



# **ACTIVITE COMPAREE DES BENZIMIDAZOLES SUR LES ANKYLOSTOMES DU CHIEN ET DU CHAT**

---

THESE  
pour obtenir le grade de  
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

présentée et soutenue publiquement en 2002  
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse

par

**Valéry, Florent, Dominique MALANDAIN**  
Né, le 04 Août 1969 à HARFLEUR (Seine Maritime)

---

**Directeur de thèse : M. le Professeur Michel FRANC**

---

## **JURY**

**PRESIDENT :**  
**M. FONVIEILLE**

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

**MEMBRES :**  
**M. FRANC**  
**M. GUERRE**

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE  
Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

# REMERCIEMENTS

## **A Monsieur le Professeur FONVIEILLE**

Professeur des Universités

Praticien hospitalier

*Zoologie - Parasitologie*

qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.  
Hommages respectueux.

## **A monsieur le Professeur Michel FRANC**

De l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

*Parasitologie et maladies parasitaires*

qui nous a proposé ce sujet de thèse et nous a guidé dans l'élaboration de ce travail.  
Hommages respectueux.

## **A monsieur le Docteur Philippe GUERRE**

de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

*Pharmacie et toxicologie*

qui nous a fait l'honneur de participer à ce jury de thèse.  
Hommages respectueux.

A ma grand-mère : mamie "allo",  
qui avait la même passion et le même amour des animaux,  
pour nos moments de complicité, nos voyages à deux,  
pour ta force de caractère, ton courage, ta persévérance,  
pour ton plat "national", tes talents de cuisinière et ta tolérance légendaire.  
Je crois que tu aurais été fière (mais sans le dire), tu nous a quittés trop tôt.

A Ukraine,  
qui a égayé toute mon enfance,  
qui m'a sans doute donné l'envie de faire ce métier,  
je ne t'oublierai jamais

A mes parents,  
pour toujours avoir cru que cela été possible,  
pour m'avoir toujours soutenu,  
pour votre amour sans faille,  
pour votre sens de la famille,  
Merci tout simplement d'avoir été vous afin que je sois moi.  
J'espère que je pourrais en faire autant.

A ma grand-mère : mamie "nénette",  
Pour ton amour.  
Accroche toi, ne laisse pas tomber!

A mon frère Wilfrid,  
Pour tous les moments de bonheur partagés à St Witz et ailleurs que je n'oublierai jamais :  
Les ptits soldats, les cabanes dans les bois, le skate avec nos "Pony", les feux de camps à "la prairie", les "chasses à l'homme", les plans "matances", les glaces de la mère "Vanina", les carreaux cassés et les haies taillées à ras, le ski avec les copains, les concerts de rock horriblement bruyant à la maison, les virées un peu dangereuses en voiture, les soirées à St Witz et à Paulin Méry, le bac, les révisions pour véto et podo  
Pour ton franc parlé, ton humour, tes blagues grivoises, tes conseils, ton amour et ton soutien toujours présent.  
Pour ton sens de la famille  
Pour tous les moments que nous avons encore à partager  
Merci tout simplement d'être ce que tu es.

A ma belle-sœur Marie,  
Pour tous les moments sympas passés ensemble,  
Pour ces moments où tu as égayé des périodes difficiles de notre vie : l'accident de papa, les révisions pour les exams,  
pour toujours être présente quand il faut.  
Merci pour ta TV que tu emmenais en cachette à Paulin Méry, pour ton hospitalité sans faille,  
Pour toutes les soirées passées à Puteaux, de m'avoir constitué une "chambre à l'improviste"...  
Merci d'avoir fonder une famille si unie et de m'avoir fait tonton.

MINISTERE DE L'AGRICULTURE ET DE LA PECHE  
ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

Directeur	: M.	<b>P. DESNOYERS</b>
Directeurs honoraires.....	: M.	<b>R. FLORIO</b>
	M.	<b>R. LAUTIE</b>
	M.	<b>J. FERNEY</b>
	M.	<b>G. VAN HAVERBEKE</b>
Professeurs honoraires.....	: M.	<b>A. BRIZARD</b>
	M.	<b>L. FALIU</b>
	M.	<b>C. LABIE</b>
	M.	<b>C. PAVAU</b>
	M.	<b>F. LESCURE</b>
	M.	<b>A. RICO</b>
	M.	<b>A. CAZIEUX</b>
	Mme	<b>V. BURGAT</b>
	M.	<b>D. GRIESS</b>

**PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE**

- M. **CABANIE Paul**, *Histologie, Anatomie pathologique*
- M. **CHANTAL Jean**, *Pathologie infectieuse*
- M. **DARRE Roland**, *Productions animales*
- M. **DORCHIES Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
- M. **GUELFY Jean-François**, *Pathologie médicale des Equidés et Carnivores*

**PROFESSEURS 1<sup>ère</sup> CLASSE**

- M. **AUTEFAGE André**, *Pathologie chirurgicale*
- M. **BODIN ROZAT DE MANDRES NEGRE Guy**, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*
- M. **BRAUN Jean-Pierre**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
- M. **DELVERDIER Maxence**, *Histologie, Anatomie pathologique*
- M. **EECKHOUTTE Michel**, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*
- M. **EUZEBY Jean**, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*
- M. **FRANC Michel**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
- M. **MARTINEAU Guy**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour*
- M. **MILON Alain**, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*
- M. **PETIT Claude**, *Pharmacie et Toxicologie*
- M. **REGNIER Alain**, *Physiopathologie oculaire*
- M. **SAUTET Jean**, *Anatomie*
- M. **TOUTAIN Pierre-Louis**, *Physiologie et Thérapeutique*

**PROFESSEURS 2<sup>e</sup> CLASSE**

- Mme **BENARD Geneviève**, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*
- M. **BERTHELOT Xavier**, *Pathologie de la Reproduction*
- M. **CORPET Denis**, *Science de l'Aliment et Technologies dans les industries agro-alimentaires*
- M. **DUCOS DE LAHITTE Jacques**, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
- M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
- Mme **KOLF-CLAUW Martine**, *Pharmacie -Toxicologie*
- M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et Thérapeutique*
- M. **LIGNEREUX Yves**, *Anatomie*
- M. **PICAVET Dominique**, *Pathologie infectieuse*
- M. **SCHELCHER François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour*

**PROFESSEUR ASSOCIE**

- M. **HENROTEAUX Marc**, *Médecine des carnivores*
- M. **TAMZALI Youssef**, *Clinique équine*

**PROFESSEURS CERTIFIES DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE**

- Mme **MICHAUD Françoise**, *Professeur d'Anglais*  
M. **SEVERAC Benoît**, *Professeur d'Anglais*

#### MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

- M. **JOUGLAR Jean-Yves**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour*

#### MAITRES DE CONFERENCES 1<sup>ère</sup> CLASSE

- M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*  
M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la Reproduction*  
M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*  
Mme **BOUCRAUT-BARALON Corine**, *Pathologie infectieuse*  
Mlle **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*  
Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, Anatomie pathologique*  
M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Physiologie et Thérapeutique*  
Mme **BRET-BENNIS Lydie**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*  
M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*  
M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*  
Mlle **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*  
M. **DUCOS Alain**, *Zootecnie*  
M. **DOSSIN Olivier**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*  
Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*  
M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*  
Mme **HAGEN-PICARD Nicole**, *Pathologie de la Reproduction*  
M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*  
M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*  
M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et Mathématiques*  
M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*  
Mme **MESSUD-PETIT Frédérique**, *Pathologie infectieuse*  
Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*  
Mme **RAYMOND-LETRON Isabelle**, *Anatomie pathologique*  
M. **SANS Pierre**, *Productions animales*  
Mlle **TRUMEL Catherine**, *Pathologie médicale des Equidés et Carnivores*  
M. **VALARCHER Jean-François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour*  
M. **VERWAERDE Patrick**, *Anesthésie, Réanimation*

#### MAITRES DE CONFERENCES 2<sup>e</sup> CLASSE

- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*  
Mlle **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie*  
Mlle **CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*  
Mme **COLLARD-MEYNAUD Patricia**, *Pathologie chirurgicale*  
M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie du Bétail*  
M. **GUERIN Jean-Luc**, *Productions animales*  
Mlle **HAY Magali**, *Zootecnie*  
M. **MARENDA Marc**, *Pathologie de la Reproduction*  
M. **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants*

#### MAITRES DE CONFERENCES 2<sup>e</sup> CLASSE

- M. **GRANDJEAN Christophe**, *Gestion de la santé en élevage des ruminants*

#### ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

- Mme **MEYNADIER-TROEGELER Annabelle**, *Alimentation*  
M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, Imagerie médicale*  
M. **MONNEREAU Laurent**, *Anatomie, Embryologie*

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>10</b>
<b>PREMIÈRE PARTIE</b> .....	<b>14</b>
<b>ETUDE DES BENZIMIDAZOLES</b> .....	<b>14</b>
<b>I. ETUDE PHYSICO-CHIMIQUE DES BENZIMIDAZOLES</b> .....	<b>14</b>
<b>A. STRUCTURE DES BENZIMIDAZOLES</b> .....	<b>14</b>
<b>B. PROPRIETES PHYSIQUES ET CHIMIQUES DES BENZIMIDAZOLES</b> ..	<b>17</b>
1. <u>Caractères physiques</u> .....	17
2. <u>Solubilité</u> .....	17
3. <u>Propriétés chimiques</u> .....	18
<b>II. DEVENIR DES BENZIMIDAZOLES DANS L'ORGANISME</b> .....	<b>19</b>
<b>A. ABSORPTION</b> .....	<b>20</b>
1. <u>Généralités</u> .....	20
2. <u>Considérations pharmacocinétiques</u> .....	20
<b>B. DISTRIBUTION ET RESIDUS</b> .....	<b>21</b>
<b>C. BIOTRANSFORMATIONS HEPATIQUES</b> .....	<b>21</b>
1. <u>Généralités</u> .....	22
2. <u>Particularités</u> .....	23
• <u>Métabolisme du thiabendazole</u> .....	23
• <u>Métabolisme du cambendazole</u> .....	23
• <u>Métabolisme de l'oxibendazole</u> .....	23
• <u>Métabolisme du parabendazole</u> .....	24
• <u>Métabolisme du mébendazole</u> .....	25
• <u>Métabolisme du flubendazole</u> .....	26
• <u>Métabolisme de l'albendazole</u> .....	27
• <u>Métabolisme du fenbendazole</u> .....	28
• <u>Métabolisme des prodrogues</u> .....	29
<b>D. ELIMINATION</b> .....	<b>31</b>
<b>III. MODE D'ACTION DES BENZIMIDAZOLES</b> .....	<b>32</b>
<b>A. INHIBITION DE LA POLYMERISATION DE LA TUBULINE</b> .....	<b>32</b>
1. <u>Généralités</u> .....	32
2. <u>Mécanisme d'action des benzimidazoles</u> .....	33
3. <u>Conséquence</u> .....	33
<b>B. ACTION SUR LE METABOLISME ENERGETIQUE</b> .....	<b>35</b>
1. <u>Inhibition de la fumarate réductase</u> .....	35
2. <u>Inhibition d'autres enzymes</u> .....	37
3. <u>Inhibition du transport du glucose</u> .....	39
<b>C. ACTION SUR LA TRANSMISSION DE L'INFLUX NERVEUX</b> .....	<b>40</b>
<b>D. CONCLUSION</b> .....	<b>40</b>
<b>IV. TOXICITE DES BENZIMIDAZOLES</b> .....	<b>43</b>
<b>A. GENERALITES</b> .....	<b>43</b>
<b>B. TOLERANCE CHEZ LES ANIMAUX</b> .....	<b>43</b>
1. <u>Toxicité de l'albendazole</u> .....	43
• <u>Toxicité aiguë</u> .....	44

•	<a href="#">Toxicité chronique</a> .....	44
2.	<a href="#">Toxicité du ricobendazole</a> .....	44
•	<a href="#">Toxicité aiguë</a> .....	44
•	<a href="#">Toxicité chronique</a> .....	44
3.	<a href="#">Toxicité du flubendazole</a> .....	45
4.	<a href="#">Toxicité du fenbendazole</a> .....	45
•	<a href="#">Toxicité aiguë</a> .....	45
•	<a href="#">Toxicité chronique</a> .....	46
5.	<a href="#">Toxicité de l'oxfendazole</a> .....	46
•	<a href="#">Toxicité aiguë</a> .....	46
•	<a href="#">Toxicité chronique</a> .....	47
6.	<a href="#">Toxicité de l'oxibendazole</a> .....	47
•	<a href="#">Toxicité aiguë</a> .....	47
•	<a href="#">Toxicité chronique</a> .....	47
7.	<a href="#">Toxicité du fébantel</a> .....	48
•	<a href="#">Toxicité aiguë</a> .....	48
•	<a href="#">Toxicité chronique</a> .....	48
8.	<a href="#">Toxicité du mébendazole</a> .....	49
•	<a href="#">Toxicité aiguë</a> .....	49
•	<a href="#">Toxicité chronique</a> .....	50
9.	<a href="#">Toxicité du parbendazole</a> .....	51
•	<a href="#">Toxicité aiguë</a> .....	51
•	<a href="#">Toxicité chronique</a> .....	51
10.	<a href="#">Toxicité du thiabendazole</a> .....	51
•	<a href="#">Toxicité aiguë</a> .....	52
•	<a href="#">Toxicité chronique</a> .....	52
11.	<a href="#">Toxicité du cambendazole</a> .....	52
12.	<a href="#">Toxicité du nétobimin et du thiophanate</a> .....	53
C.	<a href="#">CONCLUSION</a> .....	53
V.	<a href="#">BENZIMIDAZOLES COMMERCIALISES EN FRANCE POUR LES PETITS CARNIVORES DOMESTIQUES</a> .....	54
	<a href="#">DEUXIÈME PARTIE:</a> .....	58
	<a href="#">LES ANKYLOSTOMIDOSES DES CARNIVORES DOMESTIQUES.</a> .....	58
I.	<a href="#">ETUDE DES PARASITES</a> .....	61
A.	<a href="#">PLACE DANS LA CLASSIFICATION</a> .....	61
B.	<a href="#">MORPHOLOGIE DES PARASITES</a> .....	61
1.	<a href="#">Les adultes</a> .....	61
•	<a href="#">Ankylostoma caninum (ERCOLANI, 1859)</a> .....	61
•	<a href="#">Ankylostoma tubaeforme (ZEDER, 1800)</a> .....	63
•	<a href="#">Uncinaria stenocephala.(RAILLIET, 1884)</a> .....	63
2.	<a href="#">Les œufs</a> .....	63
C.	<a href="#">BIOLOGIE DES PARASITES</a> .....	67
1.	<a href="#">Hôtes et localisation</a> .....	67
2.	<a href="#">Nutrition des parasites</a> .....	69
3.	<a href="#">Cycles évolutifs des parasites</a> .....	69
•	<a href="#">La phase exogène</a> .....	70
•	<a href="#">La phase endogène</a> .....	73
II.	<a href="#">PATOGENIE, TABLEAU CLINIQUE ET LESIONNEL</a> .....	83

<u>A.</u>	<u>PATHOGENIE DES ANKYLOSTOMIDOSES</u>	83
<u>1.</u>	<u>Action pathogène des larves</u>	83
<u>2.</u>	<u>Action pathogène des adultes</u>	83
<u>B.</u>	<u>TABLEAU CLINIQUE DES ANKYLOSTOMIDOSES</u>	84
<u>1.</u>	<u>Ankylostomose "vraie" du chien</u>	84
•	<u>La phase d'invasion</u>	84
•	<u>La phase de migration</u>	85
•	<u>La phase intestinale ou d'état</u>	85
•	<u>Evolution</u>	86
<u>2.</u>	<u>Ankylostomose du chat</u>	87
<u>3.</u>	<u>Uncinariose du chien et/ou du chat</u>	87
<u>C.</u>	<u>TABLEAU LESIONNEL DES ANKYLOSTOMIDOSES</u>	90
<u>1.</u>	<u>Lésions générales</u>	90
<u>2.</u>	<u>Lésions locales</u>	90
<u>TROISIÈME PARTIE:</u>		96
<u>ACTIVITE DES BENZIMIDAZOLES SUR LES ANKYLOSTOMES DU CHIEN ET DU CHAT</u>		96
<u>I.</u>	<u>METHODES GENERALES D'ETUDE DE L'EFFICACITE DES ANTHELMINTHIQUES</u>	96
<u>A.</u>	<u>EXAMEN COPROSCOPIQUE AVEC COMPTAGE DES Œ UFS</u>	96
<u>B.</u>	<u>AUTOPSIE</u>	97
<u>1.</u>	<u>Autopsie et "controlled test"</u>	97
<u>2.</u>	<u>Autopsie et "critical test"</u>	97
<u>C.</u>	<u>SEROLOGIE</u>	98
<u>D.</u>	<u>CONCLUSION</u>	98
<u>II.</u>	<u>DETERMINATION DES PROTOCOLES DE TRAITEMENT EFFICACES CONTRE LES ANKYLOSTOMES</u>	99
<u>A.</u>	<u>ANALYSE DE L'ACTIVITE DE CHAQUE BENZIMIDAZOLE SUR LES ANKYLOSTOMES ADULTES</u>	100
<u>1.</u>	<u>Présentation des résultats des différentes molécules</u>	100
•	<u>L'albendazole</u>	100
•	<u>Le cambendazole</u>	100
•	<u>Le fébantel</u>	101
•	<u>Le fenbendazole</u>	101
•	<u>Le flubendazole</u>	102
•	<u>Le mébendazole</u>	102
•	<u>L'oxibendazole</u>	103
•	<u>L'oxfendazole</u>	104
•	<u>Le parbendazole</u>	104
•	<u>Le thiabendazole</u>	105
<u>2.</u>	<u>Conclusion: Efficacité comparée des benzimidazoles sur les ankylostomes adultes</u>	106
<u>B.</u>	<u>ANALYSE DE L'ACTIVITE DE CHAQUE BENZIMIDAZOLE SUR LES LARVES D'ANKYLOSTOMES EN MIGRATION</u>	107
<u>1.</u>	<u>Présentation des résultats des différentes molécules</u>	107
•	<u>L'albendazole</u>	107
•	<u>Le cambendazole, le parbendazole et le thiabendazole</u>	107
•	<u>Le fébantel</u>	108



•	<u>Le fenbendazole</u> .....	108
•	<u>Le flubendazole</u> .....	109
•	<u>Le mébendazole</u> .....	109
•	<u>L'oxfendazole</u> .....	110
•	<u>L'oxibendazole</u> .....	110
2.	<u>Conclusion: efficacité comparée des benzimidazoles sur les stades larvaires d'ankylostomes en migration</u> .....	110
C.	<u>ANALYSE DE L'ACTIVITE DE CHAQUE BENZIMIDAZOLE SUR LES LARVES D'ANKYLOSTOMES EN HYPOBIOSE</u> .....	112
1.	<u>Présentation des résultats des différentes molécules</u> .....	112
•	<u>Le flubendazole, le mébendazole et l'oxibendazole</u> .....	112
•	<u>L'albendazole</u> .....	112
•	<u>L'oxfendazole</u> .....	113
•	<u>Le fenbendazole</u> .....	113
•	<u>Les autres molécules</u> .....	115
2.	<u>Conclusion: efficacité comparée des benzimidazoles sur les larves d'ankylostomes en hypobiose</u> .....	115
III.	<u>PROPOSITION D'UN SCHEMA DE VERMIFUGATION ET INTERET DES BENZIMIDAZOLES</u> .....	117
A.	<u>SCHEMA DE VERMIFUGATION CONTRE <i>ANKYLOSTOMA CANINUM</i></u> 117	
1.	<u>Sur des chiens adultes non reproducteurs</u> .....	117
2.	<u>Sur des chiots et des chiennes reproductrices</u> .....	117
•	<u>Dans le cadre familial</u> .....	117
•	<u>Dans le cadre de l'élevage</u> .....	118
B.	<u>SCHEMA DE VERMIFUGATION CONTRE <i>ANKYLOSTOMA TUBAEFORME</i></u> .....	119
1.	<u>Dans le cadre familial</u> .....	119
•	<u>Sur des chats adultes non reproducteurs</u> .....	119
•	<u>Sur des chatons</u> .....	119
2.	<u>Dans le cadre de l'élevage</u> .....	120
C.	<u>SCHEMA DE VERMIFUGATION CONTRE <i>UNCINARIA STENOCEPHALA</i></u> 120	
D.	<u>INTERET DES BENZIMIDAZOLES DANS LES ANKYLOSTOMIDOSES</u> 121	
1.	<u>Intérêt dans le traitement spécifique des ankylostomidoses</u> .....	121
2.	<u>Intérêt dans la prophylaxie des ankylostomidoses</u> .....	121
	<b><u>CONCLUSION</u></b> .....	<b>122</b>
	<b><u>BIBLIOGRAPHIE</u></b> :.....	<b>124</b>
	<b><u>ANNEXES</u></b> :.....	<b>136</b>

# LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1</b> : le noyau benzimidazole d'après 72	13
<b>Figure 2</b> : formules de quelques benzimidazoles d'après 72	14
<b>Figure 3</b> : formules de quelques benzimidazoles et probenzimidazoles d'après 83	15
<b>Figure 4</b> : schéma simplifié du devenir des benzimidazoles dans l'organisme	18
<b>Figure 5</b> : métabolisme du thiabendazole d'après 52	23
<b>Figure 6</b> : métabolisme du parabendazole d'après 52	24
<b>Figure 7</b> : métabolisme du mébendazole d'après 52	25
<b>Figure 8</b> : métabolisme de l'albendazole d'après 52	27
<b>Figure 9</b> : métabolisme du fenbendazole d'après 52	28
<b>Figure 10</b> : métabolisme du néobimin d'après 52	29
<b>Figure 11</b> : altération de la tubuline par les benzimidazoles	33
<b>Figure 12</b> : inhibition de la polymérisation de la tubuline par les benzimidazoles d'après 69	33
<b>Figure 13</b> : comparaison des voies métaboliques entre parasite et mammifères (hôte) d'après 72	35
<b>Figure 14</b> : action des benzimidazoles sur le métabolisme énergétique des helminthes d'après 83, 106, 72, 60	37
<b>Figure 15</b> : action anthelminthique des benzimidazoles d'après 60	41
<b>Figure 16</b> : aspect dorso-ventral et latéral de la région buccale et oesophagienne d' <i>Ankylostoma caninum</i> (X100) d'après 16	61
<b>Figure 17</b> : schéma de la région antérieure (A et B) et postérieure (C et D) d' <i>Ankylostoma caninum</i> d'après 76	61
<b>Figure 18</b> : aspect dorso-ventral et latéral de la partie antérieure d' <i>Ankylostoma tubaeforme</i> d'après 16	63
<b>Figure 19</b> : schéma de la partie antérieure (A et B) et postérieure (C et D) d' <i>Ankylostoma tubaeforme</i> d'après 76	63
<b>Figure 20</b> : aspect dorso-ventral et latéral de la région antérieure d' <i>Uncinaria stenocephala</i> d'après 16	64
<b>Figure 21</b> : schéma de la région antérieure (A et B) et de la région postérieure (C, D et E) d' <i>Uncinaria stenocephala</i> d'après 76	65
<b>Figure 22</b> : œufs d'ankylostomes d'après 42	66
<b>Figure 23</b> : répartition linéaire d' <i>Uncinaria stenocephala</i> adulte dans le tube digestif du chien d'après 140	67
<b>Figure 24</b> : effet de la température, du CO <sub>2</sub> et de l'humidité sur le comportement de L <sub>3</sub> d' <i>Ankylostoma caninum</i> d'après GRANZER et HAAS (124)	71
<b>Figure 25</b> : facteurs intervenant dans l'induction et la levée de l'hypobiose	75
<b>Figure 26</b> : cycle évolutif d' <i>Ankylostoma caninum</i> d'après 23, 77, 76, 50, 124, 45	79
<b>Figure 27</b> : évolution du poids moyen de chiots après infestation expérimentale par <i>Uncinaria stenocephala</i> d'après 140	88

# LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1</b> : hydrosolubilité comparée de quelques benzimidazoles d'après TIBERGHIEU et BOGAN (72)	16
<b>Tableau 2</b> : hydrosolubilité en µg/ml dans une solution tampon phosphate d'après 83	20
<b>Tableau 3</b> : les différents vermifuges à base de benzimidazoles utilisables chez le chien et le chat d'après le Dictionnaire des Médicaments Vétérinaires 2001	53
<b>Tableau 4</b> : taille des œufs d'ankylostomes d'après 125, 23, 46	62
<b>Tableau 5</b> : modes d'infestation d' <i>Ankylostoma caninum</i> d'après 77	78
<b>Tableau 6</b> : diagnostic différentiel des ankylostomidoses d'après 23, 77	91
<b>Tableau 7</b> : efficacité de l'albendazole sur les ankylostomes chez le chien	136
<b>Tableau 8</b> : efficacité de l'albendazole sur les ankylostomes chez le chien (suite)	137
<b>Tableau 9</b> : efficacité du cambendazole sur les ankylostomes chez le chien	137
<b>Tableau 10</b> : efficacité du fébantel sur les ankylostomes chez le chien	138
<b>Tableau 11</b> : efficacité du fébantel sur les ankylostomes chez le chien (suite)	139
<b>Tableau 12</b> : efficacité du fébantel associé à d'autres molécules sur les ankylostomes chez le chien	140
<b>Tableau 13</b> : efficacité du fébantel associé à d'autres molécules sur les ankylostomes chez le chien (suite)	141
<b>Tableau 14</b> : efficacité du fébantel sur les ankylostomes chez le chat	141
<b>Tableau 15</b> : efficacité du fébantel associé à d'autres molécules sur les ankylostomes chez le chat	142
<b>Tableau 16</b> : efficacité du fenbendazole sur les ankylostomes chez le chien	143
<b>Tableau 17</b> : efficacité du fenbendazole sur les ankylostomes chez le chien (suite)	144
<b>Tableau 18</b> : efficacité du fenbendazole sur les ankylostomes chez le chien (suite)	145
<b>Tableau 19</b> : efficacité du fenbendazole sur les ankylostomes chez le chien (suite)	146
<b>Tableau 20</b> : efficacité du fenbendazole sur les ankylostomes chez le chien (suite)	147
<b>Tableau 21</b> : efficacité du fenbendazole sur les ankylostomes chez le chien (suite)	148
<b>Tableau 22</b> : efficacité du fenbendazole sur les ankylostomes chez le chien (suite)	149
<b>Tableau 23</b> : efficacité du fenbendazole sur les ankylostomes chez le chien (suite)	150
<b>Tableau 24</b> : efficacité du fenbendazole sur les ankylostomes chez le chat	151
<b>Tableau 25</b> : efficacité du flubendazole sur les ankylostomes chez le chien	152
<b>Tableau 26</b> : efficacité du flubendazole sur les ankylostomes chez le chien (suite)	153
<b>Tableau 27</b> : efficacité du mébendazole sur les ankylostomes chez le chien	154
<b>Tableau 28</b> : efficacité du mébendazole sur les ankylostomes chez le chien (suite)	155

<b><u>Tableau 29</u></b> : efficacité du mébendazole sur les ankylostomes chez le chien (suite)	<b>156</b>
<b><u>Tableau 30</u></b> : efficacité du mébendazole sur les ankylostomes chez le chat	<b>157</b>
<b><u>Tableau 31</u></b> : efficacité de l'oxfendazole sur les ankylostomes chez le chien	<b>158</b>
<b><u>Tableau 32</u></b> : efficacité de l'oxfendazole sur les ankylostomes chez le chat	<b>159</b>
<b><u>Tableau 33</u></b> : efficacité de l'oxibendazole sur les ankylostomes chez le chien	<b>159</b>
<b><u>Tableau 34</u></b> : efficacité de l'oxibendazole associé à d'autres molécules sur les ankylostomes chez le chien	<b>160</b>
<b><u>Tableau 35</u></b> : efficacité du parabendazole sur les ankylostomes chez le chien	<b>161</b>
<b><u>Tableau 36</u></b> : efficacité du thiabendazole sur les ankylostomes chez le chien	<b>162</b>
<b><u>Tableau 37</u></b> : efficacité du thiabendazole sur les ankylostomes chez le chat	<b>162</b>

# LISTE DES ANNEXES

<b><u>Annexe A</u></b> : tableau 7	136
<b><u>Annexe B</u></b> : tableaux 8 et 9	137
<b><u>Annexe C</u></b> : tableau 10	138
<b><u>Annexe D</u></b> : tableau 11	139
<b><u>Annexe E</u></b> : tableau 12	140
<b><u>Annexe F</u></b> : tableaux 13 et 14	141
<b><u>Annexe G</u></b> : tableau 15	142
<b><u>Annexe H</u></b> : tableau 16	143
<b><u>Annexe I</u></b> : tableau 17	144
<b><u>Annexe J</u></b> : tableau 18	145
<b><u>Annexe K</u></b> : tableau 19	146
<b><u>Annexe L</u></b> : tableau 20	147
<b><u>Annexe M</u></b> : tableau 21	148
<b><u>Annexe N</u></b> : tableau 22	149
<b><u>Annexe O</u></b> : tableau 23	150
<b><u>Annexe P</u></b> : tableau 24	151
<b><u>Annexe Q</u></b> : tableau 25	152
<b><u>Annexe R</u></b> : tableau 26	153
<b><u>Annexe S</u></b> : tableau 27	154
<b><u>Annexe T</u></b> : tableau 28	155
<b><u>Annexe U</u></b> : tableau 29	156
<b><u>Annexe V</u></b> : tableau 30	157
<b><u>Annexe W</u></b> : tableau 31	158
<b><u>Annexe X</u></b> : tableaux 32 et 33	159
<b><u>Annexe Y</u></b> : tableau 34	160
<b><u>Annexe Z</u></b> : tableau 35	161
<b><u>Annexe AA</u></b> : tableaux 36 et 37	162



## INTRODUCTION

Les molécules utilisées au début des années 1900 contre les nématodes (composés arsenicaux, alcaloïdes,...) possédaient un spectre d'action limité et se révélaient fréquemment toxiques pour les animaux.

En 1938, la découverte des propriétés anthelminthiques de la phénothiazine (HARWOOD *et al*) permit une avancée considérable dans le traitement des nématodoses des ruminants et des chevaux.

Depuis, de grands progrès dans le développement d'un anthelminthique "idéal" ont été réalisés:  
benzimidazoles, imidazothiazoles, tetrahydropyrimidines, organophosphorés, ivermectines ont vu le jour.

Le besoin d'un anthelminthique, avec un large spectre d'action, un haut degré d'efficacité, une bonne marge de sécurité, et une grande souplesse d'utilisation, a amené la découverte de plusieurs centaines de composés dérivés des **benzimidazoles**.

Depuis sa production, au début des années 60, le **thiabendazole** (premier benzimidazole découvert) a été utilisé de manière intensive à travers le monde contre des nématodes intestinaux chez divers hôtes tels que petits ruminants, porcs, chevaux, oiseaux, homme.

A la suite du succès du thiabendazole, un programme intensif a été entrepris afin de modifier sa structure dans le but de développer des molécules à propriétés satisfaisantes.

Sur plusieurs centaines de composés synthétisés, quelques-uns ont été sélectionnés avant tout pour leur efficacité et leur activité anthelminthique à large spectre :

ainsi, **albendazole, cambendazole, ciclobendazole, fenbendazole, flubendazole, lobendazole, mebendazole, oxfendazole, oxibendazole, parbendazole, ricobendazole** et quelques **Pro-Benzimidazoles** comme le **fébantel**, le **nétohimin**, et le **thiophanate** sont désormais commercialisés dans plusieurs pays du monde.

D'abord destinées aux animaux de rente pour des raisons économiques évidentes, certaines de ces molécules ont obtenu une extension d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) pour les petits carnivores domestiques que sont le chien et le chat.

Les ankylostomes sont des parasites fréquents du tube digestif des carnivores domestiques et peuvent être à l'origine de troubles médicaux sévères.

Ce parasitisme, d'une fréquence élevée, doit être pris en compte dans la mesure où il constitue un risque médical pour les animaux, économique pour les élevages et sanitaire dans le cadre d'une contamination humaine possible (zoonose).

Il est apparu alors intéressant de réaliser une synthèse bibliographique de l'action des benzimidazoles sur les ankylostomes du chien et du chat car même si ces molécules semblent très proches, elles n'ont pas systématiquement la même activité.

Ainsi, nous présenterons dans une première partie les benzimidazoles utilisables en médecine vétérinaire, puis dans une seconde les ankylostomes et leur cycle de développement et enfin l'activité de chaque benzimidazole sur ces parasites.



*PREMIERE PARTIE*

**ETUDE DES  
BENZIMIDAZOLES**



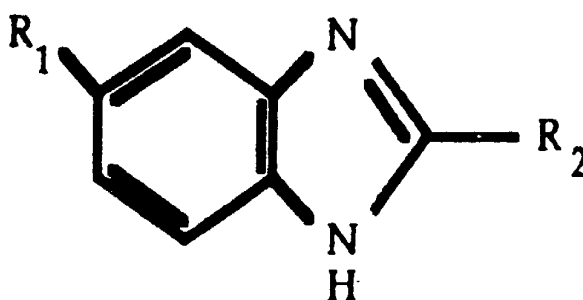
## PREMIERE PARTIE

# ETUDE DES BENZIMIDAZOLES

## I. ETUDE PHYSICO-CHIMIQUE DES BENZIMIDAZOLES

### A. STRUCTURE DES BENZIMIDAZOLES

Tous les benzimidazoles possèdent la même structure centrale:  
le noyau benzimidazole (figure 1).



**figure 1** : le noyau benzimidazole d'après 72.

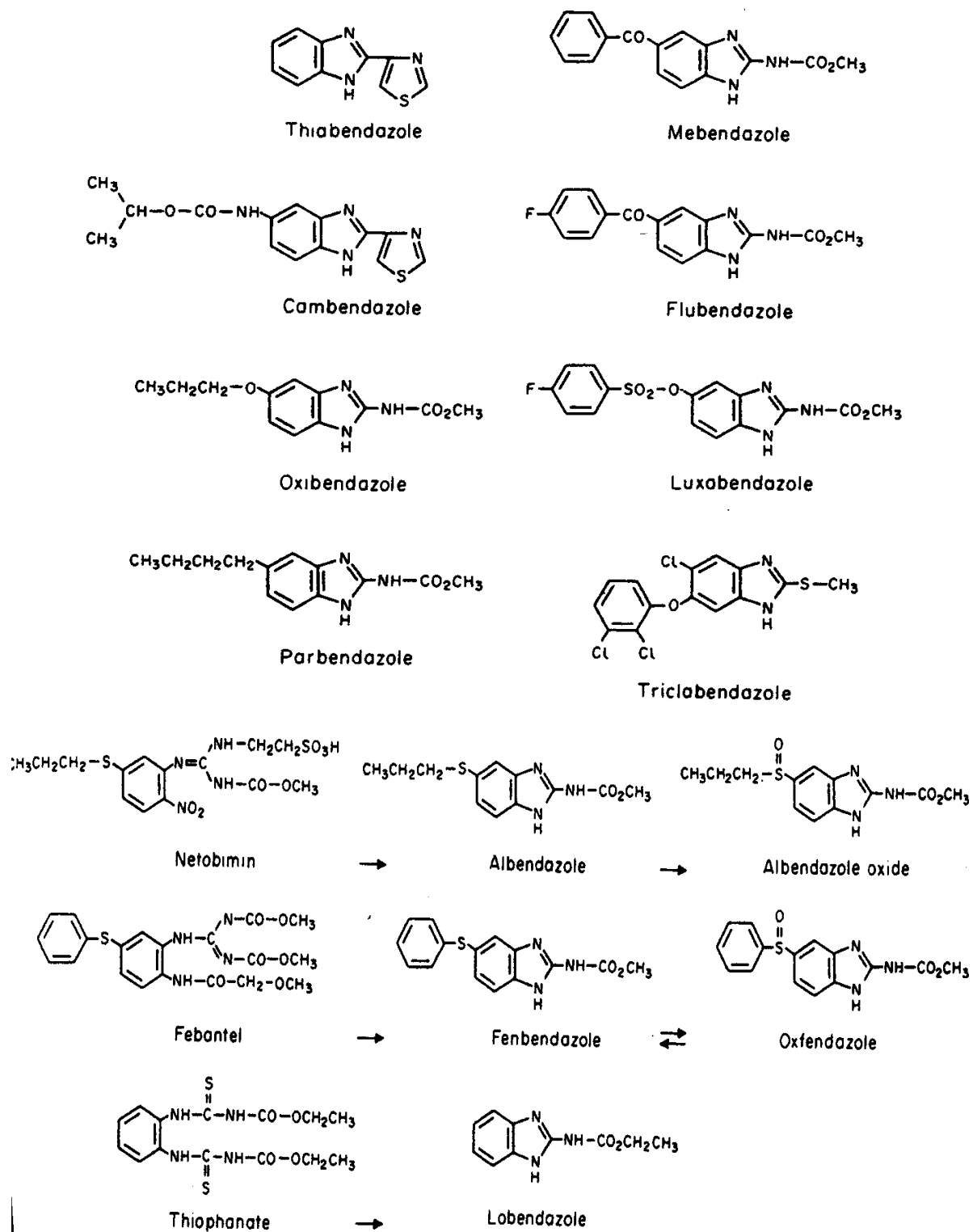
On distingue deux groupes différents (**figure 2** et **figure 3**) :

- les thiazolyl-benzimidazoles (R2= 4 - thiazolyl)
- les benzimidazoles-carbamates (R2= -NH-CO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)

R1	Nom
<b>Groupe des THIAZOLYL-BENZIMIDAZOLES</b>	
H-	Thiabendazole
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-O-CO-NH-	Cambendazole
<b>Groupe des BENZIMIDAZOLE-CARBAMATES</b>	
H-	Carbendazim
C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -S-	Albendazole
C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -SO-	Ricobendazole
Phényl-S-	Fenbendazole
Phényl-SO-	Oxfendazole
Phényl-CO-	Mébendazole
F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CO-	Flubendazole
C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -O-	Oxibendazole
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	Parbendazole

**figure 2** : formules de quelques benzimidazoles d'après 72.

Il existe aussi des **Pro-Benzimidazoles** tels que fébantel, nétobimin et thiophanate qui sont convertis dans l'organisme en composés actifs tels que respectivement fenbendazole ou oxfendazole, albendazole ou ricobendazole, lobendazole (**figure 3**).



**figure 3** : formules de quelques benzimidazoles et pro-benzimidazoles d'après 83.

## B. PROPRIETES PHYSIQUES ET CHIMIQUES DES BENZIMIDAZOLES

### 1. CARACTERES PHYSIQUES

L'albendazole, le cambendazole, le fenbendazole, le flubendazole, l'oxibendazole, l'oxfendazole, le parbendazole, le ricobendazole et le thiabendazole sont des poudres cristallines blanches.

Le mébendazole est une poudre amorphe blanche à jaunâtre.

Le fébantel est une poudre incolore tandis que le thiophanate est un solide cristallin jaune à marron.

### 2. SOLUBILITE

Les benzimidazoles, lipophiles, sont insolubles à légèrement solubles dans l'eau (oxibendazole, ricobendazole) (106), à l'exception du néobimin qui est soluble dans l'eau (130).

Il est intéressant de comparer l'hydrosolubilité de quelques benzimidazoles dans une solution tampon de pH=6,6 à 37°C (**tableau 1**).

**tableau1** : hydrosolubilité comparée de quelques benzimidazoles d'après TIBERGHIEU et BOGAN (72).

	solubilité (mg/l)
Fenbendazole	0,7
Oxfendazole	3,0
Albendazole	0,48
Ricobendazole	22,1

L'albendazole, le cambendazole, l'oxfendazole, le parbendazole, le thiophanate et le thiabendazole (à un moindre degré) sont solubles dans l'alcool à l'inverse du fébantel.

Le flubendazole et le mébendazole sont solubles dans l'acide formique, le fenbendazole dans le diméthylsulfoxyde, le thiophanate dans le cyclohexanone et le fébantel dans l'acétone, le chloroforme et le tétrahydrofurane (106,130).

### 3. PROPRIETES CHIMIQUES

Les substituants n'apportent pas de propriétés chimiques spécifiques mais sont susceptibles de modifier la solubilité des benzimidazoles.

Le noyau possède une structure doublement aromatique très stable.

L'atome d'azote N en position 3 possède la fonction basique la plus importante ( $pK_a=7,8$ ).

Pour les benzimidazoles-carbamates, le carbamate s'hydrolyse *in vivo* et *in vitro* (l'hydrolyse se fait en milieu acide et génère une amine aromatique).

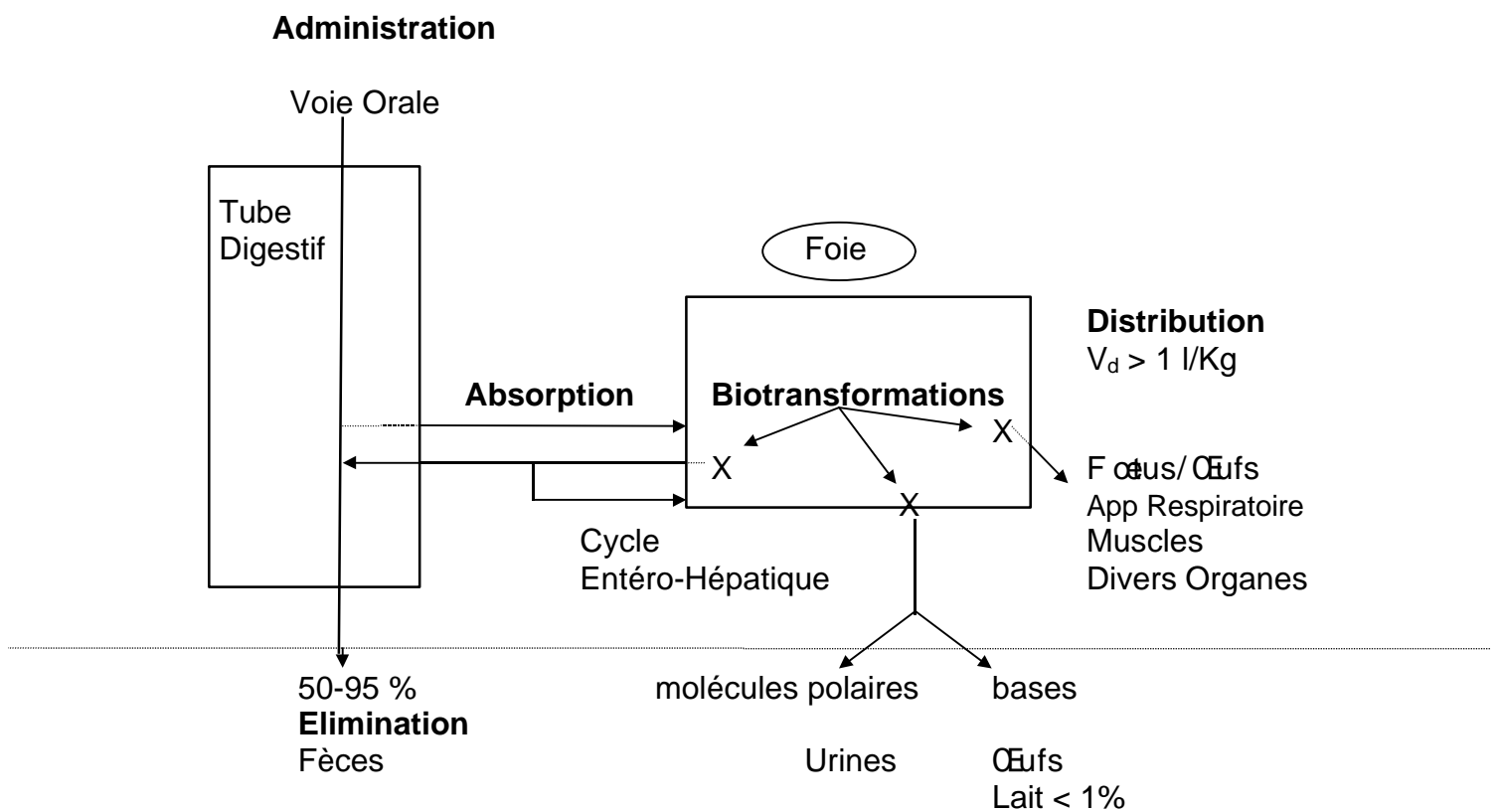
Les benzimidazoles sont donc des **bases de forces moyennes** pour lesquelles on ne connaît pas de sels stables.

