

---

# **LE CLOSANTEL : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE**

---

THESE  
pour obtenir le grade de  
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*présentée et soutenue publiquement en 2001  
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

*par*

**François, Jean-Louis, Frédéric VEILLET**  
Né, le 20 mars 1971 à Neuilly-sur-Seine (Hauts-de-Seine)

---

**Directeur de thèse : M. le Professeur DORCHIES**

---

## **JURY**

**PRESIDENT :**  
**M. HOUIN**

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

**ASSESEUR :**  
**M. LEFEBVRE**

Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

**A notre jury de thèse,**

A Monsieur le Professeur Houin,  
Professeur à l'Université Paul Sabatier de Toulouse  
Unité de Pharmacocinétique clinique  
Praticien hospitalier

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre Jury de thèse,  
Pour avoir participé à mon apprentissage de la pharmacocinétique et de ses  
anecdotes,

*Hommage respectueux*

A Monsieur le Professeur Dorchies,  
Professeur à L'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse  
Parasitologie et maladies parasitaires

Qui a été l'initiateur de ce travail.  
Pour m'avoir (ré)orienté vers la pharmacie en troisième année, pour sa lecture  
minutieuse des différentes versions de la thèse, et pour sa patience,

*Sincères reconnaissances*

A Monsieur le Docteur Lefebvre,  
Maître de conférences à L'Ecole Nationale Vétérinaire de  
Toulouse  
Physiologie et thérapeutique

Qui nous a fait l'honneur de participer à notre jury de thèse  
Pour l'intérêt qu'il a témoigné à l'examen de notre travail, pour son dynamisme et  
sa disponibilité,

*Bien sincèrement*

A Monsieur le Docteur Meissonier,  
Directeur Technique des laboratoires Janssen-Cilag

Pour ses conseils tout au long de cette thèse, pour sa disponibilité et en tant que  
fondateur du DMV

A Monsieur le Professeur Toutain,  
Professeur à L'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse  
Physiologie et thérapeutique

Pour m'avoir fait aimer la pharmacocinétique et les modélisations, et pour son  
apprentissage permanent

*Hommage respectueux et sincères remerciements*

A mes parents  
Pour leur soutien et leurs conseils permanents

A tous ceux qui me sont chers,  
En témoignage de mon affection.

# Table des matières

Introduction	page 7
<b>1<sup>er</sup> partie</b>	
<b>Principales propriétés pharmacologiques</b>	page 9
1.1 - Propriétés physico-chimiques	page 10
1.2 - Propriétés pharmacocinétiques	page 11
1.2.1 - Profils plasmatiques du closantel chez les ruminants	page 12
1.2.2 - Absorption	page 14
1.2.3 - Distribution	page 18
1.2.4 - Métabolisme	page 19
1.2.5 - Elimination	page 21
1.3 - Toxicité	page 24
1.3.1 – Paramètres toxicologiques	page 24
1.3.2 - Toxicité chronique	page 26
1.3.3 - Effets secondaires	page 28
1.4 - Résidus	page 29
1.4.1 – Théorie	page 30
1.4.2 – Cas du closantel	page 31
<b>2<sup>e</sup> partie Activité antiparasitaire</b>	page 33
2.1 - Activité <i>in vitro</i>	page 34
2.1.1 - Mécanisme d'action	page 34
• Action déphosphorylante sur les mitochondries de la cellule	page 34
• Action sur les réserves énergétiques	page 36
• Action du closantel sur le tégument du parasite	page 37
• Action spastique neuromusculaire rapide	page 37
2.1.2 - Conséquences des études <i>in vitro</i>	page 39

2.2 - Activité <i>in vivo</i>	page 40
2.2.1 - Généralités	page 40
2.2.2 - Activité antiparasitaire chez les bovins	page 42
• Action sur <i>Fasciola hepatica</i>	page 42
• Action sur <i>Bunostomum phlebotomum</i>	page 43
• Action sur <i>Haemonchus placei</i>	page 43
• Action sur <i>Oesophagostomum radiatum</i>	page 43
• Action sur <i>Hypoderma bovis</i>	page 43
• Action sur des parasites non indiqués dans l'AMM en France	page 44
• Parasites chez lesquels l'efficacité n'a pas été concluante	page 44
2.2.3 - Activité antiparasitaire chez les ovins	page 45
• Action sur <i>Fasciola hepatica</i>	page 45
• Action sur <i>Oestrus ovis</i>	page 46
• Action sur <i>Haemonchus contortus</i>	page 47
• Action sur des parasites non indiqués dans l'AMM en France	page 48
• Parasites chez lesquels l'efficacité n'a pas été concluante	page 49
2.2.4 - Activité antiparasitaire chez les caprins	page 49
2.2.5 - Activité antiparasitaire chez les non ruminants	page 50
• Action chez le chien	page 50
• Action chez le cheval	page 51
• Action chez le porc	page 52
• Action chez le lapin	page 52

Tableaux récapitulatifs de l'efficacité du closantel	page 53
--	---------

### **3<sup>e</sup> partie Chimio-prévention**

3.1 – Spécialités vétérinaires disponibles en France	page 65
--	---------

3.2 – Schémas posologiques lors de chimio-prévention	page 65
--	---------

3.2.1 – Intérêt d'une chimio-prévention	page 65
---	---------

3.2.2 - Chimio-prévention sur les parasites des bovins	page 66
• Action rémanente sur <i>Fasciola hepatica</i>	page 66
• Action rémanente sur <i>Haemonchus placei</i>	page 67
• Action rémanente sur <i>Bunostomum phlebotomum</i>	page 67
• Action rémanente sur <i>Oesophagostomum radiatum</i>	page 67
3.2.3 - Chimio-prévention sur les parasites des ovins	page 68
• Action rémanente sur <i>Fasciola hepatica</i>	page 68
• Action rémanente sur <i>Haemonchus contortus</i>	page 69
• Action rémanente sur <i>Oestrus ovis</i>	page 70
• Action rémanente sur <i>Gaigeria pachyscelis</i>	page 71
3.2.4 - Chimio-prévention sur les parasites des caprins	page 71
3.3 - Résistances	page 72
3.3.1 - Utilisation du closantel pour pallier les résistances aux antiparasitaires	page 72
3.3.2 - Résistances au closantel	page 72
<b>Conclusion</b>	page 76
Annexe 1: Exemple de modélisation mathématique de l'absorption	page 78
Annexe 2 : Méthode de calcul de l'efficacité du closantel	page 79
Annexe 3 : Intérêt d'une étude combinant des données pharmacocinétiques et les efficacités du médicament en fonction du temps	page 80
Annexe 4 : Mentions légales des spécialités vétérinaires contenant du closantel en France	page 83
Bibliographie	page 86

## Récapitulatif des Figures

- Figure 1.** Structure moléculaire du closantel. page 10
- Figure 2.1.** Comparaison des profils plasmatiques moyens du closantel administré par voie orale (10 mg/kg) chez les ovins et les bovins. page 12
- Figure 2.2.** Comparaison des profils plasmatiques moyens (n=4) du closantel administré par voie orale (7,5 mg/kg) chez les ovins et les caprins. page 13
- Figure 3.** Profils plasmatiques moyens du closantel administré à différentes doses par voie orale chez les caprins. page 16
- Figures 4.1 et 4.2.** Représentation graphique des droites de régression entre le  $C_{max}$  (Figures 4.1) et l'AUC (Figures 4.2) par rapport aux doses administrées (3,75 mg/kg, 7,5 mg/kg et 15 mg/kg) chez les caprins. page 16
- Figure 5.** Métabolites du closantel chez les ovins. page 20
- Figure 6.** Production d'ATP à partir du flux protonique. page 35
- Figure 7.** Modèle général d'absorption par voie extravasculaire et paramètres pharmacocinétiques. page 78
- Figure 8.** Représentation graphique du profil plasmatique de la flunixin méglumine administrée à 1 mg/kg par voie intraveineuse et de ses effets sur l'amplitude de la foulée d'un cheval représentatif du groupe page 79
- Figure 9.** Représentation graphique d'un modèle « sigmoïdale » d'efficacité en fonction de doses administrées page 80
- Figure 10.** Prédiction de l'efficacité du closantel sur les formes larvaires de 4 semaines de *Fasciola hepatica* page 82
- Figure 11.** Prédiction de l'efficacité du closantel sur les formes larvaires de 6 semaines de *Fasciola hepatica* page 82



## Récapitulatif des Tableaux

<b>Tableau I</b> : Paramètres pharmacocinétiques du closantel chez les ruminants.	page 13
<b>Tableau II</b> : Concentrations tissulaires en closantel chez les ovins après une administration par voie orale de <sup>14</sup> C - Closantel (10 mg/kg).	page 19
<b>Tableau III</b> : Paramètres pharmacocinétiques calculés après une administration intraveineuse de closantel chez des béliers.	page 21
<b>Tableau IV</b> : Paramètres toxicologiques du closantel chez les rongeurs.	page 24
<b>Tableau V</b> : Lésions observées chez différentes espèces lors d'études de toxicologie chronique du closantel.	page 26
<b>Tableau VI</b> : Méthode de calcul de la dose théorique de médicament quotidiennement absorbée par l'homme.	page 30
<b>Tableau VII</b> : Application pour le closantel du calcul de la dose quotidiennement absorbée par l'homme.	page 31
<b>Tableau VIII</b> : Récapitulatif des études réalisées <i>in vitro</i> sur l'action mitochondriale du closantel.	page 35
<b>Tableau IX</b> : Efficacités du closantel chez les bovins.	page 54
<b>Tableau X</b> : Efficacités résiduelles du closantel chez les bovins.	page 55
<b>Tableau XI</b> : Efficacités du closantel chez les ovins.	page 56
<b>Tableau XII</b> : Efficacités résiduelles du closantel chez les ovins.	page 59
<b>Tableau XIII</b> : Efficacités du closantel chez les caprins.	page 60
<b>Tableau XIV</b> : Efficacités du closantel chez les chiens.	page 60
<b>Tableau XV</b> : Efficacités du closantel chez les chevaux.	page 61
<b>Tableau XVI</b> : Caractéristiques des trois spécialités vétérinaires contenant du closantel en France	page 64
<b>Tableau XVII</b> : Efficacités résiduelles du closantel sur <i>Haemonchus contortus</i> chez les ovins	page 69

<b>Tableau XVIII</b> : Efficacité du closantel sur les souches d' <i>Haemonchus contortus</i> résistantes	page 74
<b>Tableau XIX</b> : Efficacité du closantel sur les souches d' <i>Haemonchus contortus</i> résistantes à des spécialités vétérinaires non disponibles en France	page 75
<b>Tableau XX</b> : Efficacités du closantel sur <i>Fasciola hepatica</i> pour différentes doses (Maes, 1985)	page 81
<b>Tableau XXI</b> : Concentrations efficaces à 90 % sur <i>Fasciola hepatica</i> adultes et formes larvaires	page 82
<b>Tableau XXII</b> : Nombre de références sur le closantel référencés dans la thèse en fonction de l'année de publication	page 100

## Récapitulatif des formules mathématiques utilisées

<b>Equation 1</b> : $F = (AUC_{EV}/AUC_{IV}) (DOSE_{IV}/DOSE_{EV})$	page 15
<b>Equation 2</b> : $T_{1/2} = \ln 2 / \lambda$	page 22
<b>Equation 3</b> : $T_{1/2} = V_{area} \ln 2 / \text{Clairance}$	page 23
<b>Equation 4</b> : $IT = (DL_{50} / DE_{50})$	page 25
<b>Equation 5</b> : $DJA = DSE/FS$	page 29
<b>Equation 6</b> : $C_{max} = F \text{ dose} \exp(-k_{10} T_{max}) / V_c$	page 78
<b>Equation 7</b> : $F = k_{a1} / (k_{a1} + k_{a2})$	page 78
<b>Equation 8</b> : $T_{max} = (\ln k_a - \ln k_{10}) / (k_a - k_{10})$ où $k_a = k_{a1} + k_{a2}$	page 78
<b>Equation 9</b> : $\text{Effet} = (\text{Effet}_{max} \times \text{Concentration}) / (CE_{50} + \text{Concentration})$	page 80

## Introduction

Le closantel est un antiparasitaire de la classe des salicylanilides. Il est destiné aux ruminants chez lesquels son spectre d'activité est large et sa rémanence longue. Ses propriétés pharmacologiques particulières nous ont incité à entreprendre une synthèse bibliographique.

Le premier douvicide issu de cette classe est le tribromsalan (3,4',5-tribromosalicylanilide) découvert en 1963 par Lienert (Losson, 1988). Quatorze ans après, Janssen et Sipido annoncent l'arrivée prochaine d'un nouveau salicylanilide, le closantel (Janssen, 1977). Sa mise sur le marché en France a lieu en 1981. Malgré le développement d'autres classes thérapeutiques (benzimidazoles, avermectines), cet antiparasitaire reste très utilisé en milieu rural, aussi bien en chimioprévention qu'en traitement curatif. D'autres espèces domestiques infestées par des parasites sensibles à la molécule ont fait l'objet d'études pharmacologiques et/ou cliniques. Nous évoquerons les résultats de ces études thérapeutiques, mais l'essentiel de notre travail est axé sur les indications chez les ruminants.

Une large partie pharmacologique nous a paru nécessaire pour récapituler les paramètres pharmacocinétiques disponibles. Les deux autres parties pharmacodynamiques concernent l'activité *in vitro* de la molécule, et son efficacité sur le terrain pour un traitement curatif ou prophylactique.



**1<sup>re</sup> partie**

**Principales propriétés  
pharmacologiques**

## 1.1 – Propriétés physico-chimique

Le closantel appartient à la famille des salicylanilides<sup>\*1</sup>. C'est une molécule de haut poids moléculaire (663 daltons), se comportant comme un acide faible ( $pK_a = 4,28$ ). Cette structure moléculaire lui confère des propriétés extrêmement lipophiles qui ont des conséquences sur la pharmacocinétique de la molécule (Lanusse, 1993 ; Michiels, 1987).

Le closantel est une molécule polyhalogénée (deux atomes de chlore et deux atomes d'iode) contenant trois cycles benzéniques (Figure 1). Sa formule chimique développée est la suivante (Michiels, 1987) :

N-[5-chloro-4-[(4-chlorophényl)cyano-méthyl]-2-méthylphényl]-2-hydroxy-3,5-diiodobenzamide.

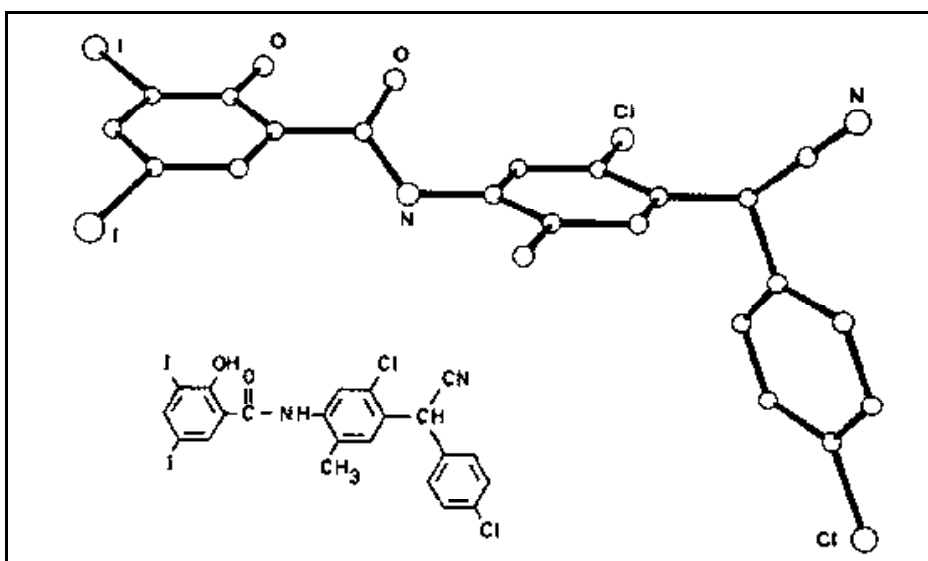


Figure 1. Structure moléculaire du closantel (d'après Tollenaere, 1979)

<sup>\*1</sup> Deux autres salicylanilides sont commercialisés en France : l'oxyclozanide (Imena<sup>®</sup>L, Spectril<sup>®</sup>, Zanyl<sup>®</sup>) et le niclosamide (Ascatène<sup>®</sup>, Buccalox<sup>®</sup>, Feliten<sup>®</sup>, Féliciténia<sup>®</sup>, Palmicaps<sup>®</sup>, Perhelmin<sup>®</sup>, Polyverkan<sup>®</sup>, Polyverpat<sup>®</sup>, Stromiten<sup>®</sup>, Strongténia, TéniaSTOP, Ténicure<sup>®</sup> 7,5 %, Teniverm<sup>®</sup> capsules, Teniverm<sup>®</sup> pigeon, Vermifuge Clément chats, Vitaminthe<sup>®</sup>, Yomésane<sup>®</sup>). D'autres ne sont pas disponibles : le rafoxanide (Ranide<sup>®</sup>), le clioxanide (Trémérad<sup>®</sup>), et le brotianide (Dirian<sup>®</sup>).

## **1.2 - Propriétés pharmacocinétiques**

### *1.2.1 - Profils plasmatiques du closantel chez les ruminants*

Connaître la pharmacocinétique d'une molécule, c'est étudier l'action de l'organisme sur son absorption, sa distribution, son métabolisme et son élimination. Ce type d'étude souligne les différences de comportements cinétiques pouvant exister entre espèces ou au sein d'une même espèce animale selon les stades physiologiques (jeunes, animaux en gestation, polymorphisme sexuel...), mais aussi selon certaines pathologies (insuffisances hépatique et rénale modifiant le métabolisme et/ou l'élimination de la molécule).

Pour le closantel, les seules voies d'administration utilisées sont extravasculaires. Dans les études publiées, quatre paramètres pharmacocinétiques sont présentés :

- (1) la concentration plasmatique maximale :  $C_{\max}$ ,
- (2) le temps correspondant à cette concentration maximale :  $T_{\max}$ ,
- (3) l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps : AUC,
- (4) et le temps de demi-élimination,  $T_{1/2 \lambda Z}$ ,  $\lambda Z$  correspondant à la pente de la phase terminale du profil plasmatique de la molécule au cours du temps.

Les profils plasmatiques du closantel chez les ruminants sont représentés par les Figures 2.1. et 2.2. Le Tableau I reprend les valeurs des différents paramètres pharmacocinétiques chez les ruminants, selon la voie d'administration et selon la dose administrée.

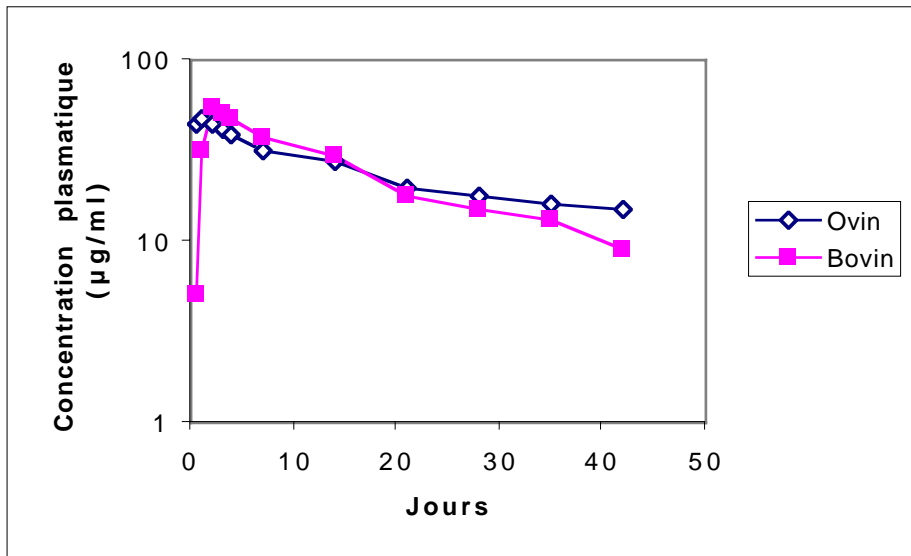


Figure 2.1. Comparaison des profils plasmatiques moyens du closantel administré par voie orale (10 mg/kg) chez les ovins (n = 10) et les bovins (n = 3), (d'après Michiels, 1987).

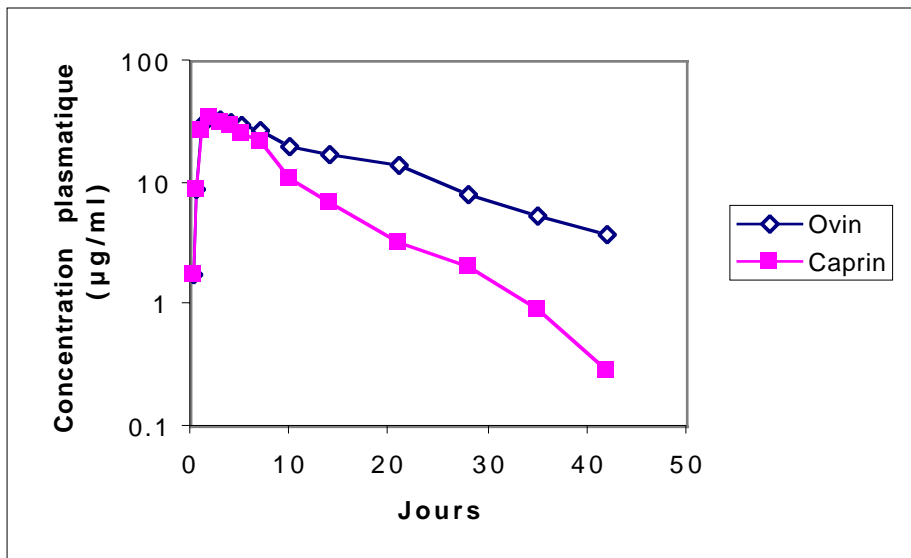


Figure 2.2. Comparaison des profils plasmatiques moyens (n = 4) du closantel administré par voie orale (7,5 mg/kg) chez les ovins et les caprins (d'après Hennessy, 1993).



Tableau I : Paramètres pharmacocinétiques du closantel chez les ruminants.

	Bovin			Ovin			Caprin		
	VO 10 mg/kg	IM 5 mg/kg	SC 5 mg/kg	VO 7,5 mg/kg	VO 7,5 mg/kg	IM 3,75 mg/kg	VO 7,5 mg/kg	IM 3,75 mg/kg	IM 3,75 mg/kg
C <sub>max</sub> (µg/ml)	30,7±5,6			48,0±4,6	32,4±9,2	30,7±4,3	31,8±6,0		25,7±3,2
T <sub>max</sub> (jours)	1,9±0,3	≈ 1/2 jours			2,7±0,9	0,5±0,5	2,6±0,3		0,6±0,2
T <sub>1/2 β</sub> (jours)	11,1±2,6			14,0±2,3	14,0±1,9	12,2±4,6	3,7±1,3		5,5±1,2
AUC (µg <sup>2</sup> /ml)	516,5±153,7			605±79	786,2±335,2	574,5±335,2	287,0±88,2		218,0±46,4
références	1	2	2	3	4	4	4	4	4

C<sub>max</sub> : concentration maximale plasmatique ; T<sub>max</sub> : le temps correspondant à la concentration maximale plasmatique ; T<sub>1/2 β</sub> : le temps de demi-vie de la pente terminale λ<sub>Z</sub> du profil plasmatique ; AUC, aire sous la courbe.

VO = voie orale ; IM = intramusculaire ; SC = sous-cutanée

1- van Beijsterveldt, 1995 ; 2- Vanden Bossche, 1979 ; 3- Muhammed-Ali, 1987 ; 4- Hennessy, 1993.

En représentation semi-logarithmique, le profil plasmatique du closantel est à peu près identique chez les bovins et les ovins (Figure 2.1.). En revanche, la molécule semble être éliminée beaucoup plus rapidement chez les caprins (Figure 2.2.) : le temps de demi-vie passe de 14 à 21 jours chez les bovins et ovins, à 4 jours (voir le Tableau I).

Swan (1999) confirme le temps de demi-vie d'élimination chez les ovins. Après une étude intraveineuse à 5 mg/kg sur six béliers, la valeur moyenne du paramètre est de 17 jours.

### *1.2.2 - Absorption*

L'absorption d'un médicament dépend de la voie d'administration utilisée. Chaque voie est caractérisée par un (ou plusieurs) site(s) d'absorption possédant des capacités de transfert plus ou moins important.

