EXTRAPOLATION DES DOSES INTER-ESPECES : EXEMPLE DES ANTIPARASITAIRES DIGESTIFS UTILISES CHEZ LES FELIDES SAUVAGES

Christelle Cendra

▶ **To cite this version:**

Christelle Cendra. EXTRAPOLATION DES DOSES INTER-ESPECES : EXEMPLE DES ANTIPARASITAIRES DIGESTIFS UTILISES CHEZ LES FELIDES SAUVAGES. Sciences du Vivant [q-bio]. Université de Paris-Sud. Faculté de Pharmacie (Châtenay-Malabry, Hauts de Seine), 2012. Français. NNT : . tel-01083771

HAL Id: tel-01083771
https://hal.science/tel-01083771

Submitted on 17 Nov 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE PARIS-SUD

FACULTE DE PHARMACIE DE CHATENAY-MALABRY

ANNEE : 2012 N°

THÈSE

Présentée

A L'UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE

« FACULTE DE PHARMACIE DE CHATENAY MALABRY »

de L'UNIVERSITE PARIS–SUD

Pour l'obtention du Diplôme d'Etat de

DOCTEUR EN PHARMACIE

CENDRA Christelle

EXTRAPOLATION DES DOSES INTER-ESPECES : EXEMPLE DES ANTIPARASITAIRES DIGESTIFS UTILISES CHEZ LES FELIDES SAUVAGES

Soutenue le 20 juillet 2012

JURY :

Président : M. Philippe LOISEAU

Membre : M. Nicolas FONTAINE

Membre : M. Jacques GUILLOT

Membre : Mme Sandrine COJEAN

REMERCIEMENTS

A Monsieur Philippe LOISEAU

Professeur de Parasitologie à la Faculté de Châtenay-Malabry

Pour avoir accepté de diriger cette thèse, pour sa disponibilité

et les corrections apportées à ce travail

Aux membres de mon jury :

Nicolas FONTAINE (*Pharmacien d'Officine*),

Jacques GUILLOT (*Professeur de Parasitologie à l'ENVA*)

et Sandrine COJEAN (*Maître de Conférence des Universités*)

Pour leur intérêt porté à mon travail, pour avoir accepté de faire partie de mon jury

Aux Docteurs Vétérinaires qui ont pris le temps de m'aider :

Muriel KOHL (*Ménagerie du MNHN*),

Delphine SARRAN et Baptiste CHENET (*Safari de Peaugres*),

Alexis MAILLOT (*Zoo d'Amnéville*)

Pour m'avoir fait partager leurs connaissances et expériences en médecine zoologique

A mes parents et ma famille

Pour leur soutien tout au long de mes études

A Christophe

Pour son amour, son soutien et son aide dans l'élaboration de ce travail

A Delphine, Caroline et Caroline, Sylvie, Zhen….

Pour m'avoir accueillie dans cette nouvelle faculté,

pour tous les bons moments passés ensemble

A Micha

Pour son amitié devenue très importante à mes yeux, et je l'espère notre future association !

A Sophie

Pour toutes ces années pharma passées ensemble à Marseille et nos fous rires mémorables

Enfin je remercie chaleureusement les personnes qui m'ont aidée et qui ont permis mon transfert de Marseille à Paris au cours de mes études.

Cela fut un merveilleux changement pour moi.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES **5**

INDEX DES FIGURES **9**

INDEX DES TABLEAUX **10**

LISTE DES ABREVIATIONS **11**

INTRODUCTION **13**

PREMIERE PARTIE : LE PRINCIPE D'EXTRAPOLATION DES DOSES INTER-ESPECES **15**

A. GENERALITES **15**

1. Objectifs de l'extrapolation des doses inter-espèces *15*

2. Les différentes méthodes d'extrapolation des doses de médicaments *15*

a) L'extrapolation linéaire 15

b) L'extrapolation allométrique 16

c) La prise en compte des paramètres pharmacocinétiques 18

B. APPLICATION A L'HOMME : ESTIMATION DE LA « PREMIERE DOSE » **19**

1. L'approche « dose par facteur » *20*

2. L'approche « pharmacocinétiquement guidée » *21*

3. L'approche « molécule similaire » *23*

4. Conclusion *24*

C. APPLICATION A LA FAUNE SAUVAGE **25**

1. Détermination d'un protocole posologique pour un animal sauvage *25*

2. Un rapport de cas *26*

3. Conclusion *27*

DEUXIEME PARTIE : L'UTILISATION DES ANTIPARASITAIRES CHEZ LES FELIDES SAUVAGES EN CAPTIVITE **29**

CHAPITRE 1 : GENERALITES SUR LA FAMILLE DES *FELIDAE* **29**

A. Taxinomie *29*

B. Données morphologiques *29*

1. Poids et taille 29

2. Particularités anatomiques 31

C. Répartition géographique *33*
D. Ethologie *33*
1. Structure sociale 33
2. Communication 34
3. Comportement alimentaire 34
E. Reproduction *35*
F. Longévité *36*
G. Statut de protection *36*
1. Statut IUCN 36
2. Statut CITES 37
CHAPITRE 2 : GESTION SANITAIRE DES FELINS EN CAPTIVITE 38
A. Aspect législatif *38*
1. La Directive CE 1999/22 relative à la détention d'animaux sauvages dans un environnement zoologique 38
2. L'Arrêté du 25 mars 2004 39
3. Les EEP et ESB 39
4. Les Standards Minimums pour l'Accueil et les Soins à donner aux Animaux dans les Zoos et Aquariums de l'EAZA 40
5. Résultats de l'enquête de 2011 sur l'application et le respect de la Directive CE 1999/22 dans les zoos de l'Union Européenne 40
B. Le soin animalier en pratique *41*
1. Personnel animalier : les principaux acteurs 41
a. Le vétérinaire 41
b. Le chef soigneur 42
c. Les soigneurs 42
2. Le contrôle parasitaire des félins en captivité 42
C. Les parcs zoologiques et l'achat de leurs médicaments vétérinaires en Officine *44*
CHAPITRE 3 : LES PARASITES DIGESTIFS RENCONTRES CHEZ LES FELINS EN PARC ZOOLOGIQUE 45
A. Parasites externes (Ectoparasites) *45*
B. Parasites internes (Endoparasites) *46*
1. Classification et principales caractéristiques des Endoparasites 46
a. Les Protistes 46
b. Les Helminthes 48

2. Description des principales parasitoses digestives félines 51
a. Parasitoses à coccidies (*Isospora sp., Toxoplasma gondii*) 53
b. Parasitose à *Entamoeba sp.* : une pathologie émergente chez les Félins 57
c. Parasitose à *Giardia* 59
d. Parasitoses à ascarides (*Toxocara cati, Toxascaris leonina*) 61
e. Parasitoses à ténias (*Taenia taeniaeformis, Echinococcus multilocularis, Dipylidium caninum*) 63
f. Parasitoses à strongles (*Ancylostoma tubaeforme, Ancylostoma braziliense, Uncinaria stenocephala*) 66
CHAPITRE 4 : TRAITEMENT DES PARASITOSES DIGESTIVES FELINES EN PARC ZOOLOGIQUE 68
A. Les anti-protistes 68
1. Les molécules anti-protistes utilisées en pratique 68
a. Les sulfamides et dérivés de la pyrimidine 68
b. Le métronidazole 71
c. Toltrazuril, diclazuril et ponazuril 72
d. Le monensin 74
e. L'albendazole et le fenbendazole 75
f. L'amprolium 75
g. La clindamycine 76
h. Le nitazoxanide 77
i. La paromomycine 78
j. Fébantel + pyrantel + praziquantel 78
2. La vaccination 79
a. Vaccin anti-toxoplasmose 79
b. Vaccin anti-giardiose 79
c. Intérêt de ces vaccins chez les Félidés sauvages 80
B. Les anthelminthiques 80
1. Mécanismes d'action des anthelminthiques utilisés en pratique 80
a. Les macrolides 81
b. Les benzimidazolés 83
c. Les isoquinolones 85
d. Les sels de pipérazine 85
e. Le lévamisole et le pyrantel 86

f. Le niclosamide 87
g. L'émodepside 88
2. Les médicaments utilisés 88
3. Le phénomène de chimiorésistance aux anthelminthiques 91
4. Les protocoles de vermifugation 93
a. Vermifugation préventive 93
b. Vermifugation curative chez les félins sauvages en captivité 93
c. Exemples de protocoles de vermifugation dans différents parcs zoologiques – Comparaison avec les posologies théoriques 94

DISCUSSION GENERALE 103

CONCLUSION 107

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 109

ANNEXE I : HELMINTHES CIBLES DES VERMIFUGES FELINS 117

ANNEXE II : QUESTIONNAIRE A L'ATTENTION DES VETERINAIRES DE PARCS ZOOLOGIQUES 119

INDEX DES FIGURES

Figure 1 - Aspect général d'un Félin 32
Figure 2 - Les trois types de reproduction sexuée chez les Protistes 47
Figure 3 - Les principes de monophylie, paraphylie et polyphylie 47
Figure 4 - La classification des Protistes, une question complexe 48
Figure 5 - Eléments d'anatomie d'un Cestode 49
Figure 6 - Schéma général du cycle évolutif des Nématodes 51
Figure 7 - Cycle d'*Isospora rivolta* 54
Figure 8 - Les trois cycles évolutifs possibles pour *Toxoplasma gondii* 55
Figure 9 - Cycle évolutif d'*Entamoeba sp.* 58
Figure 10 - *Giardia duodenalis* sous forme trophozoïte 59
Figure 11 - Cycles évolutifs de *Toxocara cati* et *Toxascaris leonina* 62
Figure 12 - Cycles évolutifs de quelques ténias 65
Figure 13 - Mécanismes d'action et structures organiques des sulfamides et dérivés de la pyrimidine 69
Figure 14 - Mécanisme d'action anti-protiste du métronidazole 71
Figure 15 - Stades sur lesquels agit le toltrazuril 72
Figure 16 - Structures organiques du toltrazuril, diclazuril et ponazuril 73
Figure 17 - Structure organique du monensin 74
Figure 18 - Structures organiques de l'albendazole et du fenbendazole 75
Figure 19 - Structure organique de l'amprolium 76
Figure 20 - Structure organique de la clindamycine 77
Figure 21 - Structure organique du nitazoxanide 77
Figure 22 - Structure organique de la paromomycine 78
Figure 23 - Structures organiques du fébantel, pyrantel et praziquantel 79
Figure 24 - Mécanisme d'action des différents anthelminthiques 81
Figure 25 - Structures organiques de quelques macrolides 83
Figure 26 - Structures organiques de quelques benzimidazolés 84
Figure 27 - Structures organiques du praziquantel et de l'epsiprantel 85
Figure 28 - Structures organiques de la pipérazine et de ses sels 86

Figure 29 - Structures organiques du lévamisole et du pamoate de pyrantel 87
Figure 30 - Structure organique du niclosamide 88
Figure 31 - Structure générale de l'émodepside 88
Figure 32 - Pression de sélection d'un anthelminthique 91
Figure 33 - Esquisses d'un éventuel site Internet répertoriant les protocoles utilisés en pratique et les cas de toxicité médicamenteuse 106

INDEX DES TABLEAUX

Tableau 1 - Valeurs de la constante K en fonction des groupes taxinomiques et de leurs températures centrales 17
Tableau 2 - Conversion des doses animales en DHE en utilisant l'exposant 0,67 pour la surface corporelle 20
Tableau 3 - TMB et doses médicamenteuses calculés par extrapolations linéaire et métabolique, en se basant sur les doses recommandées chez le chat domestique 27
Tableau 4 - Classification de la famille des *Felidae* 30
Tableau 5 - Longévité de quelques félins 36
Tableau 6 - Parasites d'intérêt dans notre étude 52
Tableau 7 - Principales coccidies chez les Félins 53
Tableau 8 - Principaux ténias parasitant les Félins 64
Tableau 9 - Vermifuges pour chat domestique 89
Tableau 10 - Autres vermifuges n'ayant pas d'AMM chez les félins 90
Tableau 11 - Protocole 2011 concernant les grands Félins et adultes hors reproduction du MNHN 95
Tableau 12 - Les anthelminthiques utilisés au Parc de Thoiry 97
Tableau 13 - Les anthelminthiques utilisés au Safari de Peaugres en 2011 99
Tableau 14 - Les anthelminthiques utilisés au zoo d'Amnéville 101

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AUC	*Area Under Curve*
CITES	*Convention on International Trade in Endangered Species*
DGAL	Direction Générale de l'Alimentation
DHE	Dose Humaine Equivalente
EAZA	*European Association of Zoos and Aquaria*
EEP	*European Endangered species Programme*
ESB	*European StudBook*
FDA	*Food and Drug Administration*
HD	Hôte Définitif
HI	Hôte Intermédiaire
LSD	Acide Lysergique Diéthylamide
MLP	*Maximum Lifespan Potential*
NOAEL	*No Observed Adverses Effect Level*
PAB	Acide Para Amino Benzoïque
PBPK	*Physiologically Based PharmacoKinetic*
TMB	Taux Métabolique Basal
UE	Union Européenne
UICN	Union Internationale pour la Conservation de la Nature
WWF	*World Wildlife Fund*

INTRODUCTION

L'efficacité d'un traitement repose en grande partie sur le choix d'un dosage médicamenteux optimal. En effet, la dose efficace doit être atteinte tout en limitant le risque d'apparition d'effets indésirables. Les études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques réalisées dans le cadre de la demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) permettent de déterminer ce dosage optimal chez une espèce étudiée, pour une indication donnée.

Dans certaines situations, il arrive qu'aucun médicament n'ait d'AMM pour l'espèce que l'on veut traiter. Dans ce cas, les praticiens peuvent utiliser des molécules ayant l'AMM pour l'indication chez une autre espèce. Mais ils doivent alors adapter les posologies, qui avaient été étudiées pour l'espèce de référence seulement. C'est ce que l'on appelle l'extrapolation des doses inter-espèces, un principe dont la connaissance est indispensable en médecine humaine comme vétérinaire. En effet, une mauvaise extrapolation peut avoir des conséquences dramatiques comme cela s'est déjà produit par le passé.

Le but de notre étude est de présenter une application pratique de ce principe, à savoir le traitement des parasitoses digestives chez les félins sauvages en captivité.

Les médicaments utilisés dans ce but font partie de la classe des Antiparasitaires. Ces derniers ont la propriété de supprimer ou de diminuer la charge parasitaire chez l'humain ou l'animal par des mécanismes divers. Leur emploi est souvent difficile de par leur toxicité liée à leur manque de spécificité, et les problèmes de chimiorésistance pouvant survenir à la suite de leur utilisation.

Il n'existe malheureusement aucun médicament destiné aux Félidés sauvages. Les vétérinaires utilisent donc des antiparasitaires destinés au chat domestique, mais également à d'autres familles animales voire à l'Homme. Nous désirions apporter un support regroupant des données de la littérature et des schémas posologiques appliqués dans quelques parcs zoologiques français.

Dans une première partie, nous aborderons les grands principes de l'extrapolation des doses, que ce soit chez l'Homme ou chez l'animal.

Nous étudierons dans une seconde partie cette grande famille animale que sont les Félins, de leurs caractéristiques générales à leur gestion sanitaire en parc zoologique. Nous verrons quels parasites les infestent le plus souvent, et enfin quels traitements sont utilisés en pratique par les vétérinaires. Nous pourrons alors comparer les posologies théoriques, obtenues par calcul allométrique, avec les posologies concrètement utilisées par les vétérinaires.

PREMIERE PARTIE : LE PRINCIPE D'EXTRAPOLATION DES DOSES INTER-ESPECES

A. Généralités

1. Objectifs de l'extrapolation des doses inter-espèces

La sélection d'une dose sûre et efficace est primordiale dans l'efficacité d'un traitement. Si celle-ci n'est pas connue pour une espèce particulière, elle doit être alors estimée à partir des informations provenant d'autres espèces.

Cette estimation, appelée extrapolation des doses, est nécessaire dans trois situations principales : lors de la première administration à l'homme pour les essais cliniques, en pratique vétérinaire, et lors d'expérimentions (1).

La connaissance des données métaboliques de deux vertébrés différents va ainsi permettre d'extrapoler mathématiquement pour une espèce cible, les doses de médicaments indiquées pour une espèce de référence, pour laquelle ont déjà été faites des études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.

2. Les différentes méthodes d'extrapolation des doses de médicaments

a) L'extrapolation linéaire

Cette méthode considère que le dosage (exprimé en mg/kg) est constant tandis que le poids du malade augmente ou diminue, d'où une dose administrée (exprimée en mg) directement proportionnelle à la masse corporelle (2). Concrètement, un animal pesant 2 kg et un animal pesant 200 kg peuvent donc recevoir un même dosage médicamenteux de 5 mg/kg par exemple. Malheureusement, quand on compare des espèces de masses corporelles très différentes, l'utilisation de cette méthode peut conduire à un sous-dosage chez les espèces plus petites que l'espèce modèle, ou bien à un surdosage chez les espèces plus grandes, de par leur différence de métabolisme (3).

Un tragique exemple est le décès en 1962 d'un éléphant d'un zoo d'Asie, à qui on avait administré du LSD (acide lysergique diéthylamide) afin de voir les effets de cette drogue sur l'animal. Le dosage (en mg/kg) qui lui a été injecté était initialement prévu pour un chat. Le métabolisme étant plus long chez les éléphants que chez les chats, cela avait abouti à un important surdosage qui lui fut fatal (1).

Un autre exemple fut donné avec le resvératrol, un antioxydant protecteur. Il avait été extrapolé, à partir du dosage destiné à la souris (22,4 mg/kg), que la dose devant être administrée à un Homme de 60 kg devait être de 1344 mg. La recherche a démontré que l'extrapolation correcte proposait une dose de 109 mg seulement (1).

Ces deux cas illustrent le fait que les grands animaux nécessitent des dosages moindres, ce qui peut être contraire à l'intuition des non initiés.

b) L'extrapolation allométrique

Egalement appelée extrapolation métabolique, cette méthode permet d'aboutir à des doses relativement moindres pour les grands animaux et relativement plus importantes pour les petits animaux, réduisant ainsi le problème posé par le système linéaire (4).

Elle est basée sur l'obtention des valeurs du Taux Métabolique Basal (TMB), un terme attribué à la consommation énergétique minimale pour vivre (5). Celui-ci se mesure quand un animal endothermique est calme, inactif, sans digérer aucun aliment, sans souffrir d'aucun stress, et maintenu à une température optimale (6). A partir de la comparaison entre le TMB d'une espèce modèle (pour lequel le dosage du médicament est connu) et le TMB d'une espèce cible, sera obtenue la dose pour cette espèce cible.

Calcul du TMB

La connaissance actuelle sur le métabolisme des vertébrés se base en grande partie sur les travaux de Kleiber entre 1930 et 1940, qui a démontré que la relation entre le TMB et la masse corporelle n'était pas linéaire.

Le TMB est ainsi calculé en utilisant la masse corporelle de l'animal (M en kg) et une constante théorique de proportionnalité (K). On obtient la formule $TMB = K.M^{0,75}$ (7).

La constante K tient compte de la température corporelle moyenne des différents groupes de vertébrés (8). Elle est donc spécifique à un taxon, et basée sur la température corporelle moyenne qui est équivalente aux kilocalories utilisées sur une période de 24 heures pour un spécimen hypothétique d'1 kg, dans les conditions du métabolisme basal (9). Ainsi

des catégories énergétiques se caractérisent pour des taxons d'animaux dont les températures moyennes corporelles sont approximativement regroupées. Le tableau 1 résume ces données, fondamentales pour le calcul du TMB des mammifères et des oiseaux.

Tableau 1 - Valeurs de la constante K en fonction des groupes taxinomiques et de leurs températures centrales (8)

Groupes taxinomiques		Valeur de la constante K	Température corporelle moyenne
Oiseaux	Passériformes	129	42°C
	Non passériformes	78	40°C
Mammifères	Placentaires	70	37°C
	Marsupiaux	49	35°C

La valeur qui est ici égale à 0,75 décrit comment le taux métabolique varie avec le poids corporel ; elle est inconstante et n'a pas de sens physiologique propre. Si TMB et M augmentaient proportionnellement, l'exposant serait égal à 1 (comme c'est le cas pour le volume sanguin, qui augmente proportionnellement avec la masse corporelle).

Cette valeur a été calculée par de nombreux chercheurs. On accepte aujourd'hui la valeur de 0,75, ce qui signifie que le taux métabolique du corps entier augmente avec l'augmentation du poids corporel, mais dans une moindre mesure que si la relation était simplement proportionnelle. Cela conduit à ce que le TMB diminue à mesure que les animaux grossissent (1).

Calcul de la dose à administrer à partir du TMB

Une fois que l'on connaît les TMB des espèces cible et de référence, l'équation suivante est utilisée :

$$\text{Dose totale}_{\text{cible}} = \frac{\text{Dose totale}_{\text{référence}} \times \text{TMB}_{\text{cible}}}{\text{TMB}_{\text{référence}}} .$$

Nous développerons l'utilisation de cette équation plus loin, lorsque nous aborderons l'élaboration d'un protocole posologique chez l'animal sauvage.

c) La prise en compte des paramètres pharmacocinétiques (1)

Bien que l'extrapolation allométrique soit communément utilisée pour des raisons pratiques, elle peut être imprécise si l'on ne prend pas en compte les différences pharmacocinétiques inter-espèces.

Tout d'abord, l'absorption des médicaments. Celle-ci est influencée notamment par les facteurs physiologiques du patient (pH, temps de transit gastro-intestinal, débit sanguin et métabolisme de premier passage) et varie donc d'une espèce à l'autre. De plus, si la perméabilité membranaire d'un médicament est une propriété relativement constante à travers les espèces, il existe des exceptions comme l'absorption de composés lipophiles qui est supérieure chez les chiens que chez d'autres espèces (10).

Le taux de distribution des médicaments est déterminé par le flux sanguin et le taux de diffusion et / ou de transport vers les cellules cibles. Or les petits animaux ont une circulation sanguine plus rapide et une fréquence cardiaque plus élevée que les grands animaux, et de manière générale, ont des capacités métaboliques supérieures. Ils distribuent donc les médicaments vers leurs cibles plus rapidement. En outre, en raison de l'augmentation du flux sanguin vers le foie et les reins chez ces petits animaux, ils éliminent les médicaments plus rapidement. Si le médicament a une clairance élevée, c'est-à-dire s'il est rapidement éliminé, l'effet de la taille sera accentué. Cela signifie que pour maintenir des taux sériques efficaces d'un médicament chez les petits animaux, le dosage et la fréquence d'administration doivent être supérieurs à celles des grands animaux, en considérant que tous les autres facteurs qui influencent la pharmacocinétique sont les mêmes (6).

La liaison des médicaments aux protéines empêche leur diffusion à travers les membranes et donc limite leur distribution vers leurs sites d'action et d'excrétion. Il est bien établi que la liaison médicament-protéine varie considérablement entre les espèces en raison de différences dans l'affinité des médicaments et le nombre de sites de liaison aux protéines. Cette variation de liaison protéique étant difficile à prévoir, on ne s'attend pas à ce qu'un médicament fortement lié se prête à une extrapolation métabolique simple. Cependant, la correction du transport protéique dans tous ces cas augmente considérablement la précision de l'extrapolation. En effet, une meilleure estimation est obtenue en considérant uniquement la fraction libre (11, 12).

Concernant le métabolisme, certaines différences inter-espèces sont marquées. Les chats ne présentent pas de glucuronidation contrairement aux humains. Les chiens ne

présentent pas d'acétylation tandis que les rats sont des acétyleurs très efficaces et les humains des acétyleurs intermédiaires (1).

D'autres différences sont plus complexes. Le groupe le plus important d'enzymes métaboliques est celui des cytochromes P450 (CYP450), intervenant dans le métabolisme hépatique d'un large éventail de composés. Il existe des variations considérables dans les séquences primaires des CYP entre les espèces, et même un petit changement dans la séquence peut produire un profond changement dans la spécificité de substrat. Des différences similaires sont observées avec d'autres systèmes enzymatiques. Les uridine diphosphate glycosyltransférases, qui contrôlent la glucuronidation, montrent des différences complexes dans leur profil et, comme déjà mentionné, sont absentes chez les chats.

Globalement, les différences métaboliques inter-espèces n'étant pas liées à la taille, on ne s'attend pas à ce que les médicaments largement métabolisés se prêtent à une extrapolation métabolique.

Enfin, l'élimination. Des différences inter-espèces existent dans le taux d'excrétion biliaire. Les humains, les primates, les cochons de Guinée et les lapins sont de faibles excréteurs biliaires, tandis que les souris, les rats et les chiens sont bons excréteurs biliaires, et les chats sont intermédiaires (13). On sait maintenant que cette excrétion biliaire est médiée par plusieurs transporteurs, dont les *Multi-Drug Resistance Proteins* et la P-glycoprotéine. Des études récentes indiquent que des différences inter-espèces existent dans l'activité et la régulation de ces transporteurs (14).

En revanche, l'excrétion rénale des médicaments est liée principalement à la filtration glomérulaire et au nombre de néphrons, qui suivent tous deux une échelle allométrique.

Globalement, on s'attend à ce que les médicaments subissant surtout une excrétion rénale soient disposés à une extrapolation, alors que les médicaments à excrétion biliaire ou biliaire et rénale, ne le soient pas.

B. Application à l'Homme : estimation de la « première dose » (1)

La « première dose humaine » correspond à la dose médicamenteuse qui lui est administrée à la suite des essais précliniques chez l'animal.

Il n'y a pas de consensus sur la meilleure méthode de sélection d'une première dose chez les humains. Un nombre limité d'enquêtes a été mené pour déterminer les méthodes actuellement utilisées. Ces données indiquent que l'approche « dose par facteur » et

l'approche « pharmacocinétiquement guidée », décrites plus loin, sont les plus couramment appliquées dans la planification des études de phase 1 (15).

1. L'approche « dose par facteur »

Dans cette approche, la dose sans effet toxique (*No Observed Adverses Effect Level* = NOAEL) du médicament chez l'animal subit une extrapolation allométrique simple pour obtenir la Dose Humaine Equivalente (DHE). La *Food and Drug Administration* des États-Unis (FDA) a formulé une table de facteurs de conversion qui permettent de calculer convenablement la DHE (tableau 2).

Tableau 2 - Conversion des doses animales en DHE en utilisant l'exposant 0,67 pour la surface corporelle (16)

Espèces	DHE (mg/kg) = dose animale divisée par…	DHE (mg/kg) = dose animale multipliée par…
Souris	12,3	0,081
Hamster	7,4	0,135
Rat	6,2	0,162
Cochon de Guinée	4,6	0,216
Lapin	3,1	0,324
Chien	1,8	0,541
Ouistiti	6,2	0,162
Babouin	1,8	0,541

Afin de tenir compte des effets taille-indépendants de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamique, la DHE est ensuite divisée par un facteur de sécurité. Le facteur de sécurité par défaut est 10, bien que cette valeur n'ait pas de base scientifique solide.

L'approche de la FDA utilise 0,67 comme exposant pour extrapoler les doses entre les espèces. On a beaucoup débattu dans la littérature quant à savoir si l'exposant 0,75 serait plus approprié pour rendre compte du taux métabolique. En effet, une meilleure extrapolation des doses a été démontrée avec l'utilisation de l'exposant de 0,75 (17). Mais l'utilisation de 0.67 assure la sécurité ; elle fournit une estimation de la dose plus conservatrice.

Mais si cette approche est simple à appliquer et présente une bonne sécurité, son utilisation suppose que le médicament montre une pharmacocinétique et une pharmacodynamique similaires chez les deux espèces.

Un exemple de cette approche

Le rat est une espèce très sensible vis-à-vis d'un médicament particulier, avec une NOAEL de 15 mg/kg/jour. Pour calculer la DHE selon la FDA :

DHE = dosage animal en mg/kg x facteur de la FDA

= 15 x 0,162

= 2,43 mg/kg/jour.

Pour un homme de 60 kg, la DHE est donc de 2,43 x 60 = 146 mg/jour. En appliquant un facteur de sécurité de 10, la dose initiale humaine serait de 14,6 mg.

2. L'approche « pharmacocinétiquement guidée »

Cette approche est de plus en plus utilisée. Ici la NOAEL et son aire sous la courbe (AUC, exprimée en µg/h/mL) sont déterminées chez plusieurs espèces animales, et l'espèce animale qui donne la plus faible NOAEL est utilisée comme espèce référence pour l'extrapolation. L'AUC donne donc une mesure de l'exposition systémique au médicament avec une dimension temporelle. Ensuite, la clairance du médicament chez l'espèce référence subit une extrapolation allométrique pour obtenir la clairance estimée chez l'homme (exprimée en L/h). Enfin, la dose de départ (en mg) est obtenue par le produit de l'AUC chez l'animal et la clairance estimée chez l'homme (15).

Cette méthode est aussi sûre et a l'avantage de prendre en compte les données pharmacocinétiques précliniques. Son utilisation suppose que les paramètres pharmacocinétiques sont linéaires, et que seul le composé parent est actif, la méthode devant être ajustée si ces hypothèses ne sont pas valides. Une limitation de cette approche réside dans l'incapacité de la méthode pour rendre compte des différences inter-espèces dans l'activité des médicaments. Toutefois, elles peuvent être contrôlées par l'introduction d'un facteur de sécurité similaire à celui utilisé dans l'approche « dose par facteur ». La principale restriction de la méthode est la mesure dans laquelle la clairance du médicament chez l'Homme peut être prédite avec précision. Il est donc important d'examiner les différentes méthodes disponibles pour estimer cette clairance.

La première est la « règle des exposants » développée par Mahmood et Balian en 1996 (18). Dans cette approche, la clairance du médicament est mesurée chez plusieurs espèces animales de laboratoire, et un exposant permettant d'estimer la clairance chez l'Homme peut en être déduit. Si la valeur de l'exposant est dans la gamme de 0,55 à 0.70, la clairance estimée est mieux prédite par simple allométrie. Lorsque l'exposant est entre 0,71 et 0,99, la

clairance estimée est corrigée par multiplication par le MLP (*Maximum Lifespan Potential* = durée de vie maximale de l'animal). Lorsque l'exposant est supérieur à 1, le produit de la clairance par le poids du cerveau est alors plus adapté. On ignore si cette puissance prédictive améliorée a une signification physiologique ou est simplement un hasard des pratiques mathématiques, mais on a constaté que cela améliorait l'estimation de la clairance chez l'Homme.

Une autre méthode est la correction de la liaison protéique. On ne considère alors que la fraction libre du médicament, comme nous l'avons vu précédemment. Dans l'approche développée par Feng *et al.* en 2000 (11), une meilleure prédiction de la clairance humaine de 37 médicaments a été obtenue par la mesure de la clairance de la fraction libre de médicament et en corrigeant la clairance estimée en utilisant le poids du cerveau. Ce résultat a été confirmé par Sinha *et al.* dans un examen de 24 composés en 2008 (12).

Une troisième approche est la mesure de la clairance intrinsèque, vitesse à laquelle un médicament peut être éliminé du sang par le foie lorsque tous les facteurs confusionnels sont absents, *in vitro* sur des hépatocytes humains et animaux. Les clairances intrinsèques *in vitro* sont ensuite intégrées dans les données animales *in vivo* pour prédire la clairance *in vivo* chez l'homme (13, 19). Comme avec n'importe quelle méthode d'extrapolation, l'utilisation des données métaboliques *in vitro* pour prédire la clairance métabolique *in vivo* a parfois échoué dans certains cas (3, 13).