L'utilisation des benzimidazoles se réalise donc sous forme "base" généralement par **voie orale**.

## II. DEVENIR DES BENZIMIDAZOLES DANS L'ORGANISME

(figure 4).

Depuis la production du thiabendazole, de nombreuses molécules ont été élaborées. Elles sont désormais mieux absorbées et inactivées moins rapidement. L'extension de leur temps de demi-vie a probablement contribué à améliorer leur efficacité et élargir leur spectre d'action (144).



$V_d$  = Volume de distribution

**figure 4** : schéma simplifié du devenir des benzimidazoles dans l'organisme.



## A. ABSORPTION

### 1. GENERALITES

La relative insolubilité des benzimidazoles leur exclut en général la voie parentérale. Ils sont en principe administrés oralement (83) cependant le nétopimin, qui a une meilleure solubilité aqueuse, a montré son efficacité chez les bovins par administration parentérale (travaux de DUNCAN *et al* en 1986) (83).

A l'exception du thiabendazole, de l'albendazole et de l'oxfendazole, l'absorption des benzimidazoles à partir du tractus gastro-intestinal de l'hôte est en général limitée. probablement à cause de la faible solubilité de ces molécules dans l'eau (106).

Par exemple, l'absorption digestive du mébendazole chez le chien n'excède pas 50 % (42), celle du flubendazole chez le chien est très faible (9).

L'absorption est généralement rapide chez les monogastriques (chiens, chats, chevaux ) et plus lente chez les polygastriques.

Suivant les espèces, les pics plasmatiques sont atteints en 2 à 7 heures après administration de thiabendazole ou de flubendazole, en 6 à 30 heures après administration d'albendazole, de fenbendazole d'oxfendazole, d'oxibendazole, de parbendazole ou de thiophanate (9).

Chez le chien, ils seront atteints en 6 à 24 heures après administration de 10 mg/Kg de fenbendazole (9) et en 12 à 24 heures après administration de mébendazole (42).

**Généralement, les concentrations plasmatiques ne sont jamais supérieures à 1 % de la dose administrée au regard des formulations orales (106).**

### 2. CONSIDERATIONS PHARMACOCINETIQUES

L'absorption d'un composé est soumise à deux phénomènes successifs : d'une part la solubilisation du composé et d'autre part le franchissement des membranes cellulaires.

Chez les carnivores domestiques, à la différence des polygastriques, la mise en solution du principe actif dans l'estomac est rapide (pH gastrique acide) (**tableau 2**) mais insuffisante à cause d'un transit rapide et d'un tube digestif court. Une grande partie du principe actif est donc présente dans l'intestin sans avoir été solubilisée et sera par conséquent peu apte à franchir la barrière intestinale (74, 144). De plus la fraction absorbée est très vite excrétée

Il apparaît donc nécessaire **d'administrer les benzimidazoles au moment du repas chez les carnivores** afin d'augmenter le temps de passage dans l'estomac, favoriser la mise en solution du vermifuge et donc son absorption intestinale (74, 144).

Il en résulte que cette absorption rapide mais réduite des benzimidazoles chez les monogastriques réduira leurs temps d'exposition aux parasites intestinaux et aux larves en migration.

C'est pourquoi, en général, un traitement sur **plusieurs jours** sera préconisé chez le chien et le chat (BURKE et ROBERSON en 1978 et BOGAN et DUNCAN en 1984 (83).

**Tableau 2** : hydrosolubilité en µg/ml dans une solution tampon phosphate d'après 83.

	pH=7,4	pH=6,0	pH=2,2
<b>Thiabendazole</b>	45,01	>24,67	>480,78
<b>Albendazole</b>	0,85	>0,48	>26,58
<b>Fenbendazole</b>	0,05	>0,07	>1,60
<b>Oxfendazole</b>	5,97	>3,01	>44,12
<b>Parbendazole</b>	0,2	>0,27	>27,07

## **B. DISTRIBUTION ET RESIDUS**

La distribution des benzimidazoles est large dans l'organisme.

Le volume de distribution (**Vd**) est supérieur à 1 l/Kg : ceci est lié au caractère basique et lipophile des benzimidazoles.

Aussi, nous retrouvons ces molécules dans le foie, les reins, l'appareil respiratoire, les muscles, le lait et même le fœtus.

Toutefois les benzimidazoles ne franchissent pas ou peu la barrière hémato-méningée : ce qui évite de les retrouver dans le système nerveux central.

Dans la plupart des tissus des animaux de rente traités, des résidus de benzimidazoles approchent la limite inférieure de détection (0,05 mg/Kg) en 48 heures. Cependant des quantités résiduelles sont détectables par radioactivité dans le foie à 14 jours après administration (52, 9).

## **C. BIOTRANSFORMATIONS HEPATIQUES**

Ces processus de détoxification sont généralement fondés sur la transformation de composés lipophiles en produits plus polaires (hydrophiles) qui peuvent être facilement éliminés (52).

## 1. GENERALITES

L'effet de premier passage hépatique est intense, complexe et variable suivant les espèces.

Le composé parental a généralement une vie courte dans le sang et ses métabolites prédominent dans le plasma, les tissus et les excréments de l'animal traité (52).

Ces biotransformations se décomposent en deux phases :

### - biotransformations de phase I :

Deux systèmes enzymatiques sont principalement responsables de ces biotransformations qui rendent la molécule plus **polaire** et donc plus **hydrosoluble que le composé parental** (52) :

- . les cytochromes **P450**
- . les **monooxygénases à flavine**

Plusieurs réactions peuvent être observées d'une manière générale:

- . des hydroxylations aliphatiques et aromatiques générant des alcools et des phénols (composés inactifs)
- . des oxydations sur l'atome d'azote ou de soufre générant des sulfoxydes et sulfones : activation du composé.
- . des décarbamisations (décarboxylations hydrolytiques du carbamate) : composé actif à métabolites non tératogènes.
- . Diverses réactions d'oxydations, de réductions, de méthylations, de desalkylations...

Ces biotransformations permettent ainsi des bioactivations de prodrogues, des détoxifications de la molécule parentale voire des bioactivations de la molécule parentale en métabolites toxiques.

### - biotransformations de phase II :

Ayant souvent un rôle de détoxification, il s'agit de réactions de conjugaison en général au niveau du groupe fonctionnel nouvellement introduit lors de la phase I.

Le phénomène de conjugaison est fréquent et dans certains cas, les conjugués deviennent les produits prédominants observés (52).

Principalement, nous obtiendrons des composés :

- . **glucuronoconjugués** (conjugaison avec l'acide glucuronique)
- et
- . **sulfonoconjugués** (conjugaison avec l'acide sulfonique)

## 2. PARTICULARITES

- **Métabolisme du thiabendazole**

Le métabolite prédominant est le 5-hydroxy-thiabendazole formé par l'hydroxylation du noyau aromatique : 22 à 24 % est trouvé sous forme libre, 28 à 39 % sous forme glucuroconjuguée et 30 à 31 % sous forme sulfonoconjuguée (52).

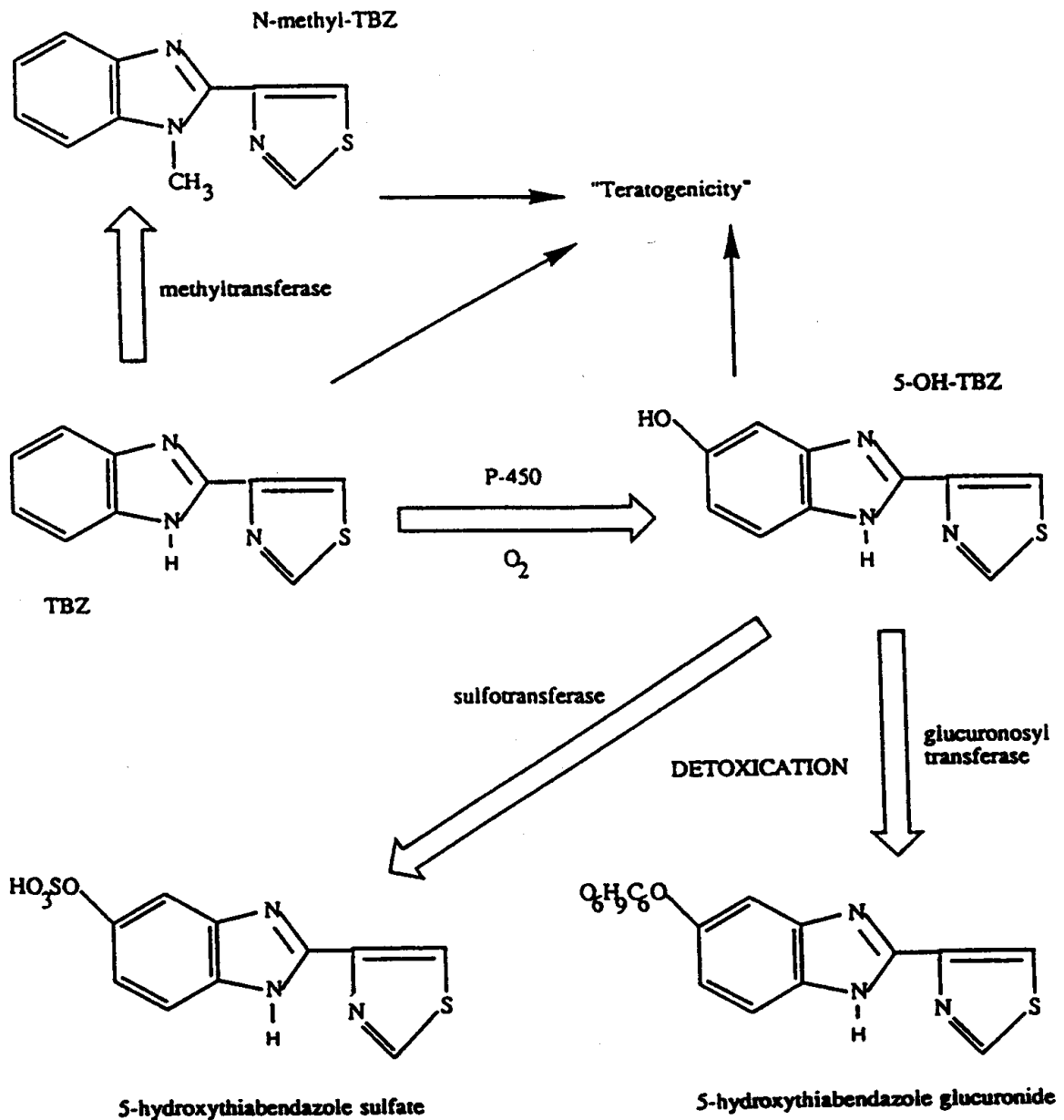
Les métabolites issus de la phase I apparaissent être directement responsables de la tératogénicité de la molécule. La réduction de toxicité est relative au fait que les métabolites (hydroxylés et méthylés) sont compatibles avec la conjugaison (52), **(figure 5)**.

- **Métabolisme du cambendazole**

La molécule subit aussi une oxydation qui mène en particulier à la formation d'un métabolite phénolique (83).

- **Métabolisme de l'oxibendazole**

Il s'agit d'un métabolisme oxydatif et désalkylant (GYURICK *et al*, 1981) (83).



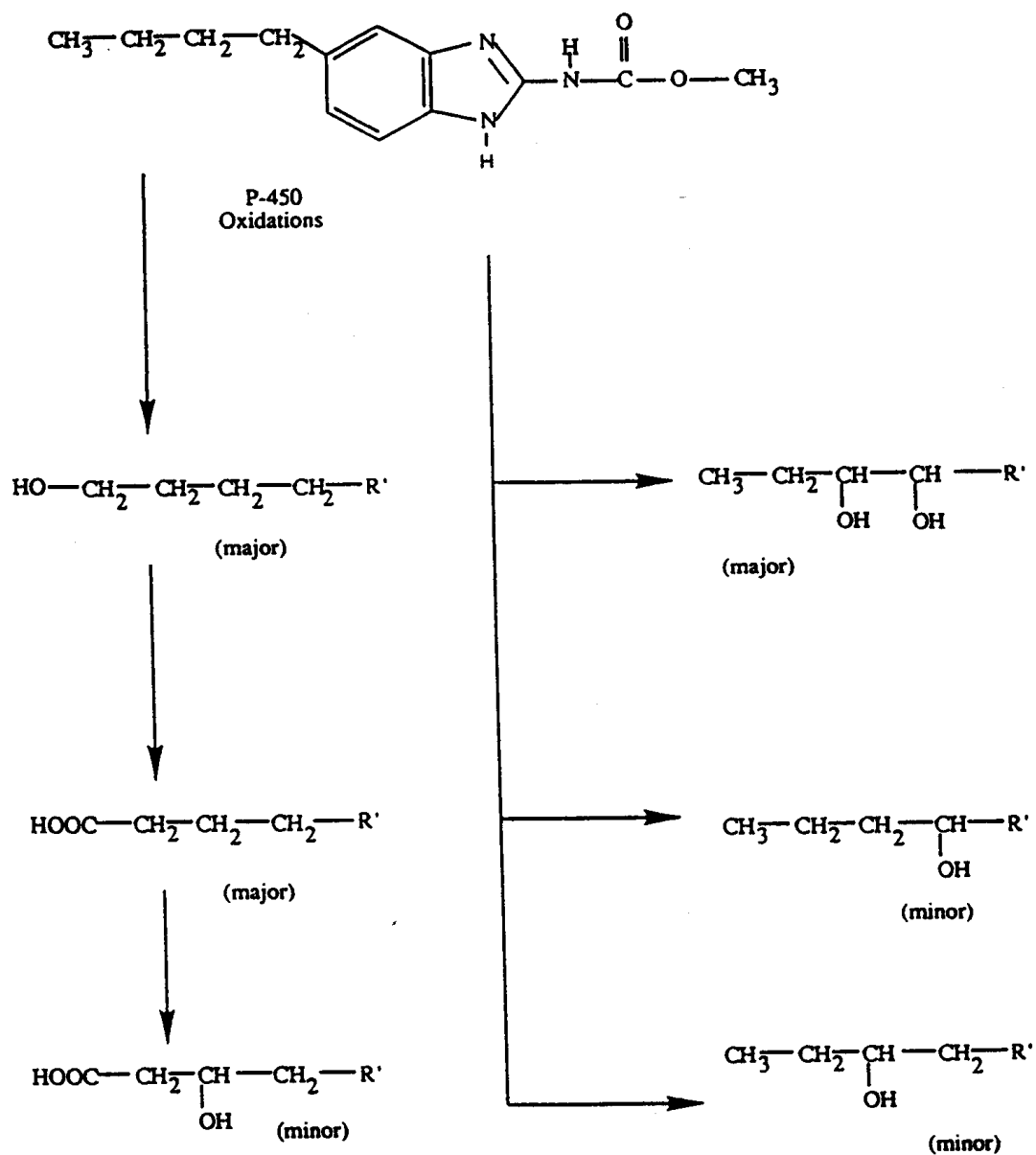
**figure 5** : métabolisme du thiabendazole d'après 52.

- **Métabolisme du parabendazole.**

Le métabolite majeur est le résultat d'une oxydation (hydroxylation sur le carbone terminal de la chaîne secondaire (R<sub>1</sub>)) en alcool puis en acide ; Le passage par un diol est possible (52).

Il semble que les métabolites issus de la phase I soient responsables d'embryotoxicité et de tératogénicité mais les processus sont mal connus (52).

(Figure 6) .



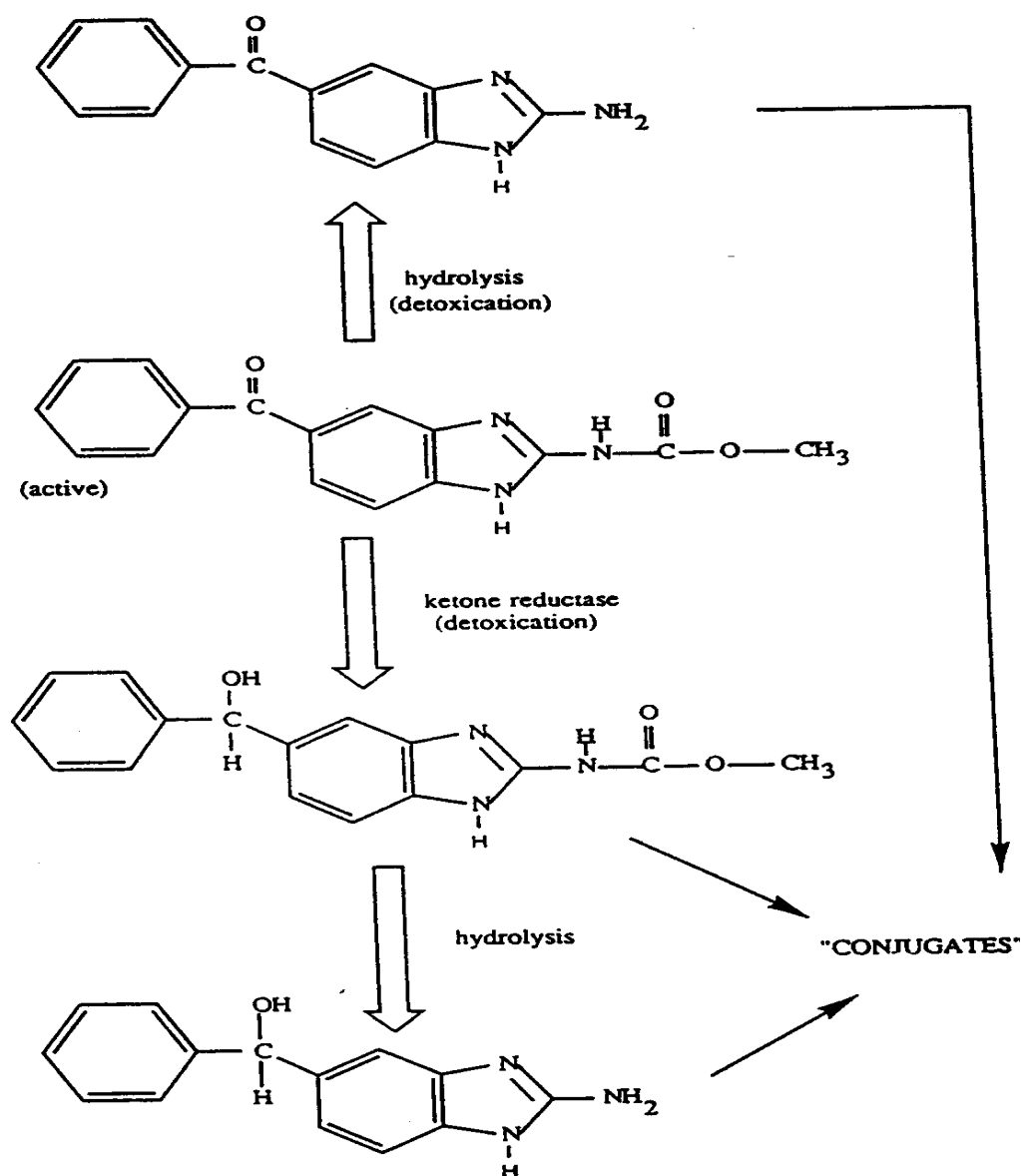
**figure 6** : métabolisme du parbendazole d'après 52.

- **Métabolisme du mébendazole**

La détoxification du composé peut se dérouler de deux manières (52) :

- par réduction de la fonction cétone en alcool secondaire générant un métabolite actif majeur (> 99 %) et toxique qui est ensuite glucuroconjugué et sulfonoconjugué.
- par hydrolyse de la fonction carbamate générant un métabolite inactif mineur (< 1 %) et non toxique.

Remarque : le mébendazole, plus que ses métabolites, apparaît être le composé anthelminthique actif ; cependant le métabolite hydroxylé semble être plus embryotoxique que le composé parental (52).



**figure 7** : métabolisme du mébendazole d'après 52.

- **Métabolisme du flubendazole**

De même, les principaux métabolites identifiés résultent de la réduction de la fonction cétone et de l'hydrolyse de la fonction carbamate (9).

- **Métabolisme de l'albendazole**

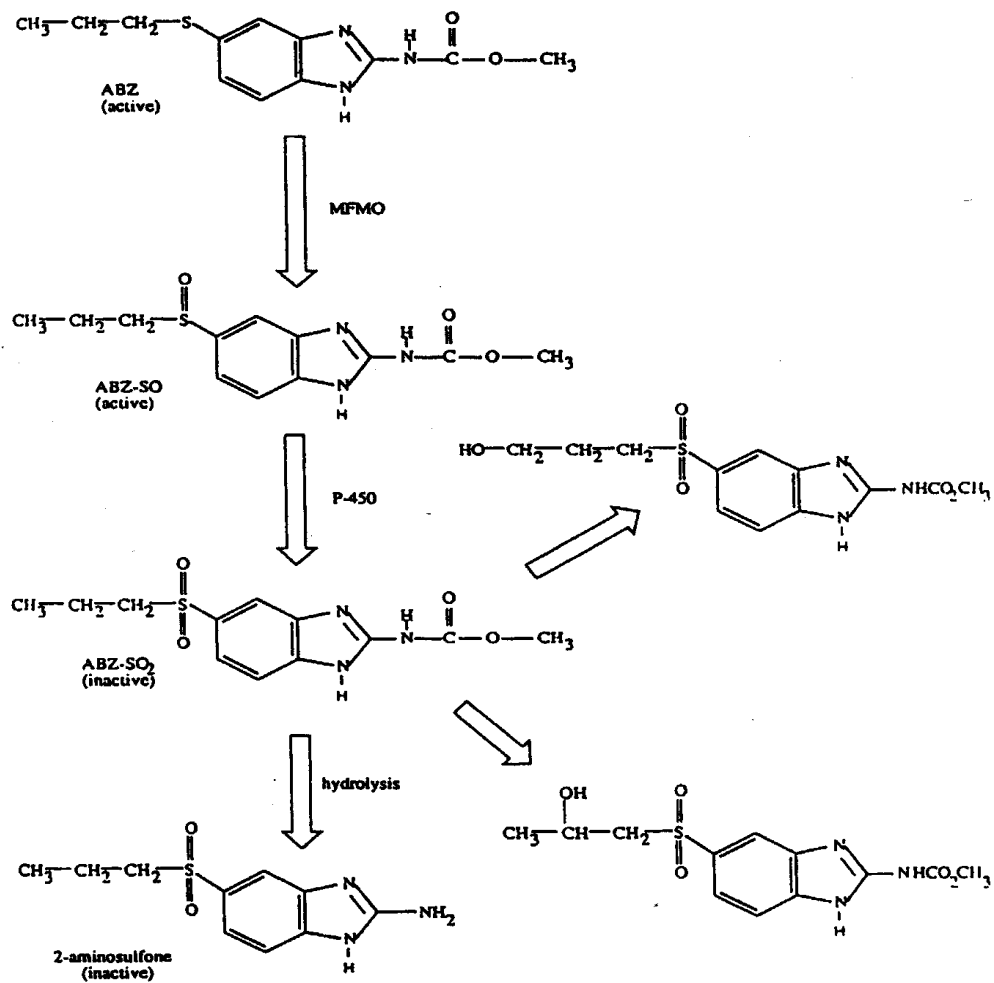
L'atome de soufre dans la chaîne latérale (R<sub>1</sub>) a un rôle majeur dans le métabolisme. Le métabolisme consiste essentiellement en une sulfoxydation générant deux métabolites majeurs identifiés dans le plasma et l'urine (52) :

- l'albendazole sulfoxyde (ricobendazole) actif mais embryotoxique
- et
- l'albendazole sulfone inactif mais non toxique

Remarque (52):

- le composé parental est retrouvé à l'état de traces chez toutes les espèces étudiées.
- l'albendazole 2-aminosulfone (inactif) a été aussi retrouvé à des taux importants par GYURICK *et al.*
- AMRI *et al* ont montré que l'albendazole pouvait induire son propre métabolisme par induction enzymatique variable entre le cytochrome P 450 et les monooxygénases à flavine, et par conséquent, favoriser la formation soit de l'albendazole sulfoxyde soit de l'albendazole sulfone.
- on peut noter qu'une réversibilité a été montrée entre l'albendazole et l'albendazole sulfoxyde mais l'"équilibre" se déplace majoritairement vers la formation d'albendazole sulfoxyde.





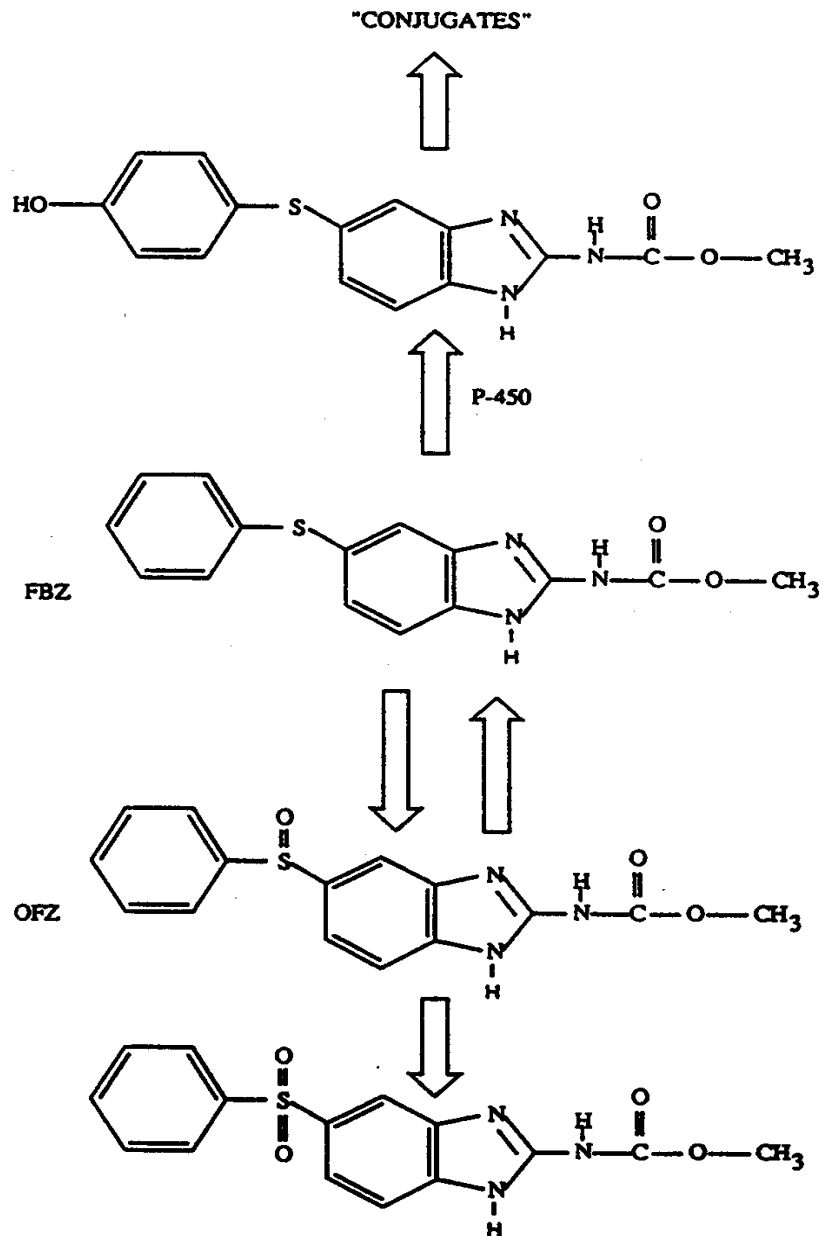
**figure 8** : métabolisme de l'albendazole d'après 52.

- **Métabolisme du fenbendazole.**

Le fenbendazole peut subir (52) :

- une béta-hydroxylation sur le noyau aromatique générant un alcool
- une sulfoxydation réversible menant à la formation de fenbendazole sulfoxyde (oxfendazole) et de fenbendazole sulfone

Il se produit donc un équilibre entre le fenbendazole et l'oxfendazole.



**figure 9** : métabolisme du fenbendazole d'après 52.

- **Métabolisme des prodrogues**

Les prodrogues ont été utilisées au départ pour résoudre les problèmes de solubilité aqueuse.

L'activité anthelminthique et la toxicité sont plus liées au benzimidazole formé ou à un de ses métabolites qu'à la prodrogue elle-même, exception faite semble-t-il du fébantel (52).

Le nétobimin est transformé en albendazole, le fébantel en fenbendazole, et le thiophanate en lobendazole (**figure 3**).

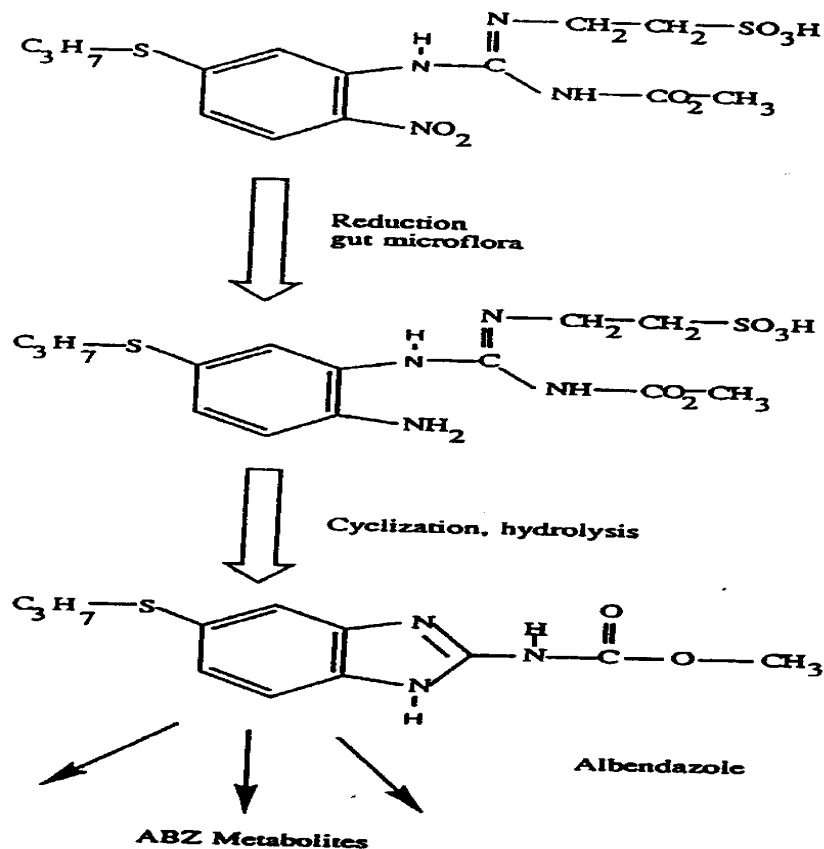
### a. Métabolisme du nétobimin

Cinq métabolites du nétobimin, qui est une nitrophényl guanidine, ont été identifiés chez le rat. Quatre d'entre eux sont identiques à ceux de l'albendazole :

- l'albendazole sulfoxyde ou ricobendazole
- l'albendazole sulfone
- l'albendazole 2-amino sulfoxyde
- l'albendazole 2-amino sulfone

On peut noter qu'il y a intervention de la **microflore intestinale** dans la formation de l'albendazole à partir du nétobimin.

En effet, chez les rats, la première réduction du groupe nitro est réalisée par la flore intestinale puis il y a cyclisation du composé pour former l'albendazole (52) (**figure 10**).



**figure10** : métabolisme du nétobimin d'après 52.

## **b. Métabolisme du fébantel**

Il s'agit d'une phényl guanidine qui est hydrolysée par suppression d'un groupe méthoxyacétyl puis cyclisée en fenbendazole (DELATOUR *et al*, 1982) (83).

### **D. ELIMINATION**

Etant peu absorbés, les benzimidazoles sont surtout excrétés dans les **féces** et principalement sous la forme du composé parental.

L'élimination se réalise aussi par voie biliaire après biotransformation : c'est donc les métabolites que l'on retrouve dans les féces.

Enfin elle peut se réaliser par l'**urine** (inférieur à 10% en général) ou le **lait** (inférieur à 1%).

Le mébendazole, faiblement métabolisé, sera éliminé principalement inchangé dans les féces dans les 24-48 heures ; 5 à 10% en général sont excrétés dans les urines (1 % chez le chien, 50 % chez le porc, (9)) et seulement une petite fraction est éliminée en tant que dérivé décarboxylé du mébendazole (106).

Le fenbendazole est excrété inchangé dans les féces pour 44 à 50% en moyenne, moins de 1% est éliminé dans l'urine chez le mouton, le porc, la vache. De l'oxfendazole est éliminé en tant que métabolite.

L'oxfendazole est excrété principalement par l'urine chez les monogastriques (chiens et chats) et dans les féces chez les ruminants ; les métabolites majeurs sont excrétés à la suite de glucurono et sulfono conjugaisons.

Le thiabendazole et le cambendazole étant rapidement métabolisés, moins de 1% de thiabendazole et 5% de cambendazole sont excrétés sous forme parentale. L'élimination de ces deux molécules et de leurs métabolites se fait dans les féces et l'urine dans les 48 à 72 heures (106).

Après métabolisation de l'albendazole en son dérivé sulfoxyde (ricobendazole) et sulfone, l'élimination se fait en grande partie par l'urine (106).

Pour le flubendazole, les métabolites issus de l'hydrolyse du carbamate seront éliminés par l'urine et dans les féces tandis que ceux issus de la réduction de la cétone seront seulement excrétés par l'urine (106, 9).

En ce qui concerne les prodrogues : fébantel, nétobimin, thiophanate, leur élimination suit celle respectivement du fenbendazole et donc de l'oxfendazole, de l'albendazole et par conséquent du ricobendazole et enfin celle du lobendazole (non commercialisé en France).

Nous avons vu que les benzimidazoles étaient des molécules largement métabolisées, que le composé parental avait une durée de vie très courte et que ses métabolites prédominaient dans le sang, les tissus, et les excréments des animaux traités (52).

Bien que les réactions métaboliques impliquées dans les biotransformations soient généralement associées à la détoxification, les mêmes systèmes enzymatiques peuvent dans certains cas augmenter la toxicité par la création d'intermédiaires hautement réactifs. Ces intermédiaires, une fois générés, peuvent réagir avec d'autres constituants formant des composés pouvant perturber la fonction cellulaire normale augmentant ainsi la toxicité, la tératogénicité voire la mortalité chez les animaux traités (52).

A côté de considération de toxicité, les métabolites produits peuvent aussi augmenter ou réduire l'activité pharmacologique de la molécule parentale : ceci peut avoir un impact direct sur la dose à administrer et dans un plus large sens peut directement affecter l'efficacité du produit.

L'élucidation du profil métabolique d'un composé devient par conséquent de plus en plus important pour la compréhension et l'évaluation de toute sécurité d'un produit.

### **III. MODE D'ACTION DES BENZIMIDAZOLES**

#### **A. INHIBITION DE LA POLYMERISATION DE LA TUBULINE**

A la suite de recherches sur les propriétés antimétaboliques de certains benzimidazoles et notamment l'**oncodazole** (HOEBEKE, 1976), l'inhibition de la polymérisation de la tubuline a été suggérée comme mécanisme possible d'activité anthelminthique des benzimidazoles (83).

##### **1. GENERALITES**

La **tubuline** est une protéine composée de dimères *alpha* et *beta* de 50 Kdalton chacun dont la polymérisation réversible permet la formation des **microtubules**. Ces microtubules sont des organites cellulaires tubulaires creux dont la longueur varie constamment car ils sont en équilibre dynamique avec les sous-unités de tubuline qui les composent (60).

*In vivo*, l'auto-association ou la désagrégation des sous-unités de tubuline, dans la formation des microtubules, est régulée par un ensemble de cofacteurs endogènes (60) :

- guanosine triphosphate (GTP), ions  $Mg^{2+}$ , protéines "MAP", nécessaires à l'auto-assemblage et la stabilité.

- ions  $\text{Ca}^{2+}$  (libres ou complexés à la calmoduline), empêchant la polymérisation et induisant la dépolymérisation.
- concentration en tubuline: une concentration minimale est nécessaire pour induire l'assemblage.

Les microtubules interviennent dans le fonctionnement de nombreux organites cellulaires: mitochondries, appareils de Golgi, ribosomes, lysosomes, membranes plasmiques, noyaux.

### **Ils sont responsables:**

- de l'architecture de la cellule et de son éventuelle mobilité.
- de la mobilité des organites cellulaires : transport de vésicules, lysosomes, absorption de nutriments par pinocytose, excrétion de produits de synthèse tels que neurotransmetteurs, hormones.
- des mouvements des chromosomes lors de la division cellulaire (fuseau mitotique).

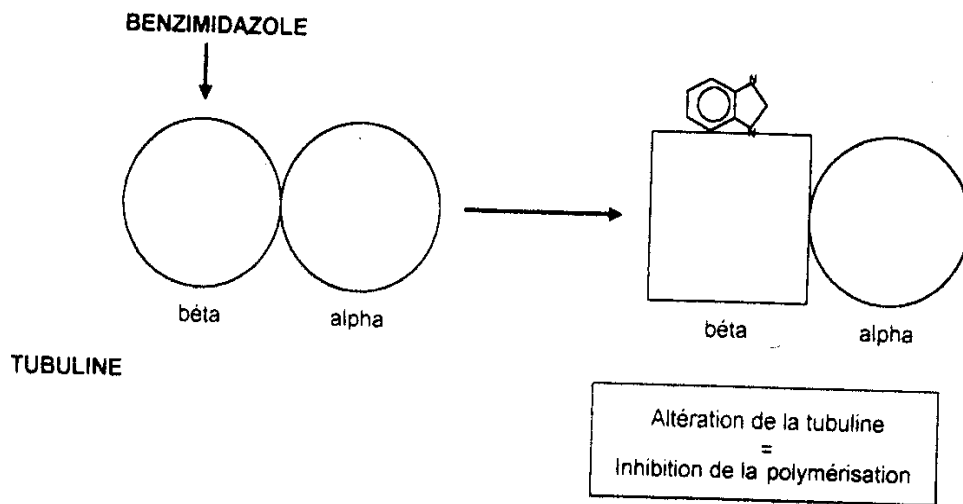
## **2. MECANISME D'ACTION DES BENZIMIDAZOLES**

Les benzimidazoles, en se fixant à la sous-unité bêta de la tubuline, empêchent l'association des sous-unités alpha et bêta. Cette modification structurale induit une inhibition de la polymérisation de la tubuline : il en résulte une altération dans la formation des microtubules et par conséquent une impossibilité d'interagir dans les nombreuses fonctions cellulaires dont ils sont responsables (**figure 11, figure 12**).

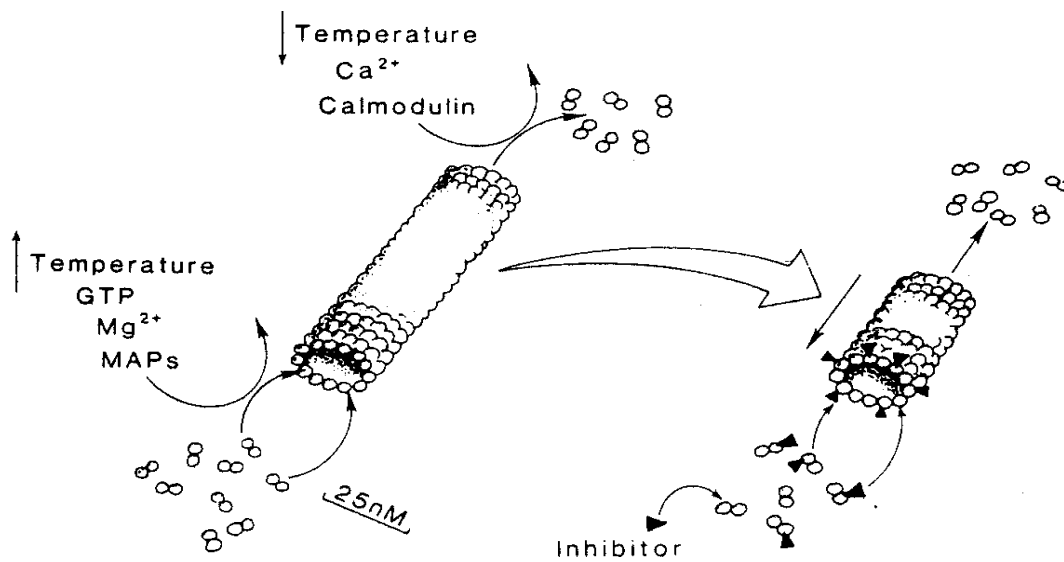
De nombreuses expériences sur l'attachement des benzimidazoles à la tubuline ont été menées dans le but d'éclaircir le mode d'action des benzimidazoles. Ainsi, le thiabendazole, le mébendazole, l'albendazole, le fenbendazole, le parbendazole, l'oxibendazole ont largement été utilisés dans ces expériences.

## **3. CONSEQUENCE**

A la vue de ce mode d'action, du rôle joué par la tubuline au sein des microtubules et de l'importance des microtubules au sein de la cellule, nous pouvons déjà supposer que cette atteinte à l'intégrité cellulaire va induire de nombreuses modifications chez le parasite.



**figure 11** : altération de la tubuline par les benzimidazoles



**figure 12** : inhibition de la polymérisation de la tubuline par les benzimidazoles d'après 69.

## **B. ACTION SUR LE METABOLISME ENERGETIQUE**

D'une manière générale, tous les benzimidazoles agissent sur les nématodes en interférant avec leur métabolisme énergétique (106), et plus particulièrement, la rupture de processus métaboliques peut être impliquée dans leur activité (83) (**figure 14**).