L'**absorption** d'un médicament se définit comme étant le passage de la molécule du site d'administration dans la circulation systémique : c'est un processus physique (Houin, 1990). La fraction absorbée, c'est-à-dire la quantité totale de médicament se retrouvant dans le sang, est représentée par la **biodisponibilité**  $F$ . Deux autres paramètres pharmacocinétiques permettent d'interpréter l'absorption d'une molécule, la concentration maximale plasmatique,  $C_{\max}$ , et le temps pour parvenir à cette concentration,  $T_{\max}$ . Ces trois paramètres (biodisponibilité,  $C_{\max}$  et  $T_{\max}$ ) dépendent de la vitesse d'absorption de la molécule (voir Annexe 1 pour les formules mathématiques de ces paramètres en fonction de la vitesse d'absorption).

La quantité de médicament absorbée peut se calculer de plusieurs façons :

(1) par marquage de la molécule à l'un de d'un radio-isotope et en dosant la molécule radioactive dans l'organisme,

(2) en comparant les aires sous la courbe (AUC) des profils plasmatiques de la voie d'administration utilisée, à celles de la voie de référence (quand elle existe), l'intravasculaire :

$$F = (AUC_{EV}/AUC_{IV}) (DOSE_{IV}/DOSE_{EV}) \quad \text{Eq. 1}$$

Seule la première méthode a été utilisée pour estimer la biodisponibilité du closantel. Michiels (1987) a montré que la quantité absorbée par voie orale était en moyenne deux fois moins importante que par voie intramusculaire. En prenant en compte la dose administrée, la comparaison des paramètres pharmacocinétiques du Tableau I confirme la meilleure biodisponibilité de la voie intramusculaire : les AUC sont en effet relativement similaires mais la dose administrée est réduite de moitié par voie intramusculaire que par voie orale (voir la formule Eq 1, donnée précédemment).

Chez les caprins, il n'y a pas de variation significative du  $T_{max}$  selon la dose administrée (Figure 3). En revanche, il y a un lien entre la dose et le  $C_{max}$  (le coefficient de détermination,  $r^2$ , entre ces deux paramètres est égal à 0,99) (Hennessy, 1993). Cette relation entre le  $T_{max}$  et le  $C_{max}$  est souvent vérifiée en pharmacocinétique.

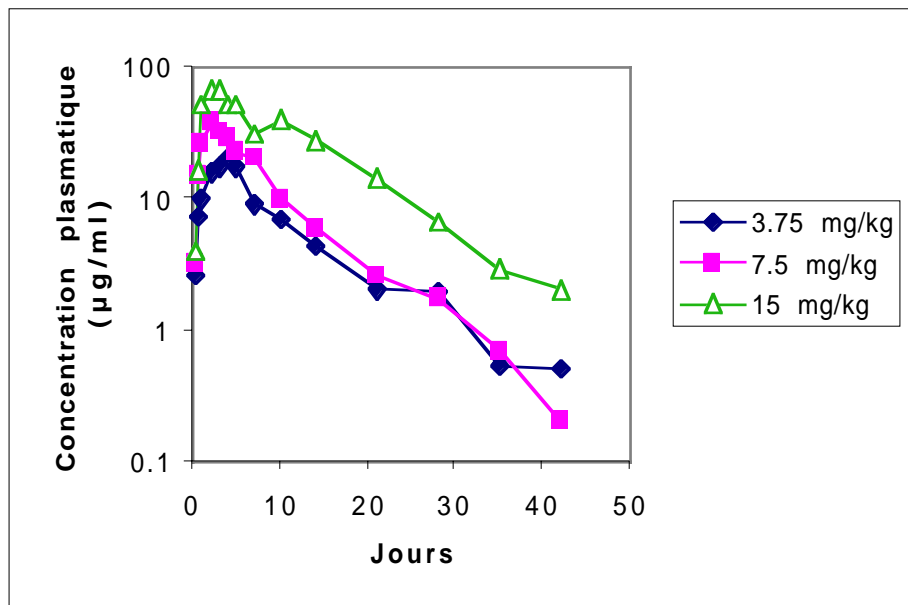
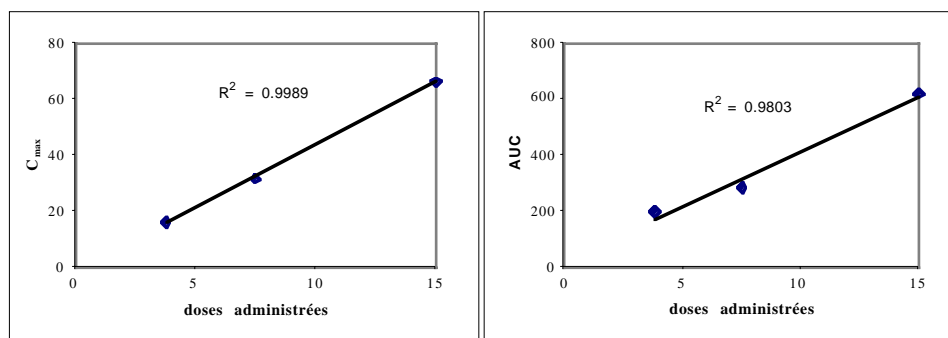


Figure 3. Profils plasmatiques moyens du closantel administré à différentes doses par voie orale chez les caprins (d'après Hennessy, 1993).



Figures 4.1. et 4.2. Représentations graphiques des droites de régression entre le  $C_{max}$  (Figures 4.1.) et l'AUC (Figures 4.2.) par rapport aux doses administrées (3,75 mg/kg, 7,5 mg/kg et 15 mg/kg) chez les caprins (d'après Hennessy, 1993).

L'étude des variations du  $C_{max}$  et de l'AUC en fonction de la dose administrée permet d'évaluer la « linéarité » de la molécule, c'est-à-dire de mettre en évidence l'existence d'un phénomène de saturation.

Les résultats pharmacocinétiques d'Hennessy (1993) peuvent être compilés pour obtenir les droites de régression entre les différentes doses utilisées et les paramètres d'absorption (AUC et  $C_{max}$ ).

Aux doses de l'expérimentation, les droites de régression ont des coefficients de détermination élevés : 0,9989 pour le  $C_{max}$  et 0,9803 pour l'AUC. Ainsi en doublant la dose, ces deux paramètres doublent aussi. Il ne semble donc pas y avoir de phénomènes de saturation (d'absorption ou d'élimination) aux doses thérapeutiques recommandées.

Cette caractéristique de linéarité permet d'utiliser des modèles pharmacocinétiques simples pour prédire les profils plasmatiques et les concentrations tissulaires de la molécule en cas d'administrations répétées. Une étude sur des ovins a montré ainsi la correspondance entre les concentrations obtenues « *in vivo* » après des administrations multiples, et celles obtenues par simulation de concentrations plasmatiques après l'administration d'une seule dose (Maes, 1985).

La vitesse d'absorption du closantel a été étudiée chez les jeunes ruminants. Pour Hennessy (1993), l'absorption par voie orale du closantel est plus rapide ( $T_{max}$ ) chez le jeune caprin que chez l'adulte en raison de l'immaturité du rumen. Bien qu'aucune étude n'ait été réalisée chez d'autres ruminants, une généralisation serait peut-être possible : l'absorption par voie orale chez le veau pourrait être plus rapide que chez l'adulte. Cela a peu de conséquences sur les propriétés antiparasitaires de la molécule.

L'effet de l'alimentation sur l'absorption a également été étudié (Hennessy, 1997). Le  $C_{max}$  et l'AUC sont augmentées lors d'un régime hypoénergétique (400 mg de matière sèche/kg au lieu de 800 mg/kg par jour). La biodisponibilité passe de 45 à 65 %. Toutefois lorsqu'il est faible, ce facteur est très variable selon l'animal. Une augmentation de la biodisponibilité n'a généralement que peu de conséquences pharmacologiques.

### *1.2.3 - Distribution*

La distribution d'un médicament n'est connue avec précision que si la molécule est suivie dans les différents organes. Une molécule marquée est souvent utilisée.

La concentration du closantel a été mesurée dans certains tissus de ruminants (Michiels, 1987 ; Mohamed-Ali, 1985 ; van Beijsterveldt, 1995). Le Tableau II récapitule les résultats de l'expérimentation de Michiels (1987).

La molécule est faiblement distribuée dans les tissus autres que le parenchyme hépatique et le sang. Le closantel ayant essentiellement pour cibles des parasites hématophages, cette faible distribution n'interfère pas sur l'efficacité de la molécule.

Le closantel se fixe de façon importante aux protéines plasmatiques, essentiellement l'albumine. La fixation est supérieure à 99 % chez les ovins (Michiels, 1987). Michiels considère le sang comme l'organe de stockage de la molécule (Michiels, 1987). Inversement, les concentrations de closantel détectées dans les autres tissus restent toujours faibles (Tableau II).

Le volume de distribution,  $V_{ss}$ , obtenu par intraveineuse, permet d'estimer la distribution de la molécule. Chez des ovins à 5 mg/kg, sa valeur est faible : 0,098 litre/kg (Saw, 1999).

Tableau II : Concentrations tissulaires en closantel chez les ovins après une administration par voie orale de <sup>14</sup>C - Closantel (10 mg/kg) (d'après Michiels, 1987).

Tissu	Concentrations résiduelles au	
	14 <sup>e</sup> jour	21 <sup>e</sup> jour
Plasma <sup>1</sup>	17.9	18.8
Foie <sup>2</sup>	1.24	1.15
Poumon <sup>2</sup>	2.78	3.25
Rein <sup>2</sup>	3.2	2.87
Coeur <sup>2</sup>	1.6	2.54
Muscle <sup>2</sup>	0.78	0.75
Graisse <sup>2</sup>	0.17	< 0.1

1- en µg / ml ; 2- en µg / g de tissu frais.

#### 1.2.4 - Métabolisme :

Le closantel est une molécule très faiblement métabolisée dans les tissus, excepté dans le foie, mais la molécule est excrétée majoritairement sous forme inchangée dans la bile (90 % de la dose réellement absorbée). Michiels (1987) a montré que plus de 80 % du médicament était éliminé dans les fèces alors que seulement 0,5 % de la dose l'était par l'urine.

Les métabolites sont présents essentiellement dans le foie, et en plus faibles concentrations dans la graisse et les reins. Le métabolisme repose sur une désiodation conduisant à deux isomères. Le composé principal qui en résulte est le 3-monoiodoclosantel (Figure 5). D'autres métabolites en faibles quantités ont été mis en évidence dans l'urine, et n'ont pas été identifiés (Michiels, 1987).

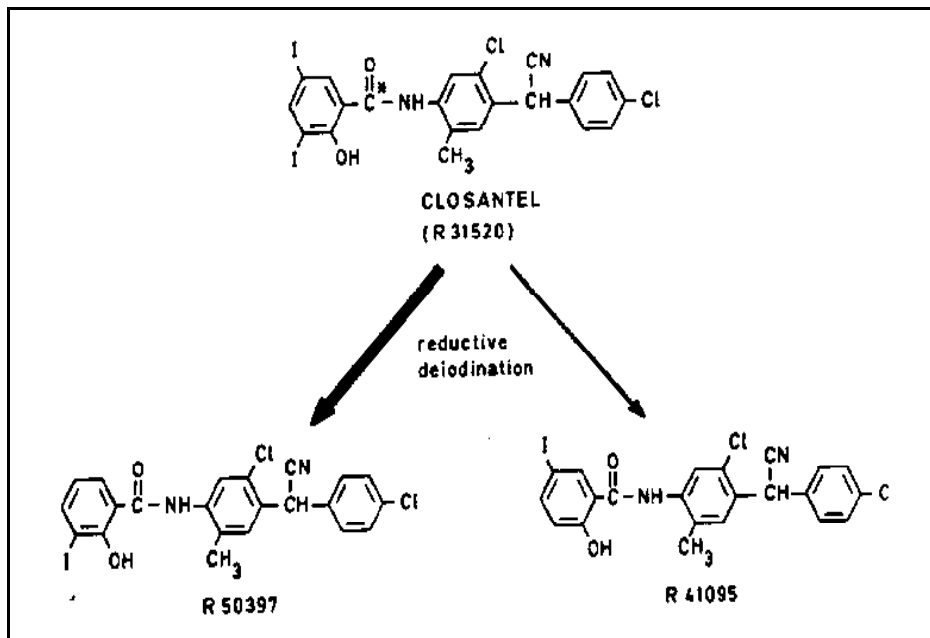


Figure 5. Métabolites du closantel chez les ovins (d'après Michiels, 1987).



### 1.2.5 - Elimination

Trois paramètres pharmacocinétiques permettent de quantifier l'élimination d'une molécule :

- (1) la clairance, qui mesure la **capacité d'élimination** de la molécule par l'organisme,
- (2) le temps de demi-vie d'élimination qui évalue la **vitesse d'élimination**. C'est le temps nécessaire pour diviser les concentrations plasmatiques par deux lorsque l'équilibre de pseudodistribution de la molécule est atteint.
- (3) le temps moyen de résidence (MRT) qui évalue aussi la **vitesse d'élimination**. A la différence du temps de demi-vie, le MRT prend en compte les différentes phases pharmacocinétiques (absorption, distribution, élimination). C'est le temps pour éliminer 63 % de la molécule.

Swan (1999) évalue les paramètres d'élimination après une étude sur des béliers castrés et une administration intraveineuse de 5 mg/kg et 15 mg/kg. Les valeurs de ces paramètres sont récapitulées dans le Tableau III.

Tableau III : Paramètres pharmacocinétiques calculés après une administration intraveineuse de closantel chez des béliers (Swan, 1999).

Paramètres IV	à 5 mg/kg (n = 6)	à 15 mg/kg (n = 2)
AUC ( $\mu\text{g}/\text{h}/\text{ml}$ )	30077 $\pm$ 8063	113624 [110518-116729]
T1/2 $\lambda\text{Z}$ (jours)	17,0 $\pm$ 4,0	21,9 [21,8 - 21,9]
Vss (l/kg)	0,098 $\pm$ 0,005	0,100 [0,097 -0,103]
Cl (ml/min/kg)	0,0030 $\pm$ 0,0007	0,0022 [0,0022 - 0,0023]
MRT (jours)	24,2 $\pm$ 5,7	31,4 [31,4 - 31,5]

AUC, aire sous la courbe ; T1/2  $\lambda\text{Z}$ , le temps de demi-vie de la pente terminale  $\lambda\text{Z}$  du profil plasmatique  
Vss, volume de distribution à l'équilibre de pseudodistribution ; Cl, clairance ; MRT, temps moyen de résidence.

A 5 mg/kg par intraveineuse, la capacité d'élimination de la molécule est faible (clairance inférieure à 0,003 ml/min/kg) et le temps de demi-vie est très lent (17 jours) chez les ovins (Swan, 1999). Cette vitesse d'élimination lente est constatée après extravasculaire, le temps de demi-vie variant de 3,7 à 14 jours chez les ruminants (voir Tableau I).

Chez le rat, le temps de demi-vie est de quelques jours : de 2,5 jours pour Maes (1990) à 7 jours pour Michiels (1987). Chez le chien, il est de 10 jours (Michiels, 1987).

Sachant que la fixation du closantel aux protéines plasmatiques est importante, Mohamed-Ali (1987) considère que le temps de demi-vie chez les ruminants pourrait refléter le *turn over* de l'albumine. Pour l'auteur, la molécule serait éliminée avec cette protéine plasmatique et les variations du temps de demi-vie de l'antiparasitaire entre les espèces pourraient être dues aux variations de l'élimination de l'albumine.

D'après Michiels (1987), les variations du temps de demi-vie du closantel seraient liées aux variations interspécifiques de la vidange biliaire, principale voie d'élimination de la molécule.

Il faut toutefois rester très prudent sur les valeurs et l'interprétation du temps de demi-vie :

(1) D'abord ce paramètre est calculé à partir de la pente de la phase terminale du profil des concentrations plasmatiques (lorsque l'analyse des concentrations est réalisée de façon compartimentale). L'équation utilisée est :

$$T_{1/2} = \ln 2 / \lambda \quad \text{Eq. 2}$$

où  $\lambda$  est la pente de la phase terminale.

Chaque technique analytique possède une limite de quantification spécifique correspondant au seuil minimal à partir duquel les concentrations sont données avec une certaine précision. Selon la technique, le modèle pharmacocinétique utilisé pour l'analyse des données peut alors être différent. La pente de la phase terminale dépend ainsi du modèle : le temps de demi-vie est un paramètre pharmacocinétique « modèle dépendant ».

(2) C'est un paramètre hybride et son interprétation dépend à la fois de la clairance et du volume de distribution  $V_{\text{area}}$  :

$$T_{1/2} = V_{\text{area}} \ln 2 / \text{Clairance} \quad \text{Eq. 3}$$

où le  $V_{\text{area}}$  est une constante de proportionnalité entre les concentrations plasmatiques et la quantité de médicament dans le reste de l'organisme. Il n'est pas utilisé pour des interprétations physiologiques de la distribution.

Une modification de la capacité d'élimination (lors d'affection hépatique ou rénale par exemple) influera sur la clairance et donc sur le temps de demi-vie. La clairance et le volume apparent de distribution  $V_{\text{area}}$  étant des paramètres calculés après une administration intravasculaire, il s'avère donc difficile d'évaluer la vitesse d'élimination d'une molécule sans connaître les paramètres dont elle dépend. Toutefois, la molécule étant faiblement métabolisée, la clairance ne devrait pas varier significativement pour entraîner de biais dans l'interprétation du résultat.

#### • **Sécrétion salivaire**

Une étude a montré que le closantel, étant faiblement sécrété dans la salive, pouvait retourner dans le réticulo-rumen et être réabsorbé (Swan, 1999). Grâce à cette recirculation, la persistance de la molécule dans l'organisme est augmentée (MRT). Le taux de sécrétion dépendant des concentrations plasmatiques, son action est principalement influente autour des concentrations maximales,  $C_{\text{max}}$ . Cette sécrétion salivaire a été mise en évidence chez un autre salicylanilide, le rafoxanide (Swan, 1999).

## **1.3 - Toxicité :**

### *1.3.1 – Paramètres toxicologiques :*

Un paramètre toxicologique étudié précocement dans le développement d'une molécule est la dose létale 50 % (**DL<sub>50</sub>**). Elle correspond à la dose à partir de laquelle un individu (essentiellement un animal de laboratoire) présente un risque de 50 % de mourir. Le Tableau IV récapitule les doses administrées chez les rongeurs.

Tableau IV : Paramètres toxicologiques du closantel chez les rongeurs.

<b>Paramètre</b>	<b>Souris</b>			<b>Rat</b>			<b>réf.</b>
DL <sub>50 SC</sub> (mg/kg)	57 à 77,7						1
	<b>mâle</b>	<b>femelle</b>	<b>moyenne</b>	<b>mâle</b>	<b>femelle</b>	<b>moyenne</b>	
DL <sub>50 IM</sub> (mg/kg)	56,8	56,8	<b>56,8</b>	35,9	28,4	<b>32,2</b>	2
DL <sub>50 VO</sub> (mg/kg)	331	453	<b>392</b>	342	262	<b>302</b>	2

DL<sub>50</sub>, dose létale 50 %

1 - Lapteva, 1987 ; 2 - Van Cauteren, 1985

VO = voie orale ; IM = intramusculaire ; SC = sous-cutanée

Le Tableau IV montre que les doses létales moyennes (sans différencier le sexe) sont plus importantes chez la souris que chez le rat.

La toxicité d'une molécule est évaluée aussi en calculant la dose maximale sans effet toxique. Chez les ovins, cette dose a été estimée à 40 mg/kg par voie orale (c'est-à-dire à quatre fois la dose normale recommandée) (Fairweather, 1999).

L'index thérapeutique, **IT**, correspond à la marge de sécurité de la molécule sur une espèce cible. Il est calculé à partir de la  $DL_{50}$ , et de la dose efficace chez 50 % des sujets traités,  $DE_{50}$  :

$$IT = (DL_{50} / DE_{50}) \quad \text{Eq. 4}$$

L'indice thérapeutique varie selon les auteurs entre 4 chez les ovins et 7 chez les bovins (Mc Kellar, 1991 ; Fairweather, 1999 ; Button, 1987) à 90 chez la souris (Melito, 1987)<sup>\*1</sup>. La sensibilité au closantel semble donc être inversement proportionnelle au poids de l'animal : plus l'animal est de grande taille, plus la dose toxique est faible. Cette caractéristique allométrique est fréquente : les doses toxiques (mais aussi les doses efficaces) dépendent souvent du format de l'animal, donc de son poids et de sa surface corporelle.

Chez les rongeurs, la dose thérapeutique du closantel vis-à-vis de certains parasites est parfois très élevée, d'où un indice thérapeutique parfois faible. Une étude menée chez des souris infestées expérimentalement par *Fasciola hepatica* a montré que l'efficacité était de 33 % pour une dose orale de 400 mg/kg (25 % pour une dose de 200 mg). Or cette dose est proche de la  $DL_{50}$  de la souris par voie orale (Babicek, 1991, 1993).

\*1 A partir d'un indice thérapeutique inférieur à 5, les risques importants de surdosage. Peuvent être importants.

### 1.3.2 - Toxicité chronique

La toxicité chronique est étudiée principalement en évaluant les modifications de fertilité et le risque cancérigène pouvant survenir en administrant le principe actif pendant une longue période.

Van Cauteren (1985) évalue ces risques en administrant le closantel chez plusieurs espèces, à différentes doses sur des périodes de durée variable. Un certain nombre de lésions a été rapporté. Le closantel semble toutefois présenter une bonne sécurité lors d'administrations répétées car les lésions sont peu fréquentes. Le Tableau V récapitule les différentes lésions décrites par Van Cauteren (1985).

Tableau V : Lésions observées chez différentes espèces lors d'études de toxicologie chronique du closantel (Van Cauteren, 1985 ; comité mixte FAO/OMS, 1990).

<b>Espèces</b>	<b>Doses orales par jour</b>	<b>Durée en mois</b>	<b>Lésions</b>
Rat	10 mg/kg	24	tumeurs hématopoïétiques chez le mâle
Rat	40 mg/kg	24	aucun effet observé sur l'incidence globale des tumeurs
Rat	40 mg/kg	3	granulome spermatique  atteinte légère de la fertilité chez le rat mâle lésions adipeuses sur le foie
Souris	80 mg/kg	18	aucun effet observé n'a pu être associé au traitement
Chien	40 mg/kg	3	lésions adipeuses sur le foie

Les effets toxiques sur l'appareil reproducteur ont été bien étudiés. Une diminution du taux de gestation, liée à une baisse de fertilité, a été constatée chez des rattes non traitées, accouplées à des mâles ayant reçu 40 mg/kg de closantel par voie orale. Des lésions tumorales des organes reproducteurs mâles (voir Tableau V) pourraient expliquer la baisse de fertilité Van Cauterem (1985).

L'atteinte testiculaire a été confirmée lors d'administrations répétées de fortes doses de closantel : une dégénérescence des organes reproducteurs apparaît chez des rats après injections quotidiennes de doses de 6,25 à 25 mg/kg de closantel pendant 15 jours. Les lésions observées étaient d'autant plus marquées que les doses étaient élevées (Trailovic, 1992b). Toutefois, malgré l'existence de lésions, les problèmes de reproduction sont très rares chez les rongeurs.

Une anémie macrocytaire hypochromique et une réticulocytose ont été décrites après administration de closantel à 6,25 mg/kg par voie sous-cutanée chez le rat pendant 15 jours (Trailovic, 1992b). Ces perturbations sanguines pourraient être liées aux tumeurs hématopoïétiques observées chez des mâles traités, à des doses toutefois plus importantes et sur une période plus longue (voir Tableau V).

Chez les ruminants, les études sur la toxicité chronique sont rares. Un essai clinique à 10 mg/kg par voie orale sur 10 brebis gravides n'a pas révélé de problèmes chez les nouveau-nés, ni lors de la lactation (Taylor, 1990). Le nombre d'animaux de l'expérimentation était cependant faible.

### *1.3.3 - Effets secondaires*

Plusieurs auteurs ont rapporté une atteinte oculaire chez les ovins et les caprins (Button, 1987 ; Obwolo, 1989). Elle s'exprime par une cécité lors de surdosage de 4 à 13 fois la dose orale de 7,5 mg/kg (Button, 1987). L'étude anatomopathologique révèle une modification spongiforme importante de l'appareil oculaire et une dégénérescence de la couche externe de la rétine.

Sur trois bovins ayant reçu une dose de 68 mg/kg de closantel par voie orale, un animal a présenté aussi ces lésions oculaires (Perez, 1988). Aux doses de 30 mg/kg et 60 mg/kg, aucun effet secondaire n'a été observé.

