'œufs embryonnés provenant de l'environnement ;
- ingestion d'hôtes paraténiques infestés par des larves ;
- transmission de larves *in utero* de la chienne infestée aux chiots ;
- transmission par le lait maternel contenant des larves.

L'infestation par *T. canis* est majoritairement observée chez les chiots du fait, notamment, des nombreuses voies d'infestation possibles les concernant. Cependant, il ne faut pas oublier que les chiens adultes peuvent, également, être concernés par cette infestation. En effet, d'après BOWMAN (2009), BLAGBURN *et al.* ont montré en 1996 que plus de 5% des chiens âgés de plus de 7 ans sont infestés par *T. canis* (même si cette tranche d'âge est la moins touchée par les infestations parasitaires de façon générale). L'émission d'œufs reste plus faible chez les adultes, ils représentent donc une source moins importante de contamination de l'environnement.

Plusieurs schémas illustrent le cycle de développement (figures 10, 11, 12, 13 et 14).

Figure 10 : Les différents cycles de développement de *Toxocara canis* et *Toxocara cati*

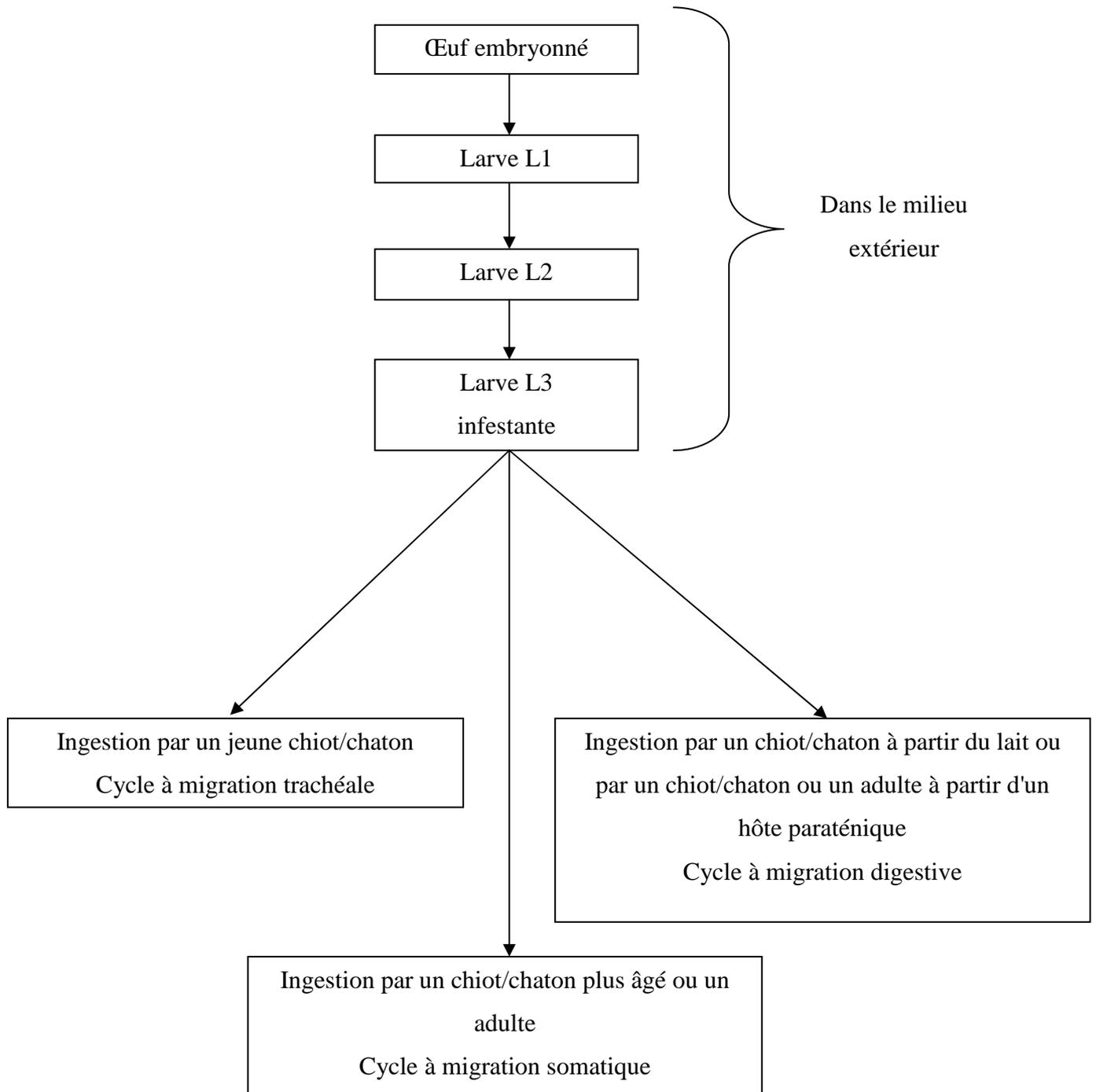


Figure 11 : Cycle à migration trachéale

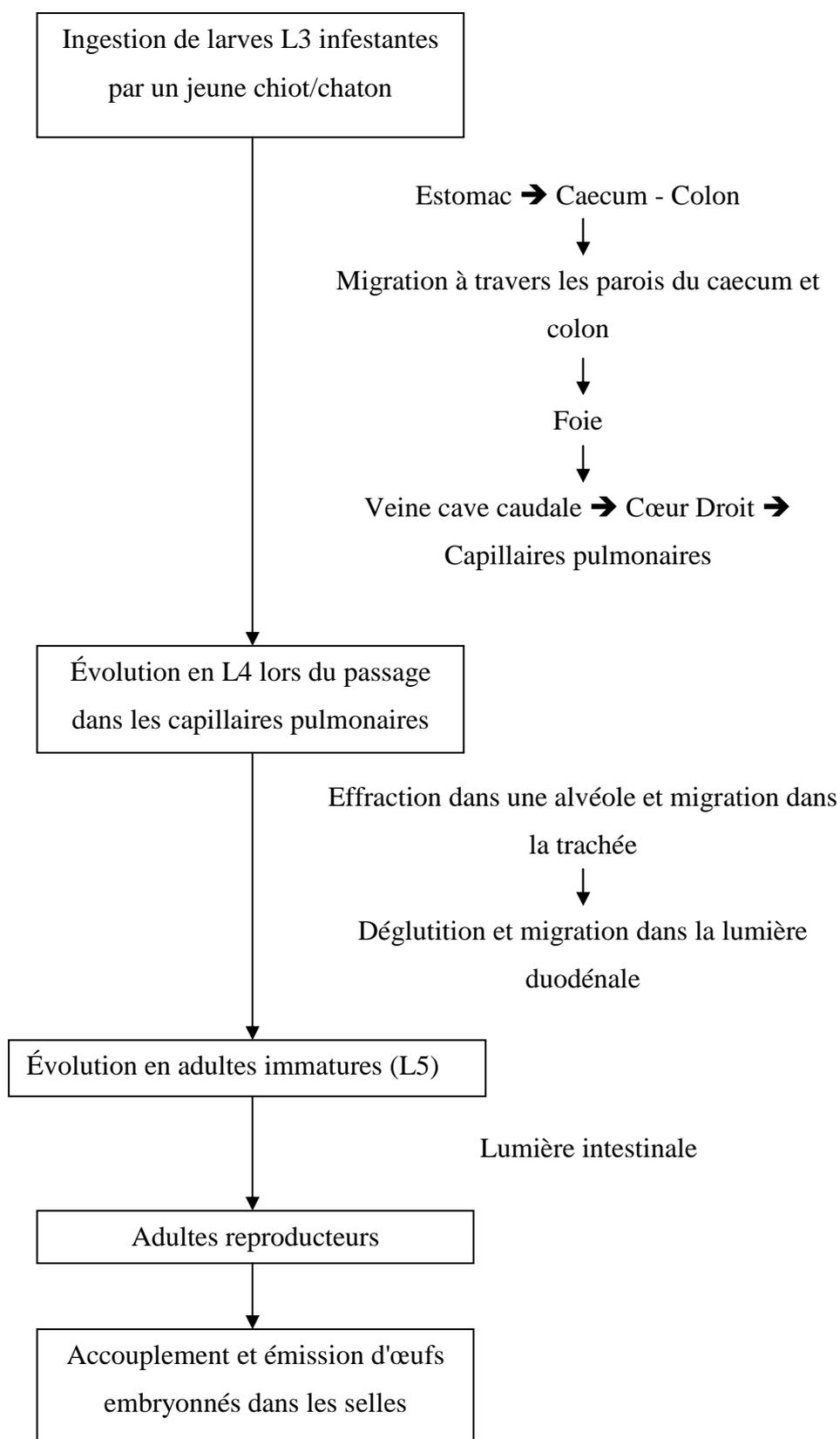


Figure 12 : Cycle à migration somatique

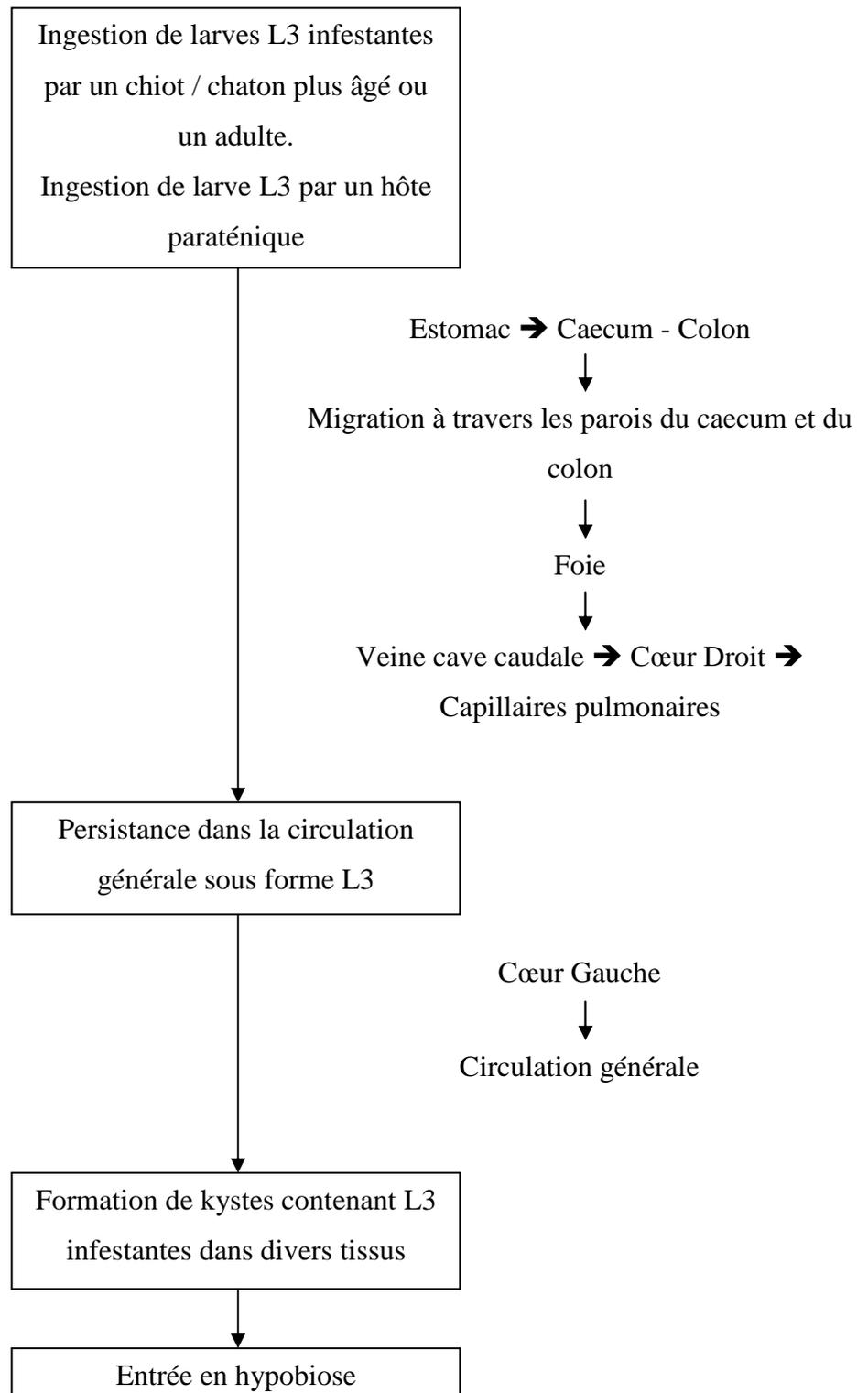


Figure 13 : Cycle à migration digestive

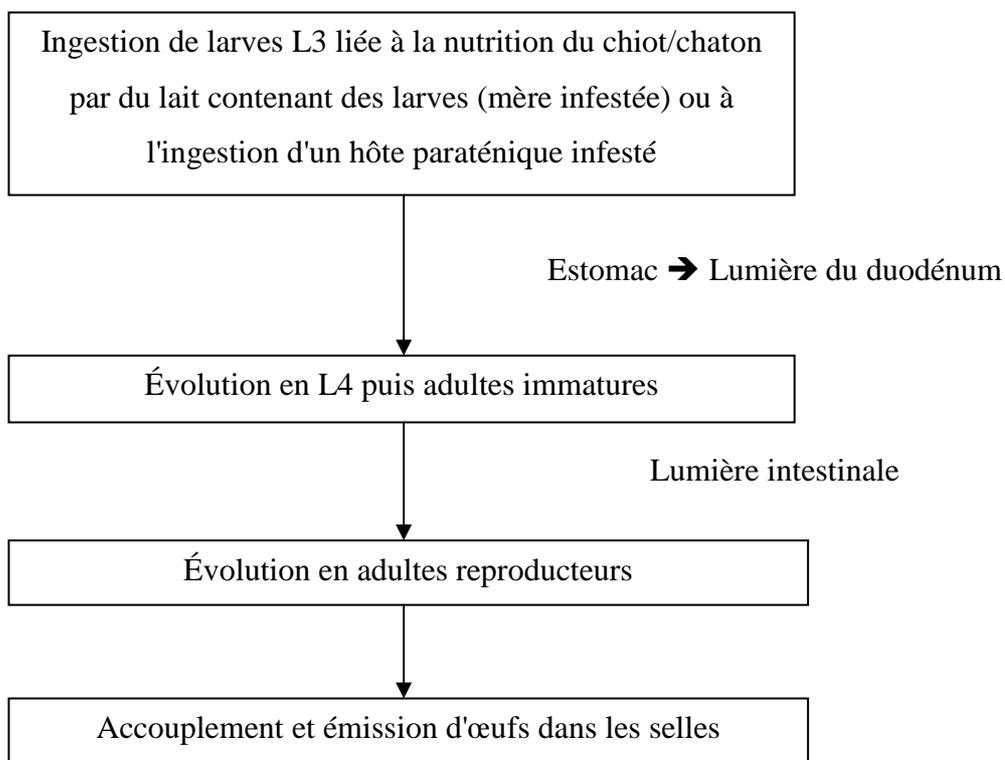
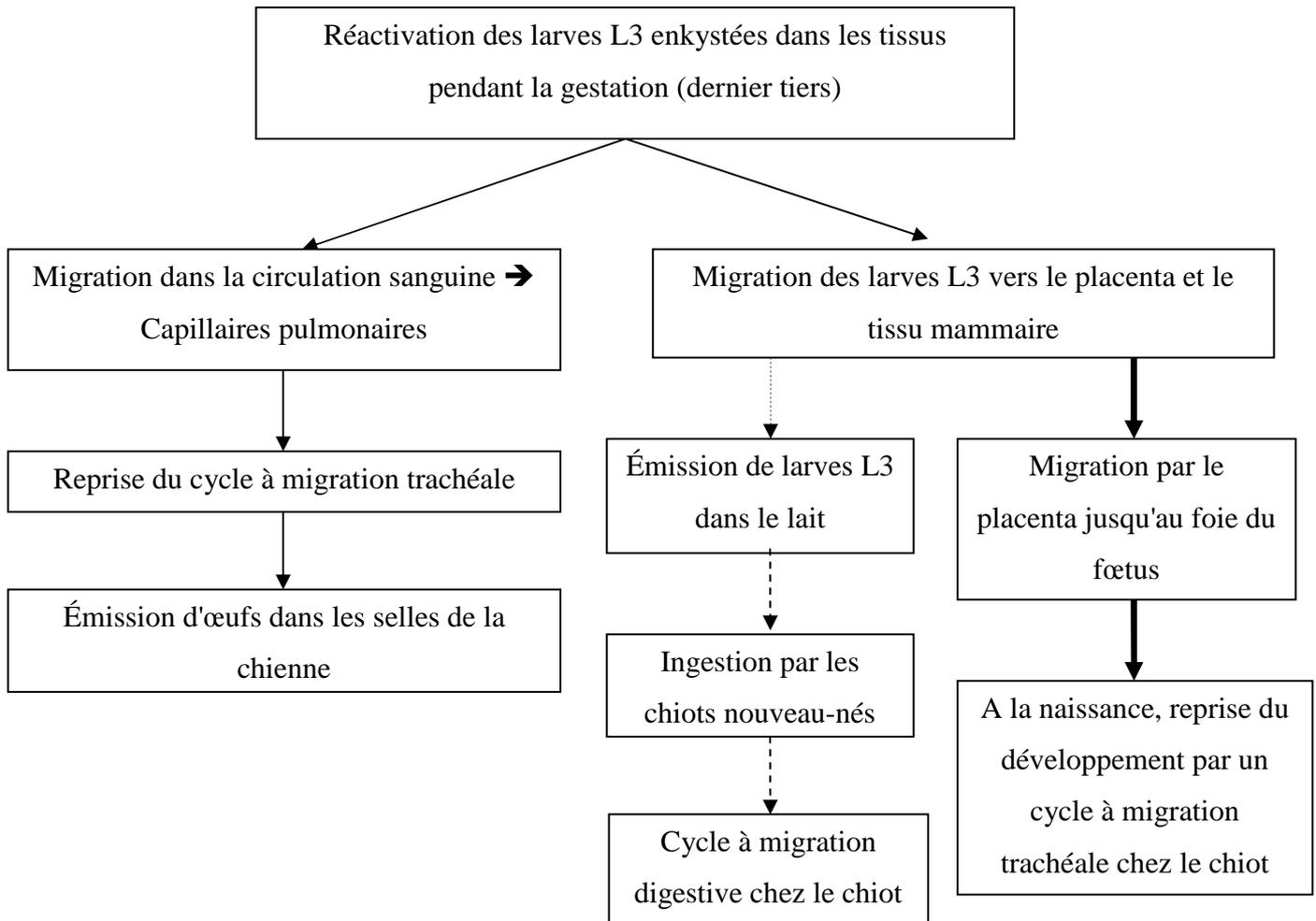


Figure 14 : Devenir des larves L3 en hypobiose chez la chienne



L'œuf évolue dans le milieu extérieur jusqu'au stade infestant L3 : à l'intérieur de l'œuf, l'unique cellule évolue jusqu'au stade larvaire L3 (SCHNIERDER *et al.*, 2011). La durée de cette phase dépend des conditions extérieures (notamment de la température, de l'humidité et de la teneur en oxygène (MORVILLIERS, 2002), elle durera de 3 semaines à quelques mois (SCHNIERDER *et al.*, 2011) (figure 10).

Les œufs sont ingérés par le chien. Les larves L3, libérées dans l'estomac, traversent la paroi de l'intestin pour atteindre les nœuds lymphatiques mésentériques (par les vaisseaux lymphatiques) puis le foie (par la veine porte). Elles vont ensuite migrer jusqu'aux capillaires pulmonaires en passant par la veine cave caudale, le cœur droit et les artères pulmonaires. Les larves migrent jusqu'à ce point en 24 à 36h en moyenne (SCHNIERDER *et al.*, 2011). Le moment de l'évolution en L4 n'est pas encore clairement établi. Il semble que dans la majorité des cas 24h à 96h après l'ingestion des œufs, les larves atteignent les poumons (MORVILLIERS, 2002 ; SCHNIERDER *et al.*, 2011). Elles pourront alors suivre deux voies en fonction de l'âge du chien (BOWMAN, 2009 ; EPE, 2009) :

- chez les chiots jusqu'à l'âge de quelques mois : les larves se logent temporairement dans les capillaires pulmonaires puis font effraction dans une alvéole pulmonaire. Elles remontent ensuite la trachée, le larynx, le pharynx puis sont dégluties dans l'œsophage. Elles atteignent alors la lumière du duodénum et deviennent adultes immatures (autrefois appelés L5) en 7 à 15 jours après l'ingestion d'œufs. Elles évoluent en adultes dans la lumière de l'intestin. On parle de cycle trachéal (MORVILLIERS, 2002 ; SCHNIERDER *et al.*, 2011 ; SPRENT et ENGLISH, 1958) (figure 11).

- chez les chiens plus âgés, les larves L3 ne font pas effraction dans l'alvéole pulmonaire et restent dans la circulation sanguine. Elles retournent alors au cœur gauche et sont renvoyées dans la circulation générale. Elles s'enkystent dans plusieurs tissus (muscles) et organes (reins, foie, système nerveux central...), les muscles squelettiques et les reins étant les plus fréquemment touchés (SCHNIERDER *et al.*, 2011). Elles rentrent en hypobiose et peuvent survivre plusieurs mois voire plusieurs années. C'est ce que l'on appelle le cycle somatique (MORVILLIERS, 2002 ; SPRENT et ENGLISH, 1958) (figure 12). Ce changement dans le cycle de développement de *T. canis* est lié au développement de l'immunité chez le chiot, ainsi qu'à l'acquisition d'une immunité acquise contre ce nématode. Cette immunité acquise est spécifique des formes larvaires L3 de *T. canis* (SCHNIERDER *et al.*, 2011). Des doutes existent aujourd'hui quant à l'influence du sexe de

l'animal sur la voie de développement suivi par *T. canis* (les migrations somatiques seraient plus fréquentes chez les femelles). De plus, le nombre d'œufs embryonnés ingérés conditionne la voie de développement des larves. En effet, un faible nombre d'œufs embryonnés favorise la formation d'adultes et l'émission d'œufs chez les chiens adultes car la quantité ingérée est trop faible pour stimuler le système immunitaire (SCHNIEDER *et al.*, 2011).

Devenir des larves entrées en hypobiose : chez un mâle, elles n'évoluent pas et finissent, le plus souvent, par mourir. En revanche, chez les femelles, elles ont un rôle très important pour la transmission du parasite aux chiots. En effet, lors du dernier tiers de la gestation, les larves vont reprendre leur migration. Les larves enkystées peuvent entraîner l'infestation des chiots de trois portées consécutives sans réinfestation de la mère (SCHNIEDER *et al.*, 2011).

Les larves vont alors suivre deux voies de développement :

- la première consiste à retourner aux poumons poursuivre la fin du cycle trachéal et induire la formation d'adultes dans les voies digestives et donc l'émission d'œufs dans les selles. Il semble que cette réactivation des larves L3 puisse être observée également après les chaleurs, même non suivies d'une gestation. Cette réactivation s'effectuerait toutefois dans une mesure limitée et serait liée au déficit immunitaire qui se produit pendant la gestation (SCHNIEDER *et al.*, 2011).

- dans la seconde, les larves L3 vont migrer dans les tissus pour rejoindre le placenta ou le tissu mammaire. Les larves ayant rejoint le placenta vont passer aux fœti et migrer dans les tissus fœtaux notamment le foie. Juste après la naissance des chiots, les larves reprendront leur migration, suivront le cycle, passeront dans les poumons comme décrit précédemment pour finir le cycle trachéal. Toutes les larves suivent le même trajet de migration mais des facteurs extérieurs influencent les moments où la migration se produit et la durée de chaque étape. On ne connaît pas encore ces facteurs. Il semble en revanche constant qu'entre 2 et 6 jours après la mise bas, des parasites soient observés dans l'intestin. Les larves ayant rejoint la mamelle pourront passer par le lait et suivre un développement direct dans les voies digestives des chiots (SCOTHORN *et al.*, 1965 ; LEE *et al.*, 2010) (figure 14).

Entre ces deux voies de contamination des chiots, la voie trans-placentaire est largement dominante. BURKE et ROBERSON (1985) ont montré que la voie trans-placentaire est à l'origine

de 98,5 % des contaminations des chiots, alors que la voie trans-mammaire n'est responsable que de 1,5 % des infestations (EPE, 2009).

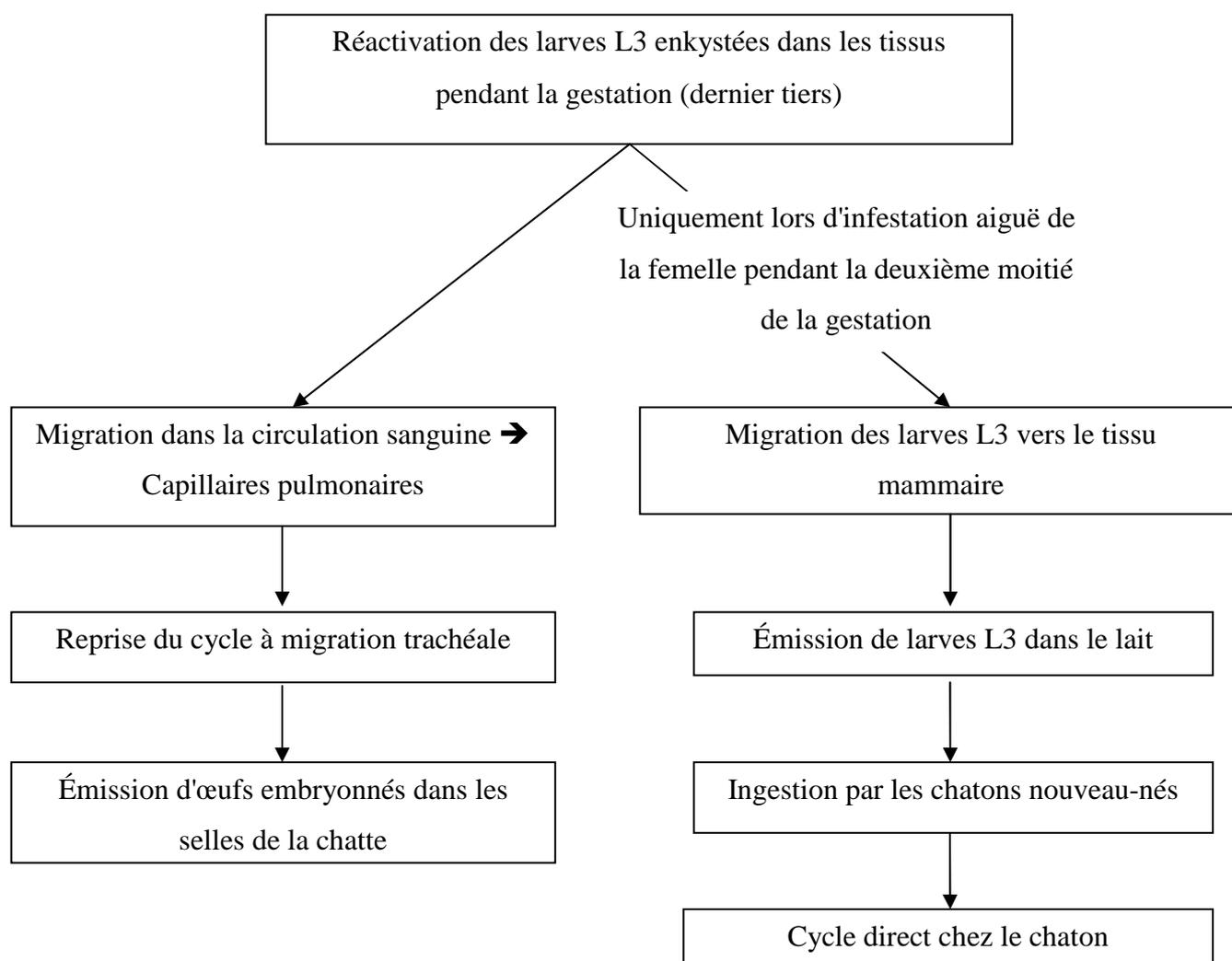
L'infestation d'hôtes paraténiques : les mammifères et autres animaux peuvent être infestés par ingestion d'œufs embryonnés. Les larves L3 suivront un cycle à migration somatique. Les larves resteront enkystées dans les tissus jusqu'à ce qu'un chien ingère cet animal. Elles seront réactivées et suivront soit un développement direct dans l'intestin soit une migration trachéale (BOWMAN, 2009 ; SCHNIEDER *et al.*, 2011) (Figure 12 et 13). On comprend ainsi que les proies des chiens, comme les rongeurs, sont souvent infestées par *T. canis*, mais tout animal peut être infesté, l'Homme ne faisant pas exception.

Toxocara cati

Les modes d'infestation par *T. cati* sont comparables à ceux de *T. canis*. La seule différence concerne la voie trans-placentaire qui n'existe pas pour *T. canis*. Les hôtes paraténiques représentent la source la plus importante de parasites pour les chats adultes (BOWMAN, 2009). Par conséquent, l'infestation par *T. cati* n'est pas rare chez les chats adultes qui ont accès à l'extérieur et qui peuvent chasser. (MORVILLIERS, 2002)

Le cycle de développement de *T. cati* étant très proche de celui de *T. canis*, les schémas le représentant sont très proches des schémas de *T. canis*. Les figures 10, 11, 12 et 13 (ci-dessus) sont communes aux deux espèces de parasites. La figure 15 expose le devenir des larves en hypobiose chez la chatte.

Figure 15 : Devenir des larves L3 en hypobiose chez la chatte



Les larves L3 en dormance chez les chattes sont donc réactivées pendant la gestation. SWERCZEK *et al.* (1971) ont montré que les larves se localisent dans le tissu mammaire et sont excrétées dans le lait uniquement. La transmission par voie lactogénique ne se réalise que lors d'infection aiguë de la chatte pendant la fin de gestation. Elle ne se produira pas en cas d'infection chronique (BOWMAN, 2009 ; EPE, 2009 ; LEE *et al.*, 2010). La contamination précoce des chatons se réalisera donc par cette voie majoritairement. Les larves sont excrétées durant les cinq premières semaines de lactation avec un pic lors de la deuxième semaine. Après leur ingestion par le lait, les larves évoluent directement dans l'intestin en L4, pré-adultes et adultes (l'évolution est

similaire lors d'ingestion de larves enkystées dans les tissus d'un hôte paraténique) (EPE, 2009 ; SWERCZEK *et al.*, 1971).

Le cycle à migration somatique est moins fréquent chez le chat. En effet, d'après EPE (2009), le nombre de larves retrouvées dans les tissus est faible et la migration viscérale est moins importante. On peut expliquer cette particularité par le fait que la principale voie d'infestation des animaux plus âgés est l'ingestion d'hôtes paraténiques (et, dans ce cas, il n'y a pas de migration somatique). Le second mode d'infestation est l'ingestion d'œufs embryonnés (lors de la toilette notamment). Dans ce cas, les larves L3 suivent préférentiellement un cycle à migration trachéale. Mais on retrouve tout de même quelques larves enkystées (EPE, 2009 ; MORVILLIERS, 2002).

II.4. Signes cliniques

Lors de toxocarose larvaire chez le chien :

Le plus souvent, il n'y a pas de signe clinique lors de la migration larvaire. Les signes cliniques parfois observés sont liés à la migration larvaire dans les poumons. Les signes pulmonaires sont dus aux dégâts causés par la migration larvaire et à la réaction inflammatoire associée.

Juste après la naissance des chiots, une toxocarose aiguë caractérisée par une pneumonie peut se produire. Les chiots meurent alors en quelques semaines.

A partir de 2 à 3 semaines d'âge, les chiots ne manifestent souvent que de la toux et de la tachypnée. Ces signes respiratoires ne sont observés que jusqu'à l'âge de 6 semaines (BOWMAN, 2009 ; EPE, 2009).

Chez l'adulte, lors de la reprise d'activité des larves L3, des troubles de la reproduction peuvent être observés chez la chienne avec un risque de mortinatalité. Une atteinte oculaire est également possible avec l'apparition de granulomes rétinien contenant les larves L3 (BUSSIÉRAS et CHERMETTE, 1995).

Lors de toxocarose imaginaire chez le chien

Des signes cliniques liés à la présence de vers adultes sont observés à partir de l'âge de trois semaines. Il s'agit principalement de troubles digestifs et des conséquences de ces atteintes digestives.

Chez les chiots (BOURDOISEAU, 2000 ; BOWMAN, 2009 ; EPE, 2009) :

- un mauvais état général,
- un amaigrissement,
- une distension abdominale et des borborygmes,
- un retard de croissance ,
- un appétit capricieux et du pica,
- des vomissements,
- une alternance de diarrhée et constipation,
- plus rarement, une dermatite érythémateuse et prurigineuse.

Chez le chiot plus âgé, des troubles de la croissance notamment des déformations osseuses et un défaut d'aplomb peuvent être observés.

Des parasites adultes peuvent être rejetés dans les vomissements ou la diarrhée. La mort du chiot peut survenir lors de rupture ou d'obstruction intestinale ou, plus rarement, lors d'obstruction des canaux pancréatiques et biliaires. Les nématodes adultes peuvent également migrer par le canal pancréatique et perforer le parenchyme hépatique pour arriver dans la cavité abdominale. Il s'ensuit alors une péritonite généralisée et incurable amplifiée si les femelles continuent à produire des œufs dans la cavité péritonéale (SCHNIEDER *et al.*, 2011).

Chez l'adulte, la toxocarose est le plus souvent asymptomatique. Quelques troubles digestifs sont parfois rapportés.

Lors de toxocarose chez le chat

Il n'y a pas de distinction dans la littérature entre les signes cliniques liés à la migration larvaire et ceux liés à la présence de *T. cati* adultes. Toutefois, il n'est pas rapporté de signes respiratoires, nous pouvons alors penser que la toxocarose larvaire du chat est le plus souvent asymptomatique. Lorsque des signes cliniques sont rapportés, ils sont similaires à ceux observés chez les chiens.

Les signes cliniques observés lors de toxocarose féline imaginaire sont (EPE, 2009 ; MORVILIERS, 2002) :

- un retard de croissance,
- un mauvais état général (amaigrissement, poils piqué, peau sèche...),
- une alternance de diarrhée et constipation,
- des vomissements,
- une douleur abdominale et des ballonnements,
- une déshydratation et une anorexie.

Dans de rares cas une ascaridose nerveuse est observée, associée à la migration des larves dans le système nerveux.

Au même titre que chez le chien, la mort peut survenir à la suite d'une déchirure intestinale ou d'une obstruction intestinale. De même, une obstruction des voies pancréatiques et/ou biliaires est possible mais rare.

II.5. Lésions

Lors de toxocaroses canines et félines, les lésions les plus couramment observées sont situées dans le foie. Il s'agit d'une hépatite interstitielle évoluant dans un premier temps en foyers hémorragiques puis en fibrose sous forme de taches blanchâtres à contours plus ou moins étoilés. Ces taches correspondent à des zones de nécrose autour des larves (BUSSIÉRAS et CHERMETTE, 1995; MORVILLIERS, 2002).

Dans les poumons, il s'agit de lésions hémorragiques, d'infiltrats cellulaires ou de granulomes éosinophiliques. Les infiltrats cellulaires sont plus condensés autour des vaisseaux sanguins et des bronchioles. Les lésions en taches blanchâtres peuvent également être visualisées.

D'autres organes peuvent être touchés comme les reins, les muscles... Ils présenteront principalement des signes d'infiltration éosinophile (BUSSIÉRAS et CHERMETTE, 1995; MORVILLIERS, 2002).

II.6. Diagnostic

Le diagnostic de toxocarose larvaire est complexe car ni les œufs ni les parasites adultes ne peuvent être détectés. La mise en évidence d'une éosinophilie sanguine peut orienter le diagnostic mais n'est pas spécifique d'une migration larvaire. Le seul examen de certitude consiste en une analyse histologique. Cependant, du vivant de l'animal, cet examen n'est jamais réalisé.

Le diagnostic de toxocarose imaginale est plus simple. Les signes digestifs et l'épidémiologie sont évocateurs mais restent toutefois peu spécifiques. Le diagnostic est aisé lors de rejet de nématodes dans les selles ou les vomissements. L'observation microscopique des nématodes permet l'identification de l'espèce en cause. Une analyse coprologique doit être effectuée. Celle-ci permet la mise en évidence des œufs caractéristiques du genre *Toxocara* (BOURDOISEAU, 2000 ; BUSSIÉRAS et CHERMETTE, 1995).