### **1. INHIBITION DE LA FUMARATE REDUCTASE**

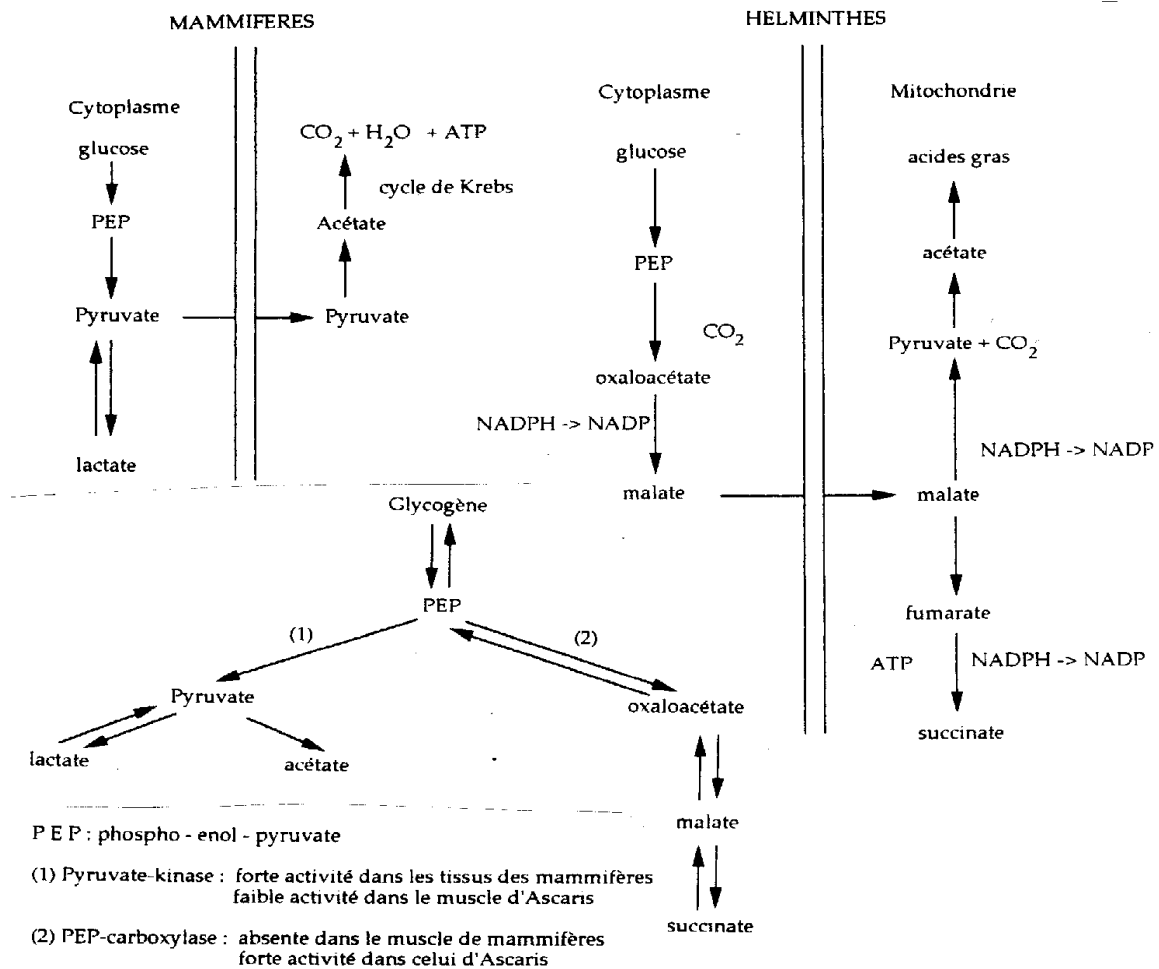
Contrairement aux mammifères, les nématodes tirent principalement leur énergie [synthèse d'Adénosine Triphosphate (**A.T.P**)] par des réactions de fermentations anaérobies (37).

Chez les mammifères, la mitochondrie utilise le pyruvate comme substrat essentiel tandis que chez les helminthes, il s'agit du malate. Ces deux composés, issus du phospho-enol-pyruvate (**P.E.P**), sont synthétisés par l'intermédiaire de complexes enzymatiques différents (72).

**Aussi de nombreuses voies métaboliques chez le parasite n'ont pas de parallèle chez les Mammifères (figure 13) :**

C'est notamment le cas pour la formation d'acétate ou d'éthanol à partir du pyruvate, de la fixation de dioxyde de carbone (**CO<sub>2</sub>**) au niveau du P.E.P, de la conversion d'oxalo-acétate en succinate et du processus de **synthèse d'A.T.P** qui se déroule de manière **anaérobie** dans les mitochondries des helminthes (37).





**figure 13** : comparaison des voies métaboliques entre parasite et mammifères (hôte)  
d'après 72

Ainsi, nous pouvons comprendre que la **fumarate réductase** NADPH dépendante, enzyme qui permet la conversion du fumarate en succinate, a un **rôle vital** chez le parasite puisqu'elle intervient dans la production d'énergie (synthèse d'A.T.P), indispensable à sa survie (72).

Tous les benzimidazoles seraient des inhibiteurs de la fumarate réductase exceptés le mébendazole et le flubendazole (106).

Cependant BOCZON en 1976 a prouvé que le mébendazole inhibait la fumarate réductase chez *Trichinella spiralis* (83) et BARROWMAN *et al* en 1984 ont montré que le mébendazole, l'albendazole, le fenbendazole, l'oxfendazole et l'albendazole sulfoxyde et sulfone inhibaient la fumarate réductase chez *Ascaris suum* (83).

Cette inhibition de la fumarate réductase inhibe donc la formation d'énergie dans la mitochondrie sous forme d'A.T.P.

**En absence d'énergie utilisable, le parasite meurt (106).**

## **2. INHIBITION D'AUTRES ENZYMES**

L'activité de nombreuses enzymes impliquées dans le métabolisme des nématodes est inhibée par les benzimidazoles.

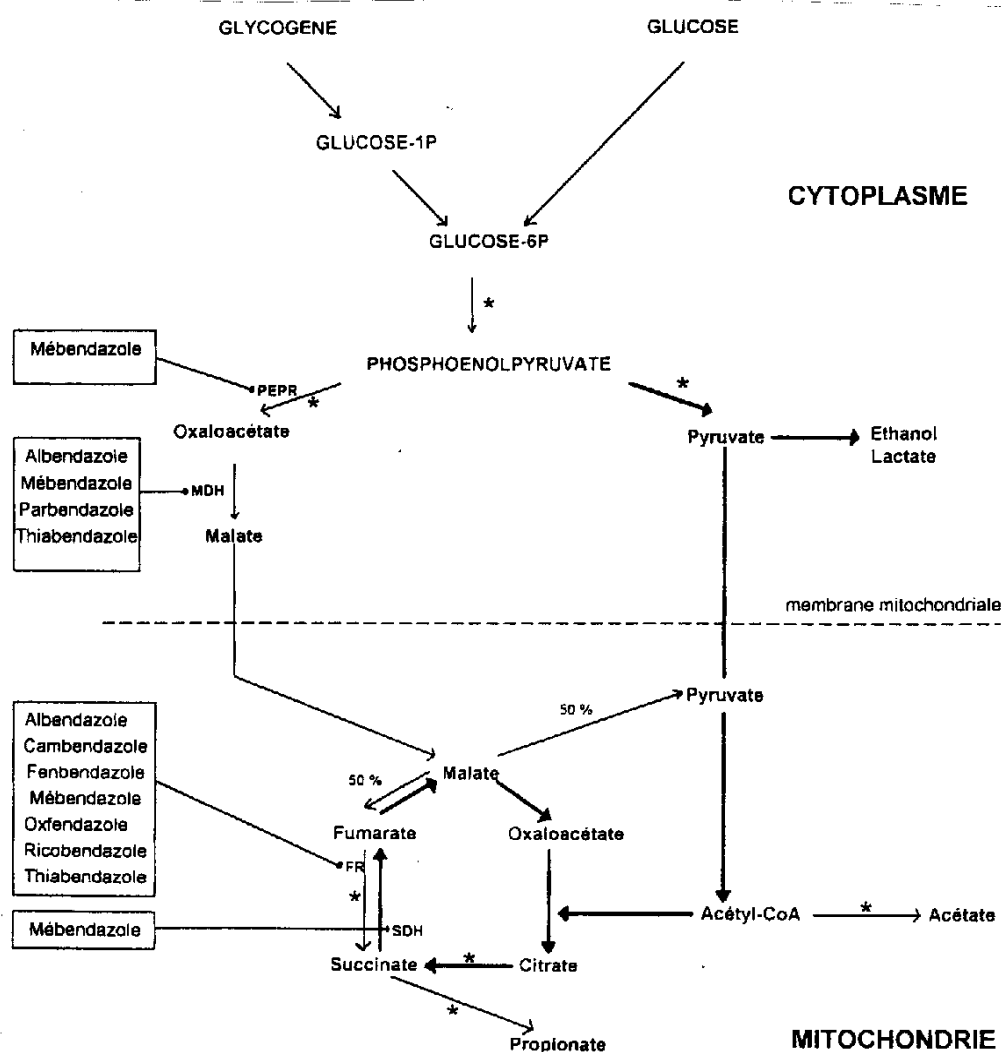
En 1976, BOCZON prouve que le mébendazole inhibe la succinate déshydrogénase chez *Trichinella spiralis* (83).

Selon TEJADA *et al* en 1987, la malate déshydrogénase (mitochondrienne et cytoplasmique) est inhibée chez *Ascaris suum* par l'albendazole, le parbendazole, le mébendazole et le thiabendazole (83).

BEHM et BRYANT montrent en 1979 que le mébendazole et le cambendazole agissent sur des sites de synthèse d'A.T.P en inhibant, par exemple, la phosphoenol-pyruvate carboxykinase ou même le système succinate décarboxylase (60).

**Là encore, par défaut de synthèse d'A.T.P, le parasite ne survit pas.**

Toutefois, Il convient de noter que **l'inhibition de la fumarate réductase** ainsi que celle d'autres enzymes impliquées dans le métabolisme énergétique du parasite est une **conséquence de l'action des benzimidazoles sur la tubuline** (60) ou soit liée à celle-ci (travaux de KOHLER et BACHMAN en 1978, DAWSON *et al* en 1984, BEHM et BRYANT en 1985), (83).



PEPR : phosphénoypyruvate réductase  
 MDH : malate déshydrogénase  
 FR : fumarate déshydrogénase  
 SDH : succinate déshydrogénase

\* site de production d' ATP

**figure 14** : action des benzimidazoles sur le métabolisme énergétique des helminthes d'après 83, 106, 72, 60.

### 3. INHIBITION DU TRANSPORT DU GLUCOSE

Le mébendazole et le flubendazole sont reconnus inhiber le transport du glucose chez le parasite(106). VAN DEN BOSCHE en 1972 et VAN DEN BOSCHE et DE NOLLIN en 1973 ont montré que le mébendazole inhibait la pénétration du glucose chez *Ascaris suum* et que cette inhibition était irréversible : une diminution de la quantité de glycogène dans les muscles du parasite a été mise en évidence (83).

Alors que l'inhibition de la fumarate réductase est le premier mode d'action pour le cambendazole et le fenbendazole, il semble que ces deux molécules inhibent aussi le transport du glucose (83, 106).

VAN DEN BOSCHE et DE NOLLIN en 1973 ont montré que le cambendazole et le parbendazole inhibaient la pénétration du glucose, augmentaient l'utilisation du glycogène et diminuaient le niveau d'A.T.P chez le parasite.

En revanche, le thiabendazole produirait peu d'effet sur les réserves en glycogène (83).

Il semble selon VAN DEN BOSCHE qu'une substitution sur le carbone 5 ou un benzimidazole du groupe des carbamates soit essentiel pour affecter l'utilisation du glycogène chez les nématodes (83).

**En l'absence de glucose, il y a donc diminution des réserves en glycogène : ce qui rend impossible la production d'A.T.P. nécessaire à la survie du parasite (106).**

Différentes études suggèrent que dans les cellules intestinales des nématodes le mébendazole et le flubendazole induisent la disparition des microtubules cytoplasmiques ce qui correspondrait à un blocage dans le transport des substances intracellulaires comme le glucose (106).

Par conséquent il semble que **l'inhibition du transport du glucose** soit aussi une **conséquence de l'inhibition de la polymérisation de la tubuline.**

### C. ACTION SUR LA TRANSMISSION DE L'INFLUX NERVEUX

Nous avons vu précédemment que les benzimidazoles pouvaient inhiber certaines enzymes comme la fumarate réductase, la malate déshydrogénases et/ou la succinate déshydrogénase chez les nématodes.

WATTS *et al* en 1982 ont montré *in vitro* que la sécrétion d'acétylcholinesterase était inhibée par les benzimidazoles (83) et cela entraînait la paralysie et donc l'expulsion du parasite.

De plus, SANGSTER *et al* en 1985 ont montré que la réduction de sécrétion d'acétylcholinesterase pouvait être mise en relation avec la disparition des microtubules (83).

Là encore, **il semble que l'inhibition de la sécrétion d'acétylcholinesterase, indispensable à la transmission de l'influx nerveux chez le parasite, soit une conséquence de l'inhibition de la polymérisation de la tubuline.**

### D. CONCLUSION

Selon P.HENNON (60), la destruction de l'équilibre tubuline/microtubules, engendrée par les benzimidazoles, doit être considérée comme la base de leur activité anthelminthique.

Il en résulte une série d'effets biochimiques qui induisent directement ou indirectement une cascade de **modifications physiologiques (activité adulticide, larvicide, ovicide)** :

**- Anomalies de la mitose et de la méiose affectant la production d'oeufs par l'helminthe.**

**- Anomalies dans la sécrétion de produits de synthèse.**

Exemple: accumulation d'acétylcholinesterase entraînant des troubles de la mobilité et l'expulsion de l'helminthe *in vivo* selon E.LACEY (60).

**- Destruction des cellules intestinales de l'helminthe.**

BORGERS en 1975 et VERHEYEN en 1976 ont constaté, après exposition au mébendazole, la disparition des microtubules cytoplasmiques chez *Ascaris suum* entraînant l'interruption de la migration d'organites cellulaires, un transport des granules sécrétoires anormal avec une augmentation du temps de stockage de leur contenu.

Il en résultait une lyse des cellules intestinales d'*Ascaris suum* dans les 15-24 heures avec une concentration en benzimidazole bien plus forte dans les cellules intestinales que dans celles des autres tissus (83).

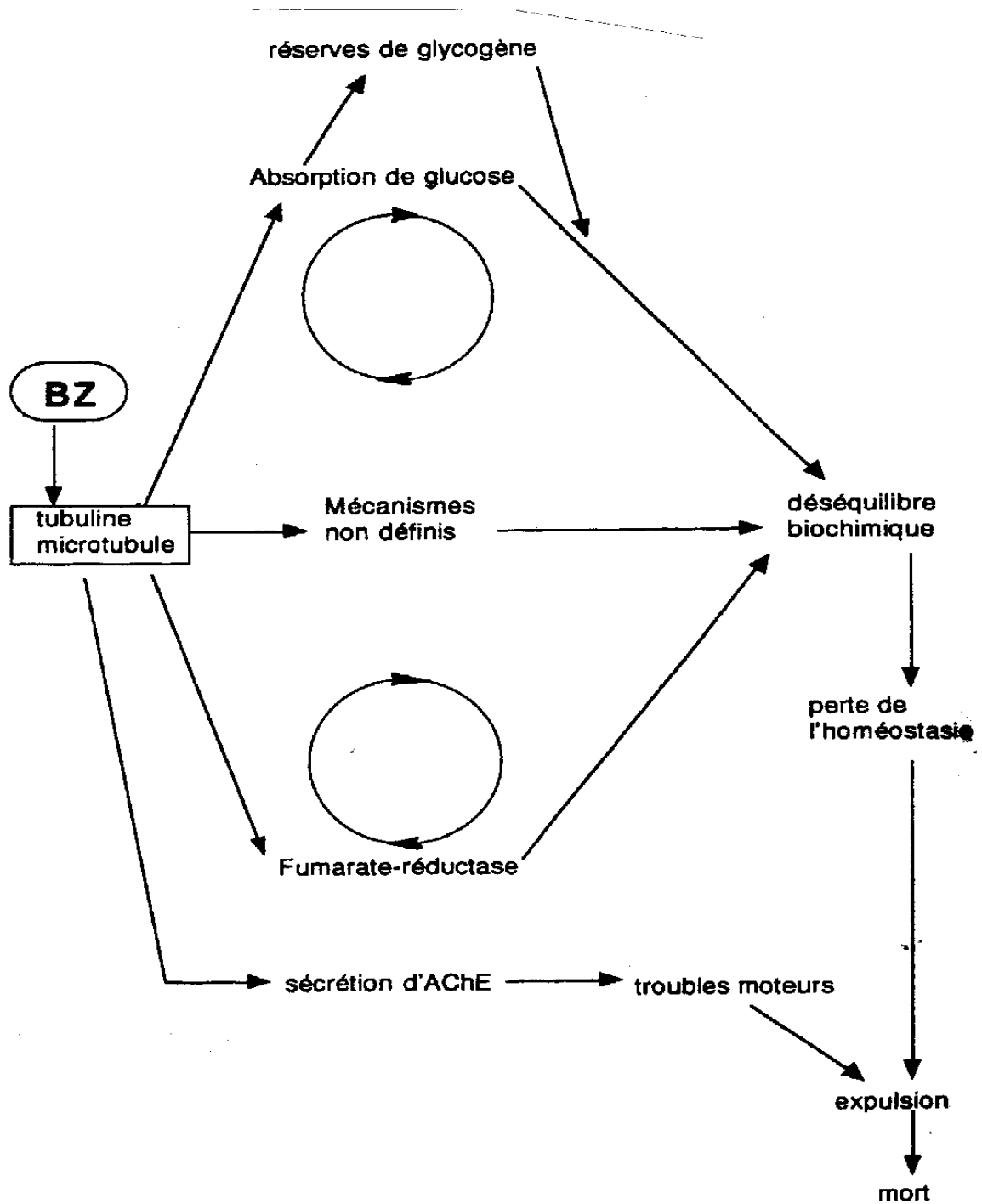
La lyse de ces cellules intestinales s'accompagne d'une altération de la couverture glucidique protectrice (glycocalyx) de la bordure des microvillosités, et de la disparition d'enzymes nécessaires à la digestion et à l'absorption des nutriments par l'helminthe (60).

**- Dysfonctionnement de divers systèmes enzymatiques interagissant avec la tubuline.**

Exemple : enzymes intervenant dans le métabolisme énergétique et la chaîne respiratoire de l'helminthe.

**- Diminution de l'absorption du glucose par le parasite.**

**L'inhibition de la tubuline apparaît être d'une importance considérable dans la mesure où elle entraîne directement ou indirectement la mort du parasite (figure 15).**



**figure 15** : action anthelminthique des benzimidazoles d'après 60

## **IV. TOXICITE DES BENZIMIDAZOLES.**

### **A. GENERALITES**

En général, les benzimidazoles sont des molécules extrêmement bien tolérées par les carnivores domestiques.

Peu d'effets secondaires ont été constatés aux doses thérapeutiques, même lorsque celles-ci sont administrées à de jeunes animaux ou sujets débilisés.

La tolérance à fortes doses est variable mais en général très acceptable (106).

Ces molécules ont un fort index thérapeutique, les coefficients de sécurité varient de 10 à 100 et, en ce qui concerne les molécules commercialisées ayant une autorisation de mise sur le marché (A.M.M.), la tolérance est excellente.

Arbitrairement, la toxicité aiguë sera envisagée lorsque la durée du traitement est inférieure à 30 jours, la toxicité chronique lorsque la durée du traitement est supérieure à 30 jours.

De plus, nous évoquerons tout effet embryotoxique ou tératogène (non toxique au sens strict) dans la toxicité chronique quelle que soit la durée du traitement.

Il semble que les éventuels effets tératogènes et embryotoxiques des benzimidazoles soient liés directement à leur mode d'action d'inhibiteur de la polymérisation de la tubuline en microtubules (les microtubules intervenant dans la formation du fuseau mitotique de la cellule en division) (83, 105).

### **B. TOLERANCE CHEZ LES ANIMAUX**

Les carnivores domestiques seront prioritairement et principalement évoqués dans ce chapitre.

#### **1. TOXICITE DE L'ALBENDAZOLE**

Elle est relative aux références : 86, 13, 10, 11, 34, 129, 72, 9.

#### **ALBENDAZOLE :**

pas d'A.M.M. chez chiens et chats  
posologie recommandée : 15mg/Kg/jour  
durée du traitement : 3 jours



- **Toxicité aiguë**

- la Dose Létale 50 (**DL 50**) établie pour le rat par voie orale est de **2,4 g/Kg** (9).

- de l'**inappétence** et des **diarrhées bénignes** ont été observées chez des **chiens** traités par une seule administration de 20-25 mg/Kg (86).

- des **anorexies**, des **diarrhées**, des **vomissements** et des **dépressions** ont été constatés sur des **chiots** de moins de trois semaines traités pendant 3 jours à 15, 20 ou 25 mg/Kg/jour (86).

- **Toxicité chronique**

- des **diarrhées épisodiques** ont été observées sur des **chiennes gestantes** traitées à la posologie de 100 mg/Kg/jour pendant 35 jours (13,10,11).

- **réductions du poids** à la naissance et **palatoschisis** ont été constatés sur des **chiots** issus de mères traitées 35 jours à 100 mg/Kg/jour (13,10,11).

## **2. TOXICITE DU RICOBENDAZOLE**

**RICOBENDAZOLE** :

pas d'A.M.M. chez chiens et chats  
posologie recommandée: 5 à 10 mg/Kg (72)

- **Toxicité aiguë**

La **DL 50** chez le rat par voie orale est de **1,3 à 2,4 g/Kg**.

On ne dispose pas de données spécifiques pour le chien et le chat mais aucune toxicité aiguë n'a été signalée par D.LAPOSTOLET lors de ses expériences (72).

Remarque : dans la mesure où l'oxfendazole ne diffère du ricobendazole que par le radical substitué sur le groupement sulfoxyde et qu'il possède une DL 50 par voie orale chez le chien supérieure à 1,6 g/Kg, on peut penser que le ricobendazole est une molécule ayant un coefficient de sécurité satisfaisant chez le chien.

De plus, le ricobendazole est le métabolite thio-oxydé de l'albendazole qui possède lui-même un bon coefficient de sécurité.

- **Toxicité chronique**

Compte tenu de la toxicité chronique et de l'embryotoxicité de l'albendazole évoquées précédemment, ainsi qu'en l'absence de données spécifiques relatives à

l'utilisation du ricobendazole chez le chien et le chat, il convient de **rester prudent** quant à son éventuelle embryotoxicité chez ces mêmes animaux (72).  
D'autant plus que FLORENTIN en 1986 a attribué l'embryotoxicité de l'albendazole chez des rates à l'albendazole sulfoxyde : soit le ricobendazole (72).

### 3. TOXICITE DU FLUBENDAZOLE

**FLUBENDAZOLE** :  
A.M.M chez chiens et chats  
posologie recommandée : 22 mg/Kg/jour  
durée du traitement : 2 à 3 jours (recommandations fabricants)

La **DL 50** par voie orale est **supérieure à 2,56 g/Kg** chez toutes les espèces étudiées (9).

**Aucune toxicité aiguë ou chronique** n'a été observée chez **chiens** et **chats** tant au niveau clinique que histo-pathologique (13, 10, 11, 115, 89, 90, 9) que ce soit en une seule prise à 500 mg/Kg chez le chien (89) ou qu'il s'agisse d'un traitement de chiennes gestantes à 100 mg/Kg/jour pendant 35 jours (13,10,11).

### 4. TOXICITE DU FENBENDAZOLE

Elle est relative aux références : 13, 10, 11, 7, 6, 127, 95, 138, 52, 21, 70, 20, 40, 38, 104, 117, 83, 110, 9.

**FENBENDAZOLE** :  
A.M.M. chez le chien  
pas d'A.M.M. chez le chat  
posologie recommandée : 50 mg/Kg/jour  
durée du traitement : 3 jours (recommandations fabricants)

- **Toxicité aiguë**

La DL 50 par voie orale chez le rat et la souris n'a pu être déterminée lors de tests toxicologiques ; elle est certainement supérieure à 10 g/Kg chez rats et souris (9).

Chez le chien, la **DL 50** par voie orale est **supérieure à 0,5 g/Kg** (9).

Chez **chiens** et **chats**, les doses uniques sont **bien tolérées** même en une seule prise à 500 mg/Kg (166, 9). Cependant quelques augmentations des transaminases ont pu être relevées chez le chien (9) et à fortes doses, quelques effets secondaires indésirables ont été observés chez le lapin par DELATOUR et BURGAT - SACAZE en 1981 (9).

Chez les **chats**, une **neutropénie transitoire** avec un retour à la normale en 14 jours a pu être mise en évidence lors d'un traitement au rythme de 150 mg/Kg/jour pendant 3 jours (117).

- **Toxicité chronique**

Des doses thérapeutiques répétées sont très bien tolérées (> 30 jours) ; **aucun effet secondaire chronique, aucune embryotoxicité ou tératogénicité** n'ont pu être mis en évidence à ces doses même chez des rats, moutons ou vaches (9).

Des doses répétées pendant 90 jours à 125 mg/Kg/jour sont bien tolérées ; de même, le traitement des chiennes en gestation ne pose pas de problèmes au rythme de 50 mg/Kg/jour pendant 35 à 40 jours (110).

Il faut tout de même noter la survenue très rare de **palatoschisis** sur des **chiots** issus de mères traitées pendant la gestation soit du 40<sup>ème</sup> jour jusqu'au part à 100 mg/Kg/jour (127), soit du 20<sup>ème</sup> au 39<sup>ème</sup> jour de gestation à 100 mg/kg/jour (138).

Des **diarrhées épisodiques** sur des **chiennes**, des **palatoschisis** avec **altérations des perceptions sensorielles** et des **lésions dégénératives du cerveau** ont été observés aussi sur des **chiots** issus de mères traitées 19 jours à 150 mg/Kg/jour (138).

## **5. TOXICITE DE L'OXFENDAZOLE**

Elle est relative aux références : 13, 10, 11, 64, 66, 118, 94, 106, 9.

### **OXFENDAZOLE :**

A.M.M. chez le chien

pas d'A.M.M. chez le chat

posologie recommandée : 11,3 mg/Kg/jour

durée du traitement : 3 jours (recommandations fabricants)

- **Toxicité aiguë**

La **DL 50** chez le chien par voie orale est **supérieure à 1,6 g/Kg** (9). Elle est supérieure à 6,4 g/Kg chez le rat et la souris (9).

Exception faite de **chiots** d'un mois qui ont présenté **vomissements** et **diarrhées** à la suite d'un traitement de 5 jours à 5 mg/Kg/jour (97), **aucune toxicité aiguë** chez **chiens** et **chats** n'a pu être mise en évidence (même pour un traitement au rythme de 100 mg/Kg/jour pendant 3 jours (64, 66).

- **Toxicité chronique.**

A la suite d'un traitement de chiennes gestantes sur une période de 35 jours à la posologie de 100 mg/Kg/jour, il a été constaté (10,11,13) :

- des **diarrhées épisodiques** sur certaines **chiennes**
- des **réductions de poids** à la naissance de certains **chiots** issus de mères traitées
- des **palatoschisis** sur quelques **chiots**

Cependant, aucun effet secondaire n'a été constaté chez des chiens traités 90 jours à la posologie de 1,5, 3 et 6 mg/Kg/jour (106).

Remarque : DELATOUR *et al* en 1977 ont montré que l'oxfendazole pouvait être embryotoxique et tératogène chez la brebis à 4 fois la dose thérapeutique et chez le rat traité 7 jours pendant la gestation à la posologie de 21 mg/Kg/jour (9).

## **6. TOXICITE DE L'OXIBENDAZOLE.**

Elle est relative aux références : 10, 11, 13, 102, 128, 80, 4, 99, 114, 106, 42, 9.

<p style="text-align: center;"><b><u>OXIBENDAZOLE</u></b> :</p>
---

<p style="text-align: center;">A.M.M. chez le chien</p>
---

<p style="text-align: center;">A.M.M. chez le chat</p>
--

<p style="text-align: center;">posologie : 5 mg/Kg/jour</p>
---

<p style="text-align: center;">durée du traitement : 1 jour (recommandations fabricants)</p>
--

- **Toxicité aiguë**

La **DL 50** par voie orale chez le chien est **supérieure à 0,3 g/Kg**.

**Aucune toxicité aiguë** n'a pu être mise en évidence chez le **chien** que ce soit lors d'un traitement à la posologie de 5 mg/Kg/jour pendant 7 jours (128) ou à 300 mg/Kg en une seule prise (106).

Remarque : un cas d'intoxication sur un jeune chat a été décrit par le CNITV à la dose de 60 mg/Kg en une fois entraînant une déshydratation progressive (42).

- **Toxicité chronique**

**Aucune toxicité chronique** n'a pu être mise en évidence chez le **chien** que ce soit à la posologie de 25 mg/Kg/7 jours pendant 63 jours (106), de 100 mg/Kg/jour pendant 35 jours (10,11,13), de 3,5,10 et/ou 30 mg/Kg/jour pendant 90 jours (102, 99), de 5 mg/Kg/jour pendant 168 jours (80) ou qu'il s'agisse même d'un traitement sur une durée de 2 ans (730 jours) à la posologie de 5,15 et/ou 25 mg/Kg/jour (99).

Remarque 1 : une hépatotoxicité aurait été évoquée chez des chiens traités "à long terme" avec de "faibles doses" d'oxibendazole (106).

Remarque 2 : DELATOUR *et al* en 1976 ont montré que l'oxibendazole pouvait être embryotoxique chez le rat à une posologie 4 fois supérieure à la dose thérapeutique (9) mais DELATOUR affirmait en 1983 que l'oxibendazole offrait une très bonne tolérance chez les carnivores domestiques et ne présentait pas de propriétés tératogènes (42).

Le coefficient de sécurité est de l'ordre de 60 (42).

## **7. TOXICITE DU FEBANTEL**

Elle est relative aux références : 53, 143, 43, 5, 119, 32, 35, 31, 78, 106, 42, 85.

<p style="text-align: center;"><b><u>FEBANTEL</u></b> : A.M.M. chez le chien pas d'A.M.M. chez le chat posologie recommandée : 10 à 15 mg/Kg/jour durée du traitement : 3 jours (recommandations fabricants)</p>
--

- **Toxicité aiguë**

Le fébantel par voie orale possède une **toxicité aiguë** intrinsèque excessivement **faible** que ce soit chez la souris, le rat, le lapin, le chien.

La **DL 50** par voie orale chez le **chien** est **supérieure à 10 g/Kg** (53, 106, 42, 85).

Ainsi des doses orales allant jusqu'à 750 mg/Kg en une seule prise ont été tolérées sans symptôme ; Par contre, des doses plus élevées à 10 000 mg/Kg en une seule prise ont entraîné des symptômes toxiques transitoires chez 50 % des chiens traités : vomissements, diarrhées, anorexie (42, 85).

Sur 3 et 5 jours de traitement, seules des posologies de 150, 300, et/ou 600 mg/Kg/jour ont entraîné des diarrhées sur un chien le troisième jour (42).

**Le fébantel possède donc une bonne marge de sécurité.**

- **Toxicité chronique**

A la suite de traitements réalisés sur 13 semaines, soit 91 jours, à la posologie de 5, 10, 20, 60, 180 mg/Kg/jour, des effets toxiques sont apparus à partir de 20 mg/Kg/jour (baisse des granulocytes dans le sang périphérique). A 60 mg/Kg/jour, il a été constaté une **modification de l'hémogramme** (baisse de l'hémoglobine, baisse de l'hématocrite, diminution des érythrocytes) et à 180 mg/Kg/jour, des symptômes se sont manifestés (**anorexie, diarrhée, ataxie**) (42, 85).

**Ainsi, la dose sans effet du point de vue toxicologique per os est de 10 mg/Kg/jour (42, 85).**

L'étude de la tolérance du fébantel chez les chiennes gestantes a révélé jusqu'aux doses élevées de 45 mg/Kg/jour du premier au trentième jour de gestation, une absence d'effet embryotoxique.

En revanche, à la posologie de 61 et 76,9 mg/Kg/jour du premier au trentième jour de gestation (85) et à la posologie de 60 et 75 mg/Kg/jour pendant 6 jours durant la période d'embryogenèse (dixième au trentième jour de gestation) (42), il a été constaté chez des **chiots mort-nés** une **incomplète fermeture du diaphragme**.

Les différentes expériences sur la toxicité du fébantel ont révélé qu'il présentait une **bonne marge de sécurité chez le chien** car des doses 40 fois supérieures à la dose thérapeutique n'entraînaient aucun symptôme d'intoxication (42).

### **8. TOXICITE DU MEBENDAZOLE**

Elle est relative aux références : 10, 11, 13, 46, 27, 17, 79, 57, 51, 56, 81, 54, 33, 135, 106, 42, 110, 9, 83.

#### **MEBENDAZOLE :**

A.M.M. chez le chien

A.M.M. chez le chat

posologie recommandée : 22 mg/Kg/jour

durée du traitement : 3 à 5 jours (recommandations fabricants)

- **Toxicité aiguë**

Le mébendazole est une molécule très bien tolérée qui possède une bonne marge de sécurité (42).

La **DL 50** par voie orale chez le chien et le chat est **supérieure à 0,65 g/Kg** (83, 106, 42, 9).

Peu d'effets secondaires importants ont été recensés même à 1600 mg/Kg en une seule prise (51) chez le chien et le chat :

- quelques vomissements bénins, occasionnels et transitoires ont été signalés chez le chien à la dose de 22 et 40 mg/Kg/jour pendant 3 à 5 jours (57, 81, 54).

- de légères diarrhées ont été observées chez le chien à la dose de 25 mg/Kg/jour pendant 3 à 5 jours (42).

**Aucune toxicité aiguë n'a été relatée chez le chien et le chat à la posologie de :**

- 10, 15, 20, 350, 500 et 640 mg/Kg en une seule prise (46, 27, 51, 81, 33, 135, 42, 110).

- 10, 11, 20, 22, 33, 40, 50 et 100 mg/Kg/jour pendant 2,3,4 et 5 jours (46, 17, 79, 51, 56, 33, 135, 106).

Il faut cependant noter la survenue de quelques très rares cas d'**hépatotoxicité** (nécrose hépatique centrolobulaire, hémorragies diffuses) avec ictère sévère, dépression, anorexie, vomissements et diarrhées hémorragiques chez des chiens traités à doses thérapeutiques pendant 3 à 5 jours aux Etats-Unis (42).

Cette hépatotoxicité aiguë a été notamment **confirmée** par POLZIN *et al* en 1981 et **infirmée** par VAN CAUTEREN *et al* en 1983 ainsi que par les laboratoires JANSSEN en 1986 (traitement de 17 jours à 5 fois la dose thérapeutique n'entraînant aucun symptôme et aucune modification histologique ou hématologique).

Les données du C.N.I.T.V. entre 1980 et 1986 ne concernent qu'un seul cas d'intoxication au mébendazole entraînant la mort de 7 chiens sur 8 (42).

- **Toxicité chronique**

**Le mébendazole reste une molécule sûre au regard de la toxicité chronique.**

Même si quelques cas :

- **d'hépatotoxicité, encore contradictoires**, ont été relatés sur des chiens et chats :

- MARSBOOM, GIRARDI *et al* ont observé des symptômes hépatiques (vomissements, amaigrissements, diarrhées) sur des chiens et chats et des lésions hépatiques (stéatoses lobulaires et centrolobulaires) sur des chats lors de traitements à la posologie de 20 à 40 mg/Kg/jour pendant 30 jours (42)

- des hépatomégalies ont été observées sur des chiens traités au rythme de 10 à 40 mg/Kg/jour pendant 90 jours (42)

- de faibles toxicités chroniques ont été relatées : réduction du poids des chiots à la naissance provenant des mères traitées du 30<sup>ème</sup> jour de gestation jusqu'à la parturition à la posologie de 100 mg/Kg/jour (10,11,13).

**Aucune** toxicité chronique et/ou **embryotoxicité** n'a été relatée que ce soit à la posologie de 40 mg/Kg/jour pendant 78 jours (81) ou 250 à 2500 mg/Kg/jour (11 à 110 fois la dose thérapeutique) pendant 90 jours ! (42).

**Le mébendazole, à la posologie recommandée par les fabricants, peut être considéré comme très sûr.**

## 9. TOXICITE DU PARBENDAZOLE

Elle est relative aux références : 33, 120, 26, 132, 106, 9.

<p style="text-align: center;"><b>PARBENDAZOLE :</b> pas d'A.M.M. chez le chien pas d'A.M.M. chez le chat posologie : 30 mg/Kg/jour durée du traitement : 1 à 3 jours (posologie et durée selon références)</p>
---

- **Toxicité aiguë**

La DL 50 par voie orale chez le rat est supérieure à 4 g/Kg selon ACTOR *et al* (9).

Chez le chien et le chat, peu de références évoquent la toxicité du parabendazole.

A la dose de 30 mg/Kg en une seule prise, aucune toxicité n'est évoquée (33, 26).

En revanche à 30 mg/Kg/jour sur 3 jours, **50 % des chiens traités** présentent des **effets secondaires** (120). Cependant, d'autres traitements de 20 à 40 mg/Kg/jour sur 3 jours n'ont révélé aucune toxicité (132).

- **Toxicité chronique**

Aucune référence n'a pu mettre en évidence une quelconque toxicité chronique chez le chien et le chat.

Remarque : DELATOUR *et al* en 1974 et 1976 ont évoqué l'embryotoxicité et la tératogénicité du parabendazole chez le rat (9) et aucun fabricant ne préconise son utilisation pendant la gestation d'aucune espèce que ce soit (106).

## 10. TOXICITE DU THIABENDAZOLE

Elle est relative aux références : 122, 8, 123, 84, 48, 106, 110.

Bien que son utilisation ait été importante et généralisée à partir des années 60 dans le monde contre les parasites gastro-intestinaux des ruminants, le thiabendazole n'a pas d'application chez le chien et le chat car les traitements se sont révélés souvent mal adaptés et/ou inefficaces (106).

Peu de références évoquent sa toxicité chez les carnivores domestiques.



**THIABENDAZOLE :**

pas d'A.M.M. chez le chien

pas d'A.M.M. chez le chat

posologie et durée du traitement : 50 à 60 mg/Kg/jour pendant 3 jours?

- **Toxicité aiguë**

**Aucune toxicité** n'est évoquée chez chiens et chats avec des doses de 20 à 50 mg/Kg en une seule prise (122, 123), de 125 mg/Kg/jour sur 3 jours (84) et de 20 mg/Kg/jour sur 7 jours (48).

En revanche la toxicité est controversée pour une dose de 200 mg/Kg en une seule prise chez le chien avec aucun effet secondaire (8) et **vomissements, perte de connaissance et leucopénie** (106).

A la posologie de 70 mg/Kg/jour sur 2 jours et 50 mg/Kg/jour pendant 5 jours, le thiabendazole a été mal toléré et même **fatal** pour certains chiens (106).

- **Toxicité chronique**

Des doses de 200 mg/Kg/jour durant 2 ans ont entraîné des vomissements, et une anémie modérée persistante due à une destruction des globules rouges chez des chiens (106).

**Aucune référence n'a pu mettre en évidence une quelconque embryotoxicité et/ou tératogénicité.**

## **11. TOXICITE DU CAMBENDAZOLE**

**CAMBENDAZOLE :**

pas d'A.M.M. chez le chien

pas d'A.M.M. chez le chat

Posologie et durée : 40 à 100 mg/Kg en une seule prise (selon références)

Seulement deux références évoquent l'utilisation du cambendazole chez le chien : aucune toxicité n'est évoquée à des doses de 40, 60, et 100 mg/Kg en une seule prise (111).

Des effets tératogènes ont été évoqués chez moutons et chevaux lors d'utilisation durant la gestation (106).

## 12. TOXICITE DU NETOBIMIN ET DU THIOPHANATE

On ne dispose pas de références évoquant l'utilisation et l'éventuelle toxicité de ces deux pro-benzimidazoles chez les carnivores domestiques.

Ils semblent qu'ils jouissent d'une bonne "réputation" chez les bovins :

- efficacité supérieure à 90 % contre la majorité des parasites gastro-intestinaux des bovins pour le nétobimin (83).
- aucun effet tératogène connu pour le thiophanate (106).

**Cependant aucune extrapolation aux carnivores domestiques n'est possible.**

### C. CONCLUSION

A la vue de cette étude sur la toxicité, **les benzimidazoles**, souvent compatibles avec d'autres produits, sont globalement des **molécules très sûres** ayant des coefficients de sécurité important chez les carnivores domestiques.

Au sujet de l'embryotoxicité des benzimidazoles, il semble que le cambendazole, le parabendazole, l'albendazole, l'oxfendazole, l'oxibendazole, et le fébantel soient plus souvent cités que le mébendazole, le flubendazole et le fenbendazole lors de leurs utilisations chez les animaux en général.

D'un point de vue général, la plupart des intoxications dues aux **anthelminthiques** sont le résultat de **surdosage** comme le montre les données du CNITV (Centre National d'Informations Toxicologiques Vétérinaires) de 1980 à 1986 (42) :

- **58 % sont dues à un surdosage ou un usage prolongé**  
(dont 2 % avec l'oxibendazole)

- 11 % sont dues à des effets indésirables à doses thérapeutiques  
(dont 10 % avec l'oxibendazole)

- 10 % sont dues à une utilisation hors A.M.M.

- 7 % sont dues à une utilisation sur un animal malade ou vieux ou gestant.

Remarque : le pourcentage restant correspond à des cas d'intoxications mal précisés (42).

Alors que les antiparasitaires internes sont les molécules engendrant le plus d'intoxications médicamenteuses chez les chiens et chats, **les benzimidazoles ne sont impliqués qu'occasionnellement** (42).

## V. BENZIMIDAZOLES COMMERCIALISES EN FRANCE POUR LES PETITS CARNIVORES DOMESTIQUES

**Tableau 3** : les différents vermifuges à base de benzimidazoles utilisables chez le chien et le chat d'après le Dictionnaire des Médicaments Vétérinaires 2001.

MOLECULES	NOM DEPOSE	A.M.M.	LABORATOIRE
<b>fébantel</b>	Drontal ® P - comprimés	chien	Bayer
<b>mébendazole</b>	Telkan ® - comprimés Telmin ® KH comprimés	chien et chat chien et chat	Thékan Janssen-Cilag
<b>fenbendazole</b>	Panacur ® 250 mg comprimés	chien	Hoechst Roussel Vet
<b>flubendazole</b>	Flubenol ® pâte pâte orale Flubenol ® easy comprimés	chien et chat chien	Janssen-Cilag Janssen-Cilag
<b>oxibendazole</b>	Vitaminthe ® - pâte orale Polyverkan ® - sucre	chien et chat chien et chat	Virbac Thékan
<b>oxfendazole</b>	Dolthène ® solution buvable	chien	Mérial

Remarque 1 : le Rintal ® (comprimés) (fébantel seul) n'est plus commercialisé pour les carnivores domestiques.

