

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE IBN KHALDOUN DE TIARET

INSTITUT DES SCIENCES VETERINAIRES



**Mémoire de fin d'études
en vue de l'obtention du diplôme de docteur veterinaire**

THEME :

**ETUDE PHARMACOLOGIE COMPARATIVE ENTRE
L'IVERMECTINE ET LA DORAMECTINE**

Présenté par :

M^{elle} Lagraa Hadja Chamkha

M^{elle} Touaoula Houria

Encadre par :

Dr. Amirate Mokhtar

Co-encadreure:

Dr. Rabai Mohamed

Année universitaire : 2016 – 2017



Remerciement

Mes sincères Remerciements à tous ceux qui ont soutenu de prêt ou de loin la réalisation de ce mémoire.

Je remercie en particulier :

✓ *Mr : Rabai mohamed ET Amirate mokhtar*

A l'ensemble des personnes de département des sciences vétérinaires de Tiaret

HOURIA @ CHAMKHA





Dédicace

Je dédis ce modeste travail en signe de respect à :

*A mes chère parents, c'est grâce a vous sacrifices que je suis arrivée à ce que
Je deviens aujourd'hui, merci pour tous ce que vous avez faire pour moi.*

A ma chère sœur: Sabrina

A mon chère frère : Takj el dine

*Je tiens également à remercier touts mes amies qui m'ont encouragé pendant
mon travail surtout Houria, Hasnia, Meriem pour m'avoir épaulé à
chaque instant de mes études et avec les quelles on a partagé les bon
moments de joie et de bonheur.*

A mon binome Houria.

Et toute la promotion 2017(5ème année vétérinaire).

Chamkha

Dédicace

*J'ai l'immense plaisir de dédier ce modeste
Travail en signe de respect
A ma mère qui m'a tant soutenue avec ses prières et qui m'a toujours encouragé.
et mon père, pour son soutien durant toute la période de mes études.
En leurs souhaitant le bonheur et en priant dieu de leurs protéger.*

*A mes chères sœurs AMINA, Soumia, Merieme, Wisseme
A mon chère frère Hamza.*

Les amies Chamkha ET Hasnia et Fatima

*A toutes les personnes ayant contribuent de près ou de loin
À la réalisation de ce mémoire.
Et toute la promotion Vétérinaire 2017.*

Et enfin ceux et celles qui aime le bon et le progrès de notre pays L'Algérie

Houria

Sommaire

Introduction

Chapitre I

I-1 Historique de l'ivermectine.....	1
I-2 Découverte	1
I-3 définition.....	1
I-3-1 structures chimiques de l'ivermectine.....	2
I-3-2 ses propriétés	2
A- propriétés physico-chimique.....	2
B- pharmacocinétique.....	3
a- son absorption.....	3
b- sa distribution.....	4
c- métabolisme.....	6
d- élimination.....	6
e- variations dans la pharmacocinétique.....	7
C- mode d'action.....	7
D- la toxicité de l'ivermectine.....	8
1- toxicité pour l'animale.....	8
2- toxicité pour l'homme.....	9
3- toxicité pour l'environnement.....	10
E- des résistances apparues progressivement.....	10
F- effets secondaires.....	11

Chapitre II

1- L a doramectine : une avermectine endectocide	15
2- Sa découverte	15
3- Définition.....	15
4- Structure chimique de la doremectine.....	15

5- Propriétés physico-chimique.....	16
6- Propriétés pharmacologiques.....	16
a- Spectre d'activité et usage.....	16
b- Mode d'action.....	17
7- La pharmacocénitue.....	18
a- Absorption	18
b- Distribution.....	18
c- Stockage.....	19
d- Elimination.....	19
8- Résidus de la doramectine.....	19
1- Localisation des résidus.....	20
2- Résidua et sécurité du consomma.....	20
9- Toxicité.....	22
1- Toxicité iatrogène.....	22
a- Tolérance a l'administration de doramectine.....	22
b- Tolérance a des adménistarations répétés de doramectine a des doses élevées.....	23
2- Toxicité envirennementale.....	23

Chapitre III

III-1 étude général sur les parasitose traitre par les avermectines	25
III-2 les gales (ascaridiose)	25
III-2-1 définition	25
III-2-2 evolution.....	25
III-3 la gale du mouton	25
1- La gale sacroptique	25
2- La gale psoroptique.....	25
3- La gale chorioptique.....	25
III-4 les symptômes.....	26
III-4-1 la prévention	26
III-4-2 le traitement.....	27
III-5 l'infestation par les tiques	27
III-5-1- la prévention	27
III-5-2 le traitement	28
III-6 l'infestation par les poux	28

III-6-1 traitement et prophylaxie	28
III-7 hypodermose.....	29
III-7-1 le traitement	29
III-8 l'oestrose ovine.....	30
III-8-1 prevention	30
III-8-2 traitement	30
III-9 les parasites internes	31
III-9-1 les maladies parasitaires digestives	31
III-9-2 les strongles gastro-intestinaux	31
III-9-3 prophylaxie	32
III-9-4 traitement	32
III-10-1 les maladies parasitaires du poummon.....	33
III-10-2 dictyocoloses	33
III-10-3 prophylaxie	33
III-10-4 traitement	33
III-11-1 protostrongylose.....	34
III-11-2 les symptômes	34
III-11-3 prophylaxies.....	34
III-11-4 traitement	35

PARTIE EXPERIMENTALE

CHAPITRE VI

VI-1 Matériel et méthode.....	36
VI-1-1 La région d'étude.....	36
VI-1-2 Les animaux.....	36
V-1-3 Les acaricides.....	36
V-1-4 Protocole d'étude.....	37
V-2-3 OBSERVATION APRES LE TRAITEMENT.....	37

Les résultats.....	39
1-les cas gérissent.....	39
2- Les cas qui n'ont pas répondu au traitement	42
1- La gale associé a la TEIGNE.....	42
2-La gale chorioptique.....	43

L'Algérie dispose d'un potentiel considérable dans le domaine d'élevage des animaux domestiques, plus spécialement celui des ovins. Cette espèce présente une grande facilité dans son élevage et une très bonne adaptation aux conditions locales. Tous les facteurs nécessaires à son épanouissement existent, notamment les milliers d'hectares de steppe, et pâturages des chaumes de céréales sur les haut-plateaux, qui constituent une source importante d'aliments. Malgré l'importance économique des ovins en Algérie, avec un effectif national estimé à 18 million de têtes, constitué de sept races réparties dans différentes régions du pays (**2003, MARA**), peu d'études ont été effectuées en vue de l'améliorer ou pour l'analyser (estimation des naissances, mortalités, maladies, affections, etc....)

le cheptel ovin algérien compte 18 millions de têtes, contribuant en grande partie dans l'exploitation des 12 millions d'hectares de la steppe (**M.A.1992**). Cependant, il souffre de nombreuses affections; parmi celles-ci les maladies parasitaires occupent une place de choix, la première place étant tenue par la gale psoroptique; appelée aussi « gale de la toison » due à « **psoroptes ovis** » qui affecte tout le corps du mouton, les formes graves se traduisent par une chute de la toison et un prurit intense à l'origine de pertes sévères.

Donc les parasitoses constituent un sérieux obstacle à la rentabilité des élevages; par les pertes réelles liées à la mortalité ou aux saisies d'abattoirs; et par les pertes potentielles liées à la baisse des performances (**amaigrissement, diminution de production du lait ou du laine**)

Pour réussir un élevage ovin, on doit surveiller certains paramètres tels que :

L'alimentation qui doit être équilibrée et adaptée aux besoins de l'animal selon les stades physiologiques, l'hygiène et l'utilisation en prévention des substances acaricides (anti parasitaire) tel que : **L'IVERMECTINE** et **DORMECTINE**.

I-1 Historique de l'ivermectine :

I-2 Découverte :

La découverte des lactones macrocycliques fait partie des exemples de réussite du criblage. En effet, elle résulte d'une analyse de nombreux échantillons collectés par l'institut Kitasato au Japon puis analysés par le laboratoire Merck Sharp & Dohme afin d'y trouver une quelconque activité biologique (Burg *et al*, 1979). L'un des prélèvements, provenant d'un cours de golf japonais (Kawana, ville d'Ito, Préfecture de Shizuoka, Japon) en 1975, a présenté une activité antiparasitaire in-vivo, sur des souris infectées expérimentalement par des nématodes intestinaux. On a ensuite mis en évidence dans ces prélèvements la présence d'Actinomycètes du genre *Streptomyces*, baptisés *Streptomyces avermitilis*. Cette souche est aujourd'hui encore à la base de la majorité des productions et études car elle n'a été découverte qu'à un autre endroit dans le monde, en Italie. Et une synthèse complète de l'ivermectine B1a nécessiterait environ 50 étapes (White *et al*, 1995)...

Après la découverte de l'activité intrinsèque de *S. avermitilis*, ses produits de sécrétion ont rapidement été étudiés afin d'en connaître la structure (Burg *et al*, 1979). On découvrit alors qu'il ne s'agissait pas d'une molécule mais de huit différentes, dénommées Avermectines A_{1a}, A_{1b}, A_{2a}, A_{2b}, B_{1a}, B_{1b}, B_{2a}, B_{2b} en fonction des groupements qu'elles présentent. De ces huit molécules, seuls les composés A_{2a}, B_{1a} et B_{2a} étaient produits en quantité suffisante pour en espérer une utilisation industrielle (Shoop *et al*, 1995).

Le laboratoire testa ensuite ces molécules pour mettre en évidence une activité insecticide, qui s'est révélée particulièrement forte (Ostlind *et al*, 1979).

Le terme d'ivermectine a pour origine : a (privatif) + verm (vers, endoparasites) + ect (ectoparasites) + ine (produit pharmaceutique). Pour la première fois, un ensemble de molécules était actif sur les endo- et ectoparasites, d'où le terme décrivant cette activité : les endectocides (Shoop *et al*, 1995).

I-3 Définition :

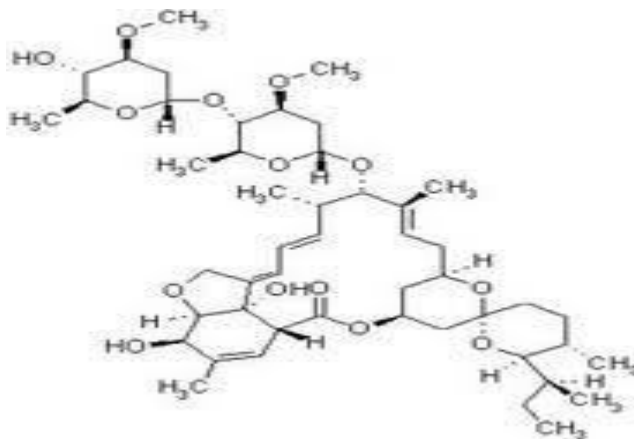
L'ivermectine est un médicament utilisé pour traiter des parasitoses, comme la gale.

L'ivermectine est un antihelminthique dérivé des avermectines isolées à partir de la fermentation de *Streptomyces avermitilis*. Elle appartient au groupe des lactones macrocycliques (LM). Sa formule chimique brute est C₉₅H₁₄₆O₂₈³.

En France, l'ivermectine est commercialisé par le laboratoire MSD sous les dénominations commerciales *Mectizan*⁴ et *Stromectol* et sous le nom d'*Ivomec* par Merial.

William C. Campbell et Satoshi Ōmura ont obtenu le prix Nobel de Physiologie et de médecine en 2015 pour leurs travaux sur l'ivermectine permettant un traitement de l'onchocercose (cécité des rivières) qui est un problème de santé publique, majoritairement en Afrique, ainsi que de la Filariose Lymphatique.

I-3-1 Structure chimique de l'ivermectine :



I-3-2 Ses propriétés :

A- Propriétés physico-chimique :

A l'état pur, l'ivermectine se présente comme une poudre cristalline blanche à jaunâtre (Service Européen de la Qualité du Médicament, Pharmacopée Européenne, 1996). Sa masse molaire est de 875,10g/mol (Bloom et Matheson, 1993).

Elle est modérément lipophile : son Kow (coefficient de partage octanol / eau) est de 1651 (Bloom et Matheson, 1993), et très peu hydrophile avec une solubilité dans l'eau de 4µg/mL, (Lo *et al*, 1985), ce qui a de nombreuses répercussions, tant sur la distribution dans l'organisme que sur la galénique.

Elle se dissout bien dans des solvants protiques (plus de 200mg/mL) tels que 1-butanol, méthanol, 1-hexanol. Elle est en revanche insoluble dans les solvants aprotiques apolaires (moins de 1mg/mL) tels que cyclohexane, n-hexane, isooctane.

Son coefficient d'adsorption au carbone organique est compris entre 12600 et 15700 (Halley *et al*, 1989b), ce qui suggère que dans l'eau ou dans le tube digestif, l'ivermectine restera plutôt liée à des particules organiques que sous forme dissoute.

L'ivermectine est sensible aux acides et une solution diluée d'acide chlorhydrique entraîne le clivage du premier sucre présent en C₁₃ (McKellar et Benchaoui, 1996).

Enfin, cette molécule est sensible à la lumière (le rayonnement ultra-violet entraîne l'isomérisation des doubles liaisons) (Hennessy et Alvinerie, 2002), avec des conséquences au niveau environnemental en rapport avec sa dégradation. La demi-vie de photo-dégradation est de 3h sous forme de film lorsque l'ivermectine est exposée directement au soleil (Halley *et al*, 1989b).

Les conséquences de ces propriétés seront développées progressivement, d'abord en lien avec la pharmacocinétique puis avec son comportement dans l'environnement.

B- Pharmacocénitique :

a- Son absorption :

Il existe trois voies d'administration en France chez les ruminants : la voie orale pour les moutons uniquement, la voie transcutanée (pour-on) pour les bovins uniquement, la voie parentérale (sous-cutanée) pour les ovins et les bovins. Il existait jusqu'en 2003 un bolus à libération progressive à destination des bovins, qui a été retiré du marché en raison de la problématique des résidus environnementaux (Ministère de la santé et de la protection sociale, 2004).

L'absorption suite à une injection par voie sous-cutanée est assez lente du fait de la précipitation de la molécule dans ces tissus (la demi-vie d'absorption par voie sous-cutanée a été quantifiée à $4,32 \pm 0,25$ jours (Toutain *et al*, 1997)), mais la biodisponibilité est très bonne (C_{\max} d'environ 39ng/mL chez les bovins et 21 chez les ovins). L'action est persistante ($t_{1/2}$ de 168h et 91h chez les bovins et ovins respectivement).

Elle est toutefois assez variable, notamment en fonction de la formulation utilisée (Lifschitz *et al*, 2004) ou de la race (Vercruysse *et al*, 2008), en lien probablement avec la quantité de tissu graisseux sous-cutané. Une différence liée au sexe a pu parfois être mise en évidence, qui doit plus probablement être à relier à une différence d'embonpoint (Toutain *et al*, 1997). Aucune différence liée au sexe n'a ainsi été mise en évidence chez le rat (Chiu *et al*, 1990).

Par voie orale, l'ivermectine se lie fortement aux particules organiques (97-99%) dans le rumen (Ali et Hennessy, 1996), ce qui diminue fortement son absorption. En revanche, celle-ci est plus rapide (T_{\max} d'environ 24h par voie orale, contre 55h par voie parentérale chez les ovins). La demi-vie est également plus courte.

