



HAL
open science

Ecotoxicity of antiparasitics: optimization of the use of pharmaceutical forms of ivermectin and its analogues

Michel Alvinerie, Pierre-Louis Toutain, Jean-François Sutra, Anne Lespine,
Etienne Zundel

► To cite this version:

Michel Alvinerie, Pierre-Louis Toutain, Jean-François Sutra, Anne Lespine, Etienne Zundel. Ecotoxicity of antiparasitics: optimization of the use of pharmaceutical forms of ivermectin and its analogues. [Rapport de recherche] ASI0001393, INRAE. 2021, pp.20. hal-03294640

HAL Id: hal-03294640

<https://hal.inrae.fr/hal-03294640v1>

Submitted on 2 Sep 2021

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

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



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



ASIRPA
Impact sociétal de la recherche

Ivermectine usages

2021



**> Ecotoxicité des antiparasitaires :
optimisation de l'usage des formes pharmaceutiques
de l'ivermectine et de ses analogues**



Edition 2021
HAL : 03294640
ASI0001393

Etude de cas réalisée par le département Santé Animale d'INRAE
selon la méthode ASIRPA Analyse de l'impact sociétal de la recherche.

Résumé

Les nématodes sont des vers appelés aussi helminthes, et les antiparasitaires vermifuges sont des anthelminthiques. L'**ivermectine** (IVM) est avec ses analogues actuellement le médicament le plus utilisé au monde pour traiter les nématodes gastro-intestinaux chez les animaux d'élevage. Elle est aussi largement utilisée en médecine humaine. Son efficacité à très faible dose, sa rémanence (durée d'action), son spectre d'action élargi (également acaricide et insecticide), et sa faible toxicité chez l'hôte (mammifère), font de l'IVM un antiparasitaire révolutionnaire au moment de son lancement sur le marché des médicaments vétérinaires dans les années 80. Pour mettre en œuvre les traitements anthelminthiques avec l'IVM, on peut recourir à trois formes galéniques (présentations) différentes : la **solution injectable** par voie sous-cutanée (SC) ; le « **Pour-On** » (PO), liquide destiné à être appliqué (versé) sur toute la longueur du dos de l'animal, et passant théoriquement dans l'organisme par voie transcutanée ; et le **bolus**, sorte de gros comprimé conçu pour diffuser de façon prolongée dans l'estomac des ruminants (rumen). L'INRA et l'ENVT ont étudié et documenté les expositions internes et les éliminations fécales en IVM associées à ces formes galéniques, car ces connaissances sont indispensables pour répondre à des enjeux de santé publique en anticipant d'éventuels problèmes de sûreté (hygiène) alimentaire pour le consommateur, de toxicité pour l'animal et pour l'environnement, et d'efficacité (résistance des parasites). Ce programme a été réalisé en collaboration avec l'Université Paul Valéry de Montpellier, l'Université de Melbourne (Australie) et, pour les recommandations d'évolution réglementaire (AMM), la FDA (USA). En termes d'impact politique, les travaux de l'INRA sur l'IVM et les publications internationales ont été déclencheurs pour prendre en compte l'écotoxicologie et le comportement social des animaux (le PO devient une quasi voie orale par effet léchage) pour l'évaluation réglementaire des médicaments. L'impact économique porte d'une part sur l'augmentation des frais liés à l'évaluation de l'écotoxicité dans le dossier d'AMM des médicaments vétérinaires pour l'industriel, et d'autre part la diminution du coût direct et du coût environnemental pour l'éleveur via l'usage raisonné des avermectines. Cet usage raisonné de l'IVM a un impact sanitaire pour les animaux en empêchant l'émergence de résistance chez les parasites, et renforce aussi la sécurité des consommateurs par la diminution des résidus dans les produits d'origine animale. L'impact environnemental correspond au retrait, en France, de l'AMM de l'IVM bolus SR supprimant ses effets négatifs sur les écosystèmes fragiles et, sur le long terme, à la prise en compte dorénavant obligatoire de l'écotoxicité dans les dossiers d'AMM des médicaments vétérinaires. L'impact sur les connaissances vient des publications de l'INRA/ENVT démontrant que le bolus intraruminal ou le PO sont des formes galéniques non optimales en termes d'exposition à l'IVM aussi bien pour l'animal que pour l'environnement.

Contexte

Les nématodes sont des helminthes (nom vernaculaire des vers) et les antiparasitaires vermifuges sont également appelés des anthelminthiques. Aujourd'hui, il n'y a pas de perspective de développement de nouveaux médicaments anthelminthiques aussi innovants que l'**ivermectine** (IVM). Elle est avec ses analogues actuellement le médicament le plus utilisé au monde pour traiter les nématodes gastro-intestinaux chez les animaux d'élevage. Elle est aussi largement utilisée en médecine humaine pour traiter des helminthiases comme l'onchocercose (cécité des rivières), les microfilarémies dues à la filariose lymphatique ou encore les gales sarcoptiques, la rosacée... car l'IVM est également acaricide et insecticide.

L'IVM est efficace à très faible dose en comparaison des autres anthelminthiques. La rémanence de son efficacité (plusieurs jours voire semaines), l'étendue de son spectre d'action (sur les endo- et les ecto parasites d'où le qualificatif d'**endectocide** donné à l'IVM), son efficacité contre les parasites résistant aux autres classes d'anthelminthiques, ainsi que sa faible toxicité chez l'hôte (mammifère), font de l'IVM un antiparasitaire révolutionnaire au moment de son lancement sur le marché des médicaments vétérinaires en 1981 (Campbell, 2012).

Pour mettre en œuvre les traitements anthelminthiques avec l'IVM, on peut recourir à trois formes galéniques (ou pharmaceutiques, ou médicamenteuses) différentes. Les formulations galéniques sont des présentations pharmaceutiques ayant des aspects physiques différents. Pour l'IVM il s'agit de la **solution injectable** par voie sous-cutanée (SC) ; du « **Pour-On** » (PO), formulation liquide destinée à être appliquée (versée) sur toute la longueur de la ligne du dos de l'animal, le produit devant passer théoriquement dans

l'organisme par voie transcutanée ; et du **bolus**, sorte de gros comprimé conçu pour résider de façon prolongée dans l'estomac des ruminants (rumen) après une administration dans l'œsophage et pour libérer de façon très prolongée l'IVM dans l'animal.

L'INRA et l'ENVIT ont étudié et documenté les expositions internes et les éliminations fécales en IVM associées aux usages de l'IVM et donc aux formes galéniques utilisées, car la connaissance de ces expositions et modalités d'élimination dans l'environnement permet d'anticiper d'éventuels problèmes d'efficacité (résistance des parasites), de sûreté (hygiène) alimentaire, de toxicité et d'écotoxicité, tous ces sujets étant des enjeux de santé publique.

Le bolus SR

Le bolus est une sorte de comprimé lesté contenant l'IVM, administré directement dans l'œsophage avec un lance-bolus. Il est destiné à rester dans le rumen pour y libérer lentement (SR = *Slow Release* ou *Sustained Release*) pendant plusieurs semaines, une grande quantité de principe actif. On parle de diffuseur ruminal. Il était administré aux jeunes bovins (brouards) pour les protéger d'une infestation par les nématodes durant toute la première saison de pâturage. Cette spécialité de la firme Merck, Sharp & Dohme (MSD), dénommée Ivomec® SR Bolus, a obtenu en France une AMM en 1995. Le comprimé lesté avec 100 g de fonte a été conçu pour libérer 12 mg IVM par jour sur une période prolongée (135 jours), soit une dose totale très importante de 1720 mg IVM (Zingerman et al, 1997) au lieu de 100 mg pour un traitement standard par injection SC pour un bovin de 500 kg.