Remarque 2 : le Drontal P ® est une association de praziquantel, de pyrantel, et de fébantel.

Remarque 3 : le Vitaminthe ® et le Polyverkan ® sont des associations de niclosamide et d'oxibendazole.

## CONCLUSION

A la vue de cette étude, nous pouvons constater que les benzimidazoles sont des molécules très sûres qui par leur activité ovicide, larvicide et adulticide permettent, aux doses thérapeutiques, de prévenir et guérir de nombreuses helminthoses encore trop fréquentes chez le chien et le chat.

Le nombre d'anthelminthiques et de benzimidazoles utilisés chez les chiens et chats est beaucoup moins important que celui des animaux de rente.

Ceci s'explique partiellement par des différences de toxicité entre espèces pour une même molécule (liées semble-t-il à des métabolismes différents (83)) et globalement par un intérêt "financier" moindre de la part des laboratoires (coût de l'AMM) qui privilégie le marché du bétail et celui de l'Homme (88) au détriment du marché des carnivores domestiques : petit, fragmenté où les attentes des propriétaires sont différentes (chiens de compagnie, de travail et de chenils) (65).

Il apparaît vraisemblable que tout "nouvel" anthelminthique utilisé chez les carnivores domestiques sera le fruit d'une utilisation et d'un développement préalable chez les animaux de rente et/ou l'Homme (zoonoses) (88).

*DEUXIEME PARTIE:*

**LES  
ANKYLOSTOMIDOSES  
DES CARNIVORES  
DOMESTIQUES**



## DEUXIEME PARTIE:

# LES ANKYLOSTOMIDOSES DES CARNIVORES DOMESTIQUES

Les **ankylostomidoses** sont des maladies parasitaires dues à la présence de **nématodes** de la famille des **Ankylostomatidés** dans l'intestin grêle des carnivores domestiques se traduisant principalement par un mauvais état général, de l'amaigrissement, une anémie plus ou moins sévère accompagnée parfois d'épistaxis, de troubles digestifs, cutanés, respiratoires ainsi que d'une polyadénite (50).

Elles affectent en général des collectivités d'animaux vivant plus ou moins dans des conditions hygiéniques douteuses (45) et/ou dans des enclos dont le sol, souvent en terre battue, peut permettre la réalisation de la phase externe du cycle évolutif des parasites et occasionnellement des individus isolés.

Les parasites en cause dans nos régions sont principalement (23, 77, 50) :

**Ankylostoma** (ou *Ancylostoma*) **caninum**.....parasitant le chien  
**Ankylostoma** (ou *Ancylostoma*) **tubaeforme**.....parasitant le chat  
**Uncinaria stenocephala**.....parasitant le chien et le chat.

Les ankylostomidoses comprennent donc l'**ankylostomose** au sens strict et l'**uncinariose**.

Chez le chien, ces pathologies sont aussi appelées "**anémie des meutes**" ou "**saignement de nez des chiens de meute**".

L'ankylostomidose des chiens est cosmopolite.

En France elle est due principalement à *Ankylostoma caninum* dans les régions méridionales et à *Uncinaria stenocephala* dans les régions à climat plus septentrional (77).

Chez le chien, les taux de prévalence des ankylostomidoses sont variables suivant :

- les pays (50, 68, 2, 96) :

- 68,8 % à Brazzaville (Congo)
- 59,8 % à Sao Paulo (Brésil) et 56,8% à Campo Grande (Brésil)
- 31,5 % en Inde
- 27,1% en Toscane (Italie) sur des chiens de chenil
- 25,27 à Belgrade (Yougoslavie)
- 12,9 % en Malaisie
- 11,4 % en Belgique
- 3,59% en Espagne

- le climat avec un taux de prévalence différent entre *A.caninum* et *U.stenocephala*:

- 98% pour *Ankylostoma caninum* à San José (Costa Rica) en 1995 sur des chiens errants! (136)
- 90% pour *A.caninum* contre 60% pour *U.stenocephala* à Stara Zagora (Bulgarie) en 1999 sur des chiens errants (49)
- 55% pour *A.caninum* à Taipei (Taiwan) en 1996 sur des chien errants (87)
- 18% pour *Uncinaria stenocephala* en Irlande en 1994 sur des chiens errants (92)
- 14,1% pour *A.caninum* contre 0,2% pour *U.stenocephala* sur des chiens "tout venant" en 2000 en République de Corée (67)
- 13% à Lisbonne (Portugal) pour *A.caninum* (101)

- le mode de vie de l'animal avec par exemple:

un taux de 18% pour *U.stenocephala* en Irlande en 1994 sur des chien errants contre 8% sur des chiens de propriétaires (92) ; Cela se confirme aussi au Japon où les chiens vivant à l'intérieur sont beaucoup moins parasités par les ankylostomes que les chiens errants (63).

GEVREY, BOURDEAU et CHERMETTE ont obtenu en Ile de France un taux de prévalence des ankylostomidoses de 7,59% et observé que *U.stenocephala* était bien plus fréquent que *A.caninum* (14, 50).

Cela a été confirmé par les résultats d'études menées au centre militaire de Suippes (département de la Marne) en 1998 où 57% des chiens accueillis sont parasités et où la prévalence de *Uncinaria stenocephala* est de 14,3% tandis que celle d'*Ankylostoma caninum* est de 1,6% (18) : cela étant dû au climat.

En France, en 1997, une grande étude sur des chiens et chats "tout venant" a été menée dans les quatre écoles vétérinaires (41) et a révélé :

**• pour des chiens tout venant :**

- 21,6 % des chiens sont parasités
- **18,5 %** des chiens parasités le sont par des **ankylostomes** et principalement par *Uncinaria stenocephala* (12 %) contre 8,5 % pour *Ankylostoma caninum* et ceci quel que soit l'âge des chiens (chiens âgés de moins d'un an et chiens adultes)
- le taux de **prévalence** des ankylostomidoses est de l'ordre de **4 %**.

Remarque :

Les ascarides et les trichures parasitent principalement le chien avec respectivement 38,5 % et 28 % des chiens parasités.



• pour des chiens de chenil :

- 60 % des chiens sont parasités
- **46,7 %** des chiens parasités le sont par des **ankylostomes** (33,3 % pour les ascarides) !

Les ankylostomidoses du chat sont rares dans nos régions (28).

Elles sont déterminées par *Ankylostoma tubaeforme* et *Uncinaria stenocephala*. *A.tubaeforme* a une distribution mondiale très irrégulière et semble presque absent en France (23, 41).

On dispose de peu de données quant aux taux de prévalence.

On peut toutefois noter un taux pour *Ankylostoma tubaeforme* de :

- 44% à Taipei (Taiwan) en 1996 sur des chats errants (87)
- 29,3% dans le nord-est de l'Espagne en 1992 sur des chats errants (taux qui augmente pendant les périodes chaudes) (24)
- 17% à Brandebourg (Allemagne) en 1995 sur des chats errants (118)
- 11% en Belgique (50)
- 5,3% en Toscane (Italie) en 1997 sur des chats "tout venant" (96)
- 2,9% au Koweït

Les ankylostomidoses sont donc des pathologies importantes tant au niveau **médical** (atteinte à la vie des carnivores domestiques possible), qu'au niveau **économique** (préjudice au niveau de collectivités d'animaux), et qu'au niveau **hygiénique** (répartition cosmopolite et zoonose possible) (137, 112, 71, 55, 44).

# **I. ETUDE DES PARASITES**

## **A. PLACE DANS LA CLASSIFICATION**

Les ankylostomes responsables des ankylostomidoses des carnivores domestiques se localisent comme suit dans la classification :

Embranchement .....**Némathelminthes.**  
Classe .....**Nématodes.**  
Ordre .....**Strongylida.**  
Famille .....**Ankylostomatidés.**

Sous-Famille.....**Ankylostomatínés**  
Genre.....***Ankylostoma***  
Espèce.....***caninum***  
***tubaeforme***

Sous-Famille.....**Nécatorínés**  
Genre.....***Uncinaria***  
Espèce.....***stenocephala***

## **B. MORPHOLOGIE DES PARASITES**

### **1. LES ADULTES**

- ***Ankylostoma caninum* (ERCOLANI, 1859)**

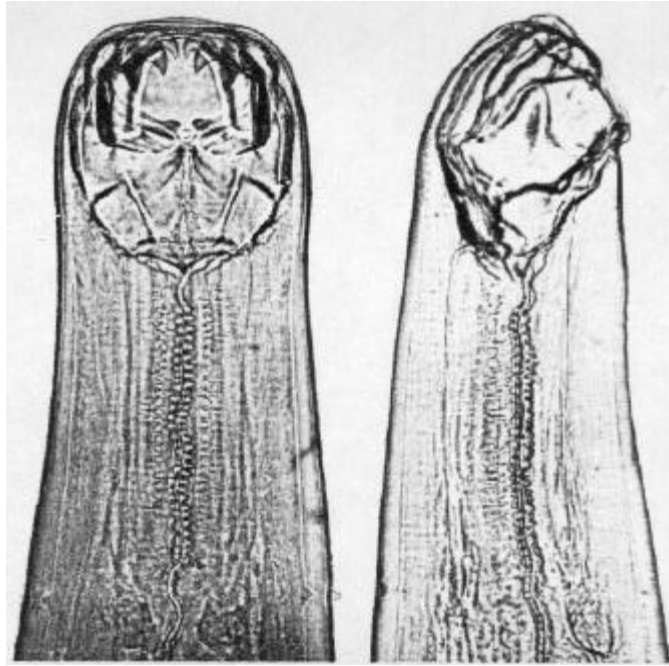
Il s'agit d'un petit vers rigide rond, blanchâtre, grisâtre ou rosé suivant la présence de sang dans son canal alimentaire (125).

Le mâle a une longueur de 10-12 mm tandis que la femelle mesure de 14 à 16 mm (125).

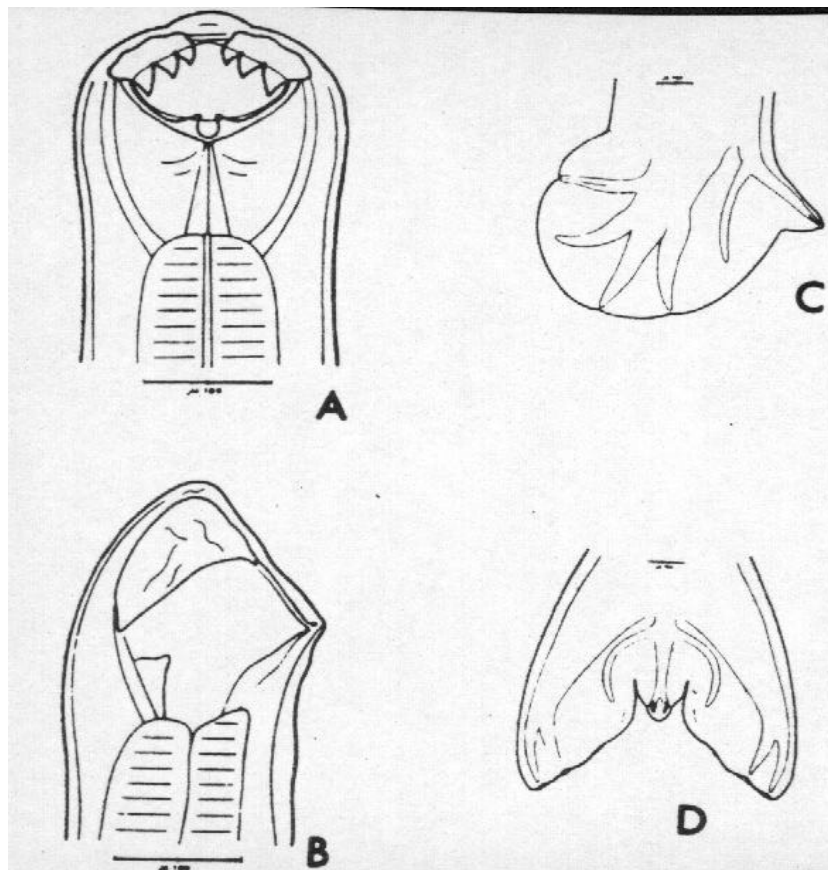
Leur diamètre varie de 25 à 30  $\mu\text{m}$ .

Il possède au niveau de sa partie antérieure une capsule buccale globuleuse incurvée dorsalement (caractère de Famille) portant en position ventrale sur son bord antérieur deux plaques sclérifiées découpées chacune en trois crochets pointus lui permettant de se fixer à la muqueuse du tube digestif et présentant dans sa profondeur deux petites dents triangulaires.

Les mâles possèdent une bourse copulatrice à l'extrémité postérieure (ordre des Strongylida) et des spicules inférieurs à 1 mm tandis que les femelles se terminent en pointe (**figure 16, figure 17**).



**figure 16** : aspect dorso-ventral et latéral de la région buccale et oesophagienne d'*Ankylostoma caninum* (x 100) d'après 16.



**figure 17** : schéma de la région antérieure (A et B) et postérieure (C et D) d'*Ankylostoma caninum* d'après 76.

- **Ankylostoma tubaeforme (ZEDER, 1800)**

Ils sont très voisins de *A. caninum* mais leur taille est légèrement inférieure (les mâles mesurant de 9,5 à 11 mm, les femelles de 12 à 15 mm).

Leur capsule buccale porte des dents légèrement plus larges, l'œsophage est plus court, la cuticule plus épaisse, la bourse est plus petite et les spicules sont plus longs pour les mâles (de 1,23 à 1,4 mm) (125, 76) (**figure 18, figure 19**).

- **Uncinaria stenocephala (RAILLIET, 1884)**

Il s'agit d'un vers macroscopiquement identique à *A. caninum* (77) mais plus petit (le mâle mesurant de 5 à 8,5 mm et la femelle de 7 à 12 mm) et qui présente une extrémité antérieure étroite (stenocephala), aplatie latéralement où la capsule buccale, orientée vers la face dorsale, porte sur le bord antérieur deux lames tranchantes au lieu de crochets (fixation à la muqueuse digestive moins traumatisante) et deux petites dents triangulaires sub-ventrales au fond.

Les spicules du mâle mesurent de 0,64 à 0,76 mm (125) (**figure 20, figure 21**).

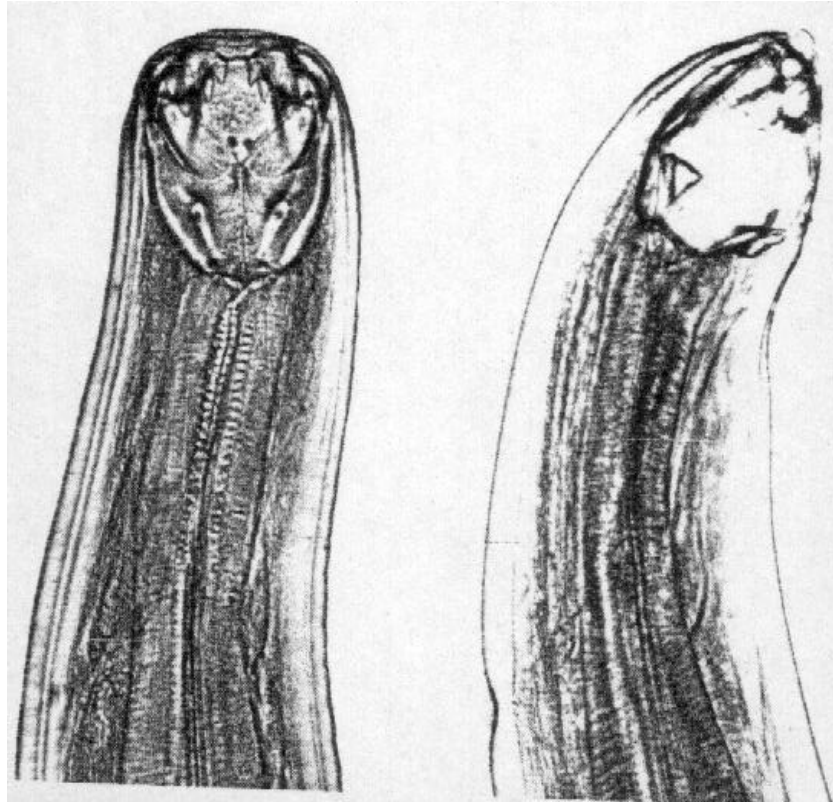
## **2. LES ŒUFS**

Il s'agit d'œufs de type strongle, ellipsoïdes à coque mince, lisse et transparente renfermant une morula aux blastomères volumineux et peu nombreux (4 à 8) (23) (**figure 22**).

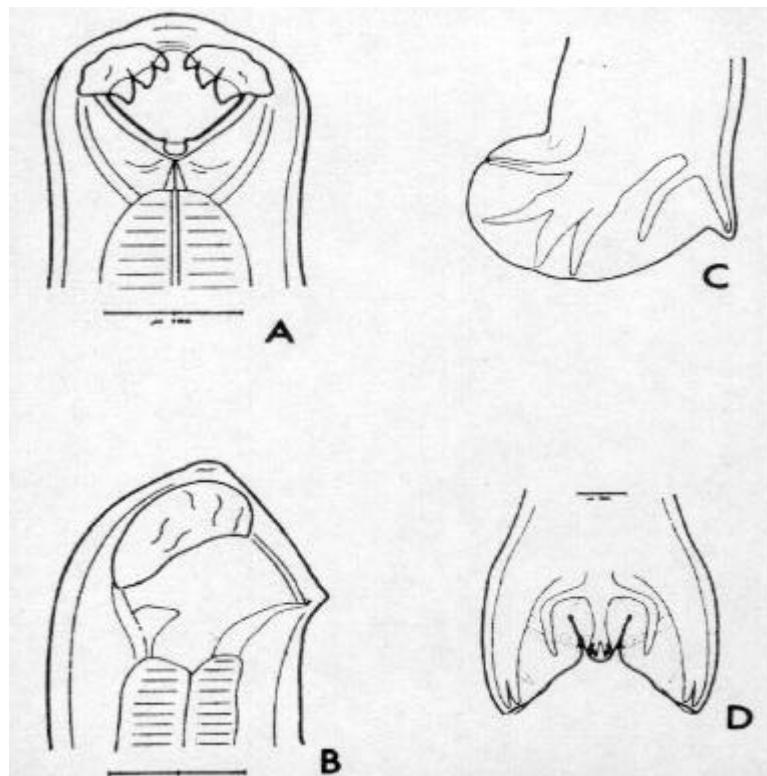
Les œufs d'*Uncinaria* possèdent des pôles inégaux, des parois latérales pratiquement parallèles, sont légèrement plus gros, de forme plus allongée (77) et sont surtout plus résistants que les œufs d'*Ankylostoma* qui possèdent des pôles égaux fortement arrondis et des parois latérales bombées (125) (**tableau 4**).

**tableau 4** : tailles des œufs d'ankylostomes ( d'après 125, 23, 47).

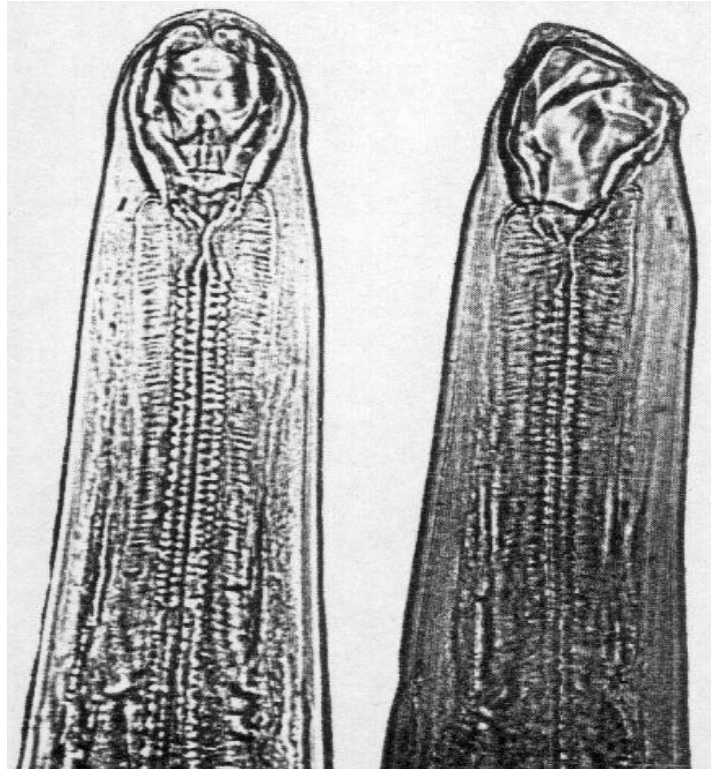
<i>Ankylostoma caninum</i> .....	56 - 75 x 34 - 47 µm
<i>Ankylostoma tubaeforme</i> .....	55 - 75 x 34,4 - 44,7 µm
<i>Uncinaria stenocephala</i> .....	65 - 80 x 40 -50 µm



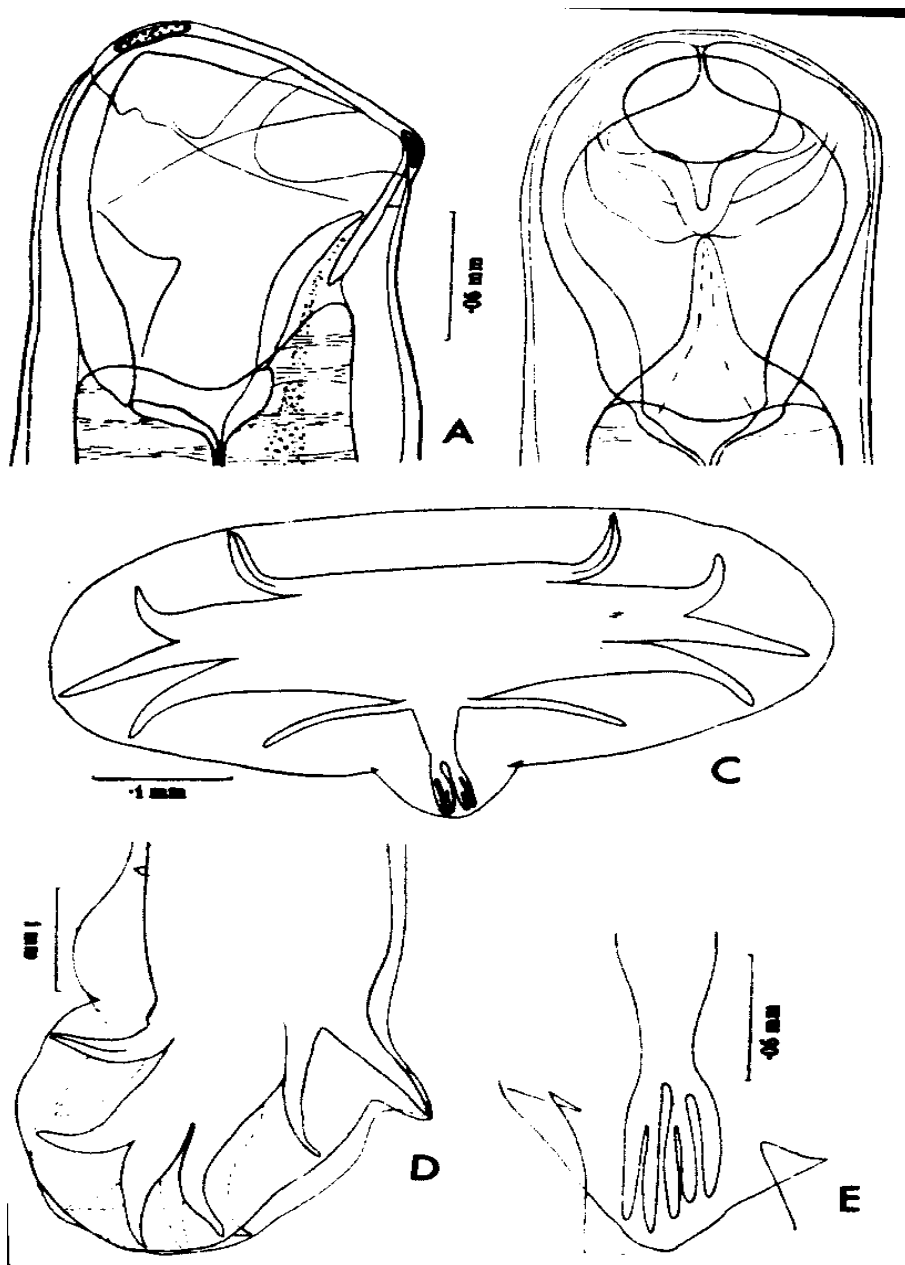
**figure 18** : aspect dorso-ventral et latéral de la partie antérieure d'*Ankylostoma tubaeforme* d'après 16.



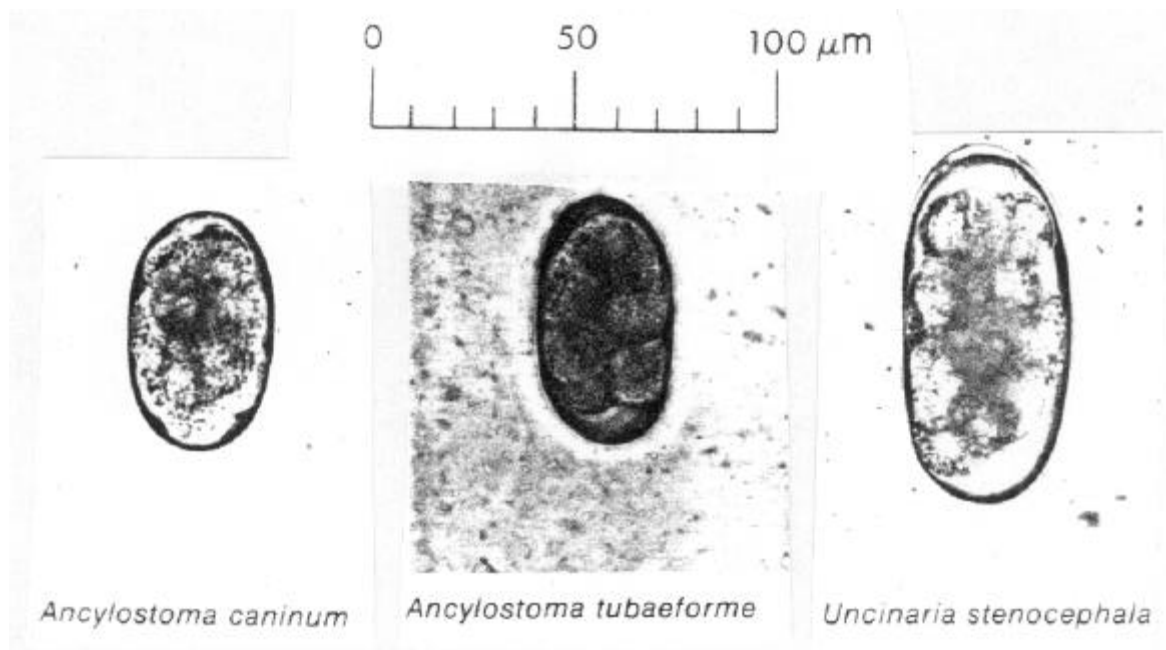
**figure 19** : schéma de la partie antérieure (A et B) et postérieure (C et D) d'*Ankylostoma tubaeforme* d'après 76.



**figure 20** : aspect dorso-ventral et latéral de la région antérieure d'*Uncinaria stenocephala* d'après 16.



**figure 21** : schéma de la région antérieure (A et B) et de la région postérieure (C, D, et E) d'*Uncinaria stenocephala* d'après 76.



**figure 22** : œufs d'ankylostomes d'après 47.

## C. BIOLOGIE DES PARASITES

### 1. HOTES ET LOCALISATION

***Ankylostoma caninum*** est un parasite cosmopolite dans sa distribution, commun dans les zones tropicales et subtropicales de l'Amérique du nord, de l'Asie, de l'Australie. Il est rare en Grande Bretagne mais sévit en France dans les Régions méridionales (125).

L'adulte parasite l'**intestin grêle** [préférentiellement le **duodénum** (50)] du chien, du renard, du loup, du coyote, celui d'autres animaux sauvages et très rarement celui de l'Homme.

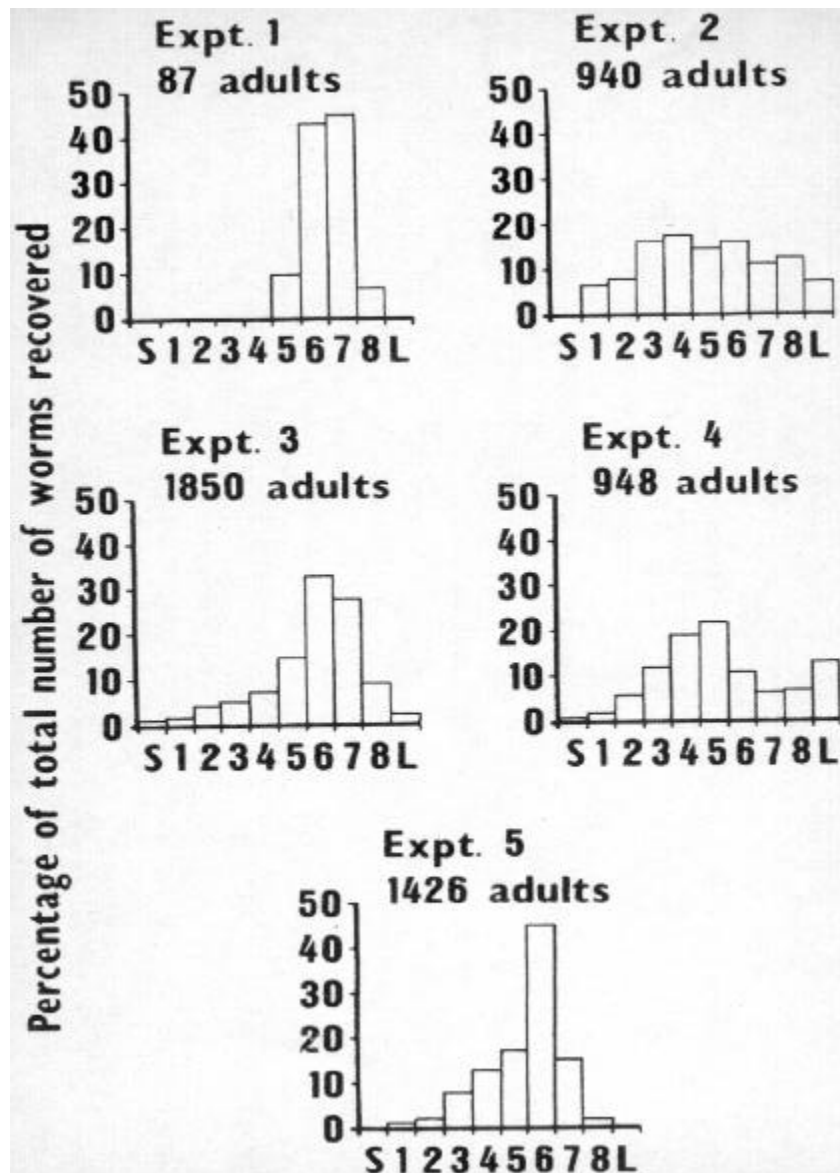
***Ankylostoma tubaeforme*** est un parasite apparemment cosmopolite dans sa distribution mais qui n'existe pas en Grande Bretagne et semble absent en France (23).

Il parasite exclusivement les Félidés au niveau de leur **intestin grêle** (125, 28).



*Uncinaria stenocephala* est un parasite des climats tempérés (Europe septentrionale et nord de l'Amérique).

L'adulte vit au niveau de l'intestin grêle des chiens et des chats (surtout vers l'union des 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> tiers donc préférentiellement au niveau du jéjuno-iléon) (23, 50, 103). Ainsi il n'est pas rare d'en retrouver au niveau des premières portions du gros intestin (figure 23).



S = estomac    1-8 = segments de l'intestin grêle    L = gros intestin

**figure 23** : répartition linéaire d'*Uncinaria stenocephala* adulte dans le tube digestif du chien d'après 140.

## 2. NUTRITION DES PARASITES

***Ankylostoma caninum***, fixé à la muqueuse digestive par sa capsule buccale, est fortement **hématophage** (50).

On peut dénombrer 200 mouvements de succion à la minute et l'absorption de sang est de l'ordre de 0,1 à 0,2 ml/ver/jour selon MILLER.

Les pertes sanguines sont aussi dues aux plaies de ponctions laissées libres par un changement fréquent d'emplacement du parasite ainsi qu'aux sécrétions anticoagulantes du ver (protéase interférant avec la formation de fibrine) (23, 77).

Par conséquent, les pertes totales de sang occasionnées par une femelle sont de **0,8 ml par jour** (77).

L'absorption est tellement rapide qu'une partie du sang est aussitôt rejetée, sans modification, par l'anus (23) et seuls le plasma et l'oxygène sont utilisés par le parasite (77).

On peut noter que les larves de 4<sup>ème</sup> et 5<sup>ème</sup> stade (L<sub>4</sub> et L<sub>5</sub>) sont également hématophages tandis que les autres larves en migration sont histophages (77, 75).

En ce qui concerne ***Ankylostoma tubaeforme***, son régime alimentaire est identique à celui d'*Ankylostoma caninum* (**hématophage**).

On a pu noter des anémies très sévères chez de jeunes chats (253).

***Uncinaria stenocephala* n'est hématophage que de façon occasionnelle** mais provoque des lésions de la muqueuse responsables de malabsorption (50).

Selon WALKER, *U.stenocephala* n'est pas réellement hématophage mais en prélevant 0,02 ml de plasma par jour par son extrémité antérieure, induit une entéropathie avec pertes protéiques et dysfonctionnement du métabolisme protéique de l'hôte (140).

Bien qu'il soit sans aucun doute beaucoup moins pathogène que *A.caninum*, *U.stenocephala* a un rôle spoliateur indéniable (77).

## 3. CYCLES EVOLUTIFS DES PARASITES

Le cycle évolutif des ankylostomes est de type **monoxène semi-direct** et comprend une phase exogène et une phase endogène.

Nous prendrons comme référence *Ankylostoma caninum* (**figure 26**) puis nous préciserons pour *Ankylostoma tubaeforme* et *Uncinaria stenocephala* les différences.

- **La phase exogène**

**c. *Ankylostoma caninum* parasite du chien**

La **phase exogène** débute avec l'émission d'œufs dans le tube digestif de l'hôte. Les femelles sont très prolifiques (entre 7700 et 28000 œufs par jour) et plus le nombre de vers est important, plus la quantité d'œufs émis par parasite est réduite ; soit en moyenne **16000 œufs par jour** (76).

Les œufs sont donc éliminés dans le milieu extérieur avec les excréments où ils s'embryonnent et ne se développeront (50, 77, 76, 23) :

- qu'en présence d'**oxygène** (les œufs se situant au centre de matières fécales non délitées n'évolueront pas),

- que si l'**humidité** est suffisante (les sols humides, sableux, boueux sont favorables au contraire des sols argileux ou trop humides ou trop secs),

- qu'en présence d'**obscurité** (sous-bois obscurs et chenils souillés sont favorables toute l'année),

- que si la **température** est suffisamment haute (la température optimale est de **23 à 30 C°**).

L'éclosion des œufs d' *A. caninum* se réalise en 6-12 jours à 12 C°, en 4-5 jours à 15 C°, en 1 jour à 23 C°, en 12 heures à 30 C° et en 9 heures à 37 C° selon MAC COY (76).

**Si les conditions favorables sont requises, les œufs embryonnés donnent naissance en 2 à 8 jours à une larve de premier âge (L<sub>1</sub>) qui, après deux mues successives, évolue en une larve de troisième âge (L<sub>3</sub>) constituant le stade infestant (50, 77).**

Remarque : selon MAC COY (76), les L<sub>3</sub> sont obtenues en 22 jours à 15 C° et en 47 heures à 37 C°

La larve de 1<sup>er</sup> âge ( L<sub>1</sub>) est de type rhabditö de (oesophage avec appareil broyeur), elle mesure de 300 à 340 µm de long et mue en une larve de 2<sup>ème</sup> âge (L<sub>2</sub>), elle aussi rhabditö de, mesurant de 400 à 430 µm de long ; L<sub>1</sub> et L<sub>2</sub> se nourrissant à partir des bactéries des fèces (76).

L<sub>2</sub> mue de manière incomplète en une larve de 3<sup>ème</sup> âge (L<sub>3</sub>) de type stongylö de (oesophage dépourvu d'appareil broyeur) mesurant 630 µm de long environ et engainée par l'exuvie de la larve L<sub>2</sub> (ce qui lui confère une certaine résistance) (76, 50, 77).

A la différence de L<sub>1</sub> et L<sub>2</sub>, L<sub>3</sub> ne se nourrit pas mais vit sur les réserves accumulées par les deux précédentes (bactéries des milieux humides et souillés) (77).

**La température optimale de la phase exogène d'*Ankylostoma caninum* est donc de 25-30 C° selon BALASINGAM et ne semble pas se réaliser complètement à 15 C° (76).**

Les larves L<sub>3</sub>, éléments infestant du cycle évolutif, peuvent survivre dans les conditions favorables **4 à 8 semaines** mais rarement plus de deux jours à des températures supérieures à 37°C .

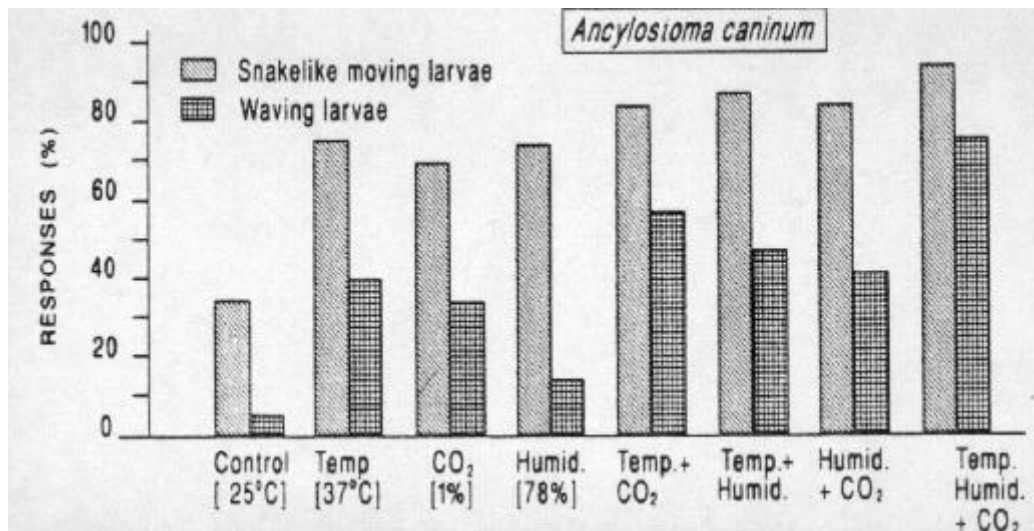
Elles sont détruites en 1 jour à -20 C°, en 25 jours à 0 C° et seulement 4% survivent 20 jours à 0 C° (77, 76, 50).

Les larves L<sub>3</sub> sont mobiles et capables de faibles déplacements horizontaux et verticaux dans le milieu extérieur. Ceci est régi par divers tropismes dont un histotropisme positif (77, 50).

GRANZER et HAAS en 1991 ont étudié les différents mouvements de la larve L<sub>3</sub> d'*Ankylostoma caninum* augmentant les chances d'infestation de l'hôte.

Les mouvements de reptation au sol (plan horizontal) sont stimulés par la chaleur, l'humidité et les vibrations du substrat. Le comportement d'ondulation (plan vertical) est stimulé par l'intensité de la chaleur et la teneur en CO<sub>2</sub>.

Les directions de ces mouvements sont déterminées par un gradient de chaleur (**figure 24**).



"Snakelike moving larvae" = mouvement de reptation (plan horizontal)

"Waving larvae" = comportement d'ondulation (plan vertical)

**figure 24** : effet de la température, du CO<sub>2</sub>, et de l'humidité sur le comportement de L<sub>3</sub> d'*Ankylostoma caninum* d'après GRANZER et HAAS (124).

#### **d. *Ankylostoma tubaeforme* parasite du chat**

Etant très proche d' *Ankylostoma caninum*, la **phase exogène** se réalise de la même manière (23, 76).

Cependant, il semble qu'une température de **26 à 30 C°** soit nécessaire selon NWOSU : c'est pourquoi cette ankylostomidose est plus fréquente en milieu subtropical et tropical (50).

#### **e. *Uncinaria stenocephala* parasite du chien et/ou du chat**

La **phase exogène** est là aussi relativement **similaire** dans la mesure où elle débute par l'émission d'œufs dans le tube digestif de l'hôte puis ceux-ci sont rejetés dans le milieu extérieur où ils vont s'embryonner et évoluer en trois stades larvaires dont le dernier est infestant.

**Cependant :**

- les femelles, moins prolifiques, pondent en moyenne 2000 œufs par jour plus volumineux principalement au niveau du jéjuno-iléon de l'hôte.

. la larve L<sub>1</sub> de type rhabditï de est longue de 290 à 360 µm avec une queue de 50 à 60 µm, L<sub>2</sub> de type rhabditï de mesure de 430 à 530 µm avec une queue de 66 à 75 µm et L<sub>3</sub> de type strongylï de, engainée, mesure de 500 à 580 µm de long avec une queue de 65 à 75 µm et 32 cellules intestinales (76).

. *U.stenocephala* peut s'accommoder de températures bien plus basses (ankylostomidose plus septentrionale) :

- les œufs sont détruits en 3 heures à -20 C mais 10% survivent 2 jours à -10 C° et 19% survivent 60 jours à 0 C° à la différence de ceux d'*Ankylostoma caninum* qui sont détruits en 6 heures à -10 C° et en 8 jours à 0 C° (76).
- les larves L<sub>3</sub> sont, elles aussi, plus résistantes au froid, elles peuvent survivre à l'hiver en Angleterre selon JACOBS (50, 139) ; En effet, 95% d'entre elles survivent 40 jours à 0 C° contre 4% pendant 20 jours à 0 C° pour *A. caninum* (76).
- la température optimale de développement est de **20 C°**, l'éclosion de la plus grande partie des œufs se réalise après 12 heures et le stade infestant est atteint en **4 jours** (76).
- la phase exogène peut se réaliser dès 7,5 C° (éclosion des œufs en 8 jours et apparition de L<sub>3</sub> en 28 jours) jusqu'à 37 C° où elle n'est plus possible.

Selon BALASINGAM, la **température optimale de la phase exogène est de 20 C°** et peut s'effectuer complètement entre **15 et 25 C°** (76).

Les larves infestantes, en attente d'un hôte, peuvent parasiter des hôtes paraténiques comme des petits rongeurs mais le cycle évolutif ne peut se poursuivre que si l'infestation se réalise dans un organisme réceptif (77).