La prise en compte des propriétés physico-chimiques du médicament lui-même présente également un grand intérêt. Ainsi Wajima *et al.* ont-ils développé en 2002 une méthode innovante d'extrapolation de clairance en se concentrant sur la molécule elle-même (20). L'idée est que la clairance d'un médicament est en partie déterminée par ses propres propriétés (poids moléculaire, coefficient de partage, nombre d'accepteurs de liaisons hydrogène). La validation complète de cette méthode est attendue.

Enfin, la clairance peut être estimée par modélisation pharmacocinétique à base physiologique (PBPK : *Physiologically Based PharmacoKinetic*). Les tissus de l'organisme d'intérêt sont représentés comme une série de compartiments, et les données physiologiques sont utilisées pour créer des descriptions mathématiques du mode de diffusion d'un médicament particulier dans une espèce particulière. Le modèle est validé et affiné par des tests expérimentaux. Une fois que le modèle permet de faire des prédictions exactes chez cette espèce, il peut être utilisé pour prédire la pharmacocinétique du médicament chez une autre espèce en saisissant les données physiologiques de celle-ci. Dans une analyse rétrospective de

19 composés développés par Hoffmann-La Roche, de meilleures prédictions pharmacocinétiques ont été obtenues lorsque le modèle PBPK a été utilisé (21).

Un exemple de cette approche

L'AUC obtenue à la NOAEL pour un médicament est de 23,5 µg/h/mL chez les rats. La clairance prédite chez l'homme est de 20,0 L/h. La dose initiale est donnée par l'équation :

dose = $AUC_{espèce\ modèle}$ x clairance $estimée_{homme}$

= 23,5 x 20

= 470 mg.

En appliquant un facteur de sécurité de 10, on obtient une dose initiale de 47 mg.

3. L'approche « molécule similaire »

Si le médicament à tester (X) est de la même classe qu'un autre médicament déjà connu (A) et utilisé chez l'homme, et si la pharmacocinétique et pharmacodynamique des deux médicaments sont similaires, la dose initiale chez l'homme peut être estimée par cette approche (22).

Il est ici supposé que le ratio entre la dose de départ et la NOAEL sera le même pour les deux composés :

$$\frac{\text{Dose (X)}}{\text{NOAEL (X)}} = \frac{\text{Dose (A)}}{\text{NOAEL (A)}} \Longrightarrow \text{Dose (X)} = \frac{\text{Dose (A) x NOAEL (X)}}{\text{NOAEL (A)}}$$

Un facteur de sécurité de 10 sera ensuite appliqué comme pour les deux autres méthodes.

Un exemple de cette approche

Le médicament X, jamais testée chez l'homme, appartient à la même classe de médicament que A, qui possède une AMM chez l'homme. Les études précliniques toxicologiques révèlent que l'espèce la plus sensible est le rat, avec une NOAEL de 2 mg/kg/jour. La dose initiale optimale de A chez le rat est de 10 mg/kg/jour. La NOAEL du médicament A chez le rat est de 14 mg/kg/jour.

dose (X) = (10 x 2) / 14

= 1,4 mg/kg

= 84 mg pour un homme de 60 kg.

En appliquant un facteur de sécurité de 10, on obtient une dose initiale de 8,4 mg.

4. Conclusion

Comme vu précédemment, l'approche générale recommandée par les directives FDA est que la dose maximale de sécurité recommandée doit être dérivée d'une NOAEL chez l'espèce la plus sensible, ceci par échelle allométrique en utilisant un exposant de 0,67, puis en appliquant un facteur de sécurité (16). Cette approche est la « dose par facteur », mais les approches pharmacocinétiquement guidées sont de plus en plus utilisées.

Il a été suggéré que « dose par facteur », « pharmacocinétique guidée » et « molécule similaire » sont des approches devant être toutes utilisées pour dériver plusieurs doses candidates, qui pourront ensuite être évaluées de façon critique pour leurs avantages et inconvénients relatifs (15).

Globalement, les médicaments suivants sont peu susceptibles de se prêter à une extrapolation allométrique simple :

- les médicaments fortement liés aux protéines (mais cela peut être corrigé en ne considérant que la fraction libre) ;
- les médicaments qui subissent un métabolisme important ;
- les médicaments qui subissent significativement l'excrétion biliaire ;
- les médicaments dont les cibles présentent des différences inter-espèces dans l'expression, l'affinité et la distribution ;
- les médicaments biologiques qui présentent d'importants effets de liaison aux cibles.

Les mêmes principes s'appliquent à la dérivation de doses vétérinaires, bien que l'approche pratique soit l'extrapolation allométrique simple sans prise en compte des paramètres pharmacocinétiques.

Plus de recherches sont nécessaires pour fournir des recommandations de doses spécifiques aux grandes espèces animales.

C. Application à la faune sauvage

Les vétérinaires sont fréquemment confrontés à la nécessité d'estimer les doses chez des espèces animales sauvages pour lesquelles des études pharmacologiques sont indisponibles. C'est notamment le cas en parc zoologique, où les espèces peuvent présenter de grandes variations de poids, même lorsqu'elles appartiennent à la même famille, ou de dépenses énergétiques, ou encore de paramètres pharmacocinétiques.

Ainsi l'extrapolation allométrique est-elle souvent utilisée en pratique vétérinaire : en connaissant les doses scientifiquement définies et indiquées pour un animal domestique déterminé ou pour l'Homme, il est possible de les extrapoler à des animaux sauvages.

Pour des raisons pratiques, la simple allométrie – sans prise en compte des paramètres pharmacocinétiques – est largement utilisée par les vétérinaires. La pratique établie est d'utiliser l'exposant 0,75 contrairement à l'exposant de 0,67 historiquement utilisé en pratique clinique humaine.

1. Détermination d'un protocole posologique pour un animal sauvage (2)

La réunion de toutes les données trouvées dans la littérature, basées principalement sur le travail de Sedwick et Pokras en 1988, permet de résumer cette méthode de la façon suivante (7) :

$$\frac{\text{Dose totale}_{\text{cible}}}{\text{TMB}_{\text{cible}}} = \underbrace{\frac{\text{Dose totale}_{\text{référence}}}{\text{TMB}_{\text{référence}}}}_{\text{« Dose-TMB » (en mg/kcal)}} \Longleftrightarrow \text{Dose totale}_{\text{cible}} = \frac{\text{Dose totale}_{\text{référence}} \times \text{TMB}_{\text{cible}}}{\text{TMB}_{\text{référence}}}$$

1) Calculer les TMB de l'animal modèle et de l'animal cible par l'équation : $TMB = K.M^{0,75}$. Une valeur particulière K ne doit être utilisée que pour une extrapolation entre des espèces appartenant à un même taxon pour lequel K a été calculée.
2) Convertir le dosage de référence (en mg/kg) en dose totale (en mg).
A noter qu'à ce stade ce n'est pas la dose quotidienne totale qui est calculée mais la dose par administration.

3) Diviser la dose totale (en mg) indiquée pour l'animal modèle par son TMB. Le résultat ainsi obtenu est appelé « dose-TMB » (en mg/kcal).
4) Multiplier le résultat par le TMB de l'animal cible. Le résultat ainsi obtenu est la dose totale à administrer (en mg) à l'animal cible.
5) Diviser la dose totale par le poids de cet animal pour obtenir le dosage en mg/kg à lui administrer.

2. Un rapport de cas (2)

Pendant 3 jours consécutifs ont été recueillis des échantillons de selles, au niveau d'enclos de félins du zoo municipal de Piracicaba, au Brésil. A la fin de la troisième journée de récolte, les échantillons ont été regroupés et on a procédé à l'examen coprologique par flottation fécale ainsi que par sédimentation.

Les tests ont révélé la présence de *Toxascaris leonina* chez les lions. Chez les pumas ont été retrouvés *Toxocara sp.* et *Ancylosoma sp.*

Le médicament de choix pour leur traitement fut une association en comprimés de praziquantel et de pamoate de pyrantel, dosés respectivement à 230 mg et 20 mg par comprimé.

Pour calculer la dose selon le modèle d'extrapolation métabolique, un chat domestique de 4 kg a été utilisé. La dose recommandée chez cet animal est d'1 comprimé, soit un dosage de 57,5 / 5 mg/kg de pyrantel et praziquantel respectivement.

Les TMB ont été calculés par la formule $TMB = K.M^{0,75}$, en considérant que K était égal à 70, valeur attribuée aux mammifères placentaires (8). Les doses ont été calculées par extrapolation métabolique selon la méthode vue précédemment.

Les valeurs obtenues sont présentées dans le tableau ci-dessous. Dans le même tableau sont présentées les doses calculées par extrapolation linéaire, c'est à dire en considérant qu'un même dosage est valable pour tous les animaux quel que soit leur poids.

Tableau 3 - TMB et doses médicamenteuses calculés par extrapolations linéaire et métabolique, en se basant sur les doses recommandées chez le chat domestique

Animal	Masse corporelle (kg)	TMB	**Dose calculée par extrapolation métabolique (cps/animal)**	**Dose calculée par extrapolation linéaire (cps/animal)**	Dosage calculé par extrapolation métabolique (mg/kg de pyrantel et praziquantel)
Chat domestique	4	198	**1**	**1**	57,5 / 5
Puma	40	1113	**5,6**	**10**	32,3 / 2,8
Puma	50	1316	**6,7**	**12,5**	30,6 / 2,7
Lionne	150	3000	**15,2**	**37,5**	23,2 / 2
Lion	200	3723	**18,8**	**50**	21,6 / 1,9

Après le calcul des doses par extrapolation métabolique, les comprimés ont été administrés aux animaux avec des aliments. Par ailleurs, des mesures sanitaires ont été prises pour arrêter le cycle parasitaire sur l'environnement, comme la désinfection au balai à vapeur et avec des produits à base d'iode, ceci pendant 3 semaines consécutives. Quelques semaines après le traitement ont été réalisés de nouveaux examens coprologiques selon les mêmes méthodes que précédemment. Les résultats étaient tous négatifs, indiquant que les doses calculées par extrapolation métabolique ont été efficaces pour traiter les félins.

Nous constatons la différence très importante entre les dosages calculés par extrapolation métabolique et ceux calculés par extrapolation linéaire, en particulier pour les grands animaux comme le Lion. Cela illustre parfaitement le fait qu'utiliser une extrapolation linéaire entre deux animaux de masses corporelles très différentes conduit à d'importants surdosages chez les grands animaux (ou à des sous-dosages chez les petits animaux).

3. Conclusion

La thérapie médicamenteuse chez les animaux sauvages nécessite souvent l'utilisation de l'extrapolation des doses d'animaux domestiques, établie à partir d'études pharmacologiques. Les différences de masse et de taux métabolique basal entre les espèces doivent être considérées lors de telles extrapolations.

Pour les espèces sauvages de masse corporelle proche de l'espèce modèle, il est commun d'utiliser une extrapolation linéaire. Dans ce rapport de cas, les animaux traités avaient une masse corporelle jusqu'à 50 fois le modèle animal ; l'extrapolation linéaire n'a donc pas été utilisée. Si cela avait été le cas, d'importants surdosages se seraient produits comme nous l'avons vu pour le Lion par exemple.

Le succès du traitement effectué dans notre cas ne signifie pas que l'extrapolation métabolique est toujours la meilleure option pour le calcul des doses chez les animaux sauvages. Bien que ce genre de calcul soit largement utilisé en clinique, il simplifie la relation entre le TMB et la pharmacologie du médicament dans l'organisme. En effet, ce calcul ne prend pas en compte les variations interspécifiques des paramètres pharmacologiques médicamenteux.

DEUXIEME PARTIE : L'UTILISATION DES ANTIPARASITAIRES CHEZ LES FELIDES SAUVAGES EN CAPTIVITE

CHAPITRE 1 : GENERALITES SUR LA FAMILLE DES FELIDAE

A. Taxinomie

Les *Felidae* constituent une famille de mammifères de l'ordre des Carnivores. Elle est composée de 39 à 40 espèces selon les classifications. En effet, les auteurs reconnaissent certains félins tour à tour comme des espèces ou des sous-espèces, et débattent continuellement sur les données taxinomiques.

Nous retiendrons la classification qui se prénomme ITIS (« *Integrated Taxonomic Information System* »). Il s'agit d'une association qui fournit des informations conformes et fiables sur la taxinomie des espèces biologiques. Elle reprend la classification de *Mammal Species of the World*, publication scientifique de référence dans le domaine de la zoologie, dont la dernière édition a été publiée en 2005.

Elle compte 40 espèces de Félins répartis en deux sous-familles, les *Felinae* et les *Pantherinae* (23). Le tableau 4 reprend cette classification.

B. Données morphologiques

La morphologie des félins est particulièrement adaptée à leur existence de chasseurs spécialisés, pour une précision et une efficacité optimale.

1. Poids et taille

Les poids et tailles sont en fait très variables selon les espèces. Le plus petit félin est le Chat rougeâtre (*Prionailurus rubiginosus*) : il pèse environ 1 kg et sa taille ne dépasse pas 45 cm. Le plus grand félin actuel est le Tigre de Sibérie (*Panthera tigris*) pouvant peser jusqu'à

Tableau 4 - Classification de la famille des *Felidae* (d'après Wozencraft, 2005)

SOUS-FAMILLE	GENRE	ESPECE	NOM FRANCAIS
Pantherinae	*Neofelis*	*nebulosa*	Panthère nébuleuse / longibande
	Panthera	*leo* *onca* *pardus* *tigris*	Lion Jaguar Panthère / Léopard Tigre
	Uncia	*uncia*	Once / Panthère des neiges
Felinae	*Acinonyx*	*jubatus*	Guépard
	Caracal	*caracal*	Caracal
	Catopuma	*badia* *temminckii*	Chai bai Chat de Temminck
	Felis	*bieti* *catus* *chaus* *manul* *margarita* *nigripes* *silvestris*	Chat de Biet Chat domestique Chat des Marais Manul Chat des sables Chat à pieds noirs / Chat ganté Chat forestier / Chat orné
	Leopardus	*braccatus* *colocolo* *geoffroyi* *guigna* *jacobitus* *pajeros* *pardalis* *tigrinus* *wiedii*	Chat pantanal Chat des pampas Chat de Geoffroy Guigna Chat des Andes Chat pajeros Ocelot Oncille Margay
	Leptailurus	*serval*	Serval
	Lynx	*canadensis* *lynx* *pardinus* *rufus*	Lynx du Canada Lynx commun Lynx pardelle Lynx roux
	Pardofelis	*marmorata*	Chat marbré
	Prionailurus	*bengalensis* *iriomotensis* *planiceps* *rubiginosus* *viverrinus*	Chat du Bengale Chat d'Iriomote Chat à tête plate Chat rubigineux / Chat rougeâtre Chat pêcheur
	Profelis	*aurata*	Chat doré africain
	Puma	*concolor* *yagouaroundi*	Puma / Couguar Jaguarondi

360 kg et mesurer jusqu'à 3 mètres. Entre ces deux extrêmes nous trouvons notamment le Lynx pardelle *(Lynx pardinus*) pesant au maximum 25 kg, le Guépard (*Acinonyx jubatus*) pesant au maximum 65 kg, et le Lion (*Panthera* leo) pouvant peser jusqu'à 260 kg (24).

2. Particularités anatomiques

La forme et physiologie des Félidés sont largement contraintes par leur adaptation à la prédation, leur donnant souplesse et puissance comme nous allons le voir (24, 25, 26).

Le squelette axial est constitué de 7 petites vertèbres cervicales, 13 vertèbres thoraciques, 7 vertèbres lombaires, 3 vertèbres sacrées soudées et d'un segment caudal formé de vertèbres mobiles en nombre variable. La colonne vertébrale est élastique et fonctionne comme un ressort, permettant une détente rapide avec une forte accélération dès le début de la course. Les omoplates et les clavicules sont assez libres de mouvement, retenues par très peu de ligaments, et permettent une grande diversité de mouvement.

Les griffes sont rétractiles et très aiguisées, permettant de saisir fermement les proies et de grimper aisément aux arbres. Le guépard est une exception chez qui les gaines des griffes se désagrègent dans les premières semaines de vie, de sorte que les griffes sont toujours visibles. Cela lui confère une meilleure adhérence au sol.

La queue, lorsqu'elle existe, sert de balancier dans les déplacements pour le maintien de l'équilibre. Elle sert également à signaler leurs intentions à leurs congénères.

L'ossification de l'appareil hyoïdien, situé dans le larynx, détermine la capacité à rugir. Ainsi le genre *Felis* a-t-il une chaîne hyoïde entièrement ossifiée limitant les mouvements du larynx, d'où seul un ronronnement est possible. Au contraire le genre *Panthera* a une chaîne hyoïde partiellement ossifiée autorisant une grande mobilité du larynx, d'où des rugissements très puissants mais pas de ronronnement.

Le crâne globuleux et ses grandes orbites frontales procurent une excellente vision. Les cellules en bâtonnets y sont prédominantes par rapport aux cônes, d'où une excellente vision nocturne mais une mauvaise distinction des détails et des couleurs. Les yeux réagissent cependant de façon incroyable aux infimes mouvements.

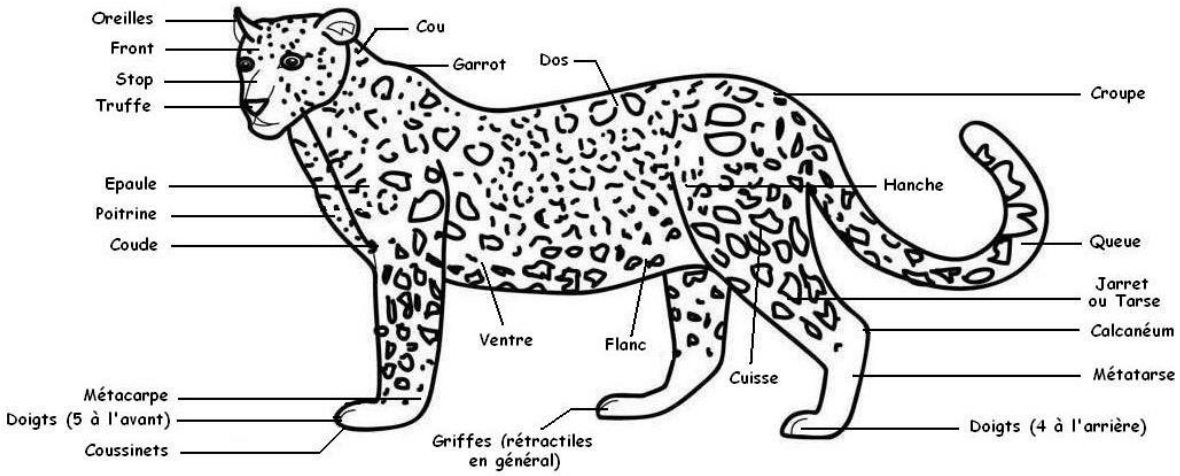
L’ouïe des félins est très fine. Leurs oreilles mobiles et arrondies, placées haut sur le crâne, leur permettent de capter les bruissements ou les reniflements les plus légers venant de toutes les directions. Certaines espèces vivant dans d’immenses étendues, comme le Chat des sables (*Felis margarita*), ont même développé des oreilles latérales amplifiant les sons.

L’odorat joue un rôle important dans les phénomènes sociaux et comportementaux, ainsi que dans la détection des proies. Il existe dans les cavités nasales un organe voméro-nasal permettent à l’animal de décoder les phéromones, trop grosses pour être inhalées et senties par l’organe conventionnel.

Il existe d’autres organes sensoriels particuliers que sont les vibrisses (communément appelées moustaches), à rôle prépondérant dans l’exploration tactile.

Enfin, il existe chez les félins une importance diversité de couleurs et de marques. La principale fonction de ces colorations est le camouflage, essentielle à la chasse. C’est ainsi qu’en forêt une robe tachetée imitera les cercles de lumière filtrant à travers le toit végétal, alors que dans la savane une robe unie permettra de passer inaperçu.

Figure 1 - Aspect général d'un Félin (24)



C. Répartition géographique (26, 27, 28)

Les félins sauvages sont présents sur tous les continents, à l'exception de l'Australie, la Nouvelle-Guinée et l'Antarctique. Leurs remarquables facultés adaptatives les ont rendus polyvalents et capables de s'implanter à peu près partout où ils trouvent de quoi se nourrir.

Certains présentent des spécialisations extrêmes aux conditions du milieu.

Ainsi le Chat des sables (*Felis margarita*) s'est-il acclimaté à l'environnement désertique du Sahara au Pakistan : pelage couleur sable, poils denses au niveau des pattes les isolant du sable brûlant, grandes oreilles amplifiant les sons et détectant les vibrations.

Au contraire, La Panthère des neiges (*Uncia uncia*) vit dans les montagnes d'Asie, sur les flancs de l'Himalaya : pelage clair et dense protégeant à la fois du froid glacial en hiver et des fortes chaleurs en été, coussinets poilus l'empêchant de se brûler sur les rochers chauffés par le soleil, membres puissants facilitant la marche dans la neige, cavités nasales élargies permettant d'inspirer plus d'air dans les grandes altitudes.

D'autres Félidés sont plus ubiquitaires et vivent dans des milieux variés, comme par exemple le puma (*Puma concolor*) s'accommodant de forêts tempérées ou tropicales, de montagnes et de déserts, de l'Amérique du nord à l'Amérique centrale.

D. Ethologie

1. Structure sociale

En dehors du Lion et du Guépard, les Félidés ont tous un mode de vie solitaire. Ils se regroupent uniquement en période de reproduction, suite à laquelle les femelles élèvent seules leurs petits.

Le Lion (*Panthera leo*) est un Félidé chez lequel on observe un mode de vie communautaire durable, notamment pour la chasse et l'éducation des jeunes. De plus la défense du territoire est assurée par l'ensemble des membres du groupe. A l'intérieur du clan la hiérarchie est très précise, et le territoire défendu peut varier de 20 à 400 km².

Quant aux Guépards (*Acinonyx jubatus*), leur « organisation sociale » demeure assez mal connue (28). Ils s'associent parfois en petits groupes pour bénéficier des avantages du

nombre, notamment pour la chasse. Ils tolèrent que le territoire d'autres Guépards recoupe le leur. Ils expriment également des comportements cohésifs comme le toilettage mutuel (29). Cependant, les systèmes d'accouplement et la structure des groupes n'ont pas encore été étudiés en détail. Il semblerait qu'en dépit de ces associations spontanées, on ne puisse pas parler de véritable organisation sociale.

2. Communication (26)

Tous les félins utilisent des communications vocales à faible, moyenne et longue distance. Il existe une variété considérable de sons qui se différencient par leur intensité, leur durée et leur fréquence. Ils peuvent avoir de nombreuses significations : salut, irritation, colère, recherche du partenaire sexuel, éducation des jeunes, marquage du territoire...

La communication olfactive est également une composante très importante du marquage du territoire. Celui-ci se fait classiquement par projection d'urine, et plus rarement par les fèces. Les félins se frottent également diverses parties du corps contre des objets pour y déposer leurs marques odorantes. Outre le marquage du territoire, les marquages olfactifs apportent également des informations sur le statut social et physiologique du marqueur : son âge, son sexe et son état sexuel.

Enfin la communication visuelle utilise des combinaisons et des graduations d'expressions faciales et de postures du corps. Les expressions incluent la taille des pupilles et le port des oreilles. Les mouvements de la queue indiquent un état d'excitation, d'agression, d'indécision ou encore de peur. Les félins affichent ainsi clairement leurs intentions, afin d'éviter certains conflits.

3. Comportement alimentaire (26)

Les félins sauvages ont un régime alimentaire extrêmement varié : mammifères herbivores de toutes tailles, gnous, moutons, chèvres, antilopes, veaux, rongeurs, phacochères, chacals, singes, oiseaux, reptiles, insectes, poissons, plantes…

Ils boivent, mais peuvent se passer d'eau pendant des semaines grâce à leurs proies riches en eau. Ceci est très utile quand le milieu est aride.

La technique de chasse comprend généralement les mêmes phases : localisation de la proie, technique de chasse à l'affût aboutissant à une posture d'attaque, puis forte

accélération. La mise à mort varie selon la taille de la proie, celle-ci pouvant se faire briser le cou, l'arrière du crâne ou encore se faire saisir à la gorge et être étouffée. La plupart des félins prennent leur repas et laissent la carcasse aux charognards, d'autres continuent de manger leurs carcasses à différents intervalles.

Il existe également d'autres comportements alimentaires.

Le comportement charognard se rencontre chez les félins qui souffrent temporairement d'un handicap empêchant la capture de proies, ou encore chez les jeunes manquant d'expérience.

Le cannibalisme existe chez plusieurs grands félidés, où les mâles dévorent parfois les petits en pénétrant dans le territoire des femelles. Une femelle non mature sexuellement peut également tuer ses propres petits et les manger. Enfin il n'est pas rare qu'à la fin d'un combat entre mâles l'animal vainqueur dévore le perdant.

Le jeu avec la proie est également fréquent, notamment quand une capture est faite après un certain temps d'attente et que l'animal a besoin de dépenser la pulsion emmagasinée.

E. Reproduction (28)

Chez les espèces solitaires, la période de reproduction est l'un des rares moments de contact entre les congénères. La femelle en rut va attirer de nombreux mâles grâce aux phéromones et à de langoureuses vocalises. Elle sélectionnera un mâle et s'en rapprochera peu à peu. L'accouplement est bref et souvent violent, le mâle mordant la femelle ou lui enserrant complètement le cou. Pendant 3 ou 4 jours auront ainsi lieu des dizaines d'accouplement, l'acte copulatoire déclenchant l'ovulation. Le mâle évitera ensuite la femelle.

La durée de gestation varie de 63 jours chez les plus petits félins, à 103 jours chez les plus grands. La femelle met bas de un à huit petits selon les espèces, aveugles. Le plus souvent, elle les élève toute seule. Les yeux s'ouvrent dans les 2 semaines de vie.

Le jeu et l'imitation seront les étapes primordiales du développement. Les petits quittent ensuite leur mère, à l'âge de 1 à 2 ans selon les espèces, mais ne deviennent adultes que plus tard. Les jeunes se regroupent parfois dans un premier temps avant de se fixer sur un territoire, comme les guépards, ou bien au sein d'un groupe comme les lions. Grâce à ces

regroupements, les jeunes peuvent se perfectionner à la chasse, atteindre une certaine maturité et acquérir une bonne force physique avant de passer véritablement à la vie adulte.

F. Longévité

Les données sur la longévité des félins diffèrent quelque peu d'un ouvrage à l'autre, mais sont globalement bien meilleures en captivité qu'à l'état sauvage.

Les causes de mortalité dans la nature sont en général la faim quand le milieu naturel est assez bien préservé. Ils peuvent alors présenter une forte infestation parasitaire. Les autres causes sont la violence naturelle - attaques d'autres prédateurs ou de proies, parfois d'autres félins - et le braconnage. Les petits peuvent également mourir de malnutrition, ou tués par des prédateurs (26).

Tableau 5 - Longévité de quelques félins (28, 30, 31)

Espèce	Longévité de l'animal (en années)	
	Dans la nature	En captivité
Lion	15 à 18	25 à 30
Tigre	15	25 à 26
Léopard	14	20 à 21
Jaguar	12	20 à 22
Puma	10	19
Guépard	12 à14	15 à 17
Serval	15	19

G. Statut de protection

1. Statut IUCN (32, 33)

L'Union Internationale pour la Conservation de la Nature (UICN) a pour mission d'alerter le public et les responsables politiques sur l'ampleur du risque d'extinction frappant de nombreuses espèces animales et végétales. Elle a établi une « Liste rouge » des espèces menacées d'extinction, où chacune est réévaluée tous les 5 à 10 ans C'est la source d'informations la plus complète sur le statut de conservation global des espèces végétales et animales. Il existe 9 catégories :

- espèce éteinte ;
- espèce éteinte à l'état sauvage ;
- espèce en danger critique d'extinction : c'est le cas du Lynx pardelle (*Lynx pardinus*) ;

- espèce en danger : c'est le cas du Tigre (*Panthera tigris*) et de la Panthère des neiges (*Uncia uncia*) ;
- espèce vulnérable : c'est le cas du Lion (*Panthera leo*) et du Guépard (*Acinonyx jubatus*) ;
- espèce quasi-menacée : c'est le cas du Jaguar (*Panthera onca*) et du Léopard (*Panthera pardus*) ;
- préoccupation mineure : c'est le cas du Puma (*Puma concolor*) et du Caracal (*Caracal caracal)* ;
- données insuffisantes ;
- non évalué.

2. Statut CITES (34, 35)

La Convention sur le commerce international des espèces de faune et de flore sauvages menacées d'extinction (CITES, ou encore Convention de Washington) est un accord international entre Etats. Elle veille à ce que le commerce international des spécimens sauvages ne menace pas la survie des espèces auxquelles ils appartiennent. Pour cela, toute importation et exportation de ces spécimens doit être autorisée dans le cadre d'un système de permis.

Les espèces concernées sont inscrites à l'une des 3 annexes de la Convention :
- l'annexe I comprend toutes les espèces menacées d'extinction, dont le commerce requiert des permis d'importation et d'exportation ; c'est le cas pour le Guépard (*Acinonyx jubatus*), le Tigre (*Panthera tigris*), le Jaguar (*Panthera onca*), le Léopard (*Panthera pardus)*… ;
- l'annexe II comprend toutes les espèces qui ne sont pas forcément menacées d'extinction mais dont le commerce doit être réglementé par des permis d'exportation pour sauvegarder l'espèce ; c'est le cas de tous les Félidés n'étant pas inscrits à l'annexe I ;
- l'annexe III comprend toutes les espèces protégées dans un pays qui a demandé aux autres Parties le contrôle de leur commerce ; seul un permis d'exportation est requis ; aucun Félidé autre que domestique n'en fait partie.

CHAPITRE 2 : GESTION SANITAIRE DES FELINS EN CAPTIVITE

Les soins de santé animale dans les zoos sont un sujet complexe. Un zoo peut héberger des milliers d'individus, de centaines d'espèces différentes, chacune étant susceptible de contracter différentes maladies ou problèmes de santé.

A. Aspect législatif (36)

La délivrance des autorisations pour les collections zoologiques sont généralement administrées au niveau local par les Préfectures des 22 régions administratives de France métropolitaine.

Il existe en Europe des obligations juridiques concernant les parcs zoologiques, dictées par la Directive 1999/22/CE. Des lois françaises existent également, telles que l'Arrêté du 25 mars 2004, le Code de l'environnement et le Code rural. Cet ensemble de législation offre, conformément à ce qui est exigé par la Directive, un système complet contenant toutes les dispositions nécessaires pour la délivrance d'autorisations aux zoos, leur fonctionnement et leur réglementation.

Nous aborderons également d'autres dispositions telles que les Standards Minimums pour l'Accueil et les Soins à donner aux Animaux dans les Zoos et les Aquariums de l'EAZA, ou encore les programmes européens d'élevage (EEP et ESB).

1. La Directive CE 1999/22 relative à la détention d'animaux sauvages dans un environnement zoologique

Cette Directive a été adoptée en 1999 et est entrée en vigueur en avril 2002. Depuis, tous les membres de l'UE ont l'obligation de transposer les obligations de la Directive dans leur législation nationale, et à partir d'avril 2005 d'appliquer intégralement et de respecter ces obligations. La Commission Européenne a la responsabilité de garantir cette mise en application et d'entreprendre les poursuites juridiques nécessaires en cas de violation.