Utilisée notamment dans les estives en France, cette forme galénique représentait un confort d'utilisation pour l'éleveur par rapport à la pratique de l'injection SC dont la protection ne pouvait pas s'étendre sur la totalité de la saison de pâturage. De plus, les essais cliniques insistaient sur les bonnes performances zootechniques des animaux traités avec ce bolus en termes de gain de poids par rapport à des animaux témoins non-traités ou traités avec d'autres antiparasitaires (Williams et al, 1995). A la fin des années 80, les effets environnementaux négatifs de ce type de forme galénique avec l'implication de l'IVM dans la non-dégradation des bouses¹ et ses impacts négatifs attendus sur la faune non-cible sont identifiés et publiés en 1987 dans la revue *Nature* (Wall et Strong, 1987). Cette publication a eu un profond retentissement même si elle a été immédiatement contestée par MSD qui commercialisait l'IVM (Campbell, 1988). Il s'en est suivi une polémique sur l'impact environnemental réel de l'IVM (Wall et Strong, 1988) qui rappelle celles que nous connaissons aujourd'hui sur la nécessité de générer et de prendre en compte des données publiques et indépendantes des firmes pharmaceutiques pour éclairer les décisions publiques. A cet égard, Herd constate en 1995 dans une revue critique sur les risques écotoxicologiques des endectocides qu'aucune des études publiées ou parrainées par l'industrie ne concluait à de tels risques environnementaux (Herd, 1995) alors que ce danger était clairement identifié dès la fin des années 80 notamment pour les insectes (Strong et Brown, 1987). Ces risques sont largement confirmés au début des années 90 par des études indépendantes portant non seulement sur le bolus mais également sur les formes PO et SC (Sommer et al, 1993) (Herd et al, 1996). En France, les services vétérinaires, les éleveurs en agriculture biologique et les services des parcs nationaux (Mercantour) et naturels régionaux des Alpes avaient observé dès le début de la commercialisation du bolus un ralentissement dans la dégradation des excréments. Ici les facteurs de risques supplémentaires étaient que tous les animaux partant en estive étaient traités simultanément pour passer l'été dans un écosystème d'altitude plutôt froid et sec c'est-à-dire peu favorable à la dégradation des bouses par les insectes ; de plus ces écosystèmes fragiles étaient peuplés d'espèces endémiques de scarabées qu'il convenait de ne pas détruire.

Le « Pour-On »

Le PO, par application de la dose directement sur l'échine de l'animal, est une modalité d'administration spécifique des médicaments vétérinaires. Le PO a été, et reste la forme galénique de l'IVM la plus utilisée sur le marché vétérinaire car très appréciée par les utilisateurs. Il est facile à administrer sur un grand nombre d'animaux sans autre matériel qu'un gobelet doseur. Cependant, compte tenu de la faible biodisponibilité de ces formulations pharmaceutiques, les doses administrées doivent être augmentées de 250% par rapport à une administration SC, augmentant d'autant les contaminations environnementales. Les formulations PO d'IVM

¹ Les excréments émis dans la nature, en particulier ceux des herbivores, sont dégradés par des insectes coprophages, le plus souvent des coléoptères (scarabées) communément appelés « bousiers ».

sont commercialisées en France à partir de 1989. En 1997 est lancée en France sous la forme d'un PO une nouvelle avermectine, l'éprinomectine. L'éprinomectine offre l'avantage d'avoir un passage plus limité dans le lait que l'IVM, et une Limite Maximale de Résidus (LMR) européenne pour le lait relativement élevée (20 µg/kg). De ce fait, elle peut être utilisée chez la vache laitière sans délai d'attente, avantage décisif par rapport à l'IVM inutilisable chez les vaches en lactation (pas de LMR européenne pour le lait et LMR de 10 µg/kg par le JECFA [Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives]).

Inputs et situation productive

Pourquoi des recherches sur les endectocides à l'INRA

Une rupture technologique est survenue à la fin des années 70 avec les techniques analytiques par HPLC capables désormais de mesurer les concentrations des médicaments dans les différentes matrices biologiques. Cette rupture a permis la naissance de la pharmacocinétique vétérinaire à partir de 1980 à l'INRA de Toulouse. Egalement à cette époque sont arrivés les premiers ordinateurs personnels (Apple 2 en 1977) qui permettent aux pharmacocinéticiens de modéliser leurs données sans avoir à passer par de gros systèmes et des informaticiens professionnels pour coder leurs propres modèles. A cela s'ajoute la loi de 1975 sur le médicament vétérinaire qui a instauré l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) des médicaments vétérinaires. Enfin l'IVM, le plus emblématique des médicaments vétérinaires a été commercialisée en 1981 (et vaudra un prix Nobel à ses découvreurs en 2015). C'est donc ce véritable alignement des planètes survenu au début des années 80 qui donne rétrospectivement tout son sens à l'orientation décidée en 1978 par l'INRA de confier à la Station INRA/ENVT de Pharmacologie et Toxicologie (devenue UMR Toxalim en 2011) la mission de travailler sur le médicament vétérinaire. Cette décision devait structurer ultérieurement les recherches menées à Toulouse en pharmacologie avec comme fil conducteur les enjeux de santé publique qui aujourd'hui relèvent du concept « *One Health* », « Une seule santé » à la fois humaine, animale et environnementale.

Les performances analytiques mettent en évidence les effets négatifs du bolus

A la fin des années 90 la Station INRA/ENVT de Pharmacologie et Toxicologie a précisé l'importance de l'élimination fécale de l'IVM administrée sous la forme du bolus commercialisé en France. La firme MSD avait publié les concentrations plasmatiques de l'IVM pour venir en support de l'efficacité de son bolus (Zingerman et al, 1997) mais elle était restée discrète sur son élimination dans l'environnement. On savait cependant par une étude indépendante mais partielle (suivi de 49 jours) que l'IVM du bolus était largement éliminée sous forme active dans les bouses (Herd et al, 1996). Grâce à des techniques analytiques performantes, l'INRA a caractérisé cette élimination sur 160 jours avec deux résultats qui seront déterminants dans le retrait de l'AMM du bolus : d'une part au moins 90% de la dose administrée est, *in fine*, éliminée dans l'environnement avec des concentrations moyennes dans les bouses 60 fois supérieures à celle du plasma, et d'autre part après la période revendiquée comme active (135 jours), le bolus continue de libérer des quantités significatives d'IVM pendant plusieurs semaines, créant inéluctablement une fenêtre de sélection favorable au développement de résistances pour les parasites ciblés par le traitement (Alvinerie et al, 1999).

L'Université Paul Valéry de Montpellier et l'Inra déclenchent alors une étude conjointe sur les effets négatifs de l'IVM libérée par le bolus sur les coléoptères (scarabées) coprophages. Cette étude montre que l'IVM est hautement toxique pour un scarabée bousier (*Aphodius constans* Duft) pendant 143 jours, c'est-à-dire au-delà même de la période d'efficacité revendiquée pour le bolus (Alvinerie et al, 1999 ; Errouissi et al, 2001).

La collaboration a continué dans le cadre du Programme National d'Ecotoxicologie (PNETOX). PNETOX, piloté depuis 1996 par le Ministère de l'Ecologie, de l'Energie, du Développement durable et de l'Aménagement du territoire, a pour mission d'étudier l'impact des polluants sur les écosystèmes afin de fournir aux décideurs les éléments nécessaires à l'évaluation des risques environnementaux liés à l'utilisation de différentes substances. Lors du programme 2002-2005, coordonné par l'INRA, les différents impacts de l'IVM sur les sols, les faunes coprophages, les champignons (moisissures) et les bactéries sont étudiés par les sept équipes associées au projet, avec une attention particulière pour l'IVM libérée par le bolus SR. Leurs résultats montrent que les fèces de bovins contiennent des teneurs significatives en IVM pendant plusieurs mois après le traitement des animaux, avec des effets négatifs sur le développement de la faune coprophage, sur la sélection de nématodes parasites résistants à l'IVM, sur la reproduction fongique et des effets toxiques sur les mollusques aquatiques. Faisant suite à cette action coordonnée, les deux équipes de Montpellier et de Toulouse et un

laboratoire allemand collaborent pour développer et valider une méthode biologique de criblage utilisant des coléoptères bousiers pour évaluer l'impact des excréments fécaux d'IVM et donner à ce test sa dimension quantitative en précisant les relations entre les concentrations mesurées en IVM et les effets biologiques observés (Lumaret et al, 2007 ; Römbke et al, 2007).

Les plans expérimentaux pour évaluer la bioéquivalence s'adaptent au « *Pour-On* »

En 1997, dans un projet visant à comparer les formulations PO de l'IVM et de la doramectine, une nouvelle avermectine, la Station INRA/ENVT de Pharmacologie-Toxicologie avait montré l'extrême variabilité interindividuelle des expositions systémiques (concentrations plasmatiques) faisant suite aux applications en PO (Gayraud et al, 1999). L'explication de cette variabilité allait être donnée par un projet visant à répondre aux nouvelles exigences réglementaires liées à la mise sur le marché des médicaments génériques.