II.7. Traitements

Pour lutter contre *Toxocara canis*

De multiples molécules sont utilisables pour le traitement de la toxocarose du chiot (partie 2, IV et annexe 1). Aujourd'hui il existe de multiples recommandations concernant le traitement de la toxocarose du chien sans accord précis sur un protocole particulier (BOWMAN, 2009 ; Guide de bonnes pratiques n°1, 2007).

Pour certains auteurs, le traitement devrait être effectué toutes les 2 semaines jusqu'à l'âge de 8 semaines. Toutefois d'autres études recommandent un traitement jusqu'à l'âge de 12 semaines (BOWMAN, 2009). Le renouvellement du traitement toutes les deux semaines est nécessaire à cause du passage des larves dans le lait jusqu'au 32^{ième} jour de lactation au moins. Il semblerait qu'il soit nécessaire de commencer le traitement dès l'âge de 2 semaines (HERD, 1979).

La chienne représente le réservoir d'infestation le plus important pour ses chiots. Il a pu être également observé chez la chienne des infestations avec émission d'œufs à environ un mois post-partum. La chienne s'infeste en nettoyant le nid, elle ingère des larves L3 qui n'ont pas migré chez le chiot et qui ont donc été excrétées intactes. Elles se transformeront directement en L4 dans l'intestin de la mère. Il ne faudra donc pas négliger le traitement de la chienne. L'environnement durant le post-partum ne contient que peu d'œufs jusqu'à 3 semaines post-partum. C'est donc pendant ces 3 semaines qu'il faudra appliquer le traitement pour plus d'efficacité (BOWMAN, 2009).

Du fait d'un métabolisme très réduit, les larves enkystées sont peu sensibles aux anthelminthiques. L'activité de certaines molécules sur les larves en migration est connue mais aucun traitement n'est spécifiquement indiqué dans le cas de toxocarose larvaire. La prophylaxie sera, dans tous les cas, extrêmement importante.

Pour lutter contre *Toxocara cati*

Le fait que les chatons ne sont pas infestés par voie trans-placentaire et peu infestés par voie trans-mammaire signifie que le traitement des très jeunes chatons est moins important que dans le cas des chiots (BOWMAN, 2009).

Le nombre de molécules disponibles et efficaces contre la toxocarose du chat est légèrement moins élevé que chez le chien.

On ne trouve pas dans la littérature de traitement spécifique recommandé dans le cas de toxocarose larvaire chez le chat.

II.8. Risque zoonotique lié à *Toxocara canis* et *T. cati*

La première description de la toxocarose humaine date des années 1950. Pendant longtemps cette parasitose a été considérée comme une maladie pédiatrique rare. Il s'avère aujourd'hui que la toxocarose est probablement l'helminthose la plus fréquente dans les pays industrialisés. Ceci s'explique par le nombre de plus en plus important de carnivores domestiques dans ces pays et par la faible spécificité d'hôte des larves de *Toxocara* (MAGNAVAL, 2001). Comme nous l'avons dit précédemment, les deux espèces *T. canis* et *T. cati* sont des agents de zoonose.

La principale voie de contamination des humains est l'ingestion de terre ou de sable; ces derniers étant contaminés par des œufs embryonnés de *Toxocara*. Les populations vivant en milieu rural sont donc considérées comme plus "à risque" que celles vivant en milieu urbain. Les enfants présentent un risque accru de contamination par les comportements d'ingestion de terre, de sable ou de poils qu'ils peuvent présenter. D'après LEE *et al.* (2010), le pelage des carnivores domestiques représente une autre source de contamination pour l'homme. En effet, il semble que les chiens et chats infestés portent un nombre important d'œufs dans leur pelage, dont une partie est embryonnée. Les œufs nécessitent un temps de maturation (au minimum 9 jours) mais en restant sur les poils, ils peuvent être à l'origine d'une infestation (SCHNIEDER *et al.*, 2011). L'ingestion est possible quand on ne se lave pas les mains après avoir caressé un animal. Malgré tout, des enquêtes montrent que les propriétaires ne sont pas plus "à risque" que des personnes vivant en milieu rural par exemple (LEE *et al.*, 2010). Une infestation chronique peut être associée à une hygiène personnelle insuffisante ou à la consommation de légumes ou de fruits ayant poussé sur une terre contaminée

par les excréments de chat. De manière plus anecdotique, l'homme peut s'infester par absorption de larves de *Toxocara* contenues dans les abats mal cuits de veau, d'agneau, de poulet ou de lapin voire d'escargots crus (LEE *et al.*, 2010 ; MAGNAVAL, 2001 ; PELLOUX et FAURE, 2004 ; ROMEU *et al.*, 1991).

La toxocarose est aujourd'hui une affection extrêmement courante dans le monde. De nombreux adultes sains sont, en fait, porteurs de cette affection.

Le syndrome de *larva migrans* correspond à la migration et à la persistance de larves d'helminthes dans les organes et les tissus, chez les humains comme chez les animaux. La migration suivie par les larves est similaire à celle observée lors d'infestation d'un hôte paraténique. Pour rappel, les œufs embryonnés, contenant une larve L3, éclosent dans l'intestin. Les larves migrent alors vers le foie puis vers le cœur et partent dans la circulation générale. Des larves enkystées ont été retrouvées dans de nombreux tissus comme le foie, les poumons, le cœur, les yeux et le cerveau. Les larves peuvent induire la formation de granulome, dans lesquels elles peuvent être détruites par l'organisme ou entrer en hypobiose (et survivre pendant des années). Les lésions observées sont similaires à celles décrites chez l'animal (MAGNAVAL, 2001).

- Classiquement, le syndrome de *larva migrans* viscérale atteint les enfants entre 2 et 7 ans. L'anamnèse révèle le plus souvent (mais pas toujours) de la géophagie et/ou une exposition à un chiot dans l'environnement proche (MAGNAVAL, 2001).

Les signes cliniques les plus fréquents sont une douleur abdominale, une diminution de l'appétit, de l'agitation, de la fièvre, de la toux, des râles, de l'asthme et une hépatomégalie. On trouve également une éosinophilie marquée, une leucocytose et une hyper-gammaglobulinémie (HOTEZ et WILKINS, 2009 ; MAGNAVAL, 2001 ; SMITH *et al.*, 2009).

- Le syndrome de *larva migrans* oculaire apparaît chez les enfants et les jeunes adultes. Le signe clinique le plus courant est la perte de vision progressive unilatérale parfois accompagnée de strabisme. La conséquence la plus grave de l'atteinte oculaire est la formation d'un granulome rétinien. Dans 50% des cas, il est situé sur la rétine périphérique et dans 25% des cas sur la macula (CARVALHO et ROCHA, 2011). Ces granulomes étirent la rétine et peuvent conduire à

un décollement de rétine (DESPOMMIER, 2003). Les examens oculaires révèlent souvent également une uvéite, une endophtalmie, une chorioretinite, une papillite et des masses inflammatoires dans le vitrée périphérique. Cette affection peut être subclinique et n'être détectée qu'au cours d'un examen de routine (CARVALHO et ROCHA, 2011 ; HOTEZ et WILKINS, 2009 ; MAGNAVAL, 2001 ; SMITH *et al.*, 2009).

- Des formes cliniques moins fréquentes ont également été décrites. Les adultes atteints présentaient de la faiblesse, des rougeurs cutanées, du prurit, des difficultés respiratoires et des douleurs abdominales. Ce syndrome a été dénommé « toxocarose commune de l'adulte » par MAGNAVAL *et al.* en 1996. Chez les enfants, il est possible d'observer de la fièvre, de l'anorexie, des céphalées, une douleur abdominale, des nausées, des vomissements, de la léthargie, des troubles du sommeil et du comportement, une pharyngite, une pneumonie, de la toux, des râles, des douleurs dans les membres, des lymphadénites cervicales et une hépatomégalie. Ce syndrome a été dénommé « toxocarose cachée ». Une migration dans le système nerveux central a également été décrite chez l'humain donnant une toxocarose neurologique avec des crises convulsives, des signes neuro-psychiatriques et une encéphalopathie (DESPOMMIER, 2003 ; HOTEZ et WILKINS, 2009 ; MAGNAVAL, 2001).

Il semble aujourd'hui que la forme clinique la plus courante de toxocarose humaine clinique soit la toxocarose « cachée ». Les formes les plus connues de *larva migrans* viscérale et de *larva migrans* oculaire sont moins fréquentes (HOTEZ et WILKINS, 2009 ; SMITH *et al.*, 2009).

Aucun traitement n'est clairement défini pour la toxocarose chez l'humain. Dans un article MAGNAVAL *et al.* (2001) reprennent, l'ensemble des revues systématiques effectuées jusqu'alors pour faire le point sur les traitements efficaces en médecine humaine. Le tableau 2 reprend les données de cet article.

**Tableau 2 : Efficacité de divers antiparasitaires lors de toxocarose humaine
(MAGANVAL *et al.*, 2001)**

Molécules	Posologie et durée du traitement	Pourcentage d'amélioration des signes clinique
Thiabendazole (MAGNAVAL <i>et</i> CHARLET, 1987) , (BASS <i>et al.</i> , 1987), (STÜRCHLER <i>et al.</i> , 1989)	25 à 50 mg.kg ⁻¹ pendant 3 à 7 j	50% à 53%
Mébéndazole (MAGNAVAL, 1995)	20 à 25 mg.kg ⁻¹ par jour pendant 3 semaines	70%
Albendazole (STÜRCHLER <i>et al.</i> , 1989)	10 mg.kg ⁻¹ par jour pendant 5 j	47%
Diéthylcarbamazine (MAGNAVAL, 1995)	3 à 4 mg.kg ⁻¹ par jour pendant 21 j	70%
Ivermectine (MAGANVAL, 1998)	Pas d'étude randomisée, 17 cas étudiés	40%

L'albendazole a longtemps été une molécule de référence pour le traitement des toxocaroses humaines. Aujourd'hui le mébéndazole et la diéthylcarbamazine semblent les molécules les plus intéressantes pour ce traitement. La diéthylcarbamazine présente un inconvénient : son usage sur un patient très affaibli peut être dangereux. Il semble que l'albendazole soit utilisé en première intention et, en cas d'échec, le mébéndazole ou la diéthylcarbamazine peuvent être mis en place (DESPOMMIER, 2003).

MAGNAVAL *et al.* (2001) précisent tout de même qu'un traitement anthelminthique ne doit pas toujours être envisagé en première intention. Les anthelminthiques doivent être utilisés lors de *larva migrans* viscérales. En revanche lors des toxocaroses communes, un traitement symptomatique peut être suffisant car les patients guérissent souvent spontanément. Dans ce cas, il

faudra garder à l'esprit que des rechutes sont possibles lors des migrations futures des larves (CARVALHO et ROCHA, 2011). Si ce traitement s'avère insuffisant, des anthelminthiques pourront être ajoutés. De même, lors de *larva migrans* oculaires, l'utilisation de corticoïdes en première intention sera préférée.

SMITH *et al.* (2009) rappellent toutefois que la médecine humaine manque d'études contrôlées randomisées pour évaluer l'efficacité de ces traitements à grande échelle. Ils suggèrent une standardisation des protocoles et la mise en place d'un score pour évaluer l'évolution clinique avec le traitement.

Il semble donc que la toxocarose ait une grande incidence, aussi bien en médecine humaine qu'en médecine vétérinaire. Dans les deux cas, l'infestation précoce des chiots et chatons reste la source principale de contamination (des animaux comme des humains) par la production massive d'œufs qui en résulte. Aussi bien en médecine humaine qu'en médecine vétérinaire, le manque d'études sur l'efficacité avérée des traitements fait qu'il n'existe pas de protocole thérapeutique standardisé.

III. LES ANTIPARASITAIRES UTILISÉS POUR LE TRAITEMENT DE LA TOXOCAROSE DU CHIEN ET DU CHAT

De nombreuses molécules peuvent être utilisées pour le traitement de la toxocarose du chien et du chat. Il en va de même pour la toxocarose larvaire car les molécules actives sur les formes adultes sont toutes testées sur les formes larvaires. Ce qui ne signifie pas pour autant qu'elles sont toutes actives sur les larves, d'où l'objet de l'étude de médecine factuelle qui suivra.

III.1. Benzimidazoles et probenzimidazoles

III.1.a. Introduction

Le thiabendazole est la première molécule de cette famille. Elle a été découverte en 1961 par MERCK, SHARP et DOHME. Depuis, de nombreuses autres molécules ont été commercialisées. Cette famille d'anthelminthiques a été introduite, à l'origine, pour le contrôle des nématodes gastro-intestinaux chez les animaux de rente (RIVIERE et PAPICH, 2009).

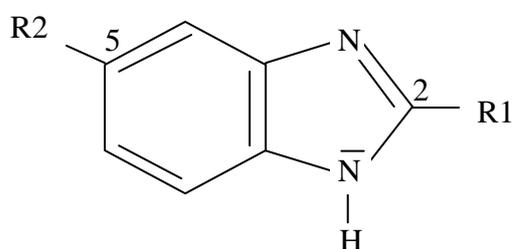
La découverte des benzimidazoles a permis une grande avancée pharmacologique en terme de spectre d'action, d'efficacité sur les formes immatures de nématodes et d'innocuité pour l'animal hôte. Malheureusement, depuis leur découverte, des résistances sont apparues notamment pour les molécules de première génération (RIVIERE et PAPICH, 2009).

Depuis la découverte du thiabendazole, des milliers de molécules ont été synthétisées et une trentaine a été commercialisée. Leur utilisation est possible chez l'animal et chez l'Homme.

III.1.b. Structure générale

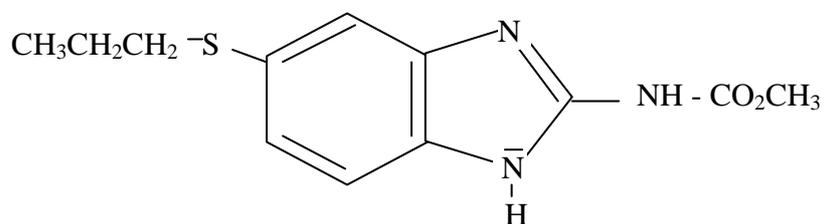
Les benzimidazoles présentent tous une structure bicyclique comprenant un noyau benzène associé à un hétérocycle imidazole. Un hétérocycle imidazole est composé de cinq chaînons dont 2 Azotes (figure 16).

Figure 16 : Noyau benzimidazole (ACHER, 1998)

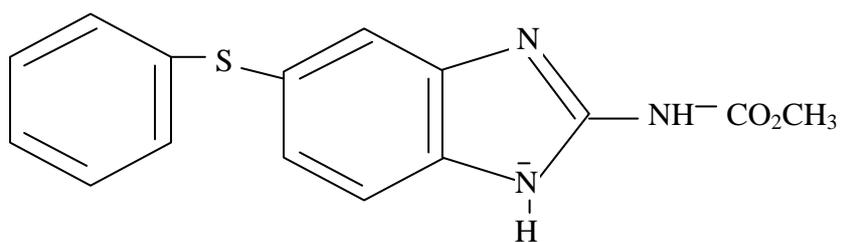


Les différentes molécules qui en dérivent proviennent de l'ajout sur les Carbones 2 ou 5 de divers substituants. La majorité des substitutions se réalisent sur C₅ par un groupement carbamate. Les produits sont alors dénommés les benzimidazoles méthylcarbammates. Dans ce cas, R1 est un groupement -NH-CO₂-CH₃ (MALANDAIN, 2002). Seul le thiabendazole et le cambendazole sont substitués par un groupement thiazole en C₂, ils sont donc dénommés les thiazolyls-benzimidazoles (ACHER, 1998). Les molécules testées chez les carnivores domestiques sont toutes des benzimidazoles méthylcarbammates. Il s'agit du fenbendazole, de l'albendazole, et de l'oxfenbendazole (figure 17).

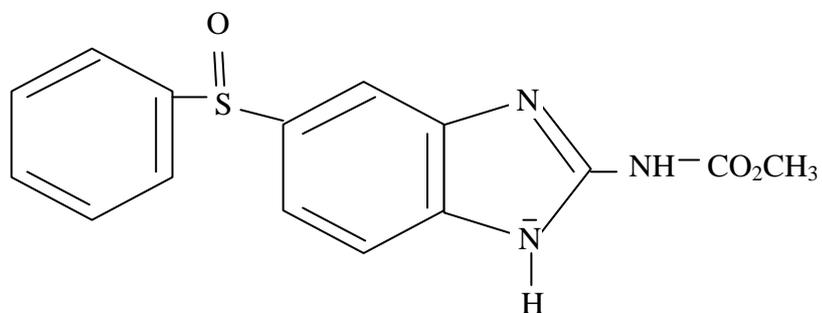
**Figure 17 : Formules chimiques du fenbendazole, de l'albendazole et de l'oxfendazole
(ACHER, 1998)**



Albendazole



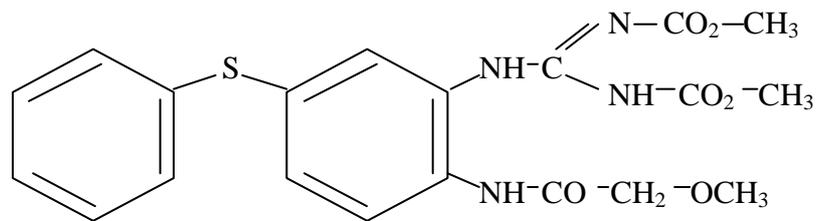
Fenbendazole



Oxfendazole

Les probenzimidazoles sont des prodrogues. Il s'agit de substances ne dérivant pas originellement du noyau benzimidazole qui sont converties métaboliquement par l'hôte en dérivés actifs du noyau benzimidazole. Trois molécules ont été commercialisées en France : le fébantel, le thiophanate et le nétobimin (RIVIERE et PAPICH, 2009). Seul le fébantel est utilisé chez les carnivores domestiques. Il s'agit d'une phénylguanidine qui sera convertie en fenbendazole lors de sa métabolisation (Mc KELLAR et SCOTT, 1990) (figure 18).

Figure 18 : Formule chimique du fébantel (Mc KELLAR et SCOTT, 1990)



III.1.c. Propriétés physiques et chimiques

Les benzimidazoles se présentent sous une forme cristalline (poudre blanche) pour la quasi-totalité des composés. Le fébantel est une poudre incolore (MALANDAIN, 2002).

Ils sont apolaires donc lipophiles et pratiquement insolubles dans l'eau. Les prodrogues permettent d'augmenter l'hydrosolubilité de ces composés. Les substituants n'apportent pas de propriétés chimiques mais peuvent modifier la solubilité des composants.

Le noyau possède une structure doublement aromatique, il est donc très stable. La fonction carbamate des benzimidazoles méthylcarbamates est, en revanche, facilement hydrolysable ce qui diminue leur stabilité (ACHER, 1998). La fonction basique la plus importante est portée par l'atome d'Azote en position 3 ($pK_a=7,8$). Les benzimidazoles sont des bases de force moyenne. On ne connaît pas de sels stables. Leur utilisation se fera donc sous forme de base (MALANDAIN, 2002).

Ces propriétés n'autorisent leur utilisation que sous la forme de pâtes, suspensions ou granules pour une administration orale uniquement (RIVIERE et PAPICH, 2009).

III.1.d. Pharmacocinétique

III.1.d.a. Absorption

L'absorption correspond, par définition, au passage de la molécule du site d'administration dans le système sanguin. L'absorption nécessite avant tout la mise en solution du principe actif dans les sécrétions du tube digestif puis, dans un deuxième temps, son passage au travers la barrière intestinale (Mc KELLAR et SCOTT, 1990).

Ces phases dépendent toutes les deux du pH :

- Pendant la phase de passage au travers de la membrane cellulaire, le pH joue sur le caractère ionisé ou non de la molécule et donc sur son aptitude à franchir les membranes. Concernant les bases (comme les benzimidazoles), un pH basique favorise la production de la forme non ionisée de la base. Cette forme non ionisée passera plus facilement la barrière digestive. Il faut donc retenir que les pH basiques favorisent le franchissement des membranes cellulaires par les benzimidazoles et donc leur résorption digestive (ACHER, 1998).

- Le pH joue également un rôle lors de la mise en solution du principe actif. Un pH acide favorise la mise en solution des benzimidazoles et donc la vitesse d'absorption du principe actif (tableau 3). Les benzimidazoles étant peu solubles, cette phase de mise en solution est le facteur limitant de l'absorption digestive. Cette étape conditionne la quantité et la vitesse avec laquelle le principe actif sera absorbé (ACHER, 1998).

Tableau 3 : Hydrosolubilité (en $\mu\text{g.mL}^{-1}$) de plusieurs benzimidazoles dans une solution tampon de phosphate à plusieurs pH (Mc KELLAR et SCOTT, 1990)

	pH : 7,4	pH : 6,0	pH : 2,2
Albendazole	0,85	> 0,48	> 26,58
Fenbendazole	0,05	> 0,07	> 1,60
Oxfendazole	5,97	> 3,01	> 44,12

Suivant les espèces, le pic plasmatique est atteint en 6 à 30h après l'administration d'albendazole, de fenbendazole ou d'oxfendazole (MALANDAIN, 2002).

Chez les carnivores, le pH acide de l'estomac permet une mise en solution rapide. Mais le transit très rapide et le tube digestif court fait que le temps permettant la solubilisation est, en fait, très court. Une grande partie du principe actif arrive donc dans l'intestin sans avoir été solubilisée et ne pourra pas franchir la barrière intestinale (Mc KELLAR et SCOTT, 1990).

Il est donc très difficile, chez les carnivores domestiques, d'obtenir des concentrations sanguines adéquates. Leur administration doit avoir lieu au moment d'un repas pour augmenter le temps de persistance dans l'estomac et donc le temps de mise en solution (Mc KELLAR et SCOTT, 1990). Une administration de doses élevées répétée est nécessaire (et parfois encore insuffisante) pour obtenir une concentration sanguine convenable. Le potentiel larvicide des benzimidazoles sera donc faible chez les carnivores (RIVIERE et PAPICH, 2009).

Après leur absorption, les benzimidazoles sont sécrétés en quantité importante dans le tractus gastro-intestinal par voie biliaire. La fraction qui est distribuée à l'organisme, devant être métabolisée, est donc faible (Mc KELLAR et SCOTT, 1990).

III.1.d.β. Métabolisation

Les benzimidazoles sont retrouvés dans le foie, les reins, les poumons, les muscles, le tissu mammaire et chez le fœtus. Ils sont distribués très largement dans l'organisme. Ils ne traversent pas ou peu la barrière méningée. La persistance dans les tissus est faible (MALANDAIN, 2002).

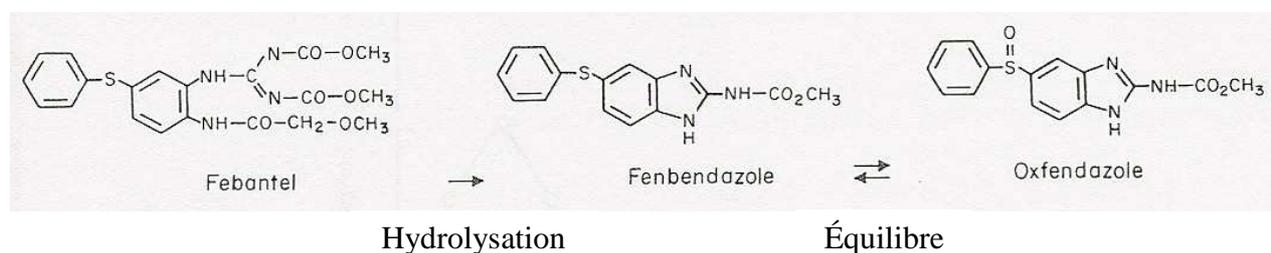
La métabolisation des benzimidazoles est très rapide. Le principe actif d'origine ne persiste que très peu de temps dans le sang, on y retrouve plutôt ses métabolites.

De manière générale, tous les composés subissent deux biotransformations hépatiques. Les enzymes mises en cause et les diverses métabolites obtenus dépendent de la molécule de départ et de l'espèce hôte.

La première biotransformation a pour conséquence de rendre la molécule plus polaire et donc plus hydrosoluble. Les deux principaux systèmes enzymatiques impliqués sont les cytochromes P450 et les monooxygénases à flavines. C'est cette première biotransformation qui permettra l'activation des prodrogues. Elle conduira également à la détoxification des molécules et à la bioactivation de la molécule en métabolites plus toxiques (ACHER, 1998 ; MALANDAIN, 2002).

La seconde biotransformation a souvent un rôle de détoxification. Il s'agit le plus souvent de réactions de conjugaison du groupement introduit lors de la transformation précédente. À la fin de cette transformation, des composés glucuronoconjugués (conjugaison avec l'acide glucuronique) et sulfonoconjugués (conjugaison avec l'acide sulfonique) sont produits (MALANDAIN, 2002) (figure 19).

**Figure 19 : Voie de métabolisation du fenbendazole, de l'oxfendazole et du fébantel
(McKELLAR et SCOTT, 1990)**



III.1.d.γ. Élimination

Chez les carnivores domestiques, l'élimination se fera principalement par les fèces, sous la forme du composé initial. La portion absorbée sera métabolisée et éliminée par voie digestive (passage par voie biliaire) principalement. On retrouvera donc le composé d'origine et les métabolites dans les fèces. Une faible proportion peut, tout de même, être éliminée dans les urines (inférieure à 10 % en général) et dans le lait (inférieure à 1% en général) (ACHER, 1998 ; MALANDAIN, 2002).

Il faut tout de même remarquer une exception pour l'oxfendazole et l'albendazole dont l'élimination se fera majoritairement par l'urine chez les carnivores domestiques. Le métabolisme du fébantel suivra celui de l'oxfendazole et du fenbendazole (MALANDAIN, 2002).

III.1.e. Mécanismes d'action

Tous les benzimidazoles semblent avoir le même mode d'action. Les différences entre les molécules tiendraient plus à des différences d'absorption et de métabolisation propres à chacune. Plusieurs actions sont rapportées pour les benzimidazoles.

Le premier mécanisme d'action est lié à une action anti-mitotique : d'après Mc KELLAR et SCOTT (1990), HOEBEKE *et al.* ont montré que les benzimidazoles se fixent aux molécules de tubulines ce qui empêche la formation des microtubules.

La tubuline est une protéine considérée comme la base du cytosquelette de la cellule. Il existe deux types de tubulines : la tubuline α et le tubuline β . En se polymérisant elle permet la formation de microtubule. La polymérisation des tubulines pour la formation des microtubules est un phénomène actif (MARTIN, 1997).

La rupture cellulaire se produit suite à la fusion des vésicules de sécrétion. En effet, en temps normal, les microtubules permettent la sécrétion de ces vésicules par les cellules. Suite à la désorganisation cellulaire (secondaire à l'action des benzimidazoles) ces vésicules s'accumulent dans la cellule, fusionnent et les enzymes qu'elles contiennent s'activent et induisent la lyse cellulaire (HENNON, 1993).

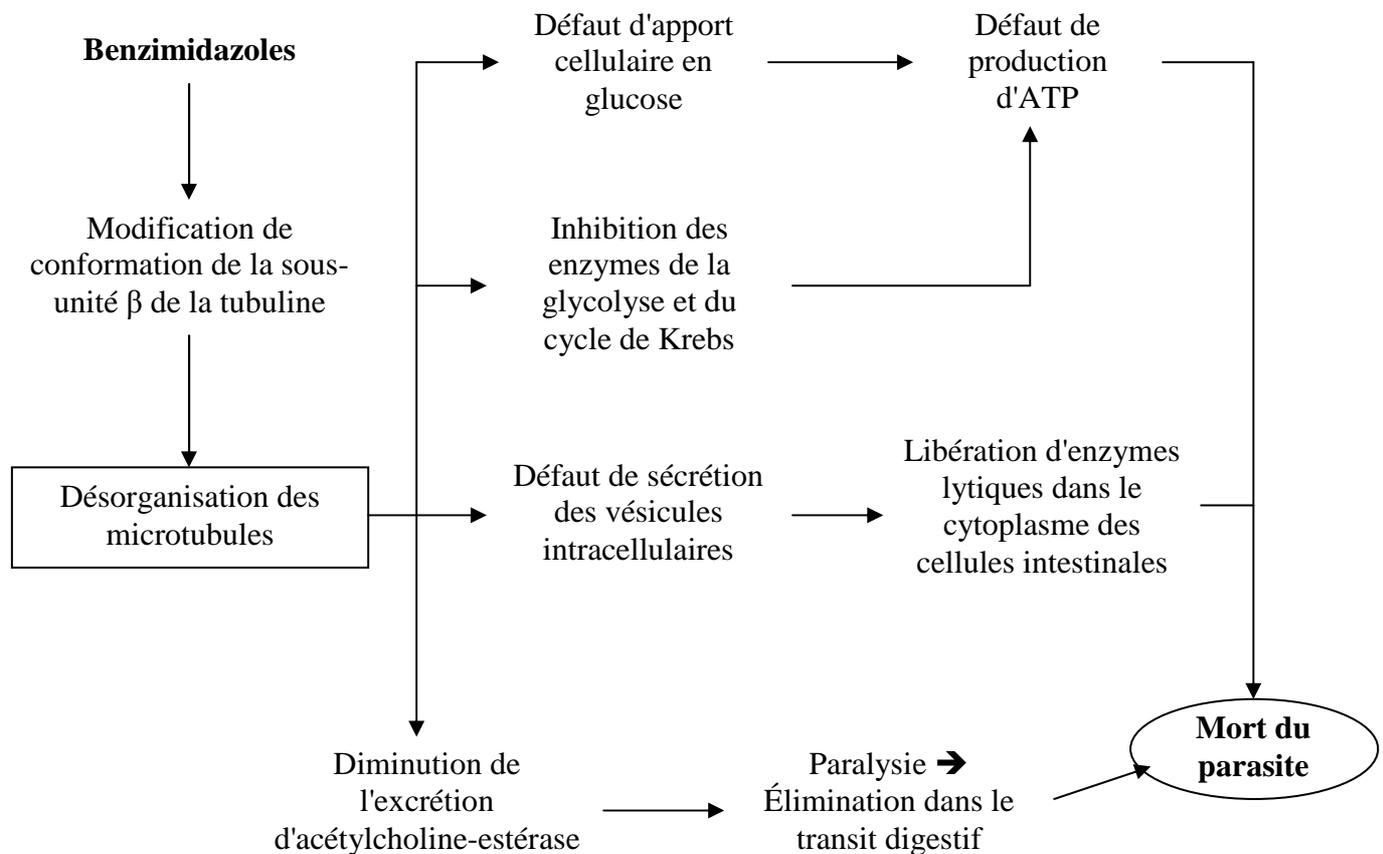
Les benzimidazoles exercent également une action sur le métabolisme énergétique du parasite. En effet, ils empêchent l'absorption du glucose par les cellules intestinales du parasite. Cette action est, en réalité, liée à leur effet sur le cytosquelette. La désorganisation des microtubules empêche la formation des vésicules d'endocytose nécessaires à l'absorption du glucose. En l'absence de glucose, les réserves en glycogène sont consommées et la production d'ATP nécessaire à la survie cellulaire est impossible (ACHER, 1998 ; MALANDAIN, 2002 ; MARTIN, 1997).

Les benzimidazoles exercent également, une action inhibitrice sur les enzymes de la glycolyse et du cycle de Krebs. Les enzymes en cause varient en fonction des benzimidazoles et des parasites mais il semble qu'il s'agisse majoritairement de la fumarate réductase. Il pourrait y avoir un lien entre cette action et la désorganisation du cytosquelette mais il n'a pas encore été démontré.

Une dernière action des benzimidazoles est la diminution de libération d'acétylcholinestérase dans les synapses. C'est elle qui induit la paralysie du nématode. En effet l'acétylcholinestérase est mise en jeu pour stopper l'action de l'acétylcholine sur son récepteur. Cette diminution est, là encore, liée à la désorganisation du cytosquelette qui permet la migration des vésicules (ACHER, 1998).

Il est important de remarquer que les cellules de l'hôte ne sont absolument pas touchées par l'action des benzimidazoles. Ceci s'explique par une différence de structure (notamment quant au nombre de tubulines formant le cercle de base) du cytosquelette des nématodes par rapport à celui des mammifères (Mc KELLAR et SCOTT, 1990). L'affinité des benzimidazoles pour la tubuline β des nématodes est plus forte que pour celle des mammifères. L'accumulation de benzimidazoles est également beaucoup plus forte dans les cellules du parasite que dans les tissus environnants. La pharmacocinétique aura donc un rôle important quand à l'action ciblée des benzimidazoles sur les parasites. La figure 20 fait le bilan des mécanismes d'action des benzimidazoles .

Figure 20 : Les mécanismes d'action des benzimidazoles (ACHER, 1998)



III.1.f. Toxicité

Les benzimidazoles sont des molécules sûres et très bien tolérées par l'hôte. Cette faible toxicité est liée, notamment, au faible taux d'absorption intestinale. Les concentrations sanguines étant faibles, elles n'atteignent que rarement les seuils de toxicité (Mc KELLAR et SCOTT, 1990 ; RIVIERE et PAPICH, 2009).

Les cas d'intoxication aux doses thérapeutiques sont rares. Dans la littérature, les cas d'intoxications sont associés à des molécules n'ayant pas d'AMM chez les carnivores ou à des doses beaucoup plus élevées que les doses recommandées. Nous ne nous intéresserons qu'au fenbendazole, à l'oxfendazole, à l'albendazole et au fébantel.

Les principaux signes de toxicité aiguë incluent de la diarrhée, de l'anorexie et des vomissements. Le fébantel peut également induire chez les femelles gestantes (entre 10 et 30 jours de gestation) avortements et mortinatalité. Tous ces effets secondaires sont observés à des doses supérieures aux recommandations.

Les principaux signes de toxicité chronique incluent de la diarrhée et, lors de traitements de femelles gestantes, une baisse du poids des chiots à la naissance et des palatoschisis. Le fébantel peut induire également de nombreuses anomalies histologiques, des anomalies hématologiques parfois graves, de l'ataxie, de l'anorexie et des vomissements. Le fenbendazole peut induire des apercptions sensorielles chez les chiots (ACHER, 1998).

III.1.g. Résistance

La résistance vis-à-vis des benzimidazoles est liée à une mutation du gène codant pour la β tubuline. Cette mutation entraîne l'incapacité des benzimidazoles à se fixer sur cette protéine et donc à exercer leur action.

Chez les nématodes, deux isotypes de la β tubuline ont été identifiés, il s'agit de l'isotype 1 et de l'isotype 2. Chacun de ces isotypes est codé par des gènes différents. Ils ont chacun des allèles, 6 pour l'isotype 1 et 12 pour l'isotype 2. Nous ne savons pas si les isotypes ont des fonctions différentes chez les nématodes (Mc KELLAR et SCOTT, 1990).

Concernant les benzimidazoles, chez le chien, des cas de résistance ont été rapportés chez *Ancylostoma caninum*. Il semble que cette mutation n'ait pas encore de grandes conséquences cliniques. Des tests sont en cours de développement pour détecter ces mutations dans le génome des parasites. L'article de SCHWENKENBECHER et KAPLAN (2009) expose une technique de PCR en temps réel permettant de détecter les mutations de l'ADN avant les manifestations cliniques associées. On ne trouve pas dans la littérature de cas de résistance de *T. canis* ou *T. cati* vis-à-vis des benzimidazoles.