Les Etats membres ont notamment l'obligation de mettre à disposition de l'animal un hébergement enrichi en fonction de chaque espèce afin de satisfaire ses besoins biologiques, maintenir des conditions d'élevage de haut niveau, d'offrir des soins vétérinaires

prophylactiques et curatifs, ou encore empêcher l'introduction d'organismes nuisibles extérieurs.

2. L'Arrêté du 25 mars 2004

Adopté en mars 2004, cet Arrêté établit des prescriptions concernant le fonctionnement et la gestion des zoos de France conformément à la Directive : sécurité du public, informations sur les espèces, approvisionnement des animaux en nourriture et boisson…

Certains articles de l'Arrêté ont été modifiés en mai 2009, mais A25/03/2004 est encore utilisé officiellement comme référence.

3. Les EEP (*European Endangered species Programme*) et ESB (*European StudBook*) (37)

Ce sont des programmes européens d'élevage créés en 1985 pour la sauvegarde des espèces menacées, dont la gestion est assurée par l'EAZA (*European Association of Zoos and Aquaria*).

Un EEP suit tous les animaux d'une espèce dans les zoos européens, avec l'aide d'un coordinateur d'espèce. Celui-ci doit recenser tous les individus de l'espèce concernée, et créer un registre contenant notamment l'arbre généalogique de chaque animal. Il produit un plan pour la gestion future de l'espèce et rédige des recommandations d'élevage.

Ainsi chaque année des individus devront être transférés d'un parc zoologique à un autre, pour empêcher la reproduction d'animaux trop consanguins et/ou améliorer celle d'une population donnée. De même, les animaux n'étant pas de pure race sont stérilisés en prévision d'une réintroduction dans le milieu naturel.

Il existe un niveau moindre de programme d'élevage européen : l'ESB. Celui-ci contient toutes les données sur les naissances, les morts et les transferts dans les zoos de l'EAZA. Il permet de savoir si un *management* plus rigide est nécessaire pour maintenir la population en bonne santé sur le long terme. Si besoin est, l'espèce pourra se retrouver gérée par un EEP.

4. Les Standards Minimums pour l'Accueil et les Soins à donner aux Animaux dans les Zoos et Aquariums de l'EAZA (38)

Au nombre de 103, ces standards sont basés sur la connaissance actuelle et la pratique du soin animalier en parc zoologique et aquariums. Revus et approuvés lors du Conseil de l'EAZA du 19 septembre 2008, ils sont divisés en plusieurs catégories :

- « Bien-être, santé et hygiène » : la bonne santé des animaux doit être vérifiée chaque jour et si besoin appel immédiat d'un vétérinaire… ;
- « Aspects vétérinaires » : examens de routine, matériel disponible… ;
- « Conduite post-mortem » : transport du corps empêchant tout risque de transmission infectieuse, détermination si possible de la cause de la mort… ;
- « Sécurité » : enclos et barrières corrects, affichage clair des dangers…
- « Divers » : police d'assurance nécessaire contre des éventuels dommages corporels dus aux animaux, documents à conserver, conditions de transport des animaux…

5. Résultats de l'enquête de 2011 sur l'application et le respect de la Directive CE 1999/22 dans les zoos de l'Union Européenne : rapport sur la situation de la France

Cette enquête a évalué 25 zoos sélectionnés au hasard en France. De nombreux aspects clés du fonctionnement d'un zoo ont été étudiés, notamment la qualité des enclos et le bien-être des animaux. Certains constats retiennent particulièrement notre attention :

- seuls 300 zoos sont dotés d'une autorisation en France, alors qu'une autre source fiable indique l'existence de 943 zoos au total ; il existerait donc des centaines de zoos opérationnels non réglementés ;
- en moyenne 1 enclos sur 4 n'était pas assez suffisamment complexe du point de vue environnemental ;
- en moyenne 1 zoo sur 5 mettait le public en danger de blessure ou d'exposition aux maladies ;
- les conditions de vie des animaux étaient en-dessous de la norme dans 36 % des zoos visités ;
- globalement 13 % de l'échantillon représentatif ne se conformaient pas aux obligations sur la conservation stipulées dans l'Arrêté du 25 mars 2004, alors qu'il s'agit de l'objectif principal de la Directive.

Le renforcement de la formation sur les soins à apporter aux animaux sauvages, et l'apport de conseils externes pourraient aider à garantir davantage de consistance dans l'application de l'Arrêté, et pourraient venir en renforcer le respect.

B. Le soin animalier en pratique

1. Personnel animalier : les principaux acteurs

a. Le vétérinaire

Selon la taille du zoo, un vétérinaire peut être présent à plein temps, ou bien alors travailler à l'extérieur du parc et venir de temps en temps, de façon hebdomadaire par exemple.

Bien qu'exerçant toutes les facettes de la médecine vétérinaire (chirurgie, médecine interne, anesthésie, pathologie, radiologie, etc.), les activités en zoo sont plus préventives que curatives. En effet vermifugation, vaccination, mises en quarantaine et contrôles sanitaires sont les maîtres mots de la bonne santé d'une collection animale.

Il existe très peu de médicaments spécifiques aux animaux exotiques, ce qui constitue un vrai *challenge* pour les vétérinaires de zoos. Ils utilisent alors les médicaments destinés aux animaux domestiques en extrapolant à partir des données posologiques. Concernant les anthelminthiques destinés aux grands félins, les vétérinaires utilisent souvent des médicaments équins comme nous le verrons plus loin.

Un vétérinaire peut parfois décider de ne pas traiter un animal malade, s'il estime que le risque de la capture et de la manipulation est supérieur au bénéfice que le traitement apporterait. C'est ainsi que la vaccination peut être inexistante dans certains parcs, où l'on considère que la contention nécessaire à l'injection est beaucoup trop stressante pour l'animal. Bien sûr, dans de tels parcs, on réalise tout de même les vaccinations en cas de campagne particulière, ou si cela est demandé par un zoo d'accueil.

Le vétérinaire travaille également beaucoup en bureau : collecte des données sur les nouvelles espèces, préparation des régimes alimentaires de toutes les espèces, collecte de

données vétérinaires, demande des papiers nécessaires aux transferts d'animaux de zoo en zoo, suivi des programmes EEP, encadrement du personnel zoologique…

b. Le chef soigneur (ou responsable animalier)

Il encadre les soigneurs sur le terrain. Il s'occupe notamment du suivi voire de la réalisation de travaux sur le terrain, de la capture et contention des animaux (notamment télé-anesthésie par carabine ou sarbacane), de diriger les soigneurs et de les aider en cas d'imprévu, de la gestion du gros matériel. Il maîtrise la biologie des animaux, les règles d'hygiène et de sécurité ainsi que le relationnel avec le public.

Le responsable animalier peut aussi avoir la fonction de chef de collection : il choisit quels animaux peuvent cohabiter, doivent se reproduire, quels individus échanger…

c. Les soigneurs

Tous les jours les soigneurs observent si tout va bien chez les animaux. C'est eux qui les connaissent donc le mieux et qui sont les plus à même à détecter un changement dans leur comportement qui pourrait traduire un problème de santé : perte d'appétit, changement de comportement, difficulté à rester debout, vomissements… etc.

L'entretien des parcs et des cages (nettoyage et désinfection) représente une part importante de l'activité journalière du soigneur.

Leurs autres activités consistent à inspecter les clôtures et bâtiments, découper la nourriture, insérer des médicaments dans la nourriture, aménager des enclos et volières, enrichir les milieux en mettant des « jouets » à disposition de l'animal, pratiquer l' « entraînement médical » sur certaines espèces (par exemple en apprenant à un animal à monter tout seul sur une balance pour la pesée) ou encore faire des animations en saison pour le public.

2. Le contrôle parasitaire des félins en captivité

De nos jours les parasitoses au sein des parcs zoologiques sont très bien contrôlées, notamment grâce au développement de molécules efficaces. Pour autant, la prise de mesures efficaces est une responsabilité vétérinaire essentielle.

Des coprologies régulières doivent être réalisées et les résultats enregistrés. Les protocoles de vermifugation doivent également être enregistrés. La fréquence des examens dépend de chaque animal, ou des susceptibilités de chaque espèce. En général 2 coprologies

par an suffisent, mais les nouveaux arrivants nécessitent plus d'examens à peu d'intervalle. Les selles destinées à être examinées doivent être recueillies au sol juste après défécation afin d'éviter de les contaminer par des nématodes libres ou des acariens (39). Elles doivent être recueillies dans des tubes ou pots clairement identifiés, et rapidement acheminées aux vétérinaires. Elles peuvent être conservées à 4°C durant 4 à 8 jours.

Les coproscopies se font souvent par technique de flottation dans un liquide plus ou moins dense. Les liquides les plus utilisés sont le sulfate de magnésium, le sulfate de zinc et le mélange sulfate et acétate de zinc.

Il est intéressant de toujours prendre un même poids de fèces pour une même quantité de liquide pour juger d'un niveau d'infestation ; la méthode est alors semi-quantitative. Les fèces sont mélangées au liquide, l'ensemble est passé sur une passoire pour éliminer les gros débris, on remplit plusieurs petits tubes en posant une lamelle sur chacun. On peut laisser ainsi reposer 10 minutes ou bien centrifuger 5 minutes à 1500 tours/mn. Les lamelles sont ensuite récupérées et posées sur une lame pour observation.

Pour que la méthode soit quantitative et que l'infestation soit exprimée en œufs par gramme de fèces, il faut employer des lames particulières, dites de MacMaster. Celles-ci contiennent un volume examinable de 2 fois 0,15 mL. Les fèces sont diluées au 1/15^{e}, de sorte que l'observation d'1 œuf sur la lame corresponde à 100 œufs par gramme de fèces (38). Chez les félins en captivité, toute infestation étant de toute façon traitée, la méthode quantitative n'est pas particulièrement utile.

Il existe d'autres techniques, comme la sédimentation ou les protocoles de filtration, qui sont moins utilisées.

Bien souvent la coproscopie permet l'identification d'un type de parasite mais ne permet pas d'identifier précisément l'espèce (« œuf de strongle » ou « kyste de coccidie » par exemple). (38).

La prévention est essentielle. Elle passe par le maintien d'une hygiène rigoureuse et par l'utilisation de médicaments en prophylaxie. Nous verrons lesquels sont utilisés dans le dernier chapitre.

Les mesures prophylactiques comprennent l'installation de surfaces faciles à nettoyer et désinfecter, un sol au niveau des enclos permettant un bon drainage de l'eau sale vers l'extérieur, l'élimination des flaques d'eau, le nettoyage quotidien des sols et locaux (lavage, brossage, vapeur d'eau sous pression, vapeurs de formol, vapeurs d'ammoniac, chaleur …)

ainsi que des mangeoires et abreuvoirs, la désinfection régulière des surfaces des enclos avec des désinfectants efficaces (solution ammoniaquée à 10 % par exemple) et des nettoyeurs à jet de vapeur, l'incinération des matières contaminantes, la lutte contre les rongeurs et cafards, la limitation d'accès des chats errants aux réserves de nourriture et aux enclos, la distribution de viande ayant subi une congélation poussée afin de détruire les éventuels kystes…

C. Les parcs zoologiques et l'achat de leurs médicaments vétérinaires en Officine

L'arrêt Riaucourt du Conseil d'Etat, daté du 24 janvier 2007, interdit aux vétérinaires salariés de groupement agréés l'exercice de la pharmacie vétérinaire (achat de médicaments vétérinaires auprès des laboratoires, détention, délivrance), à l'exception des médicaments entrant dans le cadre d'un plan sanitaire d'élevage. Cette interdiction est effective à compter du 1er octobre 2007 et, concernant les parcs zoologiques, englobe tous les médicaments sans exception (40).

La Direction Générale de l'Alimentation (DGAL) a alors proposé trois solutions aux vétérinaires salariés :

- la constitution de sociétés d'exercice libéral de vétérinaires, par ailleurs salariés du groupement et exerçant dans le cadre du plan sanitaire d'élevage ;
- la signature d'une convention avec des vétérinaires libéraux existants ;
- la délivrance par une pharmacie d'officine d'une prescription du vétérinaire salarié.

La majorité des vétérinaires de parcs zoologiques ont choisi cette dernière solution : ils établissent la prescription et passent commande, la facturation se faisant envers la structure qui les emploie. Ils peuvent également faire une commande à usage professionnel afin de se constituer un stock de médicaments. En général les pharmaciens d'officine leurs fournissent à des prix plus bas que ce qu'ils factureraient au public.

CHAPITRE 3 : LES PARASITES DIGESTIFS RENCONTRES CHEZ LES FELINS EN PARC ZOOLOGIQUE

Le parasite est défini comme un organisme vivant qui pendant une partie ou la totalité de son existence vit aux dépens d'un autre organisme (l'hôte), qui lui fournit un biotope et/ou des éléments nécessaires à sa survie, cet hôte en pâtissant de manière plus ou moins grave.

Un même parasite peut prendre des formes particulières correspondant à différents stades de son développement. Il est plus ou moins spécifique à son hôte, peut être intra ou extracellulaire, sous forme adulte ou larvaire, permanent (comme le *Taenia*), temporaire (comme les douves) ou encore facultatif (parasites opportunistes).

L'hôte peut être définitif s'il héberge la forme adulte ou sexuée du parasite, ou bien intermédiaire s'il héberge la forme larvaire ou asexuée du parasite.

Biologiquement et morphologiquement les parasites sont classés en 4 groupes :
- les Protistes : êtres unicellulaires pour la plupart (Endoparasites) ;
- les Helminthes ou Vers : êtres pluricellulaires à tissus différenciés (Endoparasites) ;
- les Fungi ou Micromycètes : champignons microscopiques ;
- les Arthropodes (Arachnides, Insectes, Mollusques et Crustacés) : êtres pluricellulaires à tissus différenciés (Ectoparasites).

Le parasite suit dans un ordre bien défini les étapes d'un cycle se développant dans un environnement adéquat. La connaissance de ce cycle oriente l'action thérapeutique (curative ou prophylactique).

A. Parasites externes (Ectoparasites) (41, 42)

Le parasitisme externe est en général minime chez les félins en captivité car les animaux se toilettent d'eux-mêmes. Cela n'arrive qu'à un âge avancé de l'animal ou s'il a des rhumatismes par exemple. De plus ils sont suivis et traités par des vétérinaires et animaliers.

Parmi ces ectoparasitoses, nous pouvons citer :
- la pulicose, due à la piqûre et à l'action pathogène des puces, provoquant des érythèmes papuleux, une dépilation, un prurit important et énervement de l'animal ;

- la phtiriose, due à la multiplication et à l'action pathogène de poux, provoquant prurit, érythème, alopécie, squamosis et lésions d'excoriation ;
- l'infestation par les tiques, responsables d'une inflammation locale avec irritations et prurit importants, d'une spoliation des cellules sanguines de l'animal, ou encore de transmission de maladies graves comme la piroplasmose ;
- la trombiculose, due à l'action pathogène de larves d'aoûtats, provoquant une dermite érythémateuse et papulo-croûteuse, avec un violent prurit, un érythème, une dépilation et un squamosis ;
- les gales, de plusieurs sortes et à localisations diverses, mais provoquant toutes un prurit intense entrainant des lésions de grattage et une dépilation irrégulière ;
- la teigne, mycose cutanée due au parasitisme de champignons dermatophytes, pouvant être de plusieurs types cliniques mais entraînant dans tous les cas des lésions alopéciques et circulaires, habituellement peu ou non prurigènes.

Des cas de décès de félins sauvages ont cependant été rapportés, notamment un cas en France de léopards morts d'infestation par des puces (d'après le questionnaire envoyé aux vétérinaires, annexe II).

B. Parasites internes (Endoparasites)

1. Classification et principales caractéristiques des Endoparasites

a. Les Protistes

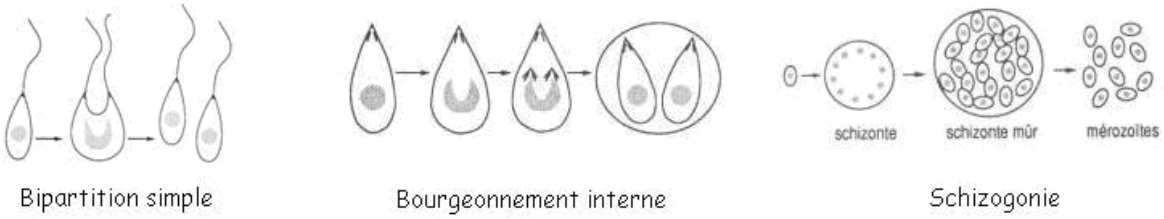
Les Protistes sont des organismes extrêmement diversifiés, dont la seule caractéristique est négative : des eucaryotes qui ne sont ni des champignons, ni des plantes, ni des animaux (43). Ils peuvent se déplacer grâce à des organites locomoteurs (flagelles, cils ou encore pseudopodes). La plupart sont unicellulaires, microscopiques et à noyau unique.

Le stade adulte, hors reproduction, est appelé « trophozoïte ». La reproduction peut être sexuée ou non.

La reproduction asexuée se fait soit par bipartition simple (division du noyau par mitose puis division du cytoplasme), soit par bourgeonnement interne (bourgeonnement de cellules-filles dans la cellule-mère qui sera détruite) ou encore par schizogonie (divisions

multiples du noyau transformant le trophozoïte en schizonte, maturation puis libération des cellules-filles appelées mérozoites).

Figure 2 - Les trois types de reproduction sexuée chez les Protistes (44)

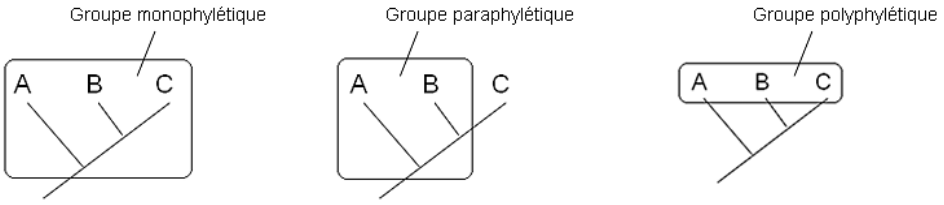


La reproduction sexuée se fait soit par gamétogonie (le trophozoïte se transforme en gamétocyte qui donnera un ou plusieurs gamètes, la fusion de 2 gamètes donnant un œuf appelé zygote), soit par conjugaison (rapprochement de deux individus et échange de matériel génétique). Parfois, la gamétogonie est suivie de divisions asexuées donnant des spores : c'est la sporogonie.

Il existe également deux formes de résistance à paroi épaisse, se formant en cas d'environnement défavorable : les kystes, au métabolisme cellulaire plus ou moins arrêté, et les spores, se formant à l'intérieur d'un Protiste voire d'un kyste.

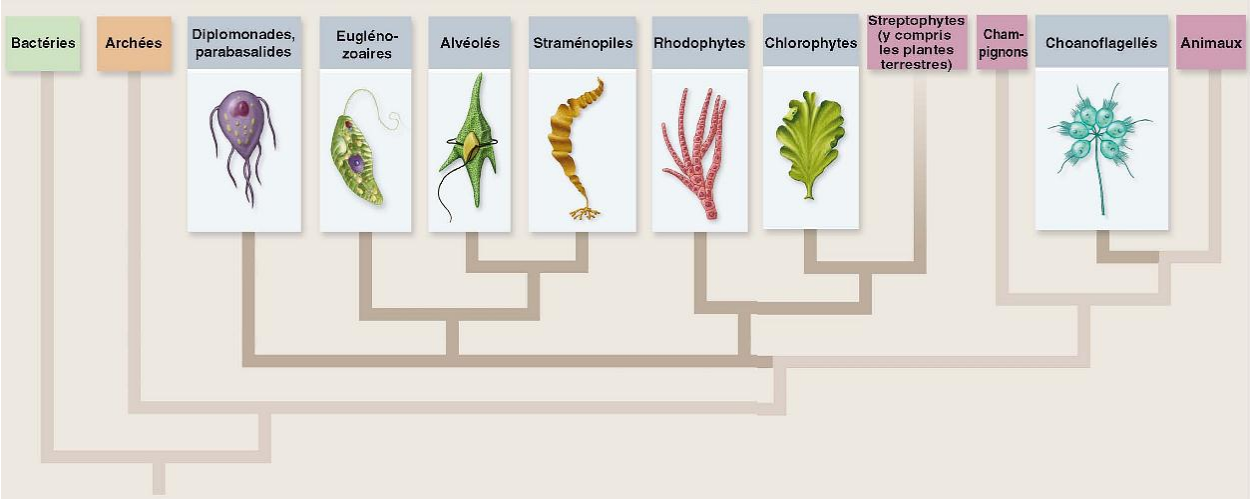
Les taxinomistes classaient auparavant tous les Protistes dans un seul règne. Aujourd'hui il apparaît que les Protistes sont en fait paraphylétiques, c'est-à-dire qu'ils regroupent un ancêtre commun avec seulement une partie de ses descendants (43).

Figure 3 - Les principes de monophylie, paraphylie et polyphylie



Certains sont plus apparentés aux Végétaux, aux Eumycètes ou aux Animaux que d'autres. Cependant leur systématique varie beaucoup selon les manuels consultés.

Figure 4 - La classification des Protistes, une question complexe (43)



Deux de ces phylums nous intéresseront :

- les Diplomonades, dont fait partie l'espèce *Giardia intestinalis* ;
- les Alvéolés, comprenant notamment les Apicomplexés (les coccidies *Isospora* et *Toxoplasma* en font partie).

Enfin, nous aborderons une pathologie émergente chez les félins due à un Amibozoaire qu'est *Entamoeba sp*. Les Amibozoaires, qui se déplacent grâce à des pseudopodes, ne constituent pas un groupe monophylétique donc ne figurent pas encore sur l'arbre de vie (43).

b. Les Helminthes (ou Vers) (45)

Les Helminthes constituent un groupe très hétérogène d'eucaryotes invertébrés, hétérotrophes et pluricellulaires.

La parasitologie médicale retient 2 embranchements : d'une part les Plathelminthes (« vers plats ») comprenant la classe des Trématodes et celle des Cestodes, et d'autre part les Nématodes (« vers ronds »).

LES TREMATODES

Communément appelés « douves », les Trématodes ont un corps plat non segmenté, à forme le plus souvent foliacée ou lancéolée. Ils sont généralement visibles à l'œil nu. Ce sont des organismes hermaphrodites, excepté les schistosomes.

Leur appareil digestif est incomplet car ne comprend pas d'orifice anal. Ils se nourrissent de sang, de tissus, de bile, de contenu digestif, etc. L'appareil excréteur est

constitué de deux canaux débouchant dans une vessie qui s'ouvre à l'extérieur par un pore excréteur. Le système nerveux est très réduit et il n'y a pas d'organes des sens.

Ce sont des endoparasites obligatoires de mammifères, d'oiseaux, de poissons et de reptiles, ceci en de nombreuses localisations (tube digestif, canaux biliaires, appareil circulatoire, poumons, etc.). Le cycle évolutif est hétéroxène et varie avec les sous-classes. Cependant, nous ne verrons pas en détail ce type de parasites, qui ne concernent pas les félins sauvages en captivité.

LES CESTODES

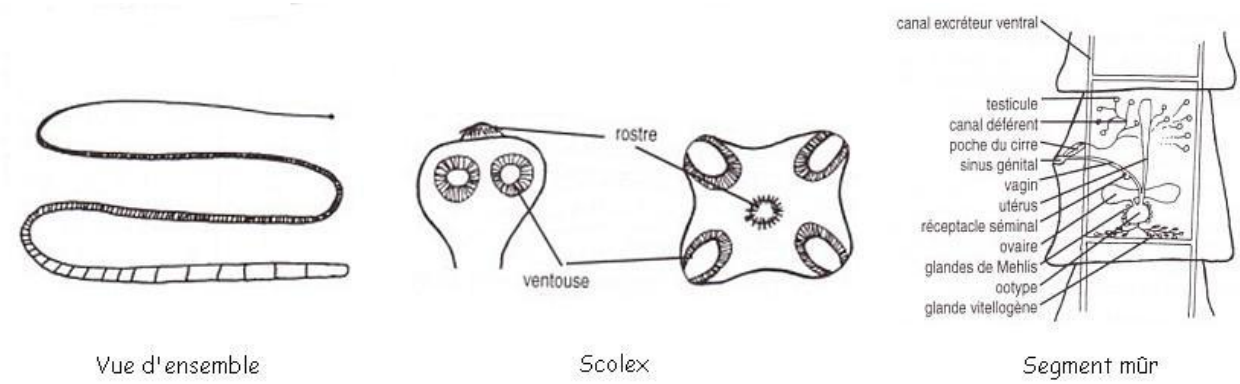
Les Cestodes ont un corps allongé, plat et rubané, étroit vers l'avant et s'élargissant progressivement. Leur longueur peut varier de moins d'un millimètre à plusieurs mètres.

Un scolex est présent à l'extrémité antérieure. Ce petit renflement porte des ventouses et éventuellement un rostre armé de crochets en couronne, permettant au ver de s'accrocher. Puis se trouve le cou, zone étroite à croissance intense. Enfin, le strobile est la partie rubanée provenant du bourgeonnement du scolex. Il est divisé en segments (ou anneaux) plus ou moins visibles. Les premiers segments sont indifférenciés, les suivants sont dits mûrs car renferment les organes génitaux de type hermaphrodite. En partie distale se trouvent des segments ovigères, qui comprennent uniquement l'utérus contenant les œufs.

Il n'y a pas de tube digestif, les éléments nutritifs sont absorbés par pinocytose : passage de micro-gouttelettes à travers la paroi. L'appareil excréteur est formé de 4 canaux longitudinaux, dont 2 qui s'anastomosent en une sorte de vessie s'ouvrant à l'extérieur.

L'appareil génital est ici très développé : chaque segment mûr comprend un appareil mâle et un appareil femelle complets. Selon les espèces, l'utérus s'ouvre ou non par un orifice de ponte.

Figure 5 - Eléments d'anatomie d'un Cestode (44)



Parasites obligatoires à cycle hétéroxène, ce sont des agents de cestodoses intestinales chez les Vertébrés au stade adulte, et agents de métacestodoses au stade larvaire chez les Vertébrés (mammifères ou poissons) ou Invertébrés (arthropodes ou mollusques) avec une pathogénicité plus importante. Les vers adultes se trouvent quasi exclusivement dans l'intestin grêle, accrochés à la muqueuse par leur scolex.

Leur cycle évolutif diffère quelque peu selon la sous-classe de Cestode :
- chez les *Pseudophyllidae* les œufs sont pondus par un orifice de ponte, et le cycle nécessite deux hôtes intermédiaires ;
- chez les *Cyclophyllidae* (qui nous intéressent ici) : en absence d'orifice de ponte ce sont les anneaux ovigères entiers qui sont éliminés dans les selles, et un seul hôte intermédiaire suffit.

Il peut aussi y avoir un phénomène de paraténie : une forme larvaire peut s'égarer dans un hôte intermédiaire « anormal » dit paraténique, chez qui la larve n'évolue plus mais s'enkyste dans les tissus. La reprise du cycle s'effectuera quand l'hôte intermédiaire sera ingéré par l'hôte définitif.

LES NEMATODES

Les Nématodes ont un corps allongé, cylindrique et non segmenté. Leur longueur peut varier de quelques millimètres à 1 mètre.

Ils ont un tube digestif complet, rectiligne et ouvert à ses deux extrémités en bouche et anus. Des glandes digestives sont annexées tout au long de ce tractus digestif.

L'appareil génital est dioïque, sous forme d'un ou deux cordons génitaux. Le mâle n'a en général qu'un seul cordon constitué d'un testicule, puis d'un canal déférent, puis d'un canal éjaculateur. L'appareil copulateur comporte des spicules et un système de guidage. La femelle a le plus souvent 2 cordons, constitués chacun d'un ovaire, puis d'un oviducte, puis d'un utérus. Les 2 utérus confluent en un vagin qui s'ouvre à l'extérieur par une vulve.

L'appareil excréteur est constitué de cellules glandulaires dont le produit s'élimine par 2 canaux excréteurs, s'ouvrant à l'extérieur par un pore ventral.

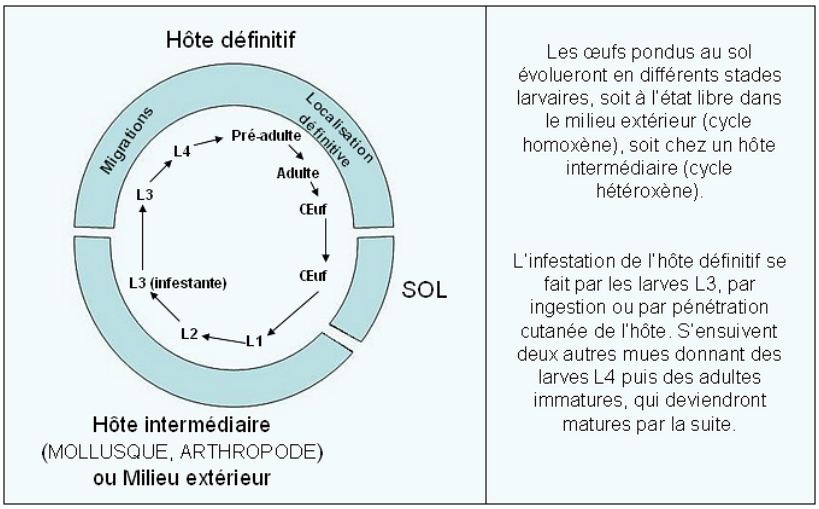
Le système nerveux comprend un collier nerveux périoesophagien, des filets nerveux, des papilles tactiles et des organes chimiorécepteurs.

Selon les espèces, les Nématodes peuvent vivre libres ou parasiter des végétaux ou animaux ; seuls ces derniers nous intéressent. Ils sont alors agents de nématodoses de

mammifères, d'oiseaux, de reptiles et ceci en de nombreuses localisations (tube digestif, foie, pancréas, rein, muscles…).

Le cycle est homoxène ou hétéroxène avec possible paraténie. L'accouplement se fait chez l'hôte définitif, les œufs se forment puis sont pondus également chez l'hôte. Le cycle général est décrit ci-dessous.

Figure 6 - Schéma général du cycle évolutif des Nématodes (44)



Au niveau de la systématique on distingue 2 classes et 6 ordres (46) :

- classe des *Secernentea* comprenant les ordres *Rhabditida, Strongylida, Oxyurida, Ascaridida et Spirurida* ;
- classe des *Adenophorea* comprenant uniquement l'ordre *Enoplida*.

2. Description des principales parasitoses digestives félines

Nous ne nous intéresserons qu'aux parasites susceptibles d'infester des félins sauvages vivant en captivité, et qui sont visés par l'AMM des médicaments disponibles. Pour chacun des parasites, nous nous intéresserons à leur cycle évolutif, aux signes cliniques qu'ils provoquent et au diagnostic. Nous étudierons en détail les traitements disponibles dans un chapitre dédié.

Concernant les Protistes, nous étudierons certaines coccidies (*Isospora sp.* et *Toxoplasma gondii*), une amibe nommée *Entamoeba sp.* et un flagellé nommé *Giardia duodenalis*. Les Protistes sont rarement en cause en parc zoologique, mais on retrouve parfois des kystes type *Isospora* (les vétérinaires n'approfondissant pas l'identification) ou bien de

Giardia. Des cas de toxoplasmose chez de jeunes guépards ou de jeunes lions ont déjà été notifiés, et la maladie semble commune chez les chats de Pallas avec une forte mortalité (47).

Concernant les Cestodes, nous nous intéresserons aux Ténias, plus exactement aux espèces *Taenia taeniaformis*, *Dipylidium caninum* et *Echinococcus multilocularis*. Les Cestodes ne sont retrouvés que très rarement en parc zoologique.