Le temps passé dans le rumen (demi-vie ruminale) dépend de la demi-vie de la phase dans laquelle se trouve l'ivermectine : fluides ou contenu solide (Ali et Hennessy, 1996).

L'utilisation de la forme buvable peut entraîner la fermeture réflexe de la gouttière œsophagienne et ainsi éviter le rumen : ceci permet une concentration maximale plus importante mais réduit fortement la durée d'action (T_{\max} très précoce) (Prichard *et al*, 1985). Ceci n'étant pas souhaitable, il est important d'administrer le produit derrière la langue, afin d'éviter le réflexe de succion.

Enfin, par voie transcutanée, de grandes variations existent d'un animal à un autre, du fait du lieu et de la surface d'application, du léchage plus ou moins important (Laffont *et al*, 2001), du solvant utilisé, de la race probablement en lien avec la densité en follicules pileux (Vercruysse *et al*, 2008) et de la météorologie (concentration initiale diminuée en cas de pluie (Oksanen *et al*, 1995)).

Après application, l'ivermectine se stocke rapidement au niveau du tissu sous-cutané où elle se lie à la graisse avant d'être relarguée progressivement. Il s'agit d'un processus dose-dépendant. La concentration maximale est diminuée par rapport à une injection sous-cutanée (environ 20ng/mL contre 39ng/mL par voie parentérale chez les bovins), le pic est également retardé (T_{\max} augmenté à environ 107h contre 54h par voie parentérale chez les bovins), la

biodisponibilité est moins bonne (Herd *et al*, 1996). La demi-vie d'absorption a été estimée à $5,3 \pm 1,8$ jours par voie transcutanée (Gayrard *et al*, 1999).

Le problème du léchage est un problème majeur : les animaux traités, de leur côté, reçoivent une dose suffisante pour être efficace malgré le léchage (Bousquet-Mélou *et al*, 2011), mais le problème réside plutôt chez les animaux non traités chez qui on peut retrouver des résidus (Bousquet-Mélou *et al*, 2004) dont on ne tiendrait pas compte au moment de l'abattage, entraînant des problèmes de résidus dans l'alimentation humaine. De plus, ils ne recevraient alors pas une dose assez importante, et une dose infra-thérapeutique est un facteur majeur dans l'induction des résistances...

Le solvant influe également sur l'absorption : elle est plus importante et plus rapide avec un solvant aqueux qu'avec un mélange propylène glycol – glycérol (à 60-40%) utilisé dans l'Ivomec Bovin®. Sa demi-vie est en revanche plus courte (Lo *et al*, 1985). Un solvant huileux ralentit quant à lui l'absorption par voie SC par rapport à ce mélange propylène glycol– glycérol (Lifschitz *et al*, 1999a).

En cas de co-administration avec une autre molécule pour élargir le spectre, la pharmacocinétique est modifiée. Ainsi, un traitement incluant du triclabendazole augmente la concentration plasmatique en ivermectine ainsi que sa durée moyenne de présence par rapport à un traitement à l'ivermectine seule (Lifschitz *et al*, 2009).

Enfin, de grandes variations peuvent être rencontrées en fonction de la quantité d'alimentation mais aussi de son type : pâturage ou ration à base de céréales (Cook *et al*, 1996), et ce y compris pour un traitement par voie injectable, puisque la molécule rejoint rapidement le système digestif. Si le volume de la ration diminue, la demi-vie dans le rumen augmente, ce qui augmente potentiellement la durée d'absorption. Ainsi, avec 24h de jeûne, le pic est retardé (T_{max} augmenté), l'aire sous la courbe augmente (et donc la biodisponibilité également), la demi-vie d'élimination augmente. De même, le type de ration est responsable de la vitesse du transit : une vache à l'herbe aura un transit plus rapide qu'une vache au foin, ce qui diminue la durée d'absorption.

b- Sa distribution :

les mesures effectuées montrent des aires sous la courbe particulièrement importantes, confirmant une forte dispersion de l'ivermectine au sein des tissus. Le volume de distribution est ainsi estimé à 1,9L/kg chez les bovins et 4,6L/kg chez les ovins par Lo et ses collaborateurs en 1985.

La concentration plasmatique classique est de l'ordre de 10 à 100ng/mL chez les animaux utilisés dans les études de biodisponibilité (Lo *et al*, 1985). La solubilité dans le plasma chez les bovins est très bonne jusqu'à environ 10µg/mL, soit 100 fois la concentration plasmatique habituellement mesurée. L'analyse des érythrocytes met en évidence une distribution équitable entre plasma et cellules du sang.

Chapitre I

Dans le sang, l'ivermectine est très fortement liée aux protéines plasmatiques, particulièrement aux lipoprotéines de haute densité (High Density Lipoprotein, HDL) (environ 98,6% liés aux protéines dont environ 88% liés aux HDL chez la chèvre (Bassissi et al, 2004)), ce qui favorise également l'augmentation de la demi-vie d'élimination. En revanche, chez l'homme, la moxidectine (proche cousine de l'ivermectine) semble moins liée aux HDL (70% seulement), et plus aux lipoprotéines de basse densité (Low Density Lipoprotein, LDL) et aux lipoprotéines de très basse densité (Very Low Density Lipoprotein, VLDL) (respectivement 22 et 3%). Ceci est à mettre en relation avec le mode de transport essentiel du cholestérol dans l'espèce : il s'agit des HDL pour les ruminants, des LDL pour l'homme (Chapman, 1980). Cette forte liaison est à prendre en compte chez les animaux sous-nourris et en hypo-protéïnémie, chez lesquels la fraction libre sera augmentée. Il a d'ailleurs été démontré que la pharmacocinétique de l'ivermectine était influencée par le taux de cholestérol circulant (Craven et al, 2002).

La distribution de l'ivermectine est précisée par des études utilisant la molécule sous forme radioactive (Chiu et al, 1990) : on la retrouve principalement dans le foie et les graisses (et très peu au niveau cérébral). De par la faible vitesse de renouvellement du tissu grasseux, comme de par sa faible vascularisation, il est aisé de comprendre que l'ivermectine ainsi stockée sera libérée très progressivement, expliquant des demi-vies longues (de l'ordre de 182h pour la graisse, et 118h pour le foie).

Au niveau digestif, après une injection sous-cutanée à 200µg/kg, on retrouve des concentrations supérieures à 1ng/g dans les muqueuses du tractus gastro-intestinal pendant plus de 18 jours après le traitement, concentration à laquelle une paralysie pharyngée est obtenue chez *Haemonchus contortus*, nématode parasite de la caillette des petits ruminants (Lifschitz et al, 2000).

Au niveau cutané, avec la même posologie, on retrouve également des concentrations importantes (plus de 27ng/g) pendant les 8 premiers jours post-traitement (Lifschitz et al, 2000).

Enfin, au niveau respiratoire, dernier site d'action recherchée de l'ivermectine, elle est également présente à une concentration supérieure à 1ng/g pendant plus de 18 jours (Lifschitz et al, 2000).

L'ivermectine ne passe pas la barrière hémato-méningée : les cellules endothéliales qui la délimitent possèdent des pompes capables d'excréter dans la lumière sanguine les molécules ayant pénétré passivement. Il s'agit des glycoprotéines P (Shoop et Soll, 2002). Une déficience en ces protéines est responsable d'une intoxication à des doses relativement faibles, comme c'est le cas chez certaines races de chiens (colleys, bergers australiens, bergers blancs suisses... (Pulliam et al, 1985)), nous le reverrons par la suite.

Partie Bibliographique

Chapitre I

c- métabolisme :

Il n'y a pas de métabolisme ruminal (Andrew et Halley, 1996), le métabolisme hépatique est très faible, formant comme métabolite principal le 24-hydroxy-méthyl-dihydroavermectine B_{1a} (Lanusse *et al*, 2009). Il existe également des réactions de coupure de liaisons osidiques, entraînant l'apparition d'ivermectine monosaccharide ou aglycone.

Le métabolisme hépatique peut être modifié par une infestation parasitaire importante, notamment par *Fasciola hepatica* (Alvinerie et Galtier, 1995).

L'excrétion biliaire est importante et participe à un cycle entéro-hépatique augmentant également la demi-vie de la molécule dans l'organisme. Cette excrétion est due à dans la bile (Hennessy et Alvinerie, 2002). Celles-ci sont également présentes au niveau du tractus intestinal et de l'ivermectine y est sécrétée en provenance du sang.

Le métabolisme des caprins étant particulièrement important, cette molécule n'a chez eux qu'une les résidus deviennent trop importants. Il n'existe donc à l'heure actuelle aucune AMM caprins pour l'ivermectine en France, malgré son efficacité thérapeutique dans cette espèce.

Le métabolisme des caprins étant particulièrement important, cette molécule n'a chez eux qu'une demi-vie assez réduite. Ceci implique d'augmenter la dose administrée. Dès lors, les résidus deviennent trop importants. Il n'existe donc à l'heure actuelle aucune AMM caprins pour l'ivermectine en France, malgré son efficacité thérapeutique dans cette espèce.

d- Elimination :

Il existe une importante sécrétion dans le lait (environ 4% pour un traitement sous-cutané), liée au caractère lipophile de l'ivermectine. Le ratio de concentration entre le lait et le plasma est de 0,766 (Toutain *et al*, 1988). Ceci explique que cette molécule ne soit pas autorisée pour les femelles en lactation dont le lait est destiné à la consommation humaine. Cette importante sécrétion a pu être reliée à la saturation de la liaison C₂₂-C₂₃, qui a été supprimée lors de la création de l'éprinomectine, autorisée chez les laitières grâce à des résidus quasi-nuls dans le lait.

L'excrétion urinaire est faible, elle ne dépasse pas 3% de la dose administrée quelle que soit la voie utilisée (Ali et Hennessy, 1996).

L'ivermectine marquée (Chiu *et al*, 1990) a en revanche été retrouvée très majoritairement dans les fèces (96% de la dose administrée), sous forme inchangée ou métabolisée. On l'y retrouve de façon significative dès 1 jour après administration, le pic étant atteint entre 1 et 8 jours pour une injection sous-cutanée.

Par voie transcutanée, les concentrations fécales initiales sont supérieures à celles mesurées pour une injection (17,1µg/g contre 1,38µg/g, à respectivement 2 et 3 jours post-traitement), mais les valeurs sont similaires dès 5-7 jours (Herd *et al*, 1996). Par voie

Partie Bibliographique

Chapitre I

injectable ou transcutanée, les concentrations dans les fèces diminuent jusqu'à 28 jours après le traitement.

Chez les ovins, par voie orale, on estime qu'en 7 jours, entre 69 et plus de 95% de la quantité d'ivermectine administrée est retrouvée dans les fèces, dont les deux tiers dans les 2 premiers jours (Ali et Hennessy, 1996).

La demi-vie d'élimination est assez similaire chez les ovins et les bovins après un traitement par voie injectable (2,7 et 2,8 jours respectivement (Lo *et al*, 1985)).

La clearance de l'ivermectine par voie orale est plus importante chez les ovins que chez les bovins (Steel, 1993 ; Wardhaugh *et al*, 1993), et l'élimination après un traitement par voie orale est beaucoup plus rapide qu'après un traitement par voie parentérale ou transcutanée.

e- Variations dans la pharmacocinétique :

En plus des divers facteurs énoncés précédemment, cette pharmacocinétique peut être modifiée quantitativement chez les lactones macrocycliques par l'effort (Alvinerie *et al*, 2000), la lactation (Alvinerie *et al*, 1993) ou la très forte infestation parasitaire (Lespine *et al*, 2004). De même, l'état d'embonpoint peut avoir un rôle non négligeable : un animal maigre aura un renouvellement de son tissu graisseux plus rapide, et donc un relargage plus rapide de l'ivermectine stockée, avec donc une durée d'action plus courte.

Enfin, si la pluie a un impact logique sur l'absorption des produits administrés en pour-on, il a également été démontré que l'exposition au soleil réduisait la persistance plasmatique de l'ivermectine, induisant une période d'efficacité moindre (Gokbulut *et al*, 2012).

C- mode d'action :

L'ivermectine pénètre chez le parasite principalement par voie transcuticulaire et par absorption orale (McKellar et Benchaoui, 1996).

L'ivermectine présente une forte affinité pour des canaux chlorure glutamate-dépendants avec lesquels il existe une interaction stéréosélective (Arena *et al*, 1992). Ceux-ci sont formés de cinq sous-unités, parmi lesquelles les sous-unités α sont sensibles à l'ivermectine tandis que les sous-unités β sont sensibles au glutamate.

Ces canaux se situent au niveau du muscle pharyngé, des neurones moteurs et du tractus génital femelle des nématodes.

La fixation d'une molécule d'ivermectine sur l'un d'eux entraîne l'ouverture irréversible du canal et une entrée massive d'ions chlorures, d'où une hyperpolarisation membranaire et soit une flaccidité musculaire (responsable de l'absence d'alimentation et de la diminution de la ponte), soit la non-transmission du message nerveux (Shoop *et al*, 1995).

Le mode d'action est à peu près identique chez les arthropodes, qui meurent paralysés sans plus pouvoir se nourrir.

Ces canaux sont spécifiques des nématodes et des arthropodes, ce qui explique d'une part leur spectre d'activité, et d'autre part la très faible toxicité pour les mammifères. Ces molécules ne sont en outre pas ovicides, mais seulement larvicides et adulticides.

D- la toxicité de l'ivermectine :

1- toxicité pour l'animal :

Nous l'avons vu, les canaux chlorure glutamate-dépendants sont absents chez les vertébrés. Ceci explique que la toxicité chez eux soit très faible.

Chez les bovins, une injection sous-cutanée de 30 fois la dose thérapeutique n'a pas montré d'effet secondaire (Campbell *et al*, 1983), la toxicité et la mort apparaissant à 40 fois la dose. De même, chez le chien, aucun effet n'est visible à 2mg/kg, la mort n'apparaissant qu'à 20mg/kg, soit 20 000 fois la dose thérapeutique préconisée dans le traitement des parasites cardiaques. Chez le cheval, des signes cliniques importants sont visibles à 12mg/kg, soit 60 fois la dose thérapeutique.

En cas de véritable excès, la toxicité aiguë se caractérise par des signes nerveux : dépression, ataxie, trémulations, salivation, mydriase et dans des cas exceptionnels coma puis mort (Campbell *et al*, 1983). Cette toxicité est liée à une forte concentration en ivermectine dans le système nerveux central et correspond à une ouverture de canaux chlorure GABA-dépendants.

Les chiens de race colley et apparentées (bergers australiens, bergers blancs suisses, bergers des Shetland...) sont particulièrement sensibles à cette toxicité du fait de l'absence des glycoprotéines P empêchant le passage de la barrière hémato-méningée chez certains individus (résultant de la mutation du gène MDR1).

Il a pu être mis en évidence chez des souris déficientes en glycoprotéine P une sensibilité 100 fois plus importante à l'ivermectine (DL₅₀ de 30mg/kg chez la souris saine, DL₅₀ de 0,3mg/kg chez les souris déficientes en glycoprotéine P (Umbenhauer *et al*, 1997)).