III.1.h. Molécules et spécialités mises sur le marché en France pour les chiens et les chats (DMV 2009) (tableau 4)

Tableau 4 : Molécules et spécialités à base de benzimidazoles mises sur le marché en France pour les chiens et les chat

Molécules	Spécialités	Espèces de destination	Posologie recommandée	Conseils d'utilisation
Fenbendazole	PANACUR® 250 chien, PANACUR® 500 chien	Chien	Voie orale à 50 mg.kg ⁻¹ par jour pendant 3 j consécutifs	Comprimés dispersibles à dissoudre dans un peu d'eau puis à mélanger au repas
Oxfendazole	DOLTHENE®	Chien	Voie orale à 11,3 mg.kg ⁻¹ (soit 0,5 ml.kg ⁻¹) par jour pendant 3 j consécutifs	Mélangé à la nourriture ou directement dans la gueule. Ne pas administrer aux chiennes gravides pendant les 35 premiers jours de gestation.
Fébanтел	ASCATRYL TRIO® , Association de fébantel, d'embonate de pyrantel et praziquantel	Chien	Voie orale à 15 mg.kg ⁻¹ en une prise unique	Ne pas administrer aux femelles gestantes pendant les quatre premières semaines de gestation
	DRONSTOP® Chiot. Association de fébantel et d'embonate de pyrantel		Voie orale à 15 mg.kg ⁻¹ une prise unique	Administrée directement dans le gueule de l'animal ou mélangée à l'alimentation. Ne pas utiliser chez les chiennes gestantes ou allaitantes
	DRONTAL® P, DRONTAL® P XL, DRONTAL® P Pâte. Association de fébantel, d'embonate de pyrantel et praziquantel.		Voie orale à 15 mg.kg ⁻¹ en une prise unique	Ne pas administrer aux chiennes gestantes pendant les quatre premières semaines de gestation. La forme en pâte ne peut pas être administrée à des animaux pesant moins de 2 kg.

III.2. Pamoate de pyrantel

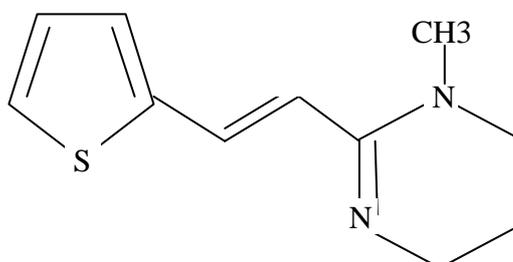
III.2.a. Introduction

Mis sur le marché en 1966, le pyrantel est le premier composé de la famille des tétrahydropyrimidines. Son utilisation initiale était celle d'un anthelminthique à large spectre contre les nématodes gastro-intestinaux de la brebis. Il a ensuite été développé pour les autres espèces (RIVIERE et PAPICH, 2009).

III.2.b. Structure générale

Le pyrantel est un E-1,4,5,6-tetrahydro-1-méthyl-2 [2-(2-thienyl)vinyl]-pyrimidine (figure 21).

Figure 21 : Formule chimique du pyrantel (RIVIERE et PAPICH, 2009)



On peut le trouver sous forme de sel de pamoate, de citrate ou de tartrate. Il est principalement utilisé sur des nématodes digestifs présents dans l'intestin.

III.2.c. Propriétés physiques et chimiques

Le pamoate de pyrantel se présente sous la forme d'une poudre cristalline jaunâtre, insipide et est pratiquement insoluble dans l'eau ou l'alcool. Les sels de pyrantel sont relativement stables en phase solide. En revanche, les solutions aqueuses sont sujettes à la photoisomérisation lors d'exposition à la lumière. Elles perdent alors leurs effets (PÉRICARD, 1991 ; RIVIERE et PAPICH, 2009)

III.2.d. Pharmacocinétique

III.2.d.α. Absorption

Les sels de pyrantel sont très peu absorbés dans l'intestin grêle et de fortes concentrations de principe actif atteignent le colon. Le principe actif absorbé est rapidement métabolisé. Il peut être administré en suspension ou sous forme de tablette chez le chien.

Tout comme pour les benzimidazoles, une administration au moment du repas ralentit le passage dans le tractus digestif du pyrantel et augmente son temps de contact avec le parasite, et donc son efficacité (RIVIERE et PAPICH, 2009).

III.2.d.β. Métabolisation

Du fait de sa faible absorption la majeure partie du pyrantel reste au niveau du tractus digestif. D'après PÉRICARD (1991), on retrouve des traces du principe actif au niveau du foie, de la rate et des reins. Cette diffusion n'est, pour autant, observée qu'après des prises répétées de doses importantes (2 g.kg^{-1} par jour) et ne persiste que très peu de temps (moins de 24 heures après la dernière administration).

Chez le chien, la faible quantité de pyrantel absorbée est fortement métabolisée au niveau du foie par oxydation du cycle thiophène, oxydation du cycle tétraprimidine et conjugaison avec l'acide mercapturique. Trois métabolites sont alors produits, il s'agit du N-Méthyl -1,3 propanédiamine, de l'acide thiophène carboxylique et de l'acide lévulinique (PÉRICARD, 1991 ; RIVIERE et PAPICH, 2009).

III.2.d.γ. Élimination

Chez le chien, 50 à 60% du principe est éliminé directement dans les fèces sous forme primitive. Environ 40% de la dose administrée est éliminée dans les urines (dont 80% sous forme métabolisée). Le chien est la seule espèce qui excrète autant de pyrantel dans les urines (principalement sous forme de métabolites) par rapport à la dose excrétée dans les fèces (PÉRICARD, 1991 ; RIVIERE et PAPICH, 2009).

III.2.e. Mécanismes d'action

Le pyrantel agit de manière sélective comme agoniste de l'acétylcholine sur les récepteurs nicotiques des jonctions neuro-musculaires des nématodes. Il induit une dépolarisation des cellules musculaires, par augmentation de la conduction membranaire des cellules musculaires et ouverture de canaux perméables aux ions Sodium et aux ions Potassium de manière non sélective. Il s'ensuit un blocage de la cellule par persistance de la dépolarisation membranaire et une paralysie spastique du parasite. Le pyrantel est 100 fois plus affiné pour les récepteurs nicotiques que l'acétylcholine, son action est plus difficilement réversible, mais il est légèrement plus long pour induire les contractions musculaires. Son action est donc similaire à celle d'un excès de nicotine. Le nématode paralysé se trouve alors dans l'incapacité de se maintenir dans l'intestin de l'hôte, ce qui favorise son élimination par le transit digestif (KOPP *et al.*, 2008; MARTIN, 1997).

Toutefois son action est concentration dépendante. En effet, au-delà d'une certaine concentration son effet diminue. KOPP *et al.* (2008) expliquent que cette diminution de l'action est due au blocage, par l'anthelminthique lui-même, des canaux ouverts précédemment. La molécule de pyrantel bloque le canal en s'engageant dans celui-ci alors que sa taille ne lui permet pas de passer. Il y a alors blocage du canal et les ions ne peuvent plus diffuser par ces canaux ce qui favorise la repolarisation cellulaire (MARTIN, 1997).

En revanche, lorsqu'il est utilisé seul, comme il ne diffuse que très peu par voie sanguine, il ne présente que peu d'intérêt pour le traitement des formes larvaires se situant hors du tractus digestif (KOPP *et al.*, 2008; PÉRICARD, 1991).

III.2.f. Toxicité

Les sels de pyrantel seuls ont peu d'effet toxique sur les chiens et les chats aux doses recommandées et ce, jusqu'à l'administration de 7 fois la dose recommandée. La dose létale 50 chez le chien est supérieure à 2 g.kg^{-1} , ce qui est très largement supérieure à la posologie thérapeutique de $14,5 \text{ mg.kg}^{-1}$. Aucun signe d'intoxication aiguë n'a été mis en évidence lors d'administration per os chez le chien (KOPP *et al*, 2008).

Des chiens traités cinq fois par semaine pendant 3 mois avec du pamoate de pyrantel à la posologie de 300 mg.kg^{-1} montrent une légère augmentation des transaminases hépatiques sériques, sans aucune modification histopathologique. Aucun signe de toxicité n'a été mis en évidence lors d'utilisation chronique (PÉRICARD, 1991).

Aucune influence sur la fertilité, l'organogenèse et le développement foetal n'a été observé chez le lapin et la souris (PÉRICARD, 1991).

Aujourd'hui le pyrantel est surtout utilisé en association avec d'autres principes actifs. Ces actions synergiques peuvent entraîner l'apparition de nouveaux signes d'intoxication liés à l'association des deux molécules.

III.2.g. Résistance

Chez le chien, des cas de résistance vis-à-vis du pyrantel ont été décrits à partir des années 1987 en Australie pour *Ancylostoma caninum*.

Il y a aujourd'hui trois causes supposées de résistance vis-à-vis du pyrantel :

- la sélection génétique de mutants possédant des récepteurs nicotiques à l'acétylcholine modifiés (MARTIN, 1997).
- MARTIN (1997) explique dans son article que des études émettent l'hypothèse que des récepteurs de type muscarinique existent chez les nématodes. Ils agiraient sur la contraction musculaire grâce à un couplage avec la glycoprotéine G qui permettrait l'ouverture de canaux voltage dépendant. L'apparition de résistance peut alors être liée à la désensibilisation des récepteurs nicotiques à

l'acétylcholine et à l'utilisation, par le nématode, pour les contractions musculaires, des récepteurs muscariniques.

- il existe plusieurs sous-types de récepteurs nicotiques à l'acétylcholine (N, L et B) en fonction de leur affinité pour diverses molécules. Le pyrantel est actif sur les récepteurs de sous-type L. Les nématodes possèdent tous les 3 types de récepteurs. La résistance peut s'expliquer par une sélection des nématodes possédant un plus faible nombre de récepteurs L, ils seront alors moins sensibles au pyrantel (KOPP *et al*, 2008).

En 1991, HOPKINS et GYR publient un taux d'efficacité du pyrantel sur *Ancylostoma caninum* de 75,1% en Australie, point de départ de cette résistance. En 2007 KOPP *et al*. réalisent une étude en Australie qui met en évidence une chute du taux d'efficacité à 25,7%.

Malgré tout, aujourd'hui, l'association fébantel et pyrantel garde une grande efficacité et aucune preuve de résistance n'a encore été rapportée (KOPP *et al*, 2008).

III.2.h. Molécules et spécialités mises sur le marché en France pour les chiens et les chats (DMV, 2009) (tableau 5)

Tableau 5 : Molécules et spécialités à base de pyrantel mises sur le marché en France pour les chiens et les chat (DMV, 2009)

Molécules	Spécialités	Espèces ciblées	Posologie recommandée	Conseils d'utilisation
Embonate de pyrantel	ASCATRYL TRIO®	Chien	Voie orale, 5 mg.kg ⁻¹ en une prise	Ne pas administrer pendant les 4 premières semaines de gestation.
	DOLPAC® Association avec de l'oxantel et du praziquantel	Chien	Voie orale, 5 mg.kg ⁻¹ en une prise	Déconseillé chez les chiots de moins de 2 mois ou de moins de 1 kg et lors de gestation ou de lactation.
	DRONSTOP® Chiot. Association avec du fébantel	Chiot, jeune chien	Voie orale, 5 mg.kg ⁻¹ en une prise	Administrer dans la gueule ou mélanger à l'alimentation. Ne pas utiliser lors de gestation ou de lactation.
	DRONTAL® Chat Association avec du praziquantel	Chat	Voie orale, 20 mg.kg ⁻¹ en une prise	Administrer dans la gueule ou mélanger à l'alimentation à partir de 3 semaines d'âge.
	DRONTAL® P, P XL, DRONTAL® P Pâte. Association avec du fébantel, et du praziquantel	Chien	Voie orale, 5 mg.kg ⁻¹ en une prise	Ne pas administrer aux chiennes gestantes durant les 4 premières semaines de gestation. La pâte ne peut pas être administrée à des animaux de moins de 2 kg.
	PLERION®, comprimés à croquer pour chiens. Association avec de l'oxantel et du praziquantel	Chien	Voie orale en une prise. Pas de posologie communiquée en mg.kg ⁻¹	Ne pas utiliser chez les chiens âgés de moins de 2 mois. Le dosage à 5 mg (10 mg) ne doit pas être utiliser chez les chiens de moins de 2,5 kg (5kg).
Pamoate de pyrantel	POLYVERPAT® 10 ou 20 Association avec de la niclosamide	Chien	Voie orale, 5,65 mg.kg ⁻¹ en une prise.	
	SEPANTEL® 40 Félin.	Chat	Voie orale, 20 mg.kg ⁻¹ en une prise	
	STRONGID® Chat, pâte orale	Chat	Voie orale, 20 mg.kg ⁻¹	
	STRONGID® Chien pâte orale, Chiot pâte orale	Chien et chiot	Voie orale, 5 mg.kg ⁻¹ en une prise	Administration directement dans la gueule ou dans l'alimentation.
Tartrate de pyrantel	ASCATENE® Association avec la niclosamide	Chien et chat	Voie orale. Pas de posologie communiquée.	

III.3. Pipérazine

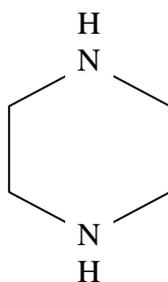
III.3.a. Introduction

Découverte aux alentours de 1900, elle ne fut reconnue comme anthelminthique qu'en 1954. Son coût très faible et sa relative sécurité d'utilisation sont les raisons de son utilisation très répandue. Malgré son spectre d'action étroit, elle reste toujours utilisée à l'heure actuelle (RIVIERE et PAPICH, 2009).

III.3.b. Structure générale

Sa dénomination chimique est la Diéthylènediamine (figure 22).

Figure 22 : Formule chimique de la pipérazine (RIVIERE et PAPICH, 2009)



III.3.c. Propriétés physiques et chimiques

Il s'agit d'une base forte, soluble dans l'eau, modérément dans l'alcool et insoluble dans l'éther. Elle peut être utilisée directement mais reste peu stable. On la retrouve alors souvent sous forme de sels de chlorhydrate, adipate, citrate, dithiocarbamates... L'activité anthelminthique est dépendante de la proportion de base libre et varie donc en fonction des sels. Cette proportion de base libre représente 37% pour l'adipate, 35% pour le citrate, 42,5% pour le phosphate. Le sel le plus courant est l'adipate (LOVELL, 1990).

La plupart des sels sont des poudres cristallines blanches, rapidement solubles dans l'eau à l'exception de l'adipate qui ne se dissout qu'à une concentration maximale de 5% à 20°C et du phosphate qui est insoluble (LOVELL, 1990 ; RIVIERE et PAPICH, 2009).

III.3.d. Pharmacocinétique

III.3.d.α. Absorption et métabolisation

Malgré la découverte ancienne de cette molécule, peu de données sont disponibles concernant son absorption et sa métabolisation.

La pipérazine est facilement absorbée au niveau de l'intestin grêle et fortement métabolisée (60 à 70%) (RIVIERE et PAPICH, 2009).

III.3.d.β. Élimination

Le principe actif primaire non métabolisé est éliminé dans les urines dans les 24 heures suivant l'administration de pipérazine. Elle est détectable dans les urines au cours des 30 minutes suivant l'administration orale.

III.3.e. Mécanismes d'action

La pipérazine a la même structure que l'acide gamma-amino butyrique (GABA) à l'exception d'un groupement carboxyl. Le GABA est un neuromédiateur inhibiteur qui agit sur des canaux chlorures. La pipérazine est un agoniste spécifique GABA. La fixation sur les récepteurs GABAergiques (présents sur la membrane synaptique et extra-synaptique des cellules musculaires) produit l'ouverture de canaux permettant l'entrée d'ions chlorure dans la cellule. Cela induit l'hyperpolarisation de la membrane des cellules musculaires du parasite et donc l'inhibition de contractions musculaires. On observe alors l'immobilisation du parasite par une paralysie flasque, celle-ci permettant l'élimination du parasite par le transit digestif (MARTIN, 1997).

La pipérazine est 10 à 100 fois moins efficace que le GABA. De plus, l'ouverture des canaux est plus courte lorsqu'elle est produite par la pipérazine. Cependant, le GABA n'est pas utilisable comme anthelminthique car il ne diffuse pas au travers de la cuticule du parasite et ne pourrait donc pas pénétrer l'organisme parasite. (MARTIN, 1997)

Il semble que l'action de la pipérazine soit spécifique des parasites se trouvant dans l'intestin uniquement. L'explication à cette sélectivité tient aux conditions anaérobies présentes dans l'intestin. En effet, la lumière intestinale est riche en dioxyde de carbone ce qui permet de remplacer le groupement carboxyl manquant à la pipérazine pour avoir une structure similaire au GABA. Il semble que dans des milieux plus riches en dioxygène, la pipérazine soit moins efficace (MARTIN, 1997).

Les nématodes adultes sont plus sensibles à l'action de la pipérazine que les stades immatures. Cependant, les adultes immatures et les larves présentes dans la lumière du tractus digestif y sont suffisamment sensibles pour être éliminés partiellement. En revanche, les stades larvaires présents dans les autres tissus de l'hôte y sont peu sensibles (pour les raisons expliquées au-dessus) (RIVIERE et PAPICH, 2009).

III.3.f. Toxicité

La toxicité de la pipérazine est faible aux doses recommandées. L'indice thérapeutique est de 3 chez le chat. Malgré tout, des doses plus importantes induisent des vomissements et de la diarrhée chez le chien et le chat. Les principaux signes de toxicité chez les carnivores domestiques sont des signes neurologiques. Ils peuvent se manifester pour des doses jusqu'à 10 fois supérieures aux recommandations. Ces signes se manifestent dans les 24h qui suivent la prise de la molécule, ils persistent moins de 24h lorsque l'atteinte n'est pas trop sévère.

Chez le chat, les effets secondaires incluent des tremblements intentionnels de la tête et du cou, de l'ataxie, une faiblesse musculaire, des crises convulsives, de l'hyperesthésie, des spasmes tétaniques et de la léthargie.

Chez le chien, la toxicité neurologique se manifeste par de l'ataxie, une faiblesse musculaire, de l'hyperesthésie et des myoclonies. Des troubles du comportement peuvent également être observés.

Ces signes neurologiques sont observés pour des doses supérieures à 100 mg.kg⁻¹ de base libre de pipérazine (dose recommandée de 45 à 65 mg.kg⁻¹ de base libre). Il semblerait toutefois que ces troubles s'observent pour des posologies normales lorsque des lésions rénales ou nerveuses sous-jacentes sont présentes (HARTIGAN, 1987; LOVELL, 1990).

III.3.g. Résistance

Aucun cas de résistance à la pipérazine n'est rapporté dans la littérature jusqu'à aujourd'hui.

III.3.h. Molécules et spécialités mises sur le marché en France pour les chiens et les chats (DMV, 2009) (Tableau 6)

Tableau 6 : Molécules et spécialités à base de pipérazine mise sur le marché en France pour les chiens et les chats (DMV, 2009)

Molécules	Spécialités	Espèces ciblées	Posologie recommandée	Conseils d'utilisation
Adipate de pipérazine	PLURIVERS® Sirop	Chien et chat	Voie orale, 100 mg.kg ⁻¹ 3j de suite	
Base de pipérazine	SOLUVERM®	Chien	Voie orale, 2 fois à 12h d'intervalle. 1mL par 5 kg	Conseillé de renouveler après 3 semaines
Citrate de pipérazine	ASCAPIPÉRAZINE®	Chien et chat	Voie orale, 90 mg.kg ⁻¹ 2 fois à 24h d'intervalle	À renouveler chez les chiots et les chatons après 3 à 4 semaines
	Citrate de pipérazine COOPHAVET	Chien et chat	Voie orale de 200 à 300 mg.kg ⁻¹	À renouveler après 3 semaines. En solution dans l'eau de boisson ou dans l'alimentation liquide
	OPOVERMIFUGE® P	Chien et chat	Voie orale, 80 à 100 mg.kg ⁻¹ , 2 fois à 12 ou 24h d'intervalle	À renouveler chez les chiots et chatons après 3 à 4 semaines

III.4. Lactones macrocycliques : avermectines et milbémycines

III.4.a. Introduction (RIVIERE et PAPICH, 2009)

Il s'agit de molécules à activité antiparasitaire interne (nématodes) et externe (arthropodes), mises sur le marché dans les années 1970. Ce sont des molécules d'origine naturelle, modifiées par semi-synthèse. Elles représentent aujourd'hui les molécules antiparasitaires à large spectre les plus couramment utilisées en médecine vétérinaire.

Il existe deux grandes catégories de molécules au sein de cette classe : les avermectines et les milbémycines. Elles ne diffèrent que très peu dans leur structure et ont des mécanismes d'action et des spectres très proches.

III.4.b. Structure générale

Les avermectines sont obtenues par fermentation de la bactérie *Streptomyces avermitilis*. Leur structure est macrocyclique à hétérocycles lactoniques associés à deux sucres (figure 23) (GIOVANETTO, 2004 ; RIVIERE et PAPICH, 2009 ; SHOOP *et al.*, 1995). Elles sont dénommées A ou B en fonction du groupement situé en position 5 :

- le A possède un groupement méthoxy en C₅.
- le B possède un groupement hydroxy en C₅.

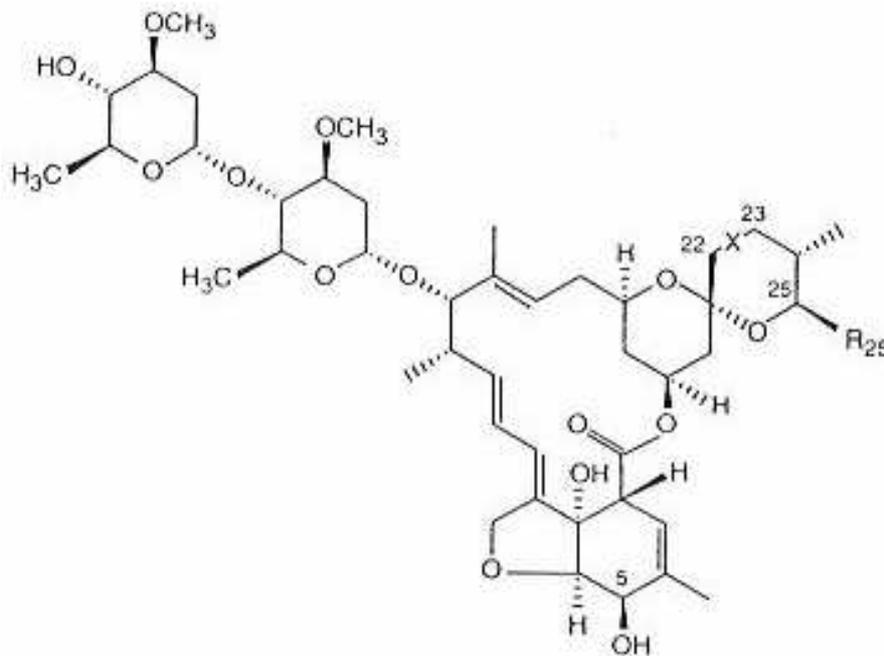
Au sein de chaque groupe on trouve deux sous-groupes, 1 et 2 :

- le 1 correspondant à une double liaison entre C₂₂ et C₂₃.
- le 2 en une liaison simple entre C₂₂ et C₂₃ et un groupement OH en C₂₃.

Chaque sous-groupe est divisé en a et b :

- le a présente une chaîne butyle en C₂₅, les B_{1a} ont le plus fort potentiel anthelminthique.
- le b présente une chaîne isopropyle en C₂₅.

Figure 23 : Formule chimique développée des avermectines (SHOOP *et al.*, 1995)



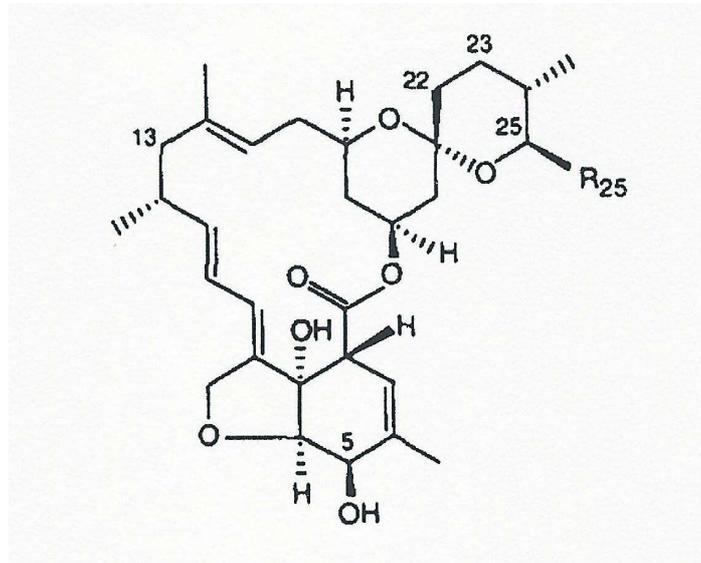
La famille des avermectine comprend plusieurs molécules naturelles ou semi-synthétiques, celles qui nous intéressent pour la suite de l'étude sont : l'ivermectine et la doramectine.

L'ivermectine correspond à un mélange de deux avermectines de type B₁ modifiées chimiquement par semi-synthèse : au moins 80% de 22,23 dihydroavermectine B_{1a} et moins de 20% de 22,23 dihydroavermectine B_{1b} (THISSE, 1995).

La doramectine est obtenue par biosynthèse mutationnelle à partir d'une souche modifiée de *Streptomyces avermitilis* incubée dans un milieu contenant comme précurseur l'acide cyclohexane carboxylique.

Les milbémycines sont caractérisées par un macrocycle lactonique avec 16 atomes et leur structure ne diffère de celle des avermectines que par l'absence des deux sucres en C₁₃ (présents sur les avermectines). Il est possible de trouver, également, d'autres groupements que ceux des avermectines en C₂₅ (figure 24).

Figure 24 : Formule chimique générale développée des milbémycines (SHOOP *et al.* 1995)



Tout comme les avermectines, les milbémycines ont été séparées en deux groupes A et B en fonction du substituant présent en C₅ (SHOOP *et al.*, 1995) :

- le groupe A possède un groupement méthoxy en C₅
- le groupe B possède un groupement hydroxy en C₅. Le groupement hydroxy est nécessaire pour obtenir une efficacité anthelminthique élevée et garantir un spectre d'action large.

Deux milbémycines sont utilisées chez les carnivores domestiques : la milbémycine oxime et la moxidectine.

La milbémycine oxime est synthétisée par *Streptomyces hygroscopicus aureolacrimosus*. Elle correspond à un mélange de deux molécules : au moins 80 % de 5-didéhydromilbémycine A₄ et au plus 20 % de 5-didéhydromilbémycine A₃ (MADDISON *et al.*, 2002).

La moxidectine est produite par modification chimique de la némadectine qui est un composant synthétisé par *Streptomyces cyaneogriseus* dans un milieu de culture contrôlé. Sa nomenclature est

- 23 - méthoxime LL-F28249 α milbémycine où LL-F28249 α est la némadectine.

III.4.c. Propriétés physiques et chimiques

Les lactones macrocycliques sont des substances hautement lipophiles.

L'ivermectine est une poudre cristalline blanc-jaunâtre, apolaire. Elle est pratiquement insoluble dans l'eau, soluble à température ambiante dans les solvants organiques. Il semble, de plus, qu'elle soit instable lors d'exposition à la lumière (THISSE, 1995).

La doramectine possède des propriétés similaires à l'ivermectine. Elle est insoluble dans l'eau mais soluble dans les solvants organiques. Il semble qu'elle soit également dégradée par la lumière (CARLES, 2001).

Les milbémycines sont solubles dans les solvants organiques et modérément solubles dans l'eau. La moxidectine est 100 fois plus lipophile que l'ivermectine (TAKIGUCHI *et al.*, 1980).

III.4.d. Pharmacocinétique

L'efficacité des lactones macrocycliques est clairement liée à leur comportement pharmacocinétique. Elle dépend du temps de contact du parasite avec une concentration en principe actif nécessaire pour obtenir une activité antiparasitaire persistante et optimale. Chaque composé a sa propre dose limite par espèce.

III.4.d.α. Absorption

La biodisponibilité sanguine des avermectines est affectée par la voie d'administration utilisée. De nombreuses études, menées chez les autres espèces que les carnivores domestiques, ont montré que la biodisponibilité était meilleure après une administration sous-cutanée plutôt qu'après une administration orale. De même, elles ont montré que la doramectine possède une meilleure biodisponibilité que l'ivermectine (GOKBULUT *et al.*, 2006).

Mais l'étude de GOKBULUT *et al.*, (2006) a montré que ceci n'était pas vrai chez les carnivores notamment chez le chien. Dans cette étude, les auteurs administrent de l'ivermectine et de la doramectine à la dose de $200 \mu\text{g.kg}^{-1}$ par voie orale et par voie sous-cutanée sur 4 lots de chiens différents. Ils évaluent ensuite la concentration sanguine atteinte pour chacune des molécules en fonction du temps. Les résultats montrent que la concentration sanguine obtenue après l'administration par voie orale est significativement plus élevée qu'après une administration par voie sous-cutanée aussi bien pour la doramectine que pour l'ivermectine. Ils montrent également que l'administration d'ivermectine par voie orale entraîne une concentration maximale sanguine plus élevée que la doramectine administrée par la même voie.

Après l'administration orale de milbémycine oxime chez le chien le pic de concentration plasmatique est atteint après environ 2 à 4 heures. La biodisponibilité s'élève à 80% (DMV, 2009).

D'après LALLEMAND (2007), l'administration par voie orale de moxidectine chez le chien est associée à une biodisponibilité absolue moyenne qui varie entre 86,0% et 90,2% en fonction des individus et de la teneur en lipides de l'alimentation associée. Cet auteur a également mis en évidence que l'administration associée de lipides retardait l'absorption de la moxidectine.

III.4.d.β. Métabolisation

La grande lipophilie fait que les lactones macrocycliques seront très largement distribuées dans tous les tissus de l'organisme et en particulier dans les tissus contenant beaucoup de graisse.

Il semble que seulement 2% de l'ivermectine soit métabolisée lors de son administration chez le rat. Cette métabolisation s'effectuerait principalement dans le tissu hépatique. Mais la majorité de l'ivermectine est retrouvée sous forme inaltérée dans le foie lors d'étude *in vivo* (THISSE, 1995).

La doramectine est très peu métabolisée également. Sa métabolisation a principalement lieu dans le foie (YAS-NATAN *et al.*, 2003).

La milbémycine oxime est largement répartie dans l'organisme. Elle est stockée dans les graisses. La milbémycine oxime est métabolisée en grande quantité dans le foie. Chez le rat, la milbémycine oxime est métabolisée complètement, aucune trace n'est retrouvée dans les urines ou les fèces. Chez le rat, les produits de métabolisation sont des dérivés monohydroxy (DMV, 2009).

La moxidectine est largement répartie dans l'organisme à partir du compartiment sanguin. Un stockage important a lieu au niveau des graisses ce qui explique un temps de rémanence élevé dans l'organisme. La moxidectine est principalement retrouvée sous forme non métabolisée. Cependant, lorsqu'elle subit une métabolisation, les métabolites sont issus d'une hydroxylation de cette molécule en C₂₉ et C₁₄. Cette métabolisation a lieu dans le foie (LALLEMAND, 2007).

3.2.4.3 Élimination

L'élimination de l'ivermectine est lente. Un stockage se réalise dans le foie et dans les tissus graisseux. L'élimination se fera donc majoritairement par voie biliaire. On en retrouve quelques traces dans les urines.

La doramectine est elle aussi éliminée par voie biliaire. Son élimination est lente, certains auteurs rapportent même qu'elle serait plus lente que celle de l'ivermectine chez le chien (YAS-NATAN *et al.*, 2003).

L'élimination de la milbémycine oxime se réalise par voie biliaire majoritairement et en faible quantité dans les urines.

L'élimination de la moxidectine se fait pas voie biliaire, la majeure partie de la molécule est retrouvée dans les fèces. Elle n'est présente qu'en très faible quantité dans les urines. Chez le chien après une administration orale de 250 µg.kg⁻¹ de moxidectine le temps de demi-vie est de 17 jours. Il semble que la moxidectine soit une des lactones macrocycliques les plus rémanentes mais des études manquent pour permettre de comparer les pharmacocinétiques car les voies d'administration employées sont rarement similaires (LALLEMAND, 2007).

III.4.e. Mécanismes d'action

Le mécanisme d'action est similaire pour les avermectines et les milbémycines. Ces molécules sont actives vis-à-vis des insectes, des acariens et des nématodes. Nous parlerons, ici, de l'activité sur les nématodes puisque *T. canis* et *T. cati* sont des nématodes. Les lactones macrocycliques induisent une réduction de l'activité motrice, il s'en suit une paralysie des nématodes (RIVIERE et PAPICH, 2009).

Leur action s'effectue sur deux cibles : les canaux à ions chlorures contrôlés par le glutamate (GluCl) et les récepteurs GABA situés, eux aussi, au niveau des canaux chlorure. A l'état normal, ces deux types de canaux permettent l'entrée d'ions chlorure dans la cellule lors de stimulation par le glutamate et le GABA respectivement. Le glutamate est un neurotransmetteur spécifique des invertébrés. L'action des lactones macrocycliques sur les GluCl est beaucoup plus forte que sur les récepteurs GABA, ceci s'explique par la plus grande affinité des lactones macrocycliques pour les GluCl que pour les récepteurs GABA (GIOVANETTO, 2004; RIVIERE et PAPICH, 2009).

À faible concentration les lactones macrocycliques potentialisent l'action du glutamate. À plus forte concentration, les lactones macrocycliques induisent directement l'ouverture irréversible des récepteurs GluCl. L'ouverture de ces canaux produit une augmentation du flux de chlorure entrant dans les cellules nerveuses des nématodes. Il s'en suit une hyperpolarisation de la membrane cellulaire qui diminue la fréquence des potentiels d'action et aboutit à une paralysie flasque des invertébrés. La paralysie est précédée d'une diminution de l'activité motrice. Il semble qu'une sous-unité des récepteurs GluCl, cible de l'action des lactones macrocycliques, se trouve notamment sur les muscles du pharynx des nématodes. Or ces muscles, par une action de pompage, permettent au parasite de se nourrir. La mort du parasite suite à l'utilisation de lactones macrocyclique, survient par la paralysie de la pompe pharyngée qui empêche la nutrition du parasite et l'élimination du parasite par le transit intestinal, liée à la paralysie motrice (MARTIN, 1997).

Elles ont également une activité inhibitrice sur la fonction de reproduction de la femelle. On observe une diminution du nombre d'œufs pondus par les femelles (RIVIERE et PAPICH, 2009).

Chez les mammifères, les récepteurs GluCl étant absents, les lactones macrocycliques ne peuvent agir que sur les récepteurs GABA situés dans le système nerveux central. Or, seule une très faible quantité de ces molécules parvient à traverser la barrière hémato-méningée. De plus, l'action des lactones macrocycliques est moins forte sur les récepteurs GABA (GIOVANETTO, 2004).

III.4.f. Toxicité

Concernant la toxicité de l'ivermectine chez le chien, il convient de distinguer les réactions de surdosage et les réactions d'hypersensibilité.

Les réactions de surdosage sont liées à l'administration d'une dose trop importante d'ivermectine.

Les réactions d'hypersensibilité se déclencheront chez des chiens sensibles, pour des doses plus élevées que celles recommandées par le laboratoire mais, moins élevées que celles nécessaires pour induire des troubles chez les chiens non sensibles (SHERMAN *et al.*, 2010).

Les réactions liées à une hypersensibilité sont dues à une mutation génétique présente chez certains chiens. Les races les plus touchées par cette mutation sont les races de type colley mais aussi les bergers australiens, les bobtails, les shetlands, les bearded colleys... Attention toutefois car certains colleys ne seront pas sensibles alors que certains chiens d'autres races pourront, eux, être sensibles (RIVIERE et PAPICH, 2009).

D'après le mode d'action des lactones macrocycliques que nous avons vu précédemment, le seul site d'action sur lequel peut agir l'ivermectine chez le chien est le récepteur GABA. Chez les mammifères, ce récepteur GABA n'est présent que dans le système nerveux central. Pour induire cette toxicité, il faut donc que l'ivermectine passe la barrière hémato-méningée. La protection du système nerveux est permise par la glycoprotéine P.

Cette protéine a plusieurs rôles dans l'organisme :

- elle permet de diminuer l'absorption intestinale de la molécule,
- elle permet de favoriser l'excrétion de cette molécule dans la bile et l'urine,
- elle permet de transporter la molécule hors du liquide cérébro-spinal.

La glycoprotéine P exerce donc une fonction protectrice de l'organisme envers les molécules nécessitant son action pour leur métabolisme (SHERMAN *et al.*, 2010 ; RIVIERE et PAPICH, 2009).

Dans le cas des chiens sensibles, le gène codant pour cette glycoprotéine P, le gène MDR1, a subi une mutation (par délétion de 4 paires de base). La fonctionnalité de la glycoprotéine P est

alors altérée. L'ivermectine s'accumule dans l'organisme car, la glycoprotéine P n'étant pas fonctionnelle, il se produit une augmentation de l'absorption intestinale et une diminution de l'excrétion. Il y a également un passage important d'ivermectine dans le liquide cérébro-spinal (LCS). C'est cette accumulation d'ivermectine dans le LCS qui permet son action sur les récepteurs GABA et engendre la réaction d'hypersensibilité (SHERMAN *et al.*, 2010).