Cette atteinte oculaire a également été décrite lors de surdosage de certains salicylanilides, le rafoxanide et le clioxanide (Van Cauteren, 1985).

Chez l'homme, une cécité a été décrite chez 11 patientes ayant reçu du closantel dans le cadre d'une utilisation non homologuée. Bien qu'elles aient retrouvé la vue avec l'arrêt du traitement, des douleurs oculaires ont persisté (t Hoen, 1993, cité dans le Martindale, 31<sup>e</sup> édition).

D'autres effets secondaires ont également été décrits lors de l'administration d'une spécialité contenant à la fois du closantel et de l'albendazole (Valbentel<sup>®</sup>, non commercialisé en France) chez des petits ruminants. Les animaux ont présenté des troubles respiratoires, cardiaques et/ou digestifs, mais qui sembleraient plutôt être en relation avec le surdosage du benzimidazole (Obwolo, 1989).



## **1.4 - Résidus**

### 1.4.1. – Théorie

Toute substance administrée à des animaux destinés à la production de denrées alimentaires doit faire l'objet d'une étude de résidus. On entend par résidu, toute molécule pharmacologiquement active présente dans les denrées alimentaires : le principe actif mais aussi dans certains cas, l'excipient, les produits de dégradation ainsi que les métabolites actifs. L'objectif est d'assurer la sécurité du consommateur (et/ou d'éviter les inconvénients technologiques industriels lors de la transformation des denrées alimentaires, cas essentiellement des antibiotiques).

Plusieurs paramètres sont calculés :

- (1) la dose journalière admissible, DJA, qui correspond à une dose sans effet toxique, la DSE, pondérée par un facteur de sécurité, FS (compris entre 100 et 1000 selon la molécule) :

$$DJA = DSE/FS$$

Eq. 5

- (2) la concentration maximale autorisée de la molécule dans les différents organes (en mg/kg de tissu frais) ou limite maximale de résidus, LMR.

L'estimation de la dose ingérée par l'homme en une journée se fait en attribuant des quantités théoriques de consommation pour chaque aliment, censées représenter le « panier de la ménagère » (voir le Tableau VI pour connaître ces valeurs). La dose ingérée ne doit pas dépasser la DJA. Des limites maximales de résidus (LMR) sont estimées pour ne pas la dépasser.

Un temps d'attente entre la dernière administration à l'animal et son abattage peut-être institué pour respecter la DJA.

Tableau VI : Méthode de calcul de la dose théorique de médicament quotidiennement absorbée par l'homme (méthode CEE/FAO).

Tissu	Quantités consommées (kg)	LMR recommandées (mg/kg)	Doses journalières de résidu (mg/jour)
muscle	0,3	LMR <sub>muscle</sub>	0,3.LMR <sub>muscle</sub> / F
foie	0,1	LMR <sub>foie</sub>	0,1.LMR <sub>foie</sub> / F
rein	0,05	LMR <sub>rein</sub>	0,05.LMR <sub>rein</sub> / F
graisse	0,05	LMR <sub>graisse</sub>	0,05.LMR <sub>graisse</sub> / F
œuf	0,1	LMR <sub>œuf</sub>	0,1.LMR <sub>œuf</sub> / F
lait	1,5	LMR <sub>lait</sub>	1,5.LMR <sub>lait</sub> / F
<b>somme &lt; DJA <sup>3</sup></b>			

F est un facteur de proportionnalité entre le résidu marqueur de la molécule et les résidus totaux. Un résidu marqueur est un résidu dont la teneur diminue en fonction du temps dans un tissu, dans un rapport connu avec celle des résidus totaux ou des résidus présentant un risque toxicologique.

Tableau VII : Application pour le closantel du calcul de la dose quotidiennement absorbée par l'homme.

Tissu	QC (g)	LMR F		Dose journalière de résidu (mg)	LMR F		Dose journalière de résidu (mg)	
		Ovin <sup>*1</sup>			Bovin <sup>*1</sup>			
muscle	300	1,5	1	0,45	1	1	0,3	
foie	100	1,5	0,6	0,25	1	0,1	1	
rein	50	5	1	0,25	3	0,8	0,188	
graisse	50	2	1	0,1	3	0,7	0,21	
				<b>1,05 &lt; 1,8</b>				
					<b>1,7 &lt; 1,75</b>			

<sup>\*1</sup> - en mg / kg. QC = quantités consommées

#### 1.4.2. – Cas du closantel

Le résidu principal de closantel dans les tissus est la molécule parentale, excepté dans le foie. Le facteur de proportionnalité, F, des Tableaux VI et VII permettent de prendre en compte la totalité des résidus présents dans les tissus pour calculer les LMR (Michiels, 1987). Chez les bovins, selon le tissu, le facteur de proportionnalité est égal à 1 pour le muscle (la totalité des résidus est représentée par la molécule parentale), 0,8 pour le rein, 0,7 pour la graisse et 0,1 pour le foie.

Les concentrations tissulaires en résidus sont généralement faibles et comparables quelle que soit la voie d'administration (voir le Tableau II récapitulant les concentrations de closantel par tissu). Le rapport des concentrations entre le plasma et les organes est relativement constant quel que soit le temps après l'administration du produit : pour le poumon et les reins, il est de 6-7 ; pour le foie et le cœur, de 9-12 ; pour le muscle, de 30 ; pour la graisse, de 100 (Michiels, 1987). L'élimination du closantel du plasma est comparable à celle des différents tissus (Comité mixte FAO/OMS, 1990). Ce « tissu » pourrait servir de tissu de référence pour l'étude des résidus : il serait alors possible à partir d'une simple prise de sang de savoir si un animal traité avec cet antiparasitaire présente des niveaux résiduels supérieurs aux valeurs autorisées.

La DJA du closantel a été établie sur la base d'une dose sans effet de 2,5 mg/kg pondérée par un facteur de sécurité de 100. La DJA est donc de 0.025 mg/kg/jour et la quantité journalière admissible pour un homme de 70 kg est de 1,75 mg (Michiels, 1987).

En tenant compte des quantités d'aliment du « panier de la ménagère », des facteurs de proportionnalité et des LMR fixées pour les tissus de chaque espèce, la dose théorique totale de résidus pouvant être ingérée par le consommateur est de 1,7 mg chez les bovins et 1,05 mg chez les ovins, valeurs bien inférieures à la DJA.

Sur la base des LMR, les temps d'attente proposés chez les bovins sont respectivement de 28 jours pour la viande et les abats et de 42 jours pour le lait.

D'après les informations homologuées par l'AMM, l'administration du closantel est contre-indiquée chez les femelles laitières dont le lait ou ses dérivés sont destinés à la consommation humaine. En effet, le temps d'attente pour le lait est de 42 jours, délai incompatible avec la production laitière.

Cependant, la possibilité d'administrer le closantel chez les vaches laitières en début de période de tarissement n'est pas exclue si on considère que cette période est en moyenne de 60 jours, à laquelle s'ajoute la période colostrale (7 jours après la mise bas) où la production mammaire est interdite à la vente. Chez les brebis laitières, le temps de ces différentes périodes est en revanche trop court pour être en dessous du temps d'attente réglementaire du lait.

**2<sup>e</sup> partie**

# **Activité antiparasitaire**

## **2.1 - Activité *in vitro***

Les études *in vitro* permettent de recréer expérimentalement les conditions d'infestation par un parasite et son contact avec le closantel. Ils permettent de comprendre ainsi le mode d'action de la molécule et d'avoir une première estimation de son efficacité.

### ***2.1.1. - Mécanismes d'action***

#### **• *Action déphosphorylante sur les mitochondries de la cellule***

Le closantel perturbe le gradient de protons entre les différents compartiments des mitochondries, ce gradient étant à l'origine de l'énergie cellulaire. Il agit comme un ionophore membranaire. En découplant la phosphorylation oxydative des mitochondries, le closantel prive donc les cellules de leur source énergétique, l'ATP (voir Figure 6) (Mohammed-Ali, 1987 ; Barragry, 1994).

D'autres molécules impliquées dans la phosphorylation oxydative sont aussi affectées par la présence de closantel. Une stimulation de la consommation d'oxygène et une augmentation du ratio oxaloacétate/malate sont ainsi observées (Fairweather, 1999).

De nombreuses expériences *in vitro* ont étudié les modifications des ressources énergétiques en ATP des parasites en présence de closantel. Chez l'**ascaris**, sa concentration dans les muscles diminue de moitié lorsque le closantel est présent à une concentration de  $3 \cdot 10^{-7}$  Molaire (M) (Vanden Bossche, 1979).

Paradoxalement, l'inhibition des mitochondries chez la grande douve (parasite sensible au closantel) nécessite des concentrations supérieures : les ATPases mitochondriales de *Fasciola hepatica* sont stimulées à  $5 \cdot 10^{-7}$  M et ce n'est qu'à partir de  $2 \cdot 10^{-6}$  M que l'inhibition apparaît. Pour atteindre un niveau d'inhibition équivalent à celui de l'ascaris, le closantel a dû être administré à  $10^{-4}$  M (Vanden Bossche, 1979, 1982, 1986).

Tableau VIII : Récapitulatif des études réalisées *in vitro* sur l'action mitochondriale du closantel.

Parasite	Nombre d'études	Doses <i>in vitro</i>	Références
<i>Fasciola hepatica</i>	9	100 $\mu\text{M}$ (IC 50 %)*1	Vanden Bossche 1979, 1980, 1982, 1985, 1986 ; Kane, 1980 ; Barragry, 1994 ; Maes, 1990, Skuce 1990
<i>Haemonchus contortus</i>	2	100 $\mu\text{M}$	Bacon, 1998 Boisvenue, 1983
<i>Ascaris suum</i>	1	0,3 $\mu\text{M}$ (IC 50 %)*1 [0,01 $\mu\text{M}$ - 10 $\mu\text{M}$ ]	Vanden Bossche, 1979 Rews, 1986
<i>Schistosoma mansoni</i>	1	10 $\mu\text{M}$ (IC 77 %)*2	Vanden Bossche, 1985
<i>Molinema dessetae</i>	1	environ 10 $\mu\text{M}$ (efficacité 50 %)	Loiseau, 1997

\*1 IC 50 % : concentration pour une inhibition de 50 %

\*2 Efficacité estimée à partir des résultats de l'expérience de Vanden Bossche (1979, voir Annexe 2)  
 $\mu\text{M}$  = micromolaire.

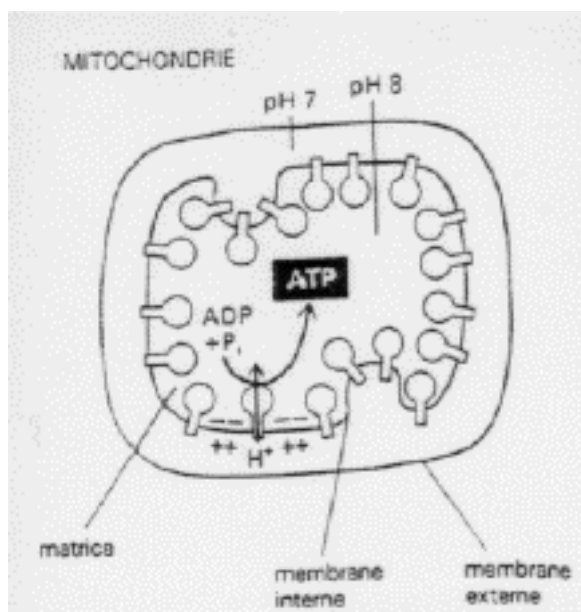


Figure 6. Production d'ATP à partir du flux protonique (Alberts, 1990).

D'autres études confirment la diminution de synthèse d'ATP chez les douves (Kane, 1980 ; Vanden Bossche, 1982, 1986). Douze heures après l'administration de closantel chez des ovins, la concentration en ATP des douves dans le foie avait diminué de plus de 60 % (injection intramusculaire à une dose de 5 mg/kg).

Une étude histologique menée dans les mêmes conditions (injection intramusculaire à 5 mg/kg) confirme cette atteinte cellulaire : les modifications les plus fréquemment rencontrées chez la grande douve affectent bien les mitochondries (Vanden Bossche, 1986) et étaient plus marquées 12 à 24 heures après l'administration chez les ovins (Verheyen, 1980).

Le parasite en contact avec le closantel pourrait produire une substance véhiculée dans la circulation de l'hôte, impliquée dans l'inhibition mitochondriale. Ce serait une molécule lipophile fixée à l'albumine et d'un poids moléculaire compris entre 500 et 1000 kilodaltons (Vanden Bossche, 1980, 1985).

#### • *Action sur les réserves énergétiques*

A une concentration de 50 µg/ml, le glycogène des cellules vitellines du parasite diminue significativement (la production protéique semble inchangée). Cette diminution de glycogène a également été mise en évidence dans les cellules parenchymateuses (Skuce, 1990).

La consommation des réserves énergétiques s'explique par le besoin de compenser le manque d'énergie liée à la déphosphorylation (Fairweather, 1999).



• *Action du closantel sur le tégument du parasite*

Le closantel agit sur le tégument des parasites qui peut se comparer à l'enveloppe mitochondriale puisqu'il est composé d'une double membrane. A partir d'un 1  $\mu$ M, le closantel diminue de façon importante le pH intratégumentaire de *Fasciola hepatica* et de *Schistosoma mansoni*. Outre le fait que l'osmorégulation du parasite peut être perturbée, cette chute de pH pourrait entraîner la diminution de production de glucose 9-phosphate, molécule impliquée dans le métabolisme énergétique.

Cette action est plus rapide que l'action déphosphorylante sur les mitochondries : les premiers effets apparaissent en 10 minutes (Pax, 1989).

A une concentration de 50  $\mu$ g/ml, le closantel provoque en 24 heures de larges lésions sur le tégument de *Fasciola hepatica*, surtout aux extrémités antérieure et postérieure et sur les faces dorsale et ventrale (Skuce, 1990). Les modifications biochimiques du tégument pourraient expliquer, avec l'action neuromusculaire, les pertes de motilité constatées chez les parasites traités.

• *Action spastique neuromusculaire rapide*

Des expériences ont montré que le closantel, comme les salicylanilides en général, induisait sur *Fasciola hepatica* une paralysie spastique rapide à des doses correspondant aux  $C_{\max}$  obtenues *in vivo* (Fairweather, 1999 ; Skuce, 1990). Comme l'action tégumentaire, ce mécanisme est précoce dans les phénomènes toxiques apparaissant sur le parasite.

A une concentration de 50 µg/ml, le closantel a provoqué successivement sur le parasite une suppression d'activité accompagnée d'une augmentation de la tonicité musculaire, puis d'une paralysie spastique en 2 heures. La dose minimale pour la provoquer a été de 1 µg/ml (Skuce, 1990).

La rapidité de la paralysie suggère que le mécanisme d'action n'est pas dû directement à l'action déphosphorylante de la molécule, mais serait lié à une augmentation de calcium dans les muscles (Fairweather, 1999).

Une étude *in vivo* sur 29 chiens a montré des modifications des taux plasmatiques d'acétylcholinestérase après administration de closantel à 15 mg/kg (Holenweger, 1982). Un lien possible avec ce mode d'action neuromusculaire pourrait être envisagé.

L'action d'une molécule sur un parasite est souvent conduite par différents mécanismes. Pour le closantel, les effets tégumentaire et neuromusculaire inhibent la nutrition du parasite qui doit puiser dans ses réserves énergétiques (le glycogène). La déphosphorylation oxydative ne permettant qu'une faible ressource énergétique en ATP, les deux actions sont synergiques.

### 2.1.2. - Conséquences des études *in vitro*

La phosphorylation oxydative étant un processus énergétique aérobie, une hypothèse peut être avancée concernant l'activité antiparasitaire. L'efficacité supérieure du closantel sur les douves adultes par rapport à certains stades larvaires pourrait être liée au métabolisme particulier du parasite. L'utilisation de glucose par la grande douve nécessite « physiologiquement » une quantité variable d'oxygène en fonction de l'âge.

Les effets toxiques du closantel sur les cellules de l'hôte ont été évalués. La phosphorylation oxydative des mitochondries hépatiques de rat infesté par des douves étaient découplées en présence de closantel (après son administration intramusculaire à 5 mg/kg). Aucun effet n'a été retrouvé sur les mitochondries du foie de rat sain. Une autre étude a montré que l'élimination des parasites par la bile entraînait une régularisation de l'activité mitochondriale chez le rat (Vanden Bossche, 1982, 1986). Ceci tendrait à valider l'hypothèse que le parasite produirait une molécule intervenant dans l'efficacité du closantel sur les mitochondries (voir 2.1.1) (Vanden Bossche, 1980, 1986). *In vivo*, le closantel semblerait d'ailleurs agir sélectivement sur les mitochondries de *Fasciola hepatica* (Vanden Bossche, 1986).

Barragry (1994) pense toutefois que les effets déphosphorylants sur les cellules des mammifères pourraient être à l'origine de l'indice thérapeutique faible des salicylanilides (voir 1.5.1. Paramètres toxicologiques).

## **2.2 - Activité *in vivo***

### **2.2.1 - Généralités**

Evaluer l'efficacité *in vivo* d'une molécule, c'est proposer une posologie « moyenne » pour traiter une parasitose chez une espèce. L'efficacité dépend généralement de la quantité de médicament directement au contact du parasite, et plusieurs problèmes peuvent se poser :

- (1) Les concentrations « tissulaires » de médicament ne sont pas toujours facilement accessibles,
- (2) Il est difficile de trouver une relation entre la dose administrée et les concentrations tissulaires car de nombreuses variations individuelles affectent la pharmacocinétique de la molécule.

Généralement, l'efficacité *in vivo* est estimée en comparant les effets létaux sur un parasite pour une dose précise. Il est possible aussi d'extrapoler les concentrations efficaces *in vitro* pour déterminer la posologie de la molécule chez l'animal.

Certaines techniques d'analyse permettent de relier *in vivo* concentrations et efficacités sur un parasite. Ce sont les études PK/PD (pharmacocinétique/pharmacodynamique) compilant les données d'efficacité sur un parasite en fonction du temps et les concentrations plasmatiques de la molécule (voir Annexe 3). Ces études étant rares même pour des antiparasitaires récents, nous étudierons donc dans cette partie les schémas posologiques et leur efficacité vis-à-vis de différents parasites.

Pour le closantel, l'efficacité des traitements *in vivo* a été évaluée soit :

- par comptage des œufs des parasites,
- par comptage des parasites présents après autopsie,
- par mesure de la croissance larvaire (Maes, 1990),
- par mesure de la fertilité (Maes, 1990),
- par mesure du taux d'embryonnement des œufs (Maes, 1990),
- par méthode ELISA (Boulard, 1995),
- par mesure de la décroissance d'anticorps sériques vis-à-vis de *Fasciola hepatica* (Levieux, 1992).

Chaque technique peut avoir une spécificité de résultats : par exemple, la coproscopie évalue de manière imparfaite la présence d'adultes dans l'organisme en comptant les œufs. La cinétique des anticorps permet de mesurer l'activité des formes immatures et, dans certaines parasitoses, d'adultes qui sont en migration dans l'organisme et qui induisent une réaction sérologique.

L'Association Mondiale pour l'Avancement de la Parasitologie Vétérinaire, WAAVP, classe les parasites selon leur pourcentage d'efficacité (Wood, 1995). Un antiparasitaire est très efficace pour une efficacité supérieure à 98 %, efficace lorsqu'elle est comprise entre 90 et 98 %, modérément efficace entre 80 et 89 % et insuffisamment efficace si elle est inférieure à 80 %.

Les Tableaux IX, XI, XIII, XIV et XV reprennent chez différentes espèces les schémas thérapeutiques et les valeurs d'efficacité obtenus sur différents parasites.

Les Tableaux X et XII récapitulent l'efficacité rémanente en fonction de l'ancienneté du traitement. En pratique, il est parfois difficile pour certains parasites de prévoir le moment de leurs contacts avec l'animal.

Les études présentées dans les tableaux numéros ont parfois été réalisées :  
sur des échantillons non équivalents sur un plan physiologique (l'âge du groupe et/ou le poids de l'animal peut entraîner des variations pharmacocinétiques significatives),  
à des dosages différents ou avec des méthodes analytiques pouvant entraîner des variations sur l'évaluation de l'efficacité.

Les valeurs d'efficacité données dans les paragraphes suivants seront choisies sur un échantillon d'adultes à des doses voisines de celles couramment utilisées (pour les bovins et les ovins) et homologuées.

### 2.2.2 - *Activité antiparasitaire chez les bovins*

- *Action sur Fasciola hepatica*

Chez les bovins, le closantel détruit les douves adultes et la majeure partie des larves de six semaines. Sur les formes plus jeunes, son effet est atrophiant.

D'après différentes études sur *Fasciola hepatica*, le closantel semble avoir une efficacité supérieure à 95 % sur les adultes pour une dose de 5 mg/kg par voie sous-cutanée.

Une posologie de 5 mg/kg par voie injectable est utilisée chez le jeune bovin de moins de 200 kg. Chez l'adulte de plus de 400 kg, le closantel est administré à 2,5 mg/kg. Entre 200 et 400 kg, une dose *in toto* de 1 g est préconisé, ce qui correspond à 5 mg/kg pour les animaux proches de 200 kg et 2,5 mg/kg pour ceux atteignant 400 kg.

- *Action sur Bunostomum phlebotomum*

L'efficacité du closantel sur *Bunostomum phlebotomum* est proche de 100 % à 2,5 mg/kg par voie intramusculaire sur les parasites adultes. Une dose de 5 mg/kg est nécessaire pour traiter les larves de stade 3 et 4 (Guerrero, 1984).

- *Action sur Haemonchus placei*

Le parasite adulte et les larves sont sensibles à une dose de 2,5 mg/kg par voie intramusculaire (Guerrero, 1984).

- *Action sur Oesophagostomum radiatum*

L'efficacité du closantel sur les adultes de *Oesophagostomum* est importante (99,5 %) à 2,5 mg/kg par voie intramusculaire. Sur les larves de stade 4, l'efficacité est légèrement inférieure (94,7 %) à cette posologie. Une dose de 5 mg/kg est très efficace sur les larves L3 (99,9 %) (Guerrero, 1984).

- *Action sur Hypoderma bovis*

A 5 mg/kg par voie intramusculaire, le closantel a eu une efficacité de 100 % sur les larves sous-cutanées de *Hypoderma bovis* (Guerrero, 1984). Son efficacité est jugée insuffisante en revanche sur les larves migrantes de cette mouche.

• *Action sur des parasites non indiqués dans l'AMM en France*

Le closantel a été efficace sur :

- Capillaria bovis* adulte (nématode) : 100 % à 5 mg/kg en sous cutanée (Guerrero, 1984),
- *Fasciola gigantica* adulte (trématode d'Afrique et d'Asie) : 99,7 % à 2,5 mg/kg en sous cutanée ou intramusculaire (Guerrero, 1984 ; Sukhapesna, 1991),
- Amblyomma americanum* (tique tropicale) : ± 100 % à 5 mg/kg en sous cutanée (Drummond, 1985),
- *Boophilus microplus* (tique tropicale) : 92,7 % avec un traitement de 2 administrations de 20 mg/kg par voie orale (Guerrero, 1984),
- Dermatobia hominis* (hypodermose d'Amérique centrale et du sud) : 97,2 % à 10 mg/kg par voie sous-cutanée ou intramusculaire (Guerrero, 1984 ; Chaia, 1981 ; Lombardero, 1982),
- Poux (espèce non précisée) : 100 % à 20 mg/kg par voie orale (Tregoning, 1983).

• *Parasites chez lesquels l'efficacité n'a pas été concluante*

Sur les **paramphistomes**, plusieurs expériences ont montré que le closantel n'était ni adulticide, ni larvicide à la posologie de 5 mg/kg et 7,5 mg/kg par sous-cutané (Mage, 1990 et 1997a ; Rolfe, 1987) ou de 10 mg/kg par voie orale (Rolfe, 1993). Les traitements ne diminuent pas de façon significative l'excrétion d'œufs. L'infestation larvaire n'est pas non plus affectée sept jours après l'administration de l'antiparasitaire. Une étude a montré toutefois que le closantel avait un effet atrophiant sur les larves du parasite au cours de leur phase hématophage. Cinq mois après une dose orale de 7,5 mg/kg, les paramphistomes du rumen étaient encore immatures (Rolfe, 1987). D'autres observations sur des infestations massives par les larves de paramphistomes relatent l'effet curatif du closantel sur des diarrhées rebelles à tout traitement (Rimbaud, 1991 ; Bhushan, 1996).