Ces glycoprotéines sont présentes dans la muqueuse du tube digestif, et leur absence entraîne une augmentation de la quantité absorbée après administration par voie orale, et donc de la concentration plasmatique, augmentant ainsi le risque d'apparition d'une toxicité aiguë (Lankas *et al*, 1997).

Elles sont également présentes dans les canaux biliaires, où leur absence entraîne une diminution de la quantité éliminée, et donc également une augmentation de la concentration plasmatique.

Chapitre I

Enfin, ces glycoprotéines sont présentes dans la barrière hémato-méningée, où elles permettent l'excrétion de la molécule après son transfert passif (Shoop et Soll, 2002). Leur absence augmente donc également la concentration dans le liquide céphalo-rachidien.

Il semble que la race bovine Grise de Murray, présente en Australie, soit elle aussi sensible à l'ivermectine (Seaman *et al*, 1987).

Aucun effet n'a pu être démontré sur la reproduction, la qualité des semences ou la gestation (Campbell et Benz, 1984). Notamment, chez les bovins, trois traitements à 2 fois la dose thérapeutique n'ont montré aucun effet sur le développement du fœtus (Campbell *et al*, 1983).

La toxicité peut en revanche être très importante pour des espèces non cibles : c'est le cas notamment des chéloniens (Teare et Bush, 1983), chez qui la mortalité est rapide sans soutien des grandes fonctions, après une injection de 0,4mg/kg en IM. Elle est également particulièrement toxique chez les chauves-souris (DeMarco *et al*, 2002), où une goutte d'ivermectine à 1% par voie transcutanée a entraîné des signes nerveux et la mort de plusieurs individus, présentant à l'autopsie une nécrose des tubules rénaux.

Enfin, la toxicité a été évaluée chez différentes espèces de poissons au cours de travaux dans la période de la mise sur le marché : l'Anguille européenne est assez sensible (CL₅₀ de 0,2µg/L en bain, Geets *et al*, 1992), le Crapet arlequin et la Truite arc-en-ciel le sont moins (CL₅₀ de 4,8 mg/L et 3mg/L respectivement, Halley *et al*, 1989b). Enfin, la Dorade royale ne semble que peu sensible : aucune mortalité n'est enregistrée 35 jours après traitement à 800µg/kg en intra-péritonéal (Katharios *et al*, 2002).

2- toxicité pour l'homme :

La toxicité traitée ici concerne l'homme par l'intermédiaire de l'animal et non pas l'homme traité médicalement par l'ivermectine, comme c'est le cas pour l'onchocercose, les filarioses lymphatiques, l'anguillulose ou la gale (Caumes et Danis, 2001).

La dose sans effet (DSE ou NOEL : NO-Effect Levels) a été estimée à 0,2mg/kg/j à partir d'études chez les rats et les souris (Lanusse *et al*, 2009). De celle-ci a été extrapolée la dose journalière admissible (DJA) à 60µg/j, d'où des limites maximales de résidus (LMR) de 100µg/kg pour le foie et le tissu adipeux, tissus les plus riches en ivermectine, et de 30µg/kg pour les reins (interdit d'utilisation sur les animaux dont le lait est destiné à la consommation humaine) (règlement LMR 470/2009 du 6 mai 2009).

Chapitre I

De ces LMR ont découlé des temps d'attente (Agence nationale du médicament vétérinaire, 2010) : ils sont de 49 jours pour la viande bovine après injection (49 également en cas d'association à du closantel, 66 en cas d'association à du clorsulon), de 16 à 31 jours après utilisation d'un pour-on, de 42 jours pour la viande ovine après injection (28 en cas d'association à du closantel), et de 6 à 10 jours après un traitement par voie orale. Le temps d'attente lait pourrait atteindre deux mois, ce qui explique les difficultés d'utilisation chez les laitières, y compris pendant la période de tarissement. On utilise chez celles-ci l'éprinomectine, pour laquelle les résidus sont quasi-inexistants dans le lait (temps d'attente de 0 jour pour le lait).

3- toxicité pour l'environnement :

Un médicament peut entraîner une toxicité pour l'environnement à toutes les étapes de son parcours : on peut avoir des émissions durant la fabrication ou la mise en forme, un problème dans la gestion des déchets (enlèvement, stockage), un relargage direct dans l'environnement (De Knecht *et al*, 2009)...

Notre problématique, ici, se réduit globalement au problème de l'excrétion de l'ivermectine dans les fèces, aux éventuelles pertes lors de l'administration (utilisation des pour-on) et au rinçage des produits appliqués sur les animaux.

Pour des raisons pratiques, la majorité des traitements se fait dans les bâtiments, c'est pourquoi on peut considérer comme négligeable l'impact environnemental des éventuelles pertes lors de l'administration du traitement. En effet, ces excédents se retrouveront dans le fumier ou le lisier, qui sera stocké pendant parfois plusieurs mois avant d'être épandu en contact avec la lumière, ce qui détruit une très grande partie des molécules.

La sonnette d'alarme a été tirée très rapidement quant à la toxicité de l'ivermectine pour la faune dépendant des bouses de vaches, et ce dès 1986 (Lumaret, 1986). Depuis, de nombreuses études ont été effectuées, aussi bien par les laboratoires que par des chercheurs indépendants, dont les résultats ne sont pas toujours en accord les uns avec les autres

E- Des résistances apparues progressivement :

Suite à l'utilisation massive et souvent sans raisonnement de l'ivermectine, des résistances ont été relevées parmi les espèces cibles dès 1997, soit seulement 16 ans après sa mise sur le marché. Cette molécule étant abordable financièrement et d'emploi facile, notamment grâce à la formulation pour-on, son utilisation a été systématisée par certains

Partie Bibliographique

Chapitre I

éleveurs, sans tenir compte de la réelle atteinte parasitaire de leurs troupeaux, des particularités géographiques et de l'âge des animaux à traiter (fréquence à adapter).

De plus, les posologies peuvent parfois être sous-évaluées, soit par des contraintes financières, soit par des contraintes météorologiques (animaux traités en transcutané un jour de pluie), soit par l'intermédiaire du léchage entre animaux traités et non-traités.

On rapporte ainsi des résistances chez *Trichostrongylus colubriformis* et *Ostertagia circumcincta* en Nouvelle-Zélande (Gopal *et al*, 1999), chez *Haemonchus contortus* en Australie (Kotze *et al*, 2002), chez *Rhipicephalus microplus* au Mexique (Perez-Cogollo *et al*, 2010), chez *Cooperia pectinata* en Argentine (Anziani *et al*, 2001), chez *Haemonchus placei* en Argentine (Anziani *et al*, 2004), chez *Ostertagia ostertagi* en Argentine (Suarez et Cristel, 2007), chez *Haemonchus contortus* au Kenya (Waruiru, 1997)...

Ces résistances seraient expliquées par une augmentation de l'expression chez les parasites cibles de la glycoprotéine P et de protéines associées à des résistances multiples (MRP) qui ont toutes un rôle dans la détoxification cellulaire (James et Davey, 2009). En effet, ce sont des pompes qui excrètent différents xénobiotiques avant l'atteinte de leur cible.

Les MRP ont pour substrat du glutathion. Or, l'administration d'inhibiteurs de la biosynthèse du glutathion fait disparaître cette résistance à l'ivermectine...

Expérimentalement, il a pu être prouvé que 3 générations d'*Haemonchus contortus* soumises à des doses croissantes d'ivermectine suffisaient à faire apparaître des individus résistants (Coles *et al*, 2005).

F- EFFETS SECONDAIRES :

A dose thérapeutique, les seuls effets secondaires préoccupants sont ceux que l'on observe chez les personnes présentant une forte microfilarémie à *Loa loa*. Au-delà de 8000 mf/ml, les patients peuvent développer une asthénie intense avec impotence fonctionnelle marquée pouvant durer plusieurs jours (GARDON J *et coll* 1997.). Si la charge est supérieure à 30 000 mf/ml, il existe un risque d'encéphalopathie à *Loa* avec signes neurologiques objectifs. Dans ce cas, après des signes relativement bénins (arthralgies, céphalées, etc.), le patient développe des troubles de la conscience et du langage : confusion, très fréquemment aphasie, incontinence, coma (BOUSSINESQ M, GARDON J 2003). Ces signes peuvent survenir dès le lendemain de la prise. A l'examen, le tableau neurologique est varié et labile, mais les signes extra-pyramidaux sont fréquents. On note par ailleurs des hémorragies de la conjonctive palpébrale et des lésions rétiniennes évocatrices d'une obstruction vasculaire (FOBI G, GARDON J, SANTIAGO M *et coll* 2000). Les hémorragies et les exsudats de la rétine sont similaires à ceux observés en cas de paludisme sévère (L E WALLEN S, HARDING SP, AJEWOLE J *et coll* 1999). Une protéinurie, une hématurie et un passage des

Partie Bibliographique

Chapitre I

microfilaires dans les urines sont également fréquents (DUCORPS M, GARDON-WENDEL N, RANQUE S *et Coll*1995). Notons d'ailleurs que des atteintes rénales sévères peuvent être observées après traitement chez des sujets présentant une microfilarémie à *Loa* relativement faible (CRUEL T, ARBORIO M, SCHILL H *et Coll*1997). Les signes neurologiques et oculaires, associés à une microfilarémie à *Loa* assez élevée après traitement (>1000 mf/ml) et à la présence de microfilaires de *Loa* dans le liquide céphalorachidien, permettent le diagnostic d'encéphalopathie à *Loa* post-thérapeutique. La prise en charge (nutritions, perfusions, alimentation par sonde gastrique, antibiothérapie de couverture) vise en premier lieu à prévenir les complications du coma (escarres, déshydratation, surinfections bronchiques) qui constituent la principale cause de mortalité chez ces patients. Les résultats d'une étude récente sur un modèle simien laissent à penser que ces accidents sont liés, au moins en partie, à une embolisation massive, dans les capillaires cérébraux, des microfilaires de *Loa* paralysées par le médicament (S. Wanji et C.C. Brown, non publié). Mais aucun traitement spécifique n'est actuellement proposé. La corticothérapie semble jusqu'à présent plus nocive qu'utile. Toutefois, il serait souhaitable de mener des études supplémentaires permettant d'évaluer l'effet d'un traitement précocement et à forte dose sur l'évolution du tableau clinique. En cas de prise en charge adéquate, les troubles de la conscience peuvent régresser en quelques jours, et les signes neurologiques objectifs disparaître en un mois. Les altérations de l'EEG persistent plusieurs mois et le pronostic à long terme est mal connu. Une enquête récente en République Démocratique du Congo indique que la plupart des patients ayant survécu à une encéphalopathie à *Loa* post-ivermectine présentent encore, six mois après l'épisode, un ralentissement psychique significatif (M. Boussinesq, non publié). En l'absence d'hypermicrofilarémie à *Loa*, les effets secondaires observés chez les onchocercariens sont en général bénins et peuvent être pris en charge par un traitement simple administré par voie orale (paracétamol, aspirine, antihistaminiques, corticoïdes). Ils surviennent dans les 48 heures suivant la prise et leur intensité est en relation avec la charge microfilarienne. Il s'agit en général de céphalées, d'arthralgies, de myalgies, d'une fièvre, de l'apparition ou de l'exacerbation d'un prurit, d'éruptions papuleuses, d'adénopathies, d'œdèmes parfois marqués, ou de troubles oculaires variés (DE SOLE G, REMME J, AWADZI K *et Coll*1989, BURNHAM GM1993). Des réactions plus graves, telles qu'une hypotension orthostatique ou des crises d'asthme chez des asthmatiques connus, ont été signalées (DE SOLE G, REMME J, AWADZI K *et Coll*1989, AWADZI K2003), mais leur association avec le traitement mériterait d'être précisée. Au niveau oculaire, l'ivermectine provoque une augmentation transitoire du nombre de microfilaires dans la cornée et dans la chambre antérieure de l'œil (DADZIE KY, BIRD AC, AWADZI K *et Coll*1987). En revanche, le traitement ne semble pas provoquer d'apparition ou d'aggravation des lésions du fond d'œil (MURDOCH I, ABIOSE A, BABALOLA O *et Coll*1994). Du point de vue biologique, le traitement peut être suivi d'une augmentation de la leucocytose, d'une protéinurie et de l'apparition de microfilaires *Ivermectine* d'*O. volvulus* dans le sang et, plus rarement, dans les urines (BURCHARD GD, KUBICA T, TISCHENDORF FW *et Coll*1999). L'éosinophilie s'abaisse dans les premiers jours puis s'élève à nouveau pour dépasser son niveau initial (COOPER PJ, AWADZI K, OTTESEN EA *et Coll*1999). Les patients présentant

Partie Bibliographique

Chapitre I

une forme particulière mais assez rare d'onchocercose appelée *sowda*, caractérisée par une onchodermatite réactive sévère ne touchant habituellement qu'un membre, développent des réactions plus sévères au traitement que les sujets souffrant d'une onchocercose généralisée classique (DARGE K, BÜTTNER DW1995). De même, les réactions relevées chez les sujets exportés, dont les charges sont en général assez faibles, semblent plus marquées que celles observées chez les personnes ayant toujours vécu en zone endémique (DAVIDSON RN, GODFREY-FAUSSETT P, BRYCESON AD -1990). Ces deux phénomènes pourraient être liés à des profils immunologiques particuliers des sujets. On sait en effet que les effets secondaires à l'ivermectine font intervenir divers phénomènes immunitaires (COOPER PJ, AWADZI K, OTTESEN EA *et Coll*1999).