Les réactions de surdosage sont liées à une concentration sanguine en ivermectine trop importante. Dans ce cas, la glycoprotéine P est active mais ses capacités sont dépassées. Il se produit donc un passage d'ivermectine dans le LCS.

Il semble que les chiens hétérozygotes pour la mutation sur le gène MDR1 soient moins sensibles que les homozygotes mutés, mais soient tout de même plus sensibles que les homozygotes qui ne possèdent pas cette mutation (SHERMAN *et al.*, 2010).

- **L'ivermectine** : En France, actuellement, aucune spécialité à base d'ivermectine n'a d'AMM chez le chien et le chat dans le cadre d'un traitement systémique des nématodes intestinaux. Les recommandations concernant la prévention des filaires est l'administration de $6 \mu\text{g.kg}^{-1}$ par voie orale une fois par mois. Le traitement des ectoparasites et endoparasites ne fait pas parti de l'AMM de ce produit. Toutefois cette utilisation est observée chez le chien à des doses variant entre 50 et $300 \mu\text{g.kg}^{-1}$ per os ou par injections sous-cutanées.

Chez les chiens non sensibles, la marge de sécurité est grande. La dose létale 50 chez le beagle est de 80 mg.kg^{-1} . La dose maximale en administration per os sans apparition de signes d'intoxication est de 2 mg.kg^{-1} dans cette même race (HOPPER *et al.*, 2002). En administrant $2\ 500 \mu\text{g.kg}^{-1}$ d'ivermectine par voie orale, les chiens ne présentent qu'une mydriase. En revanche, en administrant $9400 \mu\text{g.kg}^{-1}$ par voie sous-cutanée, les chiens présentent une mydriase, de l'hypersalivation, de l'ataxie, de la dépression et cela peut aboutir à la mort de l'animal (LOVELL, 1990).

Il semblerait que la dose toxique chez les chiens sensibles soit d'environ 100 à $500 \mu\text{g.kg}^{-1}$. L'administration de 50 à $60 \mu\text{g.kg}^{-1}$ d'ivermectine ne déclenche pas de signes chez des colleys connus comme sensibles. La dose létale 50 pour ces chiens, après une administration orale d'ivermectine, est de 150 à $200 \mu\text{g.kg}^{-1}$. 35% des colleys (sensibles ou non) traités avec de l'ivermectine à $120 \mu\text{g.kg}^{-1}$ ont montré des signes de toxicité légère à moyenne (HOPPER *et al.*, 2002). Les signes cliniques présentés lors d'intoxication sont principalement des troubles nerveux.

Chez le chat, la marge de sécurité est élevée et, malgré l'administration de doses importantes (300 à 1 330 $\mu\text{g.kg}^{-1}$), aucun signe d'intoxication n'est détecté. L'administration de doses importantes de produits pour chevaux conduit toutefois à l'apparition de vocalises, d'ataxie, de désorientation, d'anorexie, de démence, de tremblements généralisés, de mydriase, de cécité, de bradycardie, d'hypothermie, de bradypnée, de muqueuses pales, de perte des réflexes médullaires, de coma et cela peut aboutir à la mort de l'animal (LOVELL, 1990).

- **La doramectine** : n'ayant pas d'AMM chez le chien, les intoxications qui suivent son administration ne sont pas courantes chez le chien. Malgré tout, des cas d'intoxications sont décrits. D'après YAS-NATAN *et al.* (2003), les signes cliniques d'intoxication à la doramectine sont identiques à ceux d'une intoxication à l'ivermectine. Les colleys et apparentés présentent la même sensibilité. L'unique différence tient dans la durée de l'intoxication. En effet, l'auteur rapporte que le temps d'élimination de la doramectine est plus long que celui de l'ivermectine. La durée de l'intoxication sera donc plus longue avec la doramectine.
- **La milbémycine oxime** induit les mêmes signes de toxicité que l'ivermectine. Une étude de TRANQUILLI *et al.* (1991) montre que des chiens colleys sensibles à l'ivermectine (troubles neurologiques observés pour une dose de 120 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ soit 20 fois la dose recommandée) soumis à l'administration de milbémycine oxime à 5 mg.kg^{-1} (soit 10 fois la dose recommandée) et à 10 mg.kg^{-1} (soit 20 fois la dose recommandée) présentent des signes d'intoxication identiques à ceux observés lors d'intoxication à l'ivermectine. Seuls deux chiens sur cinq ont présenté des troubles légers avec la dose de 5 mg.kg^{-1} . Tous les chiens ont présenté des troubles avec la dose de 10 mg.kg^{-1} . Il semble donc que la marge thérapeutique de la milbémycine oxime soit proche de celle de l'ivermectine.
- **La moxidectine** présente un index thérapeutique élevé. Il est plus élevé que celui de l'ivermectine ou de la milbémycine oxime. En effet, une étude de PAUL *et al.* (2000) effectuée sur 24 colleys sensibles à l'ivermectine met en évidence qu'après une administration de 30 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ (10 fois la dose recommandée), 60 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ (20 fois la dose recommandée) et 90 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ (30 fois la dose recommandée) aucun chien ne présente de signe clinique d'intoxication à la moxidectine. Il semble donc que la moxidectine soit plus sûre d'utilisation que les autres lactones macrocycliques chez ces chiens sensibles.

En cas d'intoxication, les troubles sont similaires à ceux vus lors d'intoxication aux avermectines. Les milbémycines ne montrent pas de propriétés carcinogènes et génotoxiques. Elles ne présentent, a priori, pas de risque pour la reproduction (LALLEMAND, 2007).

III.4.g. Résistance

Le mécanisme de résistance spécifique des lactones macrocycliques serait lié à une mutation du gène codant pour une partie extracellulaire d'une sous-unité ($\alpha 1$) du récepteur GluCl. Cette mutation induit un changement de conformation de cette partie du récepteur et cause alors une diminution de l'affinité des lactones macrocycliques pour leur cible. Chez le chien ou le chat aucune résistance n'a encore été rapportée à ce jour (AHOUSSOU, 2007).

III.4.h. Molécules et spécialités mises sur le marché en France pour les chiens et les chats (DMV, 2009) (tableau 7)

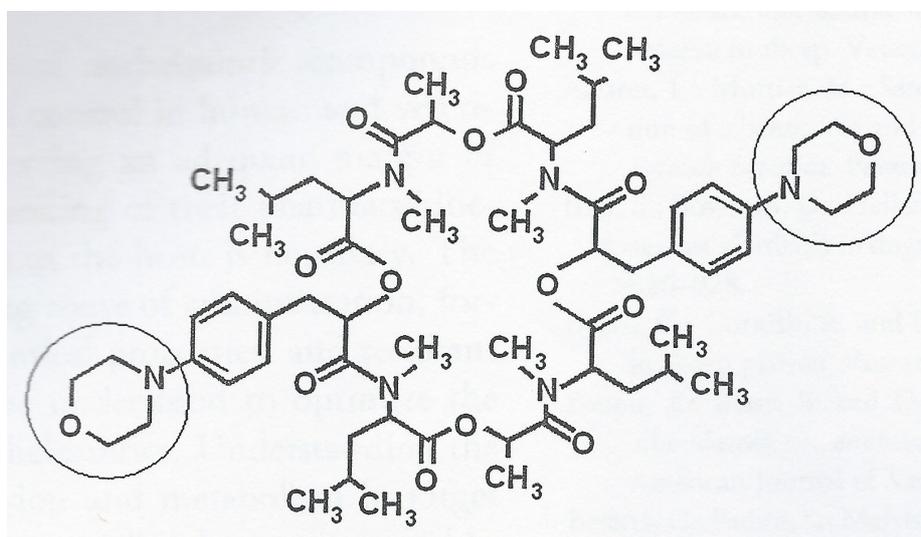
Tableau 7 : Molécules et spécialités à base de lactones macrocycliques mises sur le marché en France pour les chiens et les chats (DMV, 2009)

Molécules	Spécialités	Espèces ciblées	Posologie recommandée	Conseils d'utilisation
Ivermectine	OTIMECTIN VET 1mg/g	Chat	Gel antiparasitaire contre les gales auriculaires. Pas d'intérêt dans le traitement de la toxocarose.	
Milbémycine oxime	INTERCEPTOR®	Chien	Voie orale, 0,5 mg.kg ⁻¹ en une prise	Éviter l'administration pendant la lactation, les petits ne doivent pas boire le lait.
	MILBEMAX® Comprimés chiens Association avec du praziquantel	Chien	Voie orale, 0,5 mg.kg ⁻¹ en une prise	Administrer pendant ou après un repas. La formulation pour petits chiens et chiots ne doit pas être utilisée chez les chiens de moins de 0,5 kg ou de moins de deux semaines. La formulation pour chiens ne doit pas être utilisée chez les chiens de moins de 5 kg
	MILBEMAX® Comprimés pelliculés Chats. Association avec du praziquantel	Chat	Voie orale, 2 mg.kg ⁻¹	La formulation pour petits chats et chatons ne doit pas être utilisée chez les chats de moins de 0,5 kg et/ou de moins de 6 semaines. La formulation pour chats ne doit pas être utilisée chez les chats de moins de 2 kg.
Moxidectine	ADVOCATE® Chats. Association avec de l'imidaclopride	Chat	Voie locale externe, dose minimale de 1 mg.kg ⁻¹	Ne doit pas être administré aux chatons de moins de 9 semaines. Le traitement des animaux pesant moins de 1 kg reste risqué
	ADVOCATE® Chiens. Association avec de l'imidaclopride	Chien	Voie locale externe, dose minimale de 2,5 mg.kg ⁻¹	. Ne doit pas être administré aux chiots de moins de 7 semaines
	GUARDIAN SR Injectable	Chien	Voie sous-cutanée, 0,17 mg.kg ⁻¹	

Pour obtenir l'émodepside, il faut substituer les deux acides D-phényllactique par deux noyaux morpholines (figure 26). La nomenclature IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) est la suivante (BAUDOT, 2010) :

cyclo[D-2-hydroxypropanoyl-N-méthyl-L-leucyl-3-[4-(4-morpholinyl)-phenyl]-D-2-hydroxypropanoyl-N-méthyl-L-leucyl-D-2-hydroxypropanoyl-N-méthyl-L-leucyl-3-[4-(4-morpholinyl)-phenyl]-D-2-hydroxypropanoyl-N-méthyl-L-leucyl]

Figure 26 : Formule chimique générale développée de l'émodepside (BAUDOT, 2010)



Les zones cerclées sont les différences (noyaux morpholines) avec la structure de base du PF1022A.

L'alternance des quatre résidus de N-méthyl-L-leucine est essentielle à l'activité anthelminthique de l'émodepside.

III.5.c. Propriétés physiques et chimiques

L'émodepside est une molécule très lipophile.

L'émodepside est fortement dégradée en milieu basique mais très peu en milieu acide ou neutre. Elle est également sensible aux ultraviolets mais pas à la chaleur (VANDAËLE, 2006).

III.5.d. Pharmacocinétique

III.5.d.a. Absorption

Son application par voie cutanée (spot-on) est possible car, sa grande lipophilie lui permet de diffuser facilement au travers la peau (VANDAËLE, 2006). Après avoir traversé la peau, elle pénètre dans la circulation générale. La concentration sanguine maximale de $25.8 \mu\text{g.L}^{-1}$ d'émodepside pour une application cutanée de 3 mg.kg^{-1} est obtenue en 40h. La biodisponibilité par voie transcutanée est estimée entre 53 et 57%.

L'émodepside persiste dans la circulation sanguine sous forme active en moyenne 16 jours.

Le pic de concentration sérique d'émodepside est proportionnel aux doses administrées lorsque celles-ci sont inférieures à 15 mg.kg^{-1} . Au-delà, un phénomène de saturation se met en place et la concentration maximale atteinte ne varie plus (EPAR - Scientific discussion, 2008).

L'émodepside s'accumule dans les tissus graisseux qui jouent le rôle de réservoir. La libération de la molécule à partir des graisses est observée après quelques jours suivant l'application cutanée en spot-on. On observe alors un deuxième pic de concentration sanguine en émodepside (BAUDOT, 2010; EPAR - Scientific discussion, 2008).

L'émodepside pourra donc se répartir dans tous les tissus et avoir une action sur les formes larvaires des nématodes présentant une migration tissulaire. Elle atteindra l'intestin en passant par la circulation sanguine et pourra y éliminer les nématodes présents.

Lors d'administration par voie orale, l'absorption est rapide, le pic de concentration plasmatique est atteint en 2h après administration. La distribution est similaire à celle obtenue lors d'administration topique (EPAR - Scientific discussion, 2008; EPAR - Product Information, 2008).

III.5.d.β. Métabolisation

L'émodepside n'est que très peu métabolisée. Lorsqu'elle est métabolisée, le produit est un métabolite hydroxylé inactif (EPAR - Scientific discussion, 2008).

III.5.d.γ. Élimination

Elle se réalise principalement par excrétion dans la bile sous forme inchangée, puis élimination dans les fèces. Seule 2 à 3% de la dose administrée se retrouvent dans les urines (BAUDOT, 2010; VANDAËLE, 2006).

Lors d'administration topique, l'élimination est globalement lente. La moitié de la dose administrée par voie spot-on est éliminée dans les premières 24h. Le reste est excrété plus lentement (8% sont encore détectables après 168h) (BAUDOT, 2010; EPAR - Scientific discussion, 2008).

Lors d'administration orale, l'émodepside est éliminée du sang avec une demi-vie de 1,4 heures. L'élimination n'a pas été étudiée chez le chien (EPAR - Scientific discussion, 2008; EPAR - Product Information, 2008).

III.5.e. Mécanismes d'action

Malgré de nombreuses études menées depuis 1992, le mécanisme d'action n'est pas encore complètement élucidé.

L'émodepside est un composé neurotoxique pour les nématodes cibles. Son action se réalise au niveau pré-synaptique des jonctions neuromusculaires sur les récepteurs à la latrophiline (VANDAËLE, 2006). Après fixation sur les récepteurs pré-synaptiques, il y a libération (après intervention de plusieurs relais cellulaires) de deux neurotransmetteurs (PF1 et PF2) dans la fente synaptique. Ils exercent leur action au niveau de récepteurs sur la membrane post-synaptique. PF1 et PF2 sont des neurotransmetteurs inhibiteurs qui induisent une hyperpolarisation lente de la membrane post-synaptique en intervenant sur les canaux ioniques notamment calciques et potassiques (BAUDOT, 2010).

Cette modulation des flux ioniques inhibe la libération d'acétylcholine et inhibe la réponse du muscle à l'acétylcholine.

La libération des neurotransmetteurs provoque une paralysie flasque du parasite notamment au niveau du pharynx. Cette paralysie est due à la libération de monoxyde d'azote synthétisé par le parasite lui-même à la suite de l'action de PF1 et PF2 (BAUDOT, 2010). Les nématodes meurent car ils ne peuvent plus, ni se nourrir ni se déplacer et sont emportés par le transit digestif.

III.5.f. Toxicité

L'émodepside administrée par voie orale présente une toxicité faible chez la souris à modérée chez le rat. Lors de surdosage à cinq fois la dose recommandée chez le chien, des troubles neurologiques ont pu être observés comme des tremblements, de l'incoordination et de la dépression. Au vue de l'interaction avec la glycoprotéine P (un des relais permettant la libération des neurotransmetteurs PF1 et PF2) la marge de sécurité est moins élevée pour les chiens de races colley ou apparentées (pour les raisons vues dans le chapitre sur les lactones macrocycliques), des signes peuvent être observés à partir de deux fois la dose conseillée (EPAR - Scientific discussion, 2008).

En application spot-on sa toxicité est faible. En application dermique, la DL_{50} est évaluée à plus de 2 000 $mg.kg^{-1}$ (BAUDOT, 2010). L'application de 10 fois la dose recommandée à des chats jeunes adultes et de 5 fois la dose recommandée à des chatons de 7 semaines ($75 mg.kg^{-1}$ d'émodepside) n'entraîne aucun signe de toxicité (VANDAËLE, 2006). Au-delà de ces doses, des vomissements, du ptyalisme et des tremblements musculaires ont pu être observés (EPAR - Information product, 2008).

L'administration de la forme spot-on par voie orale ou le léchage au point d'application du spot-on entraînent, chez le chat, du ptyalisme et parfois des vomissements qui régressent spontanément. Cette réaction serait liée à l'excipient du spot-on ayant des propriétés irritantes par voie orale (VANDAËLE, 2006).

Dans de rares cas l'administration spot-on peut entraîner une alopecie locale, du prurit et / ou une inflammation du site d'application (EPAR - Information product, 2008).

Des études menées chez des rats avec administration d'émodepside pendant 17 semaines ont permis de déterminer les principaux organes cibles de cette toxicité chronique. Les organes les plus

touchés sont le foie, le pancréas et le système reproducteur (BAUDOT, 2010 ; EPAR - Scientific discussion, 2008).

Par voie transcutanée, il semble que la dose nécessaire pour induire ces effets toxiques soit 100 fois plus élevée. Des études réalisées chez le chat, le chien et le lapin n'ont montré qu'une décoloration systématique des selles aux doses élevées ainsi qu'une augmentation de la quantité de selles et d'urines émises (BAUDOT, 2010 ; EPAR - Scientific discussion, 2008).

Il semblerait que l'émodepside ne présente aucun effet sur la reproduction chez la chatte. Il n'y a donc aucune contre-indication à l'administration pendant la gestation ou la lactation. En revanche chez la chienne aucune étude n'ayant été menée, le laboratoire recommande de ne pas administrer l'émodepside chez les femelles gestantes ou en lactation (EPAR - Information product, 2008).

III.5.g. Résistance

L'émodepside est une molécule récente au mode d'action unique encore aujourd'hui. Aucune résistance n'est connue contre ce principe actif à l'heure actuelle. Elle est même utilisée pour contrer certaines résistances existantes avec d'autres anthelminthiques principalement chez les ruminants (BAUDOT, 2010).

III.5.h. Molécules et spécialités mises sur le marché en France pour les chiens et les chats (DMV, 2009) (tableau 8)

Tableau 8 : Molécules et spécialités à base d'émodepside mises sur le marché en France pour les chiens et les chats (DMV, 2009)

Molécules	Spécialités	Espèce ciblée	Posologie recommandée	Conseils d'utilisation
Émodepside	PROFENDER® Spot-on Association avec du praziquantel	Chat	Voie locale externe (spot-on), dose minimale de 3 mg.kg ⁻¹	Ne doit pas être administré chez les chatons de moins de 8 semaines ou de moins de 0,5 kg.
	PROFENDER® Comprimés Association avec du praziquantel	Chien	Voie orale, dose minimale de 1 mg.kg ⁻¹	Ne doit pas être administré chez le chien de moins de 12 semaines ou de moins de 1 kg. Administration uniquement à jeun. Utilisation chez la chienne gestante ou en lactation non recommandée.

**DEUXIEME PARTIE : ÉTUDE BASÉE SUR LA
MÉTHODE DE MÉDECINE FACTUELLE:
TRAITEMENT DE LA TOXOCAROSE LARVAIRE
DES CARNIVORES DOMESTIQUES**

I. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

I.1. Importance de la toxocarose larvaire

Chez le chien

La migration viscérale des larves L3 chez les chiots est le point de départ de l'infestation à *T. canis*. En effet, lors d'ingestion d'œufs embryonnés la larve va, le plus souvent, migrer de l'intestin aux poumons. Les larves peuvent ensuite suivre plusieurs voies (migration somatique ou passage dans l'intestin) mais, dans tous les cas, cette phase de migration viscérale primaire sera présente.

Les larves L3 peuvent s'enkyster dans les tissus et entrer en dormance. Chez la chienne, les larves en dormance sont réactivées lors du dernier tiers de la gestation, elles peuvent ensuite migrer par voie transplacentaire jusqu'aux fœtus. Les chiots infestés précocement excrètent les œufs embryonnés rapidement après leur naissance (la période prépatente varie de 21 à 40 j) et en quantité très importante. Cette excrétion rapide est liée à la migration précoce des larves chez le fœtus. En effet, à la naissance, les larves L3 se trouvent déjà dans le foie, elles reprennent ensuite leur migration pendant la première semaine de vie du chiot. Des adultes reproducteurs sont retrouvés dans le duodénum des chiots 21 jours après la naissance (PARSONS, 1987).

Deux aspects de la toxocarose larvaire sont importants :

- la migration viscérale, chez le jeune, suivie de l'entrée en dormance des larves L3 chez la chienne permettent la constitution d'un réservoir de parasite assurant la contamination des chiots pendant la gestation. La contamination par voie transplacentaire des fœtus induit l'excrétion précoce d'œufs dans l'environnement. Les risques d'infestation des autres chiots de la portée et de réinfestation de la mère sont accrus. Le risque zoonotique est lui aussi plus important dans ce cas.
- la migration viscérale est la phase primaire de l'infestation par *T. canis*, avant que toute contamination d'autres individus puisse avoir lieu.

L'élimination des parasites au stade larvaire limite donc les risques de contamination d'autres hôtes.

Chez le chat

Il n'existe pas de passage transplacentaire chez la chatte, la contamination des chatons se fait majoritairement par voie transmammaire. Il s'agit, comme chez le chien, d'une contamination précoce des chatons qui permet la production d'œufs rapidement après la naissance. Hormis cette exception, la toxocarose larvaire a exactement la même importance que chez le chien, notamment, pour la contamination de l'Homme.

I.2. Intérêt d'un traitement de la toxocarose larvaire chez les carnivores domestiques

Le traitement de la toxocarose larvaire visera, avant toute chose, à limiter l'excrétion d'œufs, a fortiori l'excrétion précoce de ces œufs, en vue d'éviter la contamination d'autres hôtes notamment les humains. Cependant, la toxocarose larvaire peut également causer des manifestations cliniques, notamment chez les jeunes animaux, et nécessite donc la mise en place d'un traitement pour préserver la santé de l'animal.

Le traitement de la toxocarose larvaire aura pour objectif :

- de limiter les migrations larvaires chez le chiot. Un traitement aussi rapide que possible après la naissance sera donc requis ;
- d'éviter le passage transplacentaire des larves L3 chez les chiennes gestantes. Cela revient à limiter la migration des larves L3 de leur lieu de dormance au placenta ;
- de limiter la migration des larves L3 vers le tissu mammaire afin de diminuer la contamination par voie transmammaire, chez le chat principalement.

Ainsi il sera possible :

- de limiter partiellement ou totalement l'excrétion d'œufs par le chiot, et ainsi le risque zoonotique ;
- de limiter la réinfestation de la mère pendant la période de lactation ;
- d'améliorer l'état général et la croissance des chiots et chatons.

I.3. Intérêt de l'utilisation de la médecine factuelle dans l'étude sur le traitement de la toxocarose larvaire des carnivores domestiques

De nombreuses études ont eu pour but d'évaluer l'efficacité des anthelminthiques sur les stades larvaires de *Toxocara*. Malheureusement, aucune publication ne fait la synthèse des résultats obtenus. Une telle publication pourrait aider les cliniciens à choisir un anthelminthique pour le traitement de la toxocarose larvaire du chien et du chat.

Notre analyse a pour but de faire la synthèse des publications qui évaluent l'efficacité de divers anthelminthiques sur les stades larvaires de *Toxocara* chez le chien et le chat. La médecine factuelle est une bonne méthode pour effectuer cette synthèse et mettre en avant les meilleures études grâce à une étude systématique de l'ensemble de ces articles, et à la mise en évidence des meilleures preuves de l'efficacité des traitements.

Évidemment, il ne s'agit pas d'une application de la médecine factuelle basée sur un cas clinique mais d'une étude générale permettant de faire le point sur les données actuelles concernant le traitement de la toxocarose larvaire du chien et du chat. Le but de cette étude générale est de mettre en avant les publications donnant la plus grande preuve d'efficacité d'une molécule pour ce traitement.

Nous allons, pour notre étude, suivre le plan que nous avons présenté dans la partie bibliographique de présentation de la médecine factuelle.

II. FORMULATION DE LA QUESTION CLINIQUE

II.1. Définition de la population cible du traitement

La toxocarose larvaire peut survenir chez tous les animaux mais elle concerne, tout particulièrement, les jeunes animaux à partir de leur naissance et les femelles en gestation.

Nous pouvons définir quatre populations d'intérêt :

- les jeunes chiots,
- les chiennes gestantes et en lactation,
- les jeunes chatons,
- les chattes gestantes et en lactation.

Les chiots

Les jeunes chiots sont potentiellement infestés par *T. canis* avant leur naissance. Il faudra donc prendre en compte les chiots nés d'une mère infestée et/ou allaités par une mère infestée à partir de leur naissance. Les chiots nés sains peuvent s'infester a posteriori. L'infestation commençant toujours par une migration viscérale, ils sont également concernés par la toxocarose larvaire. Donc tous les chiots sont concernés à partir du moment où ils sont infestés par *T. canis*.

Il est, par contre, plus difficile de définir un âge limite pour cette population. En effet, des toxocaroses larvaires peuvent se produire même tardivement, et nous avons vu que plus le chien vieillit et plus les migrations somatiques sont favorisées. Nous définirons donc la limite à 1 an, âge au-delà duquel, nous parlerons plutôt de chiens adultes. Pour les animaux plus âgés, le traitement aura pour but d'éviter l'enkystement des larves dans les tissus périphériques.

Il n'y a pas de sélection concernant le sexe ou la race de l'animal. Nous gardons tout de même à l'esprit que ces critères peuvent, éventuellement, avoir une influence sur le traitement qui sera proposé.

Les chiennes gestantes et en lactation

Les larves de *T. canis*, en dormance chez les femelles adultes, sont réactivées pendant le dernier tiers de gestation. Les larves vont alors migrer en direction du placenta et de la mamelle. Le traitement pourra donc viser ces larves réactivées. Cette population comprendra les chiennes en gestation et/ou en lactation infestées par *T. canis*. Il n'y a pas de limite d'âge et aucune condition de race.

Les chatons

Les chatons peuvent être infestés par *T. cati* dès leur naissance par passage des larves L3 dans le colostrum puis le lait. Cette population prendra donc en compte les chatons nourris par une mère infestée par *T. cati*. Tout comme pour les chiots, tous les chatons infestés par *T. cati* sont concernés par la toxocarose larvaire. Cette population comprendra tout chaton infesté par *T. cati*. Tout comme pour le chien, nous définirons la limite d'inclusion à 1 an. Il n'y a pas de sélection concernant le sexe ou la race.

Les chattes gestantes puis en lactation

Les chattes infestées par *Toxocara cati* peuvent contaminer leurs chatons par passage des larves L3 dans le lait. Cette population correspond donc aux chattes infestées par *Toxocara cati* allaitant leurs petits. Il n'y a aucune limite d'âge ni condition de race.

En conclusion, nous considérons donc 4 populations cibles :

- **les chiots infestés par *Toxocara canis*, de la naissance jusqu'à l'âge de 1 an,**
- **les chatons infestés par *Toxocara cati*, de la naissance jusqu'à l'âge de 1 an,**
- **les chiennes gestantes et/ou allaitant leurs petits, infestées par *Toxocara canis*,**
- **les chattes gestantes puis allaitant leurs petits, infestées par *Toxocara cati*.**

II.2. Définition de l'intervention

Nous ne cherchons pas à tester une molécule particulière, nous voulons prendre en compte l'ensemble des anthelminthiques pour lesquels des publications sont disponibles concernant leurs effets sur les larves de *Toxocara*.

L'intervention consistera donc, en l'administration à l'échantillon a priori représentatif de la population cible, d'une molécule dont l'efficacité est étudiée.

II.3. Définition du facteur de comparaison

Compte tenu du faible nombre de publications en médecine vétérinaire, nous ne pouvons pas exiger un même protocole pour toutes les études car nous courrons le risque de ne trouver que très peu de publications à exploiter. Comme nous n'avons pas de protocole défini, la comparaison s'effectuera avec le groupe contrôle.

Le groupe contrôle peut donc être composé :

- **d'animaux ne recevant aucun traitement,**
- **d'animaux recevant un placebo,**
- **d'animaux recevant un traitement standard autre.**

II.4. Définition de l'issue attendue

Deux types de mesures pourront être envisagées pour évaluer l'efficacité du traitement : la mesure du nombre d'œufs émis par gramme de fèces (d'opg) et le décompte du nombre de nématodes retrouvés dans les tissus de l'animal après autopsie.

Il est difficile de définir une issue attendue pour notre étude car elle dépend du protocole utilisé dans l'article. Chaque protocole donne sa propre définition de l'efficacité du traitement en fonction des mesures effectuées.

Malgré tout, dire qu'un traitement est efficace à 100 % contre le toxocarose larvaire revient à dire, qu'après le traitement, le nombre d'opg est nul et/ou que le nombre de nématodes présents à l'autopsie est nul également. Nous savons qu'un traitement peut être efficace sans l'être à 100 %, une tolérance est donc nécessaire.

L'observation d'une diminution de plus de 90% du nombre d'œufs émis ou de nématodes mis en évidence lors de l'autopsie (par rapport au groupe contrôle), permettra de dire que le traitement est efficace vis-à-vis de la toxocarose larvaire du chien et du chat.

III. RECHERCHE D'ARTICLES SCIENTIFIQUES

III.1. Caractérisation des articles inclus dans l'étude

Des critères de sélection, concernant les publications, ont été établis avant le début de la recherche pour permettre une sélection. Ces critères sont les suivant :

- ces publications doivent dater de **1975 pour les plus anciennes** ;
- ces publications doivent être écrites en **Français**, en **Anglais** ou en **Espagnol**. Une publication écrite dans une autre langue sera automatiquement écartée ;
- comme il s'agit de l'évaluation d'un traitement, nous prendrons en compte les **revues systématiques**, les **méta-analyses**, les **études contrôlées randomisées en double aveugle**, les **études contrôlées non randomisées et/ou non en aveugle** et les **études ouvertes non contrôlées**.

III.2. Protocole de recherche d'articles dans les bases de données

Pour effectuer notre recherche, nous avons utilisé deux bases de données dont l'accès est gratuit à la bibliothèque de l'ENVA : Pubmed et CAB abstract. Le tableau 9 reprend l'ensemble des résultats des recherches.

La plupart des articles (voire la totalité) ayant des résumés en anglais, nous avons choisi de réaliser notre recherche avec des mots clefs en anglais. Cette recherche a été effectuée durant le courant du mois de décembre 2010.

Protocole de tri des publications

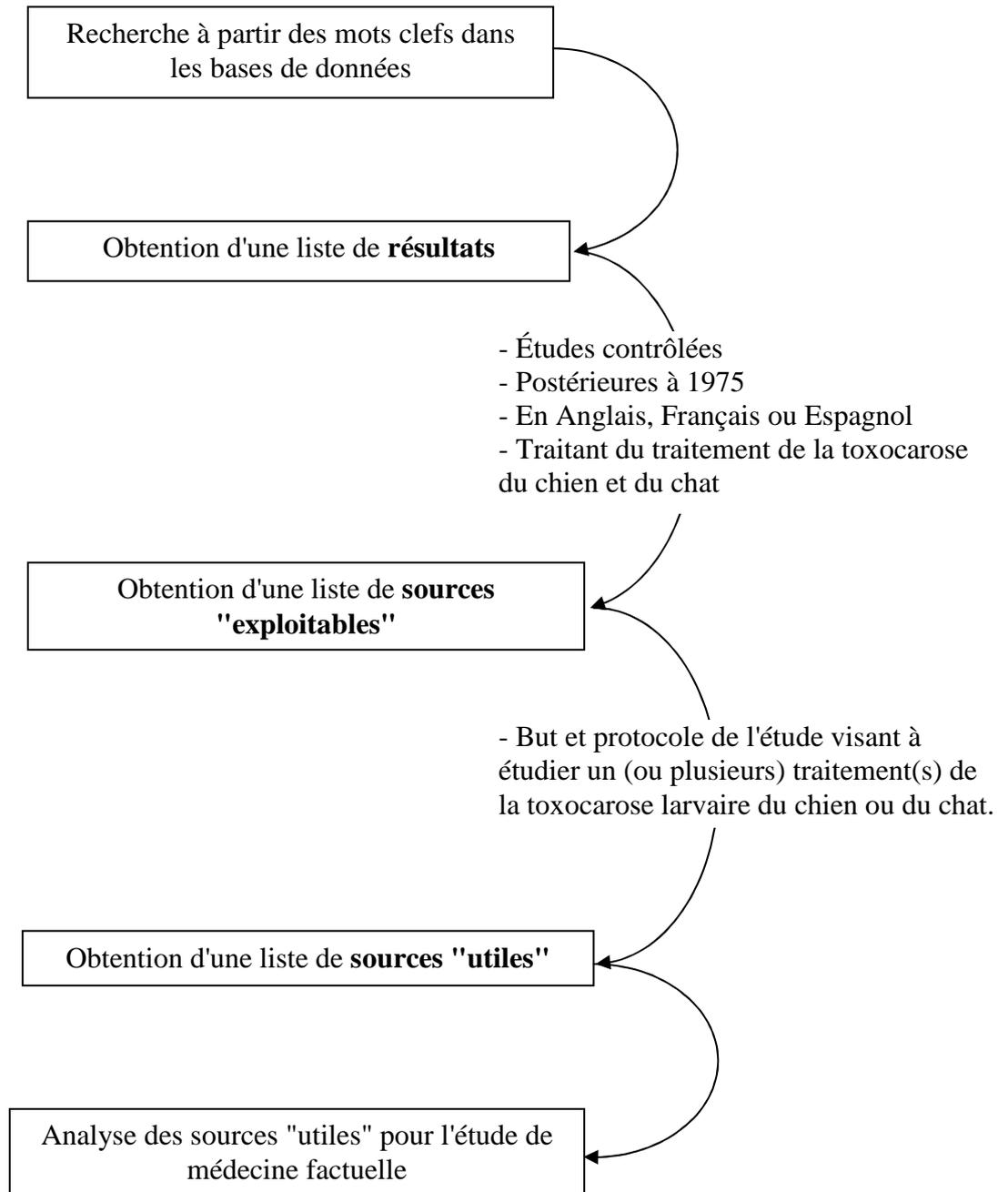
Nous qualifierons de "**résultats**" les sources obtenues à la suite de la recherche à l'aide de la base de données sans aucune sélection.

Tous les résultats ainsi obtenus ne seront pas utiles pour notre étude. La sélection des articles se fera à partir du titre, si celui-ci est suffisamment explicite, ou par la lecture du résumé. Cette sélection se basera sur les critères évoqués dans la partie III.1, mais également, sur le sujet de l'article. Nous ne retiendrons, dans un premier temps, que les articles ayant pour thème le traitement de la toxocarose du chien ou du chat. Nous obtiendrons ainsi une liste de **sources "exploitables"** pour notre étude.

La dernière étape de sélection consiste à lire les articles retenus comme sources "exploitables" et à évaluer leur possible utilisation dans notre étude. Pour effectuer cette sélection nous nous intéressons au but et au protocole de l'article pour vérifier que l'intérêt de l'article est bien d'étudier un (ou des) traitement(s) de la toxocarose larvaire du chien ou du chat (nous éliminons alors l'ensemble des articles étudiant le traitement de la toxocarose imaginaire). Nous obtenons alors une liste de **sources "utiles"** pour notre étude.

Ces sources "utiles" seront analysées, selon plusieurs critères que nous détaillerons par la suite pour évaluer la valeur de la preuve qu'elles apportent. La figure 27 représente l'ensemble des étapes conduisant à la liste des sources "utiles".

Figure 27 : Protocole de tri des publications



Résultats obtenus à partir de Pubmed

Afin de lister le maximum de sources, nous avons réalisé plusieurs recherches successives en modifiant les mots clefs. Les mots clefs sont définis comme nous l'avions recommandé dans la partie bibliographique de présentation de la médecine factuelle. Nous proposons donc un mot clef correspondant à chacune des catégories de l'acronyme PICO permettant de formuler la question clinique. Les mots clefs de départ seront donc *dog* (ou *cat*), *treatment*, *larva toxocariasis*. Nous modifierons ensuite ces mots clefs en fonction des résultats obtenus.

- La première recherche avait pour mots clefs : *larva, toxocariasis, treatment, dog*. Nous avons obtenu 50 résultats. Après la première étape de tri seulement 2 articles se sont révélés être des sources "exploitables".