Le closantel pourrait donc avoir un effet stérilisant sur les paramphistomes adultes et un effet négatif sur la capacité d'embryonnement de leurs œufs, comme cela a été observé sur *Fasciola hepatica* (Maes, 1990).

Le traitement n'a pas été concluant :

- sur *Dictyocaulus viviparus* à 25 mg/kg par voie orale (Costa, 1986),
- sur *Tritrichomonas fetus* (protozoaire), pas de dose spécifiée (Palladino, 1983),
- sur les larves de *Cochliomyia hominivorax* (mouche) à 20 mg/kg par voie orale (efficacité de 80 %) (Tregoning, 1983 :2)
- sur les larves de *Haematobia irritans exigua* (mouches du buffle) chez des bovins (Kerlin, 1992)

### 2.2.3 - *Activité antiparasitaire chez les ovins*

#### • *Action sur Fasciola hepatica*

Le closantel est très actif sur les grandes douves adultes ( $\pm 100\%$ ) à 10 mg/kg par voie orale ou 5 mg/kg par voie injectable (Guerrero, 1984 ; Dzakula, 1986).

Son activité sur les formes immatures a été évaluée en recréant un cycle d'infestation et en administrant à des moments précis le closantel (solutions orales à 10 mg/kg administrées huit, dix et douze semaines après l'infestation) (Maes, 1988). Sur les larves de six semaines, son efficacité variait de 70,3 à 76,3 % alors qu'elle était de 92,8 à 96,5 % sur celles de huit semaines.

L'efficacité du closantel sur les adultes et les larves (dont les larves de six semaines) a été estimée à 83 % (par voie orale à 10 mg/kg). Les larves restantes étaient atrophiées, ce qui limite la réapparition des symptômes cliniques (Maes, 1990a) et la réexcrétion d'œufs en phase patente.

L'activité sur *Fasciola hepatica* pourrait se résumer par :

(1) une action anthelminthique rapide sur les formes adultes et certaines formes larvaires, effet directement lié au pic plasmatique de la molécule,

(2) une action inhibitrice sur le développement des formes immatures du parasite. Ce serait les concentrations résiduelles de l'antiparasitaire qui limiteraient la population de larves (celle-ci n'était pas différente une ou douze semaines après la fin du traitement) (Maes, 1988, 1990).

#### • *Action sur Oestrus ovis*

Le closantel est très efficace à des posologies comprises entre 5 et 10 mg/kg par voie orale (autour de 97 %), sur tous les stades larvaires, y compris sur les larves de troisième âge réputées plus difficiles à détruire en raison de leur position sinusale.

Après traitement, les symptômes cliniques régressent en moyenne en 14 jours pour le prurit nasal, en 17 jours pour les éternuements, en 27 jours pour le jetage. La muqueuse pituitaire retrouve son aspect normal en 25 jours (Alzieu, 1990). L'amélioration clinique et la guérison ne sont donc en général obtenues qu'après 3 à 4 semaines. La rémission n'est totale que lorsque les mouches ne sont plus susceptibles de recontaminer les animaux (Alzieu, 1994).

A l'autopsie, le nombre d'abcès pulmonaires dus à l'inhalation de jeunes larves a été diminué de 78 % chez les témoins à 31% (Dorchies, 1993). Le closantel aurait également des propriétés préventives sur cette parasitose (Dorchies, 1988).

Une étude sur des larves de premier stade a montré que l'efficacité du closantel était plus importante dans les études *in vivo* qu'*in vitro*. Une synergie entre le closantel et les anticorps protecteurs de l'hôte est envisagée (Duranton, 1997).

#### • *Action sur Haemonchus contortus*

L'efficacité contre les adultes ou les larves d'*Haemonchus contortus* a été très bonne à des posologies équivalentes à 5 et 10 mg/kg par voie orale.

Après administration intramusculaire de closantel à faible posologie (1,25 mg/kg), l'expulsion du parasite commençait huit heures après l'injection, et coïncide avec la perte de motilité de l'helminthe (Rothwell, 1993).

Le Tableau XI (pages 56 et 57) récapitule les efficacités sur *Haemonchus contortus* publiées dans différentes publications. Les Tableaux XVIII et XIX (pages 74 et 75) reprennent celles obtenues avec le closantel sur des souches résistantes à d'autres familles d'antiparasitaires.

• *Action sur des parasites non indiqués dans l'AMM en France*

Le closantel a été efficace sur :

- Cochliomyia hominivorax* (larves de mouche) : 92,3 % à 10 mg/kg par voie orale (Guerrero, 1984),
- Fasciola gigantica* adulte (trématode d'Afrique et d'Asie) : ± 100 % à 10 mg/kg par voie orale (Guerrero, 1984 ; Maes, 1988),
- *Fascioloides magna* adulte (trématode d'Amérique) : ± 100 % à 10 mg/kg par intramusculaire ou 20 mg/kg par voie orale (Stromberg, 1984, 1985),
- Gaigeria pachyscellis* (ankylostome d'Afrique et d'Asie) : ± 100 % à 10 mg/kg par voie orale (Guerrero, 1984 ; Maes, 1988),
- *Linognathus ovillus* (poux) : 95 % à 15 mg/kg par voie orale (Butler, 1986),
- Melophagus ovinus* au stade larvaire (mouche) : 100 % à 5 mg/kg par sous-cutanée (Bartler, 1989),
- Psoroptes ovis* (acarien) : 95 % à 15 mg/kg par voie orale (Guerrero, 1984 ; Perrez-Arrieta, 1982),
- *Skrjabinotrema ovis* : 95 % à 10 mg/kg par sous-cutanée (Anderson, 1993).

*In vitro* aux doses thérapeutiques, le closantel réduit significativement le développement des larves de *Lucilia cuprina* (mouche) et ce jusqu'à 21 jours après le traitement (East, 1992). Le closantel s'est révélé également efficace contre les larves de *Chrysomya bezziana* (mouche) avec une protection résiduelle comprise entre 8 à 15 jours selon le dosage (de 7,5 à 15 mg/kg par voie orale) (Spradbery, 1990).

Le closantel a été efficace à 6 mg/kg sur *Ostertagia spp.* et sur *Trichostrongylus spp.* avec de l'albendazole à 3,8 mg/kg (Stromberg, 1985). Il est inefficace seul (à 10 mg/kg par voie orale) sur *Ostertagia spp.* (Veselova, 1986) et sur *Trichostrongylus spp.*, même si à 10 mg/kg par voie orale, le closantel provoque des lésions histologiques sur les adultes et les larves de *Trichostrongylus axei* (Droumev, 1997).

• *Parasites pour lesquels l'efficacité n'a pas été concluante*

Le traitement au closantel n'a pas été concluant sur :

- *Cooperia spp.* (strongles) à 10 mg/kg par voie orale (Maes, 1988),
- *Dicrocœlium dendriticum* (Stratan, 1984 ; Dzakula, 1984 ; Cankovic, 1986 ; Maes, 1988),
- *Dictyocaulus filaria* (strongles) à 10 mg/kg par voie orale (Maes, 1988),
- *Nematodirus spp.* à 6 mg/kg par voie orale avec de l'albendazole à 3,8 mg/kg (Louw, 1993),
- *Nematodirus spathiger* à 10 mg/kg par voie orale (Maes, 1988),
- *Paramphistomum microbothrium* à 10 mg/kg par voie orale (Maes, 1988),
- *Strongyloides papillosum* à 10 mg/kg par voie orale (Maes, 1988),
- *Trichostrongylus axei* à 10 mg/kg par voie orale (Maes, 1988),
- *Trichostrongylus colubriformis* à 10 mg/kg par voie orale (Maes, 1988),
- *Trichuris globulosa* à 10 mg/kg par voie orale (Maes, 1988),

#### 2.2.4 - *Activité antiparasitaire chez les caprins*

Sur *Haemonchus contortus*, la molécule a été très efficace par voie sous-cutanée à 5 mg/kg ou par voie orale à 10 mg/kg (Dorny, 1994 ; Yadav, 1992).

A 20 mg/kg par voie orale, le closantel a été efficace sur des larves de *Fasciola gigantica* de 4 et 6 semaines (respectivement 84,8 et 96,1 %) (Gupka, 1994).

Sur *Strongyloides spp.* (strongle intestinal) à 5 mg/kg par voie orale, la molécule a montré une efficacité faible de 30 % (Olivares, 1991).

### 2.3.4 - *Activité antiparasitaire chez les non ruminants*

Le closantel étant un antiparasitaire destiné aux animaux de rente, peu d'études ont été réalisées chez les non ruminants. Pourtant, cet antiparasitaire a présenté une bonne efficacité dans d'autres affections parasitaires.

#### • *Action chez le chien*

Chez le **chien**, le closantel a apporté des résultats encourageants dans le traitement des formes simples de démodécie (Losson, 1980). Malgré l'ancienneté de l'expérimentation et l'apparition de molécules plus récentes (par exemple l'amitraz), la facilité d'administration du closantel et sa faible toxicité pourraient constituer un progrès dans le traitement de cette parasitose. L'antiparasitaire a été administré par voie sous-cutanée : 5 mg/kg pour la première injection puis à 2.5 mg/kg toutes les semaines jusqu'à évolution favorable du traitement. Selon la forme de démodécie rencontrée (lésions localisées ou étendues à très étendues), l'efficacité a été variable :

- 100 % au bout de 4 semaines pour les formes où les lésions étaient **localisées** (traitement total de 4 injections),
- 69 % au bout de 6 semaines pour les formes où les lésions étaient **étendues à très étendues** (traitement total de 6 injections).

Cependant, l'efficacité du closantel a été médiocre dans le cas de pyodémécie (Losson, 1980 ; Guerrero, 1984).

Le closantel agit également sur les formes adultes d'*Ancylostoma caninum*. Par voie intramusculaire à 7.5 mg/kg, la charge parasitaire a été diminuée de **99%** (Guerrero, 1982). A des doses plus faibles (2,5 ou 5 mg/kg), l'efficacité a été variable.

• *Action chez le cheval*

Chez le **cheval**, le closantel a été efficace sur les adultes et les larves de *Strongylus vulgaris* (Guerrero, 1983). A 20 mg/kg par voie orale, le closantel a présenté une efficacité de 100 % sur les adultes et les larves de ce strongle (même les larves L5 protégées par l'exuvie de L4). Il a également été efficace à la même posologie contre *Strongylus edentatus* adulte.

Le closantel semble efficace (94 %) sur *Oxyuris equi* avec cinq administrations orales de 10 mg/kg à deux mois d'intervalle. Une dose plus faible de 5 mg/kg aurait une efficacité supérieure (97,5 %) ; mais à une dose plus forte de 40 mg/kg, l'efficacité semblait plus faible (88,2) (Guerrero, 1983).

Le closantel a montré une efficacité importante sur :

- *Fasciola hepatica* (98,7 %) à 10 mg/kg par voie orale (Dorchies, 1990),
- *Gasterophilus intestinalis* (100 %) à 20 mg/kg par voie orale (Guerrero, 1984),
- *Gasterophilus nasalis* (100 %) avec trois administrations orales de 5 mg/kg tous les deux mois (Guerrero, 1985),
- *Triodontophorus sp.* (100%) à 20 mg/kg par voie orale (Guerrero, 1984),

En revanche, les essais cliniques se sont révélés non concluants sur :

- *Anoplocephala perfoliata* (sauf avec un traitement de cinq administrations orales de 40 mg/kg espacées tous les deux mois) (Guerrero, 1983),
- *Parascaris equorum* (sauf avec un traitement de cinq administrations orales de 40 mg/kg espacées tous les deux mois) (Guerrero, 1983).

- *Action chez le porc*

Un cas clinique a démontré l'efficacité du closantel (5 mg/kg en sous cutanée) sur la distomatose porcine. Cette espèce peut en effet être sensible à *Fasciola hepatica* même si cette parasitose n'est pas un problème grave pour l'élevage industriel porcin puisqu'elle est liée à la sortie des animaux au pâturage. Le porc peut néanmoins constituer un réservoir pour d'autres espèces animales (Czaplicki, 1984).

Une étude sur 140 porcs a montré qu'une injection unique en sous-cutanée d'une solution à 5 % de closantel était efficace à 100 % sur les trichures et sur *Strongyloides* à des posologies de 2,5, 5 ou 7,5 mg/kg. Son efficacité sur les ascaris est en revanche irrégulière (Canadell, 1989).

- *Action chez le lapin*

Le closantel est très efficace sur *Cysticercus pisiformis*, larve de *Taenia pisiformis* (à la dose de 40 mg/kg par voie orale ou 20 mg/kg par voie intramusculaire) dont l'hôte intermédiaire naturel est le lapin. En empêchant la larve de compléter sa migration hépatique, il pourrait permettre d'éviter les contaminations chez les hôtes définitifs (canidés, félidés). L'antiparasitaire n'est toutefois pas actif sur les cysticerques dans la cavité péritonéale du lapin (Chevis, 1980).



# **Tableaux efficacités et rémanences**

Les Tableaux IX, XI, XIII, XIV et XV reprennent chez différentes espèces les schémas thérapeutiques et les valeurs d'efficacité obtenus sur différents parasites.

Les Tableaux X et XII récapitulent l'efficacité rémanente en fonction de l'ancienneté du traitement.

Classement des parasites par ordre alphabétique

**Tableau IX : Efficacités du closantel chez les bovins**

Doses SC AMM : animaux de moins 200 kg, 5 mg/kg ; de 200 à 400 kg, 1 g in toto ; plus 400 kg : 1 g + 2,5 mg/kg

Dose orale AMM : 10 mg/kg

Parasites		Dose (mg/kg)	Voie	Rythme	Nb d'animaux	Efficacité (en %)	Réf.
• <i>Bunostomum phlebotomum</i>	Adultes	2,5	IM	Adm. unique	47	99,9	1
	L3	5	IM	Adm. unique	20	99,6	1
	L4	5	IM	Adm. unique	20	100	1
<i>Capillaria bovis</i>	Adultes	5	SC	Adm. unique	10	100	1
<i>Fasciola gigantica</i>	Adultes	2,5	IM	Adm. unique	18	99,4	1
		2,5	SC	Adm. unique	5	100	2
	6 semaines	2,5	IM	Adm. unique	18	55,8	1
• <i>Fasciola hepatica</i>	Adultes	2,5 ou 5	SC	Adm. unique	15	100	1
		2,5	SC	Adm. unique	10	99,6	4
		5	SC	Adm. unique	10	98,7	4
		5	SC	Adm. unique	32	95	7
		2,5	IM	Adm. unique	5	60	5
		5	VO ?	Adm. unique	60	99,8	6
	6 semaines	7,5	SC	Adm. unique	12	80,8	1
• <i>Haemonchus placei</i>	Adultes	2,5	IM	Adm. unique	18	99,4	1
	L3	2,5	IM	Adm. unique	18	100	1
	L4	2,5	IM	Adm. unique	16	99	1
• <i>Oesophagostomum radiatum</i>	Adultes	2,5	IM	Adm. unique	18	99,5	1
	L3	5	IM	Adm. unique	20	99,9	1
	L4	2,5	IM	Adm. unique	16	94,7	1
<i>Onchocerca lienalis</i>	Larves	5	IM	Adm. unique	?	77,4	3
		5	IM	3 Adm. ts 24 H	?	95,1	3

Arthropodes		Dose (mg/kg)	Voie	Rythme	Nb d'animaux	Efficacité (en %)	Réf.
<i>Amblyomma americanum</i>		5	SC	Adm. unique	?	± 100	10
		5	VO	Adm. unique	?	92	10
<i>Boophilus microplus</i>		20	VO	J0 et J20	2	92,7	1
		25	VO	J0 et J20	2	99,1	1
		25	VO	Tous 7 jours	16	100	1
<i>Dermatobia hominis</i>		10	IM ou SC	Adm. unique	13	98,9	1-9
		10	IM	Adm. unique	?	95,5	8
		12,5	IM	Adm. unique	?	97,3	8-11
• <i>Hypoderma bovis</i>		5	IM	Adm. unique	7	100	1
<i>Cochliomyia hominivorax</i>		20	VO	Adm. unique	30	80	13
Poux (espèce non spécifiée)		20	VO	Adm. unique	12	100	12

• Parasites indiqués dans l'AMM en France

VO = Voie orale, IM = intramusculaire, SC = sous-cutanée, Adm. = administration  
? Partie du schéma thérapeutique imprécise dans l'article

Classement des parasites par ordre alphabétique

Tableau X : Efficacités résiduelles du closantel chez les bovins

Parasites	Dose (mg/kg)	Voie	Semaines avant Infestation*	Nb d'animaux	Efficacité (en %)	Réf.
• <i>Bunostomum phlebotomum</i>	5	SC	2	18	100	1
• <i>Fasciola hepatica</i>	10	VO	60 j	?	100	4
	10	VO	100 j	?	93,4	4
	2,5	IM ou SC	60 j	?	100	4
	2,5	IM ou SC	100 j	?	100	4
	5	SC	12	15	100	14
	5	SC	6	10°	100	14
	5	SC	8	10°	100	14
	5	SC	10	10°	80	14
	5	SC	12	10°	50	14
• <i>Haemonchus placei</i>	2,5	IM	2	16	98,5	1
	2,5	IM	3	16	97,5	1
	5	SC	5	18	96,9	1
	5	SC	3	20	96,5	1
	5	SC	6	18	81	1
• <i>Oesophagostomum radiatum</i>	5	SC	1	18	94,1	1
	5	SC	2	18	94,5	1

\* correspond au délai entre l'administration de closantel et l'infestation parasitaire expérimentale. Ce temps permet d'évaluer la durée d'efficacité de la molécule.

° Jeunes de 8 à 10 mois.

• Parasites indiqués dans l'AMM en France

VO = Voie Orale, SC = Sous-Cutanée, IM = Intramusculaire

Le Tableau XX (page 82) peut être consulté pour d'autres valeurs d'efficacité sur *Fasciola hepatica*. Une activité sur *Hypoderma lineatum* (stade sous-cutané) est également précisée dans l'autorisation de mise sur le marché de Flukiver®.

Recommandation de la WAAVP\*\* : Très efficace > 98 % ; efficace entre 90 et 98 % ; modérément efficace entre 80 et 89 % ; insuffisamment efficace < 80 %.

% Parasites pour lesquels l'efficacité est jugée insuffisante

% Administration multiple ou concomitante avec un autre antiparasitaire

\*\* Association mondiale pour l'avancement de la parasitologie vétérinaire.

#### Références des tableaux d'efficacité chez les bovins

1- Guerrero, 1984 ; 2. Sukhapesna, 1991 ; 3. Arkhipov, 1987 ; 4. Mage, 1997a ; 5- Dobbins, 1982 ; 6. Genchi, 1986 ; 7- Mage, 1993 ; 8- Chaia, 1981 ; 9. Lombardero, 1982 ; 10. Drummond, 1985 ; 11. Chaia, 1980 ; 12. Tregoning, 1983 ; 13. Tregoning, 1983b ; 14. Bernard, 1986.

VO = Voie orale, IM = intramusculaire, SC = sous-cutanée, Adm. = administration  
? Partie du schéma thérapeutique imprécise dans l'article

Classement des parasites par ordre alphabétique

**Tableau XI : Efficacités du closantel chez les ovins**

Dose orale AMM : 10 mg/kg

Parasites		Dose (mg/kg)	Voie	Rythme	Nb d'animaux	Efficacité (en %)	Réf.	
• <i>Chabertia ovina</i>	Adultes	10	VO	Adm. unique	20	99,9	1	
		10 ?	VO ?	Adm. unique	33	98	19	
	L3	10	VO	Adm. unique	20	96,6	1	
	L4	10	VO	Adm. unique	20	96,8	1	
<i>Cooperia spp.</i>		10 ?	VO ?	Adm. unique	5	76	19	
<i>Dicrocoelium dentriticum</i>	Adultes	25	vo	Adm. unique	11	0	19	
<i>Dictyocaulus filaria</i>		10 ?	VO ?	Adm. unique	2	0	19	
<i>Fasciola gigantica</i>	Adultes	5	VO	Adm. unique	9	100	1	
		7,5	VO	Adm. unique	9	99,5	1	
		10	VO	Adm. unique	9	99,5	1	
		10	VO	Adm. unique	17	100	19	
	6 semaines	10	VO	Adm. unique	12	83	19	
	8 semaines	10	VO	Adm. unique	9	95,9	1	
		10	VO	Adm. unique	17	100	19	
	• <i>Fasciola hepatica</i>	Adultes	10	VO	Adm. unique	41	99,9	1
			5	VO	Adm. unique	18	96,9	1
			5	IM	Adm. unique	18	99,6	1
		2,5	IM	Adm. unique	7	100	2	
		5	SC	Adm. unique	13	100	4	
		5	SC	Adm. unique	70	74,3	5	
		10	VO	Adm. unique	4	83	7-13	
		2,5	IM	Adm. unique	36	98,2	16	
		5	IM	Adm. unique	36	99,5	16	
		10 ?	VO ?	Adm. unique	79	100	19	
4 semaines		10	VO	Adm. unique	22	82,9	1	
		10	VO	Adm. unique	?	86,8	6	
		10	VO	Adm. unique	49	61	19	
6 semaines		10	VO	Adm. unique	22	98,4	1	
	10	VO	Adm. unique	?	96,3	6		
	10	VO	Adm. unique	9	77	7		
	10	VO	Adm. unique	8	70	8		
	10	VO	Adm. unique	48	91	19		
8 semaines	10	VO	Adm. unique	6	96	7		
	10	VO	Adm. unique	6	93	8		

• Parasites indiqués dans l'AMM en France

VO = Voie orale, IM = intramusculaire, SC = sous-cutanée, Adm. = administration  
? Partie du schéma thérapeutique imprécise dans l'article

Classement des parasites par ordre alphabétique

Parasites		Dose (mg/kg)	Voie	Rythme	Nb d'animaux	Efficacité (en %)	Réf.
<i>Fascioloides magna</i>	8 semaines	20	VO	Adm. unique	12	100	9
		5	VO	Adm. unique	6	32,4	10
		7,5	VO	Adm. unique	6	86,5	10
		10	VO	Adm. unique	6	78,4	10
		15	VO	Adm. unique	6	94,6	10
		10	IM	Adm. unique	10	97,7	10
<i>Gaigeria pachyscelis</i>	Adultes	10	VO	Adm. unique	20	100	1
		10 ?	VO ?	Adm. unique	99	99	19
	L3	10	VO	Adm. unique	20	94,7	1
	L4	10	VO	Adm. unique	20	99,9	1
• <i>Haemonchus contortus</i>	Adultes	2,5	IM	Adm. unique	18	99,9	1
		5	VO	Adm. unique	18	100	1
		6*	?	Adm. unique	3	100	14
		1,25	VO	Adm. unique	4	70	18
		2,5	VO	Adm. unique	4	99,5	18
		2,5	VO	Adm. unique	28	75,7	18
		5	VO	Adm. unique	4	99,5	18
		7,5	VO	Adm. unique	4	99,9	18
		10 ?	VO ?	Adm. unique	162	99	19
		L4	2,5	IM	Adm. unique	10	99,1
	Larves	6*	?	Adm. unique	3	100	14
<i>Nematodirus spp.</i>	Adultes	6*	?	Adm. unique	3	31,4	14
	Larves	6*	?	Adm. unique	3	13	14
<i>Nematodirus spathiger</i>		10 ?	VO ?	Adm. unique	6	74	19
• <i>Æsophagostomum radiatum</i>		6*	?	Adm. unique	3	100	14
<i>Ostertagia circumcincta</i> (voir <i>Teladorsagia</i> )							
<i>Paramphistomum microbotriurium</i>		10 ?	VO ?	Adm. unique	2	0	19
<i>Strongyloides pappilosus</i>		10 ?	VO ?	Adm. unique	13	26	19
<i>Skrjabinotrema ovis</i>	Adultes ?	7,5	VO	Adm. unique	10	90	12
<i>Teladorsagia spp.</i>	Adultes	6*	?	Adm. unique	3	95,4	14
		10	VO	Adm. unique	3	33	17
		10 ?	VO ?	Adm. unique	5	80	19
	Larves	6**	?	Adm. unique	3	65,6	14
<i>Trichostrongylus</i>	Adultes	6*	?	Adm. unique	3	100	14
		6*	?	Adm. unique	3	100	14
<i>Trichostrongylus axei</i>		10 ?	VO ?	Adm. unique	5	61	19
<i>Trichostrongylus colubriformis</i>		10 ?	VO ?	Adm. unique	9	0	19
<i>Trichuris globulosa</i>		10 ?	VO ?	Adm. unique	3	0	19

\* avec de l'albendazole à 3,8 mg/kg.

\*\* avec mébendazole 15 mg/kg.