- **La phase endogène**

Cette phase débute par l'infestation par les larves L<sub>3</sub> de l'hôte définitif.

Elle consiste en une pénétration du parasite soit de façon **active** par **voie transcutanée** soit de manière **inactive** par **voie orale** qui entraînera des migrations larvaires chez l'hôte.

L'infestation est plus importante dans les communautés d'animaux parasités où la promiscuité favorise les contaminations (chenils, meutes, élevages,...).

La contamination sur les parcours de chasse ou autres à partir de parasites provenant de renards ou d'hôtes paraténiques semble avoir une incidence faible (50).

**a. Ankylostoma caninum parasite du chien**

**( tableau 5 )**

**Infestation par voie transcutanée:**

Pour *A.caninum* et chez le chien adulte, **la contamination par voie transcutanée est la plus fréquente.**

Les larves L<sub>3</sub>, présentes dans la boue qui souille le pelage du chien, s'enfoncent dans la couche cornée de l'épiderme grâce à l'activité d'enzymes protéolytiques puis gagnent l'épiderme vivant par un follicule pileux.

Remarque : la dessiccation de la boue constitue un stimulus de pénétration (histotropisme larvaire) (50).

Ces larves passent ensuite par voie sanguine et/ou lymphatique depuis le derme jusqu'aux poumons via le cœur droit où deux éventualités peuvent se réaliser :

**- une migration pneumo-trachéo-entérale lors de primo-infestation ou chez l'animal de moins de trois mois :**

Les larves remontent l'appareil respiratoire jusqu'au pharynx où elles sont dégluties et parviennent dans le tube digestif (duodénum) où elles subissent des mues (L<sub>3</sub> mue en L<sub>4</sub> dans les cryptes glandulaires puis L<sub>4</sub> en L<sub>5</sub> dans la lumière) qui les conduisent au stade adulte et donc à maturité sexuelle (reproduction et ponte d'œufs).

Remarque : une possible hypobiose de L<sub>3</sub> dans la paroi intestinale peut se réaliser et entraîner la fin du développement quelques mois plus tard (23).

La **période prépatente** (période depuis l'infestation jusqu'à la maturité sexuelle du parasite) est alors de **18 à 20 jours** (77).

**- une migration pneumo-somatique chez l'animal de plus de trois mois ou immuno-compétent :**

Les larves présentes dans la circulation pulmonaire vont gagner le cœur gauche puis atteindre tout l'organisme par la circulation aortique : elles sont distribuées dans divers tissus (muscles, utérus, mamelles,...) où elles peuvent entrer en hypobiose.

Remarque: ce phénomène peut se rencontrer chez des hôtes inhabituels comme des petits rongeurs : ce qui constitue un cul de sac évolutif sauf si ceux-ci deviennent des hôtes paraténiques en étant ingérés par le chien (50).

**L'induction de l'hypobiose** relève d'un mécanisme complexe : réponse immunologique de l'hôte (immunité acquise) et photopériode influençant le développement larvaire exogène selon SCHAD (50) (**figure 25**).

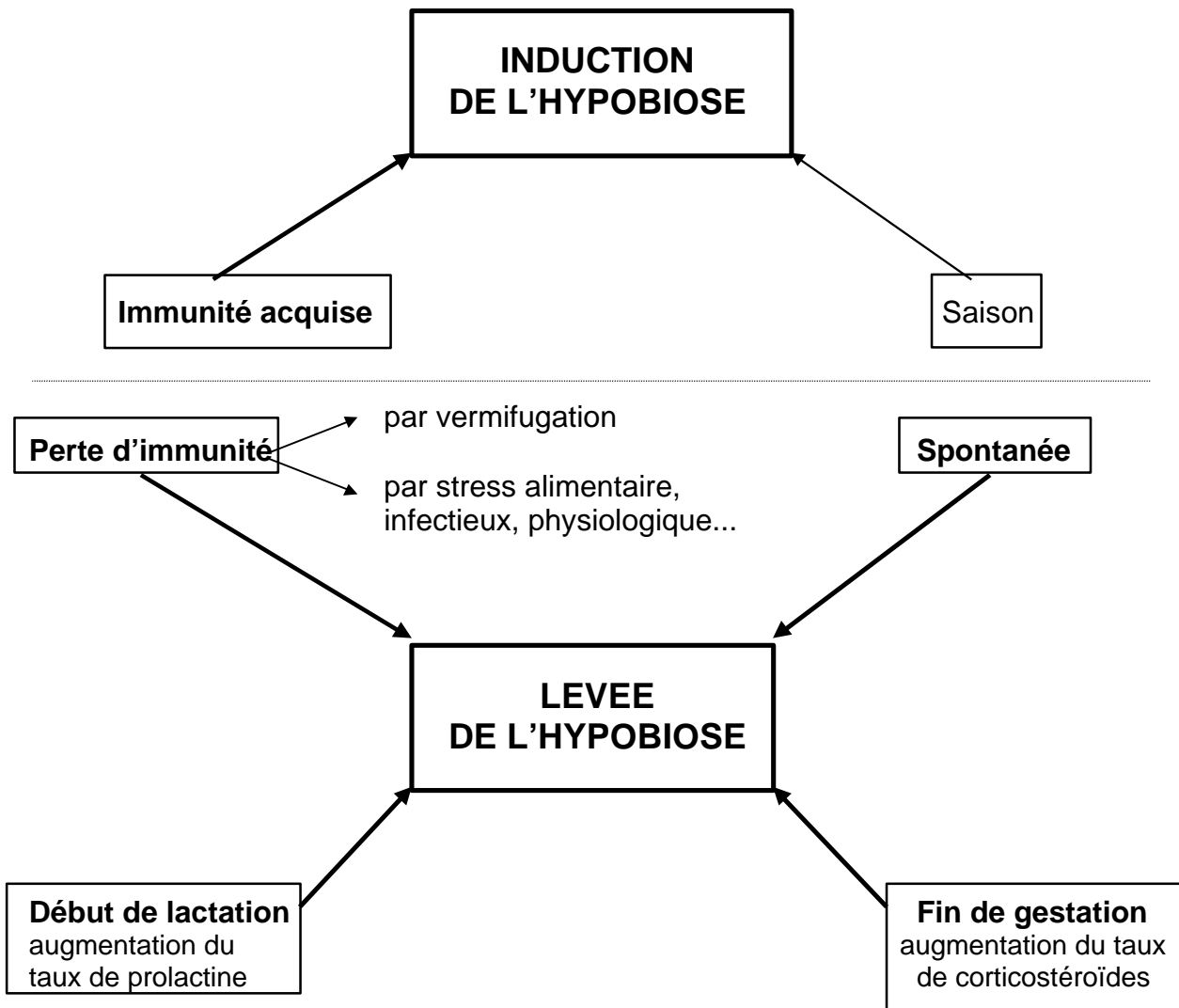
**La levée de l'hypobiose**, quant à elle, peut être liée à la présence de différents facteurs sériques dont une albumine de poids moléculaire élevé selon HAWDON et SCHAD, des stéroïdes sexuels (50), des remaniements hormonaux lors du développement du fœtus (77) mais peut être aussi due à une perte d'immunité (par vermifugation et/ou par un stress alimentaire, climatique ou infectieux), un début de lactation (augmentation du taux de prolactine), une fin de gestation (augmentation du taux de corticostéroïdes) ou un phénomène spontané (fin de diapause) (**figure 25**).

Les larves peuvent demeurer en hypobiose plusieurs mois dans la muqueuse digestive lorsqu'elles ont subi un refroidissement brusque avant l'infestation, et dans les muscles, la mamelle ou l'utérus (jusqu'à trois ou cinq gestations) après une migration somatique chez des animaux immuno-compétents.

**Les larves pourront donc chez le chien se remobiliser et participer à une nouvelle infestation :**

- du chien adulte ou de la chienne reproductrice (réinfestation du tube digestif et par conséquent du milieu extérieur)
- du chiot via la chienne reproductrice par voie mammaire, utérine et/ou via le chien adulte par contamination du milieu extérieur environnant.





**figure 25** : facteurs intervenant dans l'induction et la levée de l'hypobiose.

### Infestation par voie orale:

Alors que la voie transcutanée est le mode de contamination le plus fréquent chez l'adulte, **l'infestation par voie orale domine chez le chiot (77).**

L'infestation per os se réalise lorsque l'animal lèche un substrat souillé, ingère de l'herbe infestée voire un hôte paraténique ou par ingestion de colostrum et/ou de lait contaminé par le chiot (50).

L'évolution du cycle du parasite dépend à aussi de l'âge de l'hôte (77).

Chez les **adultes**, une fois la larve L<sub>3</sub> ingérée, celle-ci pénètre la muqueuse digestive (buccale) puis migre par voie sanguine et/ou lymphatique jusqu'aux poumons où plusieurs éventualités peuvent se réaliser :

- une **migration pneumo-somatique** chez l'animal immuno-compétent.

Elle est identique à celle décrite précédemment.

- une **migration pneumo-trachéo-entérale**.

De la même manière que pour l'infestation par voie transcutanée, les larves vont remonter l'arbre respiratoire puis vont être dégluties pour se retrouver dans le tube digestif où elles vont muer en adultes.

**La période prépatente, dans ce cas, est de 15 à 18 jours.**

Chez les **chiots**, l'infestation par **voie orale** se réalise essentiellement par l'absorption de colostrum et plus rarement de lait car les larves en hypobiose dans la mamelle ou les muscles de la mère présentent un tropisme pour la sécrétion lactée et cela se réalise dans les toutes premières heures de la vie selon M.L'HOSTIS (77).

Pour J.GEVREY, la contamination galactogène néonatale du chiot s'effectue lorsque l'infestation de la mère s'est réalisée avant ou autour du part; Elle peut durer un mois environ selon GEISER et affecterait le quart des animaux (50).

Selon STOYE et SCHMETZLE, il y a passage de larves dans le lait lors de plusieurs lactations successives (23).

Il faut noter que la transmission galactogène peut être déclenchée expérimentalement par l'administration de stérilisés des sexuels (50).

Les larves L<sub>3</sub>, ingérées ainsi par voie colostrale, vont traverser la paroi digestive et gagner les poumons via la circulation sanguine et/ou lymphatique puis le tube

digestif à la suite de leur déglutition où elles vont subir leurs mues (**migration pneumo-trachéo-entérale**).

**La période prépatente, ici, est de 12 à 16 jours.**

**Remarque** : lors d'infestation par voie orale chez l'adulte et le chiot, les larves L<sub>3</sub> peuvent aussi gagner **directement** le tube digestif où elles mueront en L<sub>4</sub> dans les cryptes glandulaires puis en L<sub>5</sub> et enfin en adulte dans la lumière intestinale.

#### Infestation par voie utérine:

Pour *Ankylostoma caninum*, l'infestation du chiot par **voie utérine** est possible à partir des larves en hypobiose dans les muscles ou l'utérus de la mère (remaniements hormonaux dus au fœtus).

Elles atteignent le placenta puis les poumons du fœtus par la circulation sanguine fœtale selon M.L'HOSTIS (77).

Selon STONE, l'infestation trans-placentaire ne représenterait que 1% des chiens (50) et d'après M.L'HOSTIS, 2% des infestations néonatales (77).

De même que pour la transmission galactogène, la transmission placentaire (contamination néonatale) se réalise préférentiellement lors d'infestation *ante* ou *peripartum* de la mère (50).

Il faut cependant noter que ce mode de transmission est discuté : BUSSIERAS estime d'après les travaux de BURKE et ROBERTSON en 1986 qu'il n'existe pas (23).

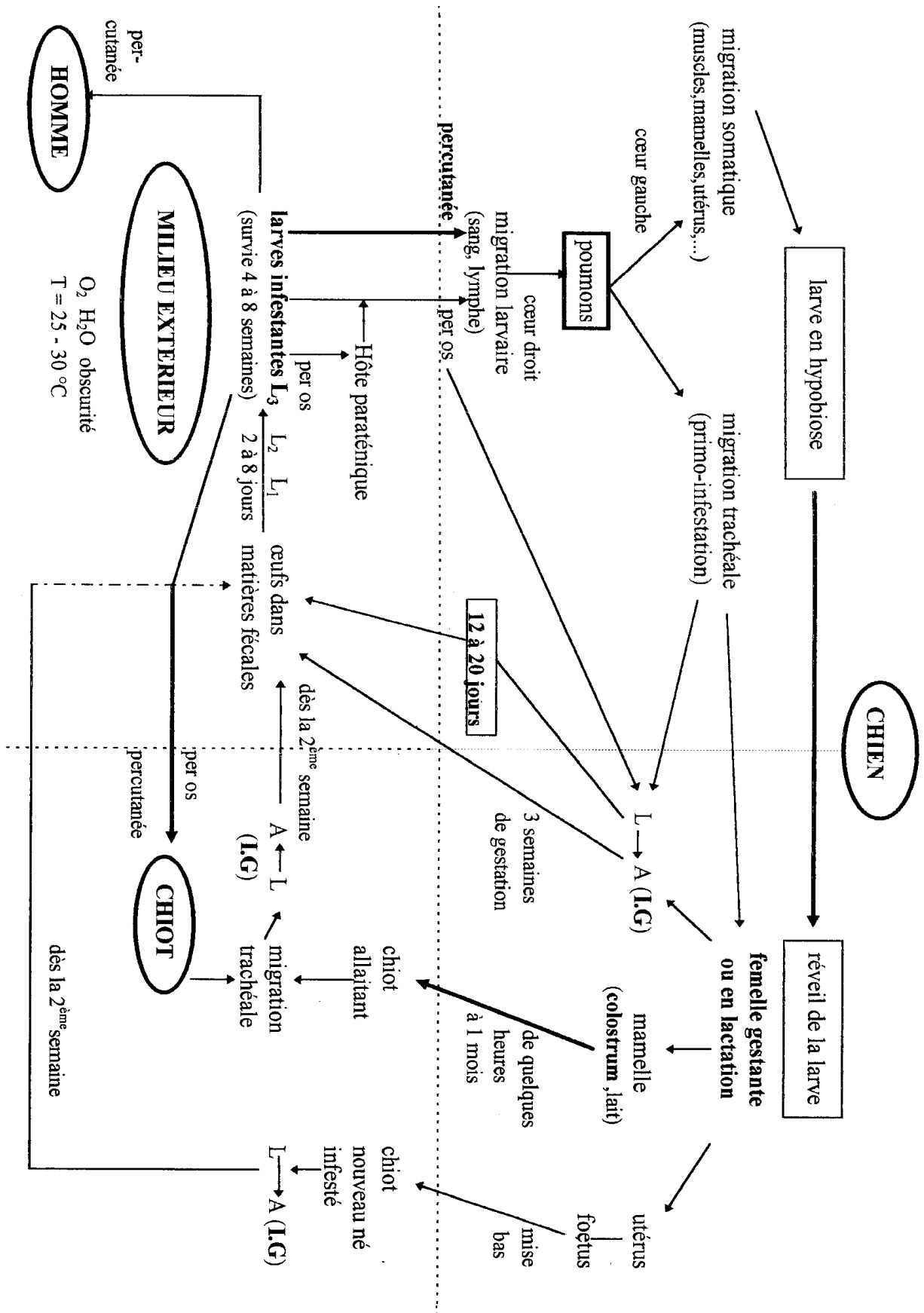
**Dans ce cas précis, l'évolution des larves en adultes est achevée 15 jours après la naissance du chiot.**

Pour conclure, nous pouvons remarquer que les vers adultes dans l'intestin grêle peuvent survivre environ 1 an (50) et qu'en absence d'hypobiose, **la période prépatente est globalement de 12 à 20 jours pour *Ankylostoma caninum*.**

**tableau 5** : modes d'infestation d'*Ankylostoma caninum* d'après 77.

<b>Pénétration transcutanée</b>	migration pneumo- trachéo-entérale	chiot	pp 18 à 20 jours
	migration pneumo-somatique	adulte	hypobiose
<b>Pénétration orale</b>	migration pneumo-trachéo-entérale	chiot adulte	pp 15 à 18 jours
	passage direct dans tube digestif	chiot adulte	pp 15 à 18 jours
	migration pneumo-somatique	adulte	hypobiose
	transmission par le colostrum et/ou le lait	chiot	pp 12 à 16 jours
<b>infestation par voie utérine</b>		chiot	pp 15 jours

pp = période prépatente



**figure 26** : cycle évolutif d'*Ankylostoma caninum* d'après 23, 77, 76, 50, 124, 45.

Remarques concernant la **figure 26** :

- L → A (**I.G**) = correspond aux différentes mues de la larve **L<sub>3</sub>** qui se transforme en **Adulte** dans l'**Intestin Grêle**.
- O<sub>2</sub> , H<sub>2</sub>O , Obscurité , T = 25 - 30 °C = correspond aux conditions optimales requises dans le milieu extérieur afin que la phase exogène et donc le cycle se déroulent dans le temps indiqué.  
[ O<sub>2</sub> pour oxygène (sol aéré) , H<sub>2</sub>O pour humidité (sol humide, boueux) , obscurité (sol ombragé) ].
- **percutanée** = infestation par voie transcutanée (majoritaire chez le chien adulte pour *Ankylostoma caninum* )
- **per os** = infestation par voie orale du chien adulte.
- la contamination du chiot se réalise majoritairement par voie orale (allaitement) et par l'intermédiaire principalement du colostrum.
- la contamination de l'Homme (Zoonose) s'effectue essentiellement par voie transcutanée.

**b. *Ankylostoma tubaeforme* parasite du chat**

La phase endogène d'*A.tubaeforme* chez le chat est probablement **similaire** à celle observée pour *A.caninum* chez le chien (76, 23) mais il n'y aurait pas de preuve d'infestation galactogène selon G.M.URQUHART (133) ou prénatale (125).

Pour J.P.LAUTENSLAGER, l'infestation prénatale serait invraisemblable tandis que celle par voie mammaire serait probable (73).

De la même façon, l'infestation se réalise par **voie transcutanée** ou par **voie orale** (hôtes paraténiques du fait d'un mode de vie prédateur du chat) avec une prédominance pour la voie transcutanée (73).

La **période prépatente** est ici de **22 à 25 jours** (76) voire de **15 à 25 jours** pour J.P.LAUTENSLAGER (73).

Remarque: en ce qui concerne la transmission à l'Homme, *A.tubaeforme* n'a pas été trouvé à l'état adulte chez cet hôte (15).

**c. *Uncinaria stenocephala* parasite du chien et/ou du chat**

La phase endogène se caractérise par une infestation le plus **souvent par voie orale** (aliments souillés, hôtes paraténiques) (103, 77, 50, 23, 76, 133) avec une **migration pneumo-trachéo-entérale** (77, 23) voire **sans migration** à travers les tissus et donc les poumons avec un **passage lent et direct** dans le tube digestif selon N.D.LEVINE (76) et G.M.URQUHART (133).

L'infestation par **voie transcutanée** ou galactogène ainsi que les possibilités de migrations somatiques semblent plus **rares** (77) voire absentes en ce qui concerne la transmission galactogène et les migrations somatiques (23, 133, 125).

A la vue de ces considérations pour les migrations somatiques, la voie transplacentaire semble exclue (125).

Dans la mesure d'un passage direct dans le tube digestif, les larves de 4<sup>ème</sup> âge apparaissent en 2 à 5 jours ( $L_4=718-875 \mu\text{m}$  de long en 2 jours puis passent à 1,9-2,6 mm au 5<sup>ème</sup> jour).

Le passage à l'état adulte se réalise en 7 à 8 jours après infestation et la maturité sexuelle est acquise après 13 à 15 jours (103, 76).

**La période prépatente varie de 13 (103, 76, 133, 125) à 30 jours (77, 23).**

## **II. PATOGENIE, TABLEAU CLINIQUE ET LESIONNEL**

### **A. PATHOGENIE DES ANKYLOSTOMIDOSES**

Selon N.D.LEVINE, les ankylostomes seraient les parasites les plus pathogènes pour les **jeunes** chiens et chats (76).

#### **1. ACTION PATHOGENE DES LARVES**

Les larves ont une **action traumatisante, irritante, bactérifère donc inoculatrice, toxique, allergisante et sensibilisante** au niveau de la peau, des poumons, des muscles.

- en **phase de début**, elles provoquent des **lésions tégumentaires** (pénétration transcutanée) dans des zones au contact avec le sol (extrémités digitées, ventre, cuisses, ...) et des **troubles respiratoires** (pharyngite, laryngite, trachéite, pneumonie) lors des migrations pneumo-trachéales.

Les **ganglions sont réactionnels** car les larves permettent l'inoculation de bactéries provenant des matières fécales et du milieu extérieur.

- en **phase d'hypersensibilité retardée**, l'hypertrophie ganglionnaire persiste pendant toute l'infestation.

#### **2. ACTION PATHOGENE DES ADULTES**

De par leur morphologie et leur régime alimentaire, ***Ankylostoma caninum* et *Ankylostoma tubaeforme* sont plus pathogènes que *Uncinaria stenocephala*.**

Fixé à la muqueuse digestive, l'adulte exerce une **action traumatisante** (crochets, lames) et une **action spoliatrice** :

- **spoliation de chyme et d'exsudat inflammatoire** pour les trois espèces résultant d'une irritation du tube digestif entraînant une fuite non négligeable de protéines plasmatiques (hypoalbuminémie) et une malabsorption.

- **spoliation sanguine** très importante pour *A.caninum* et *A. tubaeforme* qui sont des "gaspilleurs de sang" (77) : de part leur régime hématophage, *A.caninum* et *A.tubaeforme* entraînent une anémie d'autant plus importante qu'ils n'utilisent que le plasma, qu'*A.caninum* change de point de ponction 6 fois par jour et qu'après leur départ, les saignements persistent (libération de substances anticoagulantes et hémolytiques).



Remarque :

les parasites à tous les stades évolutifs sont à l'origine de la libération d'antigènes entraînant la formation d'anticorps capables d'induire un état d'**immunité**, principalement à médiation cellulaire, responsable :

- de **résistance** aux réinfestations et surinfestations [en particulier envers les larves L<sub>3</sub> (résistance incomplète et de courte durée)]
- d'**hypobiose**
- de phénomènes d'**auto guérison** (77, 50).

Cette immunité s'accompagne de phénomènes d'hypersensibilité notamment dans le derme et les poumons (50).

Ce phénomène immunologique a été mis à profit aux Etats-Unis pour la réalisation d'un vaccin à l'aide de larves irradiées d'*Ankylostoma caninum* (1, 23).

Bien qu'efficace, celui-ci a connu un échec commercial (1, 23).

## **B. TABLEAU CLINIQUE DES ANKYLOSTOMIDOSES**

### **1. ANKYLOSTOMOSE "VRAIE" DU CHIEN**

Nous pouvons distinguer trois phases correspondant à l'évolution endogène du parasite (*Ankylostoma caninum*) :

- une **phase d'invasion** correspondant à la pénétration des larves dans l'organisme.
- une **phase de migration** correspondant à la migration des larves dans l'organisme.
- une **phase intestinale** correspondant à la présence des larves et des adultes dans l'intestin grêle.

- **La phase d'invasion**

Elle est **souvent silencieuse** mais on peut parfois observer des **lésions cutanées** évoquant des boutons de gale sur les points de contact avec le sol et dans les zones à peau fine (abdomen, face interne des cuisses, espaces interdigités, ...).

On peut aussi noter la présence d'un érythème cutané (fugace chez le chiot) puis de papules et de papulovésicules à l'origine d'une suppuration chez l'adulte car cette dermatite est **prurigineuse**.

L'évolution se réalise sur 8-10 jours.

Les **nœuds lymphatiques satellites sont réactionnels** (nœuds lymphatiques préscapulaires, inguinaux, poplités) : **c'est un signe précoce qui persiste pendant toute l'infestation.**

Le diagnostic, à ce stade, n'est pas facile.

- **La phase de migration**

Il s'agit essentiellement d'une **phase respiratoire** qui passe souvent inaperçue (77) (les symptômes étant peu nombreux du fait d'une absence de mues larvaires).

Les voies respiratoires supérieures étant irritées, on a pu noter parfois une modification du timbre de la voix (plus aiguë), une diminution de l'acuité olfactive (anosmie, perte de flair des chiens de chasse), une épistaxis, un jetage et des épisodes de toux répétés (rauque) (77, 50).

J.GEVREY a noté aussi la présence possible de laryngo-trachéite, de rhinopharyngite, de pneumonie discrète voire de myosite (migrations musculaires) et d'avortement (passage placentaire) (50).

Au niveau hématologique, il y a souvent une **hyperleucocytose** (18000 à 20000 leucocytes/mm<sup>3</sup>) et une forte **éosinophilie** (17 à 40 % 10 jours après l'infestation) (23, 77).

**A ce stade de la phase de début, il faut suspecter une ankylostomose lorsque l'on note la présence de prurit, de boutons, d'une adénomégalie et d'un éventuel signe respiratoire.**

- **La phase intestinale ou d'état**

Cette phase présente deux syndromes importants :

- **un syndrome anémie**

C'est la manifestation la plus évidente dans le cas de l'ankylostomose "vraie"; Elle s'installe progressivement mais chez les chiots peut être fatale en 15 jours (77).

L'animal peut présenter un amaigrissement, un retard de développement, une baisse de l'état général, une adynamie (fatigue à la chasse), une pâleur des muqueuses, un essoufflement, un poil piqué, sec, dur qui s'arrache facilement, une truffe sèche hyperkératosique associés parfois à des épistaxis (77, 50).

Secondaires à l'anémie par fragilisation des capillaires, ces épistaxis sont parfois discrètes (petites gouttelettes de sang perlant aux narines ou "signe de Flahaut" observé chez 20% des malades), parfois plus visibles par la présence de petites

flaques de sang dans les chenils le matin et sur 30 à 40 % des chiens elles sont de plus en plus fréquentes (23, 77, 50).

- un syndrome entéritique

L'animal présente une **entérite chronique anémiant et cachectisante** (23) avec une alternance de constipation et de diarrhée contenant un grand nombre d'œufs. Dans les cas graves, cette diarrhée devient persistante noirâtre (sang digéré ou méléna) avec une odeur fétide due à la putréfaction du sang (50).

Des vomissements ont été évoqués (50).

Au niveau hématologique, on note toujours la présence d'une **hyperleucocytose** associée à une forte **éosinophilie**.

**L'anémie, qui était normocytaire et normochrome devient microcytaire et hypochrome** (de 1,5 à 3 millions de globules rouges par mm<sup>3</sup>, un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/l) (23, 77).

Au niveau biochimique, on peut noter la diminution du taux de fibrinogène plasmatique (sang hypocoagulable) et l'inversion du rapport des protéines plasmatiques (77).

- **Evolution**

L'évolution de la maladie est variable en fonction de l'importance de l'infestation, de l'âge et de la résistance des animaux (77).

Dans les formes **graves**, les animaux meurent en 1 à 3 mois dans une détresse physiologique importante où il a été rencontré : anémie extrême, amaigrissement considérable, cachexie, ostéite raréfiante avec décalcifications, douleurs costales et au niveau des os longs, néphrite, urémie, ascite, oedèmes, lésions cutanées, ulcérations et albuminurie (77, 50, 23).

Dans les formes « **bénignes** », les animaux peuvent se rétablir et guérir spontanément mais conserve parfois un parasitisme latent (77).

## 2. ANKYLOSTOMOSE DU CHAT

La littérature est peu généreuse en ce qui concerne la symptomatologie de l'ankylostomidose du chat due à *Ankylostoma tubaeforme*.

J.GEVREY parle d'une infestation du chat le plus souvent **asymptomatique** mais ne précise pas s'il s'agit d'une ankylostomose ou d'une uncinariose (50).

J.P.LAUTENSLAGER précise qu'*A.tubaeforme* peut provoquer cliniquement une **anémie** ainsi qu'une **hypoprotéinémie** pouvant être fatales (73).

Pour C.M.CHAUVE, *A.tubaeforme* peut non seulement provoquer des **malabsorptions** et des **troubles diarrhéiques** mais en plus induire des anémies pouvant être très sévères chez les jeunes chats (28).

Sachant qu'*A.tubaeforme* possède de très fortes similitudes avec *A.caninum* (morphologie, nutrition, cycle, pathogénie), il apparaît probable qu'il puisse induire chez le chat **un tableau clinique comparable** à celui d'*A.caninum* chez le chien.

## 3. UNCINARIOSE DU CHIEN ET/OU DU CHAT

Le tableau clinique de l'ankylostomidose due à *Uncinaria stenocephala* est souvent limité à un **syndrome entérique chronique** avec une alternance de diarrhées et de constipation qui évolue vers une **diarrhée** persistante (le plus souvent sévère sans méléna), une **malabsorption** (qui évolue vers un état de dénutrition), et des **retards de croissance** (23, 140) (**figure 27**).

Ces symptômes sont observables même lorsque l'intensité de l'infestation est faible.

Au niveau sanguin, on peut mettre en évidence une **hypoprotéinémie** et notamment une **hypoalbuminémie**.

Remarque :

l'augmentation du catabolisme de l'albumine peut varier de 20 à 70 % par rapport à la normale (140).

Pour WALKER et JACOBS, il s'agit d'une **entérite avec perte protéique** et dysfonctionnement du métabolisme protéique (140).

Toutefois, une légère anémie, une anorexie et une apathie ont été rapportées chez des chiots très infestés (133).

De plus, dans la mesure d'une infestation par voie transcutanée, certes peu fréquente pour *U.stenocephala*, le tableau clinique de la phase de début de l' "ankylostomose vraie" peut être semblable :

- dermatite prurigineuse avec lésions cutanées dans les zones de contacts (espaces interdigités) et dans les zones à peau fine (133, 76, 140).
- hypertrophie des ganglions lymphatiques concernés par les points de pénétrations.
- irritations des voies respiratoires supérieures et leurs conséquences si passage par celles-ci (controversé).

**L'évolution est généralement favorable** par rapport à celle de l' "ankylostomose vraie" avec une guérison spontanée possible surtout chez l'adulte. Elle est souvent plus grave chez les jeunes animaux (140).

#### Remarques sur la figure 27:

Expt 1 : le retard de croissance du chiot infesté apparaît dès 10 jours

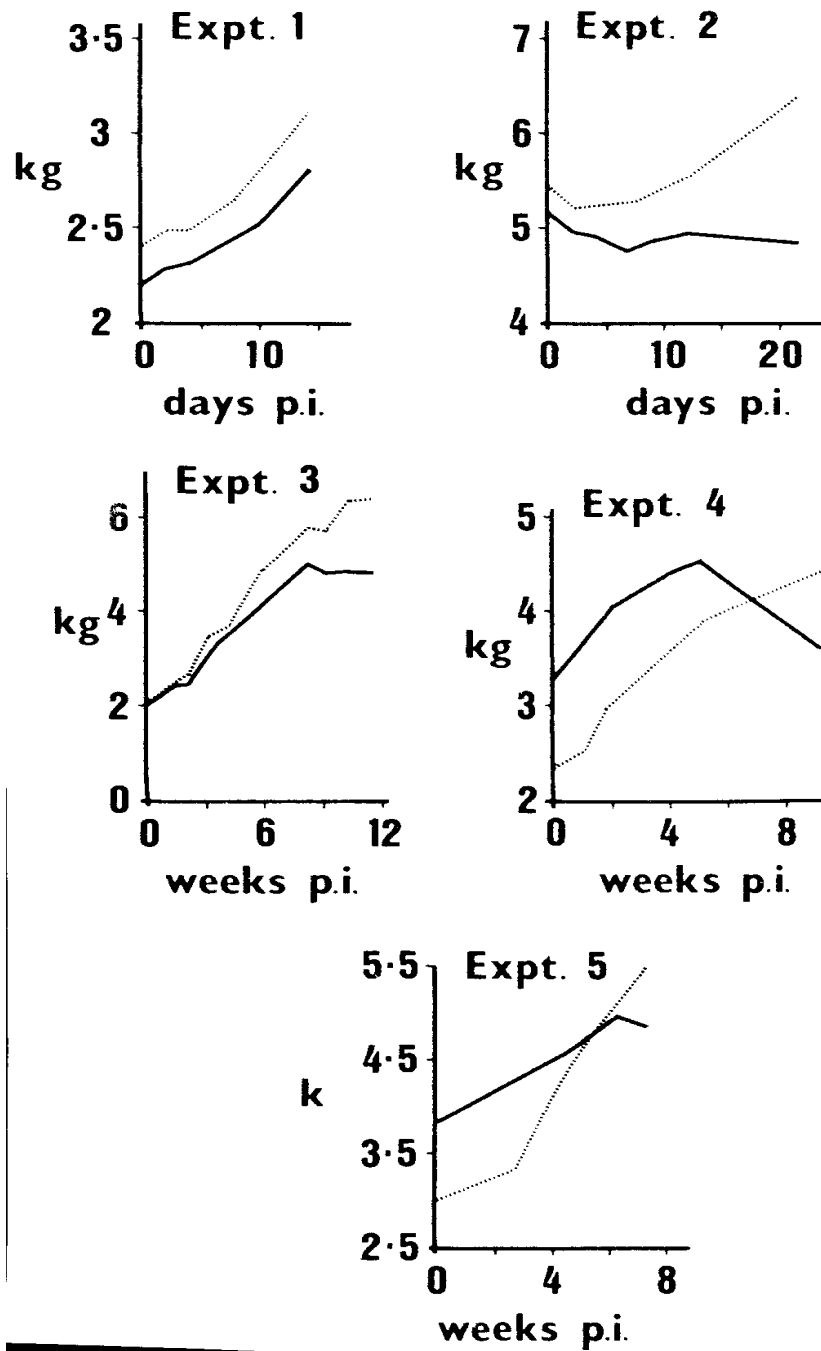
Expt 2 : le retard de croissance du chiot infesté apparaît dès 5 jours

Expt 3 : le retard de croissance du chiot infesté apparaît dès 15 jours

Expt 4 : le retard de croissance du chiot infesté apparaît dès 4 semaines

Expt 5 : le retard de croissance du chiot infesté apparaît dès 3 semaines

En conclusion, quelle que soit l'expérience, le chiot infesté présente toujours un retard de croissance.



chiot infesté: —————  
 chiot contrôle: .....  
 Expt = expérience  
 p.i. = post infestation

**figure 27** : évolution du poids moyen de chiots après infestation expérimentale par *Uncinaria stenocephala* d'après 140.

## C. TABLEAU LESIONNEL DES ANKYLOSTOMIDOSES

Le tableau sera présenté principalement pour l' "ankylostomose vraie" du chien et les différences existantes pour l'uncinariose seront évoquées.

### 1. LESIONS GENERALES

Nous pouvons observer la présence d'anémie et de cachexie avec décoloration et atrophie musculaire lors d'infestation par *Ankylostoma caninum* et sans doute lors d'infestation par *Ankylostoma tubaeforme* (23, 77).

### 2. LESIONS LOCALES

Il a été observé des lésions locales au niveau :

- de la **peau** avec :

- au plan macroscopique, la présence de lésions cutanées superficielles
- au plan microscopique, une réaction inflammatoire superficielle importante (présence de polynucléaires neutrophiles, éosinophiles, lymphocytes et mastocytes), une spongiose, une acanthose ainsi qu'une hyperpigmentation de l'épiderme (77).

- des **poumons** avec des petits foyers discrets de pneumonie interstitielle (présence de polynucléaires éosinophiles) (77).

- du **tube digestif** avec :

- au plan macroscopique :
  - une hypertrophie légère ou sévère de la muqueuse (infiltration, épaissement) présentant parfois des ulcérations (77).
  - la présence d'une quantité importante de mucus.
  - une inflammation de la muqueuse dans les premières portions pour *A.caninum* et plutôt au début du tiers postérieur pour *U.stenocephala* (23).
  - des ponctuations hémorragiques entourées de zones présentant des ecchymoses ou des cavités remplies de sang (dans le cas principalement d'*A.caninum*) (23).

- au plan microscopique, une entérite subaiguë présentant des foyers d'infiltrations lymphoplasmocytaire et macrophagique (77).

Remarque :

l'autopsie précoce permet de révéler la présence de parasites fixés à la muqueuse tandis qu'une plus tardive nous permet de les observer libres dans la lumière du tube digestif (23).

- des **reins**, avec des néphrites diffuses parenchymateuses interstitielles (23, 77).
- du **foie**, avec une hépatite dégénérative (23, 77).
- du **cœur**, avec une dilatation cardiaque (23).
- des **ganglions**, avec des adénites et des adénomégalies principalement pour les ganglions mésentériques.

Le **diagnostic** des ankylostomidoses chez le **chien** pourra donc être premièrement :

- **clinique**, surtout lors d'infestation par *Ankylostoma caninum*, (anémie, troubles digestifs, mauvais état général, adénites, épistaxis) à la différence des ankylostomidoses dues à *Uncinaria stenocephala* dont l'expression clinique est moins évidente.

et/ou

- **épidémiologique** (chiens vivant à l'extérieur ou en groupe, chiens de chasse vivant en chenils ; régions à climat méridional pour *A.caninum* et septentrional pour *U.stenocephala*).

Remarque :

Dans le but d'un diagnostic plus précis, il sera important d'écartier toute pathologie susceptible d'exprimer un tableau clinique semblable aux ankylostomidoses (**tableau 6**).

Un diagnostic de **certitude expérimental** pourra étayer toute suspicion clinique d'une ankylostomidose ou être posé fortuitement :

- par **examen coproscopique** microscopique **qualitatif** permettant de différencier les œufs d'*Ankylostoma caninum* de ceux d'*Uncinaria stenocephala* [la coproscopie quantitative est peu intéressante dans la mesure où il y a peu de rapport entre le nombre d'œufs émis et l'importance de l'infestation (77)].

et parfois

- par **autopsie** révélant la présence de parasites fixés ou non à la muqueuse digestive.  
L'autopsie est d'autant plus révélatrice qu'elle est effectuée précocement, soit dans les 24 heures *post-mortem* (77).



**tableau 6** : diagnostic différentiel des ankylostomidoses d'après 23, 77.

<b>TABLEAU CLINIQUE</b>	<b>PATHOLOGIES</b>	<b>REMARQUES</b>
<b>Lésions Cutanées entraînant des Adénopathies</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Leishmaniose</li> <li>- Pyodermite</li> <li>- Dermite à Rhabditidés</li> <li>- Lymphosarcome</li> </ul>	lésions cutanées plus importantes, autres symptômes, examens sanguins et histologiques biopsies raclages biopsie ganglionnaire
<b>Anémies avec ou sans atteinte de l'état général</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Babésiose                             <ul style="list-style-type: none"> <li>aiguë</li> <li>chronique</li> </ul> </li> <li>- Leishmaniose</li> <li>- Ehrlichiose</li> <li>- Helminthoses diverses</li> <li>- Anémie auto-immune</li> <li>- Splénome</li> <li>- Intoxication antivitamine K</li> </ul>	frottis sanguins  hyperthermie, hémoglobinurie, ictère  diarrhée rare, bilirubinurie  méditerranéenne ou tropicale, fébrile, examens sanguins  examen coproscopique  commémoratifs, examens sanguins
<b>Epistaxis</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Leishmaniose</li> <li>- Linguatulose</li> <li>- Rhino-sinusite aspergillaire ou tumorale</li> <li>- Capillarose</li> <li>- Ehrlichiose</li> <li>- intoxication antivitamine K</li> </ul>	examen radiologique et/ou histologique
<b>symptômes digestifs Entérite</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Entérites infectieuses</li> <li>- Entérites parasitaires                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Ascaridose</li> <li>Trichurose</li> </ul> </li> <li>- Insuffisance pancréatique</li> </ul>	présence d'autres symptômes  examen coproscopique  anémie moins marquée et absence d'adénite  très proche et souvent associée  examen sanguin (biochimie)

Dans le cas des ankylostomidoses du chat, souvent asymptomatiques, peu décrites et assez rares dans nos régions, le diagnostic sera porté fortuitement par coproscopie (28).

Le pronostic des **ankylostomidoses** est **toujours grave** chez les **jeunes animaux** et chez l'adulte pour l'ankylostomose.

Ce pronostic sera encore plus sombre lors d'association avec des trichures et/ou des ascarides (23).

Cependant, nous disposons d'anthelminthiques efficaces qui pourront contribuer à rendre le pronostic plus favorable.

### **CONCLUSION:**

Les **ankylostomidoses chez les carnivores domestiques**, présentant des taux de prévalence toujours élevés, sont donc des pathologies d'une **importance médicale, économique et hygiénique** (contamination de l'homme) **considérable** contre lesquelles il convient de lutter.

Les **méthodes de lutt**es font donc principalement appel à des molécules anthelminthiques et particulièrement aux **benzimidazoles** dont il conviendra d'analyser les **différentes efficacités** sur les ankylostomes adultes et les formes immatures afin d'établir un schéma curatif et/ou prophylactique des ankylostomidoses qui tiendra compte des cycles évolutifs des parasites incriminés.

*TROISIEME PARTIE:*

**ACTIVITE DES  
BENZIMIDAZOLES SUR  
LES ANKYLOSTOMES  
DU CHIEN ET DU CHAT**



## TROISIEME PARTIE:

# ACTIVITE DES BENZIMIDAZOLES SUR LES ANKYLOSTOMES DU CHIEN ET DU CHAT

## I. METHODES GENERALES D'ETUDE DE L'EFFICACITE DES ANTHELMINTHIQUES

### A. EXAMEN COPROSCOPIQUE AVEC COMPTAGE DES ŒUFS

L'examen coproscopique se réalise à l'aide de la méthode de MAC MASTER donnant à la fois une évaluation qualitative et quantitative de l'infestation parasitaire. Les résultats sont exprimés en nombre d'œufs par gramme de matières fécales (OPG).

Deux méthodes d'analyse sont alors possibles: le "critical test" et le "controlled test".

Pour le "critical test", l'animal testé est son propre témoin, et l'efficacité est ainsi évaluée:

$$\% \text{ EFFICACITE} = (\text{OPG}_{\text{avant traitement}} - \text{OPG}_{\text{après traitement}}) / \text{OPG}_{\text{avant traitement}}$$

OPG = nombre d'œufs par gramme de fèces

Pour le "controlled test", les animaux testés sont comparés à des témoins, et l'efficacité est ainsi évaluée:

$$\% \text{ EFFICACITE} = (N_{\text{OPG groupe témoin}} - N_{\text{OPG groupe traité}}) / N_{\text{OPG groupe témoin}}$$

N<sub>OPG</sub> = nombre moyen d'œufs par gramme de fèces

L'examen coproscopique présente l'avantage d'une grande facilité d'emploi et d'être la seule méthode d'essais cliniques à se réaliser sur des animaux vivants et donc à pouvoir être utilisée en routine en médecine vétérinaire.

Elle présente tout de même ses limites dans la mesure où elle ne fournit aucune information sur la présence de larves ou d'adultes immatures et aucune indication fiable sur le nombre de vers adultes présents dans le tube digestif. Le seuil de détection étant de 13 à 30 œufs par gramme de fèces, elle ne permet pas de diagnostiquer des infestations légères.