En effet, la première ligne directrice européenne sur la bioéquivalence² vétérinaire (Anonyme, 1992) publiée par la Commission Européenne en 1993, avant la création de l'Agence européenne des médicaments (EMA), a été rédigée à la Station de Pharmacologie-Toxicologie. Pour des raisons d'harmonisation internationale, cette rédaction a été coordonnée avec celle de la ligne directrice américaine dont l'un des principaux rédacteurs avait effectué quelques années auparavant son année sabbatique à la Station de Pharmacologie-Toxicologie de l'INRA à Toulouse, avec une réflexion commune et une publication sur le sujet (Toutain et Koritz, 1997). Ces lignes directrices européenne et américaine recommandent pour démontrer une bioéquivalence le recours à des plans expérimentaux impraticables pour l'IVM.

L'INRA engage alors un projet de recherche visant à remplacer ces plans expérimentaux, et la Station INRA/ENVT de Pharmacologie-Toxicologie fait appel à 6 paires de clones (jumeaux monozygotes donc *a priori* parfaitement identiques génétiquement) de bovins produits spécifiquement pour ce projet grâce aux compétences en embryogénèse de l'INRA de Jouy en Josas (Ozil et al, 1982). Le Centre National d'Etudes Vétérinaires et Alimentaires (CNEVA), aujourd'hui intégré dans l'ANSES décide de financer en partie ce projet car l'Agence Nationale du Médicament Vétérinaire (ANMV) créée lors de la loi de 1975 sur le médicament vétérinaire fait partie du CNEVA. Ce projet démontre rapidement que les cinétiques d'IVM administrée par voie intraveineuse sont parfaitement reproductibles au sein d'une même paire de clones mais que les administrations PO conduisent de façon inattendue à des expositions totalement erratiques au sein de ces mêmes paires de jumeaux. Grâce à la modélisation mathématique développée par l'INRA, l'hypothèse d'une absorption par voie orale liée à l'activité de léchage des bovins est formulée puis vérifiée expérimentalement par un essai dans lequel les bovins sont équipés de colliers anti-léchage (Laffont et al, 2001) : **cette expérimentation démontre qu'une voie d'administration présumée percutanée est en réalité une voie orale**. Le léchage est un comportement non seulement individuel chez les bovins mais aussi un comportement social, les bovins se léchant entre eux. Les administrations PO sont en fait des administrations collectives conduisant à des échanges de produit entre tous les animaux d'un même groupe (Bousquet-Mélou et al, 2004) avec de multiples conséquences négatives dont des défauts d'efficacité malgré le fait que chaque animal a reçu une dose nominale d'endectocide. Ce défaut d'efficacité est ensuite démontré en collaboration avec l'UMR IHAP INRA/ENVT lors d'un essai d'infection expérimentale (Bousquet-Mélou et al, 2011).

Ce projet PO qui s'est étendu sur une dizaine d'année a été rendu possible grâce à une collaboration étroite avec l'équipe des analystes de la Station INRA/ENVT de Pharmacologie-Toxicologie qui a réalisé tous les dosages. Par ailleurs cette équipe INRA avait ses propres collaborations avec une équipe australienne pour réaliser des essais cliniques dans les conditions de terrain afin de comparer l'activité des différents endectocides. Elles ont montré que de tels essais comparatifs se trouvaient inéluctablement compromis par les échanges de médicaments consécutifs au léchage entre les animaux, et notamment avec les animaux témoins. Ces derniers pouvaient être ainsi exposés à des doses significatives du produit testé quand bien même ils n'avaient pas été directement traités (Barber et Alvinerie, 2003).

² La bioéquivalence a pour objectif de montrer le caractère prescriptible d'un médicament générique sans avoir recours à de nouveaux essais cliniques mais en démontrant statistiquement l'équivalence de ses concentrations plasmatiques avec celles d'un médicament de référence (même dose de principe actif et même voie d'administration).

Outputs des recherches

Caractérisation de l'impact environnemental du bolus intraruminal

Les études menées à la Station INRA/ENVT de Pharmacologie-Toxicologie mettent en évidence que la quasi-totalité de l'IVM administrée sous la forme d'un bolus intraruminal est éliminée dans l'environnement par les fèces. Les collaborations établies avec l'Université de Montpellier montrent que les insectes coprophages impliqués dans le recyclage des bouses sont éradiqués aux concentrations de l'IVM excrétée par les bovins implantés avec ce bolus. En conséquence, l'argument de la praticité permettant à un brouillard de passer une saison à l'herbe sans nécessiter un nouveau traitement n'était guère acceptable au regard des dégâts environnementaux causés par l'IVM ; en d'autres termes, multiplier le fardeau de la contamination IVM environnementale par un facteur de 15 à 20 n'était pas acceptable pour remplacer une éventuelle manipulation supplémentaire des animaux pendant une saison de pâturage. Au-delà du bolus d'IVM, c'est cette modalité même d'administration d'un médicament en continu qui était remise en cause parce que non-respectueuse de l'environnement et potentiellement promotrice de résistance des parasites.

Mise en évidence des comportements sociaux des animaux dans le sort du « Pour-On »

Comme pour les médicaments humains, le devenir d'un médicament vétérinaire dans l'organisme est essentiellement contrôlé par les fonctions hépatique et rénale ; ces fonctions sont étudiées pour éventuellement adapter les posologies, pour en identifier les conséquences sur un délai d'attente etc. Mais à la grande différence des médicaments humains, la biodisponibilité des médicaments vétérinaires (c'est-à-dire la fraction du médicament administré qui va effectivement atteindre la circulation générale) peut se trouver très largement influencée par certains comportements des animaux. Ces comportements peuvent être individuels comme l'autoléchage ou collectifs comme les hétéroléchages. Ainsi la faible biodisponibilité des PO par voie transcutanée stricte, est considérablement augmentée par l'ingestion consécutive au léchage des bovins. De façon plus générale on découvre l'importance, dans le sort des médicaments, des comportements sociaux comme les relations de hiérarchie et de dominance dont le léchage est l'une des modalités d'expression.

Remise en perspective des données réglementaires

Les études précliniques menées selon les Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) n'avaient pas soulevé le rôle de l'autoléchage dans le devenir de l'IVM, car le léchage avait été supprimé par MSD grâce à un système de contention des bovins adapté pour ses essais. De façon plus générale ces facteurs de variabilité sont presque toujours éliminés dans les études précliniques de type BPL car ils sont considérés comme des nuisances rendant plus difficiles les démonstrations à caractère statistique. Les travaux sur le PO ont remis en cause des résultats générés par certaines études de type BPL en montrant que la voie PO en laboratoire devient en fait dans les conditions de terrain une voie orale et non pas transcutanée, avec toutes ses conséquences en termes d'efficacité, de résidus chez les animaux traités et non traités, de contamination de l'environnement, de gestion rationnelle des pâturages avec la notion de refuge pour conserver des populations sauvages (non-résistantes) de parasites, etc. Et au-delà, ces résultats sur le PO ont donné des arguments à la promotion au niveau réglementaire, des études de population menées dans le cadre réel d'utilisation de ces médicaments, c'est-à-dire sur les populations ciblées et dans les conditions cliniques ou de terrain.

Une importante production scientifique

Les scientifiques de la Station INRA/ENVT de Pharmacologie-Toxicologie sont les auteurs de plus d'une centaine de publications relatives aux endectocides qui avaient été citées 3372 fois dans 1466 publications internationales au 31/03/2019 (requête dans le Web of Science), soit la moitié des publications et des citations attribuées à l'INRA sur les endectocides.