VO = Voie orale, IM = intramusculaire, SC = sous-cutanée, Adm. = administration  
? Partie du schéma thérapeutique imprécise dans l'article

Classement des parasites par ordre alphabétique

### Efficités du closantel sur les ovins (suite)

Arthropodes	Dose (mg/kg)	Voie	Rythme	Nb d'animaux	Efficacité (en %)	Réf.
• <i>OEstrus ovis</i>	5	IM	Adm. unique	5	100	1
	5	VO	Adm. unique	6	97,3	1
	10	VO	Adm. unique	6	96,6	1
	10	VO	Adm. unique	8	98	22-23
<i>Cochliomya hominivorax</i>	10	VO	Adm. unique	6	92,3	1
<i>Linognathus ovis</i>	15	VO	Adm. unique	94	95	13
	7,5	VO	Adm. unique	91	30	13
	7,5	VO	2 Adm. à 12j	91	80	13
<i>Melophagus ovinus</i>	5	SC	Adm. unique	313	100	3
<i>Psoroptes communis var ovis</i>	10	SC	J0 et J7	3	100	1-20
	15	SC	J0 et J7	3	100	1-20
	5	SC	J0 et J7	4	100	21
	15	VO	J0 et J7	4	100	21

• Parasites indiqués dans l'AMM en France

Le Tableau XV (page 74) peut être consulté pour l'efficacité sur *Haemonchus contortus*.

Une activité sur *Haemonchus placei* est également précisée dans l'autorisation de mise sur le marché de Seponver®.

#### Références des tableaux d'efficacité chez les ovins

1. Guerrero, 1984 ; 2. Gonzalez, 1983 ; 3. Bartler, 1989 ; 4. Kovalev, 1984 ; 5. Dzakula, 1986 ; 6. De Keyser, 1980 ; 7. Maes, 1990a ; 8. Maes, 1988 ; 9. Stromberg, 1984 ; 10. Stromberg, 1985 ; 11. Butler, 1986 ; 12. Anderson, 1993 ; 13. Maes, 1990b ; 14. Louw, 1993 ; 15. Cankovic, 1986 ; 16. Veselova, 1986 ; 17. Taylor, 1993 ; 18. Rolfe, 1990 ; 19. Maes, 1988b ; 20. Perez-Arrieta, 1982 ; 21. Arrieta, 1983 ; 22- Dorchies, 1989 ; 23. Alzieu, 1990 ; 24. Dorchies, 1988 ; 25. Dorchies, 1989 ; 25. Dorchies, 1997 ; 26. Hall, 1981 ; 27. Maes, 1993.

VO = Voie orale, IM = intramusculaire, SC = sous-cutanée, Adm. = administration  
? Partie du schéma thérapeutique imprécise dans l'article

Classement des parasites par ordre alphabétique

Tableau XII : Efficacités résiduelles du closantel chez les ovins

Parasites	Dose (mg/kg)	Voie	Semaines avant infestation	Nb d'animaux	Efficacité (en %)	Réf.
• <i>Fasciola hepatica</i>	10	VO	6	10	100	27
			12	10	80	27
<i>Gaigeria pachyscelis</i>	10	VO	8	99	99	19
			4	20	100	1
			5	20	100	1
			8	20	97,3	1
• <i>Haemonchus contortus</i>	10	VO	3	29	100	1
			4	6	97,6	24
			6	40	99,9	1
			6	6	90,3	24
			7	40	97,8	1
			7	6	85,6	24
			8	6	42,1	24
• <i>Haemonchus contortus</i> *	10	VO	30 j	8	99,9	26
			6	162	99	6
			60 j	8	73,2	5
			90 j	8	20,4	5
<i>Oesophagostomum columbianum</i>	10	VO	2	20	75,8	1
• <i>Cestrus ovis</i>	10	VO	8	6	78	22
			5	13	99	19
			60 j	5	97,7	25

\* correspond au délai entre l'administration de closantel et l'infestation parasitaire expérimentale. Ce temps permet d'évaluer la durée d'efficacité de la molécule.

- ° souche résistante au thiabendazole
- Parasites indiqués dans l'AMM en France

VO = Voie Orale, SC = Sous-Cutanée, IM = Intamusculaire

Recommandation de la WAAVP\* : Très efficace > 98 % ; efficace entre 90 et 98 % modérément efficace entre 80 et 89 % ; insuffisamment efficace < 80 %.

% Parasites pour lesquels l'efficacité est jugée insuffisante

% Administration multiple ou concomitante avec un autre antiparasitaire

\* Association mondiale pour l'avancement de la parasitologie vétérinaire.

VO = Voie orale, IM = intramusculaire, SC = sous-cutanée, Adm. = administration  
? Partie du schéma thérapeutique imprécise dans l'article

Classement des parasites par ordre alphabétique

**Tableau XIII : Efficacités du closantel chez les caprins**

Parasites		Dose (mg/kg)	Voie	Rythme	Nb d'animaux	Efficacité (en %)	Réf.
<i>Fasciola gigantica</i>	4 semaines	20	VO	Adm. unique	4	84,8	4
	6 semaines	20	VO	Adm. unique	4	96,1	4
<i>Haemonchus contortus</i>	Adultes	10	VO	Adm. unique	8	100	1
		10	VO	Adm. unique	?	99,2	2
		5	SC	Adm. unique	?	100	2
<i>Strongyloides</i>	Adultes	5	VO	Adm. unique	10	30	3

\* avec du mébendazole à 10 mg/kg.

1. Yadav, 1992 ; 2. Dorny, 1994 ; 3. Olivares, 1991 ; 4. Gupta, 1994

**Tableau XIV : Efficacités du closantel chez les chiens**

Parasites		Dose (mg/kg)	Voie	Rythme	Nb d'animaux	Efficacité (en %)	Réf.
<i>Ancylostoma caninum</i>	Adultes	2,5	IM	Adm. unique	4	86	3
		5	IM	Adm. unique	3	69	3
		7,5	IM	Adm. unique	3	99	3
		10	IM	Adm. unique	4	98	3
<i>Demodex canis</i>	Lésions localisées	5	SC	+ 3 inj*. ts sem.	4	100	1-2
	étendue à très étendue	5	SC	+ 6 inj*. ts sem.	9	66	2

\* à 2,5 mg/kg

1. Guerrero, 1984 ; 2. Losson, 1980 ; 3. Guerrero, 1982

Recommandation de la WAAVP\* : Très efficace > 98 % ; efficace entre 90 et 98 %  
modérément efficace entre 80 et 89 % ; insuffisamment efficace < 80 %.

% Parasites pour lesquels l'efficacité est jugée insuffisante

% Administration multiple ou concomitante avec un autre antiparasitaire

\* Association mondiale pour l'avancement de la parasitologie vétérinaire.

VO = Voie orale, IM = intramusculaire, SC = sous-cutanée, Adm. = administration  
? Partie du schéma thérapeutique imprécise dans l'article



Classement des parasites par ordre alphabétique

**Tableau XV : Efficacités du closantel chez les chevaux**

Parasites		Dose (mg/kg)	Voie	Rythme	Nb d'animaux	Efficacité (en %)	Ref.
<i>Anoplocephala perfoliata</i>	Adultes	20	VO	Adm. unique	8	86,6	1
		5	VO	5 Adm. ts 2 mois	3	0	2
		10	VO	5 Adm. ts 2 mois	3	0	2
		20	VO	5 Adm. ts 2 mois	3	87	2
		40	VO	5 Adm. ts 2 mois	3	100	2
<i>Fasciola hepatica</i>	Adultes	10	VO	Adm. unique	5	98,7	3
<i>Gasterophilus intestinalis</i>	Larves	20	VO	Adm. unique	9	100	1
		2	VO	3 Adm. ts 2 mois	3##	98,6	5
		2	VO	3 Adm. ts 2 mois	3#	57,6	5
		5	VO	3 Adm. ts 2 mois	3##	100	5
		5	VO	3 Adm. ts 2 mois	3#	90,2	5
		8	VO	3 Adm. ts 2 mois	10	100	4
		5	VO	5 Adm. ts 2 mois	3	100	2
		10	VO	5 Adm. ts 2 mois	3	100	2
		20	VO	5 Adm. ts 2 mois	3	100	2
<i>Gasterophilus nasalis</i>		2	VO	3 Adm. ts 2 mois	3#	87,1	5
		5	VO	3 Adm. ts 2 mois	3#	100	5
<i>Oxyuris equi</i>	Adultes	40	VO	5 Adm. ts 2 mois	3	88,2	2
		20	VO	5 Adm. ts 2 mois	3	100	2
		10	VO	5 Adm. ts 2 mois	3	94	2
		5	VO	5 Adm. ts 2 mois	3	97,5	2
		40	VO	5 Adm. ts 2 mois	3	100	2
	Larves	20	VO	5 Adm. ts 2 mois	3	0	2
		10	VO	5 Adm. ts 2 mois	3	0	2
		5	VO	5 Adm. ts 2 mois	3	0	2
<i>Parascaris equorum</i>	Adultes	5	VO	5 Adm. ts 2 mois	3	30,8	2
		10	VO	5 Adm. ts 2 mois	3	0	2
		20	VO	5 Adm. ts 2 mois	3	0	2
		40	VO	5 Adm. ts 2 mois	3	98,9	2

# Poulains de un an (yerlings)  
## Jeunes poulains (foals)

VO = Voie orale, IM = intramusculaire, SC = sous-cutanée, Adm. = administration  
? Partie du schéma thérapeutique imprécise dans l'article

Classement des parasites par ordre alphabétique

### Efficacités du closantel sur les chevaux (suite)

Parasites		Dose (mg/kg)	Voie	Rythme	Nb d'animaux	Efficacité (en %)	Ref.
<i>Strongylus vulgaris</i>	Adultes	20	VO	Adm. unique	9	100	1
		10	VO	Adm. unique	5	100	3
		5	VO	Adm. unique	6	82,4	5
		2	VO	Adm. unique	6	86	5
		40	VO	5 Adm. ts 2 mois	3	100	2
		20	VO	5 Adm. ts 2 mois	3	100	2
		10	VO	5 Adm. ts 2 mois	3	98,2	2
	5	VO	5 Adm. ts 2 mois	3	97,7	2	
	S5 protégée*	10	VO	Adm. unique	5	70,5	3
	Larves	20	VO	Adm. unique	9	100	1
		40	VO	5 Adm. ts 2 mois	3	98,9	2
		20	VO	5 Adm. ts 2 mois	3	100	2
		10	VO	5 Adm. ts 2 mois	3	66,2	2
5		VO	5 Adm. ts 2 mois	3	50,2	2	
<i>Strongylus edentatus</i>	Adultes	20	VO	Adm. unique	9	100	1
		5	VO	5 Adm. ts 2 mois	3	100	2
		10	VO	5 Adm. ts 2 mois	3	100	2
		20	VO	5 Adm. ts 2 mois	3	100	2
		40	VO	5 Adm. ts 2 mois	3	100	2
<i>Triodontophorus spp.</i>	Adultes	20	VO	Adm. unique	9	100	1
		5	VO	5 Adm. ts 2 mois	3	17,1	2
		10	VO	5 Adm. ts 2 mois	3	29,8	2
		20	VO	5 Adm. ts 2 mois	3	100	2
		40	VO	5 Adm. ts 2 mois	3	100	2

\* par l'exuvie de la larve L4

1. Guerrero, 1984 ; 2. Guerrero, 1983 ; 3. Dorchies, 1990 ; 4. Nuytten, 1983 ; 5. Guerrero, 1985

Recommandation de la WAAVP\* : Très efficace > 98 % ; efficace entre 90 et 98 %  
modérément efficace entre 80 et 89 % ; insuffisamment efficace < 80 %.

% Parasites pour lesquels l'efficacité est jugée insuffisante

% Administration multiple ou concomitante avec un autre antiparasitaire

\* Association mondiale pour l'avancement de la parasitologie vétérinaire.

VO = Voie orale, IM = intramusculaire, SC = sous-cutanée, Adm. = administration  
? Partie du schéma thérapeutique imprécise dans l'article

**3<sup>e</sup> partie**

# **Chimioprophylaxie**

Tableau XVI : Récapitulatif des principales mentions légales des spécialités vétérinaires contenant du closantel en France (d'après DMV2001).

	<b>Flukiver<sup>®</sup></b>	<b>Seponver<sup>®</sup></b>	<b>Supaverm<sup>®</sup></b>
<b>Forme pharmaceutique</b>	Solution injectable	Suspension buvable	Suspension buvable
<b>Composition</b>	closantel	closantel	closantel mébendazole
<b>Espèces de destination</b>	Bovins	Bovins/Ovins	Ovins
<b>Indications</b>	<i>Fasciola hepatica</i> Hypodermose (stade S.C.) Nématodoses gastro-intestinales à <i>Cesophagostomum radiatum</i> <i>Haemonchus placei</i> <i>Bunostomum phlebotomum</i>	<i>Fasciola hepatica</i> Hypodermose (stade S.C.) Nématodoses gastro-intestinales à <i>Cesophagostomum radiatum</i> <i>Haemonchus placei</i> <i>Haemonchus contortus</i> <i>Chertia ovina</i> Œstrose	<i>Fasciola hepatica</i> Nématodoses gastro-intestinales à <i>Haemonchus contortus</i> Œstrose indications spécifiques pour le mébendazole <sup>°</sup>
<b>Temps d'attente</b>	Viande, abats : 28 j Lait : contre-indiqué	Viande, abats : 28 j Lait : contre-indiqué	Viande, abats : 28 j Lait : contre-indiqué
<b>Catégorie</b>	Liste I. bovins*	Liste I. bovins, ovins*	Liste I. ovins*
<b>Présentation</b>	Flacon de 250 ml	Bidons 1 L, 2,5 L et 5 L	Bidons 1 L, 2,5 L et 5 L
<b>AMM</b>	12 août 1981	27 septembre 1989	8 janvier 1993

\* Accessibilité aux groupements agréés

AMM = Autorisation de mise sur le marché ; S.C. Sous-cutanée

<sup>°</sup> Indications spécifiques pour le mébendazole, voir les mentions légales de Supaverm<sup>®</sup> page 85

### **3.1 – Spécialités vétérinaires disponibles en France**

En France, trois spécialités vétérinaires contiennent du closantel : **Flukiver**<sup>®</sup>, **Séponver**<sup>®</sup> et **Supaverm**<sup>®</sup> distribuées par le laboratoire Janssen-Cilag pour traiter les parasitoses des ruminants. Le Tableau XVI reprend les principales caractéristiques des trois produits. Les mentions légales des médicaments sont données en Annexe 4.

Les principales spécialités vétérinaires contenant du closantel à l'étranger sont : **Closal**<sup>®</sup> (Schering Plough) contenant du closantel sodium (3,75 %) et de l'albendazole (1,9 %), et **Fascoverm**<sup>®</sup> (KRKA, Slovénie).

### **3.2 – Schémas posologiques de chimioprévention**

#### *3.2.1 – Intérêt d'une chimioprévention*

L'intérêt d'une chimioprévention est de protéger l'animal de l'infestation parasitaire et de ses conséquences. Si certaines parasitoses peuvent être mortelles, elles ont souvent aussi une action insidieuse sur les animaux de productions (gains de poids, prolificité, fertilité,...).

Le poids d'un groupe d'ovins a par exemple été suivi pendant la saison de pâture (Milka, 1985). En moyenne, une augmentation de 1,4 kg a été obtenue après administration d'un traitement prophylactique à 10 mg/kg par voie orale. Les parasites du troupeau n'ont pas été recherchés.

La chimioprévention de l'haemonchose un mois avant la lutte (10 mg/kg par voie orale) sur un troupeau de brebis a montré que la fertilité a été augmentée de 62,5 % pour le groupe témoin à 77,5 % et la prolificité de 160 % à 174 % (Chiarisoli, 1991).

L'utilisation d'un anthelminthique rémanent permet aussi souvent de réduire considérablement la charge parasitaire des pâtures.

### 3.2.2 - Chimio-prévention sur les parasites des bovins

Le Tableau X (page 55) récapitule les effets résiduels obtenus en fonction des schémas thérapeutiques sur différents parasites.

- *Action rémanente sur Fasciola hepatica*

L'infestation des bovins par *Fasciola hepatica* se signale rarement par des signes cliniques. Mais un traitement systématique permet de prévenir les baisses de production.

Après traitement du closantel contre la fasciolose bovine (Mage, 1997b), la rémanence est plus longue par voie injectable que par voie orale. Dans une autre expérience, l'effet résiduel était de 12 semaines sur *Fasciola hepatica* mais chutait à partir de la 10<sup>ème</sup> semaine chez les bovins de 8 à 10 mois. Cette différence pourrait s'expliquer par la vitesse d'absorption plus rapide chez les jeunes.

En se fondant sur les risques d'infestation parasitaire par *Fasciola hepatica*, une étude préconise un schéma thérapeutique composé d'une injection fin mai/début juin et une autre six semaines après. Dans une région où la prévalence est forte, un troisième traitement est conseillé vers la fin de l'hiver (Euzeby, 1984).

Les études sur la rémanence du closantel ayant été soit différentes (jeunes/adultes) ou imprécises (sur le nombre d'animaux utilisés et la voie d'injection), seule une référence permettrait de penser que la rémanence a été totale pendant 12 semaines chez les bovins adultes (Bernard, 1986).

- *Action rémanente sur Haemonchus placei*

A la dose standard de 5 mg/kg par voie injectable, la rémanence est de 3 semaines avec une efficacité de 96,5 % (Guerrero, 1984).

Guerrero (1984) a mentionné différents résultats sur cette haemonchose avec des doses différentes. Par voie intramusculaire, à une posologie de 2,5 mg/kg, l'effet résiduel pendant trois semaines serait légèrement plus important (97,5 %) que par voie sous-cutanée à 5 mg/kg (96,5 %).

- *Action rémanente sur Bunostomum phlebotomum*

L'activité protectrice sur *Haemonchus placei* a été totale pendant 2 semaines à 5 mg/kg par sous cutanée (Guerrero, 1984).

- *Action rémanente sur Oesophagostomum radiatum*

L'activité rémanente est de l'ordre de 94 % au bout de deux semaines (Guerrero, 1984).

### 3.2.3 - Chimio-prévention des parasites des ovins

C'est lors de la mise au pâturage que les contaminations parasitaires peuvent se produire : pour l'haemonchose, la période critique se situe en été ; pour l'oestrose, d'août à novembre ; pour la fasciolose de juin à novembre.

Le Tableau XII récapitule l'efficacité résiduelle du closantel sur certains parasites des moutons.

- *Action rémanente sur Fasciola hepatica*

La rémanence du closantel sur *Fasciola hepatica* peut-être estimée à 6 à 8 semaines, son activité sur les larves de six semaines étant faible (Maes, 1993).

Une étude a montré que la production d'œufs a été stoppée pendant 13 semaines après une administration orale de 10 mg/kg (Maes, 1990). Les douves survivantes étaient atrophiées (25 % de la taille normale), et la capacité d'embryonation des œufs était réduite. Cette propriété atrophiante (*stunting effect*) est liée à la longue rémanence de la molécule.

Le traitement à la rentrée en bergerie évite de contaminer les pâtures à la mise à l'herbe l'année suivante (Maes, 1990). Un traitement additionnel au début de l'été élimine les parasites issus des métacercaires survivantes dont le développement a eu lieu au printemps. Il permet donc de prévenir la réinfestation des prairies (Maes, 1985).

Pour le retour en pâture, le traitement au closantel devrait débiter 6 à 8 semaines après le pic de probabilité d'infestation par les métacercaires (vers septembre-octobre), le closantel ayant une faible efficacité sur les larves jeunes (Maes, 1985). Le closantel devra être poursuivi pendant la période à risque approximativement toutes les six semaines.



Pour l'assainissement des prairies et des points d'eau, deux schémas chimioprophylaxiques sont proposés en fonction de la pression parasitaire. Dans le cas d'un fort risque d'infestation (première année de traitement, résistances rencontrées à d'autres antiparasitaires), un schéma thérapeutique comprenant quatre injections à 10 mg/kg par voie orale à 6 semaines est préconisé. Lorsque le taux d'infestation est plus faible (deuxième année de traitement par exemple), un schéma prophylaxique comprenant seulement trois injections (toujours à 10 mg/kg par voie orale) peut être mis en œuvre (Maes, 1993).

• *Action rémanente sur Haemonchus contortus*

La rémanence est importante, la réinfestation ne se produisant que sept ou huit semaines après le traitement (à 10 mg/kg par voie orale). En administrant le closantel au milieu du mois de juin, les animaux ont été totalement protégés durant les pâturages d'été et d'automne (Mage, 1990). Le Tableau XVII récapitule l'efficacité rémanente du closantel administré à 10 mg/kg par voie orale selon le moment d'administration (Dorchies, 1988).

Tableau XVII : Efficacités résiduelles du closantel sur *Haemonchus contortus* selon le moment d'administration (Dorchies, 1988).

Semaines avant l'infestation	Efficacité
4	97,6 %
6	90,3 %
7	85,6 %
8	42,1 %

*Haemonchus contortus* étant plus sensible au closantel que d'autres parasites (sa dose efficace est plus faible), la rémanence de la molécule est plus longue.

L'influence de l'alimentation sur l'absorption (Hennessy, 1997) semble entraîner une augmentation de biodisponibilité lors d'un régime hypoénergétique (400 mg de matière sèche/kg au lieu de 800 mg/kg par jour), et un effet rémanent sur *Haemonchus contortus* supérieur de 10 à 14 jours. Le temps de demi-vie n'est pas être affecté lors de ce régime.

- *Action rémanente sur *Æstrus ovis**

Selon les études, la protection parasitaire sur *Æstrus ovis* après une administration par voie orale de 10 mg/kg de closantel est comprise entre 5 et 8 semaines.

A cette dose, une étude a montré que le traitement par le closantel réduisait l'incidence de l'œstrose ovine de 78 % sur l'ensemble du troupeau (voir le calcul en Annexe 2) (Dorchies, *Rev. Med. Vet.*, 1989).

L'action chimiopréventive a été étudiée sur un troupeau de 400 brebis (200 étant les témoins). Le schéma prophylactique comprenait deux traitements par voie orale de 10 mg/kg : un premier traitement le 5 juillet, le suivant deux mois après le 5 septembre. Tous les animaux (y compris les témoins) étaient traités conjointement avec du mébendazole à 15 mg/kg à chaque injection (antiparasitaire non actif sur les œstres). L'efficacité a été de 99,8 en octobre ; 99,5 % en décembre et 100 % en février. L'objectif de cette étude était de montrer l'activité préventive du closantel sur *Æstrus ovis* en tenant compte de la rémanence de la molécule (Alzieu, 1994 ; Dorchies, 1992, 1998).

- *Action rémanente sur Gaigeria pachyscelis*

La rémanence sur *Gaigeria pachyscelis* a été supérieure à 8 semaines à 10 mg/kg par voie orale (Maes, 1988b).

### 3.2.3 - *Chimioprévention sur les parasites des caprins*

Chez les caprins, différentes doses ont été testées pour évaluer l'efficacité du closantel sur *Haemonchus contortus* (Dorny, 1994). La reproduction des vers a été interrompue pendant cinq, six, sept semaines après l'administration de doses uniques par voie sous-cutanée de respectivement 2,5 mg/kg, 5 mg/kg et 10 mg/kg, et pendant 6 semaines par voie orale à 10 mg/kg.

Chez les **chevaux**, le closantel protège de la réinfestation par les larves de *Gasterophilus intestinalis* pendant 2 mois (Guerrero, 1985).

### **3.3 - Résistances**

#### *3.2.1 - Utilisation du closantel pour pallier les résistances aux antiparasitaires*

Le closantel a été très efficace pour traiter les parasitoses résistantes aux benzimidazoles, lévamisole ou ivermectine rencontrées sur *Haemonchus contortus* (voir Tableau XVIII et XIX). En Australie, un programme a d'ailleurs été mis en place (*WORMKILL program*), pour contrôler les résistances de ce parasite. Ce programme se fonde sur la notion de rotation des antiparasitaires (Rolfe, 1990) et préconise l'utilisation du closantel pour pallier les résistances aux benzimidazoles.

#### *3.2.1 – Résistances au closantel*

Des cas de résistances ont été rapportés pour le closantel en Afrique du Sud (Oosthuizen, 1993 ; van Wyk, 1989 :1 ; Love, 1992 ; van Wyk, 1988 ; Echevarria, 1993 ; van Wyk, 1982), en Australie (Prichard, 1994 ; Rothwell, 1997 ; Rolfe, 1990) et en Amérique du Sud (Waller, 1995).