**Cette méthode manque donc de sensibilité car il existe des faux négatifs.**

## **B. AUTOPSIE**

### **1. AUTOPSIE ET "CONTROLLED TEST"**

On constitue deux lots similaires infestés le plus souvent expérimentalement. Les animaux font l'objet d'un examen coproscopique préalable afin de confirmer l'infestation.

Un lot est traité avec un anthelminthique, l'autre n'étant pas traité ou traité avec un placebo (groupe témoin).

L'ensemble des animaux est euthanasié dans un délai fixé par l'expérimentateur puis autopsié.

On procède au comptage des vers adultes et des adultes immatures présents dans le tube digestif.

$$\% \text{ EFFICACITE} = (N_{\text{groupe témoin}} - N_{\text{groupe traité}}) / N_{\text{groupe témoin}}$$

$N_{\text{groupe témoin}}$  = nombre moyen de vers observés dans le tube digestif des animaux témoins

$N_{\text{groupe traité}}$  = nombre moyen de vers observés dans le tube digestif des animaux traités

Cette méthode présente l'avantage d'évaluer l'efficacité réelle d'un anthelminthique sur les vers adultes et pré adultes directement présents dans l'intestin, en utilisant une méthode analytique et statistique fiable.

Elle présente cependant des inconvénients car elle nécessite l'euthanasie d'un grand nombre d'animaux et compare deux lots d'animaux n'ayant pas systématiquement la même charge parasitaire initiale, d'autant plus si l'infestation est naturelle.

### **2. AUTOPSIE ET "CRITICAL TEST"**

Un seul groupe d'animaux parasités est étudié.

Les animaux font l'objet d'un examen coproscopique préalable afin de confirmer le succès de l'infestation parasitaire (naturelle ou expérimentale).

Après vermifugation, deux étapes se succèdent:

- récupération des matières fécales durant plusieurs jours consécutifs et comptage macroscopique des parasites qu'elles contiennent.
- Euthanasie des animaux et comptage des adultes et pré adultes présents dans le tube digestif.

L'efficacité est ainsi évaluée:

$$\% \text{ EFFICACITE} = Pr / (Pr + P)$$

Pr = nombre moyen de parasites adultes rejetés par les animaux dans les fèces après traitement pendant plusieurs jours

P = nombre moyen de parasites (adultes et pré adultes) retrouvés dans le tube digestif des animaux à l'autopsie

Cette méthode présente plusieurs avantages:

- chaque animal est son propre témoin donc il y a économie d'animaux
- elle permet l'évaluation quantitative réelle de la charge parasitaire d'un animal et sa réduction après traitement
- elle permet d'évaluer plus efficacement l'activité d'un anthelminthique sur les vers adultes et immatures.

Cependant, elle ne tient pas compte du nombre de vers expulsés naturellement et les comptabilise au profit de l'anthelminthique: c'est pourquoi, un lot témoin réduit, ne servant pas à évaluer l'efficacité du vermifuge, est souvent constitué pour apprécier l'expulsion naturelle des vers par les animaux avant autopsie.

### C. SEROLOGIE

Certaines méthodes utilisent des analyses sérologiques pour évaluer la réponse immunitaire des animaux en utilisant les tests ELISA ou l'immunofluorescence indirecte sur des anticorps produits contre les parasites. On suit alors le titre des anticorps après administration de l'anthelminthique: si le titre en anticorps baisse alors le produit est efficace.

### D. CONCLUSION

Les méthodes non sérologiques (coproscopie et autopsies) permettent donc d'évaluer l'efficacité d'un anthelminthique sur les stades adultes et/ou pré adultes des parasites.

Nous verrons, à l'aide de ces méthodes et par la connaissance du déroulement des cycles évolutifs et des périodes prépatentes des parasites, qu'il est possible **d'évaluer l'efficacité des benzimidazoles sur les stades larvaires** (l'administration des vermifuges se faisant à certains moments des cycles évolutifs) en mesurant le nombre d'adultes obtenus à partir de larves qui n'ont pas été atteintes par l'anthelminthique.

Dans ce cas, il faudra obligatoirement confronter deux lots: un lot traité et un lot témoin.

## **II. DETERMINATION DES PROTOCOLES DE TRAITEMENT EFFICACES CONTRE LES ANKYLOSTOMES**

Les différentes études d'efficacité des benzimidazoles sur *Ankylostoma caninum*, *Uncinaria stenocephala*, *Ankylostoma tubaeforme* seront rassemblées dans des tableaux en **annexes** où pour chaque publication, il sera précisé **autant que possible** :

- le numéro de la référence,
- le nom des auteurs,
- l'année de la publication,
- le type d'essai : essais réalisés en laboratoire (L) ou dans les conditions de la pratique (P),
- les moyens de contrôle utilisés : examen coproscopique ( C ) et/ou autopsie (A) avec éventuellement la méthode d'analyse: "critical test" (CrT) ou "controlled test" (CoT),
- le type d'infestation : infestation naturelle (N) ou expérimentale (E),
- la posologie testée en milligrammes ou milligrammes par kilogramme de poids de l'animal (mg ou mg/Kg) et le nombre d'administration ou durée du traitement en jours ou en semaine (j ou sem),
- l'efficacité sur les différents ankylostomes exprimée, quand cela est précisé, en pourcentage ou bien par des croix :
  - + = efficacité insuffisante
  - ++ = efficacité moyenne
  - +++ = très bonne efficacité.
- une rubrique remarque relative à l'activité et/ou la publication
- les stades larvaires (vus précédemment): L<sub>3</sub>, L<sub>4</sub>, L<sub>5</sub>

### Remarques:

- une absence de renseignement quant à l'activité de la molécule implique qu'elle est adulticide et ovicide.
- F.D.A. = Food and Drug administration
- Pz = Praziquantel
- Py = Pyrantel
- sc = voie sous-cutanée
- v.o = voie orale
- gestation = 62 jours
- Dec = Diethylcarbamazine
- Oxibz = Oxibendazole

Il faut noter que nous avons été amenés, pour certains essais, à estimer les stades larvaires visés par les auteurs, ces derniers ne précisant pas toujours le stade éventuellement concerné.



Ces estimations ont été réalisées à partir de la période de traitement des animaux, décrite dans les essais, et à partir de l'évolution des différents stades larvaires étudiés dans la deuxième partie.

## **A. ANALYSE DE L'ACTIVITE DE CHAQUE BENZIMIDAZOLE SUR LES ANKYLOSTOMES ADULTES**

### **1. PRESENTATION DES RESULTATS DES DIFFERENTES MOLECULES**

- **L'albendazole**

**(Annexe A : tableau 7 et Annexe B : tableau 8)**

L'efficacité de l'albendazole administré à doses uniques sur *Ankylostoma caninum* adulte est médiocre et ce quelle que soit la dose. En revanche, il se révèle être un bon adulticide chez le chien quand il est administré sur une durée de trois jours.

On peut noter la très bonne efficacité de cette molécule (99 %) sur *Ankylostoma caninum* à la posologie de 5 mg/Kg/jour sur 3 jours (113) et une efficacité de 100 % dès la posologie de 15 mg/Kg/jour pendant 3 jours. Cependant, l'albendazole ne dispose encore d'A.M.M.

En ce qui concerne, l'activité de l'albendazole sur *Uncinaria stenocephala*, nous disposons d'une seule publication, donc insuffisante pour tirer toute conclusion, montrant une très bonne efficacité à la posologie de 100 mg/Kg/jour sur 3 jours (65).

Par ailleurs nous ne disposons pas de publication traitant de l'albendazole chez le chat.

Nous retiendrons la posologie de **15 mg/Kg/jour pendant 3 jours** dans le traitement des ankylostomoses **chez le chien tout en sachant qu'il n'y pas d'AMM en France pour les petits carnivores domestiques.**

- **Le cambendazole**

**(Annexe B : tableau 9)**

Nous ne disposons que de très peu de publications et son activité s'avère très médiocre puisque la meilleure efficacité (70,5%) est rencontrée à la posologie de 100 mg/Kg/jour en une seule prise (111).

- **Le fébantel**

**(Annexes C à G :tableaux 10, 11, 12, 13, 14, 15 )**

En ce qui concerne le fébantel, les publications évoquent des traitements sur une durée principalement de trois jours, on obtient une efficacité de 100% à la posologie de 10 et 15 mg/Kg/jour pendant 3 jours sur *Ankylostoma caninum* (43, 119, 110), de 100% à la posologie de 5 à 15 mg/kg/jour pendant 3 jours sur *Uncinaria stenocephala* (31, 65) et de 98,6% sur *Ankylostoma tubaeforme* chez le chat à la posologie de 10 mg/Kg/jour pendant 3 jours (143).

Associé à d'autres molécules comme le praziquantel et le pyrantel (chez le chien) ou le praziquantel (chez le chat), les efficacités peuvent être sensiblement augmentées notamment chez le chien avec une seule prise et chez le chat avec une efficacité de 100%.

**La posologie retenue pour le fébantel contre les ankylostomes chez le chien et le chat pourra être celle de 10 mg/Kg/jour durant 3 jours.**

- **Le fenbendazole**

**(Annexes H à P: tableaux 16, 17,18, 19, 20, 21, 22, 23, 24)**

Pour le fenbendazole, les efficacités sont très variables suivant les auteurs, donc peu fiables, lors d'un traitement avec une prise unique chez le chien:

- Nous obtenons une efficacité de 100% sur *Ankylostoma caninum* à la posologie de 25 et 50 mg/Kg (30, 6) et très bonne à 40 mg/Kg (91) alors que d'autres auteurs pour ces mêmes posologies obtiennent des résultats médiocres (20, 70).

- il en va de même à la posologie de 100 mg/Kg sur *Ankylostoma caninum* et *Uncinaria stenocephala* où certains auteurs obtiennent de très bonnes efficacités (131, 104, 83, 82, 88) allant même jusqu'à 100% (95, 38, 104) et d'autres de très mauvaises efficacités (70).

Il apparaît donc évident que le fenbendazole est une molécule **efficace lorsqu'elle est administrée sur plusieurs jours consécutifs**: les efficacités varient de très bonnes à 100% sur *Ankylostoma caninum* et *Uncinaria stenocephala* pour un traitement de 50 mg/Kg/jour pendant 3 jours et/ou 20 mg/Kg/jour pendant 5 jours, ce dernier s'avérant plus contraignant mais moins coûteux (131, 15, 83, 88, 144, 106, 86, 7, 21, 20, 108, 70, 38, 36, 58, 82, 9).

Chez le chat, la prise unique peut s'avérer très efficace à la posologie de 100 mg/Kg/jour (104) ou pendant 3 jours à la posologie de 25 mg/Kg/jour (117) et 50 mg/Kg/jour (117, 107, 144, 106).

Les essais de Marie LARCHER (72<sub>bis</sub>) montrent une efficacité de 100 % sur *Ankylostoma tubaeforme* à la posologie de 50 mg/kg/j pendant 3 jours chez le chaton et de 75 mg/Kg/j pendant 2 jours chez le chat adulte.

Nous retiendrons donc pour le fenbendazole dans le traitement contre les ankylostomes adultes les posologies suivantes:

- **chez le chien: 50 mg/Kg/jour pendant 3 jours et 20 mg/Kg/jour pendant 5 jours**
- **chez le chat: 25 ou 50 mg/Kg/jour pendant 3 jours et 75 mg/Kg/jour pendant 2 jours seulement chez l'adulte**

Remarque: le fenbendazole ne dispose pas d'AMM chez le chat en France.

- **Le flubendazole**

**(Annexe Q : tableau 25 , Annexe R : tableau 26)**

Le flubendazole s'avère être très efficace sur *Ankylostoma caninum* et *Uncinaria stenocephala* dès la posologie de 22 mg/Kg/jour pendant 2 jours (115, 29, 134, 110, 74) mais une efficacité de 100% n'est constatée que pour une posologie de 22 mg/Kg/jour pendant 3 jours chez le chien et le chat (*Uncinaria stenocephala*) pour simultanément ces 2 parasites.

Aucune publication ne traite de l'efficacité du flubendazole sur *Ankylostoma tubaeforme*.

Nous retiendrons donc dans l'utilisation du flubendazole contre les ankylostomes chez le **chien et le chat** une posologie de **22 mg/Kg/jour durant 3 jours** ( protocole du fabricant ).

- **Le mébendazole**

**(Annexes S à V : tableaux 27, 28, 29, 30)**

Le mébendazole fait l'objet de nombreuses publications quant à son activité sur les ankylostomes adultes.

Contre *Ankylostoma caninum* et *Uncinaria stenocephala*, des doses uniques donnent des résultats très inconstants:

Certains auteurs obtiennent de très bons résultats avec une posologie de 10 à 15 mg/Kg voire à 500 mg/Kg en une prise unique (27, 110) alors que d'autres en obtiennent de très mauvais (14 à 36% d'efficacité) à la posologie de 20 mg/Kg en une seule prise (33).

La meilleure posologie permettant d'obtenir une efficacité de 100% sur ces deux parasites s'avère être donc de 22 mg/Kg/jour pendant 5 jours (46, 57, 56, 81, 59, 131, 135, 110, 109).

Pour *Ankylostoma tubaeforme*, il semble qu'un traitement à la posologie de 22 mg/Kg/jour pendant 3 jours seulement soit suffisant chez le chat (79, 106, 144, 9).

Remarque:

on peut cependant noter la très bonne efficacité de la posologie de 30 mg/Kg/jour sur 2 jours contre *Ankylostoma caninum* et *tubaeforme* obtenue par CARDINI *et al* et regretter par la même occasion le manque de renseignements concernant l'expérimentation (25).

Nous retiendrons donc les posologies suivantes:

- **contre les ankylostomes du chien: 22 mg/Kg/jour pendant 5 jours** (protocole du fabricant).
- **contre *Ankylostoma tubaeforme* chez le chat: 22 mg/Kg/jour pendant 3 jours**

- **L'oxibendazole**

**(Annexe X : tableau 33 et Annexe Y : tableau 34)**

Pour l'oxibendazole, nous n'avons trouvé que très peu de publications.

Pour la majorité des auteurs, un traitement sur plusieurs jours est nécessaire pour obtenir une efficacité de 100% contre *Ankylostoma caninum* (142, 80, 114, 144); La posologie la plus simple semble être de 10 mg/Kg/jour sur 5 jours (114).

Associé à d'autres molécules comme la diethylcarbazine, reconnue pour son activité adulticide sur les nématodes, une posologie de 5 mg/Kg/jour pendant 41 jours est efficace à 100% (80).

Sur le marché des médicaments vétérinaires, nous disposons de la préparation commerciale Vitaminthe<sup>ND</sup> (niclosamide + oxibendazole) pour laquelle le fabricant recommande la posologie de 15 mg/Kg/jour en une prise unique; le niclosamide n'étant actif que contre les cestodes.

Nous pouvons remarquer aussi que OVERGAUW et BOERSEMA n'ont obtenu que 94,6% d'efficacité sur *Ankylostoma caninum* avec cette même posologie (93).

Devant le faible nombre de publications sur l'oxibendazole, nous retiendrons contre ***Ankylostoma caninum*** les posologies suivantes:

**15 mg/Kg/jour en une seule prise (recommandations du fabricant)**

**et**

**10 mg/Kg/jour pendant 5 jours.**

- **L'oxfendazole**

**(Annexe W : tableau 31 et Annexe X : tableau 32)**

La plupart des publications concernant l'utilisation de l'oxfendazole chez le chien et le chat montrent une homogénéité certaine quant à la réalisation et aux résultats des protocoles expérimentaux.

En effet, elles montrent que cette molécule utilisée à la posologie de 10 mg/Kg/jour sur 3 jours permet une efficacité variant de très bonne à 100% et qu'à la posologie recommandée par le fabricant (11,3 mg/Kg/jour pendant 3 jours) on obtient une parfaite efficacité de 100% sur *Ankylostoma caninum*, *Uncinaria stenocephala* et *Ankylostoma tubaeforme* (97, 65, 94, 66).

Nous pouvons tout de même remarquer qu'une posologie 100 mg/Kg/jour sur 2 jours peut être très efficace selon les travaux de SOULSBY et LOYD en 1983 (65).

Nous retiendrons donc, dans le traitement des **ankylostomidoses du chien et du chat**, le protocole du fabricant soit:

**11,3 mg/Kg/jour pendant 3 jours tout en sachant qu'il n'existe pas d'AMM pour le chat en France.**

- **Le parbendazole**

**(Annexe Z : tableau 35)**

La publication traitant de l'activité du parbendazole, administré à dose unique chez le chien, montre une très faible efficacité de cette molécule sur les ankylostomes du chien (33).

Des traitements sur plusieurs jours peuvent être bien plus efficaces, notamment à la posologie de 25 mg/Kg/jour pendant 4 jours où l'efficacité est de 100% contre *Ankylostoma caninum* et *Uncinaria stenocephala* (9).

Cependant à la posologie de 30 mg/Kg/jour sur 3 jours, 50% des chiens traités ont montré des signes d'intolérance (120).

Nous pourrions retenir la posologie de **25 mg/Kg/jour pendant 4 jours** contre les ankylostomes chez le **chien** tout en sachant que le parbendazole peut montrer des signes de toxicité aiguë et qu'il n'est plus commercialisé en France pour des raisons de tératogénicité.

Nous ne disposons pas de publication chez le chat.

- **Le thiabendazole**

**(Annexe AA : tableaux 36 et 37)**

En ce qui concerne le thiabendazole, peu de publications peuvent nous éclairer quant à son utilisation.

Il semble qu'une administration unique soit peu efficace (86, 122) et parfois mal tolérée (106) chez le chien.

Certains auteurs obtiennent de bons résultats avec une posologie de 20 mg/Kg/semaine pendant 6 semaines voire une efficacité de 100% avec une posologie de 50 à 60 mg/Kg/jour pendant 3 jours sur les ankylostomes du chien (110).

Il faut tout de même remarquer le peu de renseignements concernant cette expérimentation.

Contre *Ankylostoma tubaeforme*, une seule publication relate la très bonne efficacité du thiabendazole (100%) à une posologie de 125 mg/Kg/jour pendant 3 jours (84).

Notons que cette molécule ne dispose pas d'AMM pour le chien et le chat.

Nous pourrions retenir avec de **sérieuses réserves** la posologie de **50 à 60 mg/Kg/jour pendant 3 jours contre les ankylostomes du chien** et celle de **125 mg/Kg/jour pendant 3 jours contre *Ankylostoma tubaeforme* chez le chat**.

## 2. CONCLUSION: EFFICACITE COMPAREE DES BENZIMIDAZOLES SUR LES ANKYLOSTOMES ADULTES

L'analyse des résultats montre que les schémas thérapeutiques conseillés par les fabricants sont très efficaces contre les ankylostomes adultes chez les carnivores domestiques.

Il semble qu'il faille traiter sur plusieurs jours pour obtenir une efficacité satisfaisante et ce qu'elle que soit la molécule.

Nous pouvons cependant dégager quelques schémas thérapeutiques différents des protocoles des fabricants ainsi que quelques remarques:

- l'albendazole, n'ayant pas d'AMM, peut s'utiliser efficacement sur 3 jours chez le chien à 15 mg/Kg/j.
- le fébantel, utilisé seul, s'avère être très performant chez le chien et le chat.
- Le fenbendazole peut être employé aussi à une posologie plus contraignante mais moins coûteuse (que le protocole du fabricant) de 20 mg/Kg/j pendant 5 jours chez le chien. Il est utilisable aussi chez le chat, bien qu'il n'ait pas d'AMM, à la posologie de 25 à 50 mg/Kg/j durant 3 jours et à 75 mg/kg/j pendant 2 jours chez le chat adulte seulement.
- Le mébendazole ne peut s'utiliser que 3 jours chez le chat alors qu'un traitement chez le chien doit être obligatoirement de 5 jours (3 jours pour les ascaris) à la posologie du fabricant.
- L'efficacité de l'oxibendazole utilisé seul et en 1 seule prise n'est valable que pour *Ankylostoma caninum*. Qu'en est-il pour *Uncinaria stenocephala* et *Ankylostoma tubaeforme*?
- L'oxfendazole semble être très performant chez le chien et le chat, même à une posologie inférieure à celle du fabricant.
- Le parbendazole et le thiabendazole peuvent être très efficaces utilisés pendant plusieurs jours mais aussi produire des effets secondaires indésirables. C'est pourquoi ils n'ont pas d'AMM.
- Enfin le cambendazole est très décevant.

En conclusion, il faut reconnaître qu'apparemment il n'y a pas de différence significative quant à l'efficacité des différents benzimidazoles sur les ankylostomes adultes lorsqu'ils sont utilisés selon les recommandations des dossiers d'AMM .

## **B. ANALYSE DE L'ACTIVITE DE CHAQUE BENZIMIDAZOLE SUR LES LARVES D'ANKYLOSTOMES EN MIGRATION**

Il faut convenir que lorsque nous parlons d'activité sur les larves en migration, cela concerne un stade larvaire précoce (L<sub>3</sub>) véritablement en migration par moment.

Nous ne pouvons pas affirmer qu'une molécule active sur des formes larvaires tardives à localisation identique aux formes adultes puisse l'être sur une forme précoce en migration ou somatique dont la localisation peut être radicalement différente (poumons, foie, cerveau, utérus, mamelles,...).

La forme larvaire précoce et infestante est donc le facteur limitant de l'activité des benzimidazoles sur les larves en migration du fait que cette activité est dépendante de la résorption intestinale du vermifuge.

### **1. PRESENTATION DES RESULTATS DES DIFFERENTES MOLECULES**

- **L'albendazole**

**(Annexe A : tableau 7 et Annexe B : tableau 8)**

Peu de publications évoquent l'efficacité de l'albendazole sur les larves en migration:

Sur les stades larvaires précoces d' *Ankylostoma caninum* et *Uncinaria stenocephala*, une très bonne efficacité semble obtenue à la posologie de 100 à 150 mg/Kg/j pendant 3 jours (65).

Une posologie de 15 jusqu'à 50 mg/kg/j sur 3 jours semble avoir une très bonne efficacité sur les stades larvaires tardifs d' *Ankylostoma caninum* (L<sub>4</sub>, tube digestif) (86, 129, 9).

En raison de l'absence d'AMM chez les carnivores domestiques, nous ne retiendrons pas cette molécule comme une molécule de choix dans le traitement des larves en migration d'ankylostomes chez le chien; Cependant, il faut rappeler que cette molécule est active contre ces dernières à une posologie de 100 mg/Kg/j pendant 3 jours (65).

- **Le cambendazole, le parabendazole et le thiabendazole**

**(Annexe B : tableau 9, Annexe Z : tableau 35, Annexe AA : tableaux 36 et 37)**

Aucune publication ne nous permet de retenir ces molécules dans le traitement des larves en migration des ankylostomes chez le chien et le chat.



- **Le fébantel**

**(Annexes C à G : tableaux 10, 11, 12, 13, 14, 15)**

Aucune publication n'évoque l'efficacité du fébantel sur les stades larvaires précoces, cependant il semble intéressant de l'évoquer pour des stades larvaires tardifs tout en sachant qu'il est la prodrogue du fenbendazole et de l'oxfendazole qui, elles, ont une efficacité certaine sur ces stades larvaires précoces.

Chez le chien, une posologie minimale de **10 mg/Kg/j sur 3 jours** semble être requise pour 100% d'efficacité sur les stades larvaires tardifs d' **Ankylostoma caninum** (tube digestif) (43, 119, 85, 88, 110, 106) alors qu'il suffirait seulement de **5 mg/Kg/j sur 3 jours** pour celles d' **Uncinaria stenocephala** (31).

Associé à d'autres molécules comme le praziquantel et le pyrantel, une posologie plus faible n'apporte pas de meilleure efficacité.

Chez le chat, une posologie de **10 mg/Kg/j sur 3 jours** apporte une efficacité de 98,6% sur les stades larvaires tardifs d'**Ankylostoma tubaeforme** (tube digestif) (143).

- **Le fenbendazole**

**(Annexes H à P : tableaux 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24)**

Le fenbendazole semble donner des résultats intéressants:

- dès 50mg/Kg/j pendant 3 jours, une bonne efficacité est constatée sur les larves en migration d'*Ankylostoma caninum* (144).
- on peut noter aussi une efficacité de 100% à une posologie de 100 mg/Kg en une seule prise pour les stades larvaires précoces d'*Ankylostoma caninum* et d'*Uncinaria stenocephala* (95, 104).
- la posologie de 20 mg/Kg/j sur 5 jours semble très intéressante aussi puisque qu'elle assure une bonne efficacité sur *Ankylostoma caninum* et une efficacité de 100% sur *Uncinaria stenocephala* (58).
- chez le chat, il en est de même: la posologie de 50 mg/Kg/j sur 3 jours ainsi que celle de 100 mg/Kg en une seule prise permet d'obtenir une efficacité de 90 à 100 % sur les stades larvaires en migration d'*Ankylostoma tubaeforme* (104, 117, 107, 144). Une efficacité de 100% est même obtenue sur les formes larvaires en migration d'*Ankylostoma tubaeforme* lors des essais de Marie LARCHER (72<sub>bis</sub>) à la posologie de 50 mg/Kg/j pendant 3 jours chez le chaton et de 75 mg/Kg/j pendant 2 jours chez le chat adulte.

Ainsi nous pourrions retenir contre les larves en migration des **ankylostomes du chien** la posologie de **50 mg/Kg/j pendant 3 jours** et **100 mg/Kg en une prise unique**.

Pour le chat, nous pourrions retenir **50 mg/Kg/j pendant 3 jours chez le chaton** et **75 mg/Kg/j pendant 2 jours chez l'adulte**.

Remarque: le fenbendazole ne possède pas d'AMM pour le chat en France.

- **Le flubendazole**

**(Annexe Q : tableau 25 et Annexe R : tableau 26)**

L'efficacité du flubendazole est discutée sur les larves en migration.

En effet une efficacité de 100% a été constatée sur des formes tardives d'*Ankylostoma caninum* à une posologie de 20 à 30 mg/Kg/j sur 3 jours (90) mais aucune publication ne permet de retenir cette molécule contre *Uncinaria stenocephala* et *Ankylostoma tubaeforme*.

C'est pourquoi, nous ne retiendrons pas le flubendazole comme molécule efficace sur les formes larvaires en migration des ankylostomes chez le chien et le chat.

- **Le mébendazole**

**(Annexes S à V : tableaux 27, 28, 29, 30)**

Le mébendazole semble avoir une très bonne efficacité sur les formes larvaires (seulement tardives, tube digestif) d'*Ankylostoma caninum* dès la posologie de 10 à 15 mg/Kg en une prise unique (27) ; Elle est de 100% à la posologie de 22 à 40 mg/Kg/j pendant 3 jours contre *Ankylostoma caninum* et *Uncinaria stenocephala* (stade larvaire non précisé) (9, 54).

Chez le chat, le mébendazole possède une très bonne efficacité sur les formes larvaires tardives d'*Ankylostoma tubaeforme* à la posologie de 22 mg/Kg/j pendant 3 jours (17, 79, 9).

Faute d'études plus précises sur les stades larvaires concernés, nous ne pouvons retenir le mébendazole comme molécule de choix dans le traitement contre les formes larvaires en migration (stades précoces) chez le chien et le chat.

- **L'oxfendazole**

**(Annexe W : tableau 31 et Annexe X : tableau 32)**

Peu de publications existent quant à son éventuelle efficacité sur les larves en migration.

Chez le chien, les posologies de 10 mg/Kg/j pendant 3 et 5 jours ainsi que celle de 100 mg/Kg/J pendant 2 jours semblent avoir une très bonne efficacité sur les larves en migration (97, 66, 65). On peut cependant regretter le manque d'information concernant les stades larvaires visés.

Nous n'avons pas trouvé de publication concernant l'efficacité de l'oxfendazole contre les formes larvaires en migration d'*Ankylostoma tubaeforme*.

Nous pouvons retenir tout de même cette molécule avec des réserves sur son efficacité contre les stades larvaires précoces des ankylostomes du **chien** à ces posologies: **10 mg/Kg/j pendant 3 à 5 jours et 100 mg/Kg pendant 2 jours.**

- **L'oxibendazole**

**(Annexe X : tableau 33 et Annexe Y : tableau 34)**

Cette molécule ne présente d'efficacité importante (100%) que sur des formes larvaires tardives (tube digestif) d'*Ankylostoma caninum* à la posologie de 10 mg/Kg/j pendant 5 jours (114).

Nous ne retiendrons pas cette molécule comme étant efficace sur les larves en migration d'ankylostomes du chien et du chat.

## **2. CONCLUSION: EFFICACITE COMPAREE DES BENZIMIDAZOLES SUR LES STADES LARVAIRES D'ANKYLOSTOMES EN MIGRATION**

L'analyse des résultats montre la grande efficacité du fenbendazole sur les stades larvaires en migration des ankylostomes chez le chien et le chat à la posologie de 50 mg/Kg/j pendant 3 jours (recommandations du fabricant, pas d'AMM pour le chat). Il faut noter qu'il est possible tout aussi efficacement de l'utiliser à la posologie de 100 mg/Kg en une seule prise et de 75 mg/Kg/j durant 2 jours chez le chat adulte uniquement.

L'oxfendazole donne de bons résultats à la posologie recommandée par le fabricant (11,3 mg/Kg/j pendant 3 jours) sur les ankylostomes du chien mais nous disposons de peu d'informations sur les stades larvaires visés.

Une posologie de 100 mg/Kg/j pendant 2 jours est aussi efficacement possible.

L'albendazole semble, lui aussi, très efficace sur les stades larvaires en migration des ankylostomes chez le chien mais ne possède pas d'AMM pour les carnivores domestiques. Il pourra être utilisé à la posologie de 100 mg/Kg/j pendant 3 jours.

Il est intéressant de noter que le fenbendazole, l'oxfendazole et l'albendazole ont une efficacité similaire lorsqu'ils sont utilisés à la posologie de 100 mg/Kg/j pendant 2 ou 3 jours chez le chien (65).

D'autres molécules ayant une AMM pour les carnivores domestiques comme le fébantel, le flubendazole, le mébendazole et l'oxibendazole semblent parfois actives sur des stades larvaires tardifs (tube digestif) mais nous manquons d'étude pour montrer une efficacité réelle sur les stades larvaires précoces.

Le cambendazole, le parbendazole et le thiabendazole ne présente aucun intérêt dans ce traitement particulier.

La plupart des études ne concerne que le chien.

Chez le chat, nous pourrions extrapoler les résultats obtenus pour *Ankylostoma caninum* tout en sachant que la tolérance sera moins bonne.

Aucune molécule ayant une AMM pour les chats semble intéressante dans le traitement des larves en migration.

Hors AMM, il faudra retenir la très bonne efficacité et tolérance du fenbendazole à la posologie identique à celle du chien et la probable bonne efficacité de l'oxfendazole dont nous ignorons les effets secondaires chez le chat à une posologie supérieure à 10 mg/Kg/j.

**Nous pourrions retenir finalement le fenbendazole comme molécule de choix dans le traitement des larves en migration des ankylostomes chez le chien et le chat à la posologie de 50 mg/Kg/j pendant 3 jours.**

## C. ANALYSE DE L'ACTIVITE DE CHAQUE BENZIMIDAZOLE SUR LES LARVES D'ANKYLOSTOMES EN HYPOBIOSE

### 1. PRESENTATION DES RESULTATS DES DIFFERENTES MOLECULES

- Le flubendazole, le mébendazole et l'oxibendazole

(Annexes Q à V : tableaux 25, 26, 27, 28, 29, 30 , Annexe X : tableau 33 et Annexe Y : tableau 34)

Ces trois molécules font l'objet de peu de publications mais il en ressort que leur utilisation dans le traitement des ankylostomidoses contre les larves somatiques est **inefficace** même à des posologies d'environ 100 mg/Kg/j durant plus d'un mois (13, 10, 11, 65, 144).

- L'albendazole

(Annexe A : tableau 7 et Annexe B : tableau 8)

L'administration de cette molécule durant la gestation donne de très bons résultats dans le traitement contre les larves somatiques d'*Ankylostoma caninum*.

Son efficacité est de l'ordre de **100%** sur les mères et les chiots avec une posologie de **100 mg/Kg/j pendant 32 jours** (du 32<sup>ème</sup> jour de gestation jusqu'à la mise bas) (13, 10, 11, 126, 65).

Il faut cependant émettre des **réserves** car l'albendazole, à cette posologie et cette durée d'administration, peut entraîner des effets secondaires indésirables comme ont pu le constater BOSSE et STOYE sur certains chiots à la naissance (13, 10, 11) :

- baisse de poids des chiots issus de mères traitées
- fentes palatines
- mortalité néonatale

Remarque: nous pouvons noter aussi la très bonne efficacité de cette molécule à la posologie de **100 à 150 mg/Kg/j pendant 3 jours** sur les larves somatiques d'*Ankylostoma caninum* selon les expériences de LLOYD et SOULSBY en 1983 (65).

Même si cette molécule reste intéressante du fait de son efficacité sur les larves somatiques d'*Ankylostoma caninum*, **nous ne pouvons la retenir comme molécule de choix dans ce traitement car elle présente une certaine toxicité potentielle**, ne possède pas d'AMM chez le chien et le chat et qu'aucune publication ne permet de conclure quant à son efficacité possible sur *Ankylostoma tubaeforme* et *Uncinaria stenocephala* (migrations somatiques peu probables).

- **L'oxfendazole**

**(Annexe W : tableau 31 et Annexe X : tableau 32)**

Cette molécule présente selon les publications une efficacité excellente sur les larves somatiques d'*Ankylostoma caninum* (supérieure à celle obtenue sur *Toxocara canis*).

L'efficacité est de **100%** sur les mères et les chiots à la posologie de **100 mg/Kg/j** (9 fois la dose thérapeutique) **durant 32 jours** (du 30<sup>ème</sup> jour de gestation jusqu'à la mise bas) (13, 10, 11, 126, 65).

Il faut noter cependant que ces publications ne permettent de quantifier exactement l'efficacité de cette molécule sur les larves somatiques (en hypobiose réellement). L'efficacité ainsi obtenue l'est peut être, en partie, grâce à l'efficacité du vermifuge sur une larve réactivée (levée d'hypobiose)?

De plus, quelques **effets secondaires** indésirables ont été constatés sur des chiots à la naissance issus de mères traitées:

- réduction du poids à la naissance
- palatoschisis

Nous pouvons regretter l'absence d'étude menée à la dose thérapeutique (11,3mg/Kg) durant la gestation et sur une durée équivalente quant à l'efficacité de l'oxfendazole sur les larves somatiques d'*Ankylostoma caninum*.

- **Le fenbendazole**

**(Annexes H à P : tableaux 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 et 24)**

Les travaux de LLOYD et SOULSBY (144) et STOYE *et al* (127) sont pour le fenbendazole très intéressants car ils mettent en évidence une action larvicide sur les larves en hypobiose d'*Ankylostoma caninum*.

Avec une posologie de **150 mg/Kg/j pendant 3 jours**, une très bonne efficacité est obtenue (144) et une posologie de 100 mg/Kg/j pendant plus de 20 jours permet une efficacité de 100% sur les mères et les chiots (127).

Le rapport entre efficacité et durée du traitement est difficile à expliquer entre les deux publications mais elles révèlent quoi qu'il en soit que le fenbendazole est une molécule **vraiment active sur les larves en hypobiose**.

Nous pouvons cependant regretter que le protocole de LLOYD et SOULSBY n'ait pas été approfondi par d'autres auteurs car il représente une voie intéressante dans le traitement contre les larves enkystées.

Les autres travaux relatés dans les diverses publications consistent en l'administration de fenbendazole sur une période plus ou moins longue au cours de la gestation.

Selon les auteurs, l'administration débute entre le 30<sup>ème</sup> et le 50<sup>ème</sup> jour de gestation pour se terminer de la mise bas au 18<sup>ème</sup> jour de lactation.

Cependant certains auteurs sont bien conscients que leur protocole est actif sur des larves sorties d'hypobiose (à partir du 42<sup>ème</sup> jour de gestation environ) ; Il en résulte qu'une différence d'activité et donc d'efficacité de la molécule sur des larves réellement enkystées ou en sortie d'hypobiose ne peut pas être mise en évidence.

La durée minimale de traitement semble être de 19 jours (127).

L'efficacité varie selon la durée du traitement, elle est de 97% chez les chiots à la posologie de 100 mg/Kg/j pendant 19 jours et de 100% à la même posologie pendant 22 ou 35 jours (10, 11, 13, 127).

Ceci nous montre **l'importance de la durée du traitement**, plus encore que la dose administrée.

Cela se confirme avec les travaux de DÜWELL et STRASSER qui obtiennent une efficacité de 100% au rythme de 50 mg/Kg/j pendant 30 à 36 jours (40) et de DÜWELL en 1983 qui obtient 100% d'efficacité sur des chiots avec des mères traitées au rythme de 25 mg/Kg/j (demi-dose thérapeutique) pendant 25 jours environ (du 40<sup>ème</sup> jour de gestation jusqu'au 2<sup>ème</sup> jour après la mise bas) (39).

En ce qui concerne la **période de traitement**, nous pouvons mettre en évidence des différences significatives :

- STOYE *et al* montrent qu'à la même posologie une différence d'efficacité est obtenue entre un traitement du 20 au 39<sup>ème</sup> jour de gestation (97% chez le chiot) et du 40<sup>ème</sup> jusqu'à la mise bas (100% chez le chiot) (127)
- BURKE et ROBERSON en 1983, montrent une différence d'efficacité énorme entre un traitement établi du 40<sup>ème</sup> jour jusqu'à la mise bas (88,2% chez le chiot) et celui administré à la même posologie (50 mg/Kg/j) du 40<sup>ème</sup> jour de gestation jusqu'au 14<sup>ème</sup> jour de lactation (98,5% chez le chiot) (22).
- DÜWEL et STRASSER montrent de la même façon qu'il est intéressant de traiter à partir du 40<sup>ème</sup> jour de gestation jusqu'au 14<sup>ème</sup> jour après le part (40).

**Plus encore que la durée du traitement, il semble qu'il soit judicieux et efficace de commencer à traiter assez tôt au cours de la gestation (30 au 40<sup>ème</sup> jour) jusqu'à une période dépassant le part (du 2<sup>ème</sup> au 18<sup>ème</sup> jour de lactation) (13, 10, 11, 40, 39, 22, 131, 83, 144).**

Nous pourrions donc retenir pour le fenbendazole les posologies suivantes lors de traitement contre les larves somatiques d'*Ankylostoma caninum*:

- **150 mg/Kg/j pendant 3 jours** (144)
- 100 mg/Kg/j pendant 32 jours (13, 10, 11)
- 100 mg/Kg/j pendant 19 à 22 jours (127)
- 50 mg/Kg/j pendant 30 à 40 jours (40, 22)
- **25 mg/Kg/j pendant 25 jours** ( du 40<sup>ème</sup> jour de gestation jusqu'au 2<sup>ème</sup> jour *post-partum*) (39).

- **Les autres molécules**

**(Annexes B à G : tableaux 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, Annexe Z :tableau 35 et Annexe AA : tableaux 36 et 37)**

Aucune publication ne permet de nous éclairer sur l'efficacité du cambendazole, du fébantel, du parbendazole et du thiabendazole sur les larves somatiques d'*Ankylostoma caninum*.

## **2. CONCLUSION: EFFICACITE COMPAREE DES BENZIMIDAZOLES SUR LES LARVES D'ANKYLOSTOMES EN HYPOBIOSE**

Tous les résultats obtenus le sont pour les larves d'*Ankylostoma caninum* chez le chien.

**Seuls l'albendazole, l'oxfendazole et le fenbendazole sont efficaces** ; Le mébendazole, le flubendazole et l'oxibendazole s'avèrent être médiocres (13, 10, 11, 126, 65).

Le **fenbendazole** (2 fois la dose thérapeutique), **l'Oxfendazole** (9 fois la dose thérapeutique) et **l'albendazole** (7 fois la dose thérapeutique) ont une **efficacité excellente équivalente** chez la mère et le chiot à la dose de **100 mg/Kg/j pendant plus d'1 mois** mais **seul le fenbendazole ne présente aucune toxicité** (13, 10, 11, 126, 65).

L'expérience de DÜWEL (39) montre que sur une longue période de traitement, il est possible tout en restant aussi efficace de diminuer les doses journalières de vermifuge administré (**25 mg/Kg/j pendant 25 jours de fenbendazole**): ce qui est intéressant dans la mesure où l'on peut s'affranchir de l'effet tératogène éventuel d'une molécule (albendazole, oxfendazole à 100 mg/Kg/j pendant 1 mois environ par exemple).

Remarque: il serait intéressant de pouvoir déterminer la dose journalière minimale efficace.



La confrontation des publications montre que pour lutter contre les larves en hypobiose, le schéma thérapeutique associant dose journalière administrée et durée du traitement, tout en s'affranchissant des risques de toxicité, n'est pas bien déterminé.

**Il faudrait commencer le traitement vers le 30 à 40<sup>ème</sup> jour de gestation** avec une posologie possible sans risque à demi-dose thérapeutique (pour le fenbendazole) pendant environ 1 mois. Ce qui montre que le réveil des larves somatiques n'est pas synchrone.

Remarque: dans ce cas ci, il serait intéressant de pouvoir déterminer la durée minimale de traitement efficace.

L'expérience de LLOYD et SOULSBY en 1983 semble montrer cependant un bon compromis car **l'efficacité est excellente** sur les larves somatiques d'*Ankylostoma caninum* avec du **fenbendazole ou de l'albendazole à la posologie de 150 mg/Kg/j pendant 3 jours** (144).

Il est regrettable que nous ne puissions disposer de plus de publications.

Les publications font aussi défaut concernant l'activité du fébantel sur les larves d'ankylostomes en hypobiose.

En effet cette molécule serait intéressante dans la mesure où elle est la prodrogue du fenbendazole et de l'oxfendazole.

Etant donné que les prodrogues sont absorbées généralement de façon plus importante que leurs métabolites (cycle entéro-hépatique des prodrogues), on peut espérer, en administrant du fébantel, obtenir une concentration plasmatique supérieure en fenbendazole et oxfendazole que si ces métabolites du fébantel étaient administrés en tant que composé parental.

L'effet larvicide d'une molécule étant fonction de sa concentration plasmatique et de sa durée d'action, on peut supposer que le fébantel possède de grandes potentialités larvicides.

En ce qui concerne ***Ankylostoma tubaeforme***, nous disposons de peu de publication.

On peut supposer que globalement les molécules citées ci dessus produisent le **même effet** avec des **réserves** concernant la possible survenue **d'effets secondaires** plus importants chez le chat que chez le chien avec les benzimidazoles.

En effet SCHMID ET DÜWEL (117) ont constaté des neutropénies transitoires sur des chats traités avec du fenbendazole, pourtant peu toxique chez le chien, à la posologie de 150 mg/Kg/j pendant 3 jours (protocole de LLOYD et SOULSBY).