Une recherche similaire a été effectuée avec les mots clefs : *larva, toxocariasis, traitement, cat*. Nous avons alors obtenu 15 résultats. Aucun article ne s'est révélé "exploitable" pour notre étude.

Devant ce faible nombre de sources "exploitables", nous avons pris la décision d'élargir le champ de recherche en utilisant une liste de mots clefs plus courte.

- La seconde série de recherche a été effectuée avec les mots clefs : *toxocariasis, treatment, dog*. Nous avons obtenu 133 résultats. Après la première étape de tri, il restait 24 sources "exploitables".

Une recherche similaire a été effectuée pour le chat avec les mots clefs : *toxocariasis, treatment, cat*. Nous avons obtenu 55 réponses, et 13 sources se sont révélées "exploitables".

- Une dernière série de recherche a été effectuée avec les mots clefs : *Toxocara, treatment, dog*. Nous avons alors obtenu 161 réponses. Après le premier tri, 42 sources "exploitables" ont été relevées.

Une recherche similaire a été effectuée chez le chat avec les mots clefs : *Toxocara, treatment, cat*. Nous avons obtenu 62 résultats et 21 sources se sont révélées "exploitables".

Il semble évident que des sources "exploitables" sont listées dans plusieurs recherches, une synthèse sera donc nécessaire. Celle-ci sera effectuée après les recherches sur CAB direct.

Résultats obtenus à partir de CAB abstract

Riche de l'enseignement de la recherche précédente sur **Pubmed**, nous avons commencé immédiatement les recherches avec une liste de mots clefs excluant le terme *larva*.

- La première série de recherche a été effectuée avec les mots clefs : *toxocariasis* AND *treatment* AND *dog*. Nous avons alors obtenu 31 résultats et 4 se sont révélés être des sources "exploitables".

Nous avons alors choisi d'élargir encore la recherche en entrant comme mots clefs : *toxocariasis* AND *treatment*. Nous avons alors obtenu 284 résultats. Seules 16 sources se sont révélées "exploitables".

- La deuxième et dernière série de recherche sur CAB direct avait comme mots clefs : *Toxocara* AND *treatment* AND *dog*. Elle a permis d'obtenir 147 résultats et 17 se sont révélés être des sources "exploitables".

Une recherche similaire a été effectuée pour les chats avec les mots clefs : *treatment* AND *Toxocara* AND *cat*. Nous avons alors listé 55 résultats. Seuls 8 se sont révélés être des sources "exploitables".

III.3. Recouplement de toutes les sources "exploitables"

Tous les résultats obtenus à la suite de ces recherches ont été mis en commun. Les données ont été recoupées pour éliminer les sources citées en doublon.

À la fin de ce recouplement, 70 sources "exploitables" sont disponibles pour notre étude. Le tableau 9 résume les résultats de cette première partie de recherche d'articles.

Tableau 9 : Résultats de la recherche de sources "exploitables"

Base de données	Mots clefs utilisés pour la recherche	Nombre de résultats	Nombre de sources "exploitables"	Nombre final de sources "exploitables"	
Pubmed	Larva, toxocariasis, treatment, dog	50	3	61	70
	Larva, toxocariasis, treatment, cat	15	0		
	Toxocariasis, treatment, dog	133	25		
	Toxocariasis, treatment, cat	55	13		
	Treatment, <i>Toxocara</i> , dog	161	43		
	Treatment, <i>Toxocara</i> , cat	133	25		
CAB Abstract	toxocariasis AND treatment AND dog	31	4	36	
	toxocariasis AND treatment	284	16		
	treatment AND <i>Toxocara</i> AND dog	147	17		
	treatment AND <i>Toxocara</i> AND cat	55	8		

Les 70 sources exploitables sont trouvées en recoupant les résultats obtenus avec chaque base de données. Certains articles apparaissant dans les deux bases de données, le nombre des sources avec recouplement est plus faible que la somme des résultats obtenus pour chaque base de donnée.

III.4. Sélection des sources "utiles" pour l'étude de médecine factuelle

Une fois ce premier tri réalisé, il convient de lire chaque article pour déterminer le but de chaque étude. En effet, notre étude ne prendra en compte que les articles visant à étudier l'efficacité d'un traitement vis-à-vis des larves de *Toxocara canis* ou de *Toxocara cati*. À la suite de cette étape nous obtenons la liste des articles qui seront inclus dans l'étude ou liste des sources "utiles".

Il nous a été impossible de nous procurer un article. Nous n'avons donc pas pu l'inclure dans ce tri. Parmi les 70 sources "exploitables", 19 ont été classées comme sources "utiles". Il y a donc 49 sources qui ne seront pas prises en compte dans notre protocole d'étude de médecine factuelle. L'ensemble des références bibliographiques non prises en compte dans notre étude est donné dans l'annexe 1. En étudiant les références bibliographiques des articles définis comme "utiles", nous avons sélectionné 3 articles supplémentaires. Parmi ces 3 articles, 2 ont été classés comme sources "utiles" et un n'a pas été inclus dans l'étude.

Nous obtenons donc un total de **21 articles** qui devront être soumis à une étude systématique permettant d'en évaluer le niveau de preuve.

IV. ÉVALUATION DES RÉSULTATS ET EXTRACTION DES PREUVES

IV.1. Méthode d'analyse des articles de notre étude

IV.1.a. Critères étudiés pour chaque source

Présentation des différents critères

Dans notre étude, nous avons sélectionné 14 critères. Pour certains critères, nous avons formulé une liste de réponses possibles lorsque la question posée s'y prête. Les critères de l'étude et les réponses proposées sont indiqués dans le tableau 10.

Tableau 10 : Liste des critères utilisés dans l'étude et des différentes réponses proposées

Numéro du critère	Définition du critère	Réponses possibles
1	Répartition aléatoire entre les différents groupes d'animaux	Oui - Non - Non dit
2	Travail en aveugle	Oui - Non - Non dit
3	Présence d'un groupe contrôle	Non - Oui (dans ce cas indiquer le nombre de sujet le composant)
4	Nombre d'animaux	Réponse libre
5	Âge et race des animaux	Réponse libre
6	Contrôle de l'infestation parasitaire initiale	Indiquer comment il est effectué
7	Type d'infestation	Naturelle - Induite (indiquer le protocole)
8	Étude de l'effet sur d'autres parasitoses	Oui (lesquels?) - Non
9	Isolement des animaux	En box/cage individuel - avec la portée - avec la mère - chez propriétaire - Non dit
10	Désinfection de l'environnement	Oui - Non - Non dit
11	Protocole thérapeutique	Molécule - posologie - voie d'administration - durée
12	Critères d'évaluation de l'efficacité du traitement	Réponse libre
13	Efficacité du traitement	Réponse libre
14	Analyse statistique utilisée	Non - Oui (détail du protocole)

Intérêt du choix de ces critères

Pour comprendre l'intérêt du choix de ces 14 critères, il faut rappeler que les différents biais possibles lors d'une étude sont : le biais de confusion, le biais de sélection, le biais de suivi et le biais de classement (de deux types, différentiel ou non différentiel) (voir I.5).

Pour évaluer la qualité de la preuve obtenue, il convient d'étudier la présence éventuelle de ces biais en analysant le protocole de cette étude. Nous comprenons alors que :

- le tirage au sort pour la répartition des animaux dans les groupes (**critère 1**) permet de diminuer le risque d'un biais de confusion,
- le travail en double aveugle (**critère 2**) permet de diminuer le risque d'un biais de classement différentiel,
- le biais de classement non différentiel peut être diminué si le moyen d'évaluation de l'efficacité du traitement (**critère 12**) est suffisamment spécifique et sensible.

Des fluctuations d'échantillonnage sont toujours présentes et à l'origine d'erreurs aléatoires. Pour limiter l'impact de ces erreurs aléatoires, le nombre de sujets inclus (**critère 4**) doit être le plus grand possible (afin d'augmenter la précision des estimations) et des analyses statistiques (**critère 14**) doivent être effectuées pour traiter les résultats de l'étude afin de savoir si, sous l'hypothèse que le traitement n'a aucun effet sur la guérison, l'association estimée entre le traitement et la guérison est fréquemment observable (auquel cas, on ne croit que peu, voire pas du tout, à une association entre le traitement et la guérison) ou pas (auquel cas, on croira en l'association entre le traitement et la guérison).

Les **critères 5, 6, 7 et 8** permettent de caractériser les conditions d'inclusion des sujets dans l'étude et d'évaluer leur reproductibilité sur les différents sujets. Les **critères 9, 10 et 11** permettent d'étudier le protocole d'administration du traitement et de logement des sujets. Le **critères 13** permet d'apprécier les résultats fournis par l'étude et l'efficacité du traitement.

L'étude de ces critères permet donc d'évaluer la qualité du protocole de l'étude et d'en définir les principales caractéristiques. Cela aboutit à l'attribution d'une valeur permettant d'évaluer la qualité de la preuve fournie.

IV.1.b. Attribution d'une valeur qualifiant la qualité de la preuve fournie

Après l'évaluation de chacun de ces critères, une valeur est donnée à chaque source. Cette valeur qualifie la qualité de la preuve fournie par cette source. Pour attribuer cette valeur nous nous baserons sur le tableau 11.

Tableau 11 : Grille de classification des études

En fonction de la qualité méthodologique de l'étude	Étude contrôlée randomisée en aveugle	A
	Étude contrôlée sans randomisation ou sans aveugle	B
	Étude contrôlée sans randomisation et sans aveugle	C
	Étude non contrôlée sans randomisation et sans aveugle	D
En fonction du nombre de sujets inclus dans l'étude	> 50 sujets par groupe	1
	Entre 20 et 50 sujets par groupe	2
	Entre 10 et 19 sujets par groupe	3
	< 10 sujets par groupe	4

Pour mieux comprendre et utiliser ce tableau quelques rappels sont nécessaires :

- **une étude contrôlée randomisée** est une étude dans laquelle les animaux sont répartis de manière aléatoire entre les différents groupes, parmi lesquels il y a un groupe contrôle et dans laquelle les expérimentations sont menées en double aveugle.
- **une étude contrôlée sans aveugle ou non randomisée** est une étude dans laquelle il y a un groupe contrôle mais soit l'expérimentation n'est pas menée en double aveugle soit les animaux ne sont pas répartis aléatoirement entre les groupes.
- **une étude contrôlée sans aveugle et non randomisée** est une étude dans laquelle il y a un groupe contrôle mais l'expérimentation n'est ni en aveugle, ni randomisée.
- **une étude non contrôlée** est une étude dans laquelle il n'y a pas de groupe contrôle.

Le tableau 11 nous permettra de classer les études en fonction de la valeur obtenue (correspondant à une lettre et un chiffre). Le classement sera fondé sur ces règles simples :

- Les études classées A fournissent de meilleures preuves que les études classées B et ainsi de suite.
- Au sein d'une même classe déterminée par la lettre attribuée à l'étude, le classement s'effectue avec le chiffre associé. Les études classées 1 fournissent de meilleures preuves que les études classées 2 et ainsi de suite.

Ainsi, la valeur obtenue qualifie la qualité de la preuve. Le classement nous permettra de savoir quelles sont les études qui fournissent des preuves considérées comme suffisantes.

IV.1.c. Analyse des résultats

Pour exploiter les données recueillies précédemment et donner un avis sur la recommandation éventuelle de la molécule dans le traitement de la toxocarose larvaire, nous nous baserons sur les règles rapportées par NEGRE *et al.*, (2009), d'après OLIVRY et MUELLER qui définissent comme :

- **Bonne preuve pour recommander l'utilisation de cette molécule** : plusieurs études, incluant au moins une étude contrôlée randomisée en double aveugle, montrant une grande efficacité de la molécule.
- **Preuve raisonnable pour recommander l'utilisation de cette molécule** : au moins une étude contrôlée randomisée en double aveugle montrant une efficacité modérée à élevée de la molécule.
- **Preuve insuffisante pour recommander ou ne pas recommander cette molécule** : aucune étude randomisée contrôlée en double aveugle n'est disponible ou plusieurs études conduisent à des preuves controversées sur l'effet du traitement.
- **Preuve raisonnable contre la recommandation de cette molécule** : au moins une étude contrôlée randomisée ou plusieurs études moins détaillées amenant la preuve que l'efficacité observée est insuffisante ou associée à d'autres évènements inquiétants.
- **Bonne preuve contre l'utilisation de cette molécule** : au moins une étude contrôlée randomisée ou plusieurs études moins détaillées montrant un manque d'efficacité certain de la molécule, ou des effets secondaires inacceptables.

Nous suivrons cette démarche pour les articles traitant de la toxocarose larvaire du chien puis pour ceux traitant de la toxocarose larvaire du chat. Après analyse des données issues des différents articles, les résultats seront présentés par classes de molécules anthelminthiques, puis, à l'intérieur de chaque classe par molécule.

IV.2. Analyse des articles

IV.2.a. Articles traitant de la toxocarose larvaire du chien

Chaque source évaluant l'efficacité d'une molécule comme traitement de la toxocarose larvaire du chien est lue ; les critères présentés au-dessus sont relevés pour chacune d'entre elles.

Le tableau 12 présente le relevé des différents critères pour les 13 sources traitant du traitement de la toxocarose larvaire chez le chien. Le tableau 13 présente, en conclusion de cette étude, la valeur de la qualité de la preuve pour chacune de ces sources.

Tableau 12 : Descriptif des études portant sur le traitement de la toxocarose larvaire chez le chien

	KLEIN <i>et al.</i> (1978)		DUBEY (1979)	ANDERSON et ROBERSON (1982)	
Randomisation	Non dit		Non dit	Non dit	
Aveugle	Non dit		Non dit	Non dit	
Groupe contrôle	Non , tous les chiens infestés sont traités		Oui , 2 chiens non traités	Oui , 1 chien par groupe qui reçoit une injection d'excipient	
Nombre de sujets	Étude A : 18 au début, 10 à la fin	Étude B : 12 au début, 8 à la fin	14 chiens au total, 6 chiens seront infestés et 4 seront traités	50 chiens répartis en 10 groupes de 5	23 chiots répartis en 4 groupes de 5 et 1 groupe de 3
Âge et race	14 de 6 semaines, 3 de 4 mois et 1 de plus de 6 mois	Tous de plus de 6 mois	Entre 2 et 14 mois	25 adultes et 25 chiots (2 à 4 mois), croisés	Race Beagle (1 à 2 semaines)
Contrôle de l'infestation initiale	Décompte des œufs (technique de McMaster modifiée) 3 j avant le traitement. Seul les chiens infestés sont inclus dans l'étude		8 chiens pour vérifier l'absence d'infestation avant l'étude. Le groupe contrôle permet de vérifier l'infestation au moment de l'autopsie	Par coprologie (recherche d'œufs ou de parasites) avant l'inclusion dans l'étude	
Type d'infestation	Naturelle		Induite : 10 000 OE PO	Naturelle	Induite, 250 OE PO, traitement 15 j après (quand larves au stade L4)
Autre parasitose	Oui, sur certains chiens <i>Ancylostoma caninum</i>		Non	Oui, double ou triple parasitose	Oui, <i>Ancylostoma caninum</i>
Isolement des animaux	Non dit		Non dit	Oui, en cages individuelles	Les chiots sont avec leur mère dans des cages séparées
Désinfection de l'environnement	Non dit		Non dit	Non dit	

PO : par voie orale
OE : œufs embryonnés

Nb : nombre
opg : œufs par gramme de fèces

123

PI : post-infestation
PP : post-partum

m.sq. : muscles squelettiques
SC : sous-cutanée

	KLEIN <i>et al.</i> (1978) (suite)		DUBEY (1979) (suite)	ANDERSON et ROBERSON (1982) (suite)	
Protocole thérapeutique	PYRANTEL PAMOATE à 5 mg.kg ⁻¹ PO en une unique prise. Autopsie 4j plus tard		Traitement 47 j PI, FENBENDAZOLE à 50 mg.kg ⁻¹ PO en 2 doses quotidiennes pendant 14j. Euthanasie à la fin du traitement	Dans chaque groupe : IVERMECTINE à 50, 100, 200 ou 400 µg.kg ⁻¹ , SC en une seule administration, autopsie 7j plus tard	
Critères d'évaluation de l'efficacité du traitement	4 j post-traitement : décompte des nématodes dans les fèces. À l'autopsie : décompte des nématodes dans l'intestin. Pourcentage d'efficacité : (nb de nématodes dans les fèces / le nb total des nématodes)		À l'autopsie : décompte des lésions granulomateuses pulmonaires et du nombre de larves présentes dans les m. sq. du cou, des membres et de l'abdomen après digestion chimique des tissus	Décompte des nématodes dans les fèces. À l'autopsie : décompte des nématodes dans l'intestin. Pourcentage d'efficacité : (nb de nématodes expulsés / nb de nématodes total)	À l'autopsie : décompte des nématodes dans l'intestin. Pourcentage d'efficacité : 100% - (nb de nématodes dans l'intestin chez les chiens traités / nb de nématodes chez les chiens contrôles) x 100
Efficacité du traitement	Efficacité de 20% à 100%, avec une moyenne de 59%. Majorité d'immatures retrouvée à l'autopsie	L'efficacité contre les adultes : 100%	Groupe traité : aucune larve dans les m. sq., 2 chiens présentent 10 et 18 granulomes pulmonaires. Groupe contrôle : 42 et 15 larves présentes dans les m.sq., 74 et 58 granulomes pulmonaires	Plus de 90% d'efficacité avec une posologie de 200 µg.kg ⁻¹	La dose de 200 µg.kg ⁻¹ est efficace à 97% contre l'infestation par L4
Analyse statistique	Aucune analyse n'est présentée		Aucune analyse n'est présentée	Méthode du test de Duncan	
Conclusion de l'étude	Le PYRANTEL PAMOATE est efficace contre les adultes mais est inefficace contre les formes immatures		Le FENBENDAZOLE est efficace contre les larves. L'efficacité dépend toutefois du nombre d'œufs responsables de l'infestation initiale	Une dose minimale de 200 µg.kg ⁻¹ d' IVERMECTINE est nécessaire pour obtenir une élimination des nématodes adultes et des larves L4	

PO : par voie orale Nb : nombre
OE : œufs embryonnés opg : œufs par gramme de fèces

PI : post-infestation m.sq. : muscles squelettiques
PP : post-partum SC : sous-cutanée

	BURKE et ROBERSON (1983)		LLOYD et SOULSBY (1983)	
Randomisation	Oui	Non dit	Non dit	
Aveugle	Non dit		Non dit	
Groupe contrôle	Étude A : Oui, 4 chiennes non traitées	Étude B : Oui, 4 chiennes non traitées	Oui , la moitié de chaque portée reste non traitée	Oui, 3 chiens sont non traités
Nombre de sujets	10 chiennes ayant mis bas 32 chiots	8 chiennes ayant mis bas 43 chiots	Étude 1 : Au total 27 chiens traités et 24 chiens non traités	Étude 2 : 8 chiots : 5 traités et 3 non traités
Âge et race	Race Beagle. Pas d'indication sur l'âge des mères. Les chiots sont euthanasiés à l'âge de 5 semaines		Race Beagle, tous les chiots sont euthanasiés à 4 ou 6-7 semaines d'âge	Race Beagle, animaux âgés de 7 à 9 mois
Contrôle de l'infestation initiale	Décompte des nématodes présents à l'autopsie pour les animaux issus de mères non traitées		Lors de l'autopsie et du décompte des nématodes présents dans l'intestin des chiots contrôles	
Type d'infestation	Induite : 3 doses de 5 000 OE PO aux jours 10, 35 et 60 de gestation	Induite : 3 doses de 6 000 OE PO aux jours 10, 35 et 60 de gestation	Naturelle: chiots nés de mères infestées artificiellement	Induite : ingestion de 17 000 OE
Autre parasitose	Oui, <i>Ancylostoma caninum</i>		Non	
Isolement des animaux	Chienne avec leur portée en cages individuelles		Non dit	
Désinfection de l'environnement	Cages nettoyées quotidiennement avec un jet à haute pression		Non dit	
Protocole thérapeutique	Les mères sont traitées avec du FENBENDAZOLE à 22,2% à 50 mg.kg ⁻¹ PO (mélangé avec l'alimentation) de 40j de gestation à 14j PP (étude A : 3 chiennes et 13 chiots, étude B : 4 chiennes et 21 chiots). Le groupe 2 de l'étude A (3 chiennes et 8 chiots) arrête le traitement à la mise bas. Les chiots sont euthanasiés à 5 semaines d'âge		FENBENDAZOLE à 100 mg.kg ⁻¹ PO pendant 3j à 8 chiots de 24h d'âge, ALBENDAZOLE à 100 mg.kg ⁻¹ PO pendant 3j à 8 chiots de 24h d'âge, FENBENDAZOLE (3 chiots), ALBENDAZOLE (3 chiots) et OXFENDAZOLE (4 chiots) à 100 mg.kg ⁻¹ PO pendant 2j à 7 et 8j d'âge. Autopsie entre 4 et 6-7 semaines d'âge	À 35j PI : du FENBENDAZOLE chez 3 chiens et de l' ALBENDAZOLE chez 2 chiens à 150 mg.kg ⁻¹ PO pendant 3j. Euthanasie 28j plus tard

PO : par voie orale
OE : œufs embryonnés

Nb : nombre
opg : œufs par gramme de fèces

125

PI : post-infestation
PP : post-partum
m.sq. : muscles squelettiques
SC : sous-cutanée

	BURKE et ROBERSON (1983) (suite)		LLOYD et SOULSBY (1983) (suite)	
Critères d'évaluation de l'efficacité du traitement	Décompte du nb de nématodes intestinaux présents chez les chiots à l'autopsie. Le pourcentage de réduction : 100% - (moyenne du nb de nématodes chez les chiots issus de mères traitées / moyenne du nb de nématodes chez les chiots issus de mères non traitées) x 100		Les chiens sont autopsiés et le décompte des nématodes est effectué dans les intestins ainsi que dans les muscles squelettiques et de nombreux organes digérés chimiquement préalablement	
Efficacité du traitement	Groupe 1 : 89,5% de réduction, Groupe 2 : 63,7%, non significatif par rapport au groupe non traité	97% de réduction	Le traitement sur 2j est aussi efficace que celui sur 3j. FENBENDAZOLE (3j) : réduction de 95,5% et 98,9%, ALBENDAZOLE (3j) : réduction de 90,8% et 93,7%, FENBENDAZOLE (2j) : réduction de 98,3%, ALBENDAZOLE (2 j) : réduction de 98,4%, OXFENDAZOLE (2j) : réduction de 94,1%	Le FENBENDAZOLE et l' ALBENDAZOLE sont très efficaces pour éliminer les larves L3. La réduction du nombre de nématodes est supérieure à 98%
Analyse statistique	Test de Kruskal-Wallis		Non dit	
Conclusion de l'étude	Le FENBENDAZOLE à la dose de 50 mg.kg ⁻¹ une fois par jour du 40 ^{ième} j de gestation au 14 ^{ième} j PP PO est efficace pour prévenir les infestations prénatales et lactogéniques chez les chiots issus de mères infestées. Le traitement est d'autant plus efficace que le taux d'infestation initiale des mères est faible. Des nématodes adultes sont toujours retrouvés chez les chiots, ce traitement n'empêche donc pas l'émission d'OE		Le FENBENDAZOLE et l' ALBENDAZOLE sont efficaces contre les larves L3 en dormance sur 3j de traitement. Aucun effet sur les nématodes présents dans le cerveau (1% des nématodes). Un seul traitement ne permet pas d'éliminer la totalité des nématodes (98% sont éliminés) mais le peu restant ne permettra pas une infection prénatale. Un traitement pendant la gestation n'est pas recommandé, un environnement très contaminé peut donc favoriser la recontamination des mères pendant la gestation. Le FENBENDAZOLE , l' ALBENDAZOLE et l' OXFENDAZOLE sont aussi efficaces contre les larves L3 chez le chiot nouveau-né. Il faudra répéter le traitement pour les éliminer complètement	

PO : par voie orale Nb : nombre
 OE : œufs embryonnés opg : œufs par gramme de fèces

PI : post-infestation m.sq. : muscles squelettiques
 PP : post-partum SC : sous-cutanée

	CHRISTENSSON <i>et al.</i> (1991)	FISHER <i>et al.</i> (1993)		
Randomisation	Non , répartition aléatoire pour le groupe permettant le contrôle de l'infestation	Oui		Non dit
Aveugle	Non dit	Non dit		
Groupe contrôle	Non , un groupe sert à vérifier l'infestation de la portée	Oui , la moitié des chiens. On ne sait pas s'ils sont non traités ou s'ils reçoivent un placebo		Oui , 2 groupes recevront un placebo, et un sera non traité
Nombre de sujets	10 portées pour 71 chiots	Étude 1 : 3 femelles donnent naissance à 15 chiots infestés	Étude 2 : 1 femelle donne naissance à 8 chiots infestés	Étude 3 : 3 femelles donnent naissance à 18 chiots infestés
Âge et race	6 races différentes et l'étude va jusqu'à 17 semaines d'âge	Race Greyhound, les chiots sont euthanasiés à l'âge de 21, 25 et 27 jours	Race Greyhound, euthanasie des chiots à 22 jours	Race Greyhound, étude des chiots de 2 à 12 semaines d'âge
Contrôle de l'infestation initiale	Avec les chiots non traités à 2 semaines d'âge: décompte des œufs à l'âge de 4 semaines	À l'autopsie décompte des nématodes présents dans l'intestin chez les chiots du groupe contrôle		Décompte des œufs dans les fèces des chiots du groupe contrôle
Type d'infestation	Naturelle	Naturelle		
Autre parasitose	Non	Non		
Isolement des animaux	Les mères restent avec leur portée jusqu'à 8-10 semaines puis les chiots sont vendus	Les chiots sont avec leur mère jusqu'à l'euthanasie		Non dit
Désinfection de l'environnement	Non dit	Non dit		
Protocole thérapeutique	FÉBANTEL à 30 mg.kg ⁻¹ PO trois fois à 12h d'intervalles à 2, 6 et 12 semaines pour le groupe traité (40 chiots) et à 4 semaines si coprologie positive puis 6 et 12 semaines pour le groupe permettant de contrôler l'infestation (31 chiots)	Groupe traité (8 chiots) : FENBENDAZOLE à 50 mg.kg ⁻¹ PO aux jours 5,6 et 7 après la naissance. 8 chiots servent de contrôle. Euthanasie aux jours 21, 25 et 27 PP	4 chiots traités: ADIPATE de PIPERAZINE à 7j d'âge (doses variant de 150 mg.kg ⁻¹ à 187,5 mg.kg ⁻¹) PO. 4 chiots servent de contrôle	4 chiots traités à l'âge de 2 semaines : FENBENDAZOLE PO à 50 mg.kg ⁻¹ pendant 3j consécutifs. Traitement renouvelé si le nb d'opg dans les fèces dépasse 200

PO : par voie orale

Nb : nombre

127

PI : post-infestation

m.sq. : muscles squelettiques

OE : œufs embryonnés

opg : œufs par gramme de fèces

PP : post-partum

SC : sous - cutanée

Articles	CHRISTENSSON <i>et al.</i> (1991) (suite)	FISHER <i>et al.</i> (1993) (suite)	
Critères d'évaluation de l'efficacité du traitement	Décompte des œufs dans les fèces. Calcul de la diminution du nb d'opg entre les prélèvements (FECD) (technique de McMaster modifiée). Prélèvements à l'âge de 2 et/ou 4 semaines, 6, 12 et 17 semaines	Décompte des nématodes en post-mortem contenus dans l'estomac et l'intestin, les nématodes retrouvés sont identifiés, mesurés et classés en fonction de leur taille	Décompte des œufs dans les fèces toutes les semaines jusqu'à 12 semaines
Efficacité du traitement	Pour le groupe traité : à 4 sem : opg : 407,5 et FECD : 94,6%, à 6 sem : opg : 0 et FECD : 100% et à 12 sem : opg : 164,5. Pour le groupe contrôle de l'infestation : à 4 sem : opg : 9 919,4, à 6 sem : opg : 0 et FECD : 99,5%. Pour les deux groupes à 12 et 17 semaines quelques œufs émis	Le FENBENDAZOLE est efficace contre les nématodes mesurant plus de 40 mm au moment de l'autopsie. La réduction du portage est de 94%. Les nématodes plus petits retrouvés sont probablement dus à une contamination après le traitement. La PIPERAZINE en revanche ne diminue le portage que de 35,5%	Nb d'œufs inférieur à 200 opg pour une portée. Pour les 2 autres, après 2 à 3 semaines, le nb d'œufs est remonté donc un 2 ^{ième} et un 3 ^{ième} traitement ont permis de diminuer le nb d'œufs. Le FENBENDAZOLE réduit le nb d'œufs d'environ 95%
Analyse statistique	Calcul du nb d'opg et sa diminution : (x= moyenne du nb d'œufs) (xc-xt)/xc	Les pourcentages d'efficacité sont calculés avec les moyennes géométriques. La différence significative entre les comptes est mise en évidence en utilisant une analyse de variance à un facteur dans les protocoles aléatoires avec une portée et une analyse de variance à deux facteurs lorsqu'il y avait deux portées. Les analyses ont été réalisées sur les données transformées par la méthode logarithmique en utilisant le logiciel statistique Minitab	
Conclusion de l'étude	Traitement avec le FÉBANTEL à 2, 6 et 12 semaines d'âge partiellement efficace: le traitement à 6 semaines est efficace à 100% (sûrement un effet sur les larves intestinales), mais l'intervalle de 6 semaines entre les traitements permet un portage sous jacent et une émission d'OE	Le FENBENDAZOLE à 50 mg.kg ⁻¹ pendant 3j est efficace contre les différents stades de développement de <i>Toxocara canis</i> . En revanche, la PIPERAZINE (à 150 à 187,5 mg.kg ⁻¹) est peu efficace sur les larves de <i>Toxocara canis</i> . Le traitement doit être réalisé à l'âge de 2 semaines pour éviter l'émission importante d'œufs à partir de 3 semaines. Il devra être répété plusieurs fois	

PO : par voie orale

Nb : nombre

PI : post-infestation

m.sq. : muscles squelettiques

OE : œufs embryonnés

opg : œufs par gramme de fèces

PP : post-partum

SC : sous-cutanée

	FISHER et al. (1994)		EPE et al. (1995)
Randomisation	Oui	Non	Non dit
Aveugle	Non dit		Non dit
Groupe contrôle	Oui : 10 animaux non traités	Non	Oui : 10 mères restent non traitées
Nombre de sujets	Étude 1 : 25 chiots dont 10 non traités	Étude 2 : 19 chiots	30 chiennes gestantes dont 10 contrôles. Groupe 1 : 10 mères et 75 chiots. Groupe 2 : 10 mères et 76 chiots
Âge et race	Chiots Greyhound entre 2 et 7 semaines d'âge	Chiots Greyhound entre 2 et 4 semaines d'âge	Aucune indication sur l'âge des mères. L'étude s'arrête lorsque les chiots ont 70j
Contrôle de l'infestation initiale	Par le groupe non traité à partir de l'âge de 3 semaines: décompte des œufs dans les fèces (prélèvements directement dans le rectum)	Autopsie de certains chiots avant le traitement pour évaluer la présence des parasites dans la portée	Par le groupe contrôle : coprologie (méthode de McMaster modifiée) sur toutes les mères et 5 petits de chaque portée du 14 ^{ième} et 70 ^{ième} j PP et sur l'ensemble des petits du 63 ^{ième} au 70 ^{ième} j PP pour analyse semi-quantitative. Un décompte des œufs est réalisé entre les jours 35 et 39 PP
Type d'infestation	Naturelle, chiots nés de mères infestées		Naturelle
Autre parasitose	Non		Non
Isolement des animaux	Les chiots sont gardés avec leur mère. Les mères isolées les unes des autres		Les chiots sont gardés avec leur mère. Les mères sont isolées les unes des autres
Désinfection de l'environnement	Non dit		Non dit
Protocole thérapeutique	À 2, 4 et 6 sem. Groupe 1 (8 chiots): Association FÉBANTEL (à 29,4 mg.kg ⁻¹ en moyenne) / PYRANTEL (à 9,8mg.kg ⁻¹ en moyenne) / PRAZIQUANTEL PO en comprimés. Groupe 2 (4 chiots) : FENBENDAZOLE suspension PO à 100,5 mg.kg ⁻¹ en moyenne. Groupe 3 (3 chiots) : adipate de PIPÉRAZINE PO à 95,1 mg.kg ⁻¹ en moyenne	À 2 et 4 sem. Association FÉBANTEL (à 28,8 mg.kg ⁻¹ en moyenne) / PYRANTEL (à 9,6 mg.kg ⁻¹ en moyenne) / PRAZIQUANTEL , PO en une prise	Groupe 1 (10 femelles) : IVERMECTINE et Groupe 2 (10 femelles) : DORAMECTINE à 1 mg.kg ⁻¹ SC aux jours 40 et 50 de gestation

PO : par voie orale

OE : œufs embryonnés

Nb : nombre

opg : œufs par gramme de fèces

129

PI : post-infestation

PP : post-partum

m.sq. : muscles squelettiques

SC : sous-cutanée

	FISHER et al. (1994) (suite)		EPE et al. (1995) (suite)
Critères d'évaluation de l'efficacité du traitement	Décompte des œufs dans les fèces et calcul de la réduction du nb d'opg entre les prélèvements (technique de McMaster modifiée). À l'autopsie : décompte des nématodes dans l'intestin	À l'autopsie : analyse du contenu du tractus digestif, digestion chimique des poumons et du foie et décompte des nématodes	Seule une évaluation semi-quantitative du nb d'œufs dans les fèces est effectuée entre les jours 14 et 70 PP. Entre les jours 35 et 39 PP une évaluation du nb d'opg est réalisée. Aucune formule n'est donnée
Efficacité du traitement	<p>Groupe 1 : réduction de 84,7% de l'émission d'œufs et de 98,1% du nb de nématodes.</p> <p>Groupe 2 : Réduction de 88,2% du nb d'œufs émis et de 93% du nb de nématodes.</p> <p>Groupe 3 : réduction de 86,2% du nb de nématodes, pas de réduction significative de l'émission d'œufs</p>	<p>Avant traitement : de 32 et 72 nématodes</p> <p>Après le 1^{er} traitement: de 5 et 16 nématodes</p> <p>Après le 2^{ème} traitement : de 0 et 6 nématodes. Réduction du nb de nématodes après le traitement</p>	<p>Dans le groupe contrôle l'ensemble des fèces des chiots et des mères contiennent des œufs au jour 28 PP. Dans le groupe 1 : 5 chiots positifs au jour 28 PP, une chienne au jour 56 PP, au 70^{ème}j 37 chiens positifs. Dans le groupe 2 : 5 chiots positifs au jour 56 PP, et au 70^{ème}j PP 16 chiens positifs. Les résultats obtenus grâce à un calcul à partir de l'analyse semi-quantitative montrent que la moyenne du nb d'opg est de 3 929 opg par jour dans le groupe 1 (j 28 à j 70), 2 036 opg par jour dans le groupe 2 (j 56 à j 70) et de 13 181 opg par jour dans le groupe non traité (j 21 à j 70)</p>
Analyse statistique	Moyenne du nb d'œufs et du pourcentage de réduction du nb de nématodes		Aucune analyse statistique n'est présentée
Conclusion de l'étude	Réduction du portage des nématodes entre 86,2% et 98,1% donc un traitement à 2 et 4 semaines n'élimine pas tous les nématodes mais réduit la population. Le FÉBANTEL et l'association d'anthelminthiques permettent en plus une réduction de 84 à 87% de l'émission d'œufs. La PIPÉRAZINE en revanche ne diminue pas le nb d'œufs car elle manque d'action sur les formes larvaires du parasite		<p>L'IVERMECTINE à 1 mg.kg⁻¹ au jour 40 et 50 de gestation ne prévient pas complètement la réactivation des larves : 10% des chiots sont positifs au jour 28 PP et 50% au jour 70 PP.</p> <p>La DORAMECTINE à cette posologie prévient complètement l'émissions d'œufs par les chiots jusqu'au jour 49 PP . 22% seulement seront positifs au jour 70 PP. La contamination des chiennes est due à l'ingestion des fèces de leurs chiots infestés. La doramectine permet une réduction de l'émission d'œuf de 86% par rapport à l'ivermectine et 96% par rapport au groupe non traité. Bonne prévention de la réactivation larvaire pendant la gestation</p>