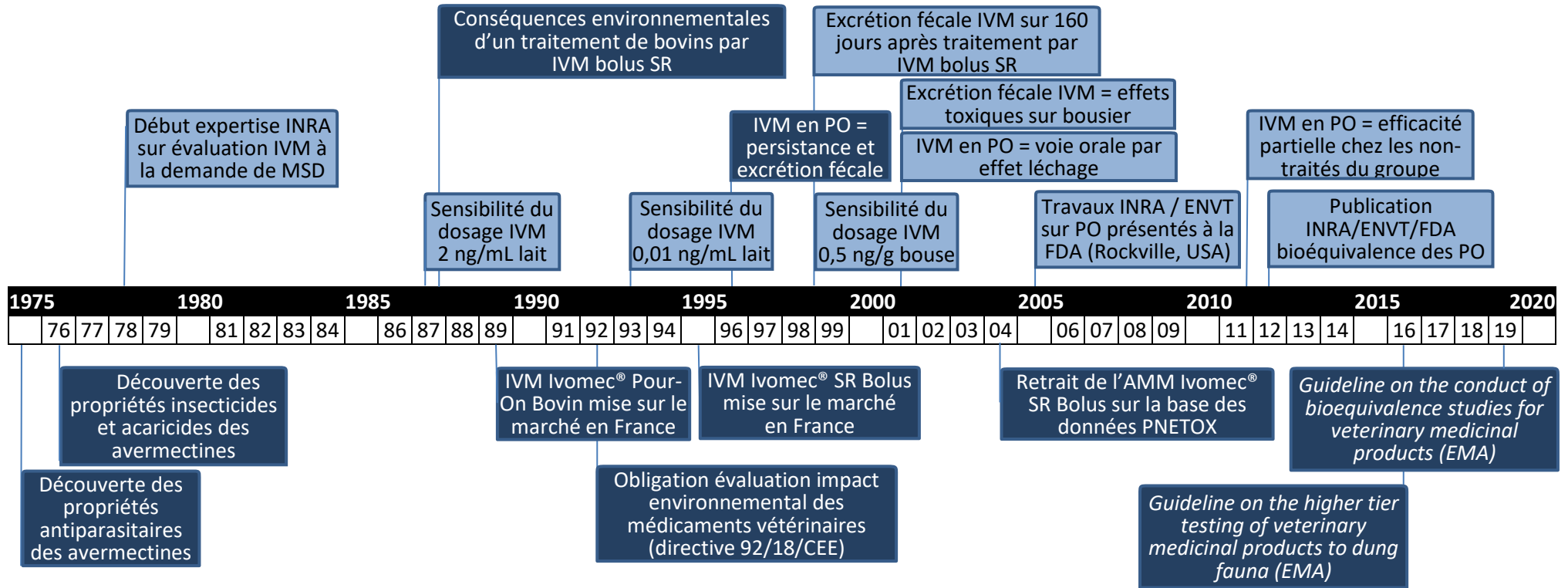
L'impact scientifique des travaux menés à l'INRA sur l'écotoxicité est bien résumé dans une revue intitulée « *A Review on the Toxicity and Non-Target Effects of Macrocyclic Lactones in Terrestrial and Aquatic Environments* » (Lumaret et al, 2012).

Ces travaux sont repris dans les ouvrages généraux consacrés à la pharmacologie et à la thérapeutique vétérinaires et notamment dans l'ouvrage de référence *Veterinary Pharmacology & Therapeutics* (Riviere et Papich, 2017) dont le chapitre consacré aux endectocides a été rédigé par un enseignant-chercheur argentin formé à l'INRA aux techniques analytiques sur les endectocides.

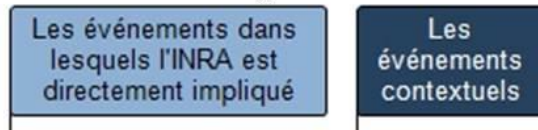
Echantillon de publications emblématiques

- Alvinerie M, Sutra JF, Galtier P, Lifschitz A, Virkel G, Sallovitz J, Lanusse C (1999). Persistence of ivermectin in plasma and faeces following administration of a sustained-release bolus to cattle. *Res. Vet. Sci.* 66, 57–61. doi:10.1053/rvsc.1998.0240.
- Bousquet-Mélou A, Mercadier S, Alvinerie M, Toutain PL (2004). Endectocide exchanges between grazing cattle after pour-on administration of doramectin, ivermectin and moxidectin. *Int. J. Parasitol.* 34, 1299–1307. doi:10.1016/j.ijpara.2004.08.005.
- Errouissi F, Alvinerie M, Galtier P, Kerboeuf D, Lumaret JP (2001). The negative effects of the residues of ivermectin in cattle dung using a sustained-release bolus on *Aphodius constans* (Duft.) (Coleoptera: Aphodiidae). *Vet. Res.* 32, 421–427. doi:10.1051/vetres:2001134.
- Lumaret JP, Alvinerie M, Hempel H, Schallnass HJ, Claret D, Römbke J (2007). New screening test to predict the potential impact of ivermectin-contaminated cattle dung on dung beetles. *Vet. Res.* 38, 15–24. doi:10.1051/vetres:2006041.
- Toutain PL, Modric S, Bousquet-Mélou A, Sallovitz JM, Lanusse C (2012). Should licking behavior be considered in the bioavailability evaluation of transdermal products? *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 35, 39–43. doi:10.1111/j.1365-2885.2012.01380.

Chronologie



Légende



Circulation des connaissances et intermédiaires

Instances réglementaires

En France. A la fin des années 1990, le Centre National d'Etudes Vétérinaires et Alimentaires (CNEVA) dont fait partie l'Agence Nationale du Médicament Vétérinaire (ANMV), aujourd'hui intégrés dans l'ANSES, décide de financer en partie un projet construit par l'INRA pour adapter des plans expérimentaux d'essais de bioéquivalence à l'IVM.

En 2003, le programme PNETOX, piloté par le Ministère de l'Ecologie, de l'Energie, du Développement durable et de l'Aménagement du territoire, qui avait réuni sept équipes de l'INRA et de l'Université était terminé et ses résultats rendus publics en mars 2004. Les conclusions étaient que les fèces de bovins traités avec le bolus contenaient des teneurs significatives en IVM plusieurs mois après le traitement des animaux et que ces teneurs entraînaient des effets négatifs sur le développement de la faune coprophage, conduisaient à la sélection de nématodes parasites résistant à l'IVM et avaient des effets toxiques sur les mollusques aquatiques. Suite à une auto-saisine de l'AFSSA, ces résultats ont été discutés dans la Commission d'AMM et la Commission de pharmacovigilance de l'ANMV³. Confrontés à d'autres informations issues de la littérature internationale, ces résultats conduisaient *in fine* au retrait de l'AMM du bolus d'IVM (Ivomec® SR Bolus), décision publiée au JORF le 24 avril 2004.

En Europe. La première ligne directrice européenne sur la bioéquivalence vétérinaire a été rédigée à la Station de Pharmacologie-Toxicologie pour le compte de la Commission Européenne (Anonyme, 1992). Pour des raisons d'harmonisation internationale, cette rédaction a été coordonnée avec celle de la ligne directrice américaine. Ultérieurement, l'Agence Européenne des Médicaments (EMA, créée en 1995) en charge de la rédaction des lignes directrices européennes, a pris explicitement en compte dans sa ligne directrice de 2019 sur la bioéquivalence la possibilité de léchage comme facteur de confusion (EMA, 2019). L'EMA rend désormais possible des études menées sur le terrain en conformité avec les bonnes pratiques cliniques (BPC) et qui prennent donc en compte les comportements sociaux des animaux dans le devenir des médicaments vétérinaires. Jusqu'alors, seules les études en laboratoire et conformes aux bonnes pratiques de laboratoire (BPL) étaient recevables pour les essais de bioéquivalence.

A l'international. En 2005, la Food & Drug Administration (FDA) invite l'INRA (PL Toutain) à un séminaire interne sur la question de l'évaluation réglementaire des PO ; suite à cette visite, la FDA va prendre en compte le phénomène de léchage pour évaluer avant AMM toute nouvelle formulation. En 2010 l'invitation est renouvelée pour faire avec la FDA l'état de l'art sur la question de la bioéquivalence des PO, lors d'un colloque qu'elle organise sur la bioéquivalence des médicaments vétérinaires. Les conclusions du colloque sont publiées en 2012 dans un numéro spécial du *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* avec un article, cosigné par un agent de la FDA spécialiste des affaires réglementaires, et consacré aux PO qui conclut : « *it is recommended that the bioequivalence testing for pour-on products in cattle be conducted by evaluating both the mean and distribution of bioavailability parameters between the reference and test products when animals are not prevented from allo- and self-licking* » (Toutain et al, 2012). En 2012, la FDA organise un colloque intitulé "FDA's Public Meeting on Antiparasitic Drug Use and Resistance in Ruminants and Equines – An Overview" ayant pour objectif de discuter de la résistance des parasites en relation avec l'usage des antiparasitaires. Les formulations « *pour-on* » sont clairement identifiées comme un facteur de risque majeur avec l'influence du léchage comme explication aux sous-expositions thérapeutiques (FDA, 2012).