Chez les sujets présentant une filariose lymphatique, les réactions à l'ivermectine sont assez similaires à celles observées chez les patients onchocercariens : fièvre, céphalées, myalgies, frissons, asthénie (CAO WC, VAN DER PLOEG CPB, PLAISIER AP *et Coll*1997). Le traitement peut aussi provoquer une hypotension orthostatique. Ces effets secondaires surviennent dans les deux jours suivant la prise, plus fréquemment chez les individus microfilarémiques, et peuvent être pris en charge par un traitement simple. Des réactions locales autour des vers adultes (épididymite, adénite, réaction au niveau du scrotum) ont également été signalées après traitement par ivermectine, mais elles sont moins fréquentes qu'après un traitement par DEC. Des réactions, transitoires et généralement modérées, ont également été décrites après traitement de l'anguillulose par ivermectine : prurit, malaise, nausées, douleurs abdominales, diarrhée, céphalées, vertiges, tremblements. Une élévation des transaminases a été signalée chez certains patients (SATO M, KOKAZE A2004). L'ivermectine semble aussi très bien tolérée dans le traitement de la gale sarcoptique (CAUMES E, DANIS M2001), même si certains patients peuvent présenter une exacerbation du prurit dans les heures suivant le traitement (MARTY P, GARI-TOUSSAINT M, LE FICHOUX Y, GAXOTTE P1994). La survenue de signes plus sévères (fièvre, éruptions diffuses, oedème des membres inférieurs) a été récemment rapportée chez un patient présentant une gale profuse (MARA C, SARROT-REYNAULD F, MALLARET M *et Coll*2004). En 1997, un excès de décès a été signalé chez des personnes âgées dont la gale avait été traitée par ivermectine (BARKWELL R, SHIELDS S -1997). Mais le délai entre le traitement et les décès (17-177 jours) et le fait que les deux groupes étudiés n'aient peut-être pas été correctement appariés font que le lien de causalité entre la prise d'ivermectine et les décès est fort contestable (COYNE PE, ADDISS DG1997). Si l'ivermectine passe la barrière hémato-encéphalique et pénètre dans le tissu cérébral, des signes de neurotoxicité peuvent apparaître. En effet, le médicament interagit alors avec les canaux chlorés dépendant de l'acide gammaaminobutyrique (GABA) présents au niveau des neurones cérébraux (TURNER MJ, SCHAEFFER JM1989). Certains animaux, tels que les souris de souche CF-1 ou les chiens colleys ou bergers australiens, peuvent présenter une mutation spontanée d'un gène MDR (*multi-drug resistance*) codant pour la Pgp, rendant cette dernière non fonctionnelle (LANKAS GR, CARTWRIGHT ME, UM BENHAUER D1997, MEALEY KL, BENTJEN SA, GAY JM, CANTOR GH2001). Chez les animaux porteurs de cette mutation, l'ivermectine peut passer la barrière hémato-encéphalique même quand elle est

Partie Bibliographique

Chapitre I

administrée à dose thérapeutique. Chez l'homme, on sait qu'il existe un polymorphisme du gène *MDR1*, associé à une variabilité de l'expression des Pgp au niveau de l'intestin (BRINKMANN U, ROOTS I, EICHELBAUM M2001). Cette variabilité influence de manière marquée l'absorption et les concentrations plasmatiques de certains médicaments (HOFFMEYER S, BURK O, VON RICHTER O *et Coll*2000). Mais les relations entre ce polymorphisme du gène *MDR1* et les capacités de l'ivermectine à passer les barrières intestinale ou hémato-encéphalique chez l'homme ne sont pas encore connues. Il est probable qu'à dose thérapeutique, l'ivermectine ne passe pas la barrière hémato-encéphalique, même chez les sujets présentant le génotype homozygote TT correspondant à une expression relativement réduite de la Pgp. En effet, les signes cliniques bien particuliers de toxicité à l'ivermectine (voir plus loin) n'ont jamais été signalés après un traitement à dose standard. Notons cependant que l'ivermectine a surtout été administrée à des patients africains, chez qui le génotype TT est beaucoup moins fréquent que dans d'autres populations (SCHAEFFELER E, EICHELBAUM M, BRINKMANN U *et Coll*2001). Si l'ivermectine, administrée à dose thérapeutique, ne passe pas la barrière hémato-encéphalique de l'homme, il n'en est pas de même en cas de surdose accidentelle ou volontaire. Dans ce cas, les Pgp de la barrière peuvent être saturées et le médicament pénètre alors dans le tissu cérébral. Les quantités d'ivermectine reçues doivent être très élevées. En effet, des doses de 120 mg, soit plus de dix fois la dose utilisée pour le traitement de l'onchocercose, ont été administrées à des sujets sans que ces derniers ne développent de signes de toxicité (GUZZO CA, FURTEK CI, PORRAS AG *et Coll*2002). Chez l'homme, la plupart des cas d'intoxication aux avermectines sont dus à l'ingestion d'abamectine, produit utilisé notamment comme phytosanitaire, et les doses absorbées variaient de 15,4 à 227,3 mg/kg. Les troubles observés sont très variés : rash, oedèmes, céphalées, asthénie, dyspnée, douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée, hypotension, tachycardie, salivation, mydriase, ataxie, convulsions, coma, décès (CHUNG K, YANG CC, WU ML, DENG JF, TSAI WJ1999). Ces signes sont analogues à ceux que l'on observe chez les animaux :

ataxie, stupeur, mydriase, vomissements, bavage, fasciculations musculaires, tremblements, cécité apparente, coma, décès (PAUL A J, TRANQUILLI W J, SEWARD RL *et Coll*1987, LOVELL RA1990) ; et différent totalement de ceux des encéphalopathies à *Loa* post-ivermectine (BOUSSINESQ M,2003). Après lavage gastrique, le traitement des intoxications aux avermectines est essentiellement symptomatique. La picrotoxine, la physostigmine ou la néostigmine ont été proposés comme traitement spécifique des toxicoses à l'ivermectine chez les animaux (KIM JS, CRICHLow EC1995, MUHAMMAD G,2004), mais leur efficacité est loin d'être prouvée (BUTTON C, BARTON R, HONEY P, RICKFORD P1988). Il est recommandé d'éviter les barbituriques et les benzodiazépines qui sont aussi des agonistes du GABA. Par ailleurs, on peut se demander si la prise simultanée de médicaments se fixant également aux Pgp n'est pas susceptible de faciliter le passage de la barrière hémato-encéphalique par l'ivermectine (EDWARDS G 2003). Un tel phénomène a été signalé au niveau de la barrière intestinale, après un traitement combiné par ivermectine et vérapamil (MOLENTO MB, LIFSCHITZ A, SALLOVITZ J *et Coll*2004). Et, par ailleurs, un traitement par la cyclosporine A, également substrat des Pgp, augmente la neurotoxicité

Partie Bibliographique

Chapitre I

de l'ivermectine chez la souris (M A R Q U E S - S A N T O S L F,1999). Les médicaments pouvant ainsi modifier la distribution de l'ivermectine étant fort nombreux, et souvent d'usage courant (SCHINKEL AH, WAGENAAR E, MOL CA, VAN DEEMTER L1996, NAGY H, GODA K, FENYVESI F *et Coll*2004), des investigations supplémentaires devraient certainement être menées sur ce point.

Chapitre II

1 -La doramectine : une avermectine endectocide :

2- Sa découverte :

Découverte au sein de la famille des avermectines en 1991 et commercialisé en France depuis 1995, la doramectine peut être administrée chez les ovins par voie sous-cutanée ou intramusculaire, dans la musculature du cou, à la dose préconisée de 200 µg/kg de poids vif. Une injection unique est mentionnée par le fabricant pour une guérison clinique de gale (DMV 2003).

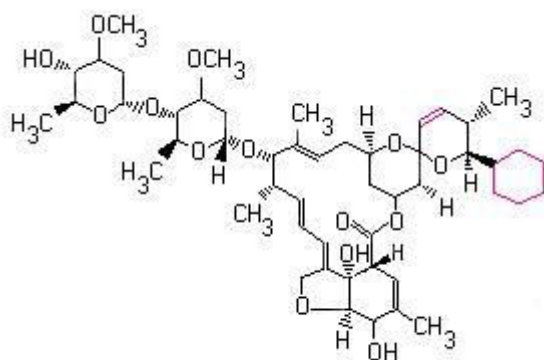
L'efficacité d'une injection de doramectine à la dose de 200, 300 et 400 µg/kg a pu être mise en évidence dans de nombreux essais (P. Bates et al., 1995 ; M.H. Jemli et N.B. Chakroun, 1999 ; données laboratoire Pfizer), cette avermectine faisant preuve, grâce à sa persistance prolongée dans l'organisme, d'une efficacité protectrice contre les nouvelles infestations psoroptiques pendant 14 jours.

3- Définition :

La **doramectine** (*Dectomax*) est un médicament vétérinaire utilisé pour le traitement et le contrôle des parasitoses internes (par des nématodes intestinaux et pulmonaires), les tiques et la gale (ainsi que d'autres ectoparasites). La doramectine est un dérivé de l'ivermectine. Elle est disponible sous deux formes galéniques : en injection et en solution topique de 5 mg·ml⁻¹, l'injection conduisant à une fixation dans les tissus adipeux et une biodisponibilité plus élevée que la solution topique.

Son mode d'action est semblable à celui de l'ivermectine, en provoquant l'hyperpolarisation des membranes plasmiques par augmentation de la perméabilité pour les ions chlorure Cl⁻, d'où blocage de l'influx nerveux chez les nématodes et les arthropodes, et également blocage de la contraction musculaire chez les arthropodes.

4 -Structure chimique de la doramectine :



5 -Propriétés physico-chimiques :

La doramectine, comme toutes les avermectines, est une molécule de poids moléculaire élevé et très volumineuse. Elle ne possède pas de groupement polaire, il s'agit donc d'une molécule neutre et très lipophile, insoluble dans l'eau mais soluble dans les solvants organiques. Sa liposolubilité lui permettra une large distribution dans l'organisme.

Les deux insaturations en position trans lui confèrent sa capacité d'absorption dans les UV (245 nm), alors responsables de son épimérisation, du fait de la présence de nombreux carbones asymétriques. Cette sensibilité aux rayons UV la conduira à devoir être conservée à l'abri de ceux-ci, afin d'éviter son inactivation (dans des flacons opaques ou plastique faisant barrière). De par sa structure, elle peut, par ailleurs, être l'objet de nombreuses autres réactions responsables là aussi d'apparition de métabolites inactifs (hydrolyse, oxydation, estérification...)

La doramectine se caractérise également par une volatilité très faible.

Elle a enfin une forte capacité de liaison aux particules du sol et aux bouses de par sa lipophilie. Comme nous l'avons vu précédemment, elle est dégradée par le soleil et biodégradable dans l'environnement.

6- Propriétés pharmacologiques : activité biologique

a- Spectre d'activité et usage :

Les macrolides antiparasitaires sont des molécules actives vis-à-vis de nombreux endoparasites (les nématodes) et des ectoparasites (les arthropodes), d'où leur dénomination d' « endectocides ». Ainsi la doramectine présente-elle un spectre d'activité étendu, avec une action anthelminthique (strongles gastro-intestinaux et respiratoires, ascarides, trichures, spirures et filaires ...) et une action insecticide-acaricide (certains acariens agents de gale, diptères agents de myiases).

La spécialité vétérinaire à base de doramectine est commercialisée par les laboratoires Pfizer sous le nom déposé de DECTOMAX®. On trouve deux sortes de présentations commerciales de cette spécialité : en solution injectable (doramectine : 1g, excipient huileux QSP : 100 mL) et en préparation pour-on (doramectine : 5g, octanoate de cétéaryle : 160 mg, thriéthanolamine : 0,5 mg, isopropanol QSP : 1 mL). Chez les ovins, la doramectine est utilisée uniquement sous forme injectable : administrée par voie sous-cutanée ou intramusculaire, les notices d'utilisation préconisent une injection unique à la posologie de 200 µg/kg de poids vif par animal (soit 1 mL pour 50 kg).

Chez les ovins, la doramectine permet le traitement curatif et préventif des infestations par les parasites suivants (données laboratoire Pfizer) :

- nématodes gastro-intestinaux : *Haemonchus contortus* (larves L4 et adultes), *Teladorsagia circumcincta* (larves L4 et adultes), *Trichostrongylus axei* (adultes), *Trichostrongylus vitinus* (adultes), *Trichostrongylus colubriformis* (larves L4 et adultes), *Cooperia oncophora* (adultes), *Nematodirus spathiger* (adultes), *Nematodirus filicolis* (adultes), *Oesophagostomum venulosum* (adultes), *Trichuris ovis* (adultes), *Chabertia ovina* (adultes).

- nématodes de l'appareil respiratoire : *Dictyocaulus* sp (adultes).
- larves d'*Oestrus ovis* (larves L1, L2, L3).
- acariens responsables de la gale psoroptique, *Psoroptes ovis*.

Chapitre II

b- Mode d'action :

Le mode d'action de la doramectine est celui de toutes les lactones macrocycliques. L'application de ces composés est responsable d'une réduction de l'activité puis de paralysie chez les arthropodes et les nématodes (R.J. Martin et al., 2002).

Lorsque l'ivermectine est apparue sur le marché des antiparasitaires au début des années 80, les premières observations électrophysiologiques chez les parasites cibles ont révélé que la relaxation musculaire chez les invertébrés était associée à une augmentation de la conductance membranaire liée au chlore. La première hypothèse fut donc que l'ivermectine, comme l'ensemble des lactones macrocycliques, jouerait le rôle d'un agoniste du GABA (Acide Gamma Amino Butyrique), neurotransmetteur modulant les échanges transmembranaires de chlorure au niveau du système nerveux, et ainsi responsable de l'activité électrique de certaines catégories cellulaires. Cette hypothèse, longtemps confortée par de nombreux essais et articles, doit cependant aujourd'hui faire face à de nouvelles observations qui la rendent incohérente : des catégories cellulaires insensibles au GABA répondent également à la présence de l'ivermectine par des modifications de conductance membranaire, et dans certaines espèces, l'effet observé sera un effet antagoniste du GABA (R.J. Martin et al., 2002).

Selon de récents travaux, les lactones macrocycliques auraient un effet potentiel sur un groupe de canaux chlorure contrôlés par le glutamate présent uniquement chez les invertébrés, (R.J. Martin et al., 2002). La doramectine, comme toutes les avermectines et milbémycines, interagirait de manière stéréospécifique et avec une haute affinité pour les récepteurs au glutamate présents sur ces canaux chlore (spécifiques des invertébrés), au niveau des cellules nerveuses chez les nématodes et des cellules nerveuses et musculaires chez les arthropodes (C. Carles, 2001). Les canaux ciblés sont ici différents de ceux contrôlés directement par le GABA. C'est la sous unité α des récepteurs au glutamate de ces canaux qui semble sensible à l'action de l'ivermectine (R.J. Martin et al., 2002).

De manière générale les lactones macrocycliques modifient donc l'activité de la chaîne de modulation des échanges transmembranaires de chlorure et provoque un flux entrant d'ions (augmentation de la perméabilité membranaire) au sein des cellules nerveuses (neurones excitateurs) des nématodes et des arthropodes, mais également des cellules musculaires des arthropodes (W. Traeder, 1994). On observe par conséquent une hyperpolarisation membranaire de ces catégories cellulaires et donc une élimination du signal de transmission: l'activité électrique est inhibée. Les effets sont rapides : on obtient un blocage de toute activité nerveuse (et musculaire chez les arthropodes) qui entraîne une paralysie flasque. Le parasite ne peut alors plus s'alimenter et meurt (F. Beugnet et al., 1997 ; W. Traeder, 1994).

7- La pharmacocénitique :

a- Absorption :

Comme nous l'avons évoqué précédemment, l'absorption de la doramectine en solution huileuse est plus lente qu'en solution aqueuse micellaire.

L'absorption de la doramectine après injection IM et SC est équivalente, les valeurs des concentrations plasmatiques moyennes ainsi que les biodisponibilités évaluées étant équivalentes.

b- Distribution :

Les avermectines sont des molécules très lipophiles et se distribuent donc largement dans l'organisme à partir du compartiment sanguin et c'est cette persistance dans les tissus où se localisent les parasites cibles qui permettra de comprendre le spectre d'activité de ces endectocides.

Lifschitz et al. (2000) ont tenté d'évaluer distribution de la doramectine et de l'ivermectine dans un certain nombre de tissus après une injection sous-cutanée (tissus cibles relatifs aux sites d'action recherché par rapport à la localisation des parasites). Ils ont ainsi mis en évidence que les concentrations en doramectine relevées dans les tissus cibles sont supérieures à celles évaluées dans le plasma. Par ailleurs, ils ont démontré l'étroite corrélation qui lie les profils des concentrations plasmatiques à celui des concentrations observées dans les tissus cibles. Les AUC mesurées pour la doramectine, après injection sous cutanée à la dose de 200 µg/kg, dans le plasma et différents tissus tels que le mucus abomasal, le mucus intestinal, les poumons et la peau, sont présentées en figure 8 et révèlent que les taux d'exposition pour ces tissus sont nettement supérieurs à ceux du plasma. Les concentrations les plus élevées sont retrouvées dans le mucus abomasal et les poumons, le mucus intestinal et la peau présentant des concentrations moindres mais qui restent tout à fait intéressantes. Ces tissus sont donc des sites d'action privilégiés par rapport à la localisation d'un certain nombre de parasites. La distribution large de la doramectine, puis sa persistance prolongée à des concentrations significatives dans les tissus cibles (concentrations supérieures à 1 ng/mL jusqu'à 48 jours après administration du traitement), détermine le large spectre d'activité ainsi que l'efficacité thérapeutique et prophylactique de la molécule (*Dictyocaulus* sp. dans le poumon, les nématodes gastro-intestinaux dans l'intestin et la caillette, les ectoparasites, au niveau de la peau).