La rapidité d'évolution de résistance pour une souche d'*Haemonchus contortus* en Afrique du Sud a laissé penser à une résistance croisée éventuelle avec l'ivermectine (van Wyk, 1989 :1).

Toutefois la résistance aux salicylanilides et au closantel en particulier ne semble pas poser pour l'instant de problèmes majeurs (Fairweather, 1999).

La notion de résistance à une molécule doit être reliée au schéma posologique, un parasite étant toujours « résistant » à certaines doses (dites non thérapeutiques). Une étude a ainsi montré une résistance d'*Haemonchus*

*contortus* à une dose de 5 mg/kg par voie orale, mais cette souche a été très sensible à 10 mg/kg (Jeannin, 1990). De même, des études *in vitro* ont étudié la résistance d'une souche d'*Haemonchus sp.* face à une série de doses de closantel (Small, 1993 ; Rothwell, 1993 : 2).

Le mécanisme de résistance au closantel est inconnu (Rothwell, 1997). Mais une relation entre cette résistance et l'augmentation de son métabolisme pourrait être envisagée. Un marqueur de la résistance des parasites face au closantel pourrait être la glutathion-s-transférase (GST), enzyme participant aux phénomènes de conjugaison de la molécule. Une expérimentation sur *Fasciola hepatica* a montré un lien existant entre l'activité de la GST et l'efficacité de la molécule : une chute de l'activité de la GST apparaîtrait lors de résistance au closantel. Un site de fixation du GST au closantel a été mis en évidence. De nombreux autres anthelminthiques ont également un site de fixation sur la GST (Rothwell, 1997). Le rôle du GST dans la résistance n'est toutefois pas clair (Miller, 1994).

Une étude menée en Afrique du Sud sur les résistances plus ou moins fortes rencontrées avec *Haemonchus contortus* avec une large gamme d'antiparasitaire (benzimidazole, ivermectine, nitroxylin,...) a montré l'efficacité du closantel. Dans la même étude, une autre expérimentation (dans une autre ferme) a montré que le closantel présentait des résistances sur *Haemonchus contortus*. Cette souche se révélait toutefois sensible au lévamisole et au morantel. Cette étude pourrait se révéler intéressante pour illustrer la notion de « rotation » parasitaire pour éviter des résistances (van Wyl, 1997).

Le closantel a montré aussi une résistance croisée avec un antibiotique, la dioxapyrrolomycine, non commercialisé en France (Conder, 1992).

Tableau XVIII : Efficacité du closantel sur les souches d'*Haemonchus contortus* résistantes

Résistances	Espèces	Dose (mg/kg)	Voie	Nombre d'animaux	Efficacité (en %)	Réf.
Albendazole	Ovins	2,5	SC	12	98,5	3
	Ovins <sup>o</sup>	10	VO	4	99,9	2
	Ovins	5	VO	4	97,5	17
	Caprins	2,5	SC	11	100	16
Fenbendazole	Ovins	2,5	SC	12	98,5	3
	Ovins <sup>o</sup>	10	VO	4	99,9	2
	Ovins	5	VO	6	100	9
	Ovins	10*	VO	5	100	11
	Caprins	10	VO	2	99,5	14
	Caprins	10	VO	2	100	5
	Caprins	2,5	SC	11	100	16
	Caprins	2,5	Inj	100	100	4
	Caprins	2,5	Inj	100	100	4
Mébendazole	Caprins	10	VO	2	100	5
	Ovins	10	VO	3	100	13
	Ovins	2,5	SC	12	98,5	3
Oxfendazole	Ovins <sup>o</sup>	10	VO	4	99,9	2
	Caprins	2,5	SC	11	100	16
Thiophanate	Caprins	10	VO	2	100	5
Benzimidazole (non spécif.)	Ovins	2,5	VO	5	83,8	12
	Ovins	5	VO	5	99,7	12
	Ovins	5	VO	7	94,6	1
	Ovins	10	VO	7	99,1	1
Ivermectine	Ovins	7,5	VO	5	99,7	6
	Ovins	6	VO	15	100	8
	Caprins	2,5	SC	11	100	16
Lévamisole	Ovins	10	VO	5	100	15
	Ovins	5	VO	15	100	8
	Ovins	5	VO	5	99,9	10
	Caprins	10	VO	2	100	5
	Caprins	5	VO	6	100	9
	Caprins	10	VO	5	100	11
	Ovins <sup>o</sup>	10	VO	4	99,9	2
	Ovins <sup>o</sup>	10	VO	4	99,9	2
Morantel	Ovins	10	VO	10	100	7
	Ovins	5	VO	5	99,9	10
	Ovins	5	VO	4	97,5	17
	Ovins	5	VO	4	97,5	17
	Caprins	10	VO	2	100	5

<sup>o</sup> résistance croisée au lévamisole, thiabendazole, morantel (faible efficacité avec naphthalophos, fenbendazole, albendazole, oxfendazole)

\* avec du mebendazole à 15 mg/kg

Tableau XIX : Efficacité du closantel sur les souches d'*Haemonchus contortus* résistantes à des spécialités vétérinaires non disponibles en France.

Spécialités	Espèces	Dose (mg/kg)	Voie	Nombre d'animaux	Efficacité (en %)	Réf.
<b>Non commercialisées</b>						
Naphthalophos	Ovins <sup>o</sup>	10	VO	4	99,9	2
Rafoxanide	Ovins	5	VO	4	97,5	17
Thiabendazole	Caprins	2,5	Inj.	100	100	4
	Ovins <sup>o</sup>	10	VO	4	99,9	2

<sup>o</sup> résistance croisée au lévamisole, thiabendazole, morantel (faible efficacité avec naphthalophos, fenbendazole, albendazole, oxfendazole)

VO = Voie orale, IM = intramusculaire, SC = sous-cutanée, Adm. = administration

Sur une souche de *Fasciola hepatica* résistante au triclabendazole, l'efficacité du closantel a été de 100 % pour une dose orale de 10 mg/kg chez 8 ovins (Coles, 2000).

### Référence tableau résistance

1. Santiago, 1991 ; 2. Green, 1981 ; 3. Pandey, 1994 ; 4. Van Aken, 1989 ; 5. Uppal, 1992 ; 6. Jambre, 1995 ; 7. Yadav, 1993 ; 8. Waruiru, 1997 ; 9. Waruiru, 1997 ; 10. Van Wyk, 1989 ; 11. Uppal, 1993b ; 12. Hall, 1980 ; 13. Taylor, 1993 ; 14. Yadav, 1993a ; 15. Yadav, 1994 ; 16. Sivaraj, 1994 ; 17. Van Wyk, 1996.

## Conclusion

L'objectif de cette thèse a été de réaliser une synthèse bibliographique sur le closantel, consultable aussi bien sur un plan pratique que technique.

Sur un plan pratique, la partie centrale de la thèse est présentée sous forme de tableaux récapitulatifs (pages 53 à 63) compilés selon l'espèce de destination, le parasite et le schéma thérapeutique utilisé. Ils permettent une estimation rapide du traitement recherché.

La partie sur l'activité antiparasitaire (à partir de la page 40) détaille plus précisément les effets du closantel *in vivo*. Chez les ruminants, son spectre d'activité est large et sa rémanence longue. Il est actif sur plusieurs espèces d'helminthes adultes et immatures, mais aussi sur des larves migrantes d'insectes. Le closantel s'est aussi révélé efficace chez d'autres espèces domestiques (chèvres, chevaux, chiens notamment). La molécule pourrait être administrée pour traiter certaines parasitoses sensibles à l'antiparasitaire.

Les effets résiduels du closantel sont détaillés dans la partie sur la chimioprévention (à partir de la page 65). Les rémanences observées selon le parasite peuvent permettre d'élaborer des schémas thérapeutiques prophylactiques. L'intérêt de l'alternance des antiparasitaires en chimioprévention est aussi évoqué à travers l'efficacité du closantel sur des souches d'*Haemonchus contortus* résistantes à d'autres familles de molécules.



Sur un plan plus technique, les principaux paramètres pharmacocinétiques et toxicologiques du closantel sont présentés dans la première partie (à partir de la page 9). L'intérêt de ces paramètres est précisé pour la compréhension des propriétés pharmacologiques. Le danger potentiel dans l'interprétation de leurs valeurs y est évoqué.

Un lien entre l'efficacité et la dose a été mis en évidence à partir de données bibliographiques sur *Fasciola hepatica* (annexe 3). Cette étude a compilé les résultats des effets antiparasitaires publiés dans différents articles. Bien que de nombreux biais interfèrent (groupe d'animaux de poids et d'âge différents, techniques variables d'analyse des résultats, etc.), cette méta-analyse permet de lier des données obtenues sur plusieurs échantillons d'animaux. Selon le concept des "études de population" en pharmacocinétique, il serait peut être possible de modéliser cette analyse des efficacités disponibles dans les publications.

Dans le choix d'une dose optimale, une étude PK/PD serait utile pour valider l'influence des concentrations plasmatiques sur l'efficacité de l'antiparasitaire.

## Annexe 1

### Exemple de modélisation mathématique de l'absorption

---

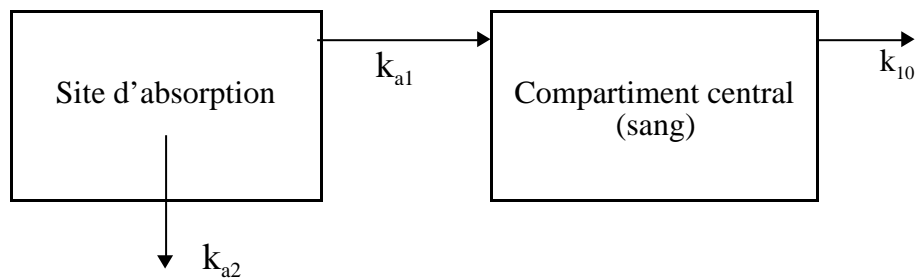


Figure 7. Modèle général d'absorption par voie extravasculaire et paramètres pharmacocinétiques

Dans ce modèle, la dose est administrée sous forme de bolus dans le site d'absorption. Une fraction de la dose est absorbée et atteint le compartiment central ;  $k_{a1}$  représente la vitesse d'absorption de la molécule. Arrivée dans le compartiment central (volume  $V_c$ ), la fraction absorbée est éliminée à une vitesse  $k_{10}$ . Le reste du médicament est éliminé directement du site d'administration à une vitesse  $k_{a2}$ .

Le calcul de la biodisponibilité  $F$ , du  $C_{max}$  et du  $T_{max}$  se fait à partir des équations :

$$F = k_{a1} / (k_{a1} + k_{a2}) \quad \text{Eq. 6}$$

$$T_{max} = (\ln k_a - \ln k_{10}) / (k_a - k_{10}) \text{ où } k_a = k_{a1} + k_{a2} \quad \text{Eq. 7}$$

$$C_{max} = F \text{ dose } \exp(-k_{10} T_{max}) / V_c \quad \text{Eq. 8}$$

## Annexe 2

### Méthode de calcul de l'efficacité du closantel lorsqu'elle n'était pas précisée dans un article

---

#### Calcul de l'efficacité *in vitro*

Pour une étude sur *Shistosoma mansoni* (Vanden Bossche, 1979), nous avons estimé l'efficacité du closantel en faisant le rapport des concentrations de l'ATP présent dans le parasite avec ou sans traitement :

	Contrôle	Avec le closantel
[Concentration ATP] nmoles / mg protéines	2,6	0,6
lors de condition aérobique		

$$\text{Efficacité} = (2,6 - 0,6) / 2,6 = \mathbf{77\%}$$

#### Calcul de l'efficacité *in vivo* \* (effets résiduels)

Pour une étude sur l'oestrose (Dorchies, 1989), l'efficacité du closantel sur la réapparition d'oestres a été estimée en faisant le rapport du nombre d'animaux infestés :

	Contrôle	Avec le closantel
Nombre d'animaux	307	268
Nombre d'animaux infestés	122	27

$$\text{Efficacité} = (122 - 27) / 122 = \mathbf{78\%}$$

(en estimant les échantillons égaux)

\* Selon les recommandations de l'Association Mondiale pour l'Avancement de la Parasitologie Vétérinaire (WAAVP)

### **Annexe 3**

## **Intérêt d'une étude combinant des données pharmacocinétiques et les efficacités du médicament en fonction du temps**

---

Les études PK/PD (pharmacocinétique/pharmacodynamique) permettent de relier *in vivo* concentrations et efficacités. Elles compilent au cours d'un certain temps des données d'efficacité (sur un parasite, une bactérie, un effet recherché, etc.) et les relient aux concentrations plasmatiques de la molécule.

La Figure 8 illustre par exemple les effets obtenus sur la foulée de chevaux atteints d'arthrite après une injection intraveineuse de flunixin méglumine à 1 mg/kg (Toutain, 1994).

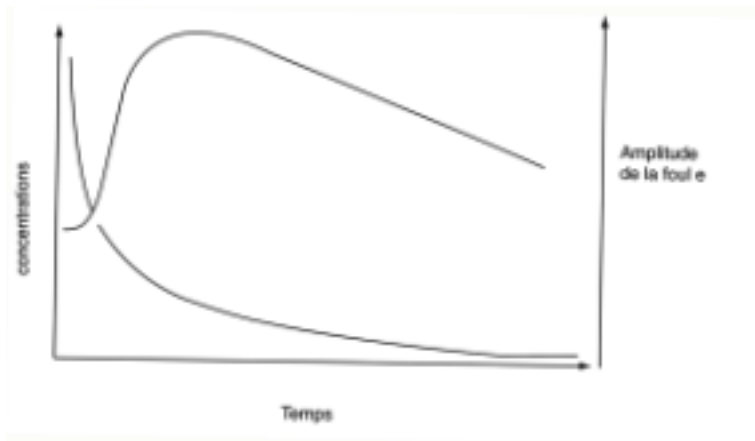


Figure 8. Représentation graphique du profil plasmatique de la flunixin méglumine administrée à 1 mg/kg par voie intraveineuse et de ses effets sur l'amplitude de la foulée d'un cheval représentatif du groupe (Toutain, 1994).

Grâce aux études PK/PD, il est possible de relier une dose à un effet donné (voir Figure 9 et Equation 9). Sur un plan pratique, l'intérêt est de connaître la dose produisant l'efficacité optimale, et de limiter ainsi les risques de toxicité.

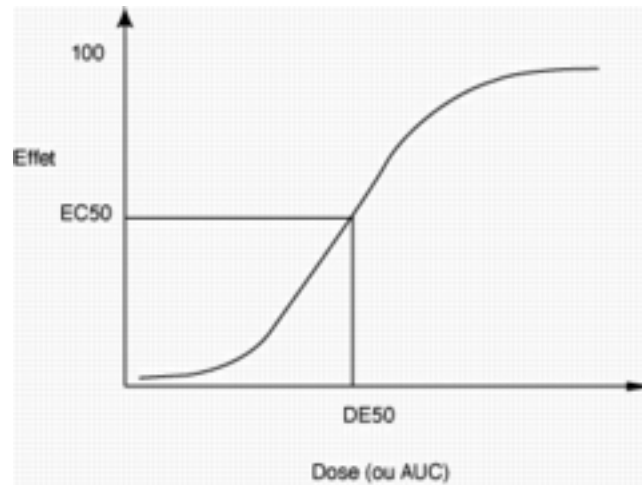


Figure 9. Représentation graphique d'un modèle « sigmoïdale » d'efficacité en fonction de doses administrées (Toutain, 1987).

Equation 9 : modélisation de l'efficacité de la molécule en fonction des concentrations plasmatiques (Toutain, 1987).

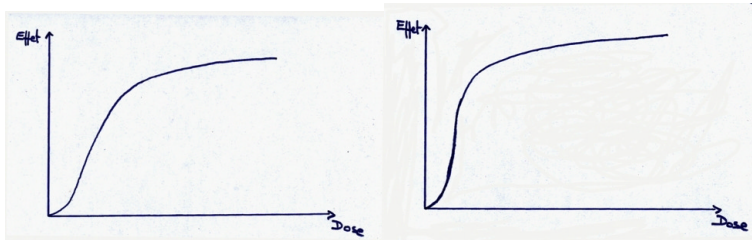
$$\text{Effet} = \frac{E_{\max} \times \text{Concentration}}{EC_{50} + \text{Concentration}}$$

Où  $E_{\max}$  est l'effet maximum recherché ;  $CE_{50}$ , la concentration efficace à 50 % et C, la concentration plasmatique de la molécule au cours du temps.

Pour le **closantel**, Maes (1985) a compilé des données d'efficacité publiées sur la fasciolose ovine pour différentes doses d'administration (voir Tableau XX). Il les a simulées avec des modèles PK/PD pour établir un lien entre effets et doses. Selon l'âge des larves, la pente du modèle d'efficacité utilisé est plus ou moins accentuée (voir Figures 10 et 11). Les concentrations efficaces à 90 % (CE<sub>90</sub>) ont été estimées sur les larves de 4 et 6 semaines et sur les adultes. Le Tableau XXI récapitule les valeurs des CE<sub>90</sub> et des doses orales et injectables correspondantes.

Tableau XX : Efficacités du closantel sur *Fasciola hepatica* pour différentes doses (Maes, 1985).

<i>Fasciola hepatica</i>	Voie	Dose (mg/kg)	Nb d'animaux	Efficacité (en %)		
adultes	orale	2,5	13	76,2		
		5	33	75,7		
		7,5	12	99		
		10	56	99,9		
	SC ou IM	2,5	17	95,4		
		5	45	99,9		
larves de 6 semaines	orale	5	24	67,3		
		7,5	5	87,7		
		10	31	91,2		
		15	17	99		
		20	6	98,7		
	SC ou IM	5	6	88,1		
		10	12	98,8		
		20	6	99,9		
		larves de 4 semaines	orale	5	11	41,4
				7,5	5	66,8
10	33			78,8		
15	5			91,8		
SC ou IM	20		6	97,4		
	5		6	43,7		
	10		6	74,4		
		20	6	98,1		



Figures 10 et 11. Prédications de l'efficacité du closantel sur les formes larvaires de 4 et 6 semaines de *Fasciola hepatica* (d'après Maes, 1985).

Tableau XXI : Concentrations efficaces à 90 % sur *Fasciola hepatica* adultes et formes larvaires (Maes, 1985).

CE90 (en µg/ml) sur		Larves de 4 sem.	Larves de 6 sem.	Adultes
	Concentration plasmatique (en µg/ml)	90	51	22
correspondant à une	dose par voie injectable (en mg/kg)	9	5	2,2
correspondant à une	à une dose par voie orale (en mg/kg)	18	10	4,4

# Annexe 4

## Mentions légales des spécialités contenant du closantel en France

---

### **FLUKIVER®**

#### **Douvicide oral et injectable à base de closantel pour bovins**

---

##### **Composition**

Solution orale ou injectable :

CLOSANTEL .....50 mg  
Excipients q.s.p. ....1 ml

##### **Propriétés**

Le closantel est un antiparasitaire de la famille des salicylanilides. Il est actif contre les formes adultes et immatures de *Fasciola hepatica*, les larves d'*Hypoderma sp.* au stade sous-cutané et les nématodes hématophages. Il agit comme un découpleur spécifique de la phosphorylation oxydative mitochondriale des cellules digestives du parasite.

Sur le plan pharmacologique, il est caractérisé par un effet de chronolyse qui se traduit par une activité parasiticide immédiate (environ une semaine) et une action prolongée liée à sa longue demi-vie plasmatique. Le closantel est bien résorbé par voie orale : les concentrations plasmatiques maximales (50 à 55 µg/ml) sont atteintes en 24 à 48 heures. Fortement lié aux albumines sériques (à plus de 99 %), il persiste longtemps dans le sang sans diffuser dans les tissus. Sa demi-vie plasmatique est de l'ordre de 2 à 3 semaines. Sa longue persistance dans le sang des animaux est à l'origine de son activité prolongée sur les parasites hématophages. Il est peu métabolisé. L'élimination est à 80 % par voie fécale sous forme inchangée.

##### **Indication**

Chez les bovins :

- Trématodoses hépatobiliaires à *Fasciola hepatica*, adultes et immatures,
- Hypodermoses à *Hypoderma bovis* (stade sous-cutané) et *Hypoderma lineatum* (stade sous-cutané),
- Nématodoses gastro-intestinales à *Esophagostomum radiatum*, *Hæmonchus placei* et *Bunostomum phlebotomum*.

##### **Administration et posologie**

- Voie S.C.

Fasciolose et nématodose à nématodes hématophages :

- Bovins de moins de 200 kg de poids vif : 10 ml/100 kg de poids vif
- Bovins de 200 à 400 kg de poids vif : 20 ml
- Bovins de plus de 400 kg de poids vif : 20 ml + 5 ml/100 kg de poids vif supplémentaires.

Hypodermose :

Bovins : 10 ml/100 kg de poids vif.

- Voie orale.

Bovins : 20 ml/100 kg de poids vif.

##### **Précautions d'emploi**

Éviter de stocker à des températures supérieures à 40 °C.

Traiter les vaches et brebis laitières au tarissement.

Tenir hors de portée des enfants.

##### **Délais d'attente**

Viandes et abats : 28 jours.

Lait : ne pas administrer aux femelles laitières dont le lait ou ses dérivés sont destinés à la consommation humaine.

##### **Catégorie**

Liste I.

A ne délivrer que sur ordonnance devant être conservée pendant le délai d'attente du médicament.

Accessible aux groupements agréés pour les productions bovines.

##### **Présentation**

Coffret de 4 x 250 ml

A.M.M. 697 377.8 du 12/08/81

##### **JANSSEN-CILAG Division Santé Animale**

1, rue Camille Desmoulins - TSA 91003

92787 ISSY-LES-MOULINEAUX Cedex 9

Tél. : 01.55.00.42.00

Télécopie : 01.55.00.28.95

---

### **SEPONVER®**

#### **Antiparasitaire oral à base de closantel pour bovins et ovins**

---

##### **Composition**

Suspension buvable :

CLOSANTEL ..... 50 mg

Excipient q.s.p. .... 1 ml

##### **Propriétés**

Le closantel est un antiparasitaire de la famille des salicylanilides. Il est actif contre les formes adultes et immatures de trématodes (*Fasciola hepatica*), les nématodes hématophages (en particulier *Hæmonchus contortus*), ainsi que les trois stades larvaires d'*Cæstrus ovis*. Il agit comme un découpleur spécifique de la phosphorylation oxydative mitochondriale des cellules digestives du parasite.

Sur le plan pharmacologique, il est caractérisé par un effet de chronolyse qui se traduit par une activité parasiticide immédiate (environ une semaine) et une action atrophiant prolongée d'environ 6 à 8 semaines selon les parasites. Le closantel est bien résorbé par voie orale : les concentrations plasmatiques maximales (50 à 55 µg/ml) sont atteintes en 24 ou 48 heures. Fortement lié aux albumines sériques (à plus de 99 %), il persiste longtemps dans le sang sans diffuser dans les tissus. Sa demi-vie plasmatique est de l'ordre de 2 à 3 semaines. Sa longue persistance dans le sang des animaux est à l'origine de son activité prolongée sur les parasites hématophages. Il est peu métabolisé. L'élimination est à 80 % par voie fécale sous forme inchangée.



### Indication

- Chez les bovins et les ovins :  
Trématodoses hépatobiliaires à :  
— *Fasciola hepatica*, adultes et immatures.
  - Chez les bovins :  
Hypodermoses à :  
— *Hypoderma bovis* (stade sous-cutané),  
— *Hypoderma lineatum* (stade sous-cutané).
  - Chez les ovins :  
Strongyloses à nématodes hématophages :  
— *Haemonchus contortus*,  
— *Haemonchus placei*,  
— *Chabertia ovina*,  
— *Esophagostomum radiatum*.
- Cestroses à :  
— *Cestrus ovis* à tous les stades larvaires.

### Administration et posologie

Voie orale.

**Bovins, ovins** : administration unique à l'aide d'un pistolet doseur.

2 ml de suspension pour 10 kg de poids vif, soit 10 mg/kg de closantel.

### Contre-indications

Femelles laitières dont le lait et/ou les produits dérivés sont destinés à la consommation humaine.

### Effets indésirables

A la dose thérapeutique, le closantel n'est pas toxique et ne provoque pas d'effet secondaire. Le médicament peut être utilisé chez les femelles gravides ou les animaux en mauvaise condition.

### Précautions d'emploi

Bien agiter le flacon avant l'emploi.

Utiliser un matériel de drogage permettant un dosage précis.

Traiter les femelles laitières au tarissement au moins 35 jours avant la date présumée de mise bas.

Tenir hors de portée des enfants.

### Délais d'attente

Viande et abats : 28 jours.