PO : par voie orale
 OE : œufs embryonnés

Nb : nombre
 opg : œufs par gramme de fèces

130

PI : post-infestation
 PP : post-partum
 m.sq. : muscles squelettiques
 SC : sous-cutanée

	SCHNIEDER <i>et al.</i> (1996)	PAYNE et RIDLEY (1999)
Randomisation	Non	Oui , répartition au hasard entre les 4 groupes de l'étude
Aveugle	Non dit	Non dit
Groupe contrôle	Oui . Une chienne non traitée provenant d'une étude précédente, les données recueillies serviront ici	Oui , 6 chiennes restent non traitées
Nombre de sujets	6 chiennes (5 traitées + 1 contrôle) chaque chienne a mis bas 4 chiots	21 chiennes sont incluses dans l'étude et leur 122 chiots
Âge et race	Race Beagles. Les mères ont entre 1 et 2 ans au début de l'étude. Les chiots sont autopsiés au 42 ^{ième} jour	Race Greyhound
Contrôle de l'infestation initiale	Test de la capacité des OE à induire une infestation : administration à des souris femelles. Ils ont tous permis la migration de larves	Peu d'information (principalement à l'autopsie avec les animaux non traités)
Type d'infestation	Induite : les chiennes sont indemnes au début de l'étude. Chacune reçoit 20 000 OE PO le jour de la fécondation (jour où la femelle accepte le mâle pour la dernière fois)	Naturelle
Autre parasitose	Non	Certaines chiennes étaient infestées par d'autres parasites
Isolement des animaux	Les femelles sont en cages individuelles. Les chiots restent avec leur mère jusqu'au 28 ^{ième} jour PP puis sont placés en cages individuelles	Les chiennes sont placées en cages individuelles, chacune avec sa portée
Désinfection de l'environnement	Nettoyage quotidien avec de l'eau chaude (60-80°C) et une solution de NaOH à 3%. Nettoyage avec un jet d'eau à 120°C et 1000 kPa bihebdomadaire	Nettoyage à la vapeur d'eau quotidiennement
Protocole thérapeutique	DORAMECTINE à 1mg.kg ⁻¹ SC aux jours 40 et 55 après la fécondation. Les chiennes et leurs petits sont euthanasiés au 42 ^{ième} j PP	IVERMECTINE 300 µg.kg ⁻¹ SC. Groupe 1 (6 chiennes) traité le jour de la conception, aux jours 30 et 60 de gestation. Groupe 2 (6 chiennes) traité au jour 42 de gestation. Groupe 3 (3 chiennes) traité au jour de la conception, aux jours 30 et 60 de gestation et au jour 10 PP. Les chiots sont euthanasiés à 28j PP

PO : par voie orale

Nb : nombre

PI : post-infestation

m.sq. : muscles squelettiques

OE : œufs embryonnés

opg : œufs par gramme de fèces

PP : post-partum

SC : sous-cutanée

	SCHNIEDER <i>et al.</i> (1996) (suite)	PAYNE et RIDLEY (1999) (suite)
Critères d'évaluation de l'efficacité du traitement	À l'autopsie décompte du nb de nématodes intestinaux et de larves somatiques chez les chiennes et les chiots à l'aide de prélèvements tissulaires (du poumon, du rein, du foie, des muscles et du tractus digestif). Prélèvements de fèces 10j avant et après la mise bas pour calculer le nb d'opg de fèces. Prélèvements sanguins : étude des facteurs sanguins et des anticorps anti L3	Décompte du nb d'œufs présents dans les fèces avec une méthode qualitative puis une méthode quantitative permettant de calculer le nb d'opg. Tous les animaux sont euthanasiés et autopsiés, le nb de nématodes présents dans le tractus digestif (de l'estomac au colon) est relevé
Efficacité du traitement	Groupe traité, mères: présence de 936 larves somatiques dans les poumons. Absence de nématodes aux stades intestinaux. Chiots : 3 portées coprologiquement négatives. Dans les 2 autres portées, certain chiot ont émis 224 à 722 opg. 4 portées montraient des signes cliniques d'infestation intestinale. Chez 16 des 20 chiots: présence de 38 larves somatiques (surtout dans le foie). Groupe non traité, mères: émission d'œufs à partir du jour 31 PP. Chiots : émission d'œufs au 28 ^{ième} j avec entre 7 675 et 9 575 opg. À l'autopsie présence de 5 366 nématodes adultes et 23 larves somatiques	Groupe 1 : Le nb d'opg varie de 150 à 7 870 pour 5 chiots et est inférieur à 10 pour les 35 autres (moyenne géométrique: 1). 29 des 40 chiots ont des nématodes dans leur intestin (moyenne géométrique: 2,8), les quelques adultes sont de petite taille. Groupe 2 : Le nb d'opg varie de moins de 10 à 57 000 (moyenne géométrique: 704). 36 chiots sur 39 portent des nématodes (moyenne géométrique: 8,5). Groupe 3 : aucun chiot n'émet d'œufs et aucun ne porte de vers. Groupe non traité : le nb d'epg varie de 390 à 725 000 (moyenne géométrique: 27 134). 26 des 28 chiots portent des adultes (moyenne géométrique: 29,7)
Analyse statistique	Aucune analyse n'est expliquée dans l'article	Uniquement le calcul des moyennes géométriques pour toutes les données chiffrées
Conclusion de l'étude	Cette étude arrive à la conclusion que seul 4 chiots sur 20 sont restés coprologiquement négatifs jusqu'à la fin de l'étude. Donc l'application d'une double dose de DORAMECTINE à 1 mg.kg ⁻¹ ne permet pas à elle seule de prévenir la réactivation des larves chez les chiennes gestantes et n'empêche pas l'infestation des petits, même si elle en réduit l'importance	L'IVERMECTINE à la dose de 300 µg.kg ⁻¹ SC aux jours 0, 30 et 60 de gestation permet de réduire de 90% la présence de nématodes dans le tractus intestinal et de 99% le nombre d'œufs émis. Elle a donc bien une action sur les larves en dormance chez les mères. Une injection supplémentaire au jour 10 après la naissance permet d'éliminer 100% des nématodes adultes

PO : par voie orale

Nb : nombre

OE : œufs embryonnés

opg : œufs par gramme de fèces

PI : post-infestation

m.sq. : muscles squelettiques

PP : post-partum

SC : sous-cutanée

	KRÄMER <i>et al.</i> (2006)	ALTREUTHER <i>et al.</i> (2009)		
Randomisation	Non dit	Oui		
Aveugle	Non dit	Oui		
Groupe contrôle	Oui , une chienne gestante est non traitée	Oui , 20 chiens reçoivent un placebo	Oui , 8 chiens reçoivent un placebo	Oui , 8 chiens reçoivent un placebo
Nombre de sujets	4 chiennes traitées et leurs 21 chiots et 1 chienne contrôle et ses 4 chiots	Étude 1 : 20 chiens contrôles et 17 chiens traités	Étude 2 : 8 chiens contrôles et 8 chiens traités	Étude 3 : 8 chiens contrôles et 8 chiens traités
Âge et race	Chienne entre 1 et 3 ans de race Beagle. Les chiots sont observés jusqu'au 42 ^{ème} j PP	Croisés, âgés de 7 à 9 semaines	Beagle, âgés de 10 à 12 semaines	Beagle, âgés de 11 à 12 semaines
Contrôle de l'infestation initiale	Avec la chienne contrôle : coprologie et analyse par une méthode qualitative (flottaison dans une solution saturée en sodium)	Avec les groupes contrôles: À l'autopsie, le niveau d'infestation est dit correct si présence de 5 nématodes minimum chez tous les animaux, ce qui était le cas ici		
Type d'infestation	Induite : le jour de la fécondation les femelles reçoivent 20000 OE PO	Induite : les chiens sont indemnes de tous nématodes avant l'infestation. Administration PO de 500 OE		
Autre parasitose	Non	Non		
Isolement des animaux	Les chiennes gestantes sont en cages individuelles. Les chiots sont laissés avec leurs mères jusqu'à l'âge de 28j, puis ils sont placés en cages individuelles	Avant le traitement ils pouvaient être seul ou en groupe mais à partir du jour du traitement jusqu'à la fin de l'étude ils sont placés en cages individuelles		
Désinfection de l'environnement	Nettoyage quotidien des cages avec de l'eau à 60-80°C et hebdomadaire avec un jet haute pression à 120°C	Non dit		
Protocole thérapeutique	MOXIDECTINE à 1 mg.kg ⁻¹ SC aux jours 40 et 55 après la fécondation (la fécondation est définie comme le jour où la chienne accepte le mâle pour la dernière fois)	ÉMODEPSIDE à 1mg.kg ⁻¹ et PRAZIQUANTEL à 5 mg.kg ⁻¹ PO en une prise unique (dosage calculé de manière précise, l'excès de matière est retiré du comprimé)		
		Traitement: 21j PI (7 chiens) et 5j PI (10 chiens). Autopsie: 28j PI	Traitement: 21j PI. Autopsie: 26j PI	Traitement: 5j PI Autopsie: 35j PI

PO : par voie orale

Nb : nombre

OE : œufs embryonnés

opg : œufs par gramme de fèces

133

PI : post-infestation

PP : post-partum

m.sq. : muscles squelettiques

SC : sous-cutanée

	KRÄMER <i>et al.</i> (2006) (suite)	ALTREUTHER <i>et al.</i> (2009) (suite)		
Critères d'évaluation de l'efficacité du traitement	Mesure quantitative du nb d'opg de fèces. À l'autopsie: étude de prélèvements tissulaires et recherche de larves ou adultes dans le contenu intestinal des mères et des chiots. Des prises de sang sont aussi réalisées quotidiennement pour étudier les variations sanguines et le dosage des hormones GLDH, AST et ALT	À l'autopsie: analyse du contenu du tractus digestif. Les nématodes retrouvés sont comptés et classés en fonction de l'espèce, du stade de développement et du sexe. Le calcul de la réduction du nb de nématodes sera réalisé par rapport aux données du groupe contrôle		
Efficacité du traitement	Mères : production d'œufs à 28j PP (entre 33 et 333), aucune élimination spontanée de nématodes. À l'autopsie: un adulte et 26 larves somatiques retrouvés. chiots : production d'œufs au jour 28. 296 pré-adultes et adultes sont éliminés spontanément. À l'autopsie 51 stades intestinaux et 5 larves somatiques. Chiennes traitées et leurs chiots : Coprologie négative, aucune élimination spontanée, ni larve ni adulte retrouvé à l'autopsie	Efficacité de 100% contre les adultes immatures, de 100% contre les larves L4 et de 95,3% contre les larves L3	Efficacité de 92,1% contre les adultes immatures et de 98,4% contre les larves L4	Efficacité de 94,2% contre les larves L3
Analyse statistique	Aucune analyse statistique n'est présentée	Le pourcentage de réduction du nb de nématodes est calculé selon la formule $\% = (N1-N2)/(N1*100)$ où N1 est la moyenne géométrique du nb de nématodes du groupe contrôle et N2 celle du groupe traité. Les moyennes géométriques ont été calculées après transformation par la méthode logarithmique. Un test de Wilcoxon a été réalisé		
Conclusion de l'étude	Malgré le manque d'analyse statistique du au petit nb d'animaux inclus dans l'étude il semble que la MOXIDECTINE à 1 mg.kg ⁻¹ SC administrée au jour 40 et 55 après la fécondation soit efficace pour prévenir la transmission de <i>Toxocara canis</i> de la mère aux petits, en prévenant le passage des larves L3	L'efficacité de l'association d'ÉMODEPSIDE et de PRAZIQUANTEL est montrée à tous les stades de développement. Elle est supérieure à 99% sur les adultes, supérieure à 92% sur les adultes immatures, à 98% sur les larves L4 et supérieure à 94% sur les larves L3. Ce traitement n'entraîne pas d'effets indésirables		

PO : par voie orale Nb : nombre
 OE : œufs embryonnés opg : œufs par gramme de fèces

PI : post-infestation m.sq. : muscles squelettiques
 PP : post-partum SC : sous-cutanée

Tableau 13 : Valeur de la qualité de la preuve pour chaque article inclus dans l'étude concernant le traitement de la toxocarose larvaire du chien

Sources	Valeur de la qualité de l'évidence
KLEIN <i>et al.</i> (1978)	Étude A : D3 - Étude B : D4
DUBEY (1979)	C4
ANDERSON et ROBERSON (1982)	C4
BURKE et ROBERSON (1983)	Étude A : B4 (randomisée, pas aveugle) Étude B : C4
LLOYD et SOULSBY (1983)	C4
CHRISTENSSON <i>et al.</i> (1991)	D2
FISHER <i>et al.</i> (1993)	Étude 1 et 2 : B4 (randomisée, pas aveugle) Étude 3 : C4
FISHER <i>et al.</i> (1994)	Étude 1 : B3 (randomisée, sans aveugle) - Étude 2 : D3
EPE <i>et al.</i> (1995)	C3
SCHNIEDER <i>et al.</i> (1996)	C4
PAYNE et RIDLEY (1999)	B4 (randomisée, pas aveugle)
KRÄMER <i>et al.</i> (2006)	C4
ALTREUTHER <i>et al.</i> (2009)	Étude 1 : A3 - Étude 2 et 3 : A4

IV.2.b. Articles traitant de la toxocarose larvaire du chat

Chaque source évaluant l'efficacité d'une molécule comme traitement de la toxocarose larvaire du chat est lue; les critères présentés au-dessus sont relevés pour chacune d'entre elles.

Le tableau 14 présente le relevé des différents critères pour les 13 sources traitant du traitement de la toxocarose larvaire chez le chat. Le tableau 15 présente, en conclusion de cette étude, la valeur de la qualité de la preuve pour chacune de ces sources.

Tableau 14 : Descriptif des études portant sur le traitement de la toxocarose larvaire chez le chat

	FUKASE <i>et al.</i> (1991)	REINEMEYER et CHARLES (2003)	SAMSON-HIMMELSTJERNA <i>et al.</i> (2003)
Randomisation	Non dit	Non dit	Non dit
Aveugle	Non dit	Non dit	Non dit
Groupe contrôle	Non , les deux groupes sont traités	Oui , les groupes contrôles reçoivent un placebo	Oui , ils reçoivent des placebo
Nombre de sujets	12 chats infestés divisés en 2 groupes de 6 chats	32 chats divisés en 4 groupes de 8 : 2 groupes traités et 2 groupes contrôles	32 chats: divisés en 4 groupes de 8 : 2 groupes traités et 2 contrôles
Âge et race	Non dit	Non dit	Les chats ont moins de 5 mois
Contrôle de l'infestation initiale	Coprologie (méthode de McMaster) pour déterminer le nb d'œufs émis par jour (EPD) pendant 3j consécutifs	Avec les animaux du groupe contrôle à l'autopsie	Avec les animaux du groupe contrôle à l'autopsie
Type d'infestation	Naturelle	Infestation induite mais nous ne connaissons pas les modalités d'infestation	Induite : 300 OE PO pour tous les animaux
Autre parasitose	Oui, un chat est également infesté par <i>Ancylostoma tubaeforme</i>	Non	Non
Isolement des animaux	Non dit	Non dit	Non dit
Désinfection de l'environnement	Non dit	Non dit	Non dit
Protocole thérapeutique	Groupe 1 (6 chats) : MILBÉMYCINE D à 1% à 0,05 mg.kg ⁻¹ PO pendant 3j. Groupe 2 (6 chats) : MILBÉMYCINE D à 1% à 0,1 mg.kg ⁻¹ PO pendant 3j. Tous les animaux sont autopsiés 7j après le traitement	IMIDACLOPRIDE 10% à 10 mg.kg ⁻¹ et MOXIDECTINE 1% à 1 mg.kg ⁻¹ en spot-on. Les groupes traités et leurs groupes contrôles respectifs reçoivent les traitements (placebo pour les groupes contrôles) en même temps : Groupe 1 et 2 traités 14j PI et autopsiés 19j PI Groupe 3 et 4 traités 24j PI, et autopsiés 29j PI	

PO : par voie orale

Nb : nombre

PI : post-infestation

m.sq. : muscles squelettiques

OE : œufs embryonnés

opg : œufs par gramme de fèces

PP : post-partum

SC : sous-cutanée

	FUKASE <i>et al.</i> (1991) (suite)	REINEMEYER et CHARLES (2003) (suite)	SAMSON-HIMMELSTJERNA <i>et al.</i> (2003) (suite)
Critères d'évaluation de l'efficacité du traitement	Calcul du nb EPD (méthode de McMaster). Si le prélèvement est négatif une méthode d'évaluation qualitative est utilisée. Décompte des nématodes émis dans les fèces. À l'autopsie: décompte du nb de nématodes présents dans l'intestin. Pourcentage d'efficacité : nb de nématodes excrétés / (nb de vers excrétés + nb de nématodes restant) x100	Décompte des nématodes présents dans le contenu intestinal et dans la muqueuse intestinal, comparaison avec les valeurs des groupes contrôles respectifs. Évaluation microscopique du stade de développement des nématodes	À l'autopsie : décompte des nématodes présents dans le contenu du tractus intestinal ainsi que dans la muqueuse de l'intestin. Pour chaque nématode le stade de développement est identifié. Le pourcentage d'efficacité est calculé par rapport aux groupes contrôles respectifs mais nous ne connaissons pas la formule utilisée
Efficacité du traitement	Groupe 1 : 90,6% d'efficacité. La moyenne du nb de nématodes excrétés est de 4,2; celle du nb de nématodes restant est de 0,5. 4 chats sont complètement vermifugés. Groupe 2 : 96,7% d'efficacité. La moyenne du nb de nématodes excrétés est de 9,5, celle du nb de nématodes restant est de 0,5. 4 chats ont été complètement vermifugés. Les vers trouvés à l'autopsie sont des immatures	Groupe 1 et 2 : l'efficacité sur larves L4 est de 97,2%. La moyenne du nb de nématodes pour le groupe 2 est de 36,9 nématodes et de 1 pour le groupe 1 . Groupe 3 et 4 : l'efficacité sur les adultes immatures est de 98,3%. La moyenne du nb de nématodes pour le groupe 4 est de 59,2 et de 1 pour le groupe 3	Groupe 1 et 2 : l'efficacité sur les larves L4 est de 100%, Groupe 3 et 4 : l'efficacité sur les larves L4 est de 97% et de 91% contre les adultes immatures
Analyse statistique	Calcul de la moyenne pour chaque décompte de nématodes. Aucune autre analyse donnée	Aucune analyse statistique n'est présentée	Chaque nb de nématodes est associé au calcul d'un intervalle de confiance (différence significative si $p < 0,05$)
Conclusion de l'étude	La MILBÉMYCINE D est efficace contre les adultes à 0,05 mg.kg ⁻¹ et 0,1 mg.kg ⁻¹ . En revanche les nématodes retrouvés dans les intestins sont des immatures, elle est donc peu active sur les larves	La combinaison d' IMIDACLOPRIDE et de MOXIDECTINE est active pour contrôler et prévenir les infestations par <i>Toxocara cati</i> chez les chats	La solution spot-on d' IMIDACLOPRIDE et de MOXIDECTINE est donc efficace contre les formes larvaires L4 et les formes immatures de <i>Toxocara cati</i>

PO : par voie orale

Nb : nombre

PI : post-infestation

m.sq. : muscles squelettiques

OE : œufs embryonnés

opg : œufs par gramme de fèces

PP : post-partum

SC : sous-cutanée

	ARTHER <i>et al.</i> (2005)	REINEMEYER <i>et al.</i> (2005)	
Randomisation	Oui	Oui	
Aveugle	Oui	Oui	
Groupe contrôle	Oui , un groupe contrôle (recevant un placebo) par groupe traité, le nb d'animaux est similaire	Oui , un groupe contrôle associé à chaque groupe traité (4 groupes au total) recevant un placebo	
Nombre de sujets	64 chats répartis en 4 groupes de 12 chats	32 chatons divisés en 4 groupes de 8	32 chatons divisés en 4 groupes de 8
Âge et race	Chats de 2-3 mois d'âge	Non dit	
Contrôle de l'infestation initiale	Effectué avec le groupe contrôle à l'autopsie	Avec les groupes contrôles, à l'autopsie par le décompte du nb de nématodes. L'infestation est considérée comme adéquat lorsque 6 chats du groupe contrôle sont infestés	
Type d'infestation	Induite : Inoculation d'OE PO (on n'en connaît pas la quantité) au jour -14	Induite : par ingestion de 300 OE	Induite : par ingestion de 400 OE
Autre parasitose	Non	Non	
Isolement des animaux	Les chats sont placés en cages individuelles tout au long de l'étude	Les chats sont placés en cages individuelles	
Désinfection de l'environnement	Nettoyage quotidien des cages	Non dit	
Protocole thérapeutique	Solution topique d' IMIDACLOPRIDE à 10% et de MOXIDECTINE à 1%. La dose minimale appliquée est de 0.1 mL.kg ⁻¹ Un premier groupe est traité au jour 0, le groupe contrôle associé reçoit le placebo en même temps. Ces chats sont euthanasiés au jour 5. Un autre groupe est traité au jour 10, le groupe contrôle associé reçoit le placebo en même temps. Les animaux sont euthanasiés au jour 15	Association d' ÉMODEPSIDE (à 3 mg.kg ⁻¹) et PRAZIQUANTEL (à 12 mg.kg ⁻¹) en solution topique. Groupe 1 : traité au jour 14 PI. Le groupe contrôle associé (groupe 2) reçoit le placebo en même temps. Autopsie le 19 ^{ième} j. Groupe 3 : traité le jour 24, le groupe contrôle associé (groupe 4) à reçu le placebo le même jour. Autopsie le 29 ^{ième} j	Association ÉMODEPSIDE (à 3 mg.kg ⁻¹) et PRAZIQUANTEL (à 12 mg.kg ⁻¹) en solution topique. Groupe 1 : traité le 5 ^{ième} jour PI. Le groupe contrôle associé (groupe 2) à reçu le placebo en même temps. Groupe 3 : traité le jour 28 PI. Le groupe contrôle (groupe 4) associé à reçu le placebo le même jour. Ils ont tous été autopsiés au jour 33 PI

PO : par voie orale
OE : œufs embryonnés

Nb : nombre
opg : œufs par gramme de fèces

139

PI : post-infestation
PP : post-partum

m.sq. : muscles squelettiques
SC : sous-cutanée

	ARTHER <i>et al.</i> (2005) (suite)	REINEMEYER <i>et al.</i> (2005) (suite)	
Critères d'évaluation de l'efficacité du traitement	À l'autopsie : décompte des nématodes contenus dans le tractus digestif. Le stade de chaque nématodes retrouvé est déterminé. On calcule le pourcentage d'efficacité pour chaque stade : (moyenne géométrique du groupe contrôle - moyenne géométrique du groupe traité) / (moyenne géométrique du groupe contrôle) x100	Le traitement est considéré comme efficace lorsque les moyennes du nb de nématodes des groupes traités et des groupes contrôles sont significativement différentes (p<0,05) et que le nb de nématodes est diminué de plus de 90%. Pour cela les chats sont autopsiés, les nématodes retrouvés sont tous comptés et le stade de développement est déterminé	
Efficacité du traitement	Le pourcentage d'efficacité du traitement contre les larves L4 varie entre 97,2% et 100%, contre les adultes immatures il varie entre 91,0% et 98,3%	Le pourcentage d'efficacité : Groupe 1 : 99,4% contre les larves L4 Groupe 2 : 100% contre les adultes immatures et les larves L4	Pourcentage d'efficacité : Groupe 1 : 96,8% contre les larves L3 Groupe 2 : 100% contre les adultes immatures et les larves L4
Analyse statistique	Aucune analyse statistique en dehors des calculs indiqués plus haut	Le compte des nématodes est transformé grâce à la formule log(compte+1). Les moyennes géométriques sont calculées pour chaque groupe, elles sont comparées entre groupe traité et groupe contrôle à l'aide d'un test de Wilcoxon. L'efficacité du traitement est calculée avec la formule % efficacité = ((N2-N1)/N2)x100 où N1 est la moyenne géométrique du nb des nématodes du groupe traité et N2 la moyenne géométrique du nb de nématodes du groupe contrôle	
Conclusion de l'étude	L'association d' IMIDACLOPRIDE 10% et MOXIDECTINE 1% est efficace contre les adultes et les stades larvaires L4 de <i>Toxocara cati</i>	L'association d' ÉMODEPSIDE et de PRAZIQUANTEL en solution topique est très efficace contre tous les stades de développement de <i>Toxocara canis</i> , l'efficacité contre les adultes matures et immatures est de 100%, de 99,4% contre les larves L4 et de 96,8% contre les larves L3	

PO : par voie orale Nb : nombre
 OE : œufs embryonnés epg : œufs par gramme de fèces

PI : post-infestation m.sq. : muscles squelettiques
 PP : post-partum SC : sous - cutanée

	SCHENKER <i>et al.</i> (2007)		SCHAPER <i>et al.</i> (2007)	WOLKEN <i>et al.</i> (2009)
Randomisation	Étude A : Oui	Étude B : Non	Oui	Non
Aveugle	Oui , les deux études sont menées en double aveugle		Non dit	Non dit
Groupe contrôle	Oui , équivalent en nb aux groupes traités. Ils reçoivent un comprimé identique mais sans principe actif		Oui , 8 chats sont non traités	Oui , un groupe de 2 chattes et leurs petits restent non traités
Nombre de sujets	20 chatons divisés en 2 groupes de 10	13 chatons divisés en un groupe de 7 et un groupe de 6	18 chats divisés en un groupe de 10 chats traités et 8 chats contrôles	8 mères et 24 chatons. Groupe A : 4 mères et 10 chatons, groupe B1 : 2 mères et 6 chatons et groupe B2 : 2 mères et 8 chatons
Âge et race	Entre 6 et 8 semaines d'âge	Animaux de 11 semaines d'âge	Moins de 6 mois d'âge	Mères entre 3 et 9 ans, de race croisée
Contrôle de l'infestation initiale	Avec le groupe contrôle grâce au décompte des nématodes à l'autopsie	Coprologie (méthode de McMaster modifiée) à partir du jour 33 PI	Avec le groupe contrôle : par le décompte des nématodes à l'autopsie	Avec le groupe contrôle par coprologie
Type d'infestation	Induite : ingestion de 500 OE	Induite : ingestion de 350 OE	Induite : ingestion de 100 larves L3	Induite : 2 000 OE PO, 50j après la conception présumée (jour suivant l'accouplement), pendant 11j.
Autre parasitose	Non		Non	Non
Isolement des animaux	En cage individuelle pendant toute l'étude	En cage individuelle jusqu'à émission d'œufs puis en groupe	En cage individuelle pendant les 4 heures qui suivent le traitement. Puis ils sont remis en cages communes	Portées en cages individuelles. Les chatons du groupe B1 sont séparés pendant les 4 heures suivant le traitement
Désinfection de l'environnement	Non dit		Non dit	Nettoyage des cages avec de l'eau chaude à 60-80°C et désinfection au crésol

PO : par voie orale
OE : œufs embryonnés

Nb : nombre
opg : œufs par gramme de fèces

PI : post-infestation
PP : post-partum

m.sq. : muscles squelettiques
SC : sous-cutanée

	SCHENKER <i>et al.</i> (2007) (suite 1)		SCHAPER <i>et al.</i> (2007) (suite 1)	WOLKEN <i>et al.</i> (2009) (suite 1)
Protocole thérapeutique	<p>MILBÉMYCINE OXIME (doses variant entre 2 mg.kg⁻¹ et 2,5 mg.kg⁻¹) et PRAZIQUANTEL PO. Chaque chat reçoit un comprimé soit 4 mg de milbémycine oxime et de 10 mg de praziquantel, 1 mois PI. Les chatons sont autopsiés 7j après</p>	<p>MILBÉMYCINE OXIME (dose variant entre 2,2 mg.kg⁻¹ et 2,9 mg.kg⁻¹) et PRAZIQUANTEL PO. Chaque chat reçoit un comprimé soit 4 mg de milbémycine oxime et 10 mg de praziquantel. Les chatons sont autopsiés 7j après le traitement</p>	<p>Association d'ÉMODEPSIDE 1,98% et de PRAZIQUANTEL 7,94% . Traitement à 7j PI à 3,2 mg.kg⁻¹ d'émodepside par voie trans-cutanée. Autopsie 42 j PI</p>	<p>Groupe A : chattes traitées avec Profender® (dose minimale de 3 mg.kg⁻¹ d'ÉMODEPSIDE et de 12 mg.kg⁻¹ de PRAZIQUANTEL) en spot-on au jour 60 après la conception. Groupe B1 : Chattes non traitées, chatons traités avec la plus petite pipette disponible 28j après la naissance. Groupe B2 : non traités</p>
Critères d'évaluation de l'efficacité du traitement	À l'autopsie : décompte du nb de nématodes présents dans le tractus digestif et calcul du pourcentage de réduction du nb de nématodes	À l'autopsie : décompte du nb de nématodes présents dans le tractus digestif. Calcul du nb d'epg de fèces le jour de l'autopsie et calcul du pourcentage de réduction du nb de nématodes	À l'autopsie: décompte des nématodes présents dans le tractus intestinal et calcul du pourcentage d'efficacité	Coprologie et calcul du nb d'opg (méthode quantitative). Prélèvements des mères 30j après la mise bas. Prélèvements des chatons dès que la mère ne nettoie plus la litière (35j environ), tous les jours jusqu'à 56j PP
Efficacité du traitement	Le pourcentage de réduction du nombre de nématodes dans le groupe traité est de 95,90% pour le stade larvaire L4 et de 96,53% pour les vers adultes. Les prélèvements de fèces n'ont mis en évidence aucun œuf		Efficacité de 100% Moyenne du nb de nématodes pour le groupe traité : 0 ; pour le groupe contrôle : 37 nématodes (allant de 9 à 58)	Prévention de la transmission par le lait : femelles et petits coproscopiquement négatifs pendant toute l'étude. Efficacité de l'émodepside sur les chatons (groupe B1) : absence d'infestation

PO : par voie orale
OE : œufs embryonnés

Nb : nombre
opg : œufs par gramme de fèces

142

PI : post-infestation
PP : post-partum

m.sq. : muscles squelettiques
SC : sous-cutanée

	SCHENKER <i>et al.</i> (2007) (suite 2)	SCHAPER <i>et al.</i> (2007) (suite 2)	WOLKEN <i>et al.</i> (2009) (suite 2)
Analyse statistique	Le pourcentage de réduction du nb de nématodes est calculé selon $[1-(Mm/Mp)] \times 100$ où Mm et Mp sont les moyennes du nb de nématodes retrouvés à l'autopsie pour le groupe traité et pour le groupe contrôle. La différence entre les groupes est étudiée en utilisant la méthode de Mann Whitney U test. Pour chaque catégorie de nématodes la moyenne arithmétique et la moyenne géométrique sont calculées ainsi que la médiane et la valeur p	Pourcentage d'efficacité : $[(N1-N2)/ N2] \times 100$, où N1 est la moyenne arithmétique du nb de nématodes du groupe traité et N2 celle du groupe contrôle	Aucune analyse n'est présentée dans l'étude
Conclusion de l'étude	La MILBÉMYCINE OXIME est efficace contre les adultes et les larves L4 de <i>Toxocara cati</i> . En association avec le PRAZIQUANTEL elle représente un traitement efficace contre l'ensemble du spectre des parasites du chat.	L'association ÉMODEPSIDE et PRAZIQUANTEL en spot-on est efficace contre les adultes et les formes larvaires de <i>Toxocara cati</i> . Cette grande efficacité permet d'espacer les traitements. Grâce à cette formulation spot-on elle est facile d'utilisation	On ne peut pas considérer que la dose d' ÉMODEPSIDE absorbée par les chatons dans le lait soit suffisante pour traiter les chatons et il est peu probable que cette dose soit atteinte par le léchage de la mère. Cette molécule permettrait donc de prévenir le passage des larves L3 par le lait

PO : par voie orale

Nb : nombre

PI : post-infestation

m.sq. : muscles squelettiques

OE : œufs embryonnés

opg : œufs par gramme de fèces

PP : post-partum

SC : sous-cutanée

Tableau 15 : Valeur de la qualité de l'évidence pour chaque article inclus dans l'étude concernant le traitement de la toxocarose larvaire du chat

Sources	Valeur de la qualité de l'évidence
FUKASE <i>et al.</i> (1991)	D4
REINEMEYER et CHARLES (2003)	C4
SAMSON-HIMMELSTJERNA <i>et al.</i> (2003)	C4
ARTHER <i>et al.</i> (2005)	A3
REINEMEYER <i>et al.</i> (2005)	A4
SCHENKER <i>et al.</i> (2007)	Étude A : A3 Étude B : B4 (non randomisée, en aveugle)
SCHAPER <i>et al.</i> (2007)	B4 (randomisée, pas aveugle)
WOLKEN <i>et al.</i> (2009)	C4

IV.3. Résultats de l'étude : analyse des données

IV.3.a. Résultats de l'étude concernant le traitement de la toxocarose larvaire du chien

Les lactones macrocycliques

Nous avons trouvé 6 études concernant l'effet des lactones macrocyclique sur les larves de *T. canis* chez le chien.

Il y a trois articles qui traitent de l'efficacité de l'**ivermectine** sur les larves de *T. canis*. Dans l'une de ces études, l'efficacité de la doramectine est évaluée en parallèle sur un autre groupe traité.

L'ivermectine est testée à des doses variant entre 50 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ et 1 mg.kg^{-1} administrées par voie sous-cutanée. Les études ont différents objectifs. L'étude de ANDERSON et ROBERSON (1982) a pour objectif d'étudier l'efficacité de l'ivermectine sur les adultes et les chiots infestés par *T. canis*. Le protocole consiste en une administration unique par voie sous-cutanée d'ivermectine à 50, 100, 200 ou 400 $\mu\text{g.kg}^{-1}$. Cette étude est **contrôlée non randomisée sans aveugle**. Elle montre une réduction de 97% du nombre de larves L4 pour une dose minimale de 200 $\mu\text{g.kg}^{-1}$.

Les deux autres études (EPE *et al.*, 1995 et PAYNE et RIDLEY, 1999) évaluent l'effet de l'ivermectine sur les larves en dormance réactivées pendant la gestation chez la chienne. Deux doses sont testées : 1 mg.kg^{-1} et 300 $\mu\text{g.kg}^{-1}$. Les traitements sont effectués à différents moments de la gestation. Pour le dosage à 1 mg.kg^{-1} le traitement est effectué à 40 et 50 jours de gestation. Pour le dosage à 300 $\mu\text{g.kg}^{-1}$, trois protocoles sont testés :

- administration le jour de la conception (dernier jour où la femelle accepte le mâle), et aux jours 30 et 60 de gestation ;
- administration au 42^{ième} jour de gestation ;
- administration le jour de la conception, à 30 et 60 jours de gestation et 10 jours après la mise bas.

Les résultats pour le protocole à 1 mg.kg^{-1} (EPE *et al.*, 1995) montrent que 37 chiots sur 70 sont positifs 70 jours après leur naissance. Les premiers chiots positifs étant détectés 28 jours après la mise bas, alors que les premiers chiots positifs du groupe contrôle le sont à 21 jours. Toutefois la valeur moyenne d'opg sur le temps de positivité est trois fois plus élevée pour le groupe contrôle. Il s'agit de deux **études contrôlées non randomisées sans aveugle**.

Les résultats pour le protocole à $300 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}$ (PAYNE et RIDLEY, 1999) montrent une efficacité de 100% pour le protocole à 4 administrations. Les deux autres protocoles sont moins efficaces, le protocole à trois injections permet de réduire de manière importante le nombre d'œufs (seul 5 chiots sur 40 ont plus de 10 opg) mais 29 des 40 chiots ont des nématodes dans leur intestin à l'autopsie. Avec le protocole à une seule injection, tous les chiots sont porteurs de *T. canis* adultes exceptés 3 chiots. **Cette étude est contrôlée randomisée sans aveugle**.

Parmi ces 3 études, aucune n'est une étude contrôlée randomisée en double aveugle. **Les preuves ne sont donc pas suffisantes pour trancher sur l'intérêt de l'ivermectine dans le traitement de la toxocarose larvaire du chien**. Toutefois, nous pouvons quand même remarquer que le protocole à 4 injections avec la dose de $300 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}$ semble être complètement efficace contre la réactivation des larves L3 chez la chienne gestante et permet de prévenir l'infestation des chiots nés de mères infestées.