Concernant les Nématodes, nous nous intéresserons :

- aux Ascarididés, plus exactement à *Toxocara cati* et *Toxascaris leonina*, ces deux espèces infectant très fréquemment les félins en parc zoologique ;
- aux Strongylidés, plus exactement aux espèces *Ancylostoma tubaeforme*, *Ancylostoma braziliense* et *Uncinaria stenocephala*, même si ces 3 espèces sont rarement retrouvées chez les félins en captivité.

Tableau 6 - Parasites d'intérêt dans notre étude

Protistes	**Alvéolés Apicomplexés**	**Coccidies** (*Isospora sp., Toxoplasma gondii*)
	Amibozoaires	*Entamoeba sp.*
	Diplomonades	*Giardia duodenalis*
Helminthes	**Cestodes**	**Ténias** (*Taenia taeniaformis, Dipylidium caninum, Echinococcus multilocularis)*
	Nématodes	**Ascarides** (*Toxocara cati, Toxascaris leonina*)
		Strongles (*Ancylostoma tubaeforme, Ancylostoma braziliense, Uncinaria stenocephala*)

a. Parasitoses à coccidies (*Isospora sp., Toxoplasma gondii*)

Tableau 7 - Principales coccidies chez les Félins (44)

Espèce	Forme rejetée dans les selles	Localisation chez l'hôte	Mode de contamination	Manifestations cliniques	Hôtes intermédiaires
Isospora felis	Oocyste non sporulé	Intestin grêle, parfois gros intestin	Ingestion d'oocyste ou d'un hôte paraténique	Absence ou signes d'entérite	Non (hôtes paraténiques : rongeurs)
Isospora rivolta		Intestin grêle			
Besnoitia besnoiti		Intestin	Ingestion d'hôte intermédiaire infesté de kystes	Absence le plus souvent	Bovins
Hammondia hammondi		Intestin			Rongeurs
Toxoplasma gondii		Intestin grêle			Mammifères et Oiseaux
Sarcocystis sp.	Sporocyste	Intestin		Absence le plus souvent	Bœuf, Mouton, Buffle, Porc, Lapin, Oie
Cryptosporidium parvum	Oocyste sporulé	Entérocytes (bordure en brosse)	Ingestion d'oocystes dans l'environnement	Absence ou signes de gastrite ou d'entérite	0

- Généralités

Les coccidioses sont des protozooses cosmopolites dues à des coccidies ayant pénétré l'organisme par voie buccale. Elles se traduisent essentiellement par une entérite parfois hémorragique, pouvant s'accompagner de troubles nerveux.

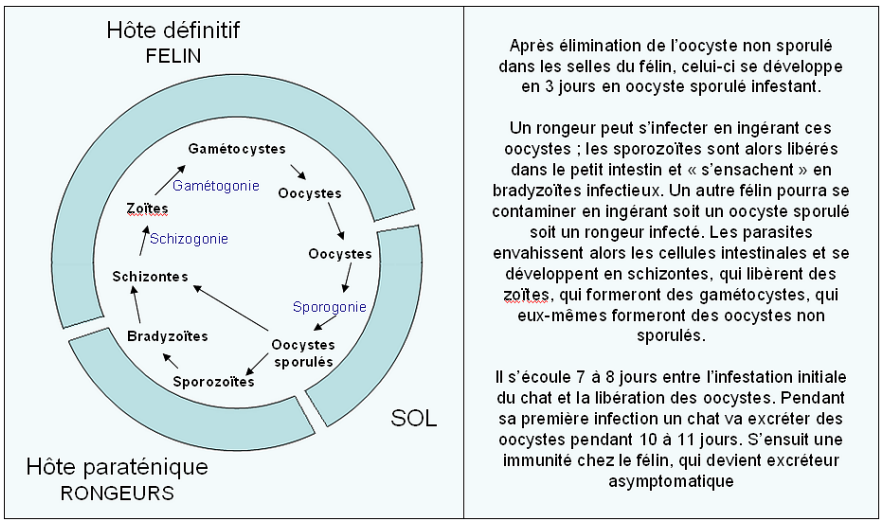
Ce sont des maladies des concentrations animales, qui sévissent le plus souvent en été, en absence d'hygiène, ou encore en cas d'humidité excessive. Stress, jeune âge et immunodépression sont des facteurs qui favorisent également l'apparition des coccidioses. Les mouches, blattes et cafards peuvent également être responsables de portage passif des oocystes.

Nous ne nous intéresserons qu'aux genres *Isospora* et *Toxoplasma*, qui peuvent se rencontrer en parc zoologique.

➢ Le cycle évolutif

De manière générale, l'hôte définitif élimine des oocystes non sporulés dans ses selles. Ces derniers subiront une sporulation dans le milieu extérieur pour devenir infectants, ce qui nécessite au minimum 24 heures et de bonnes conditions de température et d'hygrométrie. Les différents hôtes peuvent s'infecter directement en ingérant des oocystes sporulés, ou indirectement en ingérant des hôtes intermédiaires infectés.

Figure 7 - Cycle d'*Isospora rivolta* (44)

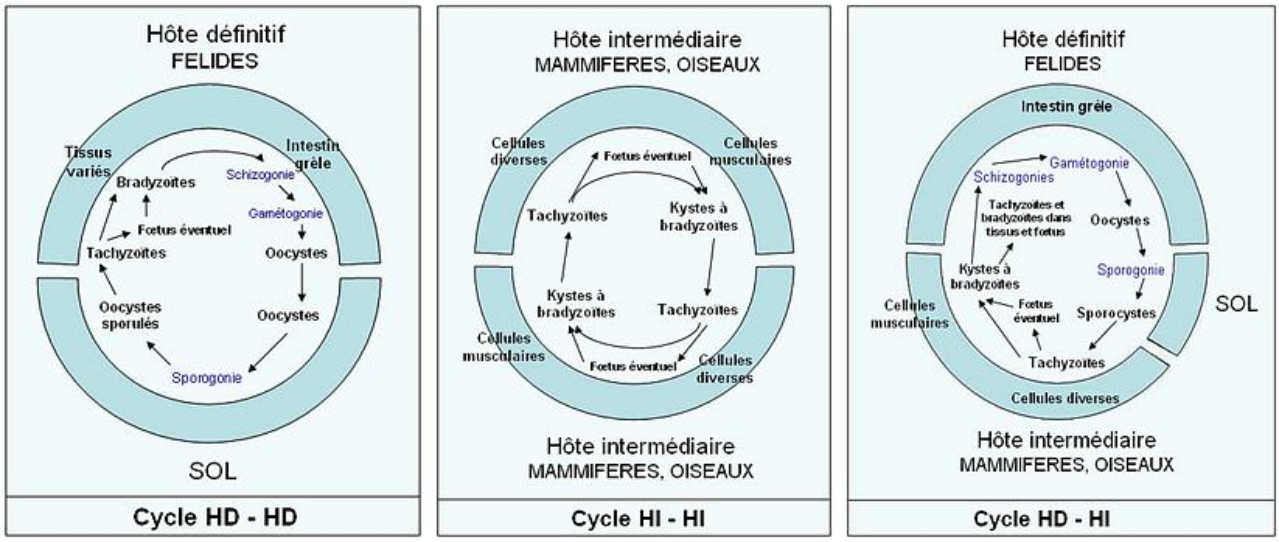


Chez *Toxoplasma* le cycle est dit hétéroxène facultatif : il peut faire intervenir plusieurs hôtes successifs ou alors s'entretenir grâce à un seul hôte. Il existe 3 formes évolutives du parasite au cours du cycle : le tachyzoïte (forme de multiplication rapide et seule forme pouvant traverser la barrière placentaire), le bradyzoïte (contenu dans un kyste toxoplasmique) et le sporozoïte (élément infectant issu de la reproduction sexuée du parasite). Trois cycles sont possibles :

- cycle HD – HD : ce cycle se déroule de félin à félin, avec infection par oocystes sporulés et aboutit à la formation de kystes microscopiques à nombreux bradyzoïtes ;
- cycle HI – HI : les hôtes intermédiaires s'infectent en consommant d'autres animaux déjà infectés par des kystes à bradyzoïtes, qui se transformeront en tachyzoïtes allant s'enkyster dans les tissus ;
- cycle HD - HI : les félins s'infectent en ingérant des HI infectés. Les bradyzoïtes se transformeront en tachyzoïtes et se disséminent par voie lymphatique dans l'organisme. Ceci génère une toxoplasmose aigue, mais les organismes sains y répondent par une réaction

immunologique éliminant la majorité des parasites. Les survivants se transforment en bradyzoïtes enkystés dans divers tissus, déterminant une infection chronique non pathogène où le félin devient excréteur chronique. Un hôte intermédiaire pourra ainsi s'infecter par les oocystes sporulés.

Figure 8 - Les trois cycles évolutifs possibles pour *Toxoplasma gondii* (44)



- Les signes cliniques

La coccidiose à *Isospora* a des formes cliniques très variées, pouvant être asymptomatique (le plus souvent) à aiguë voire suraiguë. Dans la forme aiguë, une diarrhée souvent hémorragique apparaît pendant 2 à 4 jours, puis celle-ci deviendra muqueuse et nauséabonde, avec fièvre possible, amaigrissement rapide, anémie, parfois des troubles encéphalitiques. Evolution vers la mort ou bien vers la guérison en 7 à 10 jours (39).

Concernant la toxoplasmose, les manifestations cliniques chez les félins s'observent surtout chez les plus jeunes ou les félins immunodéprimés. Dans certains cas une diarrhée passagère pendant la phase d'excrétion peut survenir. La phase de multiplication asexuée du parasite dans les tissus peut conduire à une toxoplasmose disséminée. On observe alors hyperthermie, adénopathies, dyspnée, broncho-pneumonies, troubles digestifs, atteintes nerveuses et oculaires (uvéite antérieure, choriorétinite). Il a été rapporté plusieurs cas de toxoplasmose disséminée chez des chats Manuls en captivité, qui semblent particulièrement sensibles. Chez l'homme, la contamination d'un individu immunocompétent est asymptomatique dans 80% des cas. Sinon on peut observer des adénopathies qui régresseront en quelques mois avec ou sans traitement. Des formes graves sont en revanche souvent

observées chez des patients immunodéprimés, les localisations les plus fréquentes étant le cerveau et l'œil. Enfin, la contamination transplacentaire peut entraîner un avortement, une rétention fœtale avec momification, une mortinatalité ou des lésions graves des nouveaux-nés (hydrocéphalie, encéphalomyélites…). Le passage transplacentaire n'est cependant pas toujours de règle, et le fœtus peut naître sain même s'il a lieu (47).

- Diagnostic

Une coccidiose est suspectée quand les selles de l'animal ont un aspect de gelée de groseilles et/ou quand du sang peut y être observé. Le diagnostic repose sur la mise en évidence dans les selles d'oocystes ou de sporocystes (39), leur nombre n'étant pas forcément proportionnel à la gravité des symptômes. Ce dépistage est relativement facile par coproscopie microscopique après enrichissement avec un liquide dense.

Quant à la toxoplasmose, le diagnostic peut être parasitologique et/ou sérologique (48). Le diagnostic parasitologique peut se faire par plusieurs techniques : bio-essai (injection du prélèvement à une souris puis suivi de la production d'anticorps et de la présence de kystes dans le cerveau) ou PCR (*Polymerase Chain Reaction*, permettant un diagnostic rapide d'ADN toxoplasmique et d'en différencier les souches). Le diagnostic sérologique permet de mettre en évidence des anticorps spécifiques dans le sérum principalement. Les techniques les plus utilisées sont les réactions de type ELISA (*Enzyme Linked Immuno-Sorbent Assay*), l'immunofluorescence indirecte, le test de lyse (mise en évidence des immunoglobulines du sérum à tester en utilisant des tachyzoïtes vivants) et l'Agglutination Directe Haute Sensibilité (on utilise une suspension de tachyzoïtes trypsinés puis formolés, mise en contact avec des dilutions de sérum pour provoquer une agglutination antigènes / anticorps).

b. Parasitose à *Entamoeba sp.* : une pathologie émergente chez les Félins

- Généralités

L'entamoebose est due à la présence et à la pullulation, dans le gros intestin et parfois dans des localisations extra-intestinales, d'amibes que sont *Entamoeba histolytica* et *Entamoeba dispar*. Cette maladie est présente dans le monde entier à l'état latent et se traduit surtout par des symptômes de dysentérie.

S'il s'agit surtout d'une maladie humaine, elle se retrouve parfois chez les animaux domestiques. Il y a eu notamment un cas chez un chat Persan présentant une diarrhée sanglante importante : ses selles présentaient un très grand nombre de parasites identifiés comme étant *Entamoeba histolytica* par microscopie optique et électronique (49).

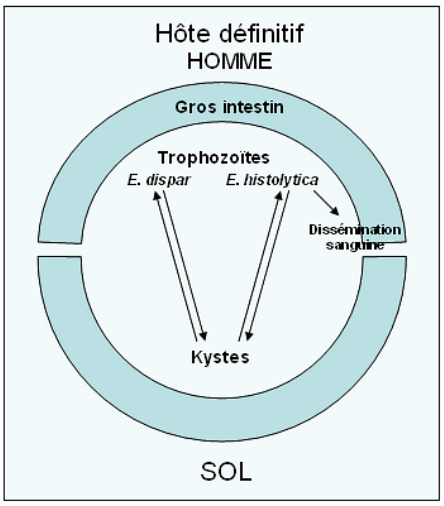
- Le cycle évolutif (50)

Entamoeba histolytica a 2 formes de développement :
- la forme végétative (trophozoïte) qui est hématophage et à fort pouvoir nécrosant ;
- la forme kystique qui est éliminée dans les selles et qui assure la contamination.

Il existe une autre espèce d'*Entamoeba* qui est *E. dispar*, ressemblant fortement à *E. histolytica*, d'où les confusions fréquentes entre ces deux espèces. *E. dispar*, auparavant considéré comme la « forme *minuta* » (non pathogène) d'*E. histolytica*, a un cycle commensal.

La source de parasites est essentiellement humaine, plus exactement les personnes à infection latente. Ces derniers produisent des kystes infectieux, contrairement aux personnes cliniquement malades qui ne rejettent que des trophozoïtes dans leurs selles.

Figure 9 - Cycle évolutif d'*Entamoeba sp.*



- Les signes cliniques

Ils varient d'une diarrhée banale avec douleurs abdominales, à une dysentérie importante avec rejet de matières glaireuses sanguinolentes, ténesme et épreintes, de vives douleurs abdominales, des maux de tête… Il y a parfois chez l'Homme le développement d'abcès métastatiques dans le foie ou d'autres organes.

- Diagnostic

Recherche des amibes dans les selles : trophozoïtes dans les formes aiguës, ou kystes dans les formes chroniques et infections latentes.

L'examen parasitologique des selles doit se faire sur 3 échantillons frais espacés de 4 à 5 jours afin d'interpréter un négatif. Les kystes d'*E. histolytica* et d'*E. dispar* étant identiques, le diagnostic d'espèce reposera soit sur l'observation de forme végétative hématophage (*E. histolytica*), soit sur l'utilisation de tests spécifiques tels ELISA ou PCR.

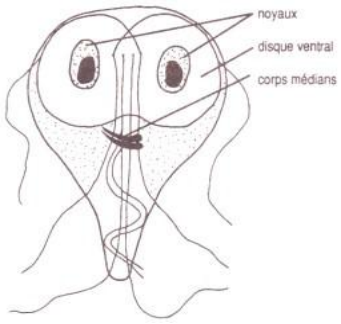
c. Parasitose à *Giardia*

- Généralités

La giardiose est une protozoose intestinale cosmopolite affectant notamment l'Homme et les félins. L'espèce en cause chez ces derniers est *G. duodenalis*, parasite se nichant à n'importe quel niveau du petit intestin, s'attachant à la muqueuse par sa ventouse ventrale. Il est retrouvé plus fréquemment chez les jeunes.

Les sources de contamination sont représentées par les animaux infectés éliminant des kystes directement infectants dans les selles, qu'ils soient porteurs asymptomatiques ou malades. Les animaux jeunes, plus réceptifs, constituent les sources majeures et les adultes, par l'excrétion intermittente de kystes pendant une longue période, peuvent assurer une source pérenne et insidieuse de contamination.

Figure 10 - *Giardia duodenalis* sous forme trophozoïte (44)



- Cycle évolutif

Le parasite existe sous 2 formes évolutives :
- la forme végétative (trophozoïte), qui possède un ou plusieurs flagelles locomoteurs et parfois une membrane ondulante ; cette forme s'immobilise tous les 10 à 15 jours pour donner des kystes rejetés avec les selles ;
- la forme kystique, qui permet la dissémination et la contamination ; cet enkystement est intermittent d'où des périodes coprologiquement muettes.

Le cycle est monoxène. L'hôte infecté élimine des kystes non infestants dans ses selles, ceux-ci devenant infestants dans le milieu extérieur. La contamination d'un nouvel

hôte se fait par ingestion des kystes (nourriture ou eau contaminée, léchage du sol ou des gamelles, toilettage…). Les kystes libèreront dans l'intestin des trophozoïtes sous forme active. Ces derniers se nourrissent aux dépens de la muqueuse digestive, provoquant chez l'hôte des symptômes digestifs. Lors de leur passage dans le côlon, ils se transforment en forme kystique. Ils traverseront ensuite le système digestif et seront éliminés dans les selles.

- Les signes cliniques

La période d'incubation est d'environ 1 semaine (39). L'infestation est le plus souvent asymptomatique, mais on observe parfois – surtout chez les jeunes ou en cas d'infestation massive – une entérite diarrhéique chronique avec stéatorrhée (aspect clair et graisseux des selles) mais pas de sang, des crampes abdominales, un amaigrissement, une déshydratation, des flatulences et ballonnements, un affaiblissement général…

Ces symptômes peuvent durer 2 à 4 semaines, parfois plus chez un individu intolérant au lactose (jusqu'à 6 mois).

- Diagnostic

La stéatorrhée et l'aspect chronique de la diarrhée, entrecoupée de rémissions, permettent de suspecter une giardiose (39).

La confirmation repose sur la mise en évidence dans les selles des kystes végétatifs par coprologie, ou plus rarement des trophozoïtes mobiles. Il faudra répéter les examens pour éviter les périodes coprologiquement muettes : 3 échantillons de selles doivent être diagnostiqués pendant une période de 7 à 10 jours. Pour cela 2 méthodes : flottation fécale et frottis fécaux. Le diagnostic montre le mouvement des trophozoïtes dans les selles liquides et les kystes sont observés sur des selles dures ou fluides (44).

Il existe également des méthodes immunologiques (immunofluorescence, ELISA…), mais trop coûteuses pour être utilisées en parc zoologique. Il existe une trousse de diagnostic (*Prospect T Giardia Rapid Essay*) recherchant dans un extrait aqueux de matières fécales une glycoprotéine spécifique de tous les *Giardia*. Un anticorps monoclonal détecte cette substance, relâchée de manière continue dans les selles. La sensibilité et spécificité de cette trousse approchent les 100 % chez l'Homme, mais n'est pas encore recommandée en utilisation chez les félins (51).

d. Parasitoses à ascarides (*Toxocara cati*, *Toxascaris leonina*)

- Généralités

Ces deux parasites sont des Nématodes de la famille des *Ascarididae*, comprenant notamment les sous-familles *Ascaridinae* (*Toxascaris*) et *Toxocarinae* (*Toxocara*) (46).

Les ascarides mesurent de 5 à 25 cm, ont une cuticule épaisse et lisse, et sont de couleur blanc laiteux. L'œsophage est simple et cylindrique. L'œuf, à coque épaisse, est pondu puis évolue dans le milieu extérieur jusqu'à un stade larvaire infestant inclus dans l'œuf. Les hôtes s'infestent par ingestion de ces œufs larvés (42).

Les ascaridoses frappent presque uniquement les jeunes, de la naissance jusqu'à l'âge d'1 an. *Toxascaris leonina* est une exception car semble plus fréquent chez les félins adultes (45). La maladie est d'autant plus fréquente est grave que les animaux sont en mauvais état général (polyparasitisme, troubles digestifs, sevrage précoce).

- Cycle évolutif

Le cycle de *Toxocara cati* est monoxène. L'infestation se fait soit par ingestion d'œufs larvés, soit par ingestion du lait maternel contenant des larves, soit par ingestion d'un hôte paraténique (lombric, rongeur…). *Toxocara cati* a parfois provoqué des infestations humaines avec développement complet du parasite jusqu'au stade adulte dans l'intestin (51). Les œufs pondus deviennent infectieux en 3 à 4 semaines dans l'environnement.

Dans le cas où le félin ingère des œufs larvés, ceux-ci vont éclore et libérer leurs larves dans la muqueuse intestinale. Elles pénètrent un vaisseau sanguin et vont au foie, ou bien partent dans un vaisseau lymphatique pour aller aux poumons. Celles passant par le foie migrent rapidement jusqu'aux poumons. Les larves remontent ensuite les voies respiratoires jusqu'au pharynx, où elles sont avalées et redescendent vers l'intestin pour y terminer leur maturation. Cette migration est dite entéro-pneumo-trachéo-entérale.

Chez les hôtes paraténiques, les larves migrent et s'enkystent dans des tissus variés pour une très longue durée. Si le félin s'infecte par ingestion de larves dans les tissus d'une proie ou dans le lait maternel, ces larves n'effectuent pas de migration et poursuivent leur croissance directement dans l'intestin.

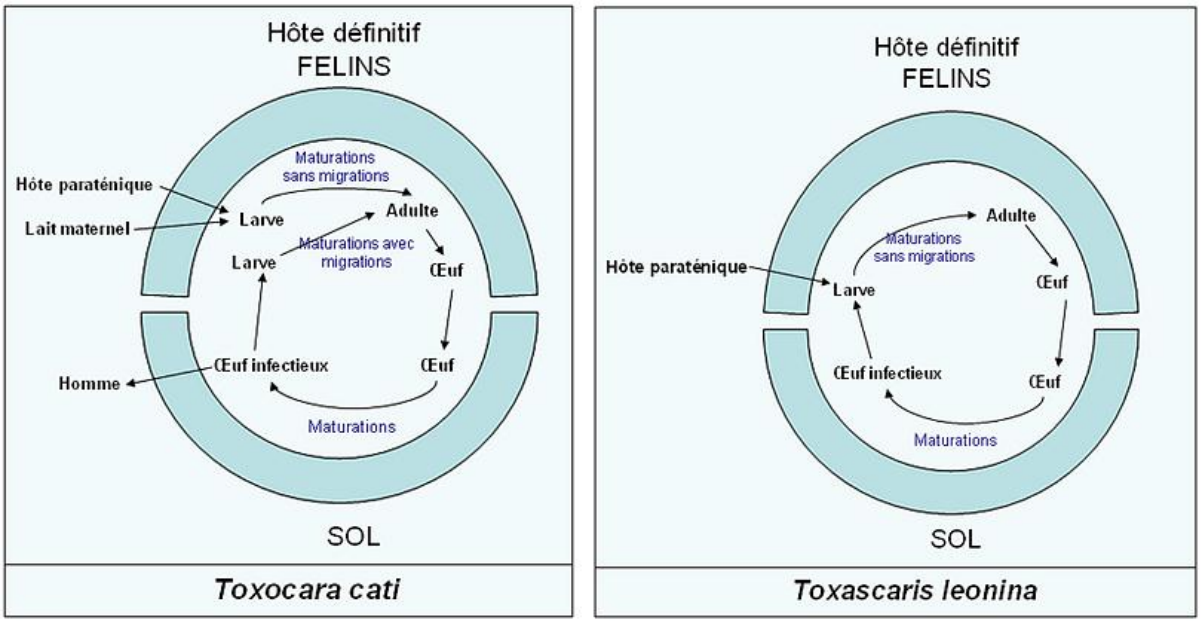
Les larves peuvent également effectuer une migration chez le félin et s'enkyster dans divers tissus, pour se réactiver dans certaines conditions (lors d'une gestation par exemple).

L'infestation par *Toxascaris* se fait soit par ingestion d'œufs larvés, soit par ingestion d'hôtes paraténiques (rongeurs). *Toxascaris leonina* ne semble pas infecter l'Homme (51).

Dans le cas où le félin ingère des œufs larvés, ceux-ci vont éclore et libérer leurs larves dans la muqueuse intestinale. Elles matureront sur place, sans migration. Les femelles pondent leurs œufs, qui seront éliminés dans les selles pour maturer dans l'environnement en quelques jours (52).

Si un hôte paraténique s'infecte par ingestion d'œufs, les larves libérées effectueront des migrations dans ses tissus. Un félin peut s'infecter en ingérant ce rongeur, les larves sont alors libérées et se développent dans l'intestin.

Figure 11 - Cycles évolutifs de *Toxocara cati* et *Toxascaris leonina*



- Les signes cliniques

L'infection se traduit rarement par des signes cliniques chez l'animal, mais il arrive que l'on retrouve des symptômes :
- respiratoires (toux) : peu caractéristiques, ils correspondent aux migrations larvaires.
- généraux : retard de croissance, amaigrissement, appétit irrégulier, asthénie, peau sèche avec dépilations, rachitisme et déformations osseuses.
- digestifs : diarrhée avec parfois des épisodes de constipation, vomissements entrainant le rejet des parasites, ballonnement abdominal, nausées, bâillements, petites coliques (39).

La principale complication est une obstruction intestinale par les vers avec perforation intestinale et hémorragie.

Chez l'homme, on a retrouvé une infection oculaire attribuée à *Toxocara cati*, alors cause d'un *larva migrans* oculaire. Cette espèce peut également être responsable d'un syndrome de *larva migrans* viscéral (51).

- Diagnostic

Il se fait par examen coproscopique et microscopique des selles pour mettre en évidence les œufs (nombreux et caractéristiques) et distinguer *Toxocara* de *Toxascaris*.

e. Parasitoses à ténias (*Taenia taeniaeformis, Echinococcus multilocularis, Dipylidium caninum*)

- Généralités

Il s'agit d'infestations de l'intestin grêle par des Cestodes adultes de différentes espèces. Ces *téniasis* frappent les animaux de tout âge, les plus déficients étant tout de même plus réceptifs.

L'infestation de l'hôte définitif se fait toujours par ingestion des larves de l'hôte intermédiaire. Un félin peut ainsi s'infecter en ingérant des puces, des souris, des mammifères, des oiseaux, des reptiles ou encore des poissons.

Tableau 8 - Principaux ténias parasitant les Félins (45)

	Espèce	Hôte définitif	Hôtes intermédiaires
Taeniidés	*Taenia taeniaeformis*	Chat	Rat, Souris
	Echinococcus multilocularis	Renard, rarement Chien et Chat	Campagnols
Dilépididés	*Dipylidium caninum*	Chien, Chat	Puces, Poux
	Joyeuxiella sp.		Reptiles (pays chauds)
	Diplopylidium sp.		
Mesocestoïdidés	*Mesocestoides lineatus*	Chien, Chat	Petits mammifères ou reptiles
	Mesocestoides litteratus		Oiseaux
Diphyllobothridés	*Diphyllobothrium latum*	Homme, rarement Chien et Chat	Poissons

Les ténias les plus fréquents appartiennent aux genres *Dipylidium* et *Taenia*. Ceux-ci incommodent peu l'animal en dehors de l'arrière train qui gratte.

Par contre les échinocoques sont très dangereux pour l'homme : ils peuvent donner des échinococcoses larvaires mortelles par ingestion d'œufs infestants rejetés par un félin infecté. En France, *Echinococcus multilocularis* n'a été trouvé que chez quelques félins, ceci avec une charge parasitaire plutôt réduite (51).

Globalement, les Cestodes sont très rarement retrouvés en parc zoologique. Il est cependant important de connaître leurs biologies et leurs traitements.

- Le cycle évolutif

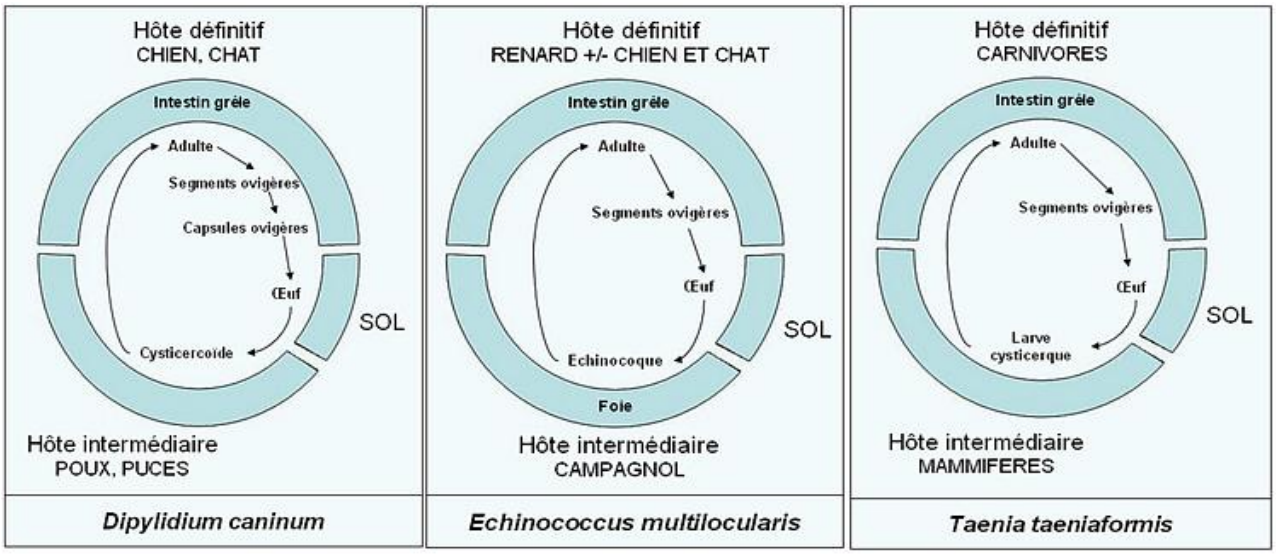
Le cycle de *Dipylidium caninum* fait intervenir les puces voire les poux. Les larves de puces ingèrent au sol les œufs rejetées dans les selles du félin. Les larves éclosent et se transforment rapidement en larves cysticercoïdes, devenant infectantes quand la puce devient adulte environ 1 mois plus tard. Si un animal ou l'Homme ingère cette puce infectée, les cysticercoïdes sont libérés et reprennent leur développement dans la lumière intestinale de l'hôte. Les adultes se forment en 4 à 6 semaines, avec apparition des premiers symptômes (39).

Le cycle d'*Echinococcus multilocularis* comprend la contamination d'un rongeur qui ingère des œufs parasitaires tombés au sol. Une larve va éclore et se loger dans le foie pour croître lentement pendant 2 à 4 mois. Elle aura alors produit des centaines de nouvelles larves,

formant une masse énorme et mettant la vie du rongeur en danger. S'il est avalé par un renard ou plus rarement un félin, les larves libérées s'installent dans l'intestin et atteignent leur maturité en environ 1 mois. Les œufs sont pondus en grand nombre, puis éliminés dans les selles en étant immédiatement infectants (51).

Quant à *Taenia taeniaeformis*, les rongeurs s'infectent également par ingestion d'œufs dans l'environnement, ces œufs libérant ensuite des larves. Les félins s'infectent par ingestion de ces rongeurs contaminés. Les adultes se forment alors en 6 semaines environ chez le félin : les invaginations céphaliques des larves sont libérées, chacun formant un scolex donnant naissance aux segments du futur ténia. Les segments ovigères sont éliminés avec les matières fécales, ou bien sortent de l'anus par reptation. Les segments se lysent dans l'environnement, libérant des milliers d'œufs (39).