Plus tard, l'OCDE prend en compte le test co-développé par l'Université de Montpellier et l'INRA (Lumaret et al, 2007) pour son test de référence de toxicité de produits chimiques sur les diptères coprophages (OCDE, 2016).

Acteurs des filières d'élevage

Dès 1995, le secteur de l'élevage était mis en garde contre l'effet des endectocides sur l'environnement lors des journées 3R (Rencontres autour des Recherches sur les Ruminants) (Alvinerie et Galtier, 1995). Quelques années plus tard, les effets indésirables des traitements vétérinaires sur l'environnement étaient plus précisément exposés aux vétérinaires (Lumaret, 2003). Naturellement, les enseignants des Ecoles vétérinaires

³ Commissions présidées respectivement par PL Toutain et M Alvinerie (Station INRA/ENVT Pharmacologie et Toxicologie).

mettent à jour la formation des étudiants en temps réel, avec une mise en garde contre les arguments du marketing.

Des publications de transfert ont été rédigées aussi bien pour les vétérinaires (Bousquet-Mélou, 2012) que pour les éleveurs (Gremy, 2012) pour sensibiliser les prescripteurs et utilisateurs de PO aux différents risques liés au léchage chez les bovins.

« En 2003, la suppression de l'autorisation de mise sur le marché du bolus à base d'ivermectine, eu égard à son impact délétère majeur sur les coléoptères coprophages et les diptères, marque un tournant dans la prise en compte des effets non intentionnels des antiparasitaires sur la microfaune du sol et de l'eau ». Tel est le constat introductif de la SNGTV dans son « *Référentiel de gestion raisonnée et durable du parasitisme bovin au pâturage en zones humides* » (2020). Mais dès la fin des années 2000, outre ce retrait d'AMM du bolus IVM, l'augmentation de la résistance des parasites à l'IVM chez les ovins et les équins et l'écotoxicité de l'IVM ont renforcé la démarche de la SNGTV vers un usage raisonné des antiparasitaires. Au-delà des congrès et des publications techniques, la SNGTV a organisé des conférences itinérantes (avec JP Lumaret) et des journées de formation continue pour les vétérinaires.

Impacts 1

Les résultats des études de l'INRA et ses collaborations ont fortement contribué à la caractérisation des voies d'exposition et d'excrétion de l'IVM en fonction des formulations galéniques chez les bovins, avec des conséquences réglementaires importantes en France et à l'étranger.

Impact politique

1. Prise en compte de l'environnement dans les AMM

La directive 92/18/CEE de la Commission, du 20 mars 1992, modifiant l'annexe de la directive 81/852/CEE du Conseil relative au rapprochement des législations des Etats membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de médicaments vétérinaires, exprime formellement une demande d'évaluation de l'impact environnemental des médicaments vétérinaires et exige la rédaction de lignes directrices *ad hoc*. En 1998 un projet de recommandation du Groupe d'Experts sur la Conservation des Invertébrés (CoE, 1998) de la Convention on the Conservation of European Wildlife and Natural Habitats (Convention de Berne [CoE, 1979]) rappelle l'urgence de prendre en compte les effets des résidus médicamenteux d'origine vétérinaire pour leurs effets non-intentionnels sur la faune coprophage. En fait il faudra attendre près de 20 ans après la commercialisation de l'IVM pour que la première ligne directrice européenne sur l'impact environnemental des médicaments vétérinaires soit transposée en France et entre en vigueur le 20 juillet 2000 (EMA, 2000). Elle est une transposition d'une ligne directrice VICH dont l'élaboration a débuté en 1996 ; et ce n'est qu'en 2009 que l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) publie un document de réflexion intitulé « *Concept paper on higher tier testing of antiparasitics to dung organisms* » pour construire une doctrine européenne sur l'évaluation du risque écotoxicologique des médicaments vétérinaires pour les insectes bousiers (EMA, 2009). En 2016 l'EMA publie un document provisoire intitulé « *Guideline on the higher tier testing of veterinary medicinal products to dung fauna* » (EMA, 2016) dont la finalisation donnera la future ligne directrice européenne sur les investigations à mener en cas de risque pour la faune coprophage. Les travaux de l'INRA sur l'IVM et les publications internationales ont été déclencheurs pour prendre en compte l'écotoxicologie dans les dossiers d'AMM.

2. Prise en compte du comportement de léchage dans l'évaluation des « *Pour-on* »

Les travaux INRA/ENVT ont explicitement contribué à la prise en compte du léchage dans la dernière ligne directrice sur la bioéquivalence des médicaments vétérinaires (EMA, 2019) et plus largement du comportement social des animaux, montrant ainsi l'intérêt d'études menées dans les conditions du terrain en conformité avec les bonnes pratiques cliniques (BPC), études désormais acceptées en alternative ou en complément de celles conduites traditionnellement selon les bonnes pratiques de laboratoire (BPL) (EMA, 2019).

3. Retrait de l'AMM Bolus

Les travaux INRA, confortés par les publications internationales, verront finalement le retrait de l'AMM de la formulation bolus le 5 décembre 2003 par l'AFSSA aux motifs suivants (JORF n°97 du 24 avril 2004) :

Considérant que les macrolides endectocides présentés sous forme de dispositif intraruminal à libération prolongée ont le pouvoir d'exercer des effets toxiques sur des espèces non-cibles du fait de leur mode d'élimination et de leur profil toxicologique ;

Considérant que ces macrolides endectocides sont majoritairement éliminés, sous forme active, dans les fèces ;

Considérant que ces macrolides endectocides présentent un potentiel toxique sur certaines espèces de larves de coléoptères et diptères ;

Considérant la forte concentration de ces molécules dans les fèces et le risque associé de toxicité sublétales sur les vers de terre ;

Considérant que l'existence d'un dispositif intraruminal conduisant à la libération de principe actif en continu pendant 135 jours augmente significativement le risque écotoxicologique ;

Considérant qu'il existe des alternatives thérapeutiques à l'utilisation du dispositif intraruminal à libération prolongée ;

Le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments décide que l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité Ivomec® SR Bolus est supprimée à compter du 5 décembre 2003.

Impact économique

Pour les industriels, l'impact économique des exigences réglementaires sur l'évaluation de l'écotoxicité d'un médicament vétérinaire dans la constitution d'un dossier d'AMM n'est pas neutre. Ainsi en 2007, selon une enquête de l'IFAH Europe auprès de ses adhérents industriels du médicament vétérinaire, le coût de la phase d'évaluation de la potentielle exposition de l'environnement à un médicament vétérinaire était évalué à 10 000 € environ. Le coût de la phase suivante, d'évaluation des concentrations en principes actifs dans le milieu naturel et de mesure de leurs effets potentiels sur la faune et la flore sauvages était compris entre 250 000 et 500 000 € selon les études requises (Imbs-Viallet, 2008).

Les lactones macrocycliques connaissent un important succès commercial au niveau mondial. En France, le marché des produits de santé animale en 2017 est estimé à 1199 millions d'€ (base AIEMV 2018). Le marché des médicaments pour bovins représente 29 % de celui de la santé animale. Les antiparasitaires pour ruminants (APR) constituent 31,8 % du marché global ruminants en France, devant les vaccins (21,6 %). Concernant les endectocides, ils représentent 22 % du marché global ruminants, et environ 70 % de celui des APR. La voie d'administration la plus utilisée pour les endectocides est le « pour on », 70 % en France (Richard, 2018).

La même année, le chiffre d'affaires de la production des bovins et du lait est de 17,3 milliards euros en France (Agreste, 2018), et celui des médicaments humains distribués en France est de 28,9 milliards euros (LEEM, 2020).

Les travaux de l'INRA ont largement contribué à un usage raisonné des anthelminthiques en général et des avermectines en particulier, mais leur impact est difficile à chiffrer.