Lait : voir la rubrique "Contre-indications".

### Catégorie

Liste I.

A ne délivrer que sur ordonnance devant être conservée pendant le délai d'attente du médicament.

Accessible aux groupements agréés pour les productions bovine et ovine.

### Présentation

Bidon de 1 litre

A.M.M. 689 008.7 du 27/09/89

Bidon de 2,5 litres

A.M.M. 671 076.0 du 27/09/89

Bidon de 5 litres

A.M.M. 676 871.3 du 27/09/89

### JANSSEN-CILAG Division Santé Animale

1, rue Camille Desmoulins - TSA 91003

92787 ISSY-LES-MOULINEAUX Cedex 9

Tél. : 01.55.00.42.00

Télécopie : 01.55.00.28.95

## SUPAVERM®

### Antiparasitaire oral contre les strongles, la grande douve et les œstres des ovins

#### Composition

Suspension orale :

MÉBENDAZOLE..... 7,5 g

CLOSANTEL..... 5,0 g

Excipients q.s.p. .... 100 ml

#### Propriétés

- Le mébendazole est un benzimidazole actif contre les nématodes (digestifs et respiratoires) et les cestodes. Il agit au niveau du tractus digestif des helminthes en détruisant l'appareil microtubulaire des cellules intestinales. La résorption intestinale du mébendazole, peu liposoluble, n'est pas très importante. Des pics sériques d'environ 2 µg/ml sont obtenus en 8 à 24 heures. Le mébendazole est principalement excrété dans les fèces sous forme inchangée. Un faible pourcentage est également éliminé dans l'urine, surtout sous forme de métabolites.

- Le closantel est un antiparasitaire de la famille des salicylanilides. Il est actif contre les formes adultes et immatures de trématodes (*Fasciola hepatica*), les nématodes hématophages (en particulier *Haemonchus contortus*), ainsi que contre les trois stades larvaires d'*Cestrus ovis*. Il agit comme un découpleur spécifique de la phosphorylation oxydative mitochondriale des cellules digestives du parasite. Sur le plan pharmacologique, il est caractérisé par un effet de chronolyse qui se traduit par une activité immédiate (environ une semaine) parasiticide et une activité atrophiante prolongée d'environ 6 à 8 semaines selon les parasites. Le closantel est bien résorbé par voie orale : les concentrations plasmatiques maximales (50 à 55 µg/ml) sont atteintes en 24 ou 48 heures. Fortement lié aux albumines sériques (à plus de 99 %), il persiste longtemps dans le sang sans diffuser dans les tissus. Sa demi-vie plasmatique est de l'ordre de 2 à 3 semaines. Sa longue persistance dans le sang des animaux est à l'origine de son activité prolongée sur les parasites hématophages. Il est peu métabolisé. L'élimination est à 80 % par voie fécale sous forme inchangée.

- Aucune interaction de biodisponibilité n'existe entre les deux principes actifs de SUPAVERM®. Leur administration conjointe est destinée à simplifier la thérapeutique si la situation épidémiologique le nécessite.

#### Indication

Chez les ovins :

- Traitement curatif et préventif par le closantel :

Des strongyloses à nématodes hématophages :

— *Haemonchus contortus*, adultes et immatures.

Des trématodoses hépatobiliaires à :

— *Fasciola hepatica*, adultes et immatures de plus de 5 semaines.

De l'œstrose à :

— *Cestrus ovis* à tous les stades larvaires.

- Traitement curatif par le mébendazole :

Des strongyloses gastro-intestinales à :  
— *Hæmonchus contortus*, adultes et immatures,  
— *Ostertagia* spp., adultes et immatures,  
— *Trichostrongylus* spp., adultes et immatures,  
— *Bunostomum phlebotomum*, adultes,  
— *Cooperia* spp., adultes,  
— *Strongyloides papillosus*, adultes,  
— *Nematodirus* spp., adultes et immatures,  
— *Esophagostomum* spp., adultes,  
— *Chabertia ovina*, adultes et immatures.  
Des strongyloses pulmonaires à :  
— *Dictyocaulus filaria*, adultes et immatures.

Des trichuroses à :

— *Trichuris ovis* (adultes).

Du tæniasis à :

— *Moniezia expansa*,

— *Avitellina centripunctata*.

#### **Administration et posologie**

Voie orale.

Administration unique à l'aide d'un pistolet doseur.

*Ovins* : 2 ml de suspension pour 10 kg de poids vif (soit 15 mg/kg de mébendazole et 10 mg/kg de closantel).

#### **Contre-indications**

Brebis laitières dont le lait et/ou ses dérivés sont destinés à la consommation humaine.

#### **Précautions d'emploi**

— Bien agiter le flacon avant emploi.

— Utiliser un matériel de dosage permettant un dosage précis.

— Traiter les brebis laitières au moins 35 jours avant la date présumée de mise bas.

— Tenir hors de portée des enfants.

#### **Délais d'attente**

Viandes et abats : 28 jours

Lait : voir rubrique "Contre-indications".

#### **Catégorie**

Liste I.

A ne délivrer que sur ordonnance devant être conservée pendant la durée du temps d'attente du médicament.

Accessible aux groupements agréés pour la production ovine.

#### **Présentation**

Bidon de 1 litre

A.M.M. 672 644.2 du 8/01/93

Bidon de 2,5 litres

A.M.M. 672 645.9 du 8/01/93

Bidon de 5 litres

A.M.M. 672 646.5 du 8/01/93

#### **JANSSEN-CILAG Division Santé Animale**

1, rue Camille Desmoulins - TSA 91003

92787 ISSY-LES-MOULINEAUX Cedex 9

Tél. : 01.55.00.42.00

Télécopie : 01.55.00.28.95

## Bibliographie

ALBERTS (B.), BRAY (D.), LEWIS (J.), RAFF (M.), ROBERTS (K.) et WATSON (J.D.): Biologie moléculaire de la cellule. *Médecine - Sciences*, Flammarion, 1990, 2ème édition.

ALZIEU (J.P.) et CHIARISOLI (O.) : Actualités sur la clinique et la thérapeutique de l'œstrose ovine. *Le Point Vétérinaire*, 1990, **22**, 173-183.

ALZIEU (J.P.), DORCHIES (Ph.), DONAT (F.) et CHIARISOLI (O.) : Données nouvelles sur l'épidémiologie de l'œstrose ovine et sa prévention par le closantel. *Le Point Vétérinaire*, 1994, **26**, 363-369.

ANDERSON (N.), PETCH (D.A.), TAN (L.X.), GONG (X.H.), SU (C.) et GUO (Z.M.) : Treatment and control of the intestinal fluke, *Skrjabinotrema ovis*. *Vet. Parsait.*, 1993, **51**, 61 - 68.

ARKHIPOV (I.A.) : Fascoverm® tested against onchocerciasis in cattle. *Byulleten' Vsesoyuznogo instituta gel mintologii im K. I. Skryabina*, 1987, **48**, 14-16.

ARRIETA (A.P.) et ALOISI (G.) : Action of closantel in psoroptic mange in sheep. *Gaceta Veterinaria*, 1983, **45**, 199-204.

BABICEK (K.) et DANEK (J.) : Method verification and tests of the efficacy of anthelmintics against immature stages of *Fasciola hepatica* in laboratory mice. *Veterinarni Medicina*, 1991, **36**, 51-56.

BABICEK (K.), SEVCIK (B.) et ZAVADIL (R.) : Testing the efficacy of fasciolidal agents against intraperitoneally implanted *Fasciola hepatica* in laboratory mice. *Biopharm*, 1993, **3**, 169-178.

BACON (J.A.), ULRICH (R.G.), DAVIS (J.P.), THOMAS (E.M.), JOHNSON (S.S.), CONDER (G.A.), SANGSTER (N.C.), ROTHWELL (R.O.), LEE (B.H.), CLOTHIER (M.F.), GEARY (T.G.) et THOMPSON (D.P.) : Comparative *in vitro* effects of closantel and selected beta-ketoamide anthelmintics on a gastrointestinal nematode and vertebrate liver cells. *J. Vet. Pharmacol. Therap.*, 1998, **21**, 190 - 198.

BARRAGRY (T.B.) : Veterinary drug therapy, Lea&Febiger, 1994.

BARTLER (J.) : Efficacy of Flukiver® 5 inject (closantel) for treating parasitoses in sheep. *Medycyna Weterynaryjna*, 1989, **45**, 482-483.

BERNERD (Y.) : Approche thérapeutique d'un douvicide longue action : la closantel. Intérêt pratique chez les bovins à la rentrée à l'étable. . *Bul. Soc. Vet. Prat. De France*, 1986, **70**, 451-469.

BHUSHAN (C.), GARG (S.K.) et JOHRI (D.K.) : Efficacy of closantel against natural paramphistomosis in sheep. *Indian Vet. Journal*, 1996, **73**, 1262-1263.

BOISVENUE (R.J.), BRANT (M.C.), GALLOWAY (R.B.) et HENDRIX (J.C.) : In vitro activity of various anthelmintic compounds against *Haemonchus contortus* larvae. *Veterinary Parasitology*, 1983, **13**, 341 - 347.

BOULARD (C.), CARRERAS (F.) et Van GOOL (F.) : Evaluation of nitroxylnil and closantel activity using ELISA and egg counts against *Fasciola hepatica* in experimentally and naturally infected cattle. *Vet. Res.*, 1995, **26**, 249 - 255.

BUTLER (A.R.) : Observations on the control of ovine face lice (*Linognathus ovillus*) with closantel. *Australian Vet. J.*, 1986, **63**, 371 - 372.

BUTTON (C.), JERRET (I.), ALEXANDER (P.) et MIZON (W.) : Blindness in kids with overdosage of closantel. *Australian Veterinary Journal*, 1987, **64**, 7.

CANADELL (J.), MATA (C.), GARCIA (I.A.) et GONZALEZ (M.M.) : Evaluation of 5% injectable closantel in the control of helminths in pigs. *Boletín de la Sociedad Veterinaria Venezolana de Especialistas en Cerdos*, 1989, **4**, 113.

CANKOVIC (M.), ROZMAN (M.), IMAMOVIC (V.) et PAVICA (E.) : Efficacy of Fascoverm® (closantel) against *Fasciola hepatica* and *Dicrocoelium* in ewes and its effect on the body weight of lambs at birth and weaning. *Veterinarski Glasnik*, 1986, **40**, 337-342.

CHAIA (G.), CHIARI (L.), SILVA (D.C. da) et GUERRERO (J.) : Closantel (R.31 520) for the treatment of *Dermatobia hominis* (Linnaeus Jr., 1781). *Pesquisa Agropecuaria Brasileira*, 1981, **16**, 193-197.

CHEVIS (R.A.F.), KELLY (J.D.) et GRIFFIN (D.L.) : The lethal effect of closantel on the metacestodes of *Taenia pisiformis* in rabbits. *Vet. Parasit.*, 1980, **7**, 333 - 337.

CHIAIA (G.), CHIARI (L.), SILVA (D.C. da) et GUERRERO (J.) : Pilot trials on the treatment of *Dermatobia hominis* infections in cattle with closantel. *American Journal of Veterinary Research* , 1980, **44**, 1240-1241.

CHIRISOLI (O.) et MAGE (C.) : Essais terrain de prévention et de traitement de l'haemonchose ovine avec Seponver®. *Rev. Med. Vet.* , 1991, **142**, 299-304.

COLES (G.C.), RHODES (A.C.) et STAFFORD (K.A.) : Activity of closantel against adult triclabendazole-resistant *Fasciola hepatica*. *Vet. Record.*, 2000, **146**, 504.

Comité mixte FAO/OMS : Evaluation des résidus de certains médicaments vétérinaires dans les aliments. Série de rapport technique, OMS, 1990.

CONDER (G.A.), ZIELINSKI (R.J.), JOHNSON (S.S.), KUO (M.S.T.), COX (D.L.), MARSHALL (V.P.), HABER (C.L.), DIROMA (P.J.), NELSON (S.J.), CONKLIN (R.D.), LEE (B.L.), GEARY (T.G.), ROTHWELL (J.T.) et SANGSTER (N.C.) : Anthelmintics activity of dioxapyrrolomycin. *Journal of Antibiotics*. , 1992, **45**, 977-983.

COSTA (A.J. da), ROCHA (U.F.), MELITO (I.) et VIDOTTO (O.) : Anthelmintic activity of closantel, at doses of 10 and 25 mg/kg, by the oral route against gastrointestinal nematodes of naturally infected cattle. *Semina Medicina Veterinaria*. , 1986, **7**, 28-33.

CZAPLICKI (G.), de KEYSER (H.), LAUWERS (H.), FRANSSSEN (J.) et de KEYSER (H.) : A propos d'une enzootie de distomatose porcine. *Ann. Méd. Vét*, 1984, **128**, 221 - 224.

DICTIONNAIRE des MEDICAMENTS VETERINAIRES et des produits de Santé animale (diagnostic, diététique, hygiène, petit matériel). *Editions du Point Vétérinaire*, 2001.

DOBBINS (S.E.) et WELLINGTON (A.C.) : Comparison of the activity of some fasciolicides against immature liver fluke in calves. *Veterinary Record*, 1982, **9**, 117-178.

DORCHIES (Ph.) et DUCOS de LAHITTE (J.) : Etude de l'activité résiduelle du closantel sur *Haemonchus contortus* chez l'agneau. *Rev. Med. Vet.*, 1988, **139**, 529-532 ; ou *Vet. Record*, 28/8/1982, 177-178.

DORCHIES (Ph.), ALZIEU (J.P.), BICHET (H.) et CHIARISOLI (O.) : Traitement et prévention de l'oestrose ovine par le closantel. *Revue Méd. Vét.*, 1989, **140**, 1121 - 1124.

DORCHIES (Ph.), DUCOS de LAHITTE (J.) et DONAT (F.) : Traitement de la fasciolose expérimentale du cheval par le closantel. *Revue de Médecine Vétérinaire*, 1990, **141**, 383-387.

DORCHIES (Ph.), ALZIEU (J.P.), YILMA (J.M.), DONAT (F.), JEANCLAUDE (D.) et CHIARISOLI (O.) : Prévention de l'oestrose ovine par deux traitements au closantel en cours d'été. *Revue de Med. Vet.*, 1992, **143**, 451-455.

DORCHIES (Ph.), YILMA (J.M.) et SAVEY (J.) : Prevalence of lung abscesses and interstitial pneumonia in ovine oestrosis. *Vet. Record*, 1993, **133**, 325.

DORCHIES (Ph.), BERGEAUD (J.P.) et DURANTON (C.) : L'oestrose ovine : une pathologie méconnue. *Renc. Rech. Ruminants*, 1995, **2**, 285 - 290.

DORCHIES (Ph.), ALZIEU (J.P.) et CADIERGUES (M.C.) : Comparaison de l'efficacité curative et préventive du closantel et de l'ivermectine sur l'oestrose chez des moutons naturellement infestés. *Vet. Parasitology*, 1997, **72**, 179-184.

DORCHIES (Ph.), PREVOT (F.), DURANTON (C.), BERGEAUD (J.P.), AKAKPO (J.), PANGUI (L.J.), MISSOHO (A.), DECONINCK (P.), OUATARA (L.), ROGER (F.), ACHI-YABA (L.), DIA (M.) et JACQUIET (Ph.) : Œstrose du mouton et de la chèvre (*Oestrus ovis* Linné 1761) en Afrique : résultats d'une enquête sur 3204 sérums provenant de neuf pays. *Rev. Med. Vet.*, 1999, **150**, 463-466.

DORNY (P.), VERCRUYSSSE (J.), JALILA (A.), SANI (R.) et SYMOENS (C.) : Control of haemonchosis in Malaysian goats with closantel. *Vet. Parasit.*, 1994, **53**, 233 - 241.

DROUMEV (D.), DONEV (B.), ROUSSEV (I.), DROUMEV (M.), PETKOV (B.), BEDELICHEV (N.), PETROV (D.), JELYAZKOV (P.), MIZINSKA (Y.), GORCHILOVA (L.), KOMANDAREV (S.), GEOGIEV (B.), KEMP SHAWN (S.K.N.), MOUTAFOVA (I.), TIMANOVA (A.), KANEV (I.), VLADIMORA (A.) et KOJUCHAROV (E.) : A bolus with enlarged antiparasitic action for sheep. *J. Vet. Pharmacol. Therap.*, 1997, **20**, 160 - 161.

DRUMMOND (R.O.) et MILLER (J.A.) : Systemic activity of closantel for control of lone star ticks, *Amblyomma americanum* (L.) on cattle. *Experimental and Applied Acarology*, 1985, **1**, 193-202.

DURANTON (C.), et DORCHIES (Ph.) : In vitro culture of *Oestrus ovis* (Linné 1761) first instar larvae : its application to antiparasitic drug screening. *Int. Journal. Parasitology.*, 1997, **27**, 125-128.

DZAKULA (N.), RAPIC (D.), ZUKOVIC (M.), BLAGOVIC (S.) TADIC (M.), RENDIC (Z.) et STOJCEVIC (D.) : Efficacy of albendazole (Monil<sup>®</sup>) and closantel hydroxide (Fascoverm<sup>®</sup>) against *Dicrocoelium lanceatum* in sheep. *Veterinarski Archiv.* , 1984, **54**, 105-115.

DZAKULA (N.), RAPIC (D.), TABAKOVIC (B.), STOJILJKOVIC (D.) et MARENČULIC (A.) : Triclabendazole (Fasinex<sup>®</sup>) treatment of acute fascioliasis in sheep. *Praxis Veterinaria* , 1986, **34**, 243-250.

EAST (I.J.), KERLIN (R.L.) et EISEMANN (C.H.) : Reduced growth of *Lucilia cuprina* larvae fed serum from sheep treated with anthelmintics. *Australian Veterinary Journal*, 1992, **69**, 286-287.

ECHEVARRIA (F.A.M.), ARMOUR (J.), BAIRDEN (K.) et DUNCAN (J.L.) : The pattern of faecal egg output in lambs infected with a multiple resistant strain of *Haemonchus contortus* after treatment with albendazole. *Journal South African Vet. Association* , 1993, **64**, 31-34.

EUZEBY (J.) : A propos de la prophylaxie de la fasciolose des bovins. *Bull. Soc. Vet. Prat. de France* , 1984, **68**, 637-646.

- FAIRWEATHER (I.) et BORAY (J.C.) : Fasciolicides : Efficacy, Actions, Resistances and its management. *Vet. Jour.*, 1999, **158**, 81-112.
- GEETS (A.), LIEWES (E.W.) et OLLEVIER (F.) : Efficacy of some anthelmintics against the swimbladder nematode *Anguillicola crassus* of eel *Anguilla anguilla* under saltwater conditions. *Diseases of Aquatic Organism*, 1992, **13**, 123-128.
- GENCHI (C.), TRALDI (G.), BOSSI (P.) et ROCCO (M.) : Activity of anthelmintics in experimental *Fasciola hepatica* infections in cattle. *Obiettivi Documenti Veterinari*, 1986, **7**, 45-47.
- GONZALEZ (H.), PLAZA (J.), MONTES (G.), PEREZ (R.) et TORO (P.) : Anthelmintic activity of closantel against *Fasciola gigantica* and other parasites in cattle. *Thai journal of veterinary medicine*, 1991, **21**, 165-171.
- GREEN (P.E.), FORSYTH (B.A.), ROWAN (K.J.) et PAYNE (G.) : The isolation of a field strain of *Haemonchus contortus* in Queensland showing multiple anthelmintic resistance. *Australian Vet. Jour.*. 1981, **57**, 79-84.
- GUERRERO (J.), PAGE (M.R.) et SCHAD (G.A.) : Anthelmintic activity of closantel against *Ancylostoma caninum* in dogs. *Journal of Parasitology*. 1982, **4**, 616-619.
- GUERRERO (J.), MICHAEL (B.F.), ROHOVSKY (M.W.) et CAMPBELL (B.P.) : The activity of closantel as an equine antiparasitic agent. *Veterinary Parasitology*, 1983, **12**, 71-77.
- GUERRERO (S.C.) : Closantel : a review of its antiparasitic activity. *J. Preventive Veterinary Medicine*, 1984, **2**, 317-327.
- GUERRERO (J.), NEWCOMB (K.), SEIBERT (B.P.) et MICHAEL (B.F.) : Activity of closantel in the prevention of *Gasterophilus* and *Strongylus vulgaris* larval infections in equine foals and yearlings. *American Jour. Vet. Research*, 1985, **46**, 16-18.
- GUPTA (J.) et YADAV (S.C.): Efficacy of closantel against immature *Fasciola gigantica* infection in goats. *Jour. Vet. Parasitology*, 1994, **8**, 51-52.
- HALL (C.A), McDONELL (P.A.) et GRAHAM (J.M.) : Anthelmintic activity of closantel against benzimidazole resistant strains of *Haemonchus contortus* and *Trichostrongylus colubriformis* in sheep. *Australian Vet. Jour.*, 1980, **56**, 461-462.
- HALL (C.A), KELLY (J.D.), WHITLOCK (H.V.) et RITCHIE (L.) : Prolonged anthelmintic effect of closantel and disophenol against a thiabendazole selected resistant strain of *Haemonchus contortus* in sheep. *Research Vet. Science*, 1981, **31**, 104-106.

HENNESSY (D.R.), SANGSTER (N.C.), STEEL (J.W.) et COLLINS (G.H.) : Comparative pharmacokinetics disposition of closantel in sheep and goats. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 1993, **16**, 254-260.

HENNESSY (D.R.) et ALI (D.N.) : The effect of feed intake on the pharmacokinetic disposition of closantel in sheep. *International Journal for Parasitology*, 1997, **9**, 1081-1086.

T HOEN E et al. : Harmful human use of donated veterinary drug. *Lancet*, 1993, 342, 308-309 cité dans le *Martindale*, 31<sup>e</sup> édition.

HOLENWEGER (J.A.) et TAROCO (J.E.) : A new mode of action for closantel. *Gaceta Veterinaria*, 1982, **44**, 420-426.

HOUIN (G.) et al. : Pharmacocinétique. Association des enseignants de pharmacologie des U. F. R. de pharmacie, *Ellipses*, 1990.

JAMBRE (L.F.), GILL (J.H.), LENANE (I.J.) et LACEY (E.) : Characterisation of an avermectin resistant strain of Australian *Haemonchus contortus*. *International Jour. Parasitology*, 1995, **25**, 691-698.

JANSSEN (M.A.C.) et SIPIDO (V.K.) : Antiparasitic salicylanilide derivatives. United States Patent, 1977, No. 4,005,218.

JEANNIN (P.C.), BAIRDEN (K.), GETTINBY (G.), MURRAY (M.) et URQUHART (G.M.) : Efficacy of nitroxynil against ivermectin, benzimidazole and salicylanilide resistant *H. contortus*. *Vet. Record*, 1990, **126**, 624-625.

KANE (H.J.), BEHM (C.A.) et BRYANT (C.) : Metabolic studies on the new fasciolicidal drug, closantel. *Mol. Biochem. Parasitol.*, 1980, **1**, 347-355.

KERLIN (R.L.) et EAST (I.J.) : The survival and fecundity of buffalo flies after treatment of cattle with three antelmintics. *Australian Veterinary Journal.*, 1992, **69**, 283-285.

KEYSER (H. de) : Effect of closantel on young forms of *Fasciola*. *Symposium Parasitosen der Wiederekauer am 14 und 15 november*, 1980, Rothenburg, 25-29.

KOVALEV (I.P.) : Testing of Fascoverm<sup>®</sup> against fascioliasis in sheep. *Byulleten' Vsesoyuznogo instituta gel mintologii im K. I. Skryabina*, 1984, **39**, 66-67.

KRAWIECKI (J.M.) : A propos d'un cas clinique de fasciolose hépatique chez un cheval de sport. *Pratique Vétérinaire Equine*, 1986, **4**, 173 - 176.



LANUSSE (C.E.) et PRICHARD (R.K.) : Relationship between pharmacological properties and clinical efficacy of ruminant anthelmintics. *Veterinary Parasitology*, 1993, **49**, 123-158.

LAPTEVA (L.A.), VESELOVA (T.P.) et AKSENOVA (I.N.) : Primary toxicity of a new anti-trematode preparation-Fascoverm®. *Byulleten'-Vsesoyuznogo-Institutu-Gel'mintologii-im-K-I-Skryabina*, 1987, **48**, 46-49.

LEVIEUX (D.), LEVIEUX (A.), MAGE (C.) et GAREL (J.P.) : Immunological detection of chemotherapeutic success in bovine fasciolosis using the specific antigen f2. *Vet. Parasitology*, 1992, **45**, 81 - 88.