Figure 12 - Cycles évolutifs de quelques ténias (45)



- Les signes cliniques

Les symptômes que l'on observe parfois lors d'infestations par *Dipylidium* sont de plusieurs types (39) :

- généraux : amaigrissement dû due à la spoliation en nutriments par le parasite ;
- prurigineux : prurit anal voire cutané (abdominal ou généralisé) ;
- digestifs : appétit irrégulier ou boulimie, fèces ramollies voire diarrhéiques, élimination d'anneaux caractéristiques dans les selles ou collés aux marges de l'anus, possibles

vomissements avec des anneaux, voire obstruction intestinale par les vers (exceptionnelle) ;

- nerveux (rare) : convulsions, crises épileptiformes, accès rabiformes avec toux rauque.

Les félins résistent assez bien à l'infection par *Echinococcus multilocularis*, mais ce dernier est très grave chez l'homme (douleurs abdominales récurrentes, jaunisse, possibles métastases vers les poumons, cerveau, rate, cœur…).

Le genre *Taenia*, plus fréquent, détermine une cestodose généralement bien supportée voire asymptomatique. On observe parfois des troubles de l'appétit, une colique et diarrhée modérées, du prurit anal (39).

➢ Diagnostic

Il repose sur la mise en évidence des segments ovigères mobiles rejetés par coproscopie macroscopique, et des œufs qu'ils contiennent si les segments se sont déchirés (39, 51).

f. Parasitoses à strongles (*Ancylostoma tubaeforme, Ancylostoma braziliense, Uncinaria stenocephala*)

➢ Généralités

Ces nématodes de l'ordre des *Strongylida* sont des parasites digestifs, respiratoires ou des vaisseaux de mammifères et d'oiseaux. Ce sont de petits vers ronds, blanchâtres, mesurant environ 1 cm de longueur (39). Leur capsule buccale présente, selon le genre, soit des crochets (*Ancylostoma*) soit des lames tranchantes (*Uncinaria*).

Ils entraînent des parasitoses cosmopolites, à l'origine de troubles graves chez les jeunes.

En parc zoologique *Ancylostoma tubaeforme* semble être le plus retrouvé.

- Le cycle évolutif

Les œufs pondus au sol vont libérer des larves qui matureront dans l'environnement. L'hôte définitif s'infeste soit par voie transcutanée (surtout *Ancylostoma*), soit par voie orale (surtout *Uncinaria*). Les larves se retrouvent dans le sang, migrent vers les artérioles pulmonaires, remontent l'arbre respiratoire, sont dégluties pour redescendre le tube digestif jusqu'à l'intestin grêle, où elles vont devenir adultes (cycle d'environ 6 semaines). La transmission est fréquente par l'allaitement : chez les femelles les larves peuvent en effet s'enkyster dans divers tissus et organes, et se réactiver après une mise bas (39).

- Les signes cliniques

Ils s'observent surtout chez les jeunes :
- troubles généraux : amaigrissement, anémie ;
- symptômes cutanés discrets dus à la traversée des larves infestantes : papules croûteuses sur les membres et la face ventrale, prurit, adénite superficielle (39) ;
- symptômes digestifs : si l'infestation est importante il peut y avoir des troubles diarrhéiques graves (entérite aiguë parfois hémorragique avec fièvre, troubles nerveux, mortalité) ;
- signes respiratoires : signes de pneumonie avec toux, dus à la migration des larves.

- Diagnostic

Il est facile dans les formes graves : présence de très nombreux œufs caractéristiques dans les selles, mis en évidence par coproscopie.

CHAPITRE 4 : TRAITEMENT DES PARASITOSES DIGESTIVES FELINES EN PARC ZOOLOGIQUE

Nous allons présenter les différentes molécules utilisées en pratique vétérinaire, réparties en anti-protistes et anthelminthiques. Certaines de ces molécules ne possèdent pas d'AMM chez le chat domestique ; les posologies de référence sont alors empiriques c'est-à-dire trouvées dans la littérature. Dans tous les cas, il est important d'alterner les molécules pour éviter les problèmes de chimiorésistances pouvant se développer avec le temps.

Nous verrons aussi quels types de vaccins existent ainsi que leurs possibilités d'utilisation.

A. Les anti-protistes

Il n'existe en France aucun médicament anti-protiste possédant une AMM destinée aux félins. Les molécules utilisées sont exclusivement à usage d'autres espèces animales, voire à usage humain.

Différentes posologies pour une même molécule sont retrouvées dans la littérature, comme nous allons le voir.

1. Les molécules anti-protistes utilisées en pratique

a. Les sulfamides et dérivés de la pyrimidine

Les sulfamides sont des analogues structuraux de l'acide p-amino-benzoïque (PAB), qui est alors antagonisé. Le PAB joue le rôle de provitamine pour les coccidies, qui le transforment en acide folique (44, 53). L'acide folique étant nécessaire à la production d'ADN et ARN, son inhibition impacte sur la synthèse protéique, le métabolisme et la croissance du parasite.

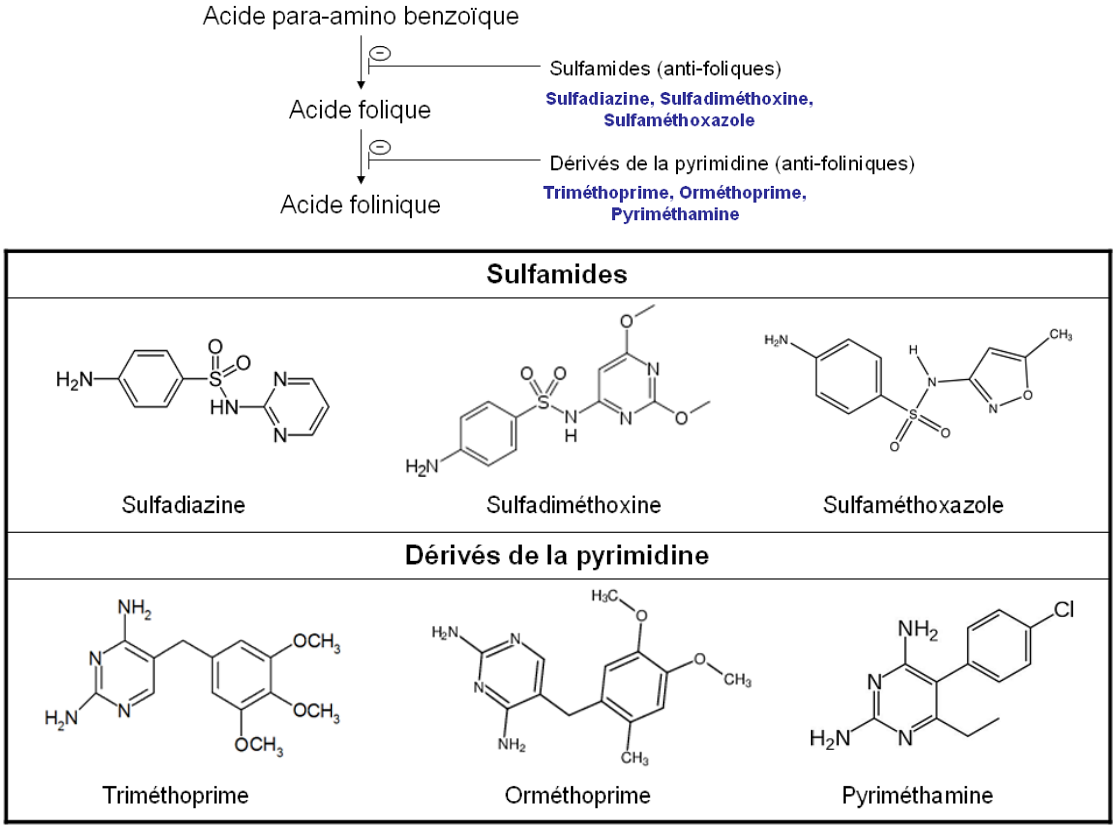
Des effets indésirables ont toutefois été notés, notamment une cristallisation du produit dans le tractus urinaire, pouvant entraîner une obstruction urinaire avec hématurie (mais les molécules sont de plus en plus solubles donc entraînent moins de problèmes). Il faudra donc s'assurer d'une bonne hydratation de l'animal durant le traitement. Les sulfamides seraient également hématotoxiques (thrombocytopénie, leucopénie). Les réactions d'hypersensibilité

sont rares, surtout quand les sulfamides sont utilisés moins de 2 semaines aux doses recommandées (53).

Les dérivés de la pyrimidine potentialisent les sulfamides en tant qu'anti-foliniques, empêchant la transformation de l'acide folique en acide folinique, forme utilisable par les coccidies (44).

Tous ces médicaments bloquent le développement des coccidies mais ne les détruisent pas. Il existe donc un risque de rechute à l'arrêt du traitement. De plus, l'inhibition de stades précoces risque d'empêcher l'installation d'une immunité naturelle ; certains vétérinaires recommandent donc de ne pas abuser de ces traitements (44).

Figure 13 - Mécanismes d'action et structures organiques des sulfamides et dérivés de la pyrimidine



La sulfadiméthoxine est approuvée aux USA pour le traitement des coccidioses félines notamment. Elle présente une large marge thérapeutique et est considérée comme la plus active (39).

Nous trouvons plusieurs dosages dans la littérature :

- une dose initiale de 55 mg/kg par voie orale ou injectable le premier jour, puis une dose orale de 27,5 mg/kg/jour durant 12 à 21 jours (53) ;
- une dose orale de 50 mg/kg une fois par jour pendant 10 à 14 jours (44, 54).

L'association **sulfadiméthoxine + ormétoprime** constitue une combinaison rationnelle (53). L'ormétoprime a une faible toxicité chez les mammifères. Le dosage recommandé chez le chat serait de 55 mg/kg de sulfadiméthoxine + 11 mg/kg d'orméthoprime pendant 23 jours (55).

La combinaison **sulfadiazine** à 120 mg/kg/j **+ pyriméthamine** à 2 mg/kg/j pourrait être utilisée (44). Mais la pyriméthamine provoquerait des effets secondaires importants chez le chat (troubles neurologiques, anémie, leucopénie, myélosuppression), il est donc recommandé d'éviter son emploi chez cette espèce (48). Toutefois, en cas d'emploi, l'administration concomitante d'acide folinique est recommandée (53).

On peut cependant associer la **sulfadiazine** au **triméthoprime** :

- en préventif comme en curatif : 30-60 mg/kg/j de sulfadiazine en 2 prises, pendant 6 jours consécutifs (44) ;
- coccidioses : 25-50 mg/kg de sulfadiazine + 5-10 mg/kg de triméthoprime pendant 6 jours pour les chats pesant plus de 4 kg (55) ;
- coccidioses : 30 mg/kg 2 fois par jour (56) ;
- toxoplasmose : 15 mg/kg PO 2 fois par jour pendant 28 jours (56).

L'association **sulfaméthoxazole + triméthoprime** est un produit approuvé en France pour traiter l'Homme (Bactrim®), mais non approuvé pour traiter l'animal. Cependant, étant donné sa similarité avec les sulfamides vétérinaires, cette molécule est souvent utilisée en médecine vétérinaire (53). Il existe une controverse concernant le dosage approprié, mais beaucoup de cliniciens ont eu des résultats cliniques acceptables avec le même dosage que la sulfadiazine. Les dosages disponibles sont 400/80 et 800/160 pour les comprimés, et 40/8 mg/mL pour la suspension buvable (proportions 5/1).

Plusieurs dosages ont été retrouvés :

- chez le chat est de 30 mg/kg une à deux fois par jour pendant 14 à 21 jours (53) ;

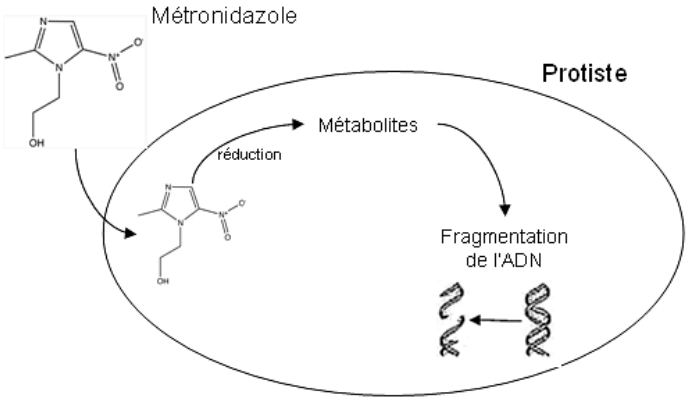
- chez les Carnivores : 30-60 mg de sulfamide par kg/j en 2 fois pendant 6 jours consécutifs (44) ;
- pour la toxoplasmose : dose orale de 15 mg/kg 2 fois/jour pendant 28 jours. L'administration de 5 mg/jour d'acide folique est recommandée pendant le traitement afin d'éviter les effets secondaires hématologiques, comme la neutropénie et la thrombopénie (48). L'ouvrage de Plumb recommande par contre une dose d'acide folique de seulement 2 mg/jour (56).

b. Le métronidazole

Le métronidazole est un nitro-imidazolé, c'est-à-dire un imidazole hétérocyclique porteur d'un groupement NO_2. La réduction de ce groupement est génératrice de métabolites toxiques, dissociant la structure hélicoïdale de l'ADN et aboutissant à la mort cellulaire (53). Le métronidazole agit donc comme une prodrogue nécessitant une réduction intracellulaire. Les bactéries anaérobies et certains parasites (*Entamoeba histolytica*, *Giardia intestinalis*, *Trichomonas vaginalis*) ont des enzymes capables d'opérer cette réduction plus rapidement que les cellules de leurs hôtes et sont détruits (42).

Il est utilisé en France sous le nom de Flagyl®. Il s'agit d'une spécialité à usage humain, mais devenue le traitement de choix des infections à *Giardia sp.* même si son efficacité est rarement de 100 %. Il se lie faiblement aux protéines et est bien distribué dans tout le corps (53). La toxicité chez le chat ne se montre qu'à forte dose ou en usage chronique, et inclut une ataxie, un nystagmus, un affaiblissement, des tremblements, des vomissements (51, 53). Il peut être tératogène.

Figure 14 - Mécanisme d'action anti-protiste du métronidazole



Plusieurs dosages sont trouvés dans la littérature pour traiter *Giardia* chez le chat :

- 5 mg/kg 2x/jour pendant 5 jours (51).
- 10 à 25 mg/kg PO une à deux fois par jour, pendant 5-7 jours (53)
- 20 mg/kg PO 2x/jour pendant 10 jours (39).
- 25 mg/kg PO 2x/jour pendant 7 jours, alors très efficace et sans danger pour les chats (54).
- 50 mg/kg/j en 2 fois pendant 5-6 jours (44).
- 15-25 mg/kg PO 1-2x/jour pendant 5-7 jours, ou 25 mg/kg PO 2x/jour pendant 7 jours (56)

Pour traiter *Entamoeba* : 50 mg/kg/j pendant 5-10 jours (44), ou 25 mg/kg PO 2x/jour pendant 8 jours (56).

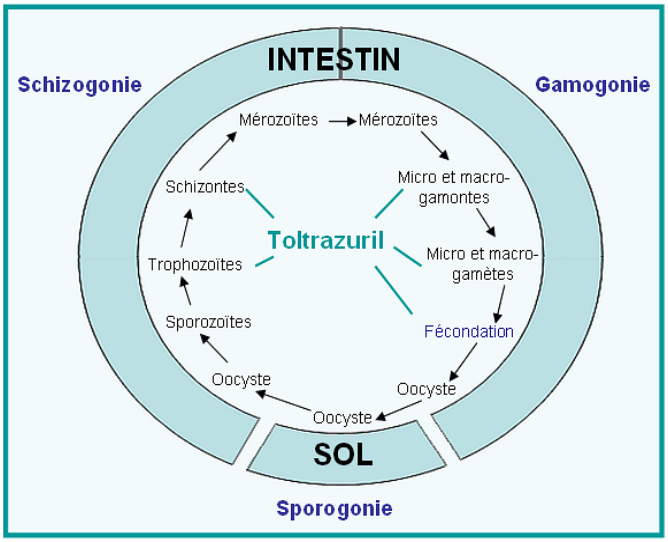
c. Toltrazuril, diclazuril et ponazuril

Le toltrazuril est un dérivé des triazinones, actif contre les coccidies du genre *Isospora*. Il endommage tous les stades de leur développement intracellulaires, de la schizogonie (multiplication asexuée) à la gamogonie (phase sexuée). Tous les stades étant détruits, son mode d'action est coccidiocide (58).

Le toltrazuril interfèrerait avec la division du noyau et avec l'activité mitochondriale responsable du métabolisme respiratoire coccidien. Les changements qu'il induit dans la structure fine des stades de développement coccidiens sont surtout dus à un gonflement du réticulum endoplasmique et de l'appareil de Golgi, conduisant à une vacuolisation importante. Des anormalités apparaissent dans l'espace périnucléaire, perturbant la division nucléaire. Il conduit à une réduction des enzymes de la chaîne respiratoire du parasite (59).

S'il affecte les schizontes, les micro et macro-gamètes, il n'affecte pas les tissus de l'animal hôte, comme cela a été démontré par microscopie électronique.

Figure 15 - Stades sur lesquels agit le toltrazuril (60)



Il peut être utilisé à la dose de 5-10 mg/kg/j (44), un traitement discontinu permettant l'établissement d'une forte immunité. De plus la molécule n'empêcherait pas d'empêcher l'installation d'une immunité naturelle quand on inhibe les stades précoces de développement.

L'administration de Baycox® (toltrazuril en solution orale pour moutons, lapins, porcelets et veaux) avait été efficace pour traiter les infections à *Isospora* chez des chatons souffrant de vomissements et diarrhées : amélioration rapide des signes cliniques et arrêt de la sécrétion d'oocystes (61).

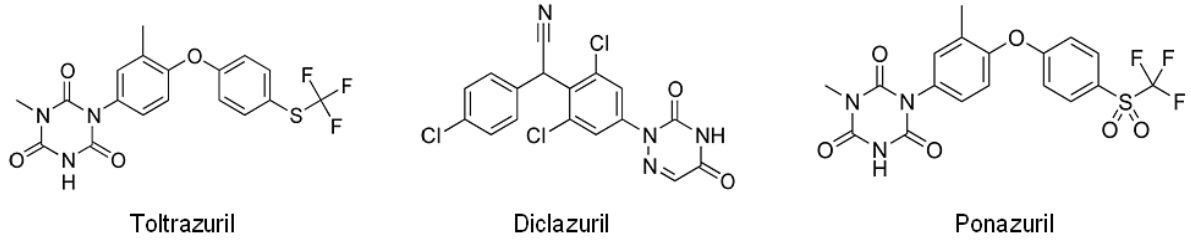
Le Procox® (émodepside et toltrazuril en suspension orale pour chiens) a également été testé sur des chatons (61). Deux dosages différents ont été administrés en dose unique pendant la période prépatente : 0,45 mg/kg d'émodepside + 9 mg/kg de toltrazuril (dosage de l'AMM pour le chien), et 0,9 mg/kg d'émodepside + 18 mg/kg de toltrazuril. Ces deux dosages ont permis de réduire efficacement la sécrétion d'oocystes d'*Isospora sp.* tout en ne provoquant aucun effet indésirable.

Le diclazuril est approuvé aux USA comme coccidiostatique chez les poulets. Peut être utile dans le traitement des coccidioses notamment à *Toxoplasma* chez le chat. La dose serait alors de 25 mg/kg PO en une fois (56). Une étude a montré l'innocuité et efficacité du diclazuril en prévention sur des chats domestiques et des chatons Manuls (48).

Le ponazuril est approuvé dans le traitement d'un *Sarcocystis* équin mais peut être également utile chez le chat (56) :

- toxoplasmose : 7,5-15 mg/kg PO 1x/jour pendant 28 jours ;
- coccidioses : 15-30 mg/kg PO en dose unique, voire répétée après 7-10 jours.
- 20 mg/kg une fois par jour pendant 1 à 3 jours (53).

Figure 16 - Structures organiques du toltrazuril, diclazuril et ponazuril



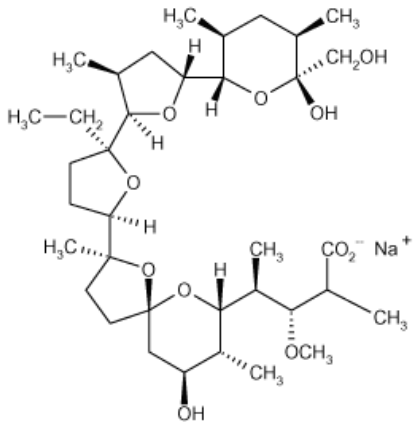
d. Le monensin

C’est un antibiotique produit par fermentation d’un *Streptomyces,* à propriétés coccidiostatiques (53). Il forme des ionophores dans l’hôte et dans le parasite, c’est-à-dire qu’il agit comme échangeur d’ions au niveau des membranes biologiques, par diffusion après formation d'un complexe avec des ions. Les déséquilibres ioniques ainsi créés au niveau de la membrane mitochondriale parasitaire finissent par épuiser et tuer ce parasite. Le monensin a une action antibactérienne et anti-protozoaire. Chez les coccidies, les ionophores stimulent les Na-K-ATPases jusqu'à ce que l'influx ionique excède la capacité de cette pompe à éliminer le Na^+ (62). L'influx de Na^+ sera suivi d'un influx de Cl^- pour maintenir l'électroneutralité. Cela entraîne un influx d'eau de l'extérieur, conduisant au gonflement du parasite puis à son éclatement.

La toxicité serait due à la rupture du gradient ionique normal des cellules, lorsque le monensin est mal utilisé ou surdosé. Cela conduit à des dommages mitochondriaux et à un manque énergétique (62). Des effets toxiques bien connus sont la toxicité cardiaque et la dégénérescence musculaire chez certaines espèces, voire des neuropathies (dégénérescence de la myéline et ataxie). En effet, si la cellule perd sa capacité à contrôler les gradients physiologiques grâce aux pompes, des influx excessifs de Ca peuvent induire des effets toxiques cardiaques ou des dommages mitochondriaux, un manque d'énergie cellulaire (car la régulation des flux demande de l'énergie à la cellule) voire une nécrose musculaire. Les symptômes les plus communs restent une anorexie, une ataxie, dyspnée et diarrhée. Les chats sont des espèces sensibles.

Du monensin à 0,02 % avait été introduit dans la nourriture de chatons en même temps que des tissus infectés par *Toxoplasma gondii* ; cela avait été efficace pour empêcher la sécrétion d’oocystes à 100 % (63).

Figure 17 - Structure organique du monensin



e. L’albendazole et le fenbendazole

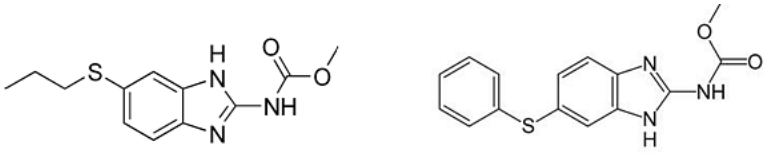
Ces deux benzimidazolés ont une activité contre certains Helminthes comme nous le verrons plus loin, mais aussi contre les *Giardia*. Ils se lient aux molécules de tubuline, ce qui empêche la formation de microtubules et arrête la division cellulaire. Les benzimidazolés inhibent également la fumarate réductase, ce qui bloque la fonction mitochondriale, privant le parasite d’énergie et provoquant sa mort (53).

L’albendazole est approuvée aux USA pour les bovins et moutons. Il a beaucoup été utilisé pour traiter *Giardia* chez le chat (25 mg/kg PO 2x/j pendant 3 à 5 jours) mais sa toxicité notamment sur la moelle osseuse a causé moins d’enthousiasme (56). Les toxicités reportées en utilisation clinique comprenaient une myélosuppression (anémie, leucopénie, thrombocytopénie), avortement, tératogénicité, anorexie, dépression, ataxie, vomissements et diarrhées (53). La molécule est donc à utiliser avec précaution.

Concernant le fenbendazole, quelques dosages sont trouvés dans la littérature dans le traitement du *Giardia* :

- la dose utilisée chez le chien est de 50 mg/kg/j pendant 3 jours (51) ;
- 50 mg/kg pendant 3-5 jours (56) ;
- 50 mg/kg/jour PO pendant 3 à 7 jours pour Giardia (57).

Figure 18 - Structures organiques de l'albendazole et du fenbendazole



Albendazole Fenbendazole

f. L’amprolium

Cette molécule est un coccidiostatique analogue de la thiamine (ou vitamine B_1). L’amprolium inhibe ainsi compétitivement l’utilisation de cette vitamine par le parasite (56). L’effet anti-coccidien peut être inversé par l’ingestion d’un excès de thiamine.

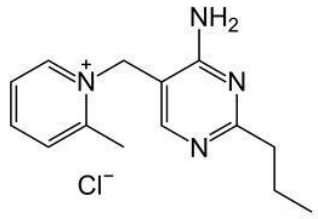
Initialement utilisée chez les volailles, elle s’est montrée également active chez les mammifères pour les coccidioses (44). Le traitement est de 14 jours maximum car risque d’entraîner une déficience en thiamine. Il est plus efficace contre les schizontes de première

génération, donc en préventif. L'administration dans la nourriture ou l'eau de boisson est compliquée à cause de leur fin odorat.

Disponible en solution orale et en poudre soluble, les doses pour traiter les coccidioses du chat sont (56) :

- *Isospora sp*. : 60-100 mg PO en une fois pendant 7 jours
- sur la nourriture : 300-400 mg/kg en une fois pendant 5 jours, ou 110 à 220 mg/kg pendant 7-12 jours
- dans l'eau : 7,5 mL de solution à 9,6 % dans 4 L d'eau) pendant 10 jours
- en association : amprolium à 150 mg/kg PO + sulfadiméthoxine à 25 mg/kg pendant 14 jours.

Figure 19 - Structure organique de l'amprolium



g. La clindamycine

De la famille des lincosamides, elle est considérée comme la drogue de choix pour traiter la toxoplasmose clinique chez les chats (53). Certaines institutions zoologiques ont montré l'efficacité de la clindamycine en prophylaxie de la toxoplasmose pour les chats de Pallas à risque (47).

La drogue agit en liant la sous-unité ribosomale 50S du parasite, et en bloquant la réaction de transpeptidation.

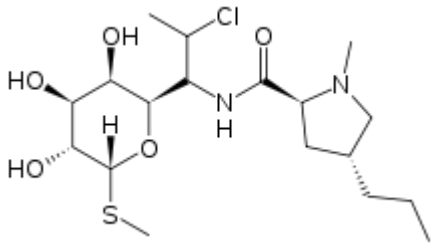
Des troubles gastro-intestinaux ont parfois été reportés chez les animaux traités (53). Elle devra être donnée avec précaution chez les chats à toxoplasmose pulmonaire (des administrations parentérales à des chats expérimentalement infectés ont conduit à des morts).

Plusieurs dosages sont recommandés :

- chats à infections systémiques : traitement par voie orale ou parentérale avec 12,5 à 25 mg/kg 2x/jour pendant deux à quatre semaines (53) ;
- 11-22 mg/kg/j en 2 fois pendant au moins 4 semaines (44) ;
- 12,5 mg/kg deux fois par jour pendant 28 jours (56) ;

- prévention de la sécrétion d'oocystes de toxoplasme chez le chat : l'administration de tissus infectés accompagnée de clindamycine à 20 mg/kg empêche totalement la sécrétion d'oocystes alors que 10 mg/kg ne suffisent pas (63) ;
- pour la toxoplasmose : PO à 10 à 40 mg/kg/j, en 2 à 4 fractions, pendant minimum 4 semaines (39) ;
- 10-20 mg/kg 2x/jour PO pendant 4 semaines ou bien en IM à 12,5-25 mg/kg 2x/jour pendant 4 semaines (55).

Figure 20 - Structure organique de la clindamycine



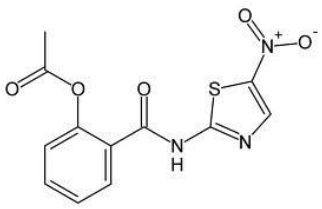
h. Le nitazoxanide

Cette nouvelle molécule semble être prometteuse (51).

C'est un agent anti-protozoaire de la famille des thiazolides, à large spectre. Bénéficiant d'une activité contre certains protozoaires (*Giardia, Cryptosporidium*), nématodes et trématodes, elle est indiquée aux USA chez le cheval et l'Homme. Elle est intéressante pour d'autres espèces dont les félins mais les données manquent. Il a été démontré qu'elle éradiquait *Cryptosporidium* chez l'homme et les chats, cependant chez les chats cela a été associé à d'importants effets indésirables (vomissements, anorexie) (54).

Le mécanisme précis est inconnu. On a démontré que ses métabolites actifs (tizoxanide et glucuronide de tizoxanide) inhibaient la Pyruvate-Ferrodoxine OxydoRéductase, une enzyme essentielle au métabolisme énergétique des organismes anaérobies, agissant ainsi sur les protistes et bactéries anaérobies. Mais cette voie n'est certainement pas la seule, et le mécanisme d'action sur les helminthes est inconnu (56 ; 64).

Figure 21 - Structure organique du nitazoxanide



i. La paromomycine

Cet aminoglycoside à large spectre agit notamment sur les genres *Giardia*, *Cryptosporidium* et *Entamoeba*. Il est très peu toxique car faiblement absorbé. Il agit sur les formes intracellulaires. L'effet est plus faible quand la diarrhée est marquée car le temps de transit est alors plus rapide. La molécule semble efficace chez le chat (51) mais il faut faire très attention chez cette espèce à cause de la potentielle toxicité (dysfonctions rénales, ototoxicité et cécité). La fonction rénale devra donc être surveillée (56). Les affections humaines à partir du chat sont possibles, d'où un traitement immédiat recommandé (65).

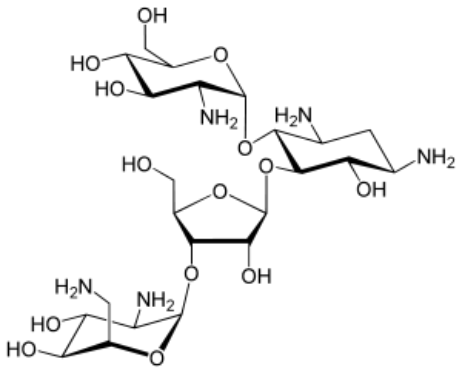
Il existe des formes humaines (capsules dosées à 250 mg) mais pas vétérinaires (56).

Dosages recommandés chez le chat :

- 150 mg/kg 1x/j pendant 5 jours (53) ;
- 100 mg/kg/j PO pendant 7 jours (39) ;
- 125-165 mg/kg PO 2x/jour pendant 5 jours (66).

Une cryptosporidiose résistante au pyrantel et métronidazole chez un chat domestique avait été traitée avec succès par 165 mg/kg PO 2x/jour pendant 5 jours (65).