Impact sanitaire

L'usage raisonné des avermectines renforce la sécurité des consommateurs par la baisse des résidus dans les produits d'origine animale d'une part, et d'autre part contribue au faible niveau de résistance des parasites des ruminants observée en France. En effet l'ivermectine est utilisée en France depuis 35 ans et est toujours globalement efficace, malgré l'émergence de parasites résistants dans notre pays. Or le développement des résistances chez les parasites est un problème mondial (Sutherland & Leathwick, 2011). C'est d'autant plus important que l'ivermectine est également indispensable pour la médecine humaine dans les pays du Sud (onchocercose). L'information et la sensibilisation des acteurs des filières de productions animales autour des travaux de l'INRA semblent avoir été modérément efficaces.

Mais de manière plus générale, la mise en œuvre concrète d'une gestion globale raisonnée du parasitisme semble limitée, où il s'agit de gérer à la fois le traitement sélectif (pour cibler les animaux

fortement excréteurs), le maintien de populations refuges de parasites (pour limiter l'émergence de résistances), et la quarantaine avant introduction d'animaux achetés (pour éviter l'introduction de parasites résistants) (Duvauchelle-Waché et al, 2017).

Toutefois une enquête réalisée en 2018 auprès de 185 vétérinaires spécialisés en médecine bovine montre que les pratiques de prescription des antiparasitaires contre les strongles gastro-intestinaux évoluent (Hénon, 2018). L'apparition de résistance aux molécules anthelminthiques, les problématiques liées aux formulations en « pour-on » et l'écotoxicité des molécules sont « importantes » ou « très importantes » pour 65 % des praticiens enquêtés. Une pratique nouvelle (« apparue ») ou « renforcée » depuis la fin des années 2000 pour la majorité des praticiens est l'utilisation des traitements ciblés et traitements ciblés sélectifs, qui néanmoins concernent 81 % et 49 % des répondants respectivement. La mise en place réglementaire de la visite sanitaire d'élevage (2005) et du bilan sanitaire d'élevage (2007) ont probablement facilité un meilleur suivi parasitaire (Hénon, 2018). « *Pour la campagne 2020, la visite [sanitaire] dans les élevages bovins s'intéresse aux enjeux liés à l'utilisation des antiparasitaires* » (Instruction technique DGAL/SDSPA/2020-52 du 22/01/2020).

Impact environnemental

L'arrêt de l'utilisation du bolus SR par retrait de son AMM a supprimé le rejet massif et de longue durée de l'IVM par voie fécale, et ses effets négatifs sur les écosystèmes en particulier ceux, très fragiles, des estives en montagne.

La prise en compte et l'évaluation dorénavant obligatoire de l'écotoxicité dans les dossiers d'AMM des médicaments vétérinaires est aussi un progrès d'importance sur le long terme.

Impacts 2

Les travaux et l'expertise de l'INRA ont été reconnus à l'étranger, ont donné lieu à des collaborations scientifiques, et ont été pris en compte pour faire évoluer la réglementation concernant la mise sur le marché des médicaments vétérinaires, notamment en Europe et aux Etats-Unis.

L'INRA et l'ENVT ont étudié et documenté les expositions internes et les éliminations fécales en IVM associées aux formes galéniques utilisées, car la connaissance de ces expositions et modalités d'élimination dans l'environnement permet d'anticiper d'éventuels problèmes d'efficacité (résistance des parasites), de sûreté (hygiène) alimentaire, de toxicité et d'écotoxicité, répondant ainsi à des enjeux de santé publique. Leurs travaux ont démontré que le bolus intraruminal ou le PO sont des formes galéniques non optimales en termes d'exposition à l'IVM aussi bien pour l'animal que pour l'environnement.

Impact politique

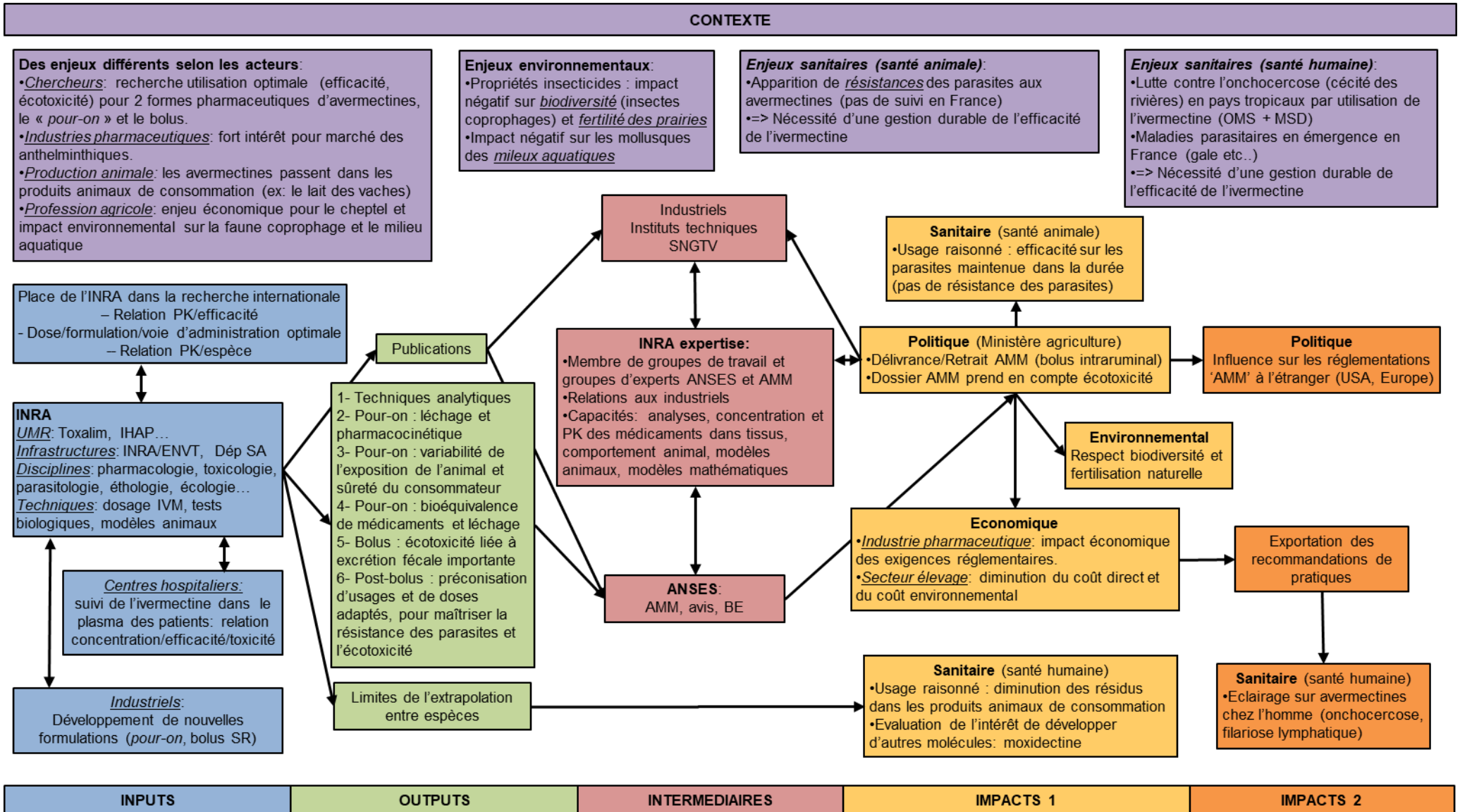
Les résultats des travaux INRA/ENVT ont été à l'origine d'une « percolation des concepts » dans les procédures d'homologation américaines, car ils ont fortement contribué à la prise en compte du léchage par la FDA (USA) pour les formulations PO notamment pour les études précliniques visant à caractériser le métabolisme de substances nouvelles afin d'établir les limites maximales de résidus. En effet, le métabolisme par voie orale peut être très différent chez un ruminant par rapport au métabolisme qui suit une résorption percutanée. De façon plus globale la FDA a participé à la rédaction d'une revue de synthèse sur l'impact du léchage sur l'évaluation réglementaire des PO (Toutain et al, 2012).