Les concentrations enregistrées au niveau du tissu cutané mettent donc en évidence le potentiel d'activité thérapeutique de la doramectine contre les ectoparasites, et en particulier contre *P. ovis*. Ce parasite consomme aussi bien des débris cutanés que des sérosités et absorbe ainsi une quantité suffisante de principe actif pour y être sensible. En revanche, les concentrations minimales efficaces en doramectine contre *P. ovis* afin d'en inhiber l'établissement ou le développement ne sont pas connues à l'heure actuelle.

c- Stockage :

Atta et Abo-Shihada (2000), au travers de l'étude du profil pharmacocinétique de la doramectine après injection sous-cutanée chez des moutons, ont suggéré que la molécule était largement stockée dans le tissu adipeux, en raison de son caractère lipophile. La graisse constitue donc certainement un réservoir, à partir duquel est relarguée progressivement la doramectine. Cette affinité explique dans un premier temps l'absorption lente de la molécule des territoires sous-cutanés au compartiment vasculaire, puis la large distribution dans l'organisme et sa persistance prolongée à des concentrations notables, qui déterminent une activité protectrice sur des périodes étendues contre un certain nombre de parasites.

d- Elimination :

La doramectine est excrétée essentiellement dans les fèces (A. H. Atta et M.N. Abo-Shihada, 2000) (un total de 61,3% de la dose), moins de 2% de la dose administrée étant retrouvée dans les urines chez le mouton. Dans l'urine, les concentrations descendent en dessous des limites de détection dès 5 jours après administration. L'excrétion dans les fèces est maximale entre le deuxième et le cinquième jours (6,2-10,9% de la dose) puis décline progressivement (1,6 à 2,9% de la dose 14 jours après injection) (D.W. Gottschal, 1997 ; Données laboratoire Pfizer). Chez les bovins, 14 jours après une administration sous-cutanée de doramectine, 87% de la dose sont éliminés par la bile et les fèces et seulement 1% par les urines (C. Carles, 2001 ; W. Traeder, 1994). Le métabolisme chez le mouton est relativement similaire à celui observé chez les bovins et c'est sous forme inchangée que la doramectine est essentiellement éliminée dans les fèces : 33% de la dose 7 jours après une injection sous-cutanée, 80% au terme de 12 jours et 87 % au jour 14. Des métabolites ont toutefois été détectés dans le foie et les fèces (3''-O-desméthyl doramectine principalement) (C. Carles, 2001 ; W. Traeder, 1994). Enfin, la doramectine est aussi excrétée dans le lait, jusqu'à 30 jours après administration SC d'une dose de 200 µg/kg (Imperial et al., 2003).

8- Résidus de la doramectine :

Après administration d'un médicament, ce dernier subit le plus souvent une métabolisation qui a pour objectif de favoriser son élimination et, dans une très large mesure, sa détoxification. Les résidus sont donc les composés pharmacoactifs et les métabolites associés issus du métabolisme de la substance originale et sont excrétés par l'urine, les matières fécales, mais également le lait. Ces composés peuvent persister dans les denrées alimentaires telles que le lait et la viande. Les niveaux de résidus sont en général faibles et pour exprimer ces niveaux on utilisera les unités de concentration suivante : ppm (partie par million) = 1 mg/kg, ppb (partie par billion) = 1 µg/kg, ppt (partie par trillion) = 1 ng/kg (A.G. Rico, 1988).

Alors que les crises alimentaires se sont succédées depuis quelques années, la garantie de la sécurité des consommateurs face à des aliments issus d'un contexte d'élevage où les traitements, antibiotiques et antiparasitaires, se font de plus en plus nombreux, est indispensable pour l'opinion publique.

Chapitre II

C'est dans cette optique de garantie de la sécurité alimentaire que deux études (Données laboratoire Pfizer) ont exploré la réduction de la concentration en résidus totaux et intacts dans les tissus ovins comestibles et destinés à la consommation humaine, à la suite de l'administration de la dose maximum recommandée de doramectine, c'est-à-dire 300 µg/kg. Dans l'une, une seule injection par voie sous-cutanée d'une dose de 300 µg/kg est mise en œuvre ; dans la seconde, ce sont deux administrations successives par voie intramusculaire et à 7 jours d'intervalle qui sont réalisées.

8-1 Localisation des résidus :

La molécule d'origine et certains composés apparentés constituent la majorité des résidus mis en évidence au niveau des tissus, la quantité de métabolites détectés restant très variable et mineure : la substance initiale représente ainsi une large portion des dérivés de doramectine dans l'ensemble des tissus comestibles et reste donc le composé le plus approprié comme marqueur dans la recherche de ces résidus. Il semble, selon les données concernant les teneurs tissulaires enregistrées, que le foie et la graisse soient les tissus les plus sensibles au captage des résidus de doramectine. La proportion relative de résidus totaux présents dans chacun des tissus comestibles étudiés après une injection unique sous-cutanée de 300 µg/kg de doramectine peut être exprimée comme suit : 1 :4 :2 :6 pour les muscles, le foie, les reins et la graisse respectivement. Chez un animal subissant deux injections intramusculaires de doramectine à la dose de 300 µg/kg à 7 jours d'intervalle, l'élimination des résidus de la première administration n'est pas affectée par la seconde dose ; les deux sites d'injections, distincts, présentent les mêmes profils de réduction des concentrations dans le temps. Là encore, après analyse statistique, les concentrations en résidus relevées sont plus importantes dans le foie et la graisse, les muscles et les reins présentant des concentrations plus faibles (Données laboratoire Pfizer).

Des résidus de doramectine ont été mis en évidence dans le lait de brebis jusqu'à 30 jours après administration d'une dose de 200 µg/kg SC (Imperial et al., 2003). Cependant en l'absence de LMR enregistrée pour la doramectine dans le lait de brebis, il est interdit d'utiliser la doramectine chez les femelles laitières, en lactation ou en période de tarissement, productrice de lait de consommation, ni chez les femelles gravides futures productrices de lait de consommation, dans les deux mois précédents la mise bas.

8-2 Résidus et sécurité du consommateur :

La Limite Maximale de Résidus (LMR) est la concentration maximale de résidus acceptable dans les denrées alimentaires issues d'animaux traités. C'est la EMEA, European Medicines Evaluation Agency, qui a récemment établi les recommandations de LMR pour la doramectine dans les tissus ovins : elles sont de 50, 30, 20 et 100 µg/kg pour le foie, les reins, les muscles et la graisse respectivement. Les LMR pour les principaux tissus cibles chez les bovins et les ovins .

Partie Bibliographique

Chapitre II

La consommation d'une barquette de viandes du commerce comprenant 300 g de muscle, 100 g de foie, 50 g de rein et de la graisse correspond donc, si chacune des pièces présente des concentrations en résidus à la LMR recommandée, à l'ingestion d'une quantité de 22,7 µg de résidus totaux de doramectine, soit 76% de la Dose Ingérée Acceptable (0,5 µg/kg soit 30 µg pour un individu de 60 kg) ; également établie par l'EMEA, cette dose tient déjà compte d'un facteur de sécurité de 200. La consommation accidentelle de telles quantités étant par ailleurs exceptionnelle, il semble que le consommateur soit loin de pouvoir être exposé à de telles doses, encore inoffensives.

Le risque relatif à la consommation des résidus au niveau du site d'injection a également été évalué et la concentration en résidus de doramectine au niveau de la zone d'administration chez un animal traité ne sera pas responsable d'une exposition suffisante pour une toxicité aiguë (calcul de la valeur totale maximale de résidus potentiellement ingérés avec la même approche que précédemment, considérant la consommation d'une barquette de marché).

Les concentrations de doramectine dans ces mêmes tissus sont en dessous des LMR recommandées chez tous les animaux recevant une seule dose de 300 µg/kg de doramectine après une période de 14 jours. Lorsque les animaux sont soumis à deux injections successives à 7 jours d'intervalle, les tissus analysés présentent des concentrations inférieures aux LMR après 28 jours. Après analyse de la courbe de réduction des concentrations en résidus, il semble qu'une période de 35 jours soit appropriée pour permettre aux valeurs, chez les animaux traités, de revenir en dessous des LMR recommandées. Puisque les données ont pu mettre également en évidence, comme nous l'avons déjà évoqué précédemment, qu'une seconde dose n'affecte pas de façon significative le profil de réduction des concentrations dans les tissus, un délai d'attente approprié peut être établi, relatif à la dernière dose administrée.

La conclusion de ces études semble donc que la réduction des résidus dans tous les tissus jusqu'à des concentrations déterminées comme sûres pour la consommation humaine est assurée après une période de 35 jours post traitement. Les critères de calculs concernant l'établissement de la quantité maximale de résidus admise pour chaque tissu comestible vis-à-vis des prévisions des consommations quotidiennes maximales potentielles pouvant être très différents, le délai d'attente imposé pour la viande et les abats et mentionné par le fabricant varie selon les pays ; ces temps d'attente sont, pour une formulation injectable de doramectine, de 35 jours après administration par voie intramusculaire et de 56 jours après administration sous-cutanée en France (42 jours en injectable et 35 jours pour les pour-on chez les bovins).

Chapitre II

9- Toxicité :

9-1 Toxicité iatrogène :

a- Tolérance à l'administration de doramectine

Contrairement aux formulations d'ivermectine dont l'excipient très irritant rend l'injection relativement douloureuse pour l'animal traité si elle n'est pas strictement sous-cutanée, la doramectine est parfaitement tolérée au site d'injection et aucune réaction inflammatoire ou douloureuse n'est à craindre à l'administration du produit, aussi bien par voie sous-cutanée qu'intramusculaire.

Deux études (Données laboratoire Pfizer) ont été conduites afin d'explorer la tolérance du mouton et la toxicité du produit suite à un surdosage de doramectine au cours d'un programme de traitements antiparasitaires. Une formulation de doramectine injectable a été administrée par voie sous-cutanée ou intramusculaire à la dose de 3 mg/kg, c'est-à-dire 15 fois la dose recommandée au cours d'un traitement classique (200 µg/kg). Dans chacune des études, chaque animal issu des groupes de traitement test reçoit une injection de doramectine à la dose de 3mg/kg de poids vif le jour 0, les animaux témoins recevant une injection de soluté salé. Les moutons sont par la suite examinés au moins deux fois par jour pendant 14 jours afin de détecter tout signe clinique de toxicité, locale ou générale (mauvais état de l'animal, lésions au site d'injection, ou tout autre anomalie consécutive au traitement). Le jour même de l'administration, les animaux sont évalués quelques heures après la réalisation de l'injection. Ces observations consistent en l'examen et la palpation des sites d'injection ainsi qu'un examen clinique complet de l'animal : fréquence cardiaque, respiratoire, et température rectale et poids de l'animal sont relevés régulièrement. La consommation alimentaire est reportée chaque jour, des examens d'urines sont réalisés et des échantillons de sang sont prélevés à plusieurs reprises jusqu'au jour de l'abattage pour être soumis à des explorations hématologiques et biochimiques. Enfin, le jour du sacrifice à la fin de l'étude, un examen post-mortem macroscopique est détaillé avant le prélèvement d'organes sélectionnés (cerveau, cœur, foie, rate, thymus, prostate, utérus, reins, thyroïde, glandes surrénales et ovaires).

Aucun signe de toxicité, d'atteinte de l'état général ou aucune autre anomalie ne sont observés au cours de ces deux études. Aucune réaction au traitement n'est notée au niveau du site d'injection, qu'il soit sous-cutané ou intramusculaire. Durant la période de l'étude, aucune observation n'est considérée comme associée à l'administration de doramectine, pour aucun des signes et paramètres explorés (fréquence cardiaque et respiratoire, poids, consommation alimentaire, données hématologiques et biochimiques...). Aucun élément attribuable au traitement n'est relevé au cours des examens post-mortem. Il a ainsi été conclu qu'une formulation injectable de doramectine peut être administrée à une dose accidentelle équivalente à 15 fois la dose recommandée de 200 µg/kg sans aucun effet indésirable, local ou général, pour l'animal.

Il a aussi été démontré que l'administration SC ou IM de doramectine, jusqu'à une dose de 900 µg/kg n'entraînait aucun effet secondaire néfaste attribuable au traitement chez des brebis allaitantes traitées 24 à 48 heures après la mise bas, ni chez leurs agneaux consommant leur lait, ainsi que chez des agneaux nouveaux nés traités à l'âge de 5 jours. (Données laboratoire Pfizer)

b- Tolérance à des administrations répétées de doramectine à des doses élevées :

Deux autres études (Données Laboratoire Pfizer) ont également été entreprises afin d'évaluer la toxicité d'administrations répétées de doses élevées de doramectine. Une formulation injectable de doramectine a ainsi été administrée par injection sous-cutanée ou intramusculaire trois jours consécutifs à des doses de 0,3 mg/kg/j, 0,9 mg/kg/j ou 1,5 mg/kg/j, ce qui représente trois fois la durée d'application recommandée (fréquence de traitement) et des doses qui correspondent jusqu'à 7,5 celle précisée par l'AMM en France. Durant 16 jours et au moins deux fois par jours, le moindre signe clinique de toxicité a été guetté à l'occasion d'exams minutieux des animaux traités, chaque animal ayant par ailleurs été examiné chaque jour d'administration : chacun des signes et paramètres enregistrés étant les mêmes que ceux des études de tolérance détaillées au cours du paragraphe précédent. Aucun signe clinique de toxicité locale ou générale n'a pu ainsi être mis en évidence, aucune réaction indésirable et attribuable au traitement n'ayant été enregistrée.

Chez des bovins, l'administration de trois fois la dose thérapeutique (200 µg/kg par voie parentérale) à des taureaux, des vaches en gestation et des veaux à la naissance n'affecte ni la fertilité, la gestation, la parturition ou le développement post natal.

Enfin, chez le rat, la Dose Létale 50 (DL 50) (dose dont l'administration est responsable de la mort de 50% des sujets traités) de doramectine est de 50 à 100 mg/kg par voie orale ou intrapéritonéale (EMEA, 1997 ; Carles, 2001). Les signes d'intoxication chez le rat sont : diminution de l'activité, de la fréquence respiratoire, tremblements et ataxie.

9-2 Toxicité environnementale :

La doramectine, comme les autres avermectines endectocides, a fait l'objet d'investigations poussées afin d'en déterminer, au vu de ses propriétés physico-chimiques, son devenir dans l'environnement et son potentiel à causer des effets nuisibles sur des organismes non cibles de l'environnement. Les facteurs influençant les aspects pratiques d'une toxicité potentielle de la doramectine utilisée chez le mouton, en relation avec la contamination environnementale seront : dans un premier temps les quantités de résidus excrétés dans les crottes de mouton, mais aussi dans un second temps, le comportement des animaux et les pratiques agricoles, ainsi que les protocoles de réalisation des traitements selon les saisons (S.M. Taylor, 1999).