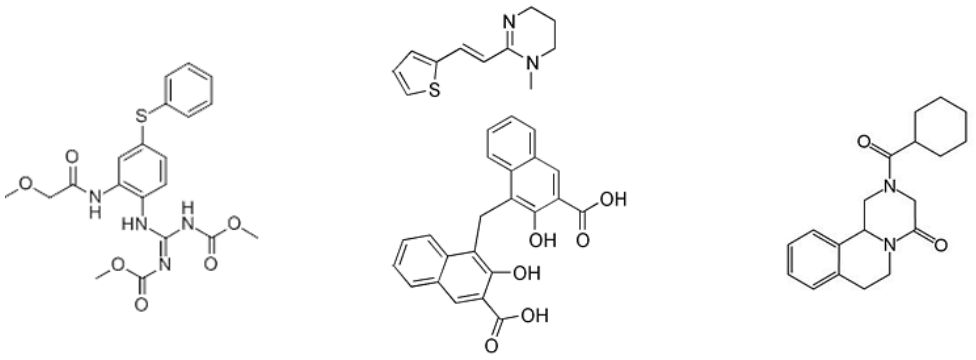
Figure 22 - Structure organique de la paromomycine



j. Fébantel + pyrantel + praziquantel

Cette combinaison a été testée avec succès chez le chat ayant une giardiose. La posologie est de 37,8 mg/kg de fébantel, 7,56 mg/kg de pyrantel et 7,56 mg/kg de praziquantel pendant 5 jours (53). Le fébantel est la composante active sur *Giardia* ; il est métabolisé en fenbendazole et oxifenbendazole (57).

Figure 23 - Structures organiques du fébantel, pyrantel et praziquantel



Fébantel | Pamoate de pyrantel | Praziquantel

2. La vaccination

Plusieurs essais ont été menés afin de mettre au point des vaccins antiparasitaires. A ce jour, deux existent pour le chat domestique : le vaccin anti-toxoplasmose et le vaccin anti-giardiose.

a. Vaccin anti-toxoplasmose

Il existe en France un vaccin vivant à tachyzoïtes destiné aux ovins (Ovilis® Toxovax), mais aucun destiné aux félins. Les chercheurs travaillent sur un vaccin oral félin à kystes tissulaires de la souche T263, qui induirait une immunité supprimant l'excrétion des oocystes par un félin après une primo-infection (48). Mais le projet de production commerciale de ce vaccin aurait été abandonné pour plusieurs raisons : trop coûteux, durée de conservation trop faible, et manque d'intérêt des propriétaires de chats (68).

b. Vaccin anti-giardiose

Il existe aux USA un vaccin destiné aux chiens âgés de plus de 8 semaines (GiardiaVax® de Fort Dodge). Celui-ci semble donner de bons résultats chez le chat. Il est composé de trophozoïtes inactivés. La posologie est de 2 injections en 2 à 4 semaines puis un rappel annuel est recommandé. Le nombre d'éléments excrétés et la durée d'excrétion diminuent beaucoup. Le vaccin stimule la production d'une forte quantité d'IgG, qui adhèrent aux trophozoïtes de façon à ce qu'ils ne puissent se fixer à la muqueuse. Le vaccin peut même remplacer les traitements conventionnels lors d'une infection. Toutefois les animaux vaccinés soumis à une infection ultérieure excrètent quand même un nombre de kystes suffisant pour infecter un autre animal ou humain (51).

Un vaccin félin existe aux USA (Fel-O-Vax Giardia® de Fort Dodge). Il est indiqué chez les chatons âgés de plus de 8 semaines, dans la prévention de la maladie et de l'excrétion d'oocystes de *Giardia*. Il nécessite également 2 injections à 2 ou 4 semaines d'intervalle puis un rappel annuel. Les études ont montré une diminution de l'apparition de diarrhée après un test oral chez des chatons vaccinés, et la diarrhée apparue chez les animaux vaccinés était alors de plus courte durée. La vaccination a également réduit l'excrétion d'oocystes et le nombre d'oocystes excrétés par rapport aux animaux contrôles. L'administration de 3 doses en tant qu'immunothérapie chez des chatons infectés était toutefois inefficace pour éradiquer les oocystes (54). Globalement l'efficacité de ce vaccin félin est mise en question par de nombreux vétérinaires (53).

c. Intérêt de ces vaccins chez les Félidés sauvages

Ces deux vaccins peuvent être utiles chez le chat domestique, du moins dans les élevages où la concentration animale favorise les infestations.

Cependant, leur utilisation en parc zoologique est jugée inutile voire dangereuse. D'une part ces deux parasites y sont très peu fréquents et des traitements efficaces sont disponibles en cas d'infestation avérée. D'autre part il y a nécessité d'une contention stressante pour l'animale voire d'une anesthésie générale pour pouvoir les piquer. Enfin, les vaccins ont un coût qu'il faut également considérer.

De manière générale, les seuls vaccins utilisés en parc zoologique sont contre la rage, le coryza, la chlamydiose et le typhus (il existe un vaccin quadrivalent).

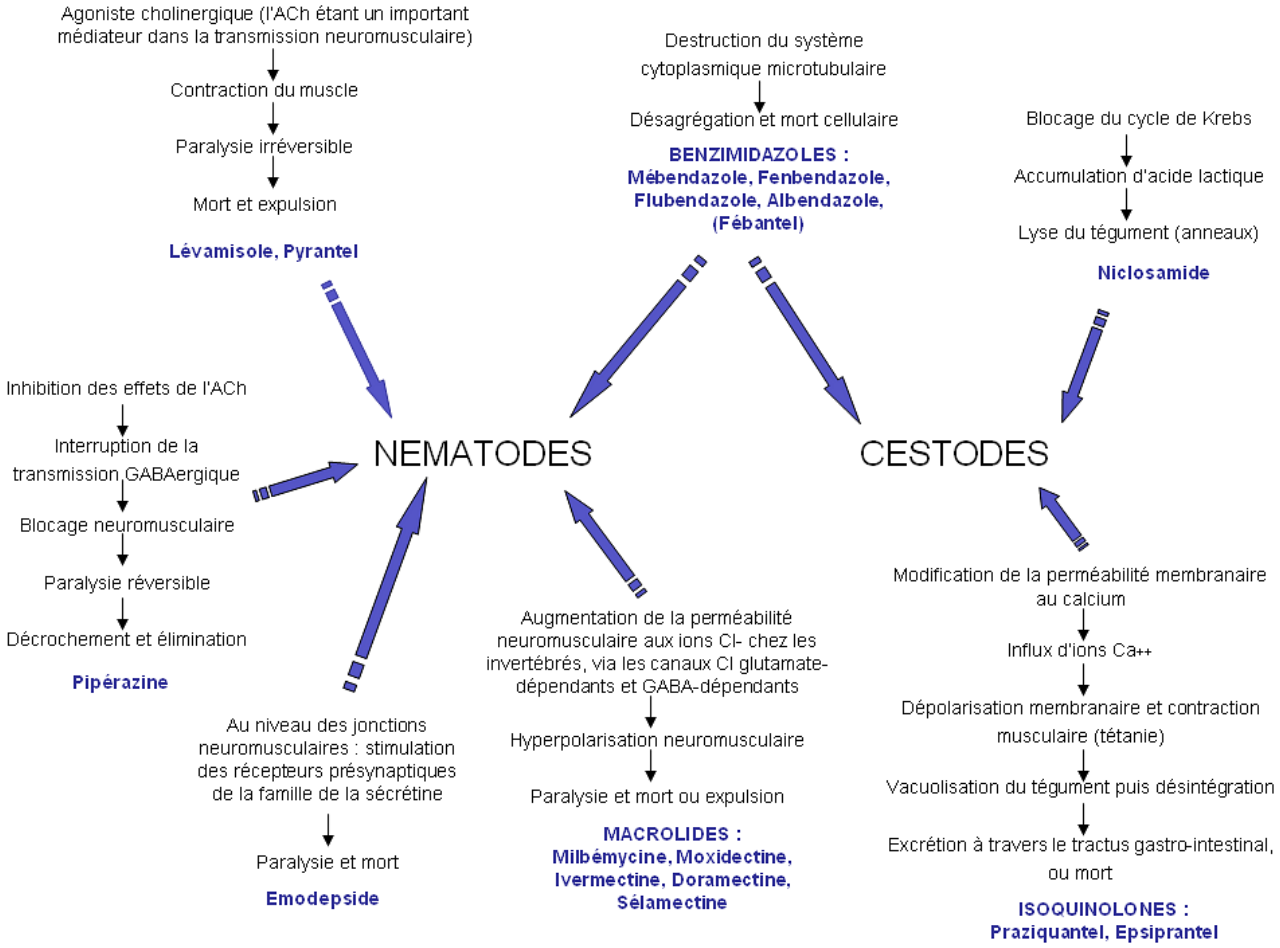
B. Les anthelminthiques

Aussi appelés vermifuges, il s'agit des antiparasitaires le plus fréquemment employés au sein des parcs zoologiques.

1. Mécanismes d'action des anthelminthiques utilisés en pratique

Le schéma ci-dessous reprend les mécanismes d'action de ces anthelminthiques (53, 58). Nous les détaillerons plus loin.

Figure 24 - Mécanisme d'action des différents anthelminthiques



a. Les macrolides

Cette classe a révolutionné le contrôle des parasites à la fois chez l'homme et l'animal. Ce sont tous des antibiotiques produits par des Streptomycètes, à grosse structure macrocyclique. Ils sont considérés comme les parasitocides les plus efficaces et les moins toxiques. A l'origine ils perturbaient la neurotransmission GABAergique chez les invertébrés ; aujourd'hui nous savons qu'ils se lient avec une grande affinité à un canal Cl dépendant du Glutamate au niveau des synapses neurales. Cela déclenche un influx de chlore, d'où hyperpolarisation du neurone parasitaire et empêche l'initiation ou la propagation des potentiels d'action normaux. L'effet marqué est une paralysie et la mort du parasite cible. En général, les macrolides sont efficaces à faible dose, offrent une grande sécurité, et apportent réellement un spectre d'action large contre les Nématodes (53). La marge de sécurité attribuée aux macrolides vient du fait que les mammifères n'ont pas de canaux Cl Glu-dépendants, que les macrolides ont une affinité faible pour les autres canaux Cl ligands-dépendants des mammifères et qu'ils ne traversent pas aisément la barrière hémato-encéphalique.

L'ivermectine fut le premier macrolide commercialisé. La molécule a déjà été utilisée avec succès chez des lions atteints de toxocarose résistante à la pipérazine pourtant dosée à 220 mg/kg ; le dosage était de 0,2 mg/kg en deux fois à une semaine d'intervalle (69). Ce dosage était également efficace chez des guépards infestés par *Toxocara cati* et *Toxascaris leonina*, chez qui on ne trouvait plus d'œufs du tout après 7 jours de traitement (70). Enfin ce même dosage avait été efficace pour traiter des infestations à *Ancylostoma sp.* chez des panthères (71).

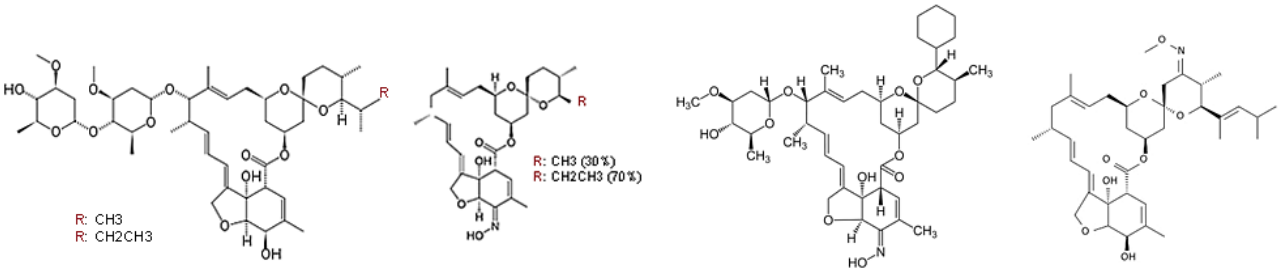
La doramectine est un équivalent de l'ivermectine, à mêmes indications et même posologie. Elle a déjà été utilisée pour traiter des tigres d'un zoo indien, infectés par *Toxascaris leonina* et *Toxocara cati*. La dose de 3,5 mL en sous-cutané avait été utilisée. Ils ont recommencé à manger 48h après, et les examens fécaux 2 semaines plus tard sont revenus négatifs, ceci sans aucun effet indésirable observé (72).

La milbémycine fut le second macrolide approuvé par la FDA chez le chat. Elle est efficace contre *Ancylostoma tubaeforme* et contre *Toxocara cati* à la dose de 1,5 mg/kg (53), également sur *Toxascaris leonina* (56). Elle ne doit pas être administrée chez les chatons âgés de moins de 6 semaines ou pesant moins de 0,5 kg. Dosage chez le chat : 2 mg/kg PO une fois par mois. Son utilisation est possible en cas de gestation ou lactation.

La sélamectine est un endectocide préparé par hémisynthèse à partir de la doramectine. La solution topique est approuvée chez le chat âgé d'au moins 8 semaines. La dose est d'au minimum 6 mg/kg tous les 30 jours. Elle est efficace notamment contre *Ancylostoma tubaeforme* et *Toxocara cati*. Elle est inactive sur *Uncinaria stenocephala* et *Toxascaris leonina* (39). Elle est employée à la posologie de 6 mg/kg sous forme de spot-on. Aucun effet indésirable n'a été observé à des doses 10 fois supérieures à celle recommandée. Son utilisation en cas de gestation ou de lactation est possible.

La moxidectine affecte non seulement l'activité du canal chlore dans le système nerveux des nématodes, mais améliore également le passage du GABA aux neurones présynaptiques. Le dosage chez le chat est d'au minimum 10 mg/kg d'imidaclopride et 1 mg/kg de moxidectine 1x/mois par voie topique (56). La moxidectine est utilisée sous forme de spot-on comme la sélamectine. Son spectre d'action couvre la plupart des nématodes digestifs : *Toxocara cati*, *Ancylostoma tubaeforme*, *Uncinaria stenocephala* et *Toxascaris leonina* (39). L'application de doses jusqu'à 10 fois la dose recommandée a été bien tolérée chez le chat (58). Ne pas administrer chez les chatons âgés de moins de 9 semaines.

Figure 25 - Structures organiques de quelques macrolides



Ivermectine | Milbémycine oxime | Sélamectine | Moxidectine

b. Les benzimidazolés

Ils font partie d'une grande famille d'agents antiparasitaires à large spectre, très utilisés chez de nombreuses espèces animales. Leur mode d'action passe par la liaison aux molécules de tubuline, inhibant ainsi la formation des microtubules et stoppant la division cellulaire. Ils ont une affinité plus grande pour la tubuline des Nématodes que pour celle des Mammifères, d'où une activité sélective contre les parasites. Ils inhibent également la fumarate réductase, bloquant la fonction mitochondriale, privant le parasite d'énergie et aboutissant à la mort de celui-ci. Deux benzimidazolés sont tératogènes – l'albendazole et l'oxfendazole – donc non utilisés chez l'animal gestant (53). L'action sur l'organisation cellulaire des helminthes est progressive et la mort des vers est lente, c'est pourquoi les traitements durent de 3 à 5 jours (39). Cela permet également d'avoir une activité sur les larves en migration. Tous présentent une très bonne activité sur les ascarides et ancylostomes adultes en localisation intestinale. Après des administrations répétées, ils sont également actifs sur le genre *Taenia*. Aux posologies habituelles, aucune activité sur le genre *Echinococcus*, et activité insuffisante sur le genre *Dipylidium*.

L'albendazole a démontré une activité anthelminthique à large spectre contre les Nématodes gastro-intestinaux dont les formes larvaires, les Cestodes et certains Trématodes. Il n'est pas approuvé chez le chat ; des chats traités avec 100 mg/kg/jour pendant 14 à 21 jours ont montré une perte d'appétit, neutropénie et léthargie. La molécule est à utiliser avec précaution car peut causer une anémie chez l'animal traité (53). Il avait été efficace dans le traitement de lions adultes ayant une infestation mixte à *Toxocara cati*, *Toxascaris leonina* et *Ancylostoma sp.* La dose de 3g par animal en dose unique avait été efficace à 100 % après 5 jours (71).

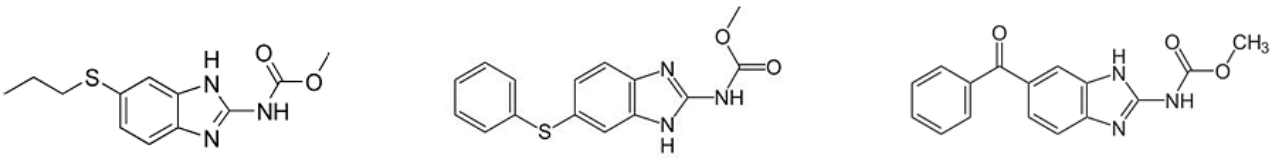
Le fenbendazole est un anthelminthique efficace et sûr, approuvé chez le chien, les bovins, chevaux et porcins contre de nombreux nématodes et cestodes même si non efficace contre *Dipylidium caninum* (56). Il est métabolisé en deux métabolites actifs, l'oxfendazole

sulfoxide et l'oxfendazole sulfone. Aux USA, la molécule n'est pas approuvée pour l'utilisation chez le chat mais y est cependant approuvée pour les animaux de zoos (53) : pour le Lion (*Panthera leo*), le Tigre (*Panthera tigris*), le Guépard (*Acinonyx jubatus*), le Puma (*Felis concolor*), le Jaguar (*Panthera onca*), le Léopard (*Panthera pardus*) et les Panthères (*Panthera sp.*). La dose est alors de 10 mg/kg oralement pendant 3 jours consécutifs. Les parasites suivants peuvent être traités : *Toxocara cati*, *Toxascaris leonina*, *Ancylostoma* sp., *Taenia taeniaeformis*. Les essais de sécurité chez les animaux de zoos, à la dose de 100 mg/kg (donc 10 fois la dose recommandée) ont montré des signes légers d'anorexie et des selles molles, sans effet sur la reproduction (53). Un traitement contre les ascarides peut être administré aux chatons nouveaux-nés à 50 mg/kg PO pendant 3 jours pour tuer plus de 90 % des larves prénatales (54). Dans un essai visant à tester l'efficacité du fenbendazole sur des lions adultes infestés par des ascarides, il avait été démontré qu'une dose unique de 25 mg/kg n'était efficace que chez 50 % des animaux, alors qu'une dose unique de 50 mg/kg était efficace chez 100 % des animaux (73). Le fenbendazole a été utilisé pour traiter *Toxascaris leonina* chez des lions, à des dosages allant de 5,7 mg/kg à 10,7 mg/kg ; la coprologie était négative après 3 jours chez tous les lions (74).

Le mébendazole (20-30 mg/kg/j pendant 5 jours) et le flubendazole (22 mg/kg/j pendant 3 jours) sont actifs uniquement sur *Taenia sp*. Le mébendazole peut être administré dès l'âge de 15 jours, et son utilisation est possible en cas de gestation ou de lactation, au choix du vétérinaire.

Le fébantel est un pro-imidazolé : c'est une prodrogue donnant deux métabolites actifs que sont le fenbendazole et l'oxfendazole. Il n'est disponible qu'en association à d'autres molécules (53).

Figure 26 - Structures organiques de quelques benzimidazolés



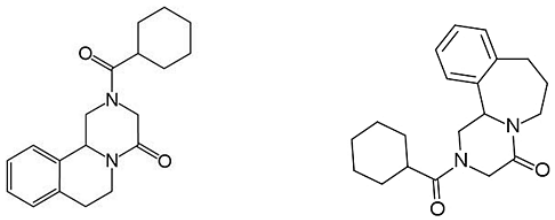
c. Les isoquinolones

Il s'agit de la classe de cestodicides la plus sûre et la plus efficace approuvée aux USA. La molécule attaque la jonction neuromusculaire et le tégument. Le premier effet est une contraction instantanée et la paralysie du parasite ; le second effet est une vacuolisation dévastatrice et la destruction du tégument protecteur (53).

Le praziquantel fut le premier à être approuvé aux USA. Il agit contre les stades larvaires et adultes de cestodes. Les effets indésirables notés chez le chat sont une anorexie, diarrhée, incoordination et léthargie. Il n'est pas tératogène donc son utilisation est possible en cas de gestation ou lactation. Chez le chat il est utilisé en France par voie orale ou injectable à un dosage de 2,5 à 7,5 mg/kg, pour traiter contre *Dipylidium caninum*, *Taenia taeniaformis* et *Echinococcus multilocularis*. Ne pas utiliser chez les chatons âgés de moins de 4 semaines (53). Actif en dose unique de 5 mg/kg sur tous les cestodes *Cyclophyllidae* (notamment *Dipylidium, Taenia, Echinococcus*). Il peut être administré par voie orale, injectable ou spot-on. Très bonne tolérance.

L'epsiprantel est la deuxième isoquinolone cestocide approuvée aux USA. Il est efficace à la dose orale unique de 2,75 mg/kg chez le chat, contre *Dipylidium caninum, Taenia taeniaeformis, Taenia pisiformis* et *Taenia hydatigena.* Des doses plus élevées (200 mg/kg) ont bien été tolérées. La sécurité d'emploi chez les animaux gestants n'a pas été déterminée, et il ne doit pas être utilisé chez les chatons âgés de moins de 7 semaines (56).

Figure 27 - Structures organiques du praziquantel et de l'epsiprantel



Praziquantel Epsiprantel

d. Les sels de pipérazine

Ce sont des ascarifuges de longue date, à spectre étroit et efficacité inférieure aux molécules récentes. Ils agissent par action GABAmimétique, entraînant une paralysie flasque des ascarides, permettant ainsi leur excrétion dans les selles. Le blocage NM serait dû au blocage de l'ACh à la jonction NM. Chez les ascarides, la production d'acide succinique est également inhibée.

La posologie classique est de 200 mg/kg/jour pendant 3 jours. Ces sels peuvent irriter le tractus digestif et provoquer des vomissements ou diarrhées. En revanche ils peuvent être indiqués en cas d'ascaridoses massives des chatons, évitant un choc toxémique et allergique dû à la libération du contenu des ascarides dans l'intestin grêle (39). Pratiquement non toxiques, ils sont efficaces contre *Toxocara cati* et *Toxascaris leonina*. La pipérazine est administrée oralement à 45-65 mg/kg de pipérazine base, ou même 100-250 mg/kg comme on peut lire parfois dans la littérature (53).

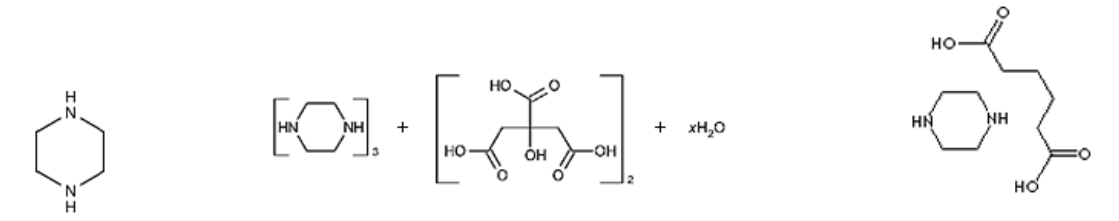
Pour traiter les ascarides, plusieurs dosages félins sont trouvés dans la littérature :

- 20-30 mg/kg PO en dose unique (75) ;
- 45-65 mg/kg PO, maximum 150 mg (76) ;
- 110 mg/kg PO (77).

Il est recommandé de retraiter 2-3 semaines après afin d'éliminer les parasites qui n'auraient pas été éliminés à leur stade larvaire (56). Inefficace si l'animal souffre d'hypomotilité intestinale, car les vers paralysés retrouvent alors leur pathogénicité avant d'être éliminés. Peut être administré à tout âge. Peu toxique, il n'y a aucun effet tératogène mis en évidence.

Huit tigreaux infestés par *Toxocara cati* et *Toxascaris leonina* ont reçu un dosage de 100 mg/kg d'adipate de pipérazine durant 3 jours ; la coprologie était négative après 5 jours (71).

Figure 28 - Structures organiques de la pipérazine et de ses sels



e. Le lévamisole et le pyrantel

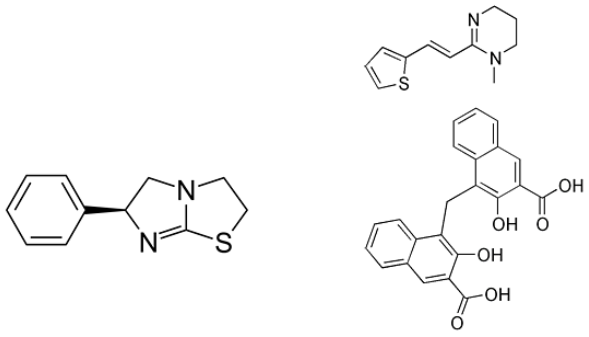
Ce sont des nématocides par effet cholinomimétique : ce sont des agonistes nicotiniques. Ils entraînent une paralysie spastique des nématodes. Le pyrantel n'étant pas absorbé par la muqueuse digestive, est restreint aux helminthes digestifs en dehors des phases de migration. Le lévamisole, absorbé par la muqueuse digestive, est actif sur de nombreux

nématodes digestifs, respiratoires, circulatoires et urinaires. Les deux sont totalement actifs sur les ascarides et ancylostomes.

Le pyrantel est efficace chez le chat pour traiter les 3 sortes de strongles (54) mais ne doit pas être utilisé chez les chatons de moins de 0,5 kg. Lors d'infestations de jeunes chats par des ascarides, le traitement devra être renouvelé toutes les 2 semaines jusqu'à l'âge de 3 mois (58). L'utilisation en cas de gestation ou d'allaitement ne pose pas de problème particulier. Le dosage chez le chat est de 20 mg/kg PO de molécule native. Deux lionceaux infestés par *Toxascaris leonina* avaient reçu un dosage de 10 mg/kg de pamoate de pyrantel en dose unique ; la coprologie était négative après 7 jours.

La posologie classique du lévamisole chez le chat est de 7,5 mg/kg (39).

Figure 29 - Structures organiques du lévamisole et du pamoate de pyrantel

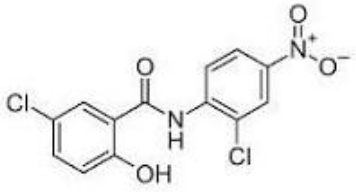


Lévamisole Pamoate de pyrantel

f. Le niclosamide

C'est un cestodicide spécifique, inhibant la chaîne respiratoire des cellules parasitaires (par inhibition de la phosphorylation oxydative) et arrêtant l'absorption du glucose par les cestodes. Il n'est pas absorbé par la muqueuse digestive et présente une excellente tolérance. Il est actif à la posologie de 125 mg/kg sur *Taenia sp.* mais insuffisant pour le genre *Dipylidium*. Il faut alors 150 à 200 mg/kg ce qui ne correspond pas toujours aux posologies préconisées par les spécialités vétérinaires. Une posologie de 500 mg/kg est nécessaire pour agir sur *Echinococcus*. Il est plutôt employé en combinaison avec un nématocide comme le lévamisole (39). Son utilisation en cas de gestation ou lactation de devrait pas poser de problème particulier.

Figure 30 - Structure organique du niclosamide

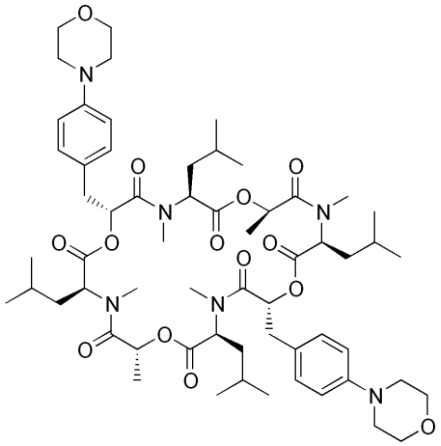


g. L'émodepside

C'est le premier depsipeptide cyclique approuvé contre les parasites animaux aux USA (53). Le produit atteint un récepteur présynaptique (la latrophiline) chez les nématodes, entraînant une paralysie flasque et la mort. Très efficace, toxicité faible à modérée chez les mammifères. La molécule peut interférer avec le développement fœtal. Il existe une solution spot-on (Profender®) pour les chats âgés de plus de 8 semaines et pesant plus de 0,5 kg.

Le Procox® avait également été testé sur des chatons infestés par *Toxocara cati* et *Ancylostoma tubaeforme*, et le dosage de 0,25 mg/kg d'émodepside avait été efficace (78).

Figure 31 - Structure générale de l'émodepside



2. Les médicaments utilisés

Les vermifuges disponibles pour le chat domestiques sont présentés ci-dessous (tableau 9).

Le tableau en annexe II présente les helminthes cibles de ces différents vermifuges.