Impact sanitaire

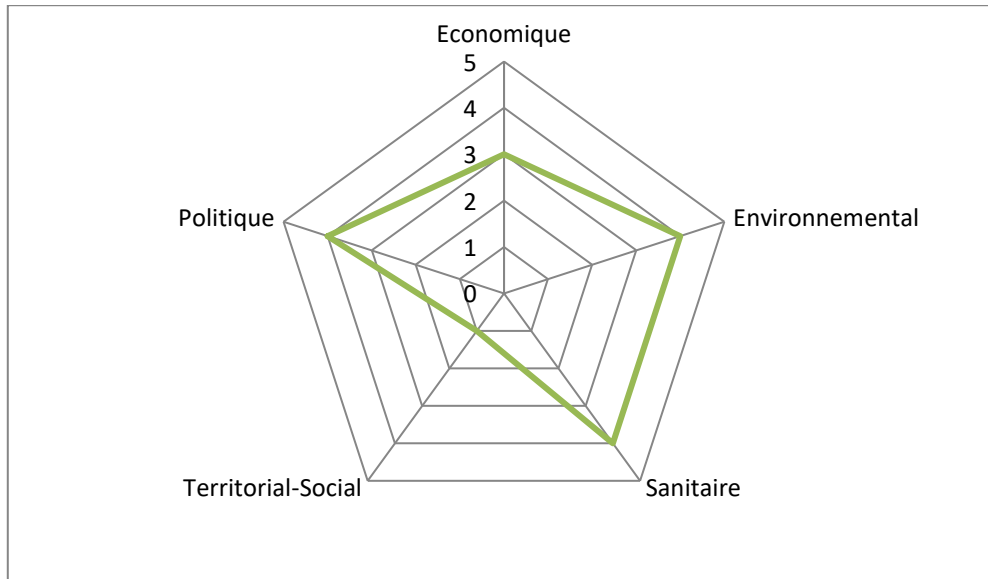
La médecine animale a contribué à la santé humaine. C'est le seul cas dans ce sens. Le développement de l'IVM en médecine humaine a été nourri par la recherche en santé animale. Le corpus de connaissances sur l'animal a été déterminant et alimenté par l'INRA, concernant notamment la forte rémanence de la molécule, qui permet une prise orale unique ou tous les 6 mois par les habitants des villages africains exposés à des parasitoses tropicales endémiques. L'INRA collabore aujourd'hui sur les mécanismes développés par les parasites pour résister aux lactones macrocycliques, avec l'Université McGill (Montréal) qui travaille entre autres sur le traitement de l'onchocercose et la filariose lymphatique humaines.

En 1987, Merck donne l'ivermectine à l'OMS qui met en place un plan de distribution de masse. Des millions de doses ont été distribuées pour traiter les parasites responsables de l'onchocercose (cécité des rivières) et la filariose lymphatique dans les zones tropicales d'Afrique. Ces parasites sont désormais contrôlés.

Chemin d'impact



Vecteur d'impact



Dimension d'impact	Importance	
Economique	3/5	Les endectocides représentent 70% du marché des antiparasitaires pour les ruminants en France. L'évaluation de l'écotoxicité augmente les frais de dossier d'AMM des médicaments vétérinaires pour l'industriel. L'usage raisonné des endectocides en diminue le coût direct et le coût environnemental pour l'éleveur.
Environnemental	4/5	Le retrait de l'AMM bolus SR a supprimé le rejet massif et de longue durée de l'ivermectine par voie fécale, et ses effets négatifs sur les écosystèmes. L'écotoxicité éventuelle des médicaments vétérinaires est dorénavant évaluée pour être mieux prise en compte.
Sanitaire	4/5	L'usage raisonné des avermectines renforce la sécurité des consommateurs par la diminution des résidus dans les produits d'origine animale, contribue au faible niveau de résistance des parasites observé en France, et conforte son emploi en médecine humaine. Mais la gestion raisonnée globale du parasitisme (traitement sélectif, populations refuges, quarantaine avant introduction des animaux) reste limitée.
Territorial-Social	1/5	Meilleure organisation du travail, avec sécurisation des éleveurs.
Politique	4/5	<i>France</i> : retrait AMM Ivomec® SR Bolus. <i>Europe</i> : prise en compte écotoxicologie/impact environnemental des médicaments vétérinaires (directives et lignes directrices) dans les dossiers AMM. <i>USA</i> : prise en compte du léchage dans l'évaluation réglementaire des "Pour-On" (bioéquivalence). Mais le "Pour-On" reste la formulation endectocide bovins la plus utilisée dans le monde bien que non optimale.

Conclusion

Une thématique d'avenir ! L'INRAE continue aujourd'hui, avec ses partenaires, ses travaux de recherche sur les avermectines, en particulier concernant leurs cibles et les mécanismes de résistance chez les parasites, et leur toxicité chez l'hôte. Ainsi l'INRAE collabore sur les mécanismes développés par les parasites pour résister aux lactones macrocycliques, avec l'Université McGill (Montréal) qui travaille entre autres sur le traitement de l'onchocercose et la filariose lymphatique humaines. Plus largement, la recherche INRAE/ENVT en pharmacologie et toxicologie continue sur ces bases solides avec le développement d'une Unité mixte de recherches Innovations Thérapeutiques et Résistances (UMR InTheRes) sur les anti-infectieux portée par le Département Santé Animale de l'INRAE, avec pour objectif de faire perdurer l'efficacité des médicaments existants, entre autres l'ivermectine, en fournissant aux acteurs vétérinaires et éleveurs les éléments qui permettent une utilisation rationnelle au bénéfice de l'homme, l'animal et l'environnement.

Abréviations

AFSSA	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (devenue ANSES)
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANMV	Agence Nationale du Médicament Vétérinaire (partie intégrante de l'AFSSA puis de l'ANSES)
ANSES	Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ASIRPA	Analyse Socio-économique de l'Impact de la Recherche Publique Agricole (propre à l'INRA)
BPC	Bonnes Pratiques Cliniques
BPL	Bonnes Pratiques de Laboratoire
CNEVA	Centre National d'Etudes Vétérinaires et Alimentaires (devenu AFSSA puis ANSES)
EMA	<i>European Medicines Agency</i> / Agence Européenne des Médicaments
EMA	<i>European Agency for the Evaluation of Medicinal Products</i> / Agence Européenne pour l'Evaluation des Médicaments (créée en 1995 et devenue EMA en 2004)
ENVT	Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
FAO	<i>Food and Agriculture Organization of the United Nations</i> / Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture
FDA	<i>Food & Drug Administration</i> (USA)
HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i> / chromatographie en phase liquide à haute performance
IFAH (Europe)	International Federation for Animal Health (devenue AnimalhealthEurope)
INRA	Institut National de la Recherche Agronomique (devenu INRAE Institut National de Recherche pour l'Agriculture, l'alimentation et l'Environnement)
IVM	Ivermectine
JECFA	<i>Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives</i> / Comité d'experts FAO/OMS sur les additifs alimentaires (depuis 1956). Sa mission a été étendue à l'évaluation du risque chimique dans les aliments.
LMR	Limite Maximale de Résidus
MSD	Merck Sharp & Dohme
PNETOX	Programme National d'Ecotoxicologie piloté par le Ministère de l'Ecologie, de l'Energie, du Développement durable et de l'Aménagement du territoire (1996-2000 et 2001-2005)
PO	"Pour-On"
SC	voie Sous-Cutanée
SR	<i>Slow Release</i> ou <i>Sustained Release</i>
UMR	Unité mixte de recherches
UMR IHAP	Interactions Hôtes Agents Pathogènes – UMR 1225 INRAE/ ENVT
UMR InTheRes	Innovations Thérapeutiques et Résistances – UMR 1436 INRAE/ENVT
UMR Toxalim	Toxicologie Alimentaire – UMR 1331 INRAE/ENVT/ EI Purpan/Université P Sabatier
VICH	<i>International Cooperation on Harmonisation of technical requirements for registration of Veterinary medicinal products</i> / Coopération internationale pour l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments vétérinaires. Le VICH est un programme trilatéral (Union Européenne/Japon/États-Unis) visant à harmoniser les exigences techniques pour l'enregistrement des produits vétérinaires (depuis 1996)
WHO	<i>World Health Organization</i> / OMS : Organisation Mondiale de la Santé