La doramectine est principalement excrétée dans les fèces des moutons traités, en faible concentration et essentiellement sous forme inchangée.

Les propriétés intrinsèques de la doramectine ont été mises en évidence par l'étude des profils pharmacocinétiques après injection intraveineuse chez les ovins et les bovins. Il a ainsi été démontré que la doramectine atteignait une concentration plasmatique significativement ($P > 0,05$) plus élevée et plus prolongée que la dihydroavermectine B1a (DHAVM) lorsque ces deux produits, en formulation micellaire, sont administrés par voie IV (Goudie et al., 1993). Les comparaisons successives, chez les bovins, des formulations commerciales injectables disponibles d'ivermectine et de doramectine (Toutain et al., 1997), et d'ivermectine, doramectine et moxidectine (Lanusse et al., 1997), indiquent également que les propriétés pharmacocinétiques plasmatiques de la doramectine permettent d'obtenir une aire sous la courbe (AUC) significativement supérieure. Plus récemment, Lifschitz et al

Chapitre II

(1998) ont démontré que la biodisponibilité totale de la doramectine dans la peau d'un bovin (comme exprimée par l'AUC) était de 657 ng.j/g, alors qu'elle est de 412 ng.j/g et de 387 ng.j/g pour l'ivermectine et la moxidectine respectivement. Toutes ces données sont ainsi les premières indications directes que la part de doramectine réellement disponible au niveau cutané est plus importante que celle des autres lactones macrocycliques habituellement utilisées dans le traitement de la gale.

La formulation de doramectine est par ailleurs unique parmi celles des autres substances endectocides, et telle que l'administration par voie sous cutanée et intramusculaire chez les bovins et les ovins sont bioéquivalentes (Nowakowski et al., 1995 ; Gottshall, 1997). Cette flexibilité de voie d'administration permet une meilleure assurance que la quantité de doramectine réellement administrée à chaque mouton traité contre la gale psoroptique soit suffisante.

Chapitre III

III-1 ETUDE GENERAL SUR LES PARASITOSEES TRAITES PAR LES AVERMECTINES :

III-2 LES GALES (ACARIOSES):

III-2-1 DEFINITION:

Acarioses cutané contagieuse provoqué par les acariens vivant à la surface du corps ou l'épiderme, caractérisé par les lésions prurigineuse, la formation de croûte.elle importante chez les jeunes ET peut être mortelle.

III-2-2 Evolution: elle varie avec les hôtes:

- **La gale sarcoptique:** extensive limitée à la tête chez les moutons et le lapin.
- **La gale psoroptique:** extensive limitée à la toison chez le mouton.

La gale chorioptique: limitée au membre postérieur chez la plus part des animaux mais extensive chez la chèvre.

III-3 La gale du mouton:

- **symptômes:** la maladie à plusieurs parasites.on distigue trois types de gale:
 1. **La gale sarcoptique** :(sarcoptes scabier var ovis): EST due à l'acarien le sarcopte.la maladie s'appelle aussi le ((museau noir)) elle se développe sur le front principalement la peau devient épaisse. (CHRISTIAN_MAGE, 1998).

Les lésions sont localisées sur les zones dépourvues de la laine, le prurit intense provoque des lésions cutanées qui se recouvrent d'une croûte brunâtre. (JEANNE BRUGERE-PICOUX, 1994)

2. **La gale psoroptique:** appelé ((gale de toison)) due à (psoropte ovis).elle se développe sur tout le corps du mouton.la toison est feutrée dans un premier temps,puis souillé.elle tombe après grattage, ou mordillement.des croûtes jaunâtres apparaissent recouvrant une peau suintante.la maladie débute en région dorsale, puis s'étend vers l'avant. c'est la gale la plus fréquente chez le mouton.(CHRISTIAN-MAGE,19998).

Chapitre III

Les formes graves se traduisent par une chute de la toison ET un prurit intense, elle affecte toutes les régions couvertes de laine. cette gale généralisée et prurigineuse et parfois localisée au conduit auriculaire (otite parasitaire). (JEANNEBRUGERE-PICOUX, 1998).

3. **La gale chorioptique:** EST due à l'acarien le chorioptique. elle reste localisée à la partie postérieure de l'animal. les lésions sont parfois discrètes, la peau EST recouverte de squames.

La gale sévit surtout sur des animaux en manque d'état corporel, et une mauvaise hygiène. la maladie apparaît principalement sur les moutons après passage en bergerie, mais aussi au printemps et en fin d'été dans les élevages où elle sévit à l'état endémique.

III-4 Les symptômes: sont discrets au début d'infestation. ils y a l'apparition du prurit avec quelques mèches tirées de la toison. la maladie évolue rapidement dans un lot provoquant une forte augmentation du temps passé des animaux au grattage. la toison s'arrache par plaque sur le dos et sur les flancs. des touffes de laines s'observent sur les clôtures suite au prurit, de la peau s'épaissit et se forme une induration du derme dans les croûtes. des plaies et des abcès de surinfection apparaissent chez l'agneau (léopard). la laine est blanchie par la salive suite au léchage provoqué par le prurit. ces taches sont très caractéristiques de l'infestation et sont associées à un grattage important des agneaux). (CHRISTIAN-MAGE, 1998)

III-4-1 Prévention:

La prévention s'effectue par la désinfection systématique et annuelle des bâtiments d'élevage avant l'entrée des moutons. la désinfection se réalise par une pulvérisation à haute pression à l'eau bouillante des murs, des râteliers du sol, complétée par une pulvérisation de produit acaricide.

Les principaux médicaments sont des organophosphorés ou des pyréthrinoides à utiliser selon la concentration en principe actif ET à dilution conseillé par le fabricant pour obtenir la concentration de la solution finale. (CHRISTIAN-MAGE, 1998).

Chapitre III

III-4-2 Le traitement:

Lorsque un ou plusieurs moutons sont infestés dans un troupeau, le traitement est réalisé sur les moutons infestés dans un troupeau. Le traitement est réalisé surtout sur les animaux de lot. Les médicaments utilisables sont les matières actives.

Organophosphorés, Formamidine, Pyréthrénoïde, IVERMECTINE, Doramectine,

L'élimination des psoroptes acariens dominant du mouton s'obtient avec des traitements consécutifs à 15-20 jours d'intervalle. Les produits à base **d'organophosphorés, Formamidine, Pyréthrinoides** sont utilisés par baignade avec une baignoire couloir ou circulaire. Les autres médicaments ivermectine et moxidectine s'administrent par l'injection sous-cutanée, les délais d'attente pour la commercialisation des animaux après le traitement doivent être respectés.

III-5 L'INFESTATION PAR LES TIQUES:

Ces parasites ont un rôle de transmission d'agent pathogènes chez les ruminants. Les tiques se fixent de préférence dans les endroits du corps à la peau fine. Les parasites sont présents au niveau de la tête, garrot, sous les épaules, la face intérieure du cuisse et la base de la queue. Elles provoquent une réaction inflammatoire locale. La tique va dilacérer le derme. L'effraction de la peau est réalisée par deux crochets entraînant la douleur. Les glandes salivaires sécrètent un crême qui assure la fixation du parasite à la peau du mouton, cela aggrave l'inflammation par l'action toxique de la salive, il peut y avoir après le départ de la tique un point de nécrose; la possibilité d'exsudation prolongée sur la lésion cutanée

Peuvent se greffer des affections bactériennes, voire la dermatophylose

III-5-1 Prévention:

La destruction des tiques dans le milieu extérieur est utopique. L'entretien des haies, la fauche de refus sont des moyens de limiter le développement biologique des parasites dans le milieu extérieur.

Chapitre III

III-5-2 Le traitement:

La destruction des tiques sur les muotons est réaliée par un traitement des animaux des troupeau.le traitement est éffectue avec l'une des molécules:

organophosphorés(caumaphos,diazinon(dimpylate),phoxim,propétamaphos,carbamates) formamidine(Amitraz),pyréthrénoïdes(fenvalérate,deltaméthrine,fluméthrine,cypermét rine),les molécules de la famille avermectine,Abermectine,et Milbémycine ont une efficacité limitée.c'est surtout les tiques de genre boophilus que l'efficacité est notée.le traitement se réalise par bains,douches,ou par pulvérisation des moutons. Médicaments nécessitent une posologie superieure contr les tiques.,(CHRISTIAN-MAGE,1998)

III-6 L'infestation par les poux:

ces insectes hématophages sont localisés soit sur toutes les parties du corps dépourvues de toison et plus particulièrement la tête (linognatus ovillus),soit au niveau de la partie inferieure des membres(linognatus pedalis),ce qui brovoque une boiterie.leur pouvoirpathogènes est bsurtout lié aux infestation massives (pruritprovoquant une irritation cutanée,anémie), prédisposant aux maladies intercurrentes.(JEANNE BRUGERE-PICOUX,1994). Ces insectes hématophages sont localisés soit sur toutes les parties du corps dépourvues de toison ET plus particulièrement la tête (linognatus ovillus).soit au niveau de la partie inferieure des membres (linognatus pedalis), ce qui peut provoquer une boiterie.leur pouvoir pathogène est surtout lié aux infestations massives (prirut provoquant une irritation

III-6-1 Traitement et prophylaxie:

Les traitement actifs sur les gales peuvent s'utiluser sous forme topique (SARNACURAN, TAKTIK),les traitement spésifiques sont à la base de pyréthroides .

REMARQUE IMPORTANTE:

IVERMECTINE injectble et autres endoctocides très actives sur les poux piqueurs mais peu actives sur dalmania-bovis, utiliser les formations pour-on.

Les à pulvériser sont inactifs sur les lentes: IL faut donc répéterles traitements. (Liege). Hypodermose (maladie du varron):

III-7 HYPODERMOSE

due à la présence et au développement chez les bovins, de larves de diptères du genre hypoderma qui sont des parasites obligatoires, cette myiase (infestation provoquée par des larves de diptères), se caractérise principalement par la formation de nodules d'hypodermoses chez les bovins: Hypoderma-bovis et Hypoderma-lineatum. apparaissant au printemps dans le tissu sous cutané des bovins. Il existe deux espèces d'hypodermoses chez les bovins: Hypoderma-bovis et Hypoderma-lineatum.

Le cycle de développement des hypodermes permet de mieux comprendre l'épidémiologie de cette affection, les larves de 2 et 3 stades (L2 et L3), appelées varons (ou varrons) sont visibles au printemps sur le dos des bovins, dans des nodules percés d'un petit pertuis, du mois Mars au mois d'août, ces larves passent par l'orifice du nodule et quittent le dos des bovins en tombant au sol, ou elles s'enfoncent légèrement et se transforment en pupes (nymphe) trente à 40 jours plus tard, les mouches adultes quittent leur pupes. Les adultes ne se nourrissent pas (absence de pièces buccales): ils ont donc une vie brève 3 ou 4 jours, 8 jours au maximum pour les femelles non fécondées, une mouche fécondée pond environ 800 œufs en se déplaçant peu, sur quelques kilomètres (maximum 15 km). L'infestation des animaux se fait au printemps et en été pendant les heures chaudes de la journée par des mouches qui déposent leurs œufs sur les poils des animaux.

III-7-1 Le traitement:

La lutte chimique contre l'hypodermose repose:

- Sur l'emploi des organophosphorés appliqués par épandage dorsal ou (pour-on), qui devra être effectué régulièrement vers octobre (traitement préventif)
- Sur l'emploi des ivermectines à la suite de ces traitements d'automne de l'hypodermose, une destruction massive des larves

Près de la moelle épinière peut provoquer des réactions secondaires conduisant parfois à la paralysie et à la mort.

Chapitre III

III-8 L'OESTROSE OVINE (MYIASE CAVITAIRE OVINE, FAUX TOURNIS):

La maladie est provoquée par des larves d'une mouche appelée oestrus ovis. par temps chaud et sec (juin à septembre) la mouche voltige autour du troupeau et dépose ses larves sur la face des moutons. les larves vont pénétrer dans les narines et les cavités nasales et vivre sur la muqueuse nasale pendant 9 mois, puis atterrir les sinus frontaux et subir deux mues, ensuite elles pourront être évacuées hors des sinus et des narines à l'occasion d'éternuements. une fois rejetées dans l'herbage elles donneront naissance à la mouche adulte un mois plus tard. la plupart des infestations sont le fait de quelques larves et ne s'extériorisent pas ou peu. quand le nombre de larves est important, le mouton malade secoue la tête, se frotte le nez sur le sol. un jetage purulent souille les narines, ou on peut observer des mouvements convulsifs, le mouton mange moins et maigrit.

III-8-1 Prévention:

On ne connaît pas de programme de lutte. (A. CONSTANTAIN, 1975).

III-8-2 Traitement:

En présence de signes cliniques d'oestrose, le traitement curatif est réalisé sur tous les animaux du lot, voire sur le troupeau.

Les antiparasitaires utilisables pour supprimer la maladie sont:

- Closantel (Séponver).
- Nitroxinil (Dovénix).
- Ivermectine (Ivomec). moxidectine (cydectine injectable). (CHRISTIAN-MAGE, 1998).

III-9 Les parasites internes:

III-9-1 Les maladies parasitaires digestives:

Les strongles gastro-intestinaux sont provoqués par des strongles vivant dans l'appareil digestif localisé essentiellement dans la caillette et l'intestin grêle. plusieurs genres de strongles gastro-intestinaux infestent les ovins, mais certains d'entre eux sont plus pathogènes que d'autres avec des fréquences très différentes au cours de l'année (tableau1).

Un des points communs des principaux strongles digestifs chez les ovins et leur développement sur les paturages, source d'infestation des moutons.

Parmi les pathologies dominantes qui sont sous le vocable strongylose, on distingue quatre catégories:

- La strongylose gastro-intestinale: due aux strongles: oestertagia, trichostrongylus, coopéria, chabertia, trichuris, oesophagostmun.
- Haemonchose due à: haemonchus-contortus.
- La nématodirose due à: nématodirus.
- La strongylidose due aux: strongyloides; strongles de l'intestin grêle.

III-9-2 Les strongles gastro-intestinaux:

La strongle gastro-intestinale peut être provoquée par un ou plusieurs strongles dans l'appareil digestif. la maladie se développe au paturage. Elle est due principalement aux Oestertagia et aux Haemonchus dans la caillette et Coopéria et Nématodirus dans l'intestin grêle. Les autres strongles sont présents chez les ovins qu'épisodiquement et les manifestations cliniques sont très peu fréquentes. À l'exception de l'haemonchose et nématodirose qui sont abordées séparément. La strongylose gastro-intestinale regroupe l'infestation par tous les parasites dont les strongles dominants sont Oestertagia, Coopéria, Strongylus. la strongylose se développe surtout après une manifestation massive sur une courte durée. À l'inverse, lorsque l'infestation est importante chez les moutons en bon état corporel, il n'y a pas de symptômes, ce sont les agneaux d'herbe en primo infestation et les moutons déficients en mauvais état corporel ; qui seront concernés par la maladie. La conduite de paturage est l'un des paramètres

Chapitre III

qui favorise l'infestation des moutons, en particulier pour les agneaux et brebis épuisées par la lactation. la maladie peut se développer

Quelques semaines après un traitement anti-parasitaires, ce phénomène s'explique par l'élimination des strongles suite à l'immunité acquise par le mouton, puis par une réinfestation importante aussitôt après la strongylose peut se manifester à tout moment de la période de pâturage, voire même pendant l'hiver suite à un affaiblissement de la brebis. La strongylose est causée bien souvent par la migration des stades larvaires d'*Oestertagia* dans la caillette (CHRISTIAN-MAGE, 1998).