Il faut tout de même noter la bonne efficacité du fenbendazole sur les larves (somatiques?) d'*Ankylostoma tubaeforme* aux posologies de 100 mg/Kg en une prise (104), de 50 mg/Kg/j pendant 3 jours (72<sub>bis</sub>, 117, 107) et de 75 mg/Kg/j pendant 2 jours chez le chat adulte (72<sub>bis</sub>).

La proposition d'un schéma de vermifugation sera alors nécessaire car il faudra traiter un animal infesté, satisfaire les désirs des propriétaires, prévenir toute pathologie induite directement ou indirectement par le parasitisme, diminuer les pertes économiques dans les élevages, augmenter les performances de chiens d'élevage ou de travail et enfin diminuer ou éliminer le risque de transmission parasitaire à l'Homme (zoonose) (65).

### **III. PROPOSITION D'UN SCHEMA DE VERMIFUGATION ET INTERET DES BENZIMIDAZOLES**

#### **A. SCHEMA DE VERMIFUGATION CONTRE ANKYLOSTOMA CANINUM**

##### **1. SUR DES CHIENS ADULTES NON REPRODUCTEURS**

La lutte se fera seulement contre les vers adultes (les larves somatiques étant perdues) par l'utilisation de benzimidazoles recommandés précédemment.

Nous pouvons noter que certaines molécules ne possédant pas d'AMM pour les petits carnivores domestiques peuvent être employées activement: c'est le cas notamment de l'albendazole et du parabendazole chez le chien.

L'utilisation de ces molécules se fera sur une période en règle générale de 3 à 5 jours et la fréquence du traitement dépendra du risque de réinfestation.

##### **2. SUR DES CHIOTS ET DES CHIENNES REPRODUCTRICES**

- **Dans le cadre familial**

Etant donné qu'un réveil des larves est possible pendant le dioestrus, il conviendrait de vermifuger les femelles cyclées non reproductrices à la fin de chaque période de chaleurs, c'est à dire 2 fois par an en moyenne.

Cette vermifugation devrait en principe s'effectuer 9 semaines après l'œstrus compte tenu de la période prépatente du parasite et de la levée d'hypobiose des larves somatiques, selon les résultats d'expériences menées sur des femelles gravides.

Là aussi, nous lutterons uniquement contre les vers adultes par l'intermédiaire d'une molécule citée précédemment.

Pour un chiot, dont nous ne connaissons pas le passé sanitaire, acheté par une famille, en général vers l'âge de 2 mois où la période prépatente du parasite est de 12 à 20 jours (infestation transplacentaire, mammaire ou essentiellement *per os* avec migration pneumo-trachéo-entérale), nous pourrions :

- soit traiter le chiot tous les 15 jours à l'aide d'un benzimidazole non actif sur les larves jusqu'à l'âge de 3 mois puis 1 fois toutes les 3 semaines jusqu'à l'âge de 6 mois puis un traitement selon le mode de vie de l'animal relaté plus haut,
- soit traiter le chiot à l'aide d'un benzimidazole actif sur les larves en migration. Pour ce fait, il sera judicieux de recourir 2 fois consécutivement et à 15 jours d'intervalle au fenbendazole à la posologie du fabricant (50 mg/Kg/j pendant 3 jours) puis de traiter à l'aide d'un benzimidazole actif sur les parasites adultes toutes les 3 semaines maximum (par souci d'efficacité) jusqu'à l'âge de 6 mois puis en fonction de son mode de vie (voir précédemment).

- **Dans le cadre de l'élevage**

Pour les chiennes en période de reproduction, il faut lutter contre les larves L<sub>3</sub> somatiques chez la mère car ce sont elles qui sont transmises aux chiots, notamment par voie transplacentaire.

Pour cela il nous paraît conseillé de traiter avec du fenbendazole.

Plusieurs schémas sont possible mais deux apparaissent très intéressants :

- **150 mg/kg/j pendant 3 jours**
- **25 mg/Kg/j pendant 25 jours à partir du 40<sup>ème</sup> jour de gestation jusqu'au 2<sup>ème</sup> jour *post-partum***

Le premier schéma réalise un très bon compromis entre efficacité, facilité d'emploi et incidence financière mais étant donné les risques d'embryotoxicité, il faudra éviter les périodes sensibles et donc traiter selon ce protocole avant la mise à la reproduction (fin d'un œstrus) et à partir du 40<sup>ème</sup> jour de gestation.

Le second schéma est plus contraignant et coûteux mais plus fiable.

Les chiots seront ensuite traités à l'âge de 15 jours par souci d'efficacité avec du fenbendazole à la dose normale (50 mg/Kg/j pendant 3 jours ou 20 mg/Kg/j pendant 5 jours) ainsi que la mère si le premier schéma a été appliqué.

Ce traitement des chiots permettra d'éliminer les vers adultes ayant échappé, à l'état larvaire, aux traitements de la mère en gestation ainsi que les larves en migration.

A partir de ces traitements, nous pouvons penser que l'incidence d'*Ankylostoma caninum* sera suffisamment diminuée pour se permettre de vermifuger plus

occasionnellement les chiots (toutes les 3 semaines maximum avec une grosse marge de sécurité et d'efficacité) avec un benzimidazole quelconque.

## **B. SCHEMA DE VERMIFUGATION CONTRE ANKYLOSTOMA TUBAEFORME**

### **1. DANS LE CADRE FAMILIAL**

- **Sur des chats adultes non reproducteurs**

C'est le cas principal dans la mesure où la plupart des chats mâles et femelles sont stérilisés.

La lutte se fera seulement contre les vers adultes par l'utilisation de benzimidazoles recommandés précédemment.

Nous pouvons noter que certaines molécules ne possédant pas d'AMM pour les petits carnivores domestiques peuvent être employées activement : c'est le cas notamment du fenbendazole, du fébantel et de l'oxfendazole chez le chat.

Le fenbendazole pourra être employé à la dose de 25 à 50 mg/Kg/jour pendant 3 jours.

L'utilisation de ces molécules se fera sur une période en règle générale de 3 à 5 jours et la fréquence de traitement dépendra du risque de réinfestation.

- **Sur des chatons**

Sur un chaton dont le statut sanitaire est inconnu, une vermifugation à l'aide d'un benzimidazole actif sur les formes adultes pourra être entreprise tous les 15 jours jusqu'à l'âge de 3 mois puis tous les mois jusqu'à l'âge de 6 mois puis en fonction de son mode de vie futur.

Un traitement actif sur les larves en migration pourra être réalisé de la même façon que contre *Ankylostoma caninum* à l'aide du **fenbendazole** compte tenu de sa très faible toxicité et de son activité larvicide certaine, même si elle ne possède pas d'AMM pour le chat à la dose de **50 mg/Kg/jour pendant 3 jours**. Dans ce cas deux traitements à 15 jours d'intervalle pourront être envisagés jusqu'à l'âge de 3 mois puis un traitement mensuel jusqu'à l'âge de 6 mois à l'aide d'un benzimidazole quelconque puis des traitements en fonction de son mode de vie futur.

L'utilisation du fébantel (hors AMM) à la place du fenbendazole pourra être envisagée, car, en tant que prodrogue du fenbendazole, il devrait normalement être actif contre les larves en migration. Nous proposerons la posologie de 10 mg/Kg/j pendant 3 jours.

## 2. DANS LE CADRE DE L'ELEVAGE

Rappelons qu'il n'existe pas à priori de transmission transplacentaire d '*Ankylostoma tubaeforme* aux chatons, seule la voie transmammaire interviendrait en période néonatale.

Il est possible tout de même d'envisager un traitement contre les **larves en hypobiose** présente chez la mère notamment avant la mise à la reproduction ou en fin de gestation et tout début de lactation.

Seul le **fenbendazole** apparaît efficace à la posologie de **150 mg/Kg/j pendant 3 jours** mais il ne possède pas d'AMM pour le chat et des neutropénies transitoires ont été observées par SCHMID et DÜWEL à cette posologie (117).

L'autre stratégie consiste à lutter contre les **larves en migration** présentes chez le chaton.

Il est possible d'utiliser encore le **fenbendazole** à la posologie de **50 mg/Kg/j pendant 3 jours** deux fois à 15 jours d'intervalle bien qu'il n'ait pas d'AMM pour le chat.

Le fébantel peut lui aussi être utilisé hors AMM à la posologie de 10 mg/Kg/j pendant 3 jours (deux fois à 15 jours d'intervalle) tout en sachant que son activité sur les larves en migration n'est pas bien démontrée mais fortement probable.

Une vermifugation mensuelle avec un benzimidazole quelconque est ensuite envisagé jusqu'à l'âge de 6 mois puis en fonction du mode de vie futur.

Il ne faut pas oublier de traiter la mère durant la lactation à l'aide d'une molécule larvicide et ce, jusqu'au sevrage. Par exemple, il sera possible d'utiliser le fenbendazole à la posologie de 75 mg/Kg/j pendant 2 jours.

La deuxième stratégie sera plutôt conseillée car moins risquée d'un point de vue toxicologique.

### C. SCHEMA DE VERMIFUGATION CONTRE *UNCINARIA STENOCEPHALA*

*Uncinaria stenocephala* est un parasite qui pose beaucoup moins de problème qu'*Ankylostoma caninum* dans la mesure où il ne se transmet pas par voie transplacentaire et peu ou pas par voie colostrale et/ou galactogène.

Un traitement adapté contre *Ankylostoma caninum* le sera par conséquent contre *Uncinaria stenocephala*.

Nous pourrons recommander aussi un traitement à l'aide d'un benzimidazole quelconque actif contre les formes adultes dont la fréquence dépendra du risque de réinfestation.

## **D. INTERET DES BENZIMIDAZOLES DANS LES ANKYLOSTOMIDOSES**

Les benzimidazoles en tant que molécules anthelminthiques à large spectre sont intéressantes à plusieurs titres.

### **1. INTERET DANS LE TRAITEMENT SPECIFIQUE DES ANKYLOSTOMIDOSES**

L'utilisation des benzimidazoles devra se réaliser lors de toute suspicion clinique ou confirmation d'ankylostomidose.

Elle se verra associée à un traitement symptomatique, en particulier, antianémique pour *Ankylostoma caninum* et/ou *Ankylostoma tubaeforme* et antidiarrhéique pour *Ankylostoma caninum*, *Ankylostoma tubaeforme* et/ou *Uncinaria stenocephala* (23).

### **2. INTERET DANS LA PROPHYLAXIE DES ANKYLOSTOMIDOSES**

En tant que mesure offensive prophylactique, nous pouvons proposer :

- le traitement systématique des chiennes gestantes dans le but de détruire les larves somatiques et ainsi éviter toute transmission par voie colostrale et/ou galactogène et/ou toute transmission transplacentaire (23).
- en zone d'enzootie, le traitement systématique des chiots dont les modalités sont fixées antérieurement.

## CONCLUSION

Cette étude bibliographique a montré la quasi égalité des benzimidazoles concernant leur efficacité sur les ankylostomes adultes des petits carnivores domestiques, à la posologie recommandée par les fabricants et avec une administration pendant 3 à 5 jours selon la molécule concernée.

Il faut noter l'activité excellente sur les ankylostomes adultes de certaines molécules ne possédant pas d'AMM pour les chiens et chats: c'est le cas notamment de l'albendazole, du thiabendazole et du parabendazole.

L'activité larvicide des benzimidazoles sur les larves en migration des ankylostomes n'a été démontrée que pour trois molécules: le fenbendazole, l'albendazole et l'oxfendazole.

Seul le fenbendazole paraît pour le moment intéressant car c'est la seule molécule commercialisée chez le chien qui donne de bons résultats sur les larves en migration des ankylostomes des carnivores domestiques en toute sécurité.

L'activité sur les larves L<sub>3</sub> en hypobiose des ankylostomes n'a été démontrée que pour trois molécules: l'albendazole, l'oxfendazole et le fenbendazole.

Cependant les schémas d'administration mériteraient d'être plus approfondis.

Le fenbendazole, compte tenu de sa faible toxicité, apparaît à l'heure actuelle être la molécule de choix dans la lutte contre les larves en hypobiose des ankylostomes.

Il est regrettable que peu d'études aient été menées sur l'activité larvicide du fébantel car, en tant que prodrogue du fenbendazole et de l'oxfendazole, son activité est sans doute très intéressante.

C'est une molécule qui mérite de plus amples recherches.

Il apparaît important de souligner que le traitement spécifique contre les ankylostomes chez le chien et le chat ne présente que peu d'intérêt s'il n'est pas accompagné d'une recherche précise d'un éventuel polyparasitisme.

Suite au fait que plusieurs enquêtes ont montré qu'un pourcentage important (environ 40%) des chiens et chats parasités étaient polyinfestés, il conviendra d'adapter une vermifugation efficace contre les divers parasites (nématodes et cestodes) présents chez les petits carnivores domestiques.

Prévenir les infestations parasitaires des chiens et chats est très complexe car elles sont dues à de nombreuses voies d'infestations possibles.

Un chien ou un chat peut être infesté par un hôte paraténique, par le sol, l'eau, les aliments et même par leur mère durant la gestation ou la lactation.

L'utilisation des anthelminthiques n'est donc qu'une partie du "programme général" d'élimination des parasites. hygiène, contrôle des hôtes intermédiaires, alimentation saine, conditions de vie, santé, quarantaine jusqu'à vermifugation complète, décontamination de l'environnement et éducation du propriétaire sont autant de facteurs qui doivent être pris en compte dans un programme d'"éradication totale".





## **BIBLIOGRAPHIE:**

**- 1 – ABADIE, S.H ; WILLIAMS, J.C.**

Protective immunity against *Ancylostoma caninum* in dogs vaccinated with free-living soil nematodes. American journal of veterinary research, 1973, **34**, 1, 105-108

**- 2 – ARAUJO, F.R.de ; CROCCI, A.J ; RODRIGUES, R.G.C ; AVALHAES, J.da.S ; MIYOSHI, M.I ; SALGADO, F.P ; SILVA, M.A.da ; PEREIRA, M.L.**

Contamination of public squares of Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil, by eggs of *Toxocara* and *Ancylostoma* in dog faeces.

Revista da sociedade brasileira de medicina tropical, 1999, **32**, 5, 581-583

**- 3 – ARLE, B.K ; LOKHANDE, D.U ; NARWADE, V.E ; KAZI, J.H.**

Efficacy of fenbendazole and sodium disophenol against natural infection of *Ancylostoma caninum* in dogs.

Indian veterinary journal, 1992, **69**, 9, 831-833

**- 4 – ARMSTRONG, D.A ; MURPHY, J.S ; VOLKER, L.J.**

A diethylcarbamazine-oxibendazole preparation for prevention of canine heartworm and hookworm infections.

Canine practice, 1986, **13**, 6, 15, 17-20

**- 5 – ARTHUR, R.G ; COX D.D.**

Anthelmintic efficacy of febantel combined with praziquantel against *Ancylostoma tubaeforme*, *Toxocara cati*, and *Taenia taeniaeformis* in cats.

American journal of veterinary research, 1986, **47**, 9, 2041-2042

**- 6 – BAGHERWAL, R.K ; NANAVATI, S.**

Efficacy of fenbendazole against *Ancylostoma caninum* infection in domesticated puppies and dogs.

Indian Veterinary Journal. 1989, **66**: 5, 455-457

**- 7 – BARR, S.C ; BOWMAN, D.D ; HELLER, R.L.**

Efficacy of fenbendazole against giardiasis in dogs.

American-Journal-of-Veterinary-Research. 1994, **55**: 7, 988-990

**- 8 – BECK, A.A.H ; BECK, A.A ; BOELTER, R.**

The efficacy of (2-(4'-thiazolyl) benzimidazole) on canine ancylostomiasis.

Revista do centro de ciencias rurais, 1973, **3**, 1-4, 21-22

**- 9 – BOSSCHE, H VAN DEN ; ROCHETTE, F ; HORIG, C.**

Mebendazole and related anthelmintics.

Advances in pharmacology and chemotherapy, 1982, **19**, 67-128

**- 10- BOSSE, M.**

Effect of various benzimidazole carbamates on somatic larvae of *Ancylostoma caninum* and *Toxocara canis* in the bitch. 84 p

Thèse: Méd vét: Hannover, 1980

**- 11 – BOSSE, M.**

The action of various benzimidazole compounds on the somatic larvae of *Ancylostoma caninum* and *Toxocara canis*: investigations in mice and pregnant bitches.

Praktische tierarzt, 1980, **61**, 4, 331

**- 12 – BOSSE, M ; MANHARDT, J ; STOYE, M.**

Epizootiology and control of neonatal helminth infections in dogs.

Fortschritte der veterinarmedizin, Beihefte zum zentralblatt fur veterinarmedizin, 1980, **30**, 247-256

**- 13 – BOSSE, M ; STOYE, M.**

Effect of various benzimidazole carbamates on somatic larvae of *Ancylostoma caninum* and *Toxocara canis*. II. Pregnant bitches.

Zentralblatt für Veterinärmedizin, B, 1981, **28**, 4, 265-279

**- 14 – BOURDEAU, P ; CHERMETTE, R.**

Helminthoses digestives du chien dans la région Ile de France : bilan d'analyses coproscopiques.

Recueil de médecine vétérinaire, 1985, **161** (8/9), 643-647

**- 15 - BOWMAN, D.D.**

Hookworm parasites of dogs and cats

Compendium on continuing education for the practicing veterinarian, 1992, **14**, 5, 585-588, 590-595

**- 16 - BOWMAN, D.D.**

GEORGI's Parasitology for Veterinarians. 6<sup>th</sup> edition.

W.B. Saunders Company, 1995

**- 17 – BRADLEY, R.E ; PETERS, L.J.**

Mebendazole paste as an anthelmintic in random source research cats.

Laboratory animal science, 1982, **32**, 5, 523-524

**- 18 - BRICAIRE , P ; RICHARD, S ; FERTE, H ; MERCIER, A ; ROMAND, O ; GNESTA, J ; LECOUR, F.**

Apports et limites de l'examen coproscopique chez le chien. Intérêt dans le suivi du parasitisme digestif au sein d'un effectif canin important.

Bulletin mensuel de la société vétérinaire pratique de France, 1998, **82**, 9, 475-499

**- 19 – BURKE, T.M.**

Studies on prenatal and lactational transmission of *Toxocara canis* (Werner, 1782) Stiles, 1905 and *Ancylostoma caninum* (Ercolani, 1859) Hall, 1913 in the dog, *Canis familiaris*.

Dissertation abstracts international, B sciences and engineering. 1984, **45**, 6, 1696

**- 20 – BURKE, T.M ; ROBERSON, E.L.**

Critical studies of fenbendazole suspension (10%) against naturally occurring helminth infections in dogs.

American Journal of Veterinary Research, 1978, **39**, 11, 1799-1801

**- 21 – BURKE, T.M ; ROBERSON, E.L.**

Use of fenbendazole suspension (10%) against experimental infections of *Toxocara canis* and *Ancylostoma caninum* in beagle pups.

American Journal of Veterinary Research, 1979, **40**, 4, 552-554

**- 22 – BURKE, T.M ; ROBERSON, E.L.**

Fenbendazole treatment of pregnant bitches to reduce prenatal and lactogenic infections of *Toxocara canis* and *Ancylostoma caninum* in pups.

Journal of the American Veterinary Medical Association, 1983, **183**, 9, 987-990

**- 23 – BUSSIERAS, J ; CHERMETTE, R.**

Veterinary Parasitology, volume 3, Helminthology, 1988. 267p.

**- 24 - CALVETE, C ; LUCIENTES, J ; CASTILLO, JA ; ESTRADA, R ; GRACIA, MJ ; PERIBANEZ, MA ; FERRER, M.**

Gastrointestinal helminth parasites in stray cats from the mid-Ebro Valley, Spain.

Veterinary parasitology, 1998, **75**, 2-3, 235-240

**- 25 - CARDINI, G ; GRASSOTTI, G ; PAPINI, R ; VALLE, V.C.**

Anthelmintic activity and tolerance of a new micronized mebendazole pharmaceutical formulation (Lendue) for treating intestinal helminthoses in dogs and cats.

Veterinaria Cremona, 1997, **11**, 4, 125-131

- **26 – CHANDRASEKHARAN, K ; PYTHAL, C ; SUNDARAM, R.K ; PETER, C.T.**  
Efficacy of parbendazole against gastro-intestinal nematodes of domestic animals.  
Kerala journal of veterinary science, 1974, **5**, 1, 26-31
- **27 - CHANDRASEKHARAN, K ; RAMADAS, K ; CHEERAN, J.V ; PAILY, E.P.**  
A clinical note on the use of mebendazole against ancylostomiasis and toxocariasis in dogs.  
Kerala journal of veterinary science, 1979, **10**, 1, 159-162
- **28 – CHAUVE, C.M.**  
Les helminthoses digestives du chat.  
Pratique médicale et chirurgicale de l'animal de compagnie, 1993, **28**, 285-293
- **29 – CIESLICKI, M.**  
Flubenol P, a new anthelmintic for cats and dogs.  
Praktische tierarzt, 1988, **69**, 10, 16-22
- **30 – CORBA, J ; VARADY, M ; TOMASOVICOVA, O ; STEFANKO, P.**  
Efficacy of fenbendazole (Fenbion tablets produced by Mevak Co., Nitra) in dogs with gastrointestinal nematodes.  
Veterinarstvi, 1993, **43**, 7, 258-259
- **31 – CORWIN, R.M ; MAC CURDY, H.D ; PRATT, S.E.**  
Effect of febantel against *Ancylostoma caninum* and *Trichuris vulpis* infections in dogs.  
American journal of veterinary research, 1982, **43**, 6, 1100-1102
- **32 – CORWIN, R.M ; PRATT S.E ; MAC CURDY, H.D.**  
Anthelmintic effect of febantel/praziquantel paste in dogs and cats.  
American journal of veterinary research, 1984, **45**, 1, 154-155
- **33 – COSTA, J.O ; GUIMARAES, M.P ; ANTUNES, C.M.F ; KATZ, N ; FERREIRA, P.M.**  
[Comparative activity of parbendazole, bitoscanate, pyrantel pamoate and mebendazole against natural hookworm infections in dogs].  
Arquivos da escola de veterinaria universidade federal de minas gerais, 1972, **24**, 2, 161-166
- **34 – COWSER, J.K ; ROTH, G.J ; RONALD, N.C.**  
Critical evaluations of four anthelmintics for the removal of gastro-intestinal nematodes of dogs.  
Southwestern Veterinarian, 1977, **30**, 3, 286-289
- **35 – CRUTHERS, L.R ; HAUGWITZ, R.D ; MAURER, B.V.**  
Antiparasitic agents. 4. Injectable phenylguanidine anthelmintics.  
Experientia, 1980, **36**, 12, 1389-1390
- **36 – DAERR, H.C ; DUWEL, D.**  
The efficacy of fenbendazole against nematodes and cestodes in dogs.  
In: 4st international congress of parasitology, Warsaw (Poland), 19-26 august 1978 ; proceedings section D, p 43.
- **37 – DAKKAK, A ; KESSABI, M.**  
Pharmacological basis of the treatment of helminth in cattle.  
In: RUCKEBUSCH, Y. ; TOUTAIN, P.L. ; KORITZ, G.D.  
Veterinary pharmacology and toxicology, MTP press limited, 1983, **21**, 225-232
- **38 – DUWEL, D.**  
The treatment of helminth infections in dogs with fenbendazole.  
Kleintier Praxis, 1978, **23**, 237-242
- **39 – DUWEL, D.**  
Toxocariasis in human and veterinary medicine and how to prevent it.  
Helminthologia, 1983, **20**, 4, 277-286

**- 54 – GREVEL, V ; ECKERT, J.**

Investigations on mebendazole, a new broad spectrum anthelmintic for small animal practice.  
Schweizer archiv fur tierheilkunde, 1973, **115**, 12, 559-577

**- 55 – GROSSHANS, E.M ; PRADINAUD, R.**

Dermatology in French Guiana.  
Hautarzt, 1979, **30**, 8, 443-445

**- 56 – GUERRERO, J.**

Telmintic (mebendazole) powder, A new broad spectrum anthelmintic for canine use.  
Practicing veterinarian, 1978, **49**, 3, 15-17

**- 57 – GUERRERO, J ; PANCARI, G ; MICHAEL, B.**

Comparative anthelmintic efficacy of two schedules of mebendazole treatment in dogs.  
American journal of veterinary research, 1981, **42**, 3, 425-427

**- 58 - GURALP, N ; TINAR, R.**

The efficacy of fenbendazole against intestinal nematodes of naturally infected cats and dogs.  
Ankara universitesi veteriner fakultesi dergisi, 1978, **25**, 3, 440-447

**- 59 – HASS, D.K ; COLLINS, J.A.**

Comparative anthelmintic efficacy in dogs treated with vincifos, ticarbodine, or mebendazole.  
Proceedings of the helminthological society of Washington, 1976, **43**, 2, 135-137

**- 60 – HENON, P.**

Les résistances aux anthelminthiques: synthèse bibliographiques des connaissances actuelles. 133 p  
Thèse: Méd vét: Toulouse: 1993 ; 93 – TOU3 – 4024

**- 61 – HOPKINS, T.J ; GYR, P ; HEDEMANN, P.M.**

Nematocidal and cestocidal efficacy of a tablet formulation containing febantel, pyrantel embonate and praziquantel in dogs.  
Veterinary medical review, 1988, **59**, 1, 71-75

**- 62 - HOPKINS, T.J ; GYR, P ; SCHIMMEL, A.**

The effect of pyrantel embonate with oxantel embonate-praziquantel, pyrantel embonate with febantel, praziquantel and milbemycin oxime on natural infestations of *Ancylostoma caninum* in dogs.  
Australian veterinary practitioner, 1998, **28**, 2, 53-56

**- 63 - ITOH, N ; ITOH, S.**

Survey of intestinal nematodes in young dogs.  
Journal of veterinary medicine, Japan, 1998, **51**, 12, 983-986

**- 64 - JACOBS, D.E ; GROWLING, G ; FOSTER, J ; REID, J.F.S.**

Evaluation of the efficacy of oxfendazole against larval and adult *Toxocara canis* in unweaned dogs.  
Journal of small animal practice, 1986, **27**, 11, 783-786

**- 65 - JACOBS, D.E ; HOWELL, M.J.**

Anthelmintics for dogs and cats.  
Parasitology, quo vadit?, proceedings of the 6<sup>th</sup> international congress of parasitology, 24-29 August 1986, Brisbane, Queensland, Australia, 1986, 511-518

**- 66 - JACOBS, D.E ; PILKINGTON, G ; FOSTER, J ; REID, J.F.S.**

Evaluation of the efficacy of oxfendazole against larval and adult *Toxascaris leonina* in the dog.  
Journal of small animal practice, 1988, **29**, 8, 525-530

**- 67 – KANG, S.W ; JANG, H ; JEONG, W.S.**

Prevalence of intestinal parasites from dogs in Korea  
Korean journal of veterinary public health, 2000, **24**, 3, 195-202

**- 68 - KULISIC, Z ; PAVLOVIC, I ; MILUTINOVIC, M ; ALEKSIC-BAKRAC, N.**

Intestinal parasites of dogs and role of dogs in epidemiology of larva migrans in the belgrade area.  
Helminthologia, 1998, **35**, 2, 79-82

**- 69 - LACEY, E.**

Mode of action of benzimidazoles.  
Parasitology today, 1990, **6**, 4, 112-115

**- 70 – LAPCEVIC, E ; LEPOJEV, O ; CIRIC, V ; STEFANOVIC, Z.**

Comparison of tolerance and therapeutic effect of anthelmintics (fenbendazole, mebendazole and dichlorvos) against gastrointestinal nematodes in the dog. I. Fenbendazole.  
Veterinarski Glasnik, 1978, **32**, 8, 701-707

**- 71 – LAPIERRE, J.**

Manifestation cutanée souvent méconnue de l'anguillulose (strongyloïdose): la dermatite linéaire ou larva currens.  
Semaine des hôpitaux, 1980, **56**, 9-10, 409-413

**- 72 - LAPOSTOLET, D.**

Pharmacocinétique du ricobendazole chez le chien. 79 p  
Thèse: Méd vét: Lyon: 1994

**- 72<sub>bis</sub>- LARCHER, M.**

Essai du fenbendazole dans le traitement de l'ankylostomose chez le chat. 85 p  
Thèse : Méd vét : Toulouse : 2002 ; 2002 – TOU 3 - 4051

**- 73 – LAUTENSLAGER, J.P.**

Internal helminths of cats.  
Veterinary clinics of North America, 1976, **6**, 3, 353-365

**- 74 - LAVERRIERE, S.**

Traitement des helminthoses à l'aide d'un dérivé des benzimidazoles : le flubendazole  
Thèse : Méd vét : Nantes : 1991

**- 75 – LEROY, L.**

Le parasitisme digestif du chiot dans les élevages. Mise au point d'un essai thérapeutique à base de clazuril et de flubendazole.  
Thèse: Méd vét : Lyon : 1995

**- 76 – LEVINE, N.D.**

Hookworms.  
In : Nematodes Parasites of domestic animals and of Man. 2<sup>nd</sup> edition.  
Mineapolis, Minnesota : Burgess Publishing Company, 1980, 75-97

**- 77 – L'HOSTIS, M.**

Ankylostomatidoses du chien.  
Encyclopédie Vétérinaire, Paris, 1992, Parasitologie 0200, 7p

**- 78 – LLOYD, S ; GEMMELL, M.A.**

Efficacy of a drug combination of praziquantel, pyrantel embonate, and febantel against helminth infections in dogs.  
American journal of veterinary research, 1992, **53**, 12, 2272-2273

**- 79 – LONDON, C.E ; ROBERSON, E.L ; MC CALL, J.W ; GUERRERO, J ; PANCARI, G ; MICHAEL, B ; NEWCOMB, K.**

Anthelmintic activity of mebendazole against induced and naturally occurring helminth infections in cats.  
American journal of veterinary research, 1981, **42**, 7, 1263-1265

- 80 – MAC CALL, J.W ; EVANS T.L ; LINDEMANN, B.A ; MURPHY, J.M ; SIMPSON, J.E.**  
Chemoprophylaxis of experimentally induced heartworm and hookworm infections in dogs.  
Modern veterinary practice, 1987, **68**, 7, 8, 417-421
- 81 – MAC CURDY, H.D ; GUERRERO, J.**  
Controlled critical anthelmintic evaluation of mebendazole powder in the dog.  
Veterinary medicine and small animal clinician, 1977, **72**, 11, 1731-1733
- 82 – MAC KELLAR, Q.A ; HARRISON, P ; GALBRAITH, E.A ; INGLIS, H.**  
Pharmacokinetics of fenbendazole in dogs.  
Journal of veterinary pharmacology and therapeutics, 1990, **13**, 4, 386-392
- 83 – MAC KELLAR, Q.A ; SCOTT, E.W.**  
The benzimidazole anthelmintic agents – a review.  
Journal of veterinary pharmacology and therapeutics, 1990, **13**, 3, 223-247
- 84 – MALONE, J.B ; BUTTERFIELD, A.B ; WILLIAMS, J.C ; STUART, B.S ; TRAVASSOS, H.**  
Strongyloides tumefaciens in cats.  
Journal of the american veterinary medical association, 1977, **171**, 3, 278-280
- 85 - MANGOLD, F.**  
Contribution à l'étude d'un nouvel anthelminthique utilisable chez le chien: le fébantel.  
Thèse: méd vét: Nantes, 1986
- 86 - MANUEL, M.F ; NAVEA, R.P.**  
Efficacy of albendazole against ascarids and hookworms in puppies.  
Philippine journal of veterinary medicine, 1989, **26**, 1, 41-43
- 87 – MAR, P.H ; SU, Y.C ; FEI, A.C.Y ; BOWMAN, D.D.**  
A survey of endoparasitic zoonoses of stray dogs and cats in Taipei city.  
Asia seasonal report of environmental microbiology, 1999, **8**, 3, 77-86
- 88 – MARTIN, R.J.**  
Endoparasite therapeutics  
Small animal therapeutics, 1990, **8**, 119-126
- 89 – NODA, S ET AL**  
Minimal anthelmintic effective dose and safety of flubendazole in dogs.  
Journal of the japan veterinary medical association, 1985, **38**, 5, 291-297
- 90 – NODA, S ; HORIE, M.**  
Anthelmintic effect of flubendazole in dogs.  
Journal of the japan veterinary medical association, 1982, **35**, 8, 443-449
- 91- NOTRE-DAME, D.**  
Essai de traitement des helminthoses digestives du chien par le fenbendazole. 31p  
Thèse: Méd vét: Alfort : 1978
- 92 - O' SULLIVAN, E.N.**  
Helminth infections in owned and stray dogs in Co. Cork, Ireland.  
Irish veterinary journal, 1997, **50**, 2, 108-110
- 93 - OVERGAAUW, P.A.W ; BOERSEMA, J.H.**  
Anthelmintic efficacy of oxbendazole against some important nematodes in dogs and cats  
Veterinary quarterly, 1998, **20**, 2, 69-72
- 94 – PACIEJEWSKI, S ; GORSKI, J.**  
Systemex and Foxverm in the control of helminthoses in dogs and cats.  
Medycyna weterynaryjna, 1991, **47**, 12, 553-559

- 95 – PANDA, M.R ; MISRA, S.C ; PANDA, D.N.**  
Efficacy of Panacur (Hoechst) and Curamint (Sarabhai) against *Toxocara canis* and *Ancylostoma caninum* infections in naturally and experimentally infected puppies.  
Indian Veterinary Journal, 1986, **63**, 9, 723-728
- 96 – PERRUCCI, S ; GLORIOSO, A ; TARANTINO, C.**  
Parasitoses in dogs and cats.  
Obiettivi e documenti veterinari, 2001, **22**, 5, 37-40
- 97 – PUIGARRI, J.A ; IBARRA, M.A.B ; BARRENECHEA IBARRA, M.A.**  
Anthelmintic action of oxfendazole in dogs.  
Revista de la facultad de ciencias veterinarias, Argentina, 1983, **1**, 1, 41-45
- 98 - RAO, Y.V.B.G ; REDDY, P.R ; MURALIDHARAM, S.R.G ; GANGADHARA-RAO, Y.V.B ; RAMAKRISHNA-REDDY, P.**  
Efficacy of fenbendazole on gastrointestinal nematodes of dogs.  
Cheiron, 1986, **15**, 3, 103-104
- 99 – RAY, W ; MAC CALL, J.W ; WIDDOWSON, WL ; RICHARDSON, L.E ; NEUNZIG, R.J.**  
Hookworm prevention gives 'Filaribits' tablets a new plus.  
Norden news, 1985, **60**, 2, 4-6, 8-10,12
- 100 – REDDY, K.P ; HAFEEZ, M.**  
Efficacy of fenbendazole against natural infection of *Ancylostoma caninum*.  
Livestock adviser. 1994, **19**, 6, 37-38
- 101 – REGO, A.A.**  
Contamination with the eggs of *Toxocara* and other helminths of the soil of parks and squares in Lisbon, Portugal.  
Anais da escola superior de medicina veterinaria, Lisboa, 1980, **22**, 151-162
- 102 – REINEMEYER, C.R ; FAULKNER, C.T ; ASSADI RAD, A.M ; BURR, J.H ; PATTON, S.**  
Comparison of the efficacies of three heartworm preventives against experimentally induced infections with *Ancylostoma caninum* and *Toxocara canis* in pups.  
Journal of the american veterinary medical association, 1995, **206**, 11, 1710-1715
- 103 – REP, B.H ; BOS, R.**  
Epidemiological aspects of *Uncinaria stenocephala* infections in the Netherlands.  
Tijdschrift voor diergeneeskunde, 1979, **104**, 19, 747-758
- 104 – ROBENSOMN, M.**  
Panacur for worm control in dogs and cats.  
Australian veterinary practitioner, 1982, **12**, 1-2, 35
- 105 – ROBERSON, E.L.**  
Chemotherapy of parasitic diseases.  
In: BOOTH, N.H. ; Mc DONALD, L.E.  
Veterinary pharmacology and therapeutics. 6<sup>th</sup> edition.  
Iowa state university press, 1977, **52**, 994-1051
- 106 – ROBERSON, E.L.**  
Antinematodal drugs.  
In: BOOTH, N.H. ; Mc DONALD, L.E.  
Veterinary pharmacology and therapeutics. 6<sup>th</sup> edition.  
Iowa state university press, 1988, **55**, 882-897
- 107 – ROBERSON, E.L ; BURKE, T.M.**  
Evaluation of granulated fenbendazole (22.2%) against induced and naturally occurring helminth infections in cats.  
American journal of veterinary research, 1980, **41**, 9, 1499-1502

**Tableau 7** : efficacité de l'albendazole sur les ankylostomes chez le chien.

N° Réf	Auteur(s) Année	Expérimentation L/P - C/A - N/E	Dose mg/Kg/j × j	<i>Ankylostoma caninum</i>	<i>Uncinaria stenocephala</i>	Remarques
86	Manuel et Navea 1989	P - C/A - N	20 × 1 25 × 1 15 × 3 20 × 3 25 × 3	65,89 à 16 jours 72,81 à 16 jours 100 à 16 jours 100 à 16 jours 100 à 16 jours		chiots activité ovicide, larvicide (tube digestif), adulticide
13	Bosse et Stoye 1981	L - A - E	100 × 32	100 à 42 jours chez les chiots et les mères		infestation L <sub>3</sub> sc traitement des mères pendant la gestation (30 <sup>ème</sup> jour jusqu'à la mise bas) activité larvicide ( <b>larves somatiques</b> ), adulticide
10 11	Bosse 1980	L - C/A - E	100 × 32	100 à 42 jours chez les chiots et les mères		infestation L <sub>3</sub> sc traitement des mères pendant la gestation (30 <sup>ème</sup> jour jusqu'à la mise bas) activité larvicide ( <b>larves somatiques</b> ), adulticide
126	Stoye 1992	L - C/A - E	100 × 32	100 à 42 jours chez les chiots et les mères		<b>travaux de Bosse et Stoye,1981 cités par les auteurs.</b>
65	Jacobs et Howell 1986	L - C/A - E  - -	100 × 32  100 × 3 150 × 3	100 à 42 jours chez les chiots et les mères  +++ +++	  +++ +++	<b>travaux de Bosse et Stoye,1981 cités par les auteurs.</b>  <b>travaux de Lloyd et Soulsby, 1983 cités par les auteurs.</b> diminution de 98% du nombre de larves somatiques chez les chiots (7 à 9 mois) dans tous les tissus sauf le cerveau avec la posologie (150 × 3).
34	Cowser <i>et al</i> 1977	L - C/A - N	15 × 1	17,84 à 72 heures		13 chiens activité larvicide (tube digestif), adulticide
129	Theorides <i>et al</i> 1976	E E	250 × 1 50 × 3	+ +++		



**Tableau 8** : efficacité de l'albendazole sur les ankylostomes chez le chien (suite).

<b>N° Réf</b>	<b>Auteur(s) Année</b>	<b>Expérimentation L/P - C/A - N/E</b>	<b>Dose mg/Kg/j × j</b>	<b><i>Ankylostoma caninum</i></b>	<b><i>Uncinaria stenocephala</i></b>	<b>Remarques</b>
106	Roberson Vet Phar and Ther 6 <sup>th</sup>	-	15 × 1	18		dose citée dans Veterinary Pharmacology and Therapeutics 6 <sup>th</sup>
9	Van Den Bossche <i>et al</i> 1982	-	50 × 3	100		Laboratoire de recherches Janssen
113	Sandhu <i>et al</i> 1997	L - C - E	5 × 3	99 à 5 jours		infestation L <sub>3</sub> sc chiots activité adulticide

**Tableau 9** : efficacité du cambendazole sur les ankylostomes chez le chien.

<b>N° Réf</b>	<b>Auteur(s) Année</b>	<b>Expérimentation L/P - C/A - N/E</b>	<b>Dose mg/Kg/j × j</b>	<b><i>Ankylostoma caninum</i></b>	<b><i>Uncinaria stenocephala</i></b>	<b>Remarques</b>
111	Salazar <i>et al</i> 1974	L - C/A - N	40 × 1 60 × 1 100 × 1	66.2 16.4 70.5		activité sur les parasites adultes présents dans le tube digestif

**Tableau 10** : efficacité du fébantel sur les ankylostomes chez le chien.

N° Réf	Auteur(s) Année	Expérimentation L/P - C/A - N/E	Dose mg/Kg/j × j	<i>Ankylostoma caninum</i>	<i>Uncinaria stenocephala</i>	Remarques
53	Greiner <i>et al</i> 1992	- - L - C - N L - A - N	10 × 1 15 × 1 10 × 3 10 × 3	+++ +++ 99,9 à 7 jours 98,2 à 7 jours	+++ +++ +++ +++	chiens adultes - <b>travaux de Weber, 1988</b> chiots - <b>cités par les auteurs</b> activité adulticide activité adulticide
43	Fukase <i>et al</i> 1987	P - C - N	10 × 3	100 à 7 jours		activité ovicide, larvicide (coproscopie), adulticide
119	Sharp et Mc Curdy 1985	L - C - N L - A - N	10 × 3 10 × 3	100 à 7 jours 100 à 14 jours		activité adulticide activité adulticide
35	Cruthers <i>et al</i> 1980	C C	200 mg/chien × 2 50 × 1 (sc)	2 à 33 2 à 33		administration par voie orale - adulticide administration sous cutanée - adulticide
31	Corwin <i>et al</i> 1982	L - C/A - N	5 × 3 10 × 3 15 × 3	94,4 à 7 jours 80,3 à 7 jours 100 à 7 jours	100 à 7 jours 66,7 à 7 jours 100 à 7 jours	pâte à 3,4 % activité ovicide, larvicide (tube digestif), adulticide
65	Jacobs et Howell 1986	L - C/A - N	5 × 3 10 × 3 15 × 3	94,4 à 7 jours 80,3 à 7 jours 100 à 7 jours	100 à 7 jours 66,7 à 7 jours 100 à 7 jours	<b>travaux de Corwin <i>et al</i>, 1982 cités par les auteurs</b>
85	Mangold 1986	L - C/A - N/E	2,5 × 3 10 × 3 (30 × 3 mg/chiot) × 1	- 90 à 100 99,4	99 à 100 100 99,4	chiens adultes chiens adultes - 100 % pour les larves chiots < 3 mois
88	Martin <i>et al</i> Small Animal Therapeutics	-	10 × 3 (30 × 3 mg/chiot) × 1	+++ +++	+++ +++	traitement recommandé par les auteurs avec Bayverm ® granulés à 10 % pas d'utilisation pendant le premier mois de gestation
15	Bowman 1992	-	10 × 1 15 × 1	+++ +++	+++ +++	chiens adultes chiots traitements approuvés par l'association américaine des vétérinaires parasitologues en 1991 et cités par les auteurs
83	Mc Kellar et Scott 1990	-	10 × 3	+++		dose recommandée par les auteurs

**Tableau 11** : efficacité du fébantel sur les ankylostomes chez le chien (suite).

<b>N° Réf</b>	<b>Auteur(s) Année</b>	<b>Expérimentation L/P - C/A - N/E</b>	<b>Dose mg/Kg/j × j</b>	<b><i>Ankylostoma caninum</i></b>	<b><i>Uncinaria stenocephala</i></b>	<b>Remarques</b>
110	Roussel 1988	L - C - N	10 × 3 15 × 3	100 100		
144	Zajac <i>et al</i> 1993	-	doses usuelles fabricants	+++	+++	
106	Roberson Vet Phar and The 6 th	-	10 × 3 15 × 3	+++ +++	+++ +++	chiens adultes > 6 mois chiots < 6 mois doses approuvées par la F.D.A. (U.S.)