Tableau 9 - Vermifuges pour chat domestique (58)

PRINCIPE(S) ACTIF(S)	NOM COMMERCIAL	FORME ET DOSAGE	POSOLOGIE CHEZ LE CHAT
NEMATODIFUGES et/ou NEMATOCIDES			
Pyrantel	STRONGID Chat	Pâte orale à 40 mg/g	20 mg/kg, (1 graduation/kg) en une seule administration
Pipérazine	ASCAPIPERAZINE (citrate)	Sirop à 60,3 mg/mL	90 mg/kg (1,5 mL/kg) 2 fois à 24h d'intervalle, renouveler 3 semaines après
	PLURIVERS (adipate)	Sirop à 11,5 mg/mL	80 mg/kg (7mL/kg) 2 fois à 24h d'intervalle, renouveler 3 semaines après
	OPOVERMIFUGE (citrate)	Solution buvable à 20 mg/mL	80-100 mg/kg (4-5 mL/kg) 2 fois à 12-24h d'intervalle, renouveler 3 sem. après
NEMATOCIDES et TENICIDES			
Emodepside (EDP) + Praziquantel (PZL)	PROFENDER	Solution spot-on à 21,4 mg/mL d'EDP et 85,8 mg/mL de PZL	Dose minimale et unique de 3 mg/kg d'EDP et 12 mg/kg de PZL (0,14 mL/kg)
Lévamisole (LVL) + Niclosamide (NCD)	STROMITEN Chats	Cps à 4 mg de LVL et 180 mg de NCD	1 cp par kg de poids
	VERMIFUGE CLEMENT Chats	Cps à 12,8 mg de LVL et 450 mg de NCD	1 cp pour 3,5 kg de poids en une seule administration
	GELMINTHE	Pâte à 2 g/100 mL de LVL et 30 g/100 mL de NCD	0,5 mL/kg
Mébendazole	TELKAN	Cps à 100 mg	- Ascaridioses : * chatons < 2 kg : ½ cp 2x/jour, 2 jours * chats > 2 kg : 1 cp 2x/jour, 2 jours - Ancylostomose, téniasis : idem mais 5j
	TELMIN KH		
Milbémycine(MBC) + Praziquantel (PZL)	MILBEMAX	Cps pour petits chats : 4 mg de MBC et 10 mg de PZL	Dose minimale recommandée de 2 mg/kg de MBC et 5 mg/kg de PZL, en une seule prise
		Cps pour chats : 16 mg de MBC et 40 mg de PZL	
Pyrantel (PYR) + Niclosamide (NCD)	ASCATENE	Cps à 28,94 mg de PYR et 400 mg de NCD	1 cp pour 4 kg de poids, en une seule prise
Pyrantel (PYR) + Praziquantel (PZL)	DRONTAL Chat	Cps à 80 mg de PYR et 20 mg de PZL	1 cp pour 4 kg de poids en une seule prise (20 mg/kg de PYR et 5 mg/kg de PZL)
Flubendazole	FLUBENOL	Pâte à 4,4 g/100 mL	22 mg/kg/jour, soit 1 mL de pâte pour 2 kg de poids en une prise par jour, pendant 2 jours (ascarides et ancylostomes) ou 3 jours (ténias)
Oxibendazole(OXB) + Niclosamide (NCD)	VITAMINTHE	Pâte à 30 mg/mL d'OXB et 240 mg/mL de NCD	0,5 mL de pâte par kg de poids, en une seule prise (soit 15 mg d'OXB et 120 mg de NCD par kg)
TENICIDES et TENIFUGES			
Praziquantel	PLATIVERS	Cps à 50 mg	5 mg/kg soit 1 cp pour 10 kg de poids, en une seule prise
	DRONCIT	Solution à 0,568 g/10 mL	1 mL/kg (soit 5 mg/kg de praziquantel)
ENDECTOCIDES			
Imidaclopride (IMI) + Moxidectine (MOX)	ADVOCATE Chats	Spot-on à 10 % d'IMI et 1 % de MOX	Dose minimale recommandée de 10 mg/kg d'IMI et 1 mg/kg de MOX (soit 0,1 mL de produit par kg), en une seule administration
Sélamectine	STRONGHOLD	Solution disponible à 6 dosages différents	6 mg/kg, en une seule prise

Tableau 10 - Autres vermifuges n'ayant pas d'AMM chez les félins (58 + questionnaire)

Principe(s) actif(s)	Nom commercial	Forme et dosage	Posologie chez l'animal de l'AMM
NEMATOCIDES			
Mébendazole	TELMIN	Pâte pour chevaux à 4g par seringue de 20 g	8 mg/kg en une seule prise, soit 1 seringue de 20 g pour un cheval de 600 kg
Pyrantel	STRONGID	Pâte pour chevaux à 152,3 mg/g	6,6 mg/kg en une seule prise, soit 1 applicateur de 26 g pour un cheval de 600 kg
Ivermectine	EQVALAN	Pâte pour chevaux à 18,7 mg/g	0,2 mg/kg en une seule prise, soit 1 seringue de 6,4 g pour un cheval de 600 kg
	IVOMEC	Solution injectable SC pour bovins, ovins ou porcins à 10 mg/mL	0,2 mg/kg, soit 1 mL pour 50 kg, en une seule prise
Doramectine	DECTOMAX	Solution injectable SC pour bovins et ovins à 10 mg/mL	0,2 mg/kg en une seule prise
Moxidectine	CYDECTINE	Solution buvable pour ovins à 0,1% (1 mg/mL)	0,2 mg/kg en une seule prise
Lévamisole	LEVAMISOLE	Solutions buvables à 3,75 % et 5 % pour bovins, ovins, porcins, volailles	Bovins, ovins, porcins : 7,5 mg/kg Volailles : 20 mg/kg
CESTODICIDE			
Praziquantel	CESTOCUR	Suspension buvable pour ovins à 25 mg/mL	3,75 mg/kg, soit 3 mL pour 20 kg de poids
CESTODICIDES et NEMATODICIDES			
Fenbendazole	PANACUR	Cps pour chiens à 500 mg	50 mg/kg/j pendant 3 jours, soit 1 cps/j pour un chien de 10 kg
		Suspension buvable pour équins et bovins à 10% (100 mg/mL)	7,5 mg/kg en une seule prise, soit 45 mL pour un cheval de 600 kg
		Pâte pour chevaux à 187,5 mg/g	7,5 mg/kg en une seule prise, soit 24 g de pâte pour un cheval de 600 kg
Ivermectine (IVR) + Praziquantel (PZL)	EQUIMAX	Gel oral pour chevaux, à 18,7 mg/g d'IVR et 140,3 mg/g de PZL	0,2 mg/kg d'IVR et 1,5 mg/kg de PZL, soit 6,42 g de pâte pour un cheval de 600 kg, en une seule prise
Fébantel	RINTAL	Suspension buvale pour bovins, ovins, caprins à 10% (100 mg/mL)	5 à 10 mg/kg selon l'espèce
Fébantel (FB) + Pyrantel (PYR) + Praziquantel (PZL)	DRONTAL P	Pâte pour chiens à 75 mg/mL de FB, 25 mg/mL de PYR et 25 mg/mL de PZL	1 graduation pour 5 kg de poids (soit 15 – 5 – 5 mg/kg)

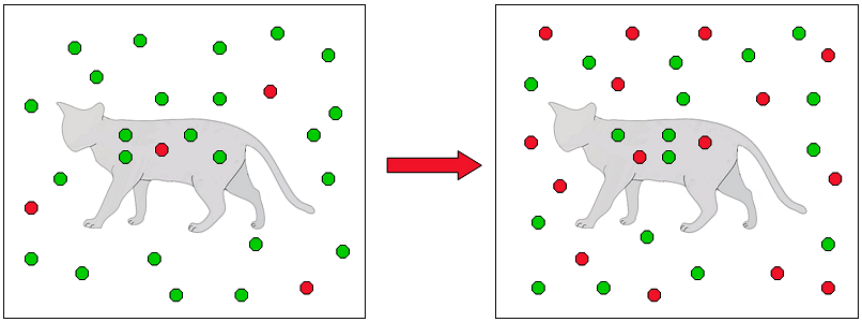
3. Le phénomène de chimiorésistance aux anthelminthiques

Une population chimio-résistante est définie comme étant une « population de parasites ayant génétiquement acquis la capacité de résister à des concentrations d'antiparasitaires habituellement mortelles pour des individus de la même espèce » (79). Les helminthes sont donc capables de s'adapter par mutation génétique transmissible à leur descendance. L'anthelminthique élimine alors les individus sensibles tout en préservant les individus résistants (figure 32).

Le terme de résilience est parfois employé par les vétérinaires pour décrire ce phénomène, mais il a un sens alors plus psychologique. Il s'agit plutôt de la capacité mentale à se remettre d'une situation difficile ou génératrice de stress.

Il est à noter qu'une inefficacité médicamenteuse observée lors d'une coprologie de contrôle post-traitement n'est pas forcément due à une chimiorésistance (52). Il peut également s'agir d'une interaction avec une autre molécule ou avec des conditions de santé qui diminuent l'efficacité du traitement, d'une infestation mixte non détectée, d'une immunodéficience du malade, d'une réinfection rapide à cause d'un environnement contaminé, d'un sous-dosage… S'agissant toutefois de la cause la plus fréquente d'inefficacité, il est important de s'intéresser à ce phénomène de chimiorésistance et aux moyens de le contourner.

Figure 32 - Pression de sélection d'un anthelminthique



La chimiorésistance est directement liée à la portion de parasites qui n'est pas exposée au traitement anthelminthique (« zone refuge ») : les œufs et larves dans l'environnement, les larves enkystées dans l'organisme ou en migration, les parasites présents sur les animaux non traités... Cette portion est donc composée à la fois de vers sensibles et de vers résistants. Les vers sensibles doivent y être majoritaires pour espérer une réversion vers la sensibilité par

brassage génétique. En théorie, le meilleur moyen serait de ne jamais traiter, mais comme c'est impossible pour des raisons sanitaires il faut trouver un bon compromis (52).

Plusieurs moyens peuvent permettre d'éviter la sélection de résistants.

Tout d'abord, ne pas traiter trop fréquemment. Le risque est maximal lorsque les intervalles de traitements sont voisins de la période prépatente du parasite (c'est-à-dire le temps qui s'écoule entre l'infestation par les larves et l'émission des premiers œufs), car chaque génération de parasites est alors soumise à un traitement (79).

Veiller à alterner les molécules à modes d'action différents, de meilleurs résultats étant obtenus avec des combinaisons de molécules à modes d'action différents.

Tenir compte de la rémanence parfois importante des molécules, comme les benzimidazolés et les avermectines (79), car dans ce cas les parasites se trouvent en contact prolongé avec la molécule. Ceci confère certes une grande efficacité antiparasitaire, mais augmente la pression de sélection pour la résistance.

S'assurer que le traitement a été pleinement efficace par des coprologies de contrôle quelques jours à quelques semaines plus tard.

Nettoyer l'environnement : retrait des selles chaque jour, nettoyage des abreuvoirs, désinfections physiques et chimiques.

Ne pas forcément traiter tous les animaux en même temps. En effet on considère que dans un certain effectif 20-30 % des animaux sont porteurs de 80 % des parasites à un temps donné (52). Les animaux à faible charge parasitaire ont un faible bénéfice à être traités, alors que le petit nombre d'œufs qu'ils produisent serait une importance source de « zone refuge ». Or si tous les animaux sont traités les seuls œufs émis seront alors des œufs de parasites résistants.

Ne pas traiter quand il y a une faible quantité de « zone refuge », c'est-à-dire durant les périodes de l'année où il fait trop froid, trop chaud ou trop humide pour le développement et la survie des œufs et larves dans l'environnement. La majorité des parasites étant concentrée sur les animaux, les traitements pendant ces périodes augmentent la sélection de résistants, car les œufs qui seront pondus ne seront plus du tout mêlés aux vers sensibles (52).

Faire attention aux sous-dosages : imaginons un parasite hétérozygote pour un gène de résistance. S'il reçoit un médicament sous-dosé cette résistance partielle peut survivre, cela va augmenter la probabilité d'accouplement de ces vers, donnant des vers homozygotes pour le gène de résistance donc une résistance totale (52). Les surdosages peuvent eux conduire à la sélection d'individus extrêmement résistants (79).

Eviter les stratégies consistant en traiter l'animal puis le faire déménager dans un box moins parasité pour amoindrir les risques de réinfection. Cela s'applique surtout aux ruminants mais il est important d'en comprendre le mécanisme : dans ce cas seuls les parasites résistants vont se retrouver dans le nouvel environnement, d'où un développement rapide de population résistante (52).

Ne surtout pas apporter de vers résistants de l'extérieur : ainsi une mise en quarantaine est-elle nécessaire pour chaque nouvel arrivant, avec un traitement à l'arrivée et une coprologie quelques semaines plus tard, devant être négative pour pouvoir le mêler aux autres animaux.

4. Les protocoles de vermifugation

a. Vermifugation préventive

Chez le chat domestique, les chatons doivent être vermifugés dès l'âge de 6 semaines, ceci tous les 15 jours jusqu'à l'âge de 2 mois. Puis la fréquence sera de 1 fois par mois jusqu'à l'âge de 6 mois. Enfin, un chat adulte sera vermifugé 2 à 4 fois par an selon ses habitudes de vie.

Pour les femelles gestantes ou allaitantes, il est nécessaire de vermifuger après les chaleurs, 15 jours après la mise bas, et tous les 15 jours en lactation jusqu'au sevrage des chatons.

Concernant les félins sauvages en captivité, la vermifugation préventive n'est pas de rigueur dans tous les parcs zoologiques. En effet certains vétérinaires ne vermifugent que lorsque les coprologies de contrôles se révèlent positives à un ou plusieurs parasites.

Les guépards sont une exception à cette règle. S'agissant d'une espèce très sensible aux parasitoses, tous les vétérinaires s'accordent pour leur vermifugation systématique toutes les 6 semaines en moyenne, que la coprologie revienne positive ou non.

b. Vermifugation curative chez les félins sauvages en captivité

La vermifugation curative a lieu chez des animaux dont la coprologie de contrôle revient positive. Le produit est alors choisi selon plusieurs critères.

Tout d'abord le(s) parasite(s) en cause, qui orientera le vétérinaire à utiliser un cestodicide, un nématocide ou bien une combinaison à large spectre.

L'espèce animale à traiter est également prise en compte. Par exemple, le guépard est une espèce très sensible aux parasitoses mais aussi aux traitements. Des cas de toxicité après traitement au praziquantel ainsi qu'à l'ivermectine ont été rapportés.

L'âge de l'animal à traiter également. La plupart des molécules ne s'administrent pas en-dessous d'un certain âge. Les formes spot-on peuvent être utilisées sur les tout petits qui peuvent encore être manipulés. Nous pouvons prendre également l'exemple des ascarides, qui apparaissent vers l'âge de 3 semaines : la vermifugation se fera d'abord de préférence avec un anthelminthique actif sur les larves en migration jusqu'à l'âge de 10-12 semaines, puis tous les anthelminthiques sont possibles jusqu'à 6 mois (39).

Le poids de l'animal oriente vers une forme galénique plutôt qu'une autre. Ainsi préfère-t-on administrer aux petits félins des médicaments destinés au chat domestique, et aux grands félins des médicaments pour bovins ou chevaux. Les formes injectables sont préférées quand l'animal est opéré pour raisons diverses, les pâtes orales et comprimés sont préférés pour les jeunes ou petits félins, et les spot-on ne s'utilisent que sur les jeunes que l'on peut manipuler.

L'état de gestation des femelles est également important. Des molécules sont dans ce cas formellement contre-indiquées, alors que d'autres sont simplement évitées en l'absence de données sûres.

Enfin l'historique de vermifugation est consulté, afin de respecter l'alternance des molécules.

Dans tous les cas, on préfèrera une administration unique à la nécessité de répéter les traitements. Cependant pour certains parasites les administrations répétées sont nécessaires (par exemple *Giardia*).

c. Exemples de protocoles de vermifugation dans différents parcs zoologiques – Comparaison avec les posologies théoriques

Quelques vétérinaires de parcs zoologiques ont accepté de faire partager leurs protocoles antiparasitaires. Il est important de noter qu'en absence de *consensus* chacun possède sa propre méthode.

Nous pourrons ainsi nous pencher sur les posologies employées dans deux cas distincts :

- concernant les médicaments à AMM chez le chat : nous pourrons appliquer l'équation d'extrapolation allométrique pour en déduire une posologie théorique, puis la comparer avec la posologie concrètement appliquée ;
- concernant les médicaments sans AMM féline : nous comparerons simplement avec les données trouvées dans la littérature.

La Ménagerie du Muséum d'Histoire Naturelle (France, 75)

« *Des coproscopies sont faites tous les 3 mois sur les adultes hors reproduction et plus souvent sur les animaux gestants et allaitants, ainsi que sur les jeunes félins. Une coprologie de contrôle est réalisée avant la vermifugation, puis 2 semaines après.*
Tous les protocoles sont adaptés pendant l'année en cours selon les résultats des coproscopies.
Toutes ces molécules ont une AMM chez la chatte gestante. Stronghold® pour-on n'est utilisé que sur les chats de Pallas et sur les jeunes car un contact est nécessaire ». (Dr Kohl, 2011)

Tableau 11 - Protocole 2011 concernant les grands Félins et adultes hors reproduction du MNHN (d'après Dr Kohl)

	Poids de chaque animal	JANVIER 2011		AVRIL 2011		JUILLET 2011		OCTOBRE 2011	
Panthères de Chine	1 ♂ de 70 kg	DRONTAL® 20/5 mg / kg / jour	17,5 cp	PANACUR® 10 % 50 mg / kg / jour – 3 jours	35 mL	MILBEMAX® 2/5 mg / kg / jour	9 cp	PANACUR® 10 % 50 mg / kg / jour – 3 jours	35 mL
	1 ♀ de 45 kg		11 cp		22,5 mL		6 cp		22,5 mL
Panthères des neiges	1 ♂de 35 kg		9 cp		17,5 mL		4,5 cp		17,5 mL
	1 ♀ de 30 kg		7,5 cp		15 mL		4 cp		15 mL
Panthères longibandes	1 ♂ de 20 kg		5 cp		10 mL		2,5 cp		10 mL
	1 ♀ de 15 kg		4 cp		7,5 mL		2 cp		7,5 mL
Chats de Pallas	1 ♂ de 4-5 kg		1 cp		2 mL		1 cp		2 mL
	1 ♀ de 3-4 kg		1 cp		1,5 mL		0,5 cp		1,5 mL

Le DRONTAL® est donc donné à la posologie destinée au chat domestique (1 comprimé pour 4 kg de poids) que ce soit chez les petits chats de Pallas ou chez les panthères de Chine. Ici la diminution du métabolisme chez les animaux de plus grande taille n'est donc pas prise en compte.

Calculons le nombre de comprimés à donner en prenant en compte ce facteur et en appliquant l'équation vue précédemment :

Panthère de Chine ♂

$TMB = 70 \times 70^{0,75} = 1694$

$Dose\ totale_{cible} = (80\ mg \times 1694) / 198$

$= 684\ mg$

Soit 8,5 comprimés au lieu de 17,5.

Panthère de Chine ♀

$TMB = 70 \times 45^{0,75} = 1216$

$Dose\ totale_{cible} = (80\ mg \times 1216) / 198$

$= 491\ mg$

Soit 6 comprimés au lieu de 11.

Panthère des neiges ♂

$TMB = 70 \times 35^{0,75} = 1007$

$Dose\ totale_{cible} = (80\ mg \times 1007) / 198$

$= 407\ mg$

Soit 5 comprimés au lieu de 9.

Panthère des neiges ♀

$TMB = 70 \times 30^{0,75} = 897$

$Dose\ totale_{cible} = (80\ mg \times 897) / 198$

$= 362\ mg$

Soit 4,5 comprimés au lieu de 7,5.

Le fenbendazole contenu dans PANACUR® n'a aucune recommandation de dosage pour le chat domestique. On sait juste que la posologie chez le cheval est de 7,5 mg/kg et chez le chien de 50 mg/kg. Ici, il est donc donné aux félins sauvages à la posologie canine.

Sachant que la FDA préconise aux USA un dosage de 10 mg/kg chez les grands félins (53), peut-être serait-il judicieux de diminuer le dosage destiné aux panthères du MNHN. La posologie de 50 mg/kg étant alors adaptée aux félins de petite taille puisque leur métabolisme est plus important.

Le MILBEMAX® utilisé est celui dosé à 16 mg de milbémycine et 40 mg de praziquantel. Calculons encore une fois le nombre de comprimés à donner en prenant en compte la diminution du métabolisme chez les grands animaux :

Panthère de Chine ♂

$Dose\ totale_{cible} = (8\ mg \times 1694) / 198$

$= 68\ mg$

Soit 4,5 comprimés au lieu de 9.

Panthère de Chine ♀

$Dose\ totale_{cible} = (8\ mg \times 1216) / 198$

$= 49\ mg$

Soit 3 comprimés au lieu de 6.

Panthère des neiges ♂

$Dose\ totale_{cible} = (8\ mg \times 1007) / 198$

$= 41\ mg$

Soit 2,5 comprimés au lieu de 4,5.

Panthère des neiges ♀

$Dose\ totale_{cible} = (8\ mg \times 897) / 198$

$= 36\ mg$

Soit 2,5 comprimés au lieu de 4.

Globalement la prise en compte du TMB pour des espèces présentant une grosse différence de poids serait très intéressante : donner 2 fois moins de comprimés serait moins contraignant pour l'animal, le risque d'apparition d'effets indésirables serait fortement diminué, et enfin l'économie réalisée par le zoo serait considérable.

Le Parc de Thoiry (France, 78)

« *Des coprologies de contrôle sont faites 2 fois par an pour tous les animaux, sauf pour les guépards très sensibles (toutes les 6 semaines) et les lions et tigres (2 à 4 fois par an).*
La vermifugation n'est pas systématique, elle ne se fait que si la coprologie de contrôle revient positive. A l'exception encore une fois des guépards, vermifugés systématiquement toutes les 6 semaines en alternant les molécules (une fois un benzimidazolé, une fois un autre).
Il n'y a généralement pas de coprologie de contrôle après les vermifugations, sauf s'il s'agit d'une infestation ayant entraîné des signes cliniques (alors 5 jours après la vermifugation). » (Dr Leclerc, 2012).

Tableau 12 - Les anthelminthiques utilisés au Parc de Thoiry (d'après Dr Leclerc)

Molécules utilisées	Nom commercial	Animaux traités	Posologie
Fenbendazole	PANACUR®	Petites espèces	40 mg/kg pendant 3 jours
		Grandes espèces	10 mg/kg pendant 3 jours
Fébantel	DRONTAL® P (fébantel, praziquantel, pyrantel) pour chiens	Toutes espèces	15 mg/kg en dose unique
	RINTAL® pour bovins, ovins, caprins		
Pyrantel	STRONGID® pour chats, pour chevaux, pour chiens	Toutes espèces	20 mg/kg en dose unique
Ivermectine	ORAMEC® solution orale pour ovins	Toutes espèces	0,2 mg/kg en dose unique
	IVOMEC® injectable pour chevaux		
Moxidectine	CYDECTINE® solution orale pour ovins	Toutes espèces	0,4 mg/kg en dose unique
Oxibendazole + Niclosamide	VITAMINTHE® pâte orale pour chats	Petites espèces	15 mg/kg et 120 mg/kg respectivement en dose unique
Lévamisole	LEVAMISOLE® solution buvable pour bovins, ovins, porcins, volailles	Guépards	5 mg/kg en dose unique

Le PANACUR® est ici donné à un dosage moindre que précédemment, qui correspond exactement aux recommandations de la FDA aux Etats-Unis. Ici on observe un rapport de 4 entre les dosages pour les petites et les grandes espèces, alors qu'on avait pu observer un rapport moyen de 2 dans l'étude précédente.

Le DRONTAL® P a une posologie chez le chien de 15 mg/kg de fébantel. Le RINTAL® (fébantel) a une posologie de 5 mg/kg chez les ovins, 7,5 mg/kg chez les bovins et 10 mg/kg chez les caprins. Le vétérinaire utilise cette molécule à 15 mg/kg pour les félins sauvages, c'est-à-dire une posologie canine.

Le STRONGID® a une posologie de 20 mg/kg chez le chat domestique, dose qui est utilisée ici pour traiter les félins sauvages. En revanche il n'est pas précisé si le vétérinaire diminue le dosage en mg/kg pour les grandes espèces (mais cela est le cas pour d'autres molécules).

L'ivermectine est donnée au même dosage de 0,2 mg/kg chez tous les animaux. En effet la molécule semble efficace à très faible dose, mais qu'il ne faut pas dépasser sous peine de voir une toxicité apparaître (ataxie).

La moxidectine est donnée à une posologie de 0,4 mg/kg, soit le double de la posologie recommandée pour les ovins dans CYDECTINE® et pour le chat domestique dans MILBEMAX®. Cependant l'AMM de ce dernier mentionne qu'il s'agit d'une dose minimale recommandée. De plus l'application de doses jusqu'à 10 fois la dose recommandée a été bien tolérée chez le chat (58).

Le VITAMINTHE® est utilisée à la posologie fabricant, soit 0,5 mL de pâte par kg de poids. Il existe 3 volumes de seringues selon le poids de l'animal à traiter, de 5 à 25 mL. Il n'est pas précisé non plus si le dosage est diminué chez les grandes espèces.

Le lévamisole est ici donné au dosage de 5 mg/kg. D'après les spécialités à usage du chat domestique contenant du lévamisole (STROMITEN®, VERMIFUGE CLEMENT®, GELMINTHE®), la dose recommandée chez le chat varie de 3,7 mg/kg à 10 mg/kg (58). Le dosage appliqué par le vétérinaire pour ses guépards se trouve bien dans cette fourchette.

Le Safari de Peaugres (France, 07)

Ce parc zoologique a employé deux vétérinaires différents entre 2011 et 2012, employant tous les deux une méthode différente.

« *Les guépards sont systématiquement traités toutes les 6 semaines. Pour les autres félins (lion, panthères et tigres), il y a une coprologie de contrôle tous les 3 mois. Si elle est positive le vermifuge est administré quelques jours à 2 semaines plus tard. Si elle est négative et que les animaux ne montrent aucun signe de parasitisme, ils ne sont pas vermifugés. Une coprologie de contrôle est effectuée 2 à 3 semaines après la vermifugation.*
Dans certaines situations les animaux ne sont pas vermifugés (femelle gestante, ou bien si une anesthésie générale est prochainement prévue, permettant une injection d'IVOMEC® en même temps…).
Trois anthelminthiques différents sont principalement utilisés : PANACUR®, TELMIN® et STRONGID®. » (Dr Sarran, 2011).

Tableau 13 - Les anthelminthiques utilisés au Safari de Peaugres en 2011 (Dr Sarran)

		TELMIN® pâte 3 jours	STRONGID® pâte 3 jours	PANACUR® pâte 7 jours	PANACUR® cps à 500 mg	PANACUR® pâte 3 jours
Lions (150 à 200 kg)	♂	1 seringue	1 seringue	/	/	1 seringue (= 600 kg de CV)
	♀	¾ de seringue	¾ de seringue	/	/	¾ de seringue (= 450 kg de CV)
Panthères (40 kg)	♂	½ seringue	½ seringue	/	/	2 graduations (= 200 kg de CV)
	♀	½ seringue	½ seringue	/	/	2 graduations (= 200 kg de CV)
Tigres (150 à 300 kg)	♂	1,5 seringue	1 seringue	/	/	1,5 seringue (= 900 kg de CV)
	♀	1 seringue	1 seringue	/	/	1 seringue (= 600 kg de CV)
	♀	NON car gestante	1 seringue	/	/	1 seringue (= 600 kg de CV)
Guépards (30 à 40 kg)	n = 6 (40 kg)	/	1 dose pour 150 kg de CV	1 dose pour 300 kg de CV	4 cp	1 graduation (= 100 kg de CV)
	n = 7 (30 kg)	/	1 dose pour 75 kg de CV	1 dose pour 200 kg de CV	3 cp	1 graduation (= 100 kg de CV)
	n = 2 (15 kg)	/	/	1 dose pour 150 kg de CV	1,5 cp	½ graduation (= 50 kg de CV)

Les quantités de TELMIN®, STRONGID® et PANACUR® 3 jours (pour les helminthiases) utilisées selon le poids correspondent à environ 22 mg/kg/jour (1 seringue pour 200 kg de poids félin).

Le PANACUR® 7 jours, utilisé en cas de giardiose chez les guépards, correspond à une dose d'environ 55 mg/kg/jour. Le PANACUR® comprimés correspond à un dosage de 50 mg/kg/jour. Ces dosages sont supérieurs aux recommandations de la FDA, ce qui n'a aucune conséquence sanitaire, mais plutôt économique.

En 2012 le Dr Chenet a remplacé sa consœur et a adopté un autre protocole :
« *Les guépards sont vermifugés toutes les 6 semaines systématiquement. Concernant les autres félins, il les vermifuge systématiquement 3-4 fois par an, peu importe le résultat des coprologies. De nombreux anthelminthiques sont ainsi utilisés en plus des 3 molécules employés en cas de coprologie positive.* » (Dr Chenet, 2012).

Malheureusement je n'ai pas eu la possibilité d'obtenir les molécules utilisées par ce vétérinaire.

Le zoo d'Amnéville (France, 57)

« *Il n'existe pas de réel protocole antiparasitaire au sein du parc. Des coprologies de contrôle sont faites régulièrement mais sans véritable « planning » : environ tous les 3 mois chez les guépards car il s'agit d'une espèce visiblement sensible, alors que les lions ou certains tigres, qui ne sont parasités que très rarement voire jamais, sont contrôlés tous les 6 mois environ.*

Un large panel de médicaments est disponible pour traiter les parasitoses rencontrées. Ici aussi les animaux dont la coprologie est revenue négative ne sont pas traités en prévention : on ne vermifuge que quand c'est nécessaire. Certains animaux ne sont donc jamais traités : leur enclos est toujours propre, la viande qui leur est donnée est toujours congelée puis décongelée.

Les molécules les plus utilisées sont l'ivermectine, la doramectine, le pamoate de pyrantel et le fenbendazole.

Concernant les anti-protozoaires, c'est très rare mais si cela arrivait on utiliserait du métronidazole (Flagyl®) à 50 mg/kg en 2 prises. En cas de coccidiose on choisirait le toltrazuril (Baycox®) à 20 mg/kg mais il faudrait d'abord tester sur un seul animal. » (Dr Maillot, 2011).

Tableau 14 - Les anthelminthiques utilisés au zoo d'Amnéville (d'après Dr Maillot)

Molécule(s)	Nom commercial	Animaux traités	Posologie
Ivermectine	IVOMEC® injectable bovins et ovins	Tous les félins	0,2 mg/kg
	EQUVALAN® pâte chevaux		
Doramectine	DECTOMAX® injectable bovins et ovins	Tous les félins	0,2 mg/kg
Fenbendazole	PANACUR® pâte chevaux	Tous les félins	20 à 30 mg/kg/jour pendant 2 à 3 jours
Pyrantel	STRONGID® pâte chevaux /chats	Tous les félins	Environ 20 mg/kg
Oxibendazole + Niclosamide	VITAMINTHE® pâte chats	Bébés félins	0,5 mL/kg soit 2 graduations/kg avec la seringue de 5 mL
Flubendazole	FLUBENOL® pâte chiens/chats	Petits félins	Environ 20 mg/kg/jour, 3 jours consécutifs
Praziquantel	DRONCIT® injectable chiens/chats	Sur animaux endormis	5 mg/kg en IM et 10 mg/kg en SC
Praziquantel	CESTOCUR® suspension orale ovins	Petits félins	20 mg/kg
		Grands félins	10 mg/kg
Pyrantel + Praziquantel	DRONTAL® comprimés chats	Petits félins	1 cp pour 4 kg de poids

L'ivermectine est bien mais ici jugée peu efficace contre *Toxascaris leonina*. Elle est peu utilisée par voie orale ; le coefficient de sécurité étant faible il faut connaître le poids exact des animaux, ce qui n'est possible qu'en les anesthésiant. Mieux vaut donc utiliser la voie injectable lorsque c'est possible. Le vétérinaire a déjà utilisé l'ivermectine injectable lors d'une infestation très importante chez ses guépards qui présentaient d'importants vomissements : ils allaient mieux le lendemain, et la vermifugation fut achevée avec un autre produit. Certains vétérinaires ont cependant noté une apathie chez les guépards après l'injection d'Ivomec® et avec Equvalan® pâte.

La doramectine est un équivalent de l'ivermectine, à même spectre, même AMM et même dosage.

Le fenbendazole est ici employé à une posologie moyenne de 20-30 mg/kg/jour, soit environ 1 seringue pour un lion de 200kg. Le dosage est ajusté selon le degré d'infestation, le nombre d'animaux à vermifuger, et en arrondissant pour des raisons pratiques de graduation de seringue. Comme tous les benzimidazolés il est plus efficace employé sur quelques jours plutôt qu'en dose unique, et il est bien de recommencer 2 semaines après. On l'utilise 7 jours lorsque la coprologie est positive à *Giardia*, et 3 jours quand elle est positive à un helminthe.

Le pyrantel s'emploie à 20-22 mg/kg en 1 prise et il est également bon de recommencer 2 semaines plus tard. On utilise la pâte pour chevaux ou pour chats selon le poids de l'animal à traiter.

Sur les bébés félins on utilise des produits doux comme Vitaminthe® ou le pamoate de pyrantel.

Le flubendazole était auparavant administré sous forme de poudre sur la viande mais en jetant la viande du produit était perdu. Il se présente maintenant sous forme de pâte pour chiens et chats. Il n'est utilisé ici que sur les petits félins, 3 jours consécutifs.

Droncit® et Cestocur® (praziquantel) sont des ténicides utilisés plutôt en prévention.

Drontal® n'est utilisé que sur les petits félins car sinon il faudrait beaucoup trop de comprimés. Il y a également une pâte orale pour chiens mais ferait là aussi trop de seringues.

DISCUSSION GENERALE

Ce travail de collecte de données de certains parcs zoologiques et de mise en regard avec la littérature nous amène à considérer l'importance d'une harmonisation de l'approche thérapeutique chez les Félidés en captivité.

Evaluation de la plus-value des modèles d'extrapolation dans la pratique vétérinaire

Finalement l'extrapolation allométrique n'était jamais utilisée dans les parcs zoologiques qui ont accepté de répondre dans le cadre de cette étude. Les médicaments et les posologies employées se transmettent de bouche à oreille entre les vétérinaires, de la même manière que les cas de toxicité sont notifiés entre eux.