LOISEAU (P.M.), BOURASS (J.) ET LETOURNEUX (Y.) : Lymphotropic antifilarial agents derived from closantel and chlorambucil. *International Journal of Parasitology*, 1997, **4**, 443-447.

LOMBARDEO (O.J.) et LUCIANI (C.A.) : Injectable 5% Closantel against infestation by *Dermatobia hominis* in cattle. *Gaceta Veterinaria*, 1982, **44**, 195-197.

LOSSON (B.) et BENAKHLA (A.) : Efficacité du closantel dans le traitement de la gale démodécique du chien. *Annales de Médecine Vétérinaire*, 1980, **7**, 521-526.

LOSSON (B.) : Chimio prophylaxie et chimiothérapie de la distomatose : médicaments classique et nouvelles molécules. *Annales de Médecine Vétérinaire*, 1988, **132**, 93-106.

LOUW (J.P.) et REINECKE (R.K.) : Overberg research projects. XV. The efficacy of different anthelmintics against field strains of nematode parasites of sheep in the Southern Cape Province. *J. South African Vet. Association*, 1993, **64**, 71 -75.

LOVE (S.C.J.), JOHNS (W.H.) et COVERDALE (O.R.) : Anthelmintic resistance in sheep nematodes in the New England region of New South Wales. *Australian Vet. Journal*, 1992, **69**, 196-197.

MAES (L.), MONBALIU (J.) et MICHIELS (M.) : Closantel in ovine fascioliasis : a mathematical approach of a strategic anthelmintic control program. *Janssen Pharmaceutica*, avril 1985.

MAES (L.), LAUWERS (H.), DECKERS (W.) et VANPARIJS (O.) : Flukicidal action of closantel against immature and mature *Fasciola hepatica* in experimentally infected rats and sheep. *Research Vet. Science*, 1988, **44**, 229 - 232.

MAES (L.), et VANPARIJS (O.) et MARSBOMM (R.) : Closantel, a broad spectrum salicylanthelmintic with a high specificity against haematophagous parasites. *Proceedings of European Association for Veterinary Pharmacology and Toxicology (EAVPT) (congrès Budapest)*, 1988, **2**, 330.

MAES (L.), VANPARIJS (O.) et LAUWERS (H.) : Activité douvicide contre *Fasciola Hepatica* : approche pharmacodynamique. *Revue Med. Vét.*, 1990, **141**, 991 - 995.

MAES (L.), VANPARIJS (O.), LAUWERS (H.) et DECKERS (W.) : Comparative efficacy of closantel and triclabendazole against *Fasciola hepatica* in experimentally infected sheep. *Vet. Record*, 1990, **127**, 450 - 452.

MAES (L.), VEYS (P.), GEERTS (H.) et CHIARISOLI (O.) : Essai de terrain du closantel dans une stratégie de contrôle intégré de la fasciolose ovine. *Rev. Med. Vet.* , 1993, **144**, 781.

MAGE (C.) et REYNAL (P.H.) : Les paramphistomidés : essai d'activité de quelques anthelminthiques. *Bulletin des GTV*, 1990, **4**, 9 - 11.

MAGE (C.), LEVIEUX (D.), BERNABE (P.) et DEGEZ (P.) : Traitement douvicide des vaches laitières de réforme avec du closantel. *Revue de Méd. Vét.*, 1993, **144**, 425-429.

MAGE (C.) et REYNAL (P.H.) : *Fasciola hepatica*. Réactions immunitaires et activité des fasciolicides. *Bulletin des GTV*, 1997, **5**, 25 - 33.

MAGE (C.), COLLET (J.P.), ANTRAS (V.) et REYNAL (P.H.) : Efficacité du Closantel injectable (Flukiver®) sur l'infestation naturelle des bovins par *Fasciola hepatica*. *Revue de Méd. Vét.*, 1997, **148**, 777 -780.

McKELLAR (Q.A.) et KINABO (L.D.B.) : The pharmacology of flukicidal drugs. *British Veterinary Journal*, 1991, **147**, 306-321.

MELLITO (I.), COSTA (A.J.) et MORAES (J.R.E.) : Evaluation of some toxicological parameters induced by the administration of closantel 20 % and albendazole 5 % to mice, rats, guineapigs and cattle. *Ars-Veterinaria*, 1987, **3**, 1, 33-36.

MICHIELS (M.), MEULDERMANS (W.) et HEYKANTS (J.) : The metabolim and fate of closantel (Flukiver®) in sheep and cattle. *Drug Metabolism Reviews*, 1987, **18**, 235-251.

MILKA (R.), VAHIDA (I.) et CANKOVIC (M.) : Effect of Fascoverm® (closantel) alone and in combinaison with Verpanyl® (mebendazole) on the weight gain of sheep during the grazing season. *Veterinaria, -Yugoslavia*, 1985, **35**, 377-382.

MILLER (C.M.D.), HOWELL (M.J.) et BORAY (J.C.) : Glutathione-s-transferases as markers of salicylanilide resistance in isolates of *Fasciola hepatica*. *Int. Jour. Parasitology*, 1994, **24**, 533-542.

- MOHAMMED-ALI (N.A.K.) et BOGGAN (J.A.) : The pharmacodynamics of the flukicidal salicylanilides, rafoxanide, closantel and oxyclosanide. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 1987, **10**, 127-133.
- NIERMEGEERS (C.J.E.) : Acute intramuscular and oral toxicity of R 31 520 in mice and rats. *Janssen Research Products Information Service*, 1976.
- NUYTEN (J.) et KEYSER (H. de) : Prophylactic use of the anthelmintic closantel against stomach bots (*Gasterophilus*) in horses. *Vlaams-Diergeneeskunding-tijdschrift*, 1983, **52**, 287-290.
- OBWOLO (M.J.), ODIAWO (G.O.) et OGAA (J.S.) : Toxicity of closantel-albendazole mixture in a flock of sheep and goats. *Australian Veterinary Journal*, 1989, **66**, 7.
- OLIVARES (J.) et GAMA (D.) : Effectiveness of closantel in goats in the township of Tecozautlas, Hidalgo, Mexico. *Proceeding 8<sup>th</sup> Congrès national mexicain, AZTECA*, 1991, 159-160.
- OOSTHUIZEN (W.T.J.) et ERASMUS (J.B.) : Efficacy of moxidectin against a strain of *Haemonchus contortus* resistant to ivermectin, a benzimidazole and a salicylanilide. *Jour. South African Vet Association.*, 1993, **64**, 9-12.
- OWEN (I.) : Field trials with closantel and *Haemonchus contortus* in sheep in Papua New Guinea. *Australian Vet. J.*, 1988, **65**, 267 - 270.
- PALLADINO (M.R.), CAMPERO (C.M.) et ACUNA (C.) : Drug against trichomoniasis in bulls. *Gaceta Veterinaria*, 1983, **45**, 1289-1295.
- PANDEY (V.S.) et SIVARAJ (S.) : Anthelmintic resistance in *Haemonchus contortus* from sheep in Malaysia. *Vet. Parasitology.*, 1994, **53**, 67-74.
- PAX (R.A.) et BENNETT (J.L.) : Effect of Closantel on intrategumental pH in *Schistosoma mansoni* and *Fasciola hepatica*. *J. Parasitol.*, 1989, **75**, 169 - 171.
- PEREZ-ARRIETA (O.), MARTI-VIDAL (J.), ROMERO (J.) et ALOISI (G.) : Activity of closantel (R31520) in cases of naturally acquired sheep mange. *Gaceta Veterinaria*, 1982, **44**, 683-685.
- PEREZ-ARRIETA (O.), SANCHEZ-NEGRETTE (M.) et COPPO (J.A.) : Assessment of the effects of closantel at different doses on the bovine eye. *Veterinaria Argentina*, 1988, **5**, 700-706.
- PRICHARD (R.) : Anthelmintic resistance. *Proceedings of 14<sup>th</sup> Int. Conference of World Association for the advancement of veterinary Parasitology Cambridge, Angleterre*, 1994, **54**, 259-268.

REW (R.S.), URBAN (J.F.) et DOUVRES (F.W.) : Screen for anthelmintics, using larvae of *Ascaris suum*. *Am. J. Vet. Res.*, 1986, **47**, 869 - 873.

RIMBAUD (E.) et DIANA (V.) : Descripcion de un cuadro de mortalidad en bobinos asociado a paramphistomiasis. *Veterinaria Argentina*, 1983, **8**, 606-612.

ROLFE (P.F.) et BORAY (J.C.) : Chemotherapy of paramphistomosis in cattle. *Australian Vet. J.*, 1987, **64**, 328 - 332.

ROLFE (P.F.), BORAY (J.C.), FITZGIBBON (C.), PARSONS (G.), KEMSLEY (P.) et SANGSTER (N.) : Closantel resistance in *Haemonchus contortus* from sheep. *Australian Veterinary Journal*, 1990, **67**, 29-31.

ROLFE (P.F.) et BORAY (J.C.) : Comparative efficacy of moxidectin, an ivermectin/clorsulon combination and closantel against immature paramphistomes in cattle. *Australian Veterinary Journal*, 1993, **70**, 265-266.

ROTHWELL (J.T.), SANGSTER (N.C.), CONDER (G.A.), DOBSON (R.J.) et JOHNSON (S.S.) : Kinetics of expulsion of *Haemonchus contortus* from sheep and jirds after treatment with closantel. *Int. J. Parasit.*, 1993, **23**, 885 - 889.

ROTHWELL (J.T.) et SANGSTER (N.C.) : An *in vitro* assay utilising parasitic larval *Haemonchus contortus* to detect resistance to closantel and other anthelmintics. *Int. J. Parasit.*, 1993, **23**, 573-578.

ROTHWELL (J.T.) et SANGSTER (N.C.) : *Haemonchus contortus*: the uptake and metabolism of closantel. *Int. J. Parasit.*, 1997, **27**, 313-319.

SANTIAGO (M.A.M.), COSTA (U.C. da) et BENEVENGA (S.F.) : Anthelmintic activity of closantel against adult nematodes parasitic in sheep. *Revista do centro de Ciencias rurais*, 1981, **11**, 21-24.

SIVARAJ (S.), DORNY (P.), VERCRUYSSSE (J.) et PANDEY (V.S.) : Multiple and multigeneric anthelmintic resistance on a sheep farm in Malaysia. *Vet. Parasitology*, 1994, **55**, 159-165.

SKUCE (P.J.) et FAIRWEATHER (I.) : The effect of the hydrogen ionophore closantel upon the pharmacology and ultrastructure of the adult liver fluke *Fasciola hepatica*. *Parasitology Research*, 1990, **76**, 241-250.

SMALL (A.J.) et COLES (G.C.) : Detection of anthelmintics resistance by culture in vitro of parasitic stages of ovine nematodes. *Vet. Parasitology*, 1993, **51**, 163-166.

SPRADBERY (J.P.) et OWEN (I.L.) : Efficacy of closantel against infestations of srew - worm fly *Chrysomya bezziana*. *Australian Vet. J.*, 1990, **67**, 340.

STRATAN (N.M.) : Testing of anthelmintics in microcoliasis of sheep. *Byulleten' Vsesoyuznogo instituta gel mintologii im K. I. Skryabina* , 1984, **39**, 82.

STROMBERG (B.E.), SCHLOTTHAUER (J.C.) et CONBOY (G.A.) : The efficacy of closantel against *Fascioloides magna* in sheep. *J. Parasit.*, 1984, **70**, 446 - 447.

STROMBERG (B.E.), SCHLOTTHAUER (J.C.), SEIBERT (B.P.), CONBOY (G.A.) et NEWCOMB (K.M.) : The activity of closantel against experimentally induced *Fascioloides magna* infection in sheep. *Am. J. Vet. Res.*, 1985, **46**, 2527 - 2529.

SUKHAPESNA (V.), TUNTASUVAN (D.) et SURIYAJANTRATONG (W.P.) : Anthelmintic activity of niclofolan and closantel against *Fasciola hepatica* in sheep. *Boletin Chileno de Parasitologia*, 1983, **38**, 42-49.

SWAN (G.E.), KOELEMAN (H.A.), STEYN (H.S.) et MULDER (S.G.) : Intravascular plasma disposition and salivary secretion of closantel and rafoxanide in sheep. *Jour. South African Association*, 1999, **70**, 75-79.

TAYLOR (M.A.), HUNT (K.R.), WILSON (C.A.) et QUICK (J.M.) : Clinical observations, diagnosis and control of *H. contortus* infections in periparturient ewes. *Vet. Record*, 1990, **126**, 555 - 556.

TAYLOR (M.A.) et HUNT (K.R.) : Comparative efficacies of various anthelmintics against benzimidazole resistant strains of sheep nematodes. *Vet. Record*, 1993, **132**, 134-135.

TOLLENAERE (J.P.), MOEREELS (H.) et RAYMAEKERS (L.A.) : Atlas of the three-dimensional structure of drugs. *Elsevier*, Amsterdam, 1979.

TOUTAIN (P.L.) AUTEFAGE (A.), LEGRAND (C.) et ALVINERIE (M.) : Plasma concentrations and therapeutic efficacy of phenylbutazone and flunixin meglumine in the horse : pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 1994, **175**, 459-469.

TOUTAIN (P.L.) : Etudes PK/PD. Diplôme Universitaire de pharmacocinétique. Toulouse, 1997.

TRAILOVIC (S.) et ZIVANOV (D.) : Toxicity of closantel after the use of high doses for a prolonged period. *Veterinarski-Glasnik*, 1991, **45**, 841-844.

TRAILOVIC (S.), ZIVANOV (D.) et KNEZEVIC (M.) : Effects of multiple doses of closantel on the body weight and erythrocyte count of experimental animals. *Vetrinary-Glasnik*, 1992, **46**, 17-20.

TRAILOVIC (S.), KNEZEVIC (M.) et ZIVANOV (D.) : Pathological changes in the organs of rats after multiple doses of closantel. *Veterinary-Glasnik*, 1992, **46**, 103-108.

TREGONING (J.) : Effect of closantel against lice on naturally infested calves. *Gaceta Veterinaria*, 1983, **45**, 590-592.

TREGONING (J.) : Preventive effect of closantel and ivermectin against myiasis in calves after castration. *Gaceta Veterinaria*, 1983, **45**, 593-596.

UPPAL (R.P.), YADAV (C.L.), GODARA (P.) et RANA (Z.S.) : Multiple anthelmintic resistances in a field strain of *Haemonchus contortus* in goats. *Vet. Research Communication*, 1992, **16**, 195-198.

UPPAL (R.P.), YADAV (C.L.), BHUSHAN (C.) : Efficacy of closantel against fenbendazole and levamisole resistant *Haemonchus contortus* in small ruminants. *Tropical Animal Health and Production*, 1993, **25**, 30-32.

VAN AKEN (D.), DE BONT (J.) et VERCRUYSSSE (J.) : Benzimidazole resistance in a field population of *Haemonchus contortus* from goats in Sri Lanka. *Small Ruminant Research*, 1989, **2**, 281-287.

VAN BEIJSTERVELDT (L.), VAN LEEMPUT (L.) et HEYKANTS (J.) : Closantel: tissue residues in cattle after single oral treatment at 10 mg/kg with a 5% suspension. *Janssen Pharmaceutica (Veterinary Development Department)*. Basic information on closantel. 1995.

VAN CAUTEREN (H.), VANDERBENGHE (J.), HERIN (V.), VANPARYS (P.) et MARSBOOM (R.) : Toxicological properties of closantel. *Drug and chemical toxicology*, 1985, **8**, 101-123.

VANDEN BOSSCHE (H.), VERHOEVEN (H.), VANPARIJS (O.), LAUWERS (H.) et THIENPONT (D.) : Closantel, a new antiparasitic hydrogen ionophore. *Arch. Int. Physiol. Biochim.*, 1979, **87**, 851-852.

VANDEN BOSSCHE (H.), VERHOEVEN (H.) et LAUWERS (H.) : Uncoupling of liver mitochondria associated with fascioliasis in rats normalization by closantel. *Proceedings of 3th International symposium of biochemistry of parasites and host parasite relationships, Belgique*, 1980, **2**, 699-704.

VANDEN BOSSCHE (H.) et VERHOEVEN (H.) : Biochemical effects of the antiparasitic drug closantel. *Proceedings of the British Society for Parasitology*, 1981.

VANDEN BOSSCHE (H.), THIENPONT (D.) et JANSSENS (P.G.) : Chemotherapy of gastrointestinal helminths. *Springer-Verlag*, Berlin Heidelberg, 1985.

VANDEN BOSSCHE (H.) : How anthelmintics help us to understand helminths. *Parasitology*, 1985, **90**, 675 - 685.

VAN WYK (J.A.), GERGER (H.M.) et ALVES (R.M.) : Slight resistance to the residual effect of closantel in a field strain of *Haemonchus contortus* which showed an increased resistance after one selection in the laboratory. *Onderstepoort Jour. Vet. Research*, 1982, **49**, 257-262.

VAN WYK (J.A.) et MALAN (F.S.) : Resistance of field strains of *Haemonchus contortus* to ivermectin , closantel, rafoxanide and the benzimidazoles in South Africa. *Vet. Record*, 1988, **123**, 226-228.

VAN WYK (J.A.), MALAN (F.S.), GERGER (H.M.) et ALVES (R.M.) : The probleme of escalating reistance of *Haemonchus contortus* to the modern anthelmintics in South Africa. *Onderstepoort Jour. Vet. Research*, 1989, **56**, 41-49.

VAN WYK (J.A.), VAN SCHALKWYK (P.C.), GERGER (H.M.), VISSER (E.L.), ALVES (R.M.) et VAN SCHALKWYK (L.) : South African field strains of *Haemonchus contortus* resistant to the levamisole/morantel group of anthelmintics *Onderstepoort Jour. Vet. Research*, 1989, **56**, 257-262.

VAN WYK (J.A.), MALAN (F.S.) et RANGLES (J.L.) : How long resistance makes it impossible to control some field strains of *Haemonchus contortus* in South Africa with any of the modern anthelmintics ? *Onderstepoort Vet. Parasitology*, 1997, **70**, 111-122.

VERHEYEN (A.), VANPARIJS (O.), LAUWERS (H.), THIENPONT (D.) et VANDEN BOSSCHE (H.) : The influence of closantel administration to sheep on the ultrastructure of the adult liver fluke *Fasciola hepatica*. *Proceedings of 3th International symposium of biochemistry of parasites and host parasite relationships, Belgique*, 1980, **2**, 705-708.

VESELOVA (T.P.), ARKHIPOV (I.A.) et DOROSHINA (M.V.) : Efficacy of closantel against fascioliasis in sheep. *Byulleten' Vsesoyuznogo Instituta Gel'mintologii-im.-K.I.-Skryabina*, 1986, **42**, 27-28.

WALLER (P.J.), ECHEVARRIA (F.), EDDI (C.), MACIEL (S.), NARI (A.) et HANSEN (J.M.) : Anthelmintic resistance of nematodes in sheep flocks in South America. *Vet. Record*, 1995, **136**, 620.

WARUIRU (R.M.), NGOTHO (J.W.) et MUKIRI (J.G.) : Multiple anthelmintic reistance in *Haemonchus contortus* on a sheep farm in Kenya. *Vet. Research Communication*, 1997, **21**, 483-491.

WARUIRU (R.M.) : The efficacy of closantel and rafoxanide against fenbendazole and levamisole resistant *Haemonchus contortus* in small ruminants . *Vet. Research Communication*, 1997, **21**, 493-497.

WOOD (I.B.) et Col.: World association for the Advancement of Veterinary Parasitology (WAAVP) second edition of guide lines for evaluating the efficacy of anthelmintics in ruminants (bovine, ovine, caprine). *Vet. Parasitology*, 1995, **58**, 181-213.

YADAV (C.L.), UPPAL (R.P.) et PRERNA : Clinical trial with closantel against *Haemonchus contortus* in kids. *Indian Veterinary Journal*, 1992, **69**, 742-745.

YADAV (C.L.) et UPPAL (R.P.) : Resistance of caprine *Haemonchus contortus* against fenbendazole. *Indian Vet. Jour.*, 1993, **70**, 798-800.

YADAV (C.L.), UPPAL (R.P.) et KALRA (S.) : An outbreak of haemonchosis associated with anthelmin tic resistance in sheep. *Int. Jour. Parasitology*, 1993, **23**, 411-413.

YADAV (C.L.) et KUMAR (R.) : Efficacy of rafoxanide and closantel against levamisole-resistant *Haemonchus contortus* of sheep. *Jour. Vet. Parasitology*, 1994, **8**, 53-55.

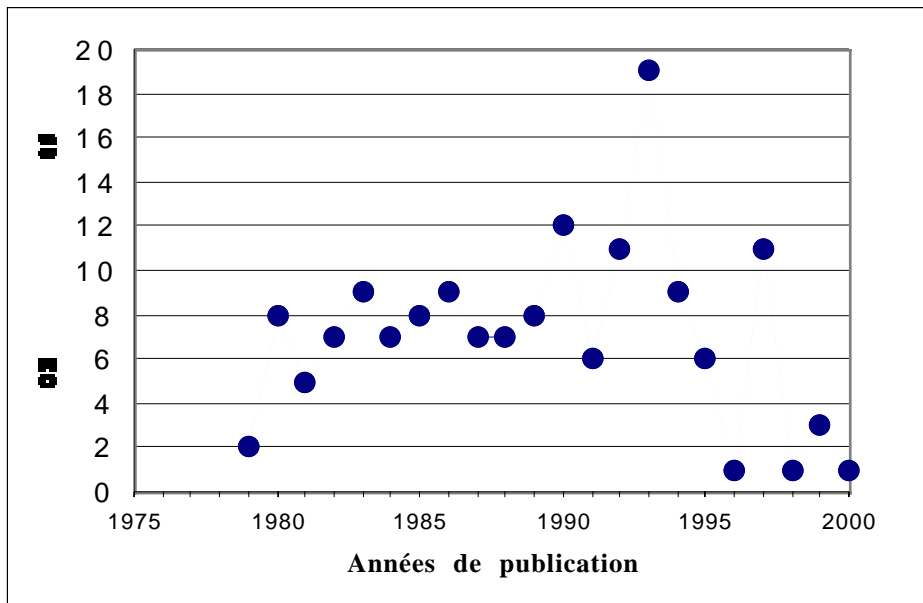


Tableau XXII : Nombre de références sur le closantel référencés dans la thèse en fonction de l'année de publication



Toulouse, 2001

NOM : VEILLET

PRÉNOM : FRANCOIS

TITRE : **Le closantel : synthèse bibliographique**

RÉSUMÉ :

Le closantel est un antiparasitaire de la classe des salicylanilides. Il est destiné aux ruminants chez lesquels son spectre d'activité est large et sa rémanence longue sur plusieurs espèces d'helminthes adultes et immatures, et sur des larves migrantes d'insectes (Hypodermose, œstrose). Le closantel s'est aussi révélé efficace chez d'autres espèces domestiques (chèvres, chiens, chevaux) pour traiter certaines parasitoses.

Les principaux paramètres pharmacocinétiques et toxicologiques du closantel sont présentés dans une première partie. L'interprétation de ces paramètres et leurs intérêts sont précisés pour la compréhension des propriétés pharmacologiques de la molécule.

La partie centrale de la thèse compile sous forme de tableaux des données d'efficacité selon l'espèce de destination, le parasite et le schéma thérapeutique utilisé. Elle permet sur un plan pratique une estimation rapide du traitement recherché.

Les efficacités curatives sont détaillées ainsi que la rémanence de la molécule. Des schémas thérapeutiques sont proposés dans un but prophylactique.

MOTS-CLES : closantel, efficacité, méta-analyse, antiparasitaire, salicylanilide

---

ENGLISH TITLE: **Closantel : bibliography synthesis**

ABSTRACT:

Closantel is an antiparasitic agent of the salicylanilides class. It is intended for ruminants where its spectre of activity is wide and it has long persistence on several species of helminthes adults and immatures, and on migrant larvaes of insects (hypodermose, strose). The closantel is also effective with other domestic animals (goats, dogs, horses) to treat some parasitoses.

The main pharmacokinetic and toxicologic parameters of closantel are presented in a first part. The interpretation of these parameters and their interests are clarified to facilitate the understanding of the pharmacological properties of the molecule.

Central part of the thesis is a compilation in the form of tables of efficiency data according to the receiving animals, the parasite and the used therapeutic plan. This part allows on a practical plan a fast estimation of the treatment for a parasite. The curative efficiencies are detailed as well as the persistence of the molecule. Therapeutic plans are proposed in a prophylaxique purpose.

KEY WORDS: closantel, efficacy, meta-analysis, antiparasitic, salicylanilide