Sources des données

Entretiens réalisés et remerciements

- Jacques Cabaret (INRA, Tours)
- Philippe Camuset (SNGTV, Paris)
- Jean-Pierre Lumaret (Université Paul Valéry, Montpellier)

Références bibliographiques (sélection)

- Alvinerie M, Galtier P (1995). Approche pharmacotoxicologique de la thérapeutique antiparasitaire en élevage. *Renc. Rech. Ruminants* 2, 259 – 264
- Alvinerie M, Sutra JF, Galtier P, Lifschitz A, Virkel G, Sallovitz J, Lanusse C (1999). Persistence of ivermectin in plasma and faeces following administration of a sustained-release bolus to cattle. *Res. Vet. Sci.* 66, 57–61.
- Alvinerie M, Sutra JF, Galtier P, Toutain PL (1987). Determination of ivermectin in milk by high performance liquid chromatography. *Ann. Rech. Vet.* 18, 269–274.
- Anonyme (1992). Guideline - Title: Conduct of Bioequivalence Studies in Animals. Legislative Basis: Directive 81/852/EEC as amended. Date of First Adoption: November 1992. Date of Entry into Force: May 1993. Status: Last revised November 1992.
- Bousquet-Mélou A, Mercadier S, Alvinerie M, Toutain PL (2004). Endectocide exchanges between grazing cattle after pour-on administration of doramectin, ivermectin and moxidectin. *Int. J. Parasitol.* 34, 1299–1307.
- Campbell WC (2012). History of avermectin and ivermectin, with notes on the history of other macrocyclic lactone antiparasitic agents. *Curr Pharm Biotechnol* 13, 853–865.
- Council of Europe (1998). Convention on the Conservation of European Wildlife and Natural Habitats. Group of experts on conservation of invertebrates, 5th meeting, Strasbourg, 28-29 April 1998, Report of the meeting, Appendix 6. Draft recommendation of the Group of Experts on the consequences of the use of endectocides on non-targeted invertebrates, p 87. <https://rm.coe.int/09000016804759bb> Accès 16/12/2020.
- EMA (2016). Guideline on the higher tier testing of veterinary medicinal products to dung fauna. Ref. EMA/CVMP/ERA/409350/2010. <https://www.ema.europa.eu/en/higher-tier-testing-veterinary-medicinal-products-dung-fauna> Accès 05/10/2020.
- EMA (2019). Guideline on the conduct of bioequivalence studies for veterinary medicinal products. Ref. EMA/CVMP/016/2000-Rev.3-corr. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-conduct-bioequivalence-studies-veterinary-medicinal-products-revision-3_en.pdf Accès 16/12/2020.
- EMA (2000). VICH GL6 - Guideline on environmental impact assessment (EIAS) for veterinary medicinal products - Phase I. CVMP/VICH/592/98-FINAL. <https://www.ema.europa.eu/en/vich-gl6-environmental-impact-assessment-eias-veterinary-medicinal-products-phase-i> Accès 05/10/2020
- Errouissi F, Alvinerie M, Galtier P, Kerboeuf D, Lumaret JP (2001). The negative effects of the residues of ivermectin in cattle dung using a sustained-release bolus on *Aphodius constans* (Duft.) (Coleoptera: Aphodiidae). *Vet. Res.* 32, 421–427.
- FDA (2012). FDA's Public Meeting on Antiparasitic Drug Use and Resistance in Ruminants and Equines – An Overview. March 5 and 6, 2012, FDA Center for Veterinary Medicine's Office of New Animal Drug Evaluation. <https://www.fda.gov/files/animal%20&%20veterinary/published/FDA's-Public-Meeting-on-Antiparasitic-Drug-Use-and-Resistance-in-Ruminants-and-Equines---An-Overview.pdf>
- Herd R (1995). Endectocidal drugs: ecological risks and counter-measures. *Int. J. Parasitol.* 25, 875–885.
- Laffont CM, Alvinerie M, Bousquet-Mélou A, Toutain PL (2001). Licking behaviour and environmental contamination arising from pour-on ivermectin for cattle. *Int. J. Parasitol.* 31, 1687–1692.
- Lumaret JP (2003). Effets indésirables des traitements vétérinaires sur l'environnement. In: Journées nationales des GTV Nantes 2003, "Gestes techniques et examens complémentaires". Société Nationale des Groupements Techniques Vétérinaires, Paris, pp. 617-622.
- Lumaret JP, Alvinerie M, Hempel H, Schallnass HJ, Claret D, Römbke J (2007). New screening test to predict the potential impact of ivermectin-contaminated cattle dung on dung beetles. *Vet. Res.* 38, 15–24.

- Lumaret JP, Errouissi F, Floate K, Römbke J, Wardhaugh K (2012). A review on the toxicity and non-target effects of macrocyclic lactones in terrestrial and aquatic environments. *Curr Pharm Biotechnol* 13, 1004–1060.
- Lumaret JP, Galante E, Lumbreras C, Mena J, Bertrand M, Bernal JL, et al. (1993). Field Effects of Ivermectin Residues on Dung Beetles. *J. Appl. Ecol.* 30, 428.
- OCDE (2016), Test No. 228: Determination of Developmental Toxicity to Dipteran Dung Flies (*Scathophaga stercoraria* L. (Scathophagidae), *Musca autumnalis* De Geer (Muscidae)), OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 2, Éditions OCDE, Paris, <https://doi.org/10.1787/9789264264571-en>.
- Riviere JE, Papich MG eds. (2017). *Veterinary pharmacology and therapeutics*. Tenth edition. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons Inc.
- Strong L, Brown TA (1987). Avermectins in insect control and biology: a review. *Bull. Entomol. Res.* 77, 357.
- Sutherland I A, Leathwick DM (2011). Anthelmintic resistance in nematode parasites of cattle: a global issue? *Trends Parasitol.* 27, 176–181.
- Toutain PL, Koritz GD (1997). Veterinary drug bioequivalence determination. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 20, 79–90.
- Toutain PL, Modric S, Bousquet-Mélou A, Sallovitz JM, Lanusse C (2012). Should licking behavior be considered in the bioavailability evaluation of transdermal products?: Bioequivalence issues: Pour-on drugs and licking in cattle. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 35, 39–43.
- Wall R, Strong L (1987). Environmental consequences of treating cattle with the antiparasitic drug ivermectin. *Nature* 327, 418–421.

Cette étude de cas a été réalisée selon la méthode ASIRPA (Analyse de l'impact sociétal de la recherche) mise au point par INRAE.

Pour en savoir plus sur la méthode : <https://www6.inrae.fr/asirpa/>

Auteurs : Michel Alvinerie⁴, Pierre-Louis Toutain⁵ avec la collaboration technique de Jean-François Sutra⁴

Equipe rédactionnelle : Anne Lespine⁵, Etienne Zundel⁶, Laurence Colinet⁷, Ariane Gaunand⁸

Photo de couverture : crédit Jean-Marie Bossennec, INRAE. Estive dans les pâturages du massif du Sancy (Puy de Dôme).

Ce document est sous licence Creative Commons BY NC SA : Attribution – Utilisation non commerciale - Partage dans les Mêmes Conditions.



> Pour citer ce document : Michel Alvinerie, Pierre-Louis Toutain, Jean-François Sutra, Anne Lespine, Etienne Zundel. *Écotoxicité des antiparasitaires : optimisation de l'usage des formes pharmaceutiques de l'ivermectine et de ses analogues*. [Rapport de recherche] ASI0001393, INRAE. 2021, pp.20. {hal-03294640}

HAL : 03294640

<https://hal.inrae.fr/hal-03294640>

> Contact : asirpa@inrae.fr

⁴ UMR 1331 Toxalim, INRAE/ENVT/INPT-EI Purpan/UPS, 180 chemin de Tournefeuille 31027 Toulouse Cedex 3

⁵ UMR 1436 InTheRes Innovations Thérapeutiques et Résistances, INRAE/ENVT, 23 chemin des Capelles 31076 Toulouse Cedex 3

⁶ UAR 0564 SA Département santé animale, INRAE 37380 Nouzilly

⁷ INRAE, Collège de direction, 147 rue de l'Université 75338 Paris Cedex 07

⁸ INRAE, Direction de l'Évaluation, 147 rue de l'Université 75338 Paris Cedex 07