III-9-3 Prophylaxie:

- **Mesures médicales:**

Traitement systématiques des brebis. Avant la lutte; En fin de saison de pâturage; A l'époque de l'agnelage; de façon à éviter l'augmentation du rejet des œufs de parasites dans les semaines suivant la mise-bas.

Traitement systématiques des agneaux à partir du sevrage et toutes les 4 à 6 semaines.

III-9-4 Le traitement:

D'une façon générale les formes adultes et larvaires présents dans la lumière intestinale sont facilement détruites par les anthelminthes. Les formes intestinales intra-nodulaires (*Oesophagostomose* larvaire) le sont les plus difficilement. Il en est de même des formes larvaires gastriques intra-glandulaires surtout lorsque celles-ci sont en état d'hypobiose (*Oestertagia*). Benzimidazoles, Proimidazoles, Imidazoles. Ivermectine. Morantel pyrantel. Trichlorphon, Haloxon.

Dans le cas particulier des strongles hématophages (*HAEMONCHUS*, *Oesophagostomum*, *Bunostomum*) possibilité d'emploi du Nitroxinil, Rafoxandine, Closantel (M. FONTAINE, 1992).

Chapitre III

III-10 Les maladies parasitaires du poumon:

III-10-1 La Dictyocaulose:

La dictyocaulose est due à l'infestation des ovins par des larves infestantes de strongle pulmonaire:le dictyocaul; c'est une maladie avec une fréquence variable selon les régions.

Les larves au travers des poumons, évoluent au stade adulte, se localisent dans les bronches et trachée. la maladie se développe lors du passage des larves dans les alvéoles et branchioles provoquant des irritations et des lésions du tissu pulmonaire. quelques strongles suffisent pour l'apparition des premiers signes cliniques. cette étape pathologique est complétée par l'obstruction des voies respiratoires et bien souvent par le développement de complications bactériennes et(ou) virales. les ovins atteints présentent des symptômes qui sont chronologiquement de l'essoufflement, de la toux, du jetage, l'évolution de la maladie est parfois rapide..... les animaux peuvent présenter une perte d'état corporel importante et mortalité apparaît (CHRISTIAN-MAGE, 1998).

III-10-2 Prophylaxie:

Les méthodes de prévention appliquées aux strongles digestives peuvent être aussi retenues pour la prophylaxie des strongles respiratoires: chimioprévention, rotation du pâturage en pratiquant si possible une alternance entre les bovins et les ovins.

III-10-3 Traitement:

La majorité des traitements utilisés contre les strongles digestives sont actifs contre les dictyocauls: benzimidazole et

Probenzimidazoles (oxfenazole, Febantel, Fenbendazole, Albendazole, Mébendazole, Nétobimim, Thiabendazole) Lévamizole, Pyrantel, Ivermectine, cependant en raison du développement des résistances, il importe surtout d'éviter l'apparition de ces parasitoses (JEANNE BRUGERE, 2004).

III-11 La protostrongylose:

Les principales espèces rencontrées à la fois chez le mouton et la chèvre sont *Muellerius capillaris* et *Protostrongylus rufexens*. Le cycle de ces parasites nécessite un gastéropode terrestre (*Helicilia*) comme hôte intermédiaire. Le mollusque s'infeste après pénétration active de la larve L1 d'origine fécale. Les larves évoluent en stade L2 (en 8 jours) puis au stade L3 (15 jours plus tard). Ces larves L3 peuvent survivre plus d'un an chez le mollusque. Les ovins sont contaminés par l'ingestion du mollusque ou de la larve L3 (libérée lors de la mort du mollusque). La larve ingérée passera du tube digestif vers le cœur puis les poumons par la voie sanguine ou lymphatique. Elle se développe pour donner après les stades L4 et L5 *in situ*. Ces larves seront dégluties après une toux et finalement émises par les fèces. En ce qui concerne la mullériose le froid permet une longue survie de la larve L1 dans les fèces (alors que la dessiccation tuera rapidement). Le nombre de larves L1 émises dépend non seulement du degré d'infestation des animaux mais aussi de leur état physiologique (augmentation de l'excrétion chez les animaux en état de gestation, en lactation ou malades).

III-11-1 Les symptômes:

Les symptômes sont assez discrets et sont parfois liés à une surinfection bactérienne (toux chronique, légère, dyspnée sans suffocation, jetage peu abondant (JEANNE BRUGERE, 2004)).

III-11-2 Prophylaxie:

Une prévention peut être obtenue par l'emploi de substances antiparasitaires à relargage progressif (diffuseurs à libération continue) en raison de l'action possible sur les larves infestantes dès leur arrivée dans le tube digestif.

La lutte contre les mollusques représente un complément dans la maîtrise de cette parasitose. Mais elle est difficile en pratique courante (suppression des gîtes, épandage de cyanamide de calcium ou de soralides sur les pâturages).

III-11-3 Traitement:

Pour les protostrongyles, les antiparasitaires sont souvent décevants. il faut souvent des doses 2 à 3 fois supérieures à celles utilisées pour le traitement des strongles digestifs. *Muellurius capillaris*, le protostrongle le plus fréquent et aussi le plus difficile à traiter car il se localise très profondément dans l'arbre aérien (alvéoles) (JEANNE BRUGERE, PICOUX, 1994)

VI-1 Matériel et méthode

VI-1-1 La région d'étude:

L'expérimentation se déroule dans 03 fermes privées distinctes, l'une située dans la région de Toriche commune Dar el Bosri (OUED LILI) et les 2 autres à Guertoufe située respectivement à 25km est à 8km du chef lieu de la wilaya de Tiaret .

Le climat se rapproche de semi aride, avec des températures mensuelles moyennes dont le minimum est -2°C et au maximum de 35°C les températures les plus hautes sont enregistrées de juin à septembre et plus basses de novembre à février.

VI-1-2 Les animaux:

Il s'agit de 03 troupeaux de 850 têtes de races locales (Rembi et Alhamra) et âgés de 01 à 09 ans ces animaux sont élevés en système extensif sur pâturage de prairie mais le traitement touche exactement 24 têtes (les 02 fermes à Guertoufe 06 ;13 et 5 à Toriche).

Aucune complémentation alimentaire n'est pratiquée.

L'examen clinique nous a permis de constater que 13 des animaux (24 têtes) montraient des signes de gale <<prurit intense et lésion de grattage >>.

V-1-3 Les acaricides:

L'ivermectine et la doramectine sont des complexes obtenus par formation d'un actinomycose et streptomyces avermitilis (BURG ET COLL, 1979). L'ivermectine est un mélange d'au moins de 22-23 dihydroavermectine B_{1a} 20 de 20.30 dihydroavermectine B_{1b}.

La Doramectine : ces composants possèdent des propriétés antiparasitaires très large permettant leur utilisation chez de nombreuses espèces animales pour l'élimination simultanée des ectoparasites, des larves d'hypoderma spp, et des nématodes digestifs et respiratoires (DORICHIES ET COLL, 1982).

V-1-4 Protocole d'étude:

L'efficacité de l'ivermectine a été prouvée sur 11 animaux agneaux maintenues dans les 03 fermes.

les animaux sont traités avec l'ivermectine à la dose de 1cc/50kg de poids vif administré par voie sous cutanée, dans la région post-scapulaire.

Suivi des animaux : animaux dans les trois fermes .

A partir du j0 (jour du traitement) et toutes les semaines (j0 jusqu'à 21j) , tous les animaux sont soumis à un examen clinique pour apprécier l'intensité du prurit et la gravité des lésions.

V-2-3 OBSERVATION APRES LE TRAITEMENT:

Le prurit a disparu chez 60% des animaux dès le 8 jour, qui suit le traitement (tableau n)

Ce même jour, les lésions sont encore notables mais, chez un grand nombre d'animaux, l'épanchement sanguin n'est pas observé (tableau n)

Les résultats obtenus lors de la deuxième visite (16j) étaient spectaculaires; absence totale de prurit et des épanchements sanguins.

A la fin de la troisième semaine on a observé un retour progressif de la peau à un aspect normal et un début de la repoussement des poils.

Discussion : L'ivermectine administrée par la voie sous cutanée à la dose unique de 0,2mg/kg entraîne la guérison clinique des brebis atteintes d'une forme grave des gales.

Cette guérison, appréciable dès la fin de la deuxième semaine, est complète vers la fin de la troisième semaine. L'absence de la vitalité des acariens observée chez les animaux traités témoigne d'une action acaricide puissante du produit.

Celle-ci semble importante surtout entre le 13 et 15 jours qui suivent le traitement.

La persistance, en plus ou moins grand nombre des acariens chez les animaux qui paraissent cliniquement guéris pourrait être due, en grande partie, à la biologie de ces parasites et surtout la gravité des lésions.

Partie expérimentale

Chapitre VI

En effet, il est bien établi que même morts, les acariens psoroptiques ne sont éliminés que passivement par desquamation de la peau.

Il apparaît ainsi, que la rémanence du produit joue un rôle important selon Barth et Sutherland (1980), l'effet parasiticide de l'ivermectine se maintient pendant 14 à 15 jours.

L'absence d'acarien chez nos animaux 64 jours après le traitement suggère que leurs tissus cutanés renferment encore suffisamment d'acaricide au moment où les larves, les nymphes ou les adultes se forment; c'est-à-dire entre les 13 et 15 jours suivant le traitement.

La doramectine administrée par la voie sous-cutanée à la dose unique de 0.2 mg/kg entraîne la guérison clinique des brebis atteintes d'une forme grave de gale sarcoptique.

Après le suivi de 03 troupeaux, on a observé les résultats suivants grâce à l'administration de l'ivermectine et doramectine respectivement:

- Gale sarcoptique: 95%
- Gale psoroptique: 90%
- Gale chorioptique: 80%

Les résultats observés suite à l'administration de doramectine:

- Gale sarcoptique: 93%
- Gale psoroptique: 80%
- Gale chorioptique: 20%

On a constaté donc que l'efficacité de ces ivermectines est presque semblable dans la lutte contre les acariens (sarcoptiques et psoroptiques), tandis que l'ivermectine est très efficace contre la gale chorioptique que la doramectine.

J	Prurit		Lésions		Repousse des poils
	Fréquence	Intensité	Epanchements sanguins	Importance des plaies	

J0	+++	+++	+++	+++	-
J8	+	+	+	++	-
J16	-	-	-	++	Début
J21	-	-	-	+	guéirire

Tableau n° 2 : observation cliniques traitement (j0) et 8,16,21 jours .

- Les résultats :

1-les cas gérissent :







2- Les cas qui n'ont pas répondu au traitement :

1- La gale associé a la TEIGNE





2- La gale chorioptique :



***Conclusion général :**

D'après cette étude, nous avons une idée sur l'efficacité de l'ivermectine et doramectine pour le traitement des endo et ectoparasites mais plus particulièrement ses efficacités contre les gales ovines.

Les gales dans leurs différentes formes constituent une entrave non négligeable pour la promotion de l'élevage ovin en Algérie, les conséquences néfastes de gales se répercutent directement sur les différentes productions de l'animal, à savoir viande, lait, peau, et la laine et indirectement sur la bourse de l'éleveur. Mais la gale sarcoptique qui est la forme généralisée touchant la tête, le corps, et les membres.

La laine est le facteur de reproduction le plus touché et en fin de minimiser les dégâts quoi, suggèrent ce qui suit.

Procéder à une opération de sensibilisation et vulgarisation sur les affections parasitaires qui atteignent les moutons notamment les gales en insistant surtout sur l'incidence économique et l'importance de la prophylaxie sanitaire et médicale.

Mise à la disposition de l'éleveur des médicaments vétérinaires et des matériels de traitements à des prix compétitifs.

Lors de traitement, montre une efficacité plus élevée de l'ivermectine que la doramectine.

Au terme de notre étude nous souhaitons que d'autres travaux soient entrepris en continuation de cet axe qui permettra de suivre les grands risques de l'infestation.

- Burg R.W., Miller B.M., Baker E.E., Birnbaum J., Currie S.A., Hartman R., Kong Y.L., Monaghan R.L., Olson G., Putter I., Tunac J.B., Wallick H., Stapley E.O., Oiwa R., Omura S., (1979), *Avermectins, new family of potent anthelmintic agents: producing organism and fermentation*. Antimicrob. Agents Ch. 15, 361–367.
- White J.D., Bolton G.L., Dantanarayana A.P., Fox C.M.J., Hiner R.N., Jackson R.W., Sakuma D., Warriar U.S., (1995), *Total synthesis of the antiparasitic agent avermectin B1a*. J. Am. Chem. Soc. 115, 1908-1939.
- Shoop W.L., Mrozik H., Fisher M.H., (1995), *Structure and activity of avermectins and milbemycins in animal health*, Vet. Parasitol. 59, 139-156.
- Ostlind D.A., Cifelli S., Lang, R., (1979), *Insecticidal activity of the anti-parasitic avermectins*. Vet. Rec. 105, 168.
- Bloom R.A., Matheson J.C., (1993), *Environmental Assessment of avermectins by the US Food and Drug Administration*, Vet. Parasitol. 48, 281-294.
- Lo P.K.A., Fink D.W., Williams J.B., Blodinger J., (1985), *Pharmacokinetic studies of ivermectin : effects of formulation*. Vet. Res. Commun. 9, 251–258.
- Halley B.A., Jacob T.A., Lu A.Y.H., (1989b), *The environmental impact of the use of ivermectin : environmental effects and fate*. Chemosphere 18, 1543-1563.
- McKellar Q.A., Benchaoui H.A., (1996), *Avermectins and milbemycins*. J. Vet. Pharmacol. Ther. 19, 331–351.
- Hennessy D.R., Alvinerie M.R., (2002), *Pharmacokinetics of the Macrocyclic Lactones : Conventional Wisdom and New Paradigms*. In : Vercruysse J., Rew R.S. (eds), *Macrocyclic lactones in antiparasitic therapy*. CAB International, Wallingford, 97-123.
- Toutain P.L., Upson D.W., Terhune T.N., McKenzie M.E., (1997), *Comparative pharmacokinetics of doramectin and ivermectin in cattle*. Vet. Parasitol. 72, 3-8.
- Vercruysse J., Deprez P., Everaert D., Bassissi F., Alvinerie M., (2008), *Breed differences in the pharmacokinetics of ivermectin administered subcutaneously to Holstein and Belgian Blue calves*. Vet. Parasitol. 152, 136–140.
- Chiu S.H.L., Green M.L., Bayliss F.P., Eline D., Rosegay A., Meriwether H., Jacob T.A., (1990), *Absorption, tissue distribution, and excretion of tritium-labeled ivermectin in cattle, sheep, and rat*. J. Agric. Food Chem. 38, 2072-2078.
- Ali D.N., Hennessy D.R., (1996), *The effect of level of feed intake on the pharmacokinetic disposition and efficacy of ivermectin in sheep*. J. Vet. Pharmacol. Ther. 19, 89-94.
- Prichard R.K., Steel J.W., Lacey E., Hennessy D.R., (1985), *Pharmacokinetics of ivermectin in sheep following intravenous, intra-abomasal and intraruminal administration*. J. Vet. Pharmacol. Ther. 8, 88-94.
- Oksanen A., Norberg H., Nieminen M., Bernstad S., (1995), *Influence of route of administration on the plasma concentration of ivermectin in reindeer*. Res. Vet. Sci. 58, 286-287.
- Herd R.P., Sams R.A., Ashcraft S.M., (1996), *Persistence of ivermectin in plasma and faeces following treatment of cows with ivermectin sustained-release, pour-on or injectable formulations*. Int. J. Parasitol. 26, 1087–1093.
- Gayrard V., Alvinerie M., Toutain P.L., (1999), *Comparison of pharmacokinetic profiles of doramectin and ivermectin pour-on formulations in cattle*. Vet. Parasitol. 81, 47-55.