Il y a deux études qui évaluent l'efficacité de **la doramectine** sur les formes larvaires de *T. canis* (EPE *et al.*, 1995; SCHNIEDER *et al.*, 1996). Il s'agit de **deux études contrôlées non randomisées sans aveugle**. La dose utilisée est de 1 mg.kg^{-1} par voie sous-cutanée chez des chiennes gestantes. Leur but est d'évaluer l'efficacité de ce traitement sur les larves L3 réactivées chez la chienne au cours de la gestation. Une étude effectue les injections aux 40^{ième} et 50^{ième} jours de gestation, et l'autre au 40^{ième} et au 55^{ième} jours post-fécondation.

Les résultats de la première étude (EPE *et al.*, 1995) montrent une réduction de 96% du nombre d'opg par jour par rapport au groupe témoin. Les 5 premiers chiots deviennent positifs au jour 56 post-partum, seul 16 chiens (soit 22%) sont positifs à la fin de l'étude.

La seconde étude (SCHNIEDER *et al.*, 1996) montre qu'au 42^{ième} jour post-partum trois des cinq portées sont coprologiquement négatives et les deux autres ont émis entre 224 et 722 opg. Chez 16 des 20 chiots, 38 larves somatiques ont été trouvées dans le foie. Les mères présentent 936 larves somatiques mais aucune forme adulte. Dans le groupe témoin, toutes les mères émettent des œufs à partir du 31^{ième} jour post-partum et tous les chiots émettent des œufs à partir du 28^{ième} jour (entre 7675 et 9575 opg). Ils présentent 5366 nématodes adultes et 23 larves somatiques à l'autopsie. La doramectine ne semble donc pas complètement efficace à ce dosage pour prévenir l'infestation par voie transplacentaire des chiots.

Toutefois, aucune étude contrôlée randomisée en double aveugle n'est disponible. **Les preuves sont donc insuffisantes pour juger de l'efficacité de la doramectine dans le traitement de la toxocarose larvaire du chien.** Cela ne nous empêche pas de garder à l'esprit que dans les études prises en compte, l'efficacité sur les larves L3 semblait incomplète.

Une étude de KRÄMER *et al.* (2006) évalue l'effet de la **moxidectine** sur les formes larvaires de *T. canis*. Il s'agit **d'une étude non contrôlée non randomisée sans double aveugle**. Le protocole utilisé est une série de deux injections à 1 mg.kg⁻¹ par voie sous-cutanée aux jours 40 et 55 post-fécondation. L'effet est évalué chez la mère et chez les chiots nés de ces mères. La moxidectine montre une efficacité de 100% sur les larves L3 aussi bien chez les mères que chez les chiots (absence de nématodes à l'autopsie et coprologies négatives tout le long de l'étude), alors que les chiens contrôles sont infestés. Toutefois, cette étude ne présente aucune analyse statistique. Si effectivement aucune analyse de ce type n'a été effectuée, nous ne pouvons pas être sûr que les résultats observés ne sont vraisemblablement pas liés au hasard.

Compte-tenu de l'absence d'étude contrôlée randomisée en double aveugle, **la preuve est insuffisante pour statuer sur la recommandation ou non de l'utilisation de la moxidectine dans le traitement de la toxocarose larvaire du chien.** Nous garderons tout de même en mémoire que la moxidectine à 1 mg.kg⁻¹ semble efficace sur les larves L3 réactivées pendant la gestation lors d'une double administration par voie sous-cutanée.

Les benzimidazoles et les probenzimidazoles

Dix études concernent l'effet des benzimidazoles sur les larves de *T. canis* chez le chien. Ces études ne concernent pas toutes les mêmes molécules.

Cinq articles évaluent l'effet du **fenbendazole**. Parmi ces cinq articles deux rapportent deux études qui seront traitées distinctement car elles ne sont pas soumises au même protocole. Cela fait donc sept études au total. Parmi ces sept études, quatre sont des études contrôlées, non randomisées, sans double aveugle et trois sont des études contrôlées, randomisées mais sans aveugle.

Une seule source (BURKE et ROBERSON, 1983), comprenant deux études de protocoles différents, évalue l'effet du fenbendazole sur les larves L3 réactivées chez la chienne pendant la gestation. En effet, il s'agit d'administrer du fenbendazole à 22,2% à la dose de 50 mg.kg⁻¹ par voie orale du 40^{ième} jour de gestation jusqu'au 14^{ième} jour post-partum (protocole 1) et jusqu'à la mise bas pour la deuxième étude (protocole 2). La première étude est **une étude contrôlée randomisée sans double aveugle**, un groupe suit le protocole 1 et un second groupe suit le protocole 2. La deuxième étude est **une étude contrôlée non randomisée, sans aveugle** et le groupe traité suit le protocole 1.

L'efficacité obtenue pour la première étude est une réduction de 89,5% du nombre de nématodes intestinaux présents chez les chiots issus de mères traitées avec le protocole 1 et de 63,7% avec le protocole 2. Les résultats obtenus avec ce deuxième protocole ne présentent pas de différences significatives avec les résultats du groupe contrôle non traité. La deuxième étude montre une réduction de 97% du nombre de nématodes chez les chiots issus de mère traitées. Il semble donc que le protocole 1 puisse prévenir le passage des nématodes par voie placentaire et lactogénique.

L'article de DUBEY (1979) présente **une étude contrôlée non randomisée sans aveugle** qui évalue l'effet sur les larves L3 en migration du fenbendazole administré à 50 mg.kg⁻¹ par voie orale en 2 doses quotidiennes pendant 14 jours. Les résultats obtenus sont l'absence de larves dans les muscles squelettiques des chiens et la présence chez 2 des 4 chiens de 10 et 18 lésions granulomateuses pulmonaires. Les deux chiens contrôles présentent 42 et 15 larves dans les muscles squelettiques et 74 et 58 granulomes pulmonaires. Il semble donc que ce protocole présente une action importante sur les larves L3 en migration, toutefois aucune analyse statistique n'est présentée dans cette étude.

L'étude de LLOYD et SOULSBY (1983) est **une étude contrôlée non randomisée sans aveugle** qui vise à évaluer l'effet du fenbendazole sur les larves présentes chez les très jeunes chiots et sur les larves en dormance chez les chiots plus âgés. Elle suit plusieurs protocoles :

- fenbendazole à 100 mg.kg⁻¹ par voie orale pendant 3 jours administré 24 heures après la naissance,
- fenbendazole à 100 mg.kg⁻¹ par voie orale pendant 2 jours à l'âge de 7 et 8 jours,
- fenbendazole à 150 mg.kg⁻¹ pendant 3 jours, 35 jours après une infestation expérimentale sur des chiots plus âgés (7 à 9 mois).

Le premier protocole montre une réduction de 95,5 à 98,9% du nombre de nématodes présents chez les chiots. Le deuxième protocole montre une réduction de 98,3% du nombre de nématodes présents chez les chiots. Le troisième protocole montre une réduction de plus de 98% du nombre de larves L3 en dormance chez les chiots plus âgés. Cette étude ne présente pas d'analyse statistique.

L'article de FISHER *et al.* (1993) présente deux études suivant le même protocole : fenbendazole à 50 mg.kg⁻¹ par voie orale pendant 3 jours consécutifs à l'âge de 5, 6 et 7 jours. La première est une **étude contrôlée, randomisée mais sans aveugle** et elle met en évidence une réduction de 94% des nématodes adultes. La seconde étude est **une étude contrôlée non randomisée, sans aveugle** et met en évidence une réduction du nombre d'œufs de 95%. Toutefois, dans cette dernière étude, deux portées ont dû recevoir deux traitements supplémentaires car le

nombre d'opg était remonté à plus de 200 dans les deux à trois semaines suivant le premier traitement.

La dernière étude (FISHER *et al.*, 1994) est **une étude contrôlée randomisée sans aveugle** pour laquelle l'effet du fenbendazole en suspension à 10% est étudié. Il est administré à la dose de 100,5 mg.kg⁻¹ en moyenne par voie orale chez des chiots recevant une administration à 2 semaines, 4 semaines et 6 semaines d'âge. Elle montre une réduction de 88,2% du nombre d'œufs émis et de 93% du nombre de nématodes présents à l'autopsie.

En conclusion de nombreuses études sont disponibles concernant l'effet du fenbendazole sur les formes larvaires de *T. canis*. Toutes semblent mettre en évidence une action bénéfique de cette molécule sur ces larves. Mais aucune étude contrôlée randomisée en double aveugle n'a pu être trouvée. **Les preuves trouvées sont donc insuffisantes pour conclure quant à l'utilisation du fenbendazole dans le traitement de la toxocarose larvaire du chien.**

Une seule source (LLOYD et SOULSBY, 1983) évalue l'effet de **l'albendazole** sur les formes larvaires de *T. canis* chez le chien. Celle-ci présente deux études ayant deux buts différents, ces deux études étant **des études contrôlées non randomisées et sans aveugle**. La première étude vise à évaluer l'effet de l'albendazole vis-à-vis des larves L3 en migration chez les très jeunes chiots. Le protocole consiste en l'administration de 100 mg.kg⁻¹ de d'albendazole par voie orale soit pendant 3 jours consécutifs à des chiots de 24h d'âge soit pendant 2 jours à des chiots de 7 jours d'âge. Ces protocoles montrent alors une réduction de 90,8 à 93,7% du nombre de nématodes présents chez les chiots dans le premier cas et de 98,4% dans le second.

La seconde étude vise à évaluer l'effet de l'albendazole sur les larves en dormance chez des chiots plus âgés (entre 7 et 9 mois) en administrant 150 mg.kg⁻¹ de l'albendazole par voie orale pendant 3 jours et ce 35 jours après l'infestation induite. Cette étude montre une très bonne efficacité avec une réduction supérieure à 98% du nombre de nématodes présents à l'autopsie. Toutefois aucune de ces deux études ne présentent d'analyse statistique.

L'absence d'étude contrôlée randomisée en double aveugle nous oblige à conclure que **les preuves fournies sont insuffisantes pour permettre de conclure quant à la recommandation d'utilisation de l'albendazole dans le traitement de la toxocarose larvaire du chien.** Toutefois, tout comme pour le fenbendazole les études semblent mettre en avant une bonne efficacité de cette molécule sur les formes larvaires.

Seule l'étude de LLOYD et SOULSBY (1983) évalue l'effet de **l'oxfendazole** sur les stades larvaires de *T. canis* chez les chiots nouveaux nés. Il s'agit **d'une étude contrôlée non randomisée sans aveugle.** Le protocole consiste en l'administration de 100 mg.kg⁻¹ d'oxfendazole pendant 2 jours consécutifs chez des chiots de 7 jours nés de mères infestées. Cette étude montre une réduction de 94,1% du nombre de nématodes présents à l'autopsie de ces chiots.

Il semble donc que l'oxfendazole offre une bonne efficacité sur les larves L3. Cependant, en l'absence d'étude contrôlée randomisée avec double aveugle, **les preuves sont insuffisantes pour conclure à la recommandation éventuelle de l'oxfendazole dans le traitement de la toxocarose larvaire du chien.**

Deux sources permettent d'évaluer l'efficacité du **fébantel** sur les formes larvaires de *Toxocara canis*. L'article de FISHER *et al.* (1994) présente deux études avec des protocoles différents. Nous avons donc au total 3 études sur le fébantel. Toutes ces études ont le même but : évaluer l'efficacité du fébantel sur les formes larvaires présentes chez les jeunes chiots nés de mères infestées.

L'étude de CHRISTENSSON *et al.* (1991) est **une étude non contrôlée non randomisée mais sans aveugle.** Elle évalue l'effet de l'administration de fébantel à la dose de 30 mg.kg⁻¹ par voie orale 3 fois à 12 heures d'intervalle sur les larves de *T. canis*. Ce traitement est administré à des chiots lorsqu'ils ont 2 semaines puis une nouvelle fois à 6 semaines puis une nouvelle fois à 12

semaines. L'efficacité pour le traitement effectué à 2 semaines est évaluée à l'âge de 4 semaines, elle indique une réduction de 94,6% du nombre d'opg par rapport au groupe n'ayant pas reçu de traitement à 2 semaines d'âge. À 6 semaines, l'efficacité est de 100%, les chiots n'émettent plus d'œufs dans l'environnement. À 12 semaines le nombre d'opg est de 164,5. Cela met en évidence une efficacité partielle de ce traitement sur les larves présentes chez les jeunes chiots. Il est en plus à noter que tous les prélèvements n'ont pas pu être réalisés à 12 semaines car les chiots ont été acquis par des propriétaires.

Les deux autres études sont issues de l'article de FISHER *et al.* (1994). Il s'agit **d'une étude contrôlée randomisée sans aveugle** (étude 1) et **d'une étude non contrôlée, non randomisée et sans aveugle** (étude 2). Ces deux études évaluent l'effet de l'association fébantel, pyrantel et, praziquantel sur les formes larvaires de *T. canis*. Dans l'étude 1, la dose moyenne administrée de fébantel est de 29,4 mg.kg⁻¹ et la dose moyenne de pyrantel est de 9,8 mg.kg⁻¹. Le traitement est donné per os aux âges de 2, 4 et 6 semaines. Dans l'étude 2, le protocole est identique à l'exception de la dose administrée qui est en moyenne de 28,8 mg.kg⁻¹ pour le fébantel est et de 9,6 mg.kg⁻¹ pour le pyrantel ; il n'y a, également, que deux administrations aux âges de 2 et 4 semaines.

L'étude 1 montre une réduction de 84,7% du nombre d'opg par rapport au groupe contrôle et de 98,1% du nombre de nématodes par rapport au groupe contrôle. Les nématodes retrouvés à l'autopsie sont principalement des formes immatures. Pour l'étude 2, seul le décompte des nématodes présents dans les poumons, le foie et le tractus digestif est effectué. Avant le premier traitement 32 et 72 nématodes sont trouvés ; après le premier traitement, 5 et 16 nématodes sont trouvés et après le second traitement, 0 et 6 nématodes sont trouvés. Ce qui montre, là encore, une efficacité incomplète de cette association sur les formes larvaires de *T. canis* chez le chien.

Malheureusement, aucune étude contrôlée randomisée en double aveugle n'est disponible. **La preuve apportée est donc insuffisante pour conclure sur l'intérêt du fébantel lors de toxocarose larvaire chez le chien.** Toutefois nous garderons à l'esprit que les études vont dans le sens d'une efficacité incomplète de cette molécule sur les formes larvaires de *T. canis*.

Le pamoate de pyrantel

Il n'y a que l'étude de KLEIN *et al.* (1978) qui traite de l'effet du pyrantel utilisé seul sur les larves de *T. canis* chez le chien. Il s'agit **d'une étude non contrôlée non randomisée sans aveugle**. Le protocole consiste en l'administration de 5 mg.kg⁻¹ de pamoate de pyrantel par voie orale en une prise unique. L'efficacité du traitement est déterminée 4 jours plus tard, elle varie entre 20 et 100% avec une moyenne de 59%. Les nématodes retrouvés à l'autopsie sont principalement des formes immatures. Il semble donc que l'activité du pamoate de pyrantel sur les formes larvaires de *T. canis* soit assez faible.

Toutefois, une seule étude est disponible pour apprécier l'efficacité de cette molécule seule. **La preuve est donc insuffisante pour statuer sur l'intérêt de l'utilisation du pamoate de pyrantel lors de toxocarose larvaire du chien.**

Des études sur son action en association avec le fébantel sont présentées dans la partie sur les résultats concernant l'utilisation du fébantel.

La pipérazine

Deux études concernent l'effet de la pipérazine sur les larves de *T. canis* chez le chien. Ces deux études sont **des études contrôlées randomisées mais sans aveugle**. La première de FISHER *et al.* (1993) évalue l'efficacité de la pipérazine administrée par voie orale à des doses variant entre 150 mg.kg⁻¹ et 187,5 mg.kg⁻¹ chez des chiots âgés de 7 jours nés de mères infestées. Cette étude montre une réduction de 35,5% du portage des larves L3 et L4. L'efficacité de cette molécule sur les formes larvaires est donc très faible.

La deuxième étude (FISHER *et al.*, 1994) évalue l'efficacité de l'utilisation de l'adipate de pipérazine administrée par voie orale à 95,1 mg.kg⁻¹ en moyenne chez des chiots nés de mères infestées. Cette administration est réalisée lorsqu'ils ont 2 semaines, 4 semaines et 6 semaines d'âge. Elle montre une réduction de 86,2% du nombre de nématodes présents dans le tractus digestif mais elle ne met pas en évidence de diminution du nombre d'opg durant toute l'étude. Les auteurs

concluent que ce défaut d'efficacité est lié à l'inaction de la pipérazine sur les formes larvaires de *T. canis* qui permettent la formation d'adultes immédiatement après le traitement et donc le maintien du nombre d'opg. Il semble donc là encore que l'activité de la pipérazine sur les formes larvaires soit faible.

Deux études contrôlées randomisées en double aveugle montrent une efficacité insuffisante de la pipérazine sur les formes larvaire de *T. canis*. Nous pouvons donc alors conclure qu'il existe **une bonne preuve contre l'utilisation de la pipérazine comme traitement lors de toxocarose larvaire du chien.**

L'émodepside

Seule l'article de ALTREUTHER *et al.* (2009) étudie l'effet de l'émodepside sur les larves de *T. canis* chez les chiens. Cette source contient trois **études contrôlées randomisées et en double aveugle**. Les trois études évaluent l'efficacité de l'association d'émodepside à 1 mg.kg⁻¹ et de praziquantel à 5 mg.kg⁻¹ administrée par voie orale en une seule prise.

Dans la première étude, le traitement est effectué sur une partie des animaux 5 jours après l'infestation artificielle et sur l'autre partie 21 jours après l'infestation. L'autopsie est réalisée à 28 jours après l'infestation. Cette première étude montre une efficacité de 100% sur les adultes, les adultes immatures et les larves L4 et de 95,3% sur les larves L3.

Dans la seconde étude, le traitement est effectué 21 jours après l'infestation et à l'autopsie est réalisée 5 jours plus tard. Cette étude révèle une efficacité de 92,1% sur les adultes immatures et de 98,4% sur les larves L4.

Dans la dernière étude, le traitement est effectué 5 jours après l'infestation et l'autopsie à lieu 30 jours plus tard. Cette dernière étude met en évidence une efficacité de 94,2% sur les larves L3.

À la vue de l'ensemble des résultats de ces études contrôlées randomisées en double aveugle, il existe **une bonne preuve de l'efficacité de l'émodepside (associée au praziquantel) à la dose de 1 mg.kg⁻¹ sur les formes larvaires de *T. canis* (notamment sur les larves L3). Nous recommanderons donc son utilisation pour le traitement de la toxocarose larvaire du chien.**

IV.3.b. Résultats de l'étude concernant le traitement de la toxocarose larvaire du chat

Les lactones macrocycliques

Cinq études concernent l'effet des lactones macrocycliques sur les larves de *T. cati* chez le chat. Ces études ne concernent pas les mêmes molécules.

Une **étude non contrôlée, non randomisée et sans aveugle** a pour but d'apprécier l'efficacité de la **milbémycine** à 1% à deux dosages (0,05 mg.kg⁻¹ et 0,1 mg.kg⁻¹) administrée par voie orale pendant trois jours consécutifs (FUKASE *et al.*, 1991). Cette étude met en évidence une réduction du nombre de nématodes de 90,6% avec le dosage 0.05 mg.kg⁻¹ et de 96,7% avec le dosage à 0.1 mg.kg⁻¹. Toutefois les parasites retrouvés à l'autopsie sont toutes des formes immatures de *T. cati*. Cela permet de conclure à une bonne efficacité de la milbémycine sur les formes adultes de *T. cati* mais à une efficacité insuffisante sur les formes larvaires.

Nous avons trouvé un article de SCHENKER *et al.* (2007) concernant l'efficacité de la **milbémycine oxime** vis-à-vis des stades larvaires de *T. cati*. Cet article rapporte deux études dont l'une est **une étude contrôlée randomisée et en aveugle** et l'autre est **une étude contrôlée, non randomisée et en aveugle**. Ces deux études évaluent l'efficacité de l'association de milbémycine oxime à des doses variant entre 2 mg.kg⁻¹ et 2,9 mg.kg⁻¹ et de praziquantel, administrée per os en une prise unique. Elles consistent en réalité en l'administration d'un comprimé contenant 4 mg de milbémycine oxime et 10 mg de praziquantel à chacun des chats du groupe traité. Le traitement est effectué sur des jeunes chatons. L'efficacité de cette association est objectivée par une réduction de 95,90% du nombre de larves L4 et de 96,53% du nombre d'adultes. Cette association est donc efficace sur les formes larvaires de *T. cati*.

Nous concluons donc qu'il existe une **bonne preuve pour recommander l'utilisation de l'association de milbémycine oxime et praziquantel** à raison d'un comprimé (de 4 et 10 mg respectivement) par chat par voie orale en une prise unique **dans le traitement de la toxocarose larvaire du chat.**

Trois études traitent de l'efficacité de **la moxidectine** sur les formes larvaires de *T. cati*. Parmi ces trois études, figurent **deux études contrôlées randomisées en double aveugle et une étude contrôlée sans randomisation et sans aveugle** (ARTHER *et al.*, 2005; REINEMEYER et CHARLES, 2003; SAMSON-HIMMELSTJERNA *et al.*, 2003).

Toutes évaluent l'efficacité de l'association de moxidectine à 1% à la dose de 1 mg.kg⁻¹ et d'imidaclopride à 10% à la dose 10 mg.kg⁻¹ en spot-on et en une administration unique. Les études sont réalisées sur des jeunes chatons. Les résultats de ces études mis en commun montrent une efficacité de cette association qui varie de 97 à 100% sur les formes larvaires au stade L4 et de 91 à 98,3% sur les adultes immatures. Cette association est donc efficace sur les formes larvaires de *T. cati*.

Nous concluons donc qu'il existe une **bonne preuve pour recommander l'utilisation de la moxidectine 1% à 1 mg.kg⁻¹** (en association avec l'imidaclopride à 10% à 10 mg.kg⁻¹) **en spot-on dans le traitement de la toxocarose larvaire du chat**. Attention toutefois car l'étude contrôlée randomisée en aveugle ne présente pas d'analyse statistique, nous ne pouvons donc pas évaluer l'importance du rôle potentiel qu'aurait joué par le hasard dans les résultats obtenus.

Trois articles traitent de l'efficacité de **l'émodepside** dans le traitement de la toxocarose larvaire du chat. Parmi ces trois articles, on trouve **une étude contrôlée randomisée en aveugle, une étude contrôlée randomisée mais sans aveugle et une étude contrôlée non randomisée et sans aveugle**.

Toutes les études n'évaluent pas tout à fait le même dosage. L'étude de SCHAPER *et al.* (2007) utilise une association d'émodepside à 1,98% à la dose de 3,2 mg.kg⁻¹ et de praziquantel à 7,94% à la dose de 12,9 mg.kg⁻¹ en application spot-on, les animaux sont traités 7 jours après l'infestation (stade L3). L'efficacité de cette association est de 100%, il n'y a aucun nématode(s) présent(s) dans le tractus digestif 35 jours après le traitement. Cette association à ces dosages est efficace contre les larves L3 de *Toxocara cati*.

Les deux autres études (REINEMEYER *et al.*, 2005; WOLKENS *et al.*, 2009) évaluent l'efficacité de l'association d'émodepside à 2,1% à une dose minimale de 3 mg.kg⁻¹ et de praziquantel à 8,6% à une dose minimale de 12 mg.kg⁻¹ en formulation spot-on. Une étude évalue l'efficacité sur les larves L3, L4 et les adultes immatures, l'autre étude évalue l'efficacité sur les larves L3 réactivées chez la femelle gestante pour la prévention du passage par voie trans-mammaire et sur les larves présentes chez les chatons nés de mères infestées.

Selon ces études, l'efficacité sur les larves L3 varie entre 96,8% et 100%, sur les larves L4 elle varie de 99,4% à 100% et sur les adultes immatures elle est de 100%. De plus, l'étude sur la transmission par voie trans-mammaire montre une efficacité de 100% lors du traitement des mères (aucun chaton n'émet d'œufs) et lors du traitement des chatons (à 28 jours d'âge, aucun chaton n'émet d'œufs).

Nous concluons donc qu'il existe une **bonne preuve pour recommander l'utilisation de l'association d'émodepside et de praziquantel** (à la dose minimale de 3 mg.kg⁻¹ d'émodepside) en spot-on **dans le traitement de la toxocarose larvaire du chat.**

IV.3.c. Conclusions de l'analyse bibliographique

Traitement de la toxocarose larvaire chez le chien

L'émodepside (en combinaison avec de praziquantel) est la seule molécule pour laquelle nous disposons d'une bonne preuve d'efficacité sur les formes larvaires de *T. canis*. Nous devons toutefois nous pencher sur les populations traitées dans cette étude. Il s'agit dans cette étude de jeunes chiots de moins de 3 mois ayant été infestés artificiellement. Ceci peut être rapproché d'une partie seulement de notre population d'étude. En effet, la population cible de notre étude de base regroupe : les chiots infestés (notamment ceux nés de mères infestées) et les mères infestées gestantes et/ou en lactation. Ici il s'agit bien de chiots infestés. En revanche, nous ne disposons pas d'étude sur l'efficacité de ce traitement chez les mères gestantes ou chez les chiots nouveau né.

Nous pourrions donc recommander comme traitement de la toxocarose larvaire du chiot de plus de 2 mois, l'émodepside (associée au praziquantel) à la dose de 1 mg.kg⁻¹ par voie orale.

Nous ne disposons donc pas de preuves suffisantes pour recommander un traitement contre la toxocarose larvaire chez la femelle gestante et chez le chiot nouveau-né. Mais il ne faut pas oublier que même si les preuves ont été insuffisantes pour notre étude, certains traitements semblent avoir une efficacité sur les larves chez la femelle gestante et chez le chiot nouveau-né. Nous pouvons notamment citer le fenbendazole à 22,2% à la dose de 50 mg.kg⁻¹ par voie orale du 40^{ième} jour de gestation jusqu'au 14^{ième} jour post-partum ou la moxidectine avec 2 injection à 1 mg.kg⁻¹ par voie sous-cutanée aux jours 40 et 55 post-fécondation. Des études contrôlées randomisées et en double aveugle sont nécessaires pour renforcer les preuves d'efficacité de ces molécules sur ces deux populations cibles.

Traitement de la toxocarose larvaire chez le chat

Trois molécules peuvent être recommandées pour le traitement de la toxocarose larvaire du chat : la moxidectine (en association avec l'imidaclopride), la milbémycine oxime et l'émodepside (toutes deux en association avec le praziquantel). Toutefois, en regardant plus attentivement l'efficacité de ces molécules, il semble que la moxidectine et l'émodepside (au minimum 96,8% d'efficacité) soient plus efficaces que la milbémycine oxime sur les stades larvaires (95,90%).

Nous devons tout de même remarquer que parmi les études traitant de l'émodepside, une a pour population d'étude des mères gestantes infestées et allaitant leurs petits ainsi que des petits allaités par des mères infestées. Or dans notre étude, la population cible comprenait bien ces deux catégories d'animaux. Il s'agit de la seule étude présentant cette population d'étude. Pour la plupart, les autres s'intéressent à des jeunes chatons. Cette étude montre que l'émodepside est très efficace chez la mère (traitement à 60 jours après la conception) et chez les chatons (traitement à 28 jours après la naissance) sans entraîner d'effet secondaire. Il semble donc que la preuve apportée par les études concernant le traitement par l'émodepside soit plus pertinente par rapport à notre question de départ.

Il n'est pas facile de classer ces trois traitements les uns par rapport aux autres car pour les trois molécules il n'y a qu'une seule étude contrôlée randomisée en aveugle. Malgré tout, il semble que l'émodepside réponde parfaitement à nos attentes en permettant, à la fois, la prévention du passage des larves L3 par voie mammaire et une grande efficacité chez les chatons sur les formes larvaires.

C'est pourquoi nous concluons que la meilleure preuve concernant le traitement de la toxocarose larvaire chez le chat est apportée par la série d'études sur l'efficacité de l'émodepside. Nous recommanderons donc pour le **traitement de la toxocarose larvaire chez le jeune chaton ou chez la chatte gestante l'utilisation de l'association d'émodepside 2,14% à une dose minimale de 3 mg.kg⁻¹ et de praziquantel 8,58% à une dose minimale de 12 mg.kg⁻¹ en formulation spot-on. L'utilisation chez les chattes gestantes en fin de gestation (60 jours après la conception) et chez les jeunes chatons (28 jours après la naissance) n'a montré aucun effet indésirable. Des études supplémentaires seront nécessaires pour déterminer la fréquence d'administration de la molécule pour prévenir le développement d'une parasitose due à *T. cati* chez le chat.**

Il ne faut pas pour autant oublier que de bonnes preuves sont également apportées pour les traitements avec **l'association de milbémycine oxime et praziquantel** à raison d'un comprimé (de 4 et 10 mg respectivement) par chat par voie orale en une prise unique **et avec l'association de moxidectine et d'imidaclopride** spot-on en une administration unique **dans le traitement de la toxocarose larvaire du chat, y compris chez les jeunes chatons.**

V. INTÉGRATION À L'EXERCICE CLINIQUE

Cette partie n'a pas lieu d'être dans notre étude car il s'agit d'une étude générale et non liée à un cas clinique particulier. En revanche, elle pourra être complétée dans le futur lorsque les recommandations auront pu être appliquées à des cas cliniques et que les conclusions de ces cas auront été analysées.

VI. ÉVALUATION DE L'EFFICACITÉ DE RÉALISATION DE L'ÉTUDE DE MÉDECINE FACTUELLE

VI.1 Efficacité dans la définition de la question de base de l'étude

Définition de la population cible

Nous avons éprouvé quelques difficultés à définir la population cible. En effet, compte-tenu du cycle de développement de *T. canis* ou *cati*, tout chien ou chat est soumis à des migrations de larves L3.

Pour limiter tout de même notre population d'étude, nous nous sommes concentrés sur les moments du cycle importants d'un point de vue de la santé publique. En effet, le passage précoce des larves L3 de la mère aux petits a pour conséquence l'émission précoce et massive d'œufs par les chiots et les chatons. Après maturation dans l'environnement, ces œufs seront susceptibles de contaminer les humains. Nous nous sommes donc concentrés sur les formes larvaires présentes chez les femelles gestantes et de manière précoce chez les chiots et les chatons.

Toutefois, il ne faut pas oublier que n'importe quel animal est soumis à la migration des larves L3 lors d'ingestion d'œufs embryonnés. Il aurait donc pu être envisagé d'élargir la population cible.

Cette restriction n'amène pas pour autant un manque d'information pour notre analyse car :

- la plupart des protocoles visant à évaluer l'effet d'un anthelminthique sur les larves de *T. canis* ou *cati* utilisent des jeunes animaux ou des femelles gestantes ;
- nous avons étudié l'ensemble des articles sans sélectionner sur la population traitée. Le classement des preuves a ensuite été effectué en fonction de cette population. Nous avons donc pris en compte les protocoles ayant des populations d'étude plus larges.

Définition de l'issue attendue

C'est dans cette partie que nous avons rencontré le plus de difficultés. En effet, notre étude étant générale nous n'avons pas de but précis défini. Les protocoles des études et les moyens d'évaluation de l'efficacité du traitement changeant en fonction de l'étude, il nous a été très difficile de définir une issue attendue.

Pour résoudre ce problème, nous avons donc balayé l'ensemble des possibilités existant pour évaluer l'infestation. Nous avons ensuite défini nos attentes pour chacune de ces possibilités. C'est pour cette raison que nous obtenons en réalité plusieurs issues attendues en fonction des différents moyens d'évaluation de l'infestation.

Nous n'avons tout de même pas donné d'objectif précis car chaque étude, en fonction du protocole qu'elle suit, définit ces propres objectifs d'efficacité. C'est également pour cette raison qu'une ligne dans les tableaux 12 et 14 définit les critères d'évaluation de l'efficacité du traitement pour chacune des études.

VI.2. Efficacité de notre recherche d'articles

Recherche dans les bases de données

Pour effectuer notre recherche, nous avons utilisé deux bases de données : Pubmed et CAB abstracts. Ces deux bases de données ont été sélectionnées, car elles sont accessibles gratuitement depuis la bibliothèque de l'ENVA. Ces deux bases de données sont les deux principales recommandées aujourd'hui, toutefois nous aurions pu élargir notre recherche à d'autres bases de données.

Nous ne l'avons pas fait pour plusieurs raisons :

- nous nous sommes limités aux bases de données d'accès gratuit depuis l'ENVA. La plupart des autres bases de données sont payantes ;
- Nous avons déjà un grand nombre d'articles à trier à la suite de nos recherches sur ces deux bases de données. En relançant d'autre recherche nous trouvions souvent des articles que nous avons déjà relevés.

Le choix de ces deux bases de données semble donc cohérent et suffisant pour notre étude.

En revanche, nous avons rencontré d'autres difficultés liées à la sélection des articles. En effet, lors de nos recherches, nous avons souvent obtenu un grand nombre de réponses. Parmi ces réponses, peu étaient utiles à notre étude. Nous nous sommes attachés à bien sélectionner les mots clefs mais nous avons tout de même obtenu des réponses qui n'avaient souvent pas de lien apparent avec notre recherche. Malgré tout, nous avons réalisé un tri soigneux parmi ces nombreuses sources pour sélectionner les articles en lien avec notre étude et réaliser cette recherche le plus consciencieusement possible.

Sélection des articles inclus dans l'étude

Nous avons, lors de cette sélection, éliminé un grand nombre d'articles pour diverses raisons. De nombreuses publications sur le sujet de la toxocarose sont anciennes et ne sont donc pas toujours traduites en Anglais. Nous pouvons citer par exemple STOYE et VORBOHLE (1985) dont l'article aurait pu être intégré à l'étude mais il était écrit en allemand. Malgré tout, le nombre d'articles écartés pour cause linguistique qui auraient pu être intégrés à l'étude reste faible et ne la pénalise sans doute pas.

VI.3. Évaluation des résultats obtenus

Méthode d'analyse des résultats

Concernant la méthode suivie pour analyser les résultats trouvés, il nous semble que le tableau permettant d'attribuer une valeur à la preuve pourrait être plus adapté à notre étude. La partie permettant d'attribuer la lettre nous semble cohérente avec notre étude mais la partie permettant d'attribuer le chiffre en fonction du nombre de sujets inclus dans l'étude nous semble moins adaptée. Dans toutes nos études, le nombre de sujets par groupe ne dépasse jamais 20, elles se sont donc toutes vues attribuer le chiffre 4 ou 3. Il est vrai que plus une étude inclut un nombre important de sujets, plus le résultat obtenu sera précis, mais ce critère n'a malheureusement que peu d'importance dans notre cas car toutes les études contiennent un faible nombre de sujets (une étude contient deux groupes de 40 et 31 chiots, toutes les autres ont moins de 20 sujets par groupe).

Il aurait pu être envisagé de modifier les différentes catégories pour permettre un meilleur classement des études. Nous avons toutefois conservé cette classification pour rendre compte que dans toutes nos études le nombre de sujets était faible. Ce faible nombre de sujets rend nos études moins puissantes et les résultats un peu plus discutables.

Analyse des résultats obtenus

Parmi toutes les études que nous avons trouvées, il y a peu d'études contrôlées randomisées en double aveugle. Cela pose problème pour obtenir un niveau de preuve suffisant dans l'étude de chaque molécule. Ce manque est particulièrement flagrant dans la partie sur le traitement de la toxocarose larvaire du chien pour laquelle nous avons trouvé 13 études et une seule se révèle être une étude contrôlée, randomisée en double aveugle.