**Tableau 12** : efficacité du fébantel associé à d'autres molécules sur les ankylostomes chez le chien.

N° Réf	Auteur(s) Année	Expérimentation L/P - C/A - N/E	Dose mg/Kg/j × j	<i>Ankylostoma caninum</i>	<i>Uncinaria stenocephala</i>	Remarques
78	Lloyd et Gemmell 1992	L - C - N	Fébantel : 15 × 1 Pz : 5 × 1 Py : 14,4 × 1  Fébantel : 33 × 1 Pz : 11 × 1 Py : 31,7 × 1		98,2 à 99,1	
15	Bowman 1992	-	Fébantel : 10 × 3 Pz : 1 × 3  Fébantel : 15 × 3 Pz : 1,5 × 3	+++  +++	+++  +++	chiens adultes traitements approuvés par l'association américaine des vétérinaires parasitologues en 1991 et cités par les auteurs chiots
106	Roberson Vet Phar and The 6 th	-	Fébantel : 10 × 3 Pz : 1 × 3  Fébantel : 15 × 3 Pz : 1,5 × 3	+++  +++	+++  +++	chiens adultes doses approuvées par la F.D.A. (U.S.)  chiots doses approuvées par la F.D.A. (U.S.)
53	Greiner <i>et al</i> 1992	L - C - N  L - A - N	Fébantel : 10 × 3 Pz : 1 × 3  Fébantel : 10 × 3 Pz : 1 × 3	99,9 à 7 jours  99,7 à 7 jours	+++  +++	activité larvicide (tube digestif), adulticide pâte à 3,4 % de fébantel
61	Hopkins <i>et al</i> 1988	L - C - N  L - A - E	Fébantel : 25 × 1 Pz : 5 × 1 Py : 14,4 × 1	95,8 à 6 jours  95,8 à 8 jours		30 chiens adultes et chiots

119	Sharp et Mc Curdy 1985	L - C/A - N	Fébantel : <b>5 × 3</b> Pz : 0,5 × 3  Fébantel : <b>10 × 3</b> Pz : 1 × 3  Fébantel : <b>15 × 3</b> Pz : 1 × 3	78,6 à 7 et 14 jours  99,5 à 7 et 14 jours  99,3 à 7 et 14 jours	-	94 chiens
-----	---------------------------	-------------	---	--	---	-----------

**Tableau 13** : efficacité du fébantel associé à d'autres molécules sur les ankylostomes chez le chien (suite).

N° Réf	Auteur(s) Année	Expérimentation L/P - C/A - N/E	Dose mg/Kg/j × j	<i>Ankylostoma caninum</i>	<i>Uncinaria stenocephala</i>	Remarques
32	Corwin <i>et al</i> 1984	L - C/A - N	Fébantel : <b>10 × 3</b> Pz : 1 × 3	100 à 7 jours		19 chiens pâte à 3,4 %
65	Jacobs et Howell 1986	L - C/A - N	Fébantel : <b>10 × 3</b> Pz : 1 × 3	100 à 7 jours		<b>travaux de Corwin <i>et al</i>, 1984 cités par les auteurs</b>
62	Hopkins <i>et al</i> 1998		Fébantel : <b>25 × 1</b> Pz : 5 × 1 Py : 14,3 × 1	99		
109	Rhodkhum <i>et al</i> 1997	L - C - N	Fébantel : <b>15 × 1</b> Pz : 5 × 1 Py : 14,4 × 1	97 - 100		60 chiots
116	Schimmel et Dorn 1998	P - C - N	Fébantel : <b>15 × 1</b> Py : 14,4 × 1	96,8		420 chiots et jeunes chiens

**Tableau 14** : efficacité du fébantel sur les ankylostomes chez le chat.

N° Réf	Auteur(s) Année	Expérimentation L/P - C/A - N/E	Dose mg/Kg/j × j	<i>Ankylostoma tubaeforme</i>	Remarques
143	Yazwinski 1989	L - A - N	10 × 3	98,6 à 7 jours	activité larvicide (tube digestif), adulticide
15	Bowman 1992	-	10 × 1 15 × 1	+++ +++	chats adultes chatons traitements approuvés par l'association américaine des vétérinaires parasitologues en 1991 et cités par les auteurs
53	Greiner <i>et al</i> 1992	-	10 × 1 15 × 1	+++ +++	chats adultes - <b>travaux de Weber, 1988</b> chatons - <b>cités par les auteurs</b>
106	Roberson Vet Ph & Th 6 th	-	10 × 3 15 × 3	+++ +++	chats adultes > 6 mois chatons < 6 mois Doses approuvées par la F.D.A. (U.S.)



**Tableau 15** : efficacité du fébantel associé à d'autres molécules sur les ankylostomes chez le chat.

N° Réf	Auteur(s) Année	Expérimentation L/P - C/A - N/E	Dose mg/Kg/j × j	<i>Ankylostoma tubaeforme</i>	Remarques
15	Bowman 1992	-	Fébantel : <b>10 × 3</b> Pz : 1 × 3  Fébantel : <b>15 × 3</b> Pz : 1,5 × 3	+++  +++	chats adultes même efficacité sur <i>U. stenocephala</i> traitements approuvés par l'association américaine des vétérinaires parasitologues en 1991 et cités par les auteurs chatons même efficacité sur <i>U. stenocephala</i>
106	Roberson Vet Phar Thera 6 th	-	Fébantel : <b>10 × 3</b> Pz : 1 × 3  Fébantel : <b>15 × 3</b> Pz : 1,5 × 3	+++  +++	chats adultes même efficacité sur <i>U. stenocephala</i> Doses approuvées par la F.D.A. (U.S.) chatons même efficacité sur <i>U. stenocephala</i>
143	Yazwinski 1989	L - A - N	Fébantel : <b>10 × 3</b> Pz : 1 × 3	99,3 à 7 jours	activité larvicide (tube digestif), adulticide
5	Arther et Cox 1986	L - C/A - E	Fébantel : <b>5 × 3</b> Pz : 0,5 × 3  Fébantel : <b>10 × 3</b> Pz : 1 × 3  Fébantel : <b>15 × 3</b> Pz : 1,5 × 3	83,9 à 7 et 14 jours  98 à 7 et 14 jours  99,8 à 7 et 14 jours	infestation par des larves L <sub>3</sub> pâte à 3,4 %
32	Corwin <i>et al</i> 1984	L - C/A - N	Fébantel : <b>10 × 3</b> Pz : 1 × 3	100 à 7 jours	17 chats pâte à 3,4 %
65	Jacobs et Howell 1986	L - C/A - N	Fébantel : <b>10 × 3</b> Pz : 1 × 3	100 à 7 jours	<b>travaux de Corwin <i>et al</i>, 1984 cités par les auteurs</b>

**Tableau 16** : efficacité du fenbendazole sur les ankylostomes chez le chien.

N° Réf	Auteur(s) Année	Expérimentation L/P - C/A - N/E	Dose mg/Kg/j × j	<i>Ankylostoma caninum</i>	<i>Uncinaria stenocephala</i>	Remarques
10 11	Bosse 1980	L - C/A - E	100 × 32	100 à 42 jours chez les chiots et les mères		infestation L <sub>3</sub> sc <b>traitement des mères pendant la gestation (30<sup>ème</sup> jour jusqu'à la mise bas)</b> activité larvicide ( <b>larves somatiques</b> ), adulticide
12	Bosse <i>et al</i> 1980	-	100 × 32  100/semaine × 6 semaines	+++  +++	+++  +++	<b>traitement des mères pendant la gestation (30<sup>ème</sup> jour jusqu'à la mise bas)</b>  activité larvicide ( <b>larves somatiques</b> ), adulticide action préventive  traitement des chiots de 14 jours jusqu'à l'âge de 2 mois (sevrage)
13	Bosse et Stoye 1981	L - A - E	100 × 32	100 à 42 jours chez les chiots et les mères		infestation L <sub>3</sub> sc <b>traitement des mères pendant la gestation (30<sup>ème</sup> jour jusqu'à la mise bas)</b> activité larvicide ( <b>larves somatiques</b> ), adulticide
126	Stoye 1992	L - C/A - E	100 × 32	100 à 42 jours chez les chiots et les mères		<b>travaux de Bosse,1980 et Bosse et Stoye, 1981 cités par les auteurs</b>
65	Jacobs et Howell 1986	L - C/A - E	100 × 32	100 à 42 jours chez les chiots et les mères		<b>travaux de Bosse,1980 et Bosse et Stoye, 1981 cités par les auteurs</b>

**Tableau 17** : efficacité du fenbendazole sur les ankylostomes chez le chien (suite).

N° Réf	Auteur(s) Année	Expérimentation L/P - C/A - N/E	Dose mg/Kg/j × j	<i>Ankylostoma caninum</i>	<i>Uncinaria stenocephala</i>	Remarques
127	Stoye <i>et al</i> 1987	L - C/A - E          L - A - E	100 × 19       100 × 21-26	97 (chiots) 100 (chiens)     100 (chiots) 100 (adultes)		<b>traitement des mères en gestation du 20<sup>ème</sup> au 39<sup>ème</sup> jour</b>  infestation par des larves L <sub>3</sub> sc efficacité sur les mères et les chiots nouveau-nés activité ovicide, larvicide ( <b>larves somatiques</b> ), adulticide  <b>traitement des mères en gestation du 40<sup>ème</sup> jour jusqu'à la mise bas</b>
40	Düwel et Strasser 1978	L - C/A - N/E	50 × 30       50 × 36	100 (chiots) à 42 jours     100 (chiots) à 42 jours		<b>traitement des mères entre le 45<sup>ème</sup> et 50<sup>ème</sup> jour de gestation jusqu'au 12<sup>ème</sup> et 18<sup>ème</sup> jour de lactation</b>  infestation expérimentale par des larves L <sub>3</sub> et naturelle efficacité sur les chiots nouveau-nés activité ovicide, larvicide ( <b>larves somatiques</b> ), adulticide  <b>traitement des mères du 40<sup>ème</sup> jour de gestation jusqu'au 14<sup>ème</sup> jour de lactation</b>
65	Jacobs et Howell 1986	<i>idem supra</i>	<i>idem supra</i>	<i>idem supra</i>		<b>travaux de Düwel et Strasser, 1978 cités par les auteurs</b>
9	Van den Bosche <i>et al</i> 1982	<i>idem supra</i>	<i>idem supra</i>	<i>idem supra</i>		<b>travaux de Düwel et Strasser, 1978 cités par les auteurs</b>

**Tableau 18** : efficacité du fenbendazole sur les ankylostomes chez le chien (suite).

N° Réf	Auteur(s) Année	Expérimentation L/P - C/A - N/E	Dose mg/Kg/j × j	<i>Ankylostoma caninum</i>	<i>Uncinaria stenocephala</i>	Remarques
39	Düwel 1983	L - A - E	25 × 25	100 (chiots)		infestation L <sub>3</sub> v.o. des mères <b>traitement des mères pendant la gestation (40<sup>ème</sup> jour jusqu'au 2<sup>ème</sup> jour après la mise bas)</b> activité larvicide ( <b>larves somatiques</b> ), adulticide
65	Jacobs et Howell 1986	<i>idem supra</i>	<i>idem supra</i>	<i>idem supra</i>		<b>travaux de Düwel, 1983 cités par les auteurs</b>
138	Ahn et Von-Ahn 1985	L - C/A - E  L - A - E	100 × 19  100 × 21-26	97 (chiots) 100 (chiens)  100 (chiots) 100 (adultes)		<b>traitement des mères en gestation du 20<sup>ème</sup> au 39<sup>ème</sup> jour</b>  infestation par des larves L <sub>3</sub> sc efficacité sur les mères et les chiots nouveau-nés activité ovicide, larvicide ( <b>larves somatiques</b> ), adulticide  <b>traitement des mères en gestation du 40<sup>ème</sup> jour jusqu'à la mise bas</b>

**Tableau 19** : efficacité du fenbendazole sur les ankylostomes chez le chien (suite).

N° Réf	Auteur(s) Année	Expérimentation L/P - C/A - N/E	Dose mg/Kg/j × j	<i>Ankylostoma caninum</i>	<i>Uncinaria stenocephala</i>	Remarques
22	Burke et Roberson 1983	L - A - E	50 × 22	88,2 (chiots) à 5 jours		infestation L <sub>3</sub> sc des mères <b>traitement des mères du 40<sup>ème</sup> jour de gestation jusqu'à la mise bas</b> efficacité sur les chiots nouveau-nés activité larvicide ( <b>larves somatiques</b> ), adulticide
				- 39 (chiots 2 <sup>ème</sup> portée - mères non traitées)		efficacité sur des chiots nouveau-nés issus des mères de la première expérience n'ayant pas reçu un 2 <sup>ème</sup> traitement
		L - A - E	50 × 36	98,5 (chiots) à 5 jours  (100 sur 54 % des chiots)		infestation L <sub>3</sub> sc des mères <b>traitement des mères du 40<sup>ème</sup> jour de gestation jusqu'au 14<sup>ème</sup> jour de lactation</b> efficacité sur les chiots nouveau-nés activité larvicide ( <b>larves somatiques</b> ), adulticide
			- 99,7 (chiots 2 <sup>ème</sup> portée - mères 2 <sup>ème</sup> traitement) - 85,3 (chiots 2 <sup>ème</sup> portée - mères non traitées)		efficacité sur des chiots nouveau-nés issus des mères de la première expérience ayant reçu ou non un 2 <sup>ème</sup> traitement	
65	Jacobs et Howell 1986	<i>idem supra</i>	<i>idem supra</i>	<i>idem supra</i>		<b>travaux de Burke et Roberson, 1983 cités par les auteurs</b>
110	Roussel 1988	<i>idem supra</i>	<i>idem supra</i>	<i>idem supra</i>		<b>travaux de Burke et Roberson, 1983 cités par les auteurs</b>
75	Leroy 1995	<i>idem supra</i>	<i>idem supra</i>	<i>idem supra</i>		<b>travaux de Burke et Roberson, 1983 cités par les auteurs</b>

**Tableau 20** : efficacité du fenbendazole sur les ankylostomes chez le chien (suite).

N° Réf	Auteur(s) Année	Expérimentation L/P - C/A - N/E	Dose mg/Kg/j × j	<i>Ankylostoma caninum</i>	<i>Uncinaria stenocephala</i>	Remarques
19	Burke 1984	L - C/A - E	50 × 36	99 (chiots)		infestation des mères par des larves L <sub>3</sub> <b>traitement des mères du 40<sup>ème</sup> jour de gestation jusqu'au 14<sup>ème</sup> jour de lactation</b> efficacité sur les chiots nouveau-nés activité larvicide ( <b>larves somatiques</b> ), adulticide
131	Turner 1987	P	100 × 1 20 × 5 50 × 40	+++ +++ +++	+++ +++ +++	<b>traitement des mères du 40<sup>ème</sup> jour de gestation jusqu'au 18<sup>ème</sup> jour de lactation</b> activité larvicide ( <b>larves somatiques</b> )
15	Bowman 1992	-	50 × 3 100 × 22	+++ +++	+++ +++	doses recommandées par les auteurs <b>traitement des mères du 40<sup>ème</sup> jour de gestation jusqu'à la mise bas</b> efficacité sur les chiots nouveau-nés = prévention de toute transmission activité larvicide ( <b>larves somatiques</b> ), adulticide
83	Mc Kellar et Scott 1990	-	100 × 1 20 × 5 50 × 36	+++ +++ +++		doses recommandées par les auteurs <b>traitement des mères du 40<sup>ème</sup> jour de gestation jusqu'au 14<sup>ème</sup> jour de lactation</b> efficacité sur les chiots nouveau-nés = prévention de toute transmission activité larvicide ( <b>larves somatiques</b> ), adulticide
88	Martin <i>et al</i> Small Animal Therapeutics	-	100 × 1 20 × 5 50 × 36	+++ +++ +++		<i>idem supra</i>

**Tableau 21** : efficacité du fenbendazole sur les ankylostomes chez le chien (suite).

N° Réf	Auteur(s) Année	Expérimentation L/P - C/A - N/E	Dose mg/Kg/j × j	<i>Ankylostoma caninum</i>	<i>Uncinaria stenocephala</i>	Remarques
144	Zajac <i>et al</i> 1993	-	50 × 3  150 × 3  50 × 36  100 × 22	+++  +++  98,5 à 5 jours (chiots)  +++	+++	doses recommandées par les auteurs  <b>travaux de Lloyd et Soulsby, 1983 cités par les auteurs</b> activité larvicide ( <b>larves somatiques</b> )  <b>travaux de Burke et Roberson, 1983 cités par les auteurs</b> <b>traitement des mères du 40<sup>ème</sup> jour de gestation jusqu'au 14<sup>ème</sup> jour de lactation</b> efficacité sur les chiots nouveau-nés = prévention de toute transmission activité larvicide ( <b>larves somatiques</b> )  doses recommandées par les auteurs <b>traitement des mères du 40<sup>ème</sup> jour de gestation jusqu'à la mise bas</b> efficacité sur les chiots nouveau-nés = prévention de toute transmission activité larvicide ( <b>larves somatiques</b> )
106	Roberson Vet Ph and Th 6 th	-	50 × 3 150 × 3 50 × 36	+++ +++ +++		<i>idem supra</i>
86	Manuel et Navea 1989	-	50 × 3	98	98	<b>travaux de Roberson et Cornelius, 1983 cités par les auteurs</b>
100	Reddy et Hafeez 1994	P - C - N	50 × 4	100 à 7 jours		
7	Barr <i>et al</i> 1994	P - C - N	50 × 3	+++	+++	
30	Corba <i>et al</i> 1993	P - C - N	25 × 1 50 × 1	100 à 7 jours 100 à 7 jours		activité larvicide (tube digestif)

**Tableau 22** : efficacité du fenbendazole sur les ankylostomes chez le chien (suite).

N° Réf	Auteur(s) Année	Expérimentation L/P - C/A - N/E	Dose mg/Kg/j × j	<i>Ankylostoma caninum</i>	<i>Uncinaria stenocephala</i>	Remarques
3	Arle <i>et al</i> 1992	P - C - N	40 × 3	69,71 à 3 jours 96,9 à 5 jours 100 à 7 jours		52 chiens activité ovicide
6	Bagherwal et Nanavati 1989	L - C - N	25 × 1 20 × 5	100 à 7 jours 100 à 7 jours		chiens adultes et chiots activité ovicide
141	Weiss et Adams 1987	P - C - N	50 × 14	100 à 18 jours		activité ovicide, larvicide, adulticide
95	Panda <i>et al</i> 1986	L - C - N  L - C/A - E	100 × 1  100 × 1	90 à 2 jours 100 à 3 et 5 jours  100 à 30 jours		chiots activité adulticide  chiots - infestation par des larves L <sub>3</sub> v.o. traitement 10 jours après l'infestation activité larvicide
98	Rao <i>et al</i> 1986	C/A - N	25 × 2	+++		
121	Singh <i>et al</i> 1983	P - C - N	30 × 2	+++		
20	Burke et Roberson 1978	P - C/A - N	25 × 1 150 × 1 5 × 3 25 × 3 50 × 3 25 × 5	10 à 4 jours 33 à 4 jours 51 à 4 jours 86 à 4 jours 96 à 4 jours 97 à 4 jours		65 chiens adultes
21	Burke et Roberson 1979	L - C/A - E	50 × 3	93 à 5 jours		chiots activité adulticide



**Tableau 23** : efficacité du fenbendazole sur les ankylostomes chez le chien (suite).

N° Réf	Auteur(s) Année	Expérimentation L/P - C/A - N/E	Dose mg/Kg/j × j	<i>Ankylostoma caninum</i>	<i>Uncinaria stenocephala</i>	Remarques
108	Roberson et Burke 1982	L - C/A - N	100 × 1 150 × 1 5 × 3 25 × 3 50 × 3 20 × 5	2 57 72 70 98-100 98-100	+ + + + 98-100 98-100	98 chiens 65 adultes 33 chiots activité adulticide
65	Jacobs et Howell 1986	<i>idem supra</i>	<i>idem supra</i>	<i>idem supra</i>	<i>idem supra</i>	<b>travaux de Roberson et Burke, 1982 cités par les auteurs</b>
70	Lapcevic <i>et al</i> 1978	-	25 × 1 50 × 1 100 × 1 200 × 1 20 × 3 10 × 5 20 × 5	+ + + + ++ ++ +++	+ + + + ++ ++ +++	
122	Hari-Singh <i>et al</i> 1977	N	50 × 1	71 à 14 jours		
38	Düwel 1978	A - N	100 × 1 11-25 × 5	100 100 à 1 et 5 jours	100 à 1 et 5 jours	
36	Daerr et Düwel 1978	L - C/A - N	20 × 5	100 à 7 jours	100 à 7 jours	49 chiens
104	Robensomm 1982	-	100 × 1	90-100 à 2 jours	90-100 à 2 jours	activité ovicide (48 heures), larvicide (inhibition du développement larvaire en 12 heures) et adulticide
58	Guralp et Tinar 1978	N	20 × 5		100 (adultes) 100 (larves)	
91	Notre Dame 1978	P - C - N	40 × 1	+++ à 3 jours	+++ à 3 jours	
82	Mc Kellar <i>et al</i> 1990	-	100 × 1 20 × 5	+++ +++		efficacités > 90 %
9	Van den Bosche et al 1982	-	100 × 5	+++	+++	<b>travaux de Düwel, 1980 cités par les auteurs</b>

**Tableau 24** : efficacité du fenbendazole sur les ankylostomes chez le chat.

N° Réf	Auteur(s) Année	Expérimentation L/P - C/A - N/E	Dose mg/Kg/j × j	<i>Ankylostoma tubaeforme</i>	Remarques
104	Robensomn 1982	-	100 × 1	90-100 à 2 jours	activité ovicide (48 heures), larvicide (inhibition du développement larvaire en 12 heures) et adulticide
117	Schmid et Düwel 1990	L - C - E L - C - N  -	50 × 3 50 × 3  30 × 1 10 × 3  25 × 3 50 × 3 75 × 3	100 100  +++ +++  100 100 100	activité larvicide activité adulticide  <b>travaux de Düwel, 1976 cités par les auteurs</b>  <b>travaux de Gutieres-Poster <i>et al</i>, 1988 cités par les auteurs</b>
107	Roberson et Burke 1980	L - C/A - N L - C/A - E	50 × 3 50 × 3	100 à 8 jours 99,9 à 28 jours	61 chats infestation par des larves L <sub>3</sub> v.o. activité larvicide (L <sub>3</sub> )
144	Zajac <i>et al</i> 1993	-	50 × 3	+++	doses recommandées par les auteurs
106	Roberson Vet Pha and The 6 th	-	50 × 3	+++	doses recommandées par les auteurs
72 <sub>bis</sub>	Larcher 2002	L - C/A - E L - C/A - E CoT	75 × 2 50 × 3	100 100	61 chats adultes de 7 à 10 ans 61 chatons de 9 à 10 semaines infestation par des larves L <sub>3</sub> v.o. activité adulticide et larvicide

**Tableau 25** : efficacité du flubendazole sur les ankylostomes chez le chien.

N° Réf	Auteur(s) Année	Expérimentation L/P - C/A - N/E	Dose mg/Kg/j × j	<i>Ankylostoma caninum</i>	<i>Uncinaria stenocephala</i>	Remarques
10 11	Bosse 1980	L - C/A - E	100 × 32	+ à 42 jours		infestation L <sub>3</sub> sc <b>traitement des mères pendant la gestation (30<sup>ème</sup> jour jusqu'à la mise bas)</b> activité larvicide ( <b>larves somatiques</b> ), adulticide
13	Bosse et Stoye 1981	L - A - E	100 × 32	+ à 42 jours		infestation L <sub>3</sub> sc <b>traitement des mères pendant la gestation (30<sup>ème</sup> jour jusqu'à la mise bas)</b> activité larvicide ( <b>larves somatiques</b> ), adulticide
65	Jacobs et Howell 1986	L - C/A - E	100 × 32	+ à 42 jours		<b>travaux de Bosse, 1980 et Bosse et Stoye, 1981 cités par les auteurs</b>
115	Schaper et Schein 1992	L - C - E	22 × 2	99		
89	Noda <i>et al</i> 1985	-	10 × 2 15 × 2	+++ +++		169 chiens
90	Noda et Horie 1982	C - E A - E	20-30 × 3 20-30 × 3	100 à 54 jours 100 à 30 jours		39 chien activité larvicide, adulticide
65	Jacobs et Howell 1986	<i>idem supra</i>	<i>idem supra</i>	<i>idem supra</i>		<b>travaux de Noda et Horie, 1982 cités par les auteurs</b>

**Tableau 26** : efficacité du flubendazole sur les ankylostomes chez le chien (suite).

N° Réf	Auteur(s) Année	Expérimentation L/P - C/A - N/E	Dose mg/Kg/j × j	<i>Ankylostoma caninum</i>	<i>Uncinaria stenocephala</i>	Remarques
29	Cieslicki 1988	L - C/A - E P - C/A - E	22 × 2 22 × 2		97,8 100	petit échantillon chiens et chats <b>Laboratoire Janssen</b> grand échantillon chiens et chats
134	Vanparijs <i>et al</i> 1985	L - C/A - N L - C/A - N P - C - N P - C - N	22 × 2 22 × 3 22 × 2 22 × 3		97,5 à 4 et 7 jours 100 à 4 et 7 jours 100 à 10 jours 99,6 à 10 jours	chiens et chats <b>Laboratoire Janssen</b>
110	Roussel 1988	<i>idem supra</i>	<i>idem supra</i>		<i>idem supra</i>	<b>travaux de Vanparijs <i>et al</i>, 1985 cités par l'auteur</b>
74	Laverriere 1991	N	22 × 2 22 × 3		100 100	
75	Leroy 1995	P - C - N	22 × 3	100 à 6 jours	100 à 6 jours	32 chiens et chiots

**Tableau 27** : efficacité du mébendazole sur les ankylostomes chez le chien.

N° Réf	Auteur(s) Année	Expérimentation L/P - C/A - N/E	Dose mg/Kg/j × j	<i>Ankylostoma caninum</i>	<i>Uncinaria stenocephala</i>	Remarques
86	Manuel et Navea 1989	P - C/A - N/E	22 × 3	82		<b>travaux de Roberson et Cornelius, 1983 cités par les auteurs</b>
10 11	Bosse 1980	L - C/A - E	100 × 32	+ à 42 jours		infestation L <sub>3</sub> sc <b>traitement des mères pendant la gestation (30<sup>ème</sup> jour jusqu'à la mise bas)</b> activité larvicide ( <b>larves somatiques</b> ), adulticide
13	Bosse et Stoye 1981	L - A - E	100 × 32	+ à 42 jours		infestation L <sub>3</sub> sc <b>traitement des mères pendant la gestation (30<sup>ème</sup> jour jusqu'à la mise bas)</b> activité larvicide ( <b>larves somatiques</b> ), adulticide
65	Jacobs et Howell 1986	L - C/A - E	100 × 32	+ à 42 jours		<b>travaux de Bosse,1980 et Bosse et Stoye, 1981 cités par les auteurs</b>
144	Zajac <i>et al</i> 1993	L - C/A - E	100 × 32	+ à 42 jours		<b>travaux de Bosse,1980 et Bosse et Stoye, 1981 cités par les auteurs</b>
46	Genchi <i>et al</i> 1990	P - C - N	100 mg/jour × 2 20 × 3  100 mg/jour × 5 (chiens < 2 Kg) 200 mg/jour × 5 (2< chiens < 30) 400 mg/jour × 5 (chiens > 30 Kg)	90 à 7 et 10 jours 90 à 7 et 10 jours  94 à 7 jours 99,7 à 10 jours	100 à 7 jours 100 à 10 jours	
27	Chandrasekharan <i>et al</i> 1979	L - C - N	10 × 1 15 × 1	94-100 à 3 jours 100 à 3 jours		activité ovicide, larvicide(tube digestif), adulticide
51	Girardi <i>et al</i> 1977	-	20 × 3 40 × 3	+++ +++		

**Tableau 28** : efficacité du mébendazole sur les ankylostomes chez le chien (suite).

N° Réf	Auteur(s) Année	Expérimentation L/P - C/A - N/E	Dose mg/Kg/j × j	<i>Ankylostoma caninum</i>	<i>Uncinaria stenocephala</i>	Remarques
57	Guerrero <i>et al</i> 1981	P - C/A - N L - C/A - N P - C/A - N L - C/A - N	22 × 3 22 × 3 22 × 5 22 × 5	99,6 à 7 jours 99,4 à 7 jours 100 à 7 jours 100 à 7 jours	100 à 7 jours 100 à 7 jours 100 à 7 jours 100 à 7 jours	73 chiens
56	Guerrero 1978	L - C/A - N	22 × 3 22 × 5	100 100	100 100	
81	Mc Curdy et Guerrero 1977	L - C/A - N	22 × 5	99,9 à 7 jours	+++	
59	Hass et Collins 1976	L - C/A - N (adultes) L - C/A - E (chiots)	200 mg/jour	100 à 5 jours	100 à 5 jours	chiens et chiots traitement à 4 semaines post infestation
54	Grevel et Eckert 1973	L - C - E P - C - N	40 × 3 40 × 3	100 à 15 jours 100 à 15 jours	100 à 15 jours	activité larvicide
33	Costa <i>et al</i> 1972	P - C/A - N	20 × 1	14-36	14-36	
131	Turner 1987	P	100 mg/jour × 5 (chiens < 2 Kg)  200 mg/jour × 5 (chiens > 2 Kg)	+++  +++	+++  +++	
135	Vanparijs et Thienpont 1973	P - C/A - N	200 mg/jour × 5		100	251 chiens 5 Kg < poids chiens < 30 Kg
15	Bowman 1992	-	22,2 × 3	+++	+++	doses recommandées par l'auteur
83	Mc Kellar et Scott 1990	-	100 × 2	+++		
110	Roussel 1988	-	500 × 1 22 × 2 22 × 5	98,3 + +++	98,3 + +++	

**Tableau 29** : efficacité du mébendazole sur les ankylostomes chez le chien (suite).

N° Réf	Auteur(s) Année	Expérimentation L/P - C/A - N/E	Dose mg/Kg/j × j	<i>Ankylostoma caninum</i>	<i>Uncinaria stenocephala</i>	Remarques
144	Zajac <i>et al</i> 1993	-	22 × 3	+++	+++	dose recommandée par l'auteur
106	Roberson Vet Ph and Th 6 th	-	22 × 3	+++	+++	dose approuvée par la F.D.A. (U.S.) et recommandée par l'auteur
9	Van den Bossche <i>et al</i> 1982	-	22 × 3	100	100	Laboratoire Janssen <b>travaux de Guerrero, 1978 cités par les auteurs</b>
25	Cardini <i>et al</i> 1997	-	30 × 2	100		72 chiens
109	Rodkhum <i>et al</i> 1997	L - C/A - E	22 × 5	97 - 100		60 chiots

**Tableau 30** : efficacité du mébendazole sur les ankylostomes chez le chat.

N° Réf	Auteur(s) Année	Expérimentation L/P - C/A - N/E	Dose mg/Kg/j × j	<i>Ankylostoma tubaeforme</i>	Remarques
17	Bradley et Peters 1982	L - C/A - N	11 × 3 22 × 3 33 × 3	69-72,5 à 7 et 14 jours 95,6-98,1 à 7 et 14 jours 91,7-98,6 à 7 et 14 jours	activité ovicide, larvicide (tube digestif), adulticide
79	London <i>et al</i> 1981	L - C/A - N          L - C/A - E	11 × 2 11 × 3 11 × 4 22 × 2 22 × 3 22 × 4    22 × 3	62 à 7 et 14 jours 79 à 7 et 14 jours 93 à 7 et 14 jours 68 à 7 et 14 jours 100 à 7 et 14 jours 100 à 7 et 14 jours    99 à 7 et 14 jours	189 chats activité ovicide, larvicide (tube digestif), adulticide          infestation par des larves L <sub>3</sub> v.o.
144	Zajac <i>et al</i> 1993	-	22 × 3	+++	dose recommandée par l'auteur
106	Roberson Vet Ph and Th 6 th	-	22 × 3	+++	dose approuvée par la F.D.A. (U.S.) et recommandée par l'auteur
9	Van den Bossche <i>et al</i> 1982	-	22 × 3	100	Laboratoire Janssen
25	Cardini <i>et al</i> 1997	-	30 × 2	100	21 chats



**Tableau 31** : efficacité de l'oxfendazole sur les ankylostomes chez le chien.

N° Réf	Auteur(s) Année	Expérimentation L/P - C/A - N/E	Dose mg/Kg/j × j	<i>Ankylostoma caninum</i>	<i>Uncinaria stenocephala</i>	Remarques
13	Bosse et Stoye 1981	L - A - E	100 × 32	100 à 42 jours chez les chiots et les mères		infestation L <sub>3</sub> sc traitement des mères pendant la gestation (30 <sup>ème</sup> jour jusqu'à la mise bas) activité larvicide ( <b>larves somatiques</b> ), adulticide
10 11	Bosse 1980	L - C/A - E	100 × 32	100 à 42 jours chez les chiots et les mères		infestation L <sub>3</sub> sc traitement des mères pendant la gestation (30 <sup>ème</sup> jour jusqu'à la mise bas) activité larvicide ( <b>larves somatiques</b> ), adulticide
126	Stoye 1992	<i>idem supra</i>	<i>idem supra</i>	<i>idem supra</i>	<i>idem supra</i>	<b>travaux de Bosse,1980 et Bosse et Stoye, 1981 cités par les auteurs</b>
65	Jacobs et Howell 1986	<i>idem supra</i>	<i>idem supra</i>	<i>idem supra</i>	<i>idem supra</i>	<b>travaux de Bosse,1980 et Bosse et Stoye, 1981 cités par les auteurs</b>
97	Puigarri <i>et al</i> 1983	L - C - N	5 × 3 10 × 3 10 × 5  10 × 5	0 à + +++ 100 à 7 jours (adultes)  100 à 20 jours (chiot)		63 chiens efficacité sur les adultes  traitement des mères 10 jours avant la mise bas, efficacité sur les chiots. Activité adulticide, larvicide.
65	Jacobs et Howell 1986	<i>idem supra</i>	<i>idem supra</i>	<i>idem supra</i>	<i>idem supra</i>	<b>travaux de Puigarri <i>et al</i>, 1983 cités par les auteurs</b>
94	Paciejewski et Gorski 1991	C - N	11,3 × 3	100		72 chiens
66	Jacobs <i>et al</i> 1988	P - C/A - N	10 × 3		100 à 7 jours	chiens adultes et chiots
65	Jacobs et Howell 1986		100 × 2 100 × 3	+++ +++	+++ +++	<b>travaux de Soulsby et Lloyd, 1983 cités par les auteurs</b>

**Tableau 32** : efficacité de l'oxfendazole sur les ankylostomes chez le chat.

<b>N° Réf</b>	<b>Auteur(s) Année</b>	<b>Expérimentation L/P - C/A - N/E</b>	<b>Dose mg/Kg/j × j</b>	<b><i>Ankylostoma tubaeforme</i></b>	<b>Remarques</b>
94	Paciejewski et Gorski 1991	C - N	11,3 × 3	100	63 chats

**Tableau 33** : efficacité de l'oxibendazole sur les ankylostomes chez le chien.

N° Réf	Auteur(s) Année	Expérimentation L/P - C/A - N/E	Dose mg/Kg/j × j	<i>Ankylostoma caninum</i>	<i>Uncinaria stenocephala</i>	Remarques
13	Bosse et Stoye 1981	L - A - E	100 × 32	+ à 42 jours		infestation L <sub>3</sub> sc <b>traitement des mères pendant la gestation (30<sup>ème</sup> jour jusqu'à la mise bas)</b> activité larvicide ( <b>larves somatiques</b> ), adulticide
142	Yamagata <i>et al</i> 1995	L - A - E	4,95 × 112	100		infestation L <sub>3</sub> v.o. de chiots activité adulticide
80	Mc Call <i>et al</i> 1987	L - C/A - E	5 × 41	100		infestation L <sub>3</sub> v.o. de 32 chiens
114	Sathianesan <i>et al</i> 1979	P - C - N	10 × 5	100		activité ovicide, larvicide (tube digestif) et adulticide
144	Zajac <i>et al</i> 1993	-	5 × n jours	+++ en prévention		dose en prévention après un traitement adulticide sur les nématodes
93	Overgaauw et Boersema 1998	L - C - N	15 × 1	94,6		

**Tableau 34** : efficacité de l'oxibendazole associé à d'autres molécules sur les ankylostomes chez le chien.

N° Réf	Auteur(s) Année	Expérimentation L/P - C/A - N/E	Dose mg/Kg/j × j	<i>Ankylostoma caninum</i>	<i>Uncinaria stenocephala</i>	Remarques
102	Reinemeyer <i>et al</i> 1995	L - C/A - E	Oxibz : 5 × 90 Dec : 6,6 × 90	100 à 7 jours jusqu'à 90 jours		- infestation L <sub>3</sub> v.o. des chiots à J <sub>0</sub> et 1 fois par semaine pendant 8 semaine. - traitement en 3 cycles de 30 jours. - contrôle tous les 7 jours - activité ovicide, larvicide, adulticide.
142	Yamagata <i>et al</i> 1995	L - A - E	Oxibz : 4,95 × 112 Dec : 6,6 × 112	100		infestation L <sub>3</sub> v.o. de chiots activité adulticide
80	Mc Call <i>et al</i> 1987	L - C/A - E	Oxibz : 5 × 41 Dec : 6,6 × 41	100		infestation L <sub>3</sub> v.o. de 32 chiens
128	Stromberg <i>et al</i> 1989	L - C/A - N	Oxibz : 5 × 7 Dec : 6,6 × 7	89,6	84	efficacité de 100 % sur <i>Toxocara canis</i> et <i>Trichuris vulpis</i>
4	Armstrong <i>et al</i> 1986	P - C	Oxibz : 5 × 336 Dec : 6,6 × 336	95,7 à 100 % en prévention		- pas d'infestation - traitement préventif de 249 chiens (initialement non contaminés).
99	Ray <i>et al</i> 1985	P - C	Oxibz : 5 × 336 Dec : 6,6 × 336	96 à 98 % en prévention		- pas d'infestation - traitement préventif de 487 chiens (initialement non contaminés).

**Tableau 35** : efficacité du parbendazole sur les ankylostomes chez le chien.

N° Réf	Auteur(s) Année	Expérimentation L/P - C/A - N/E	Dose mg/Kg/j × j	<i>Ankylostoma caninum</i>	<i>Uncinaria stenocephala</i>	Remarques
33	Costa <i>et al</i> 1972	P - C/A - N	30 × 1	2,5 à 18,5 %	2,5 à 18,5 %	
120	Shimizu et Matsuda 1977	P - N	30 × 3	+ à ++		18 chiens effets secondaires sur 50 % des chiens traités
26	Chandrasekharan <i>et al</i> 1974	L - C - N	20 × 3	66,1 à 88,7		5 chiens activité ovicide et adulticide
132	University of Tokyo 1973	N	20 × 3 40 × 3	85,7 93,3		63 chiens
9	Van den Bossche <i>et al</i> 1982	L - N	25 × 4	100	100	Laboratoire Janssen <b>travaux de Theodorides et Laderman, 1968 cités par les auteurs</b>

**Tableau 36** : efficacité du thiabendazole sur les ankylostomes chez le chien.

N° Réf	Auteur(s) Année	Expérimentation L/P - C/A - N/E	Dose mg/Kg/j × j	<i>Ankylostoma caninum</i>	<i>Uncinaria stenocephala</i>	Remarques
86	Manuel et Navea 1989	P - C/A - N	300 × 1 500 × 1	82		travaux de Roberson, 1982 cités par les auteurs
122	Hari-Singh <i>et al</i> 1977	N	50 × 1	54 à 14 jours		
8	Beck-AAH <i>et al</i> 1973	C/A - N	200 × 1	78 à 7 jours		7 chiens
48	Georgi et Lejambre 1971	L - C - E  L - A - E	20 × 1 une fois par semaines pendant 6 semaines	100 (œufs) à 3 semaines  <b>81</b> (parasites adultes) à 10 semaines 99,8 (œufs) à 10 semaines		infestation L <sub>3</sub> sc et v.o. traitement des chiots pendant 6 semaines contrôle à 3 et 10 semaines réduction de la production d'œufs/vers = 90,3 %
110	Roussel 1988	-	50 - 60 × 3	100	100	

**Tableau 37** : efficacité du thiabendazole sur les ankylostomes chez le chat.

<b>N° Réf</b>	<b>Auteur(s) Année</b>	<b>Expérimentation L/P - C/A - N/E</b>	<b>Dose mg/Kg/j × j</b>	<b><i>Ankylostoma tubaeforme</i></b>	<b>Remarques</b>
84	Malone <i>et al</i> 1977	P - C/A - N	125 × 3	100	

Toulouse, 2002

NOM : MALANDAIN

PRENOM : Valéry

TITRE : ACTIVITE COMPAREE DES BENZIMIDAZOLES SUR LES ANKYLOSTOMES  
DU CHIEN ET DU CHAT

RESUME : Les ankylostomes sont des parasites fréquents du tube digestif des carnivores domestiques. Ils peuvent être à l'origine de troubles médicaux sévères. Ce parasitisme doit être pris en compte dans la mesure où il constitue un risque médical pour les animaux, économique pour les élevages et sanitaire dans le cadre d'une contamination humaine possible mais rare (zoonose). Il est alors apparu intéressant d'analyser les différents travaux concernant la famille des benzimidazoles largement utilisée pour traiter les ankylostomoses du chien et du chat. Nous rapportons les résultats de ces études en distinguant l'efficacité de chaque molécule sur les vers adultes et les larves présents dans le tube digestif, sur les larves en migration et enfin sur celles en hypobiose. Pour chaque principe actif, nous avons essayé de dégager le protocole de traitement (durée, posologie) qui semble être le plus intéressant. Le fenbendazole est le seul produit pour lequel nous disposons de preuves d'efficacité simultanément sur les ankylostomes adultes, les larves en migrations et celles en hypobiose des chiens et chats.

MOTS-CLES :

BENZIMIDAZOLES/CHIEN/CHAT/CARNIVORE/TRAITEMENT/ANKYLOSTOMA  
CANINUM/ANKYLOSTOMIDOSE

---

ENGLISH TITLE : EFFICACY OF DIFFERENT BENZIMIDAZOLES ON HOOKWORMS  
OF DOGS AND CATS