Il est vrai que l'on ne peut pas comparer des espèces issues de familles différentes entre elles. Par exemple, l'absorption se fait de manière différente chez un herbivore tel que le cheval et un carnivore qu'est le félin. De même, les herbivores tirent leur énergie de la fermentation, alors que les carnivores la tirent directement des aliments qu'ils ingèrent. Il faut également prendre en compte les espèces de parasites que l'on veut traiter, qui sont différentes selon l'espèce animale. Les résultats peuvent donc être différents en utilisant un médicament sur un animal autre que celui de l'AMM. Sans oublier tous les mécanismes enzymatiques différant d'une famille animale à l'autre. De manière générale, la pharmacocinétique d'un médicament sera très différente entre deux familles animales, on ne peut donc pas extrapoler en se basant uniquement sur la taille de l'animal.

En revanche, l'extrapolation allométrique simple, basée uniquement sur le poids, peut être appliquée pour les molécules dont une posologie est recommandée chez le chat domestique. En effet, s'agissant de la même famille animale que sont les Félidés, il n'y a pas de différence pharmacocinétique majeure entre le chat domestique et les grands félins. Cette extrapolation a d'ailleurs été testée sur les félins d'un zoo brésilien comme nous l'avons vu au tout début de cette étude. Celle-ci avait très bien fonctionné d'après les résultats des coprologies de contrôle. En France certains vétérinaires de zoos appliquent ce principe, bien que de façon imprécise, en diminuant la dose administrée aux grands félins.

Mais alors comment procéder pour les molécules étudiées seulement chez des familles animales différentes ? Les modèles d'extrapolation utilisées pour l'homme dans le cadre de la première administration d'un médicament chez lui sont ici inapplicables. En effet, étudier la

pharmacodynamie et pharmacocinétique de chaque espèce coûterait beaucoup trop cher par rapport au faible nombre d'animaux concernés, et les multiples prises de sang nécessaires à ces études ne sont pas envisageables avec ces animaux. Par conséquent, il faut se contenter des données empiriques prises dans la littérature, ainsi que des expériences des confrères, que ce soit en termes d'efficacité ou de toxicité.

Recommandations vis-à-vis des traitements rencontrés et des expériences rapportées par les vétérinaires

Il apparaît que l'une des molécules les plus employées dans les parcs zoologiques est le fenbendazole, molécule par ailleurs recommandée par la FDA aux Etats-Unis dans le traitement de félins sauvages. Cette molécule possède un large spectre et une grande marge de sécurité, tout en pouvant être utilisée chez les femelles gestantes. Une autre molécule appréciée des vétérinaires est l'ivermectine, qui semble très efficace même si sa marge de sécurité est faible et si son emploi nécessite une anesthésie préalable.

Mais de bonnes molécules ne suffisent pas, il faut les utiliser à bon escient afin d'éviter de créer des chimiorésistances. Ce problème est peut-être le plus important dans l'emploi des vermifuges. Pour le contourner plusieurs stratégies existent, notamment l'alternance des molécules (principe bien connu des vétérinaires) ou traiter aussi peu que possible dans l'année pour ne pas préserver que des parasites résistants. Les vétérinaires qui ne vermifugent pas de manière préventive, souvent pour des raisons économiques, permettent donc d'éviter la sélection de résistants inutilement.

Une espèce animale en particulier requiert notre attention : le guépard, qui exige beaucoup de précautions. Ces animaux sont très sensibles aux parasites mais aussi aux traitements. Une explication, donnée par Dr Chenet, serait leur tendance à développer des insuffisances rénales assez facilement d'où un moindre métabolisme des médicaments. Il faudra donc veiller à ne pas surdoser les vermifuges.

Enfin, il est généralement préférable d'utiliser des médicaments à AMM destinée au chat domestique, puisqu'il est alors possible d'appliquer l'extrapolation allométrique. Mais cela pose un problème d'ordre économique : un chat recevra un seul comprimé d'un médicament donné alors qu'un tigre devra en recevoir beaucoup plus. Pour cela les formes destinées aux chevaux sont souvent préférées. Pourtant, certains vétérinaires ne prennent pas du tout en compte la taille des animaux et utilisent donc beaucoup plus de substance médicamenteuse qu'ils ne devraient.

L'harmonisation des pratiques vétérinaires en parc zoologique, une perspective d'avenir

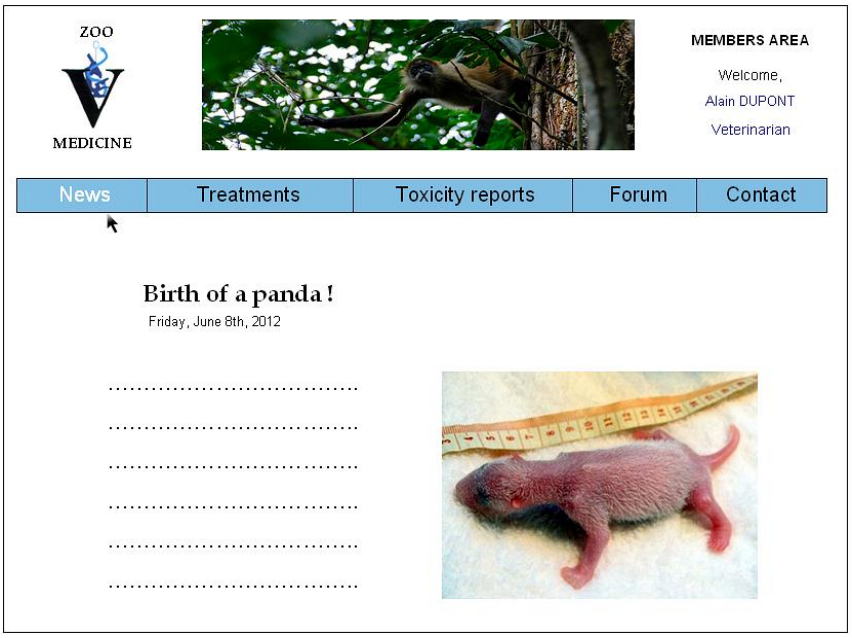
Finalement il n'existe aucun consensus concernant les félins sauvages, les vétérinaires ne peuvent s'appuyer que sur des données littéraires éparpillées dans de nombreux ouvrages (que personne n'a su me citer) et sur les posologies appliquées par leurs confrères (ces posologies étant au final différentes d'un vétérinaire à l'autre).

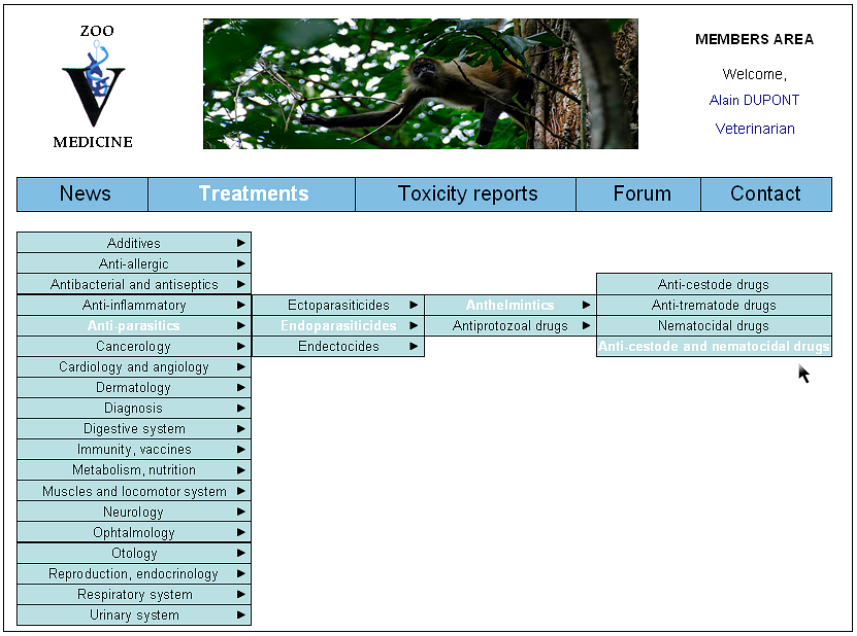
De la même manière les cas de toxicité médicamenteuse ne sont apparemment pas connus de tous les vétérinaires. Deux exemples sont les cas de toxicité de l'ivermectine et du praziquantel chez des guépards, qui n'étaient pas connus de tous.

Par conséquent, il serait intéressant de créer une source unique de protocoles à l'usage des vétérinaires de parcs zoologiques. Un site internet serait très approprié, les vétérinaires pourraient s'y enregistrer et y ajouter leurs connaissances et suggestions, ainsi que transmettre leurs cas de toxicité médicamenteuse. Nous pouvons imaginer une première série d'onglets présentant des classes pharmacologiques (exemple : « *Anthelmintics* »), puis des ordres animaliers (exemple : « *Carnivores* »), puis des familles animales (exemple : « *Felids* »). Ce site permettrait également de répertorier les cas de toxicité rencontrés par les vétérinaires dans leur pratique de tous les jours.

La figure 33 est une esquisse de ce à quoi ce site pourrait ressembler.

Figure 33 - Esquisses d'un éventuel site Internet répertoriant les protocoles utilisés en pratique et les cas de toxicité médicamenteuse





CONCLUSION

La gestion sanitaire des félins en captivité est essentielle pour deux raisons : pour préserver la santé de l'animal mais aussi celle de l'Homme. En effet la plupart des maladies félines lui sont transmissibles : ce sont des zoonoses. Le personnel animalier ainsi que le public doivent donc être assurés de la bonne santé des animaux pour ne pas risquer de s'infester eux-mêmes.

Les traitements préventifs et curatifs des parasitoses digestives font partie de cette gestion sanitaire. Malheureusement aucun médicament n'a d'AMM chez les espèces félines en dehors du chat domestique. Les vétérinaires utilisent donc des médicaments destinés à d'autres espèces, après avoir extrapolé la dose optimale chez l'espèce de référence.

Nous avons présenté les différentes molécules et posologies employées dans quelques parcs zoologiques. Ainsi avons-nous appris qu'une grande partie des traitements administrés aux félins sauvages sont des médicaments en fait destinés au chat domestique, au chien, au cheval, à l'homme, etc.

Pour les médicaments possédant une AMM chez le chat domestique, l'extrapolation allométrique, bien que n'étant actuellement pas utilisée dans les parcs, apporterait un véritable plus pour le choix des dosages. Elle permettrait d'une part une grande économie pour les zoos de par l'administration de moindre substance, et permettrait d'autre part d'éviter des surdosages chez les grands animaux car l'extrapolation ne doit jamais être linéaire quand il y a une trop grosse différence de poids.

Concernant les médicaments sans AMM pour le chat domestique, seules des données empiriques peuvent être utilisées. Malheureusement celles-ci sont éparpillées entre plusieurs ouvrages, articles et constatations orales de vétérinaires.

Puisqu'il n'existe actuellement aucun consensus, il serait judicieux de réunir sur un seul document un maximum de protocoles appliqués dans les parcs zoologiques, que ce soit en France ou ailleurs, afin de bénéficier d'un maximum d'expériences. Les notifications de toxicité médicamenteuse seraient également regroupées sur ce document.

C’est ainsi que l’idée du site Internet serait à développer, car il permettrait une centralisation européenne voire mondiale de toutes ces données.

En attendant la création d’un tel site, j’ai eu l’ambition de réunir dans ce travail un maximum de protocoles. Je n’ai eu malheureusement que peu de réponses : en moyenne 20 % des parcs zoologiques contactés ont accepté de me faire part de leur expérience.

En attendant, nous souhaitons que cet ouvrage facilite le travail des vétérinaires qui doivent choisir des traitements appropriés en l’absence de consensus.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. SHARMA V., MCNEILL J. H., *To scale or not to scale* : *the principles of dose extrapolation. British Journal of Pharmacology*, 157 : 907-921, 2009.

2. VALDES S. A. C., *Uso de extrapolacão metabólica em terapêutica antiparasitária em felídeos selvagens mantidos em cativeiro - Relato de caso. Clinica Veterinaria*, 15(84) : 66-68, 2010.

3. MAHMOOD I., *Application of allometric principles for the prediction of pharmacokinetics in human and veterinary drug development*. *Advanced Drug Delivery Review*, 59 (11) : 1177-1192, 2007.

4. HUNTER H. P., ISAZA R., *Concepts and issues with interespecies scaling in zoological pharmacology*. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 39(4) : 517-526, 2008.

5. PACHALY J. R., *Terapêutica por extrapolação alométrica*. In : CUBAS Z. S., SILVA J. C. R., CATAO-DIAS J. L., *Tratado de animais selvagens – medicina veterinária*. São Paulo, Editora Roca Ltda, 1215-1223, 2006.

6. PACHALY J. R., BRITO H. F. V., *Emprego do método de extrapolacão alométrica no cálculo de protocolos posológicos para animais selvagens. A hora veterinária, Porto Alegre*, 10 (118) : p59-65, 2000.

7. SEDWICK C. J., POKRAS M. A., *Extrapolating rational drugs doses and treatment periods by allometric scaling. American animal hospitals association's 55th annual meeting*, p156-161, 1988.

8. HAINSWORTH F. R., *Animal physiology adaptations in function*. Massachusetts, Addison-Wesley Publishing Co, 669 p., 1981.

9. SEDWICK C. J., 1988, *Anesthetic and chemical restraint techniques for zoo animals and wildlife. American animal hospitals association's 55th annual meeting*, p162-166, 1988.

10. CLARK B., SMITH D. A., *Pharmacokinetics and toxicity testing*. *Critical Reviews in Toxicology*, 12 : 343-385, 1984.

11. FENG M. R., LOU X., BROWN R. R. *et al*, *Allometric pharmacokinetic scaling : towards the prediction of human oral pharmacokinetics. Pharmaceutical Research*, 17 : 410-417, 2000.

12. SINHA V. K., DE BUCK S. S., FENU L. A. *et al., Predicting oral clearance in humans : how close can we get with allometry ? Clinical Pharmacokinetics*, 47 : 35-45, 2008.

13. LIN J. H., *Applications and limitations of interspecies scaling and in vitro extrapolation in pharmacokinetics*. *Drug Metabolism and Disposition*, 26 : 1202-1212, 1998.

14. BLEASBY K., CASTLE J. C., CHENG C *et al., Expression profiles of 50 xenobiotics transporter genes in humans and pre-clinical species : a resource for investigations into drug disposition*. *Xenobiotica*, 36 : 963-988, 2006.

15. REIGNER B. G, BLESCH K. S., *Estimating the starting dose for entry into humans : principles and practice*. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 57 : 835-845, 2002.

16. FDA, *Guidance for Industry : Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Adult Healthy Volunteer. US Food and Drug Administration*, Rockville, 2005.

17. RENNEN M. A. J., HAKKERT B. C., STEVENSON H. *et al., Data-based derived values for the inter-species extrapolation, a quantitative analysis of historical toxicity data. Comments on Toxicology*, 7 : 423–436, 2001.

18. MAHMOOD I., BALIAN J. D., *Interspecies scaling : predicting pharmacokinetic parameters of antiepileptic drugs in humans from animals with special emphasis on clearance. Journal of Pharmaceutical Sciences*, 85 : 411-414, 1996.

19. LAVE T, DUPIN S., SCHMITT C. *et al, Integration of in vitro data into allometric scaling to predict hepatic metabolic clearance in man : application to 10 extensively metabolized drugs. Journal of Pharmaceutical Sciences*, 86 : 584-590, 1997.

20. WAJIMA T., FUKUMURA K., YANO Y. *et al., Prediction of human clearance from animal data and molecular structural parameters using multivariate regression analysis. Journal of Pharmaceutical Sciences*, 91 : p2489-2499, 2002.

21. JONES H. M., PARROTT N., JORGA K. *et al, A novel strategy for physiologically based prédictions of human pharmacokinetics. Clinical Pharmacokinetics*, 45 : 511-542, 2006.

22. BLACKWELL B., MARTZ B. L., *For the first time in man. Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 13 : 812-826, 1972.

23. WOZENCRAFT W.C. – *Order Carnivora*. *Mammal Species of the World*, WILSON D.E. and REEDER D.M., 3e édition, Baltimore, Johns Hopkins University Press, ISBN 9780801882210, 532-628, 2005.

24. FRATTINI S., BRETON G., *Le Parc des Félins*. 2e édition, Toulouse, Milan Jeunesse, 32 p., 2011.

25. KLEVANSKY R. - *Les grands félins*. 1e édition, Paris, La Gerboise, ISBN 2743415452, 61 p., 2000.

26. RODIER V. - *Alimentation des grands félins sauvages en captivité : extrapolation à partir du régime alimentaire en milieu naturel*. Thèse Vétérinaire, Alfort, 156 p., 2008.

27. Site internet du WWF [http://www.wwf.be/fr/], consulté le 16 septembre 2011.

28. MARION R., *Larousse des Félins*. 1e édition, Paris, Larousse, ISBN 2035604532, 223 p., 2005.

29. BOUZICK M., *Le chat deviendrait-il une espèce sociale ?*. Thèse Vétérinaire, Alfort, 125 p., 2007.

30. KLOS H.G. and LANG E.M., *Handbook of Zoo Medicine*. 2e édition, Van Nostrand Reinhold, ISBN 9780442213671, 453 p., 1982.

31. MACDONALD D., *The new encyclopedia of Mammals*. 1e édition, Oxfort University Press, ISBN 0198508239, 930 p., 2001.

32. Site internet de l'IUCN [http://www.iucn.org/fr/], consulté le 12 septembre 2011.

33. Site internet de la Liste rouge de l'IUCN [http://www.iucnredlist.org/], consulté le 12 septembre 2011.

34. Site internet de la CITES [http://www.cites.org/fra/index.php], consulté le 12 septembre 2011.

35. Annexes de la CITES [http://www.cites.org/fra/app/f-appendices.pdf], consulté le 12 septembre 2011.

36. Enquête de 2011 sur les zoos de l'Union Européenne [http://www.bornfree.org.uk/zooreports/Francefr/pages/BFF_EZR_FRANCE_FINALfr.pdf], consulté le 12 septembre 2011.

37. Site internet de l'EAZA [http://www.eaza.net/activities/cp/Pages/EEPs.aspx], consulté le 13 octobre 2011.

38. EAZA, *Minimum Standards for the Accommodation and Care of Animals in Zoos and Aquaria*, 21 p., 2008.

39. BEUGNET F., BOURDOISEAU G., DANG H., *Abrégé de Parasitologie Clinique des Carnivores Domestiques*. *Parasitoses digestives*. 1e édition, Auxon, Kalianxis, ISBN 2915758018, 266 p., 2004.

40. GUILLEMOT P., VANDAELE E., *L'arrêt Riaucourt et ses effets*. Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France, tome 162, n°2 : 171-180, 2009.

41. Site internet de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon [http://www2.vet-lyon.fr/etu/DPN/dermatoses/indexparasitoses.html], consulté le 2 octobre 2011.

42. EUZEBY J., *Grand dictionnaire illustré de parasitologie médicale et vétérinaire*. 1e édition, Paris, Editions médicales internationales, ISBN 9782743010447, 818 p., 2008.

43. RAVEN P. H., JOHNSON G. B., MASON K. A. *et al.*, *Biologie*. 2e édition, Bruxelles, De Boeck, ISBN 9782804163051, 1406 p., 2011.

44. BUSSIERAS J., CHERMETTE R., *Protozoologie vétérinaire*. 1ère édition, Maisons-Alfort, Service de Parasitologie de l'Ecole Nationale Vétérinaire, ISBN 2900793025, 186 p., 1992.

45. BUSSIERAS J., CHERMETTE R., *Helminthologie vétérinaire*. 2e édition, Maisons-Alfort, Service de Parasitologie de l'Ecole Nationale Vétérinaire, ISBN 2900793041, 299 p., 1995.

46. ANDERSON R. C., CHABAUD A. G., WILLMOTT S., *Keys to the Nematode Parasites of Vertebrates*. CABI Publishing, ISBN 9781845935726, 266 p., 2009.

47. LLOYD C., STIDWORTHY M. F. *Acute disseminated toxoplasmosis in a juvenile cheetah (Acinonyx jubatus). Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 38(3) : 475-478, 2007.

48. ALERTE V., *Prévalence de Toxoplasma gondii sur les animaux d'un parc zoologique (Amneville) : séroprévalence et isolement du parasite*. Thèse Vétérinaire, Toulouse, 130 p., 2008.

49. SHIMADA A., MURAKI Y., AWAKURA T. *et al.*, *Necrotic colitis associated with Entamoeba histolytica infection in a cat. Journal of Comparative Pathology*, 106(2) : 195-*199, 1992.*

50. NEDELEC A., *Mémobio : site internet d'aide à la réalisation et l'interprétation des analyses de biologie médicale*. Thèse de Pharmacie, Cannes, 26 p., 2008.

51. VILLENEUVE A., *Les zoonoses parasitaires*. 1e édition, Québec, Les Presses de l'Université de Montréal, ISBN 2760618633, 499 p., 2003.

52. ELSHEIKHA H. M., KHAN N. A., *Essentials of Veterinary Parasitology*. *Caister Norfolk, Academic Press*, ISBN 9781904455790, 221 p., 2011.

53. BOWMAN D., *Georgis' parasitology for veterinarians*. 9e édition, ISBN 9781416044123., 2009.

54. AUGUST J., *Consultations in feline internal medicine*. 5e édition, St Louis, Saunders, ISBN 9780721604237, 771 p., 2006.

55. BOWMAN D., HENDRIX C., LINDSAY D. *et al*, *Feline clinical parasitology*. 1ère édition, Iowa State University Press, ISBN 0813803330, 469 p., 2002.

56. PLUMB D. C., *Plumb's veterinary drug handbook*. 6e édition, Stockolm, PharmaVet Inc, ISBN 9780813810973, 1120 p., 2008.

57. TAMS T. R., *How I treat… Giardia. The North American Veterinary Conference*, 373-374, 2003.

58. PETIT S., *Dictionnaire des médicaments vétérinaires et des produits de santé animale commercialisés en France*. 16e édition, Maisons-Alfort, Editions du Point Vétérinaire, ISBN 9782863263013, 2074 p., 2011.

59. *European Agency for the Evaluation of Medicinal Products*, Rapport sur le toltrazuril. 1998.

60. Site internet de Bayer HealthCare [http://www.baycox.es/17/Mode_of_Action.htm], consulté le 13 mai 2012.

61. PETRY G., KRUEDEWAGEN E., KAMPKOETTER A. *et al, Efficacy of Emodepside/Toltrazuril suspension (Procox® oral suspension for dogs) against mixed experimental Isospora felis / Isospora rivolta infection in cats. Parasitology Research*, 109 : 29-36, 2011.

62. KART A., BILGILI A., *Ionophore Antibiotics: Toxicity, Mode of Action and Neurotoxic Aspect of Carboxylic Ionophores. Journal of Animal and Veterinary Advances*, 7(6) : 748-751, 2008.

63. MOSALLANEJAD B., MALMASI A., MOHEBALI M. *et al, Inhibitory effects of Clindamycin on shedding of Toxoplasma gondii oocyst and its comparison with Monensin in kitten. Archives of Razi Institute*, 61(1) : 35-41, 2006.

64. FOX L. M., SARAVOLATZ L. D., *Nitazoxanide : A New Thiazolide Antiparasitic Agent. Clinical Infectious Diseases*, 40(8) : 1173-1180, 2005.

65. BARR S. C., JAMROSZ G. F., HORNBUCKLE W. E. *et al., Use of paromomycin for treatment of cryptosporidiosis in a cat*. JAVMA, 205(12) : 1742-1743, 1994.

66. BLAGBURN, *Current recognition, control and prevention of protozoan parasites affecting dogs and cats*. Western veterinary conference, 2003.

67. TAMS T. R., *Giardiasis, Clostridium perfringens enterotoxicosis and cryptosporidiosis. Atlantic coast veterinary conference*, 2003.

68. DUBEY J. P., *Toxoplasmosis of Animals and Humans*. 2e édition, *CRC Press*, ISBN 9781420092363, 313 p., 2010.

69. KUMAR A., SINGLA L. D., SINGLA N. *et al., Management of Piperazine Resistant Toxocariosis with Ivermectin in Lions (Panthera leo). Journal of Parasitic Diseases*, 29(2) : 156-160, 2005.

70. MEREDITH A. L., BEASEY A., *Ivermectin treatment of ascarids in captive cheetahs (Acinonyx jubatus). Veterinary Record*, 129 (11) : 241-242, 1991.

71. SINGH P., GUPTA M. P., SINGLA L. D. *et al., Prevalence and chemotherapy of gastrointestinal helminthic infections in wild carnivores in Mahendra Choudhury Zoological Park, Punjab. Journal of Veterinary Parasitology,* 20(1) : 17-23, 2006.

72. TANWAR R. K., SINGH A. P., FAKHRUDDIN *et al, Doramectin as treatment for gastrointestinal roundworms in tigers. Veterinary practitioner,* 3(1) : 74, 2002.

73. AVAPAL R. S., SANGWAN V., KUMAR A., *Clinical efficacy of fenbendazole against gastrointestinal parasites in lions (Panthera leo). Veterinary practitioner*, 3(2) : 184-185, 2002.

74. PARENT R, *Déparasitage interne des lions de cirque à l'aide du Fenbendazole Bolus 750*. Bulletin Mensuel de la Société Vétérinaire Pratique de France, 65(8) : 623-629, 1981.

75. DAVIS L. E., *Handbook of Small Animal Therapeutics*. New York, Churchill Livingstone, ISBN 9780443082948, 718 p., 1985.

76. CORNELIUS, ROBERSON, *Treatment of gastrointestinal parasitism*. *Current Veterinary Therapy IX*, Philadelphie, ISBN 9780721615004, p921-924, 1986.

77. CHIAPELLA A. M., *Diseases of the Small Intestine*. *Handbook of Small Animal Practice*, New York, ISBN 9780443084591, p395-420.

78. PETRY G., KRUEDEWAGEN E., BACH T. *et al., Efficacy of Procox® Oral Suspension for Dogs (0,1 % Emodepside and 2 % Toltrazuril) against Experimental Nematode (Toxocara cati and Ancylostoma tubaeforme) Infections in Cats. Parasitology Research*, 109 : S37-S43, 2011.

79. BERRAG B., *La résistance aux anthelminthiques chez les ruminants*. Bulletin mensuel de Transfert de Technologie en Agriculture, Rabat, n°168, 4 p., 2008.

ANNEXE I : HELMINTHES CIBLES DES VERMIFUGES FELINS (58)

	SEPANTEL® (Pyrantel)	STRONGID® (Pyrantel)	ADVOCATE® (Imidaclopride + Moxidectine)	STROMITEN® VERMIFUGE CLEMENT® GELMINTHE® (Lévamisole + Niclosamide)	TELKAN® TELMIN® KH (Mébendazole)	DRONTAL® (Pyrantel + Praziquantel)	VITAMINTHE® (Oxibendazole + Niclosamide)	ASCAPIPERAZINE® PLURIVERS® OPOVERMIFUGE® (Pipérazine)	STRONGHOLD® (Selamectine)	PROFENDER® (Emodepside + Praziquantel)	MILBEMAX® (Milbémycine oxime + Praziquantel)	ASCATENE® (Pyrantel + Niclosamide)	FLUBENOL® (Flubendazole)	PLATIVERS® DRONCIT® (Praziquantel°
Toxocara cati	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	/	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	/
Toxascaris leonina	OUI	OUI	/	OUI	OUI	/	/	OUI	/	OUI	/	OUI	OUI	/
Ancylostoma tubaeforme	/	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	/	/	OUI	OUI	OUI	/	OUI	/
Ancylostoma braziliense	/	/	/	/	/	OUI	/	/	/	/	/	/	/	/
Uncinaria stenocephala	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	OUI	OUI	/
Taenia taeniaformis	/	/	/	OUI	OUI	/	OUI	/	/	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
Echinococcus multilocularis	/	/	/	/	OUI	OUI	/	/	/	OUI	OUI	/	/	OUI
Dipylidium caninum	/	/	/	OUI	OUI	OUI	OUI	/	/	OUI	OUI	OUI	/	OUI
Mesocestoid. sp.	/	/	/	/	OUI	OUI	/	/	/	/	/	/	/	OUI
Joyeuxiella pasqualei	/	/	/	/	OUI	OUI	/	/	/	/	/	/	/	OUI

ANNEXE II : QUESTIONNAIRE A L'ATTENTION DES VETERINAIRES DE PARCS ZOOLOGIQUES

1. Pouvez-vous vous présenter ?

Nom, fonction, depuis quand :

Exercez-vous à plein temps dans ce parc zoologique :

2. Que pouvez-vous me dire sur la gestion sanitaire générale des félins en captivité ?

Comment se passe l'accueil d'un nouvel animal ou son départ (gestion par les EEP, mise en quarantaine, contrôles sanitaires ?) :

Comment se fait la surveillance sanitaire des animaux et à quelle fréquence (observations des soigneurs, coprologies régulières…) :

Les vaccinations utilisées et les moyens employés pour les injecter aux animaux :

Comment se fait l'entretien des cages :

3. Quelles parasitoses rencontrez-vous chez vos félins ? A quelle occasion et comment les diagnostiquez-vous ?

- Externes : puces, poux, tiques, gales, teignes…
- Internes :

* protozoaires : *Isospora, Toxoplasma, Cryptosporidium, Giardia*, amibes…
* plathelminthes : ténias, schistosomes…
* némathelminthes : ascarides, strongles…

4. Quelles molécules utilisez-vous pour les endoparasitoses digestives, et quels sont vos protocoles de vermifugation ?

5. Quelles sont les sources sur lesquelles vous vous basez pour les protocoles ?

6. Avez-vous déjà remarqué des échecs de traitement où la coprologie était toujours positive après une vermifugation ? Si oui, avec quel produit et pour quels parasites ?

7. Comment vous procurez-vous les médicaments ?

Nom de la Pharmacie :

Fréquences des commandes et délais de livraison :

Avantages et inconvénients de ce système :

8. Verriez-vous un intérêt à disposer d'un document répertoriant plusieurs protocoles utilisés dans plusieurs zoos ?

TITRE : **EXTRAPOLATION DES DOSES INTER-ESPECES : EXEMPLE DES ANTIPARASITAIRES DIGESTIFS UTILISES CHEZ LES FELIDES SAUVAGES.**

RESUME :

L'efficacité d'un traitement repose en grande partie sur le choix d'un dosage médicamenteux optimal. Les études réalisées dans le cadre de la demande d'AMM permettent de déterminer ce dosage chez une espèce donnée et pour une indication donnée.

Il arrive qu'aucun médicament n'ait d'AMM pour l'espèce que l'on veut traiter. Les praticiens peuvent alors utiliser des médicaments ayant l'AMM pour l'indication chez une autre espèce, en adaptant les posologies. C'est l'extrapolation des doses inter-espèces.

Le but de cette étude est de présenter une application pratique de ce principe, à savoir le traitement des parasitoses digestives chez les félins sauvages pour lesquels n'existe aucun médicament. Nous désirions apporter un support regroupant des données de la littérature et des schémas posologiques appliqués dans quelques parcs zoologiques français.

MOTS CLES : Extrapolation, Inter-espèces, Antiparasitaire, Vermifuge, Félin sauvage.

LABORATOIRE DE RATTACHEMENT : **DATE** : 20 juillet 2012

Laboratoire de Parasitologie

Faculté de Pharmacie

5, Rue J.B. Clément

92296 – CHATENAY MALABRY CEDEX