Pour expliquer le manque d'études contrôlées randomisées en double aveugle de notre étude sur le traitement des chiens, nous pouvons avancer trois causes :

- La plupart des publications traitant de la toxocarose du chien sont anciennes (11 publications sur 13 ont été publiées avant 2000). Or l'intérêt des études contrôlées randomisées et en double aveugle pour appuyer la validité des études est une notion récente en médecine vétérinaire. Leur mise en place en médecine vétérinaire est également récente. Pour venir appuyer cette explication, nous pouvons comparer l'étude sur le traitement des chiens avec celle sur le traitement des chats. Dans l'étude sur le traitement des chats, nous avons 8 articles au total : 7 ont été publiées entre 2000 et 2009 et il existe 3 études contrôlées randomisées en double aveugle.
- De nombreux textes, notamment les textes anciens, manquent de détails sur les protocoles suivis. Parfois les informations ne sont pas données. Dans notre étude, lorsque l'information n'était pas fournie dans le texte, nous avons considéré qu'elle n'était pas présente dans l'étude. Certaines études étaient peut être des études contrôlées randomisées en double aveugle mais comme les textes ne l'indiquaient pas, elles ne figurent pas dans cette catégorie pour notre étude.
- Beaucoup d'études avaient comme groupe contrôle un groupe non traité. La présence d'un groupe non traité permettait de vérifier l'infestation initiale en même temps que de pouvoir comparer la quantité de parasite. Mais la présence d'un groupe non traité, ne recevant pas de placebo, amène à l'impossibilité d'un travail en double aveugle. Pour cette raison, un nombre non négligeable des études (5 sur un total de 21) sont des études contrôlées randomisées mais sans aveugle. Cette méthode de contrôle empêche la réalisation d'étude contrôlées randomisées en double aveugle et représente également une explication du faible nombre de ce type d'études dans notre recherche.

Ce faible nombre d'études contrôlées randomisées dans notre étude sur les chiens aboutit à ce que seules deux preuves puissent être tirées des 13 articles. Ce faible nombre nous empêche de classer comme preuve suffisante un grand nombre d'études et donc d'en appliquer les résultats. Il est vrai que les résultats de l'étude sont décevants par rapport au nombre d'articles qui semblaient satisfaisants. Ce déficit en études contrôlées randomisées en double aveugle induit une perte d'information. Il est donc important que ce type d'études soit mis en place pour appuyer les résultats déjà trouvés par d'autres types d'études. Il semble donc évident que des études contrôlées randomisées sont indispensables pour effectuer une étude basée sur la médecine factuelle.

CONCLUSION

L'objectif de notre étude basée sur la méthode de la médecine factuelle était de définir des anthelminthiques ayant montré de bonnes preuves d'efficacité dans le cadre du traitement de la toxocarose larvaire du chien et du chat.

Nous avons partiellement atteint cet objectif. En effet, notre étude nous a permis de recommander l'utilisation de l'émodepside à 1 mg.kg^{-1} par voie orale chez le chiot de plus de deux mois et l'utilisation de l'émodepside à une dose minimale de 3 mg.kg^{-1} en formulation spot-on chez les chatons (à partir de 28 jours d'âge) et chez les chattes gestantes (en fin de gestation). Chez les chatons, la milbémycine oxime à raison d'un comprimé (de 4 et 10 mg respectivement) par chat par voie orale en une prise unique et la moxidectine en spot-on en une administration unique ont également montré de bonnes preuves d'efficacité.

Toutefois, l'objectif de l'étude n'est que partiellement atteint car nous n'avons pas pu obtenir de preuves d'efficacité suffisantes pour recommander l'utilisation d'un anthelminthique dans le cadre du traitement de la toxocarose larvaire chez la chienne gestante. Ce déficit est lié au faible nombre d'études contrôlées randomisées mises en évidence par notre recherche bibliographique. Or, sans étude contrôlée randomisée en double aveugle, le niveau de preuve atteint est trop faible et ne nous permet pas de recommander un traitement.

La principale difficulté que nous avons rencontré lors de l'application de la méthode de la médecine factuelle est justement le faible nombre d'études contrôlées randomisées en double aveugle. La médecine factuelle représente probablement une grande avancée pour la médecine vétérinaire dans les années à venir. Cependant, la médecine vétérinaire souffre de ce manque d'étude contrôlée randomisée en double aveugle pour légitimer les diverses recherches effectuées et pouvoir mettre en œuvre des études de synthèse de manière systématique. Nous comprenons alors pourquoi la médecine factuelle n'est que débutante en médecine vétérinaire.

BIBLIOGRAPHIE

SOURCES AYANT UN SUPPORT PAPIER

ACHER G (1998). Activité comparé des benzimidazolés sur les ascarides du chien et du chat. Thèse Med. Vet., Toulouse, n°29, 112 p.

AHOUSSOU S (2007). Effet du loperamide sur l'efficacité de l'ivermectine et de la moxidectine dans le traitement des strongyloses gastro-intestinales chez les bovins en argentine. Thèse Med. Vet., Toulouse, n°56, 111 p.

ALTREUTHER G, SCHIMMEL A, SCHROEDER I, BACH T, CHARLES S, KOK DJ et al. (2009). Efficacy of emodepside plus praziquantel tablets (Profender® tablets for dogs) against mature and immature infections with *Toxocara canis* and *Toxascaris leonina* in dogs. *Parasitol. Res.*, **105**, S1-S8

ANDERSON DL, ROBERSON EL (1982). Activity of ivermectin against canine intestinal helminths. *Am. J. Vet. Res.*, **43**(9), 1681-1683

ARTHER RG, CHARLES S, CISZEWSKI DK, DAVIS WL, SETTJE TS (2005). Imidacloprid/moxidectin topical solution for the prevention of heartworm disease and the treatment and control of flea and intestinal nematodes of cats. *Vet. Parasitol.*, **133**, 219-225

BAUDOT O (2010). Pharmacologie clinique de l'émodepside chez le chat. Étude bibliographique. Thèse Med. Vet., Nantes, n°1, 99 p.

BOURDOISEAU G (2000). Parasitologie clinique du chien. Créteil, Nouvelles éditions vétérinaires et alimentaires, 455 p.

BOWMAN DD (2009). Georgis' parasitology for veterinarians. 9th ed. St Louis, Saunders-Elsevier, 451 p.

BURKE TM, ROBERSON EL (1983). Fenbendazole treatment of pregnant bitches to reduce prenatal and lactogenic infections of *Toxocara canis* and *Ancylostoma caninum* in pups. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **183**, 987-990

BURKE TM, ROBERSON EL (1985). Prenatal and lactational transmission of *Toxocara canis* and *Ancylostoma caninum*: experimental infection of the bitch before pregnancy. *Int. J. Parasitol.*, **15** (1), 71-75

BUSSIÉRAS J, CHERMETTE R (1995). *Parasitologie vétérinaire. Helminthologie*. 2^{ème} éd. École Nationale Vétérinaire d'Alfort, Unité pédagogique de parasitologie et maladies parasitaires, 299 p.

CARLES C (2001). La doramectine et son utilisation contre les strongles chez les bovins. Thèse Med. Vet., Toulouse, n°105, 78 p.

CARVALHO E, ROCHA R (2011). Toxocariasis : visceral *larva migrans* in children. *J. Pediatr.*, **87** (2), 100-110

- CHRISTENSSON DA, RAUE H, BERNSTAD S (1991). A field evaluation of treatment with febantel for the control of *Toxocara canis* in pups. *Vet. Parasitol.*, **38**, 41-47
- DESPOMMIER D (2003). Toxocariasis: clinical aspects, epidemiology, medical ecology and molecular aspects. *Clin. Micro. Rev.*, **16** (2), 265-272
- Dictionnaire des médicaments vétérinaires et des produits de Santé Animale commercialisés en France (DMV) (2009), Les éditions du point vétérinaire, 15^{ème} éd.
- DUBEY JP (1979). Effect of fenbendazole on *Toxocara canis* larvae in tissue of infected dogs. *Am. J. Vet. Res.*, **40**, 698-699
- EPE C, PANKOW WR, HACKBARTH H, SCHNIEDER T, STOYE M (1995). A study on the prevention of prenatal and galactogenic *Toxocara canis* infections in pups by treatment of infected bitches with ivermectin or doramectin. *Appl. Parasitol.*, **36**, 115-123
- EPE C (2009). Intestinal nematodes: biology and control. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, **39**, 1091-1107
- FRANC M, CADIERGUES MC, MARCHAND A, BOURDOISEAU G, BUSSIÉRAS J (1997). Le parasitisme intestinal des carnivores domestiques: bilan d'une enquête conduite dans les quatre écoles vétérinaires Françaises. *Revue Med. Vet.*, **148** (3), 247-250
- FISHER MA, JACOBS DE, HUTCHINSON ML, ABBOTT EM (1993). Efficacy of fenbendazole and piperazine against developing stages of toxocara and toxascaris in dogs. *Vet. Rec.*, **132**, 473-475
- FISHER MA, JACOBS DE, HUTCHINSON MJ, DICK IGC (1994). Studies on the control of *Toxocara canis* in breeding kennels. *Vet. Parasitol.*, **55**, 87-92
- FUKASE T, IN T, CHINONE S, AKIHAMA S, ITAGAKI H (1991). Anthelmintic efficacy of milbemycin D against *Toxocara cati* en *Ancylostoma tubaeforme* in domestic cats. *J. Vet. Med. Sci.*, **53** (5), 817-821
- GIOVANETTO MF (2004). La doramectine et son utilisation dans les gales et les phtirioses des bovins. Thèse Med. Vet., Alfort, n°87, 110 p.
- GOKBULUT C, KARADEMIR U, BOYACIOGLU M, McKELLAR QA (2006). Comparative plasma dispositions of ivermectin and doramectin following subcutaneous and oral administration in dog. *Vet. Parasitol.*, **135**, 347-354
- HARTIGAN PJ (1987). Piperazine toxicity. *Vet. Rec.*, **120** (3), 70
- HENNON P (1993). Résistance aux anthelminthiques : synthèse bibliographique des connaissances actuelles. Thèse Med. Vet., Toulouse, N°24, 133 p.
- HERD R (1979). Preventing visceral larva migrans. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **174** (8), 780-782
- HOLMES MA (2007). Evaluation of the evidence. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, **37**, 447-462
- HOPKINS TJ, GYR P (1991). Synergism of a combination of febantel and pyrantel embonate against *Ancylostoma caninum* on dogs. *Vet. Med. Rev.*, **61**, 3-9

- HOPPER K, ALDRICH J, HASKINS SC (2002). Ivermectin toxicity in 17 collies. *J. Vet. Intern. Med.*, **16**, 89-94
- HOTEZ P, WILKINS P (2009). Toxocariasis: America's most common neglected infection of poverty and a helminthiasis of global importance? *PLoS. Negl. Trop. Dis.*, **3** (3), 1-4
- KLEIN JB, BRADLEY RE, CONWAY DP (1978). Anthelmintic efficacy of pyrantel pamoate against the roundworm, *Toxocara canis*, and the hookworm, *Ancylostoma caninum*, in dogs. *Vet. Med. Small An. Clin.*, **73** (8), 1011-1013
- KOCHEVAR DT, FAJT V (2006). Evidence-based decision making in small animal therapeutics. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, **36**, 943-959
- KOPP SR, KOTZE AC, McCARTHY JS, COLEMAN GT (2007). High-level pyrantel resistance in the hookworm *Ancylostoma caninum*. *Vet. Parasitol.*, **143**, 299-304
- KOPP SR, KOTZE AC, McCARTHY JS, TRAUB RJ, COLEMAN GT (2008). Pyrantel in small animal medicine: 30 years on. *Vet. J.*, **178**, 177-184
- KRÄMER F, HAMMERSTEIN R, STOYE M, EPE C (2006). Investigations into the prevention of prenatal and lactogenic *Toxocara canis* infections in puppies by application of moxidectin to the pregnant dog. *J. Vet. Med. B*, **53**, 218-223
- LALLEMAND E (2007). Pharmacocinétique de la moxidectine chez le chien. Thèse Med. Vet., Toulouse, n°82, 62 p.
- LEE ACY, SCHANTZ PM, KAZACOS KR, MONTGOMERY SP, BOWMAN DD (2010). Epidemiologic and zoonotic aspects of ascarid infections in dogs and cats. *Trends in Parasitology.*, **26** (4), 155-161
- LLOYD S, SOULSBY JL (1983). Prenatal and transmammmary infections of *Toxocara canis* in dogs: effect of benzimidazole-carbamate anthelmintics on various developmental stages of the parasite. *J. Small An. Pract.*, **24**, 763-768
- LOVELL RA (1990). Ivermectin and piperazine toxicoses in dogs and cats. *Vet. clin. north Am. Small An. Pract.*, **20**(2), 453-468
- MADDISON J, PAGE S, CHURCH D (2002). Small animal clinical pharmacology. Londres, WB Saunders, 575 p.
- MAGNAVAL JF, GLICKMAN LT, DORCHIES P, MORASSIN B (2001). Highlights of human toxocariasis. *The Korean Journal of Parasitology.*, **39** (1), 1-11
- MALANDAIN V (2002). Activité comparée des benzimidazolés sur les ankylostomes du chien et du chat. Thèse Med. Vet., Toulouse, n°158, 162 p.
- MARTIN RJ (1997). Reviews: mode of action of anthelmintic drugs. *Vet. J.*, **154**, 11-34
- McKELLAR QA, SCOTT EW (1990). The benzimidazole anthelmintic agents - a review. *J. Vet. Pharmacol. Therap.*, **13**, 223-247

- MORVILLIERS L (2002). Épidémiologie de *Toxocara cati* (Schränk, 1788) à travers deux populations de chats: l'une en milieu urbain, l'autre en milieu insulaire. Thèse Med. Vet., Lyon, n°72, 202 p.
- MURPHY SA (2007). Searching for veterinary evidence: strategies and resources for locating clinical research. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, **37**, 433-445
- NEGRE A, BENSIGNORT E, GUILLOT J (2009). Evidence-based veterinary dermatology: a systematic review of interventions for *Malassezia dermatitis* in dogs. *Vet. Dermatol.*, **20**(1), 1-12
- OLIVRY L, MUELLER RS (2003). Evidence-based veterinary dermatology: a systematic review of the pharmacotherapy of canine atopic dermatitis. *Vet. Dermatol.*, **14**, 121-146
- PARSONS JC (1987). Ascarid infections of cats and dogs. *Vet. Clin. North Am. Small. An. Pract.*, **17** (6), 1307-1339
- PAUL AJ, TRANQUILLI WJ, HUTCHENS DE (2000). Safety of moxidectin in avermectin-sensitive collies. *Am. J. Vet. Res.*, **61** (5), 482-483
- PAYNE PA, RIDLEY RK (1999). Strategic use of ivermectin during pregnancy to control *Toxocara canis* in greyhound puppies. *Vet. Parasitol.*, **85**, 305-312
- PELLOUX H, FAURE O (2004). Toxocarose de l'adulte. *Rev. Med. Interne*, **25**, 201- 206
- PERICARD P (1991). Essai de traitement des principales helminthoses digestives du chien à l'aide de l'association pyrantel-praziquantel. Thèse Med. Vet., Nantes, n°32
- REINEMEYER CR, CHARLES S (2003). Evaluation of the efficacy of a combination of imidacloprid and moxidectin against immature *Toxocara cati* in cats. *Parasitol. Res.*, **90**, S140-S141
- REINEMEYER CR, CHARLES SD, BUCH J, SETTJE T, ALTREUTHER G, CRUTHERS L *et al.* (2005). Evaluation of the efficacy of emodepside plus praziquantel topical solution against ascarid infections (*Toxocara canis* or *Toxascaris leonina*) in cats. *Parasitol. Res.*, **97**, S41-S50
- RIVIERE JE, PAPICH MG (2009). Veterinary pharmacology & therapeutics. 9th ed, Wiley-blackwell, Ames (USA), 1524 p.
- ROBERTSON SR (2007). Refining the clinical question: the first step in evidence-based veterinary medicine. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, **37**, 419-431
- ROMEU J, ROIG J, BADA JL, RIERA C, MUNOZ C (1991). Adult human toxocariasis acquired by eating raw snails. *J. Infect. Dis.*, **164**(2), 438
- SACKETT DL, ROSENBERG WMC, MUIR GRAY JA, HAYNES RB, RICHARDSON WS (1996). Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ.*, **312**, 71-72
- SAMSON-HIMMELSTJERNA G, EPE C, SCHIMMEL A, HEINE J (2003). Larvicidal and persistent efficacy of an imidacloprid and moxidectin topical formulation against endoparasites in cats and dogs. *Parasitol. Res.*, **90**, S114-S115

- SCHAPER R, ALTREUTHER G, HOPKINS T (2007). Efficacy of emodepside plus praziquantel topical solution against immature stages of nematodes (*Ancylostoma* sp. and *Toxocara* sp.) in cats. *Parasitol. Res.*, **101**, S63-S68
- SCHENKER R, BOWMAN D, EPE C, CODY R, SEEWALD W, STREHLAU G, JUNQUERA P (2007). Efficacy of a milbemycin oxime-praziquantel combination product against adult and immature stages of *Toxocara cati* in cats and kittens after induced infection. *Vet. Parasitol.*, **145**, 90-93
- SCHMIDT PL (2007). Evidence-based veterinary medicine: evolution, revolution, or repackaging of veterinary practice? *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, **37**, 409-417
- SCHNIEDER T, KORDES S, EPE C, KUSCHFELDT S, STOYE M (1996). Investigations into the prevention of neonatal *Toxocara canis* infections in puppies by application of doramectin to the bitch. *J. Vet. Med. B*, **43**, 35-43
- SCHNIEDER T, LAABS EM, WELZ C (2011). Larval development of *Toxocara canis* in dogs. *Vet. Parasitol.*, **175**, 193-206
- SCHWENKENBECHER JM, KAPLAN RM (2009). Real-time PCR assays for monitoring benzimidazole resistance-associated mutations in *Ancylostoma caninum*. *Exp. Parasitol.*, **122**, 6-10
- SCOTHORN MW, KOUTZ FR, GROVES HF (1965). Prenatal *Toxocara canis* infection in pups. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **146**, 45-48
- SHERMAN JG, PAUL AJ, FIRKINS LD (2010). Evaluation of the safety of spinosad and milbemycin 5-oxime orally administered to collies with the MDR1 gene mutation. *Am. J. Vet. Res.*, **71** (1), 115-119
- SHOOP WL, MROZIK H, FISHER MH (1995). Structure and activity of avermectins and milbemycins in animal health. *Vet. Parasitol.*, **59**, 139-156
- SMITH H, HOLLAND C, TAYLOR M, MAGNAVAL JF, SCHANTZ P, MAIZELS R (2009). How common is human toxocariasis? Towards standardizing our knowledge. *Trends in Parasitology.*, **25** (4), 182-188
- SPRENT JFA, ENGLISH PB (1958). The large roundworms of dogs and cats - a public health problem. *Aust. Vet. J.*, **34** (6), 161-171
- STOYE VM, VORBOHLE HJ (1985). Zur wirkung von fenbendazol auf ruhende somatische larven von *Toxocara canis* WERNER 1782 (Anisakidae) in der graviden hündin. *Zbl. Vet. Med. B*, **32**, 637-651
- SWERCZEK TW, NIELSEN SW, HELMBOLDT CF (1971). Transmammary passage of *Toxocara cati* in the cat. *Am. J. Vet. Res.*, **32** (1), 89-92
- TAKIGUCHI Y, MISHIMA H, OKUDA M, TERAOKA M (1980). Milbemycins, a new family of macrolide antibiotics: fermentation, isolation and physico-chemical properties. *The Journal of Antibiotics*, **33** (10), 1120-1127

THISSE A (1995). L'ivermectine. Données pharmacologiques et toxicologiques. Applications thérapeutiques chez le chien. Thèse Med. Vet., Toulouse, n°2, 217 p.

TRANQUILLI WJ, PAUL AJ, TODD KS (1991). Assessment of toxicosis induced by high-dose administration of milbemycin oxime in collie. *Am. J. Vet. Res.*, **52** (7), 1170-1172

VANDAËLE E (2006). L'émodepside: un nématocide actif contre les larves L3. *Le Point Vétérinaire*, **262** (37), 14-15

WOLKEN S, SCHAPER R, MENCKE N, KRAEMER F, SCHNIEDER T (2009). Treatment and prevention of vertical transmission of *Toxocara cati* incats with an emodepside/praziquantel spot-on formulation. *Parasitol. Res.*, **105**, S75-S81

YAS-NATAN E, SHAMIR M, KLEINBART S, AROCH I (2003). Doramectin toxicity in collie. *Vet. Rec.*, **153**, 718-720

SOURCES AYANT UN SUPPORT ÉLECTRONIQUE

Lutte contre les nématodes et les cestodes des carnivores domestiques, guide de bonnes pratiques n°1 (2007). [en ligne], Worcestershire : European scientific counsel companion animal parasites [http://www.esccap.org/index.php/fuseaction/download/lrn_file/002-guideline-1-fr.pdf]

Profender: EPAR - Product Information (Créé le 22 Novembre 2008, dernière mise à jour le 09 Juillet 2010). [en ligne], Londres : European Medicines agency [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/veterinary/000097/WC500063851.pdf]

Profender: EPAR - Scientific discussion (Créé le 14 Décembre 2008). [en ligne], Londres : European Medicines agency [http://www.eme.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/veterinary/000097/WC500063849.pdf]

Université de Liège (2002), bibliothèque de la Faculté de Médecine. *Introduction à l'Evidence-based Medicine' (EBM)* [en ligne], Mise à jour le 6 octobre 2002 (création le 05 avril 1999), [<http://www.ebm.lib.ulg.ac.be/prostate/ebm.htm>] (consultée le 21 octobre 2010).

ANNEXE

Annexe 1 : Références bibliographiques (sources "exploitables") non prises en compte dans l'étude

- ABBOTT EM, DENT CN (1998). Controlled trials to evaluate the efficacy of repeated fenbendazole treatments at controlling Pre-patent *Toxocara canis* infections in sucking pups in commercial breeding kennels. *Canine Pract.*, **23** (2), 14-15
- ALTREUTHER G, BUCH J, CHARLES SD, DAVIS WL, KRIEGER KJ, RADELOFF I (2005). Field evaluation of the efficacy and safety of emodepside/praziquantel spot-on solution against naturally acquired nematode and cestode infections in domestic cats. *Parasitol. Res.*, **97 Suppl1**, S58-S64
- ALTREUTHER G, RADELOFF I, LESUEUR C, SCHIMMEL A, KRIEGER KJ (2009). Field evaluation of the efficacy and safety of émodepside plus praziquantel tablets (Profender® tablets for dogs) against naturally acquired nematode and cestode infections in dogs. *Parasitol. Res.*, **105**, S23-S29
- ARTHER RG, COX DD (1986). Anthelmintic efficacy of febantel combined with praziquantel against *Ancylostoma tubaeforme*, *Toxocara cati* and *Taenia taeniaeformis* in cats. *Am. J. Vet. Res.*, **47** (9), 2041-2042
- BLAGBURN BL, HENDRIX CM, LINDSAY DS, VAUGHAN JL (1987). Anthelmintic efficacy of ivermectin in naturally parasitized cats. *Am. J. Vet. Res.*, **48** (4), 670-672
- BOWMAN DD, PARSONS JC, GRIEVE RB, HEPLER DI (1988). Effects of milbemycin on adult *Toxocara canis* in dogs with experimentally induced infection. *Am. J. Vet. Res.*, **49** (11), 1986-1988
- BOWMAN DD, LEGG W, STANSFIELD DG (2002). Efficacy of moxidectin 6 month injectable and milbemycin oxime/lufenuron tablets against naturally acquired *Toxocara canis* infections in dogs. *Vet. Ther.*, **3** (3), 281-285
- BRADLEY RE, PETERS LJ (1982). Mebendazole paste as an anthelmintic in random source research cats. *Lab. Anim. Sci.*, **32** (5), 523-524
- BURKE TM, ROBERSON EL (1978). Critical studies of fenbendazole suspension (10%) against naturally occurring helminth infections in dog. *Am. J. Vet. Res.*, **39** (11), 1799-1801
- BURKE TM, ROBERSON EL (1979). Use of Fenbendazole suspension (10%) against experimental infections of *Toxocara canis* and *Ancylostoma caninum* in Beagle pups. *Am. J. Vet. Res.*, **40** (4), 552-554
- CATTON DG, VAN SCHALKWYK PC (2003). The efficacy of two anthelmintics against ascarids and hookworms in naturally infected cats. *Parasitol. Res.*, **90**, S144-S145
- CLARK JN, DAURIO CP, BARTH DW, BATTY AF (1991). Evaluation of a beef-based chewable formulation of pyrantel pamoate against induced and natural infections of hookworms and ascarids in dogs. *Vet. Parasitol.*, **40**, 127-133

- CLARK JN, DAURIO CP, PLUE RE, WALLACE DH, LONGHOFER SL (1992). Efficacy of ivermectin and pyrantel pamoate combined in a chewable formulation against heartworm, hookworm, and ascarid infections in dogs. *Am. J. Vet. Res.*, **53** (4), 517-520
- CORWIN RM, MILLER TA (1978). Anthelmintic efficacy of thenium closylate-piperazine phosphate combination tablets against *Toxocara canis* in pups and young dogs. *Am. J. Vet. Res.*, **39**(2), 263-265
- CORWIN RM, PRATT SE, McCURDY HD (1984). Anthelmintic effect of febantel/praziquantel paste in dogs and cats. *Am. J. Vet. Res.*, **45** (1), 154-155
- DESQUILBET L (2010), *Quantification et biais d'une association entre une exposition et une maladie*. École nationale vétérinaire d'Alfort, Département des productions animales et de la santé publique, 30 p.
- DRYDEN MW, RIDLEY RK (1999). Efficacy of fenbendazole granules and pyrantel pamoate suspension against *Toxocara canis* in greyhounds housed in contaminated runs. *Vet. Parasitol.*, **82**, 311-315
- FAHRION AS, STAEBLER S, DEPLAZES P (2008). Patent *Toxocara canis* infections in previously exposed and in helminth-free dogs after infection with low numbers of embryonated eggs. *Vet. Parasitol.*, **152** (1-2), 108-115
- GENCHI C, TRALDI G, MANFREDI MT (1990). Field trials of the anthelmintic efficacy of nitroscanate and mebendazole in dogs. *Vet. Rec.*, **126** (4), 7-80
- GRANDEMANGE E, CLAEREBOUT E, GENCHI C, FRANC M (2007). Field evaluation of the efficacy and the safety of a combination of oxantel/pyrantel/praziquantel in the treatment of naturally acquired gastrointestinal nematode and/or cestode infestations in dogs in Europe. *Vet. Parasitol.*, **145**, 94-97
- GUERRERO J, PANCARI G, MICHAEL B (1981). Comparative anthelmintic efficacy of two schedules of mebendazole treatment in dogs. *Am. J. Vet. Res.*, **42** (3), 425-427
- HELLMANN K, KNOPPE T, RADELOFF I, HEINE J (2003). The anthelmintic efficacy and the safety of a combination of imidacloprid and moxidectin spot-on in cats and dogs under field conditions in Europe. *Parasitol. Res.*, **90**, S142-143
- HOPKINS TJ, GYR P, HEDEMANN PM (1988). Nematocidal and cestocidal efficacy of a tablet formulation containing febantel embonate and praziquantel in dogs. *Vet. Med. Rev.*, **59**, 71-75
- HOPKINS TJ (1991). Efficacy of a tablet containing pyrantel embonate, febantel, and praziquantel against *Toxocara canis* in dogs. *Vet. Rec.*, **128**, 331
- KOZAN E, SEVIMLI FK, BIRDANE FM, ADANIR R (2008). Efficacy of eprinomectin against *Toxocara canis* in dogs. *Parasitol. Res.*, **102**, 397-400
- LINDQUIST WD (1975). Drug evaluation of pyrantel pamoate against *Ancylostoma*, *Toxocara*, and *Toxascaris* in eleven dogs. *Am. J. Vet. Res.*, **36** (9), 1387-1389

- LONDON CE, ROBERSON EL, Mc CALL JW, GUERRERO J, PANCARI G, MICHAEL B (1981). Anthelmintic activity of mebendazole against induced and naturally occurring helminth infections in cats. *Am J Vet Res.*, **42**(7), 1263-5
- LLOYD S, GEMMELL MA (1992). Efficacy of a drug combination of praziquantel, pyrantel embonate, and febantel against helminth infections in dogs. *Am. J. Vet. Res.*, **53** (12), 2272-2273
- McTIER TL, SHANKS DJ, WREN JA, SIX RH, BOWMAN DD, McCALL JW (2000). Efficacy of selamectin against experimentally induced and naturally acquired infections of *Toxocara cati* and *Ancylostoma tubaeforme* in cats. *Vet. Parasitol.*, **91**, 311-319
- McTIER TL, SIEDEK EM, CLEMENCE RG, WREN JA, BOWMAN DD, HELLMANN K *et al.* (2000). Efficacy of selamectin against experimentally induced and naturally acquired ascarid (*Toxocara canis* and *Toxascaris leonina*) infections in dogs. *Vet. Parasitol.*, **91**, 333-345
- MIRÓ G, MATEO M, MONTOYA A, VELA E, CALONGE R (2007). Survey of intestinal in stray dogs in the Madrid area and comparison of the efficacy of three anthelmintics in naturally infected dogs. *Parasitol. Res.*, **100** (2), 317-320
- MITRA KR, SASMAL NK (1995). Comparative efficacy of piperazine, ivermectin and albendazole against experimentally induced *Toxocara canis* infection in pups. *Indian Vet. J.*, **72** (1), 52-55
- OVERGAAUW PAM, BOERSEMA JH (1998). Anthelmintic efficacy of oxibendazole against some important nematodes in dogs and cats. *Vet Q.*, **20**(2), 69-72
- PAGÉ N, DE JAHAM C, PARADIS M (2000). Observations on topical ivermectin in the treatment of otocariosis, cheyletiellosis and toxocariosis in cats. *Can. Vet. J.*, **41** (10), 773-776
- PANDA MR, MISRA SC (1987). Efficacy of panacur (Hoechst) and curamint (Sarabhai) against toxocariasis in puppies. *J. Vet. Parasitol.*, **1** (1&2), 35-37
- PAYNE-JOHNSON M, MAITLAND TP, SHERINGTON J, SHANKS DJ, CLEMENTS PJM, MURPHY MG *et al.* (2000). Efficacy of selamectin administered topically to pregnant and lactating female dogs in the treatment and prevention of adult roundworm (*Toxocara canis*) infections and flea (*Ctenocephalides felis felis*) infestations in the dams and their pups. *Vet. Parasitol.*, **91**, 347-358
- PÉREZ-TORT G, SIGAL G, MARTINO G, RUIZ F, PETETTA L (2002). Prevención de enfermedades parasitarias zoonóticas, en caninos, mediante el uso de ivermectina y pyrantel en tabletas. *Veterinaria Argentina*, **19** (184), 310-315
- PÉREZ-TORT G, JÁUREGUI L, FROLA R, CWIRENBAUM R (2003). Evaluación biológica de una suspensión antiparasitaria a base de fenbendazol, pyrantel y praziquantel, en caninos. *Veterinaria Argentina*, **20** (200), 790-798
- REINEMEYER CR, DENOVO RC (1990). Evaluation of the efficacy and safety of two formulations of pyrantel pamoate in cats. *Am. J. Vet. Res.*, **51** (6), 932-934
- REINEMEYER CR, FAULKNER CT, ASSADI-RAD AM, BURR JH, PATTON S (1995). Comparison of the efficacies of three heartworm preventives against experimentally induced

- infections with *Ancylostoma caninum* and *Toxocara canis* in pups. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **206** (11), 1710-1715
- RICHARDS RJ, SOMERVILLE JM (1980). Field trials with nitroscanate against cestodes and nematodes in dogs. *Vet. Rec.*, **106**, 332-335
- RIDLEY RK, TERHUNE KS, GRANSTROM DE (1991). The efficacy of pyrantel pamoate against ascarids and hookworms in cats. *Vet Res Commun.*, **15**(1), 37-44
- ROBERSON EL, AGER AL (1976). Uredofos : anthelmintic activity against nematodes and cestodes in dogs with naturally occurring infections. *Am. J. Vet. Res.*, **37** (12), 1479-1482
- ROBERSON EL, ANDERSON WI, HASS DK (1977). Anthelmintic drug evaluation : dichlorvos-medicated dry dog feed. *Am. J. Vet. Res.*, **38** (5), 597-600
- ROBERTSON EL, BURKE TM (1980). Evaluation of granulated fenbendazole (22,2%) against induced and naturally occurring helminth infections in cats. *Am. J. Vet. Res.*, **41**(9), 1499-1502
- ROBERTSON EL, BURKE TM (1982). Evaluation of granulated fenbendazole as a treatment for helminth infections in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **180** (1), 53-55
- SCHENKER R, CODY R, STREHLAU G, ALEXANDER D, JUNQUERA P (2006). Comparative effects of milbemycin oxime-based and febantel-pyrantel embonate-based anthelmintic tablets on *Toxocara canis* egg shedding in naturally infected pups. *Vet. Parasitol.*, **137**, 369-373
- SCHMID K, ROHDICH N, ZSCHIESCHE E, KOK DJ, ALLAN MJ (2010). Efficacy, safety and palatability of a new-broad spectrum anthelmintic formulation in dogs. *Vet. Rec.*, **167** (17), 647-651
- SHARP ML, McCURDY HD (1985). Anthelmintic efficacy of febantel combined with praziquantel in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **187**(3), 254-255
- STOYE VM, VORBOHLE HJ (1985). Zur wirkung von fenbendazol auf ruhende somatische larven von *Toxocara canis* WERNER 1782 (Anisakidae) in der graviden hündin. *Zbl. Vet. Med. B*, **32**, 637-651
- VANPARIJS O, HERMANS L, VAN DER FLAES L (1985). Anthelmintic efficacy of flubendazole paste against nematodes and cestodes in dogs and cats. *Am. J. Vet. Res.*, **46** (12), 2539-2541

TRAITEMENT DE LA TOXOCAROSE LARVAIRE DES CARNIVORES DOMESTIQUES : MÉDECINE FACTUELLE

GIGNAC Laëtitia

Résumé

Les nématodes digestifs *Toxocara canis* et *Toxocara cati* sont fréquemment retrouvés chez les carnivores domestiques. La migration somatique et l'entrée en hypobiose des larves de ces parasites jouent un rôle très important dans la contamination massive et précoce des chiots et des chatons. De nombreuses molécules et formulations galéniques sont actuellement proposées pour la vermifugation des carnivores domestiques.

Cette étude a pour but d'évaluer l'efficacité de diverses molécules anthelminthiques vis-à-vis des larves de *Toxocara* sp. en utilisant les outils de la médecine factuelle. Pour atteindre cet objectif, 14 critères ont été définis et utilisés pour analyser 21 articles scientifiques sélectionnés dans les bases données Pubmed et CAB abstract.

L'émodepside (en association avec le praziquantel) a fourni la meilleure preuve d'efficacité chez les chiots, les chattes gestantes et les chatons. Aucun traitement ne peut être recommandé chez la chienne gestante par manque de preuve. La médecine factuelle apparait comme une bonne méthode pour évaluer l'état des connaissances concernant un sujet mais le faible nombre d'études contrôlées randomisées en double aveugle en médecine vétérinaire compromet sa mise en place.

Mots clés : MÉDECINE FACTUELLE, *TOXOCARA CANIS*, *TOXOCARA CATI*, TOXOCAROSE, LARVE, *LARVA MIGRANS*, TRAITEMENT, ANTHELMINTHIQUE, CARNIVORES, CHIEN, CHAT

Jury

Président : Pr

Directeur : Pr J. GUILLOT

Assesseur : Dr L. DESQUILBET

LARVAL TOXOCAROSIS TREATMENT IN DOMESTIC CARNIVORES: EVIDENCE BASED MEDICINE

GIGNAC

Laëtitia

Summary

Toxocara canis and *Toxocara cati* are intestinal nematodes frequently found in domestic carnivores. The somatic migration and the hypobiosis of their larvae account for the massive and early infection of pups and kittens.

The objective of the present study was to evaluate the efficacy of various anthelmintic drugs against *Toxocara* larvae by using the evidence based medicine. The study was based on the systematic analysis using 14 criteria of 21 articles selected from Pubmed and CAB abstract data bases.

The analysis indicated that emodepside (in association with praziquantel) provides the best evidence of efficacy on pups, pregnant queens and kittens. No treatment can be recommended for pregnant bitches due to lack of evidence. Evidence based medicine seems to be a good strategy to estimate the level of knowledge on a specific subject. However, the lack of blinded randomized controlled trial in veterinary medicine can delay its implementation.

Keywords : EVIDENCE BASED MEDICINE, *TOXOCARA CANIS*, *TOXOCARA CATI*, TOXOCAROSIS, LARVA, *LARVA MIGRANS*, TREATMENT, ANTHELMINTIC, CARNIVORES, DOG, CAT

Jury

President : Pr.

Director : Pr. J. GUILLOT

Assessor : Dr. L. DESQUILBET