- Bousquet-Mélou A., Jacquet P., Hoste H., Clément J., Bergeaud J.P., Alvinerie M., Toutain P.L., (2011), *Licking behaviour induces partial anthelmintic efficacy of ivermectin pour-on formulation in untreated cattle*. Int. J. Parasitol. 41, 563-569.
- Bousquet-Mélou A., Mercadier S., Alvinerie M., Toutain P.L., (2004), *Endectocide exchanges between grazing cattle after pour-on administration of doramectin, ivermectin and moxidectin*. Int. J. Parasitol. 34, 1299–1307.
- Lo P.K.A., Fink D.W., Williams J.B., Blodinger J., (1985), *Pharmacokinetic studies of ivermectin : effects of formulation*. Vet. Res. Commun. 9, 251–258.
- Lifschitz A., Virkel G., Pis A., Imperiale F., Sanchez S., Alvarez L., Kujanek R. and Lanusse C., (1999a), *Ivermectin disposition kinetics after subcutaneous and intramuscular administration of an oil-based formulation to cattle*. Vet. Parasitol. 86, 203–215.
- Lifschitz A., Virkel G., Ballent M., Sallovitz J., Lanusse C., (2009), *Combined use of ivermectin and triclabendazole in sheep: In vitro and in vivo characterisation of their pharmacological interaction*. Vet. J. 182, 261–268.
- Cook D.F., Dadour I.R., Ali D.N., (1996), *Effect of diet on the excretion profile of ivermectin in cattle faeces*. Int. J. Parasitol. 26, 291–295.
- Bassissi M.F., Alvinerie M., Lespine A., (2004), *Macrocyclic lactones: distribution in plasma lipoproteins of several animal species including humans*. Comp. Biochem. Phys. C. 138, 437– 444.
- Chapman M.J., (1980), *Animal lipoproteins: chemistry, structure, and comparative aspects*. J. Lipid Res. 21, 789–853.
- Craven J., Bjorn H., Hennessy D.R., Friis C., (2002), *The effects of body composition on the pharmacokinetics of subcutaneously injected ivermectin and moxidectin in pigs*. J. Vet. Pharmacol. Ther. 25, 227–232.
- Lifschitz A., Virkel G., Sallovitz J., Sutra J.F., Galtier P., Alvinerie M., Lanusse C., (2000), *Comparative distribution of ivermectin and doramectin to tissues of parasite location in cattle*. Vet. Parasitol. 87, 327–338.
- Shoop W.L., Soll M., (2002), *Ivermectin, Abamectin and Eprinomectin*. In : Vercruysse J., Rew R.S. (eds), *Macrocyclic lactones in antiparasitic therapy*. CAB International, Wallingford, 1-29.
- Pulliam, J.D., Seward, R.L., Henry, R.T., (1985), *Investigating ivermectin toxicity in collies*. Vet. Med. 80, 33-40.
- Andrew N.W., Halley B.A., (1996), *Stability of ivermectin in rumen fluids*. J. Vet. Pharmacol. Ther. 19, 295-299.
- Lanusse C.E., Lifschitz A.L., Imperiale F.A., (2009), *Macrocyclic lactones : endectocide compounds*. In : Riviere J.E., Papiche M.G. (eds), *Veterinary pharmacology and therapeutics. 9th edition*. Wiley-Blackwell, Ames, 1119-1144.
- Alvinerie M., Galtier P., (1995), *Approche pharmacotoxicologique de la thérapeutique antiparasitaire en élevage*. In : INRA (eds), *2^{èmes} rencontres recherches ruminants, Paris, 13-14 décembre 1995*. Institut de l'élevage, Paris, 259-264.
- Toutain P.L., Campan M., Galtier P., Alvinerie M., (1988), *Kinetic and insecticidal properties of ivermectin residues in the milk of dairy cows*. J. Vet. Pharmacol. Ther. 11, 288– 291.
- Steel J.W., (1993), *Pharmacokinetics and metabolism of avermectins in livestock*. Vet. Parasitol. 48, 45-51.

- Alvinerie M., Sutra J.F., Cabezas I., Rubilar L., Perez R., (2000), *Enhanced plasma availability of moxidectin in fasted horses*. J. Equine Vet. Sci. 20, 575–578.
- Alvinerie M., Sutra J.F., Galtier P., (1993), *Ivermectin in goat plasma and milk after subcutaneous injection*. Vet. Res. 24, 417–421.
- Lespine A., Sutra J.F., Dupuy J., Alvinerie M., Aumont G., (2004), *The influence of parasitism on the pharmacokinetics of moxidectin in lambs*. Parasitol. Res. 93, 121–126.
- Gokbulut C., Sekkin S., Aksit D., Karagenc T., Aysul N., Tatli O., Boyacioglu M., (2012), *The effects of simulated rain and sun exposure on the plasma disposition of ivermectin following pour-on administration in heifers*. J. Vet. Pharmacol. Ther. 35, 309-312.
- Arena J.P., Liu K.K., Paress P.S., Schaeffer J.M., Cully D.F., (1992), *Expression of a glutamate-activated chloride current in Xenopus oocytes injected with Caenorhabditis elegans RNA : evidence for modulation by avermectin*. Mol. Brain Res. 15, 339-348.
- Campbell W.C., Fisher M.H., Stapley E.O., Albersschonberg G., Jacob T.A., (1983), *Ivermectin—a potent new anti-parasitic agent*. Science 221, 823–828.
- Umbenhauer D.R., Lankas G.R., Pippert T.R., Wise L.D., Cartwright M.E., Hall S.J., Bear C.M., (1997), *Identification of a P-Glycoprotein-deficient sub-population of CF-1 mouse strain using a restriction fragment length polymorphism*. Toxicol. Appl. Pharm. 146, 88-94.
- Lankas G.R., Cartwright M.E., Umbenhauer D., (1997), *P-Glycoprotein deficiency in a subpopulation of CF-1 mice enhances avermectin-induced neurotoxicity*. Toxicol. Appl. Pharm. 143, 357-365.
- Seaman J.T., Eagleson J.S., Corrigan M.J., Webb R.F., (1987), *Avermectin B1 toxicity in a herd of Murray Grey cattle*. Aust. Vet. J. 64, 284-285.
- Teare J.A., Bush M., (1983), *Toxicity and efficacy of ivermectin in chelonians*. J. Am. Vet. Med. Assoc. 183, 1195–1197.
- De Marco J.H., Heard D.J., Fleming G.J., Lock B.A., Scase T.J., (2002), *Ivermectin Toxicosis after Topical Administration in Dog-Faced Fruit Bats (Cynopterus brachyotis)*. J. Zoo Wildlife Med. 33, 147-150.
- Geets A., Liewes E.W., Ollevier F., (1992), *Efficacy of some anthelmintics against the swimbladder nematode Anguillicola crassus of eel Anguilla anguilla under saltwater conditions*. Dis. Aquat. Org. 13, 123-128.
- Katharios P., Iliopoulou-Georgudaki J., Kapata-Zoumbos K., Spiropoulos S., (2002), *Toxicity of intraperitoneally injected ivermectin in sea bream, Sparus aurata*. Fish Physiol. Biochem. 25, 99-108.
- Caumes E., Danis M., (2001), *Nouvelles indications de l'ivermectine*. Rev. Méd. Interne 22, 379-384.
- Lanusse C.E., Lifschitz A.L., Imperiale F.A., (2009), *Macrocyclic lactones : endectocide compounds*. In : Riviere J.E., Papiche M.G. (eds), *Veterinary pharmacology and therapeutics. 9th edition*. Wiley-Blackwell, Ames, 1119-1144.
- De Knecht J., Boucard T., Brooks B.W., Crane M., Eirkson C., Gerould S., Koschorreck J., Scheef G., Solomon K.R., Yan Z., (2009), *Environmental risk assessment and management of veterinary medicines*. In : Crane M., Boxall A.B.A., Barrett K. (eds), *Veterinary medicines in the environment. From the SETAC Pellstoin workshop on Veterinary medicines in the environment, Pensacola, Florida, USA, 12-16 february 2006*. CRC Press Taylor & Francis, Boca Raton, 21-55.
- Lumaret J.P., (1986), *Deleterious effects of some helminthocides on coprophagous insects and consequences on the disintegration of dung pads*. Acta Oecol. Oec. Appl. 7, 313–324.

- Gopal R.M., Pomroy W.E., West D.M., (1999), *Resistance of field isolates of Trichostrongylus colubriformis and Ostertagia circumcincta to ivermectin*. Int. J. Parasitol. 29, 781-786.
- Kotze A.C., Dobson R.J., Tyrrell K.L., Stein P.A., (2002), *High-level ivermectin resistance in a field isolate of Haemonchus contortus associated with a low level of resistance in the larval stage : implications for resistance detection*. Vet. Parasitol. 108, 255–263.
- Perez-Cogollo L.C., Rodriguez-Vivas R.I., Ramirez-Cruz G.T., Miller R.J., (2010), *First report of the cattle tick Rhipicephalus microplus resistant to ivermectin in Mexico*. Vet. Parasitol. 168, 165–169.
- Anziani O.S., Zimmermann G., Guglielmone A.A., Vazquez R., Suarez V., (2001), *Avermectin resistance in Cooperia pectinata in cattle in Argentina*. Vet.
- Anziani O.S., Suarez V., Guglielmone A.A., Warnke O., Grande H., Coles G.C., (2004), *Resistance to benzimidazole and macrocyclic lactone anthelmintics in cattle nematodes in Argentina*. Vet. Parasitol. 122, 303–306.
- Suarez V.H., Cristel S.L., (2007), *Anthelmintic resistance in cattle nematode in the western Pampeana Region of Argentina*. Vet. Parasitol. 144, 111–117.
- Waruiru R.M., (1997), *Efficacy of closantel, albendazole and levamisole on an ivermectin resistant strain of Haemonchus contortus in sheep*. Vet. Parasitol. 73, 65-71.
- James C.E., Davey M.W., (2009), *Increased expression of ABC transport proteins is associated with ivermectin resistance in the model nematode Caenorhabditis elegans*. Int. J. Parasitol. 39, 213-220.
- Coles G.C., Rhodes A.C., Wolstenholme A.J., (2005), *Rapid selection for ivermectin resistance in Haemonchus contortus*. Vet. Parasitol. 129, 345–347.
-
- DMV 2003, Dictionnaire des Médicaments Vétérinaires et des Produits de Santé Animale, diagnostic, diététique, hygiène, petit matériel, Maison Alfort : Editions du Point Vétérinaire.
- BATES P.G., GROVES B.A., COURTNEY S.A., COLES G.C. (1995), Control of sheep scab (Psoroptes ovis) on artificially infested sheep with a single injection of doramectin, Veterinary Record, 137, 491-492.
- MARTIN R.J., ROBERTSON A.P., WOLSTENHOLME A.J. (2002), Mode of Action of the .Macrocyclic Lactones, In : VERCRUYSSSE J., REW R.S., Macrocyclic
- Lactones in Antiparasitic Therapy, CABI publishing, 125-140.
- CARLES C. (2001), La doramectine et son utilisation contre les strongles chez les bovins, Thèse de médecine vétérinaire, Toulouse
- TRAEDER V.W. (1994), Das pharmacologische Verhalten von Doramectin, einem neuenmakrolytischen Laktonderivat aus der Gruppe der Avermectine, Tierärztl. Umschau, 49, 465-469.
- BEUGNET F., GEVREY J., KERBOEUF D. (1997), Les endectocides, mode d'action et d'utilisation, Le Point Vétérinaire, 28, 133-137.
- ATTA A.H., ABO-SHIHADA M.N. (2000), Comparative pharmacokinetics of doramectin and ivermectine in sheep, Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 23, 49- 52.
- GOTTSALL D.W. (1997), A comparison of the pharmacokinetics and tissue residues of doramectin after intravenous, subcutaneous, and intramuscular

- administration to sheep, Proceeding of Pfizer symposium, 16th International Conference of the World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology, Sun City in South Africa, 13 August 1997, 9-19.
- IMPERIALE F.A., MOTTIER L., SALLOVITZ J.M., LIFSCHITZ A.L., LANUSSE C.E. (2003), Disposition of doramectin milk residues in lactating dairy sheep, *J.Agric. Food. Chem.*, 52 (10), 3185-3190.
 - RICO A.G. (1988), Antiparasitaires externes et environnement, *Revue de Médecine Vétérinaire*, 139, 35-38.
 - EMEA (1997), The European Agency for the Evaluation of Medical Products-Committee for Veterinary Medical Products: doramectine, summery report 1 and 3, London (England), February 1997.
 - TAYLOR S.M. (1999), Sheep scab – environmental considerations of treatment with doramectin, *Veterinary Parasitology*, 83, 309-317.
 - GOUDIE A.C., EVANS N.A., GRATION K.A.F., BISHOP B.F., GIBSON S.P., HOLDOM K.S., KAYE B., WICKS S.R., LEWIS D., WEATHERLEY A.J., BRUCE C.I., HERBERT
 - TOUTAIN P.L., UPSON D.W., TERHUNE T.N., McKENZIE M.E. (1997), Comparative pharmacokinetics of doramectin and ivermectine in cattle, *Veterinary Parasitology*, 72,3-8
 - LANUSSE C., LIFSCHITZ A., VIRKEL G., ALVAREZ L., SANCHEZ S., SUTRA J.F., GALTIER P., ALVINERIE M. (1997), Comparative plasma disposition kinetics of ivermectin, moxidectin and doramectin in cattle, *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 20, 91-99
 - NOWAKOWSKI M.A., LYNCH M.J., SMITH D.G., LOGAN N.B., MOUZIN D.E., LUKASZEWICZ J., RYAN N.I., HUNTER R.P., JONES R.M. (1995), Pharmacokinetics and bioequivalence of parenterally administrated doramectine in cattle, *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 18, 290-298.

- DMV 2003, Dictionnaire des Médicaments Vétérinaires et des Produits de Santé Animale, diagnostic, diététique, hygiène, petit matériel, Maison Alfort : Editions du Point Vétérinaire.
- BATES P.G., GROVES B.A., COURTNEY S.A., COLES G.C. (1995), Control of sheepscab (Psoroptesovis) on artificially infested sheep with a single injection of doramectin,

Veterinary Record, 137, 491-492.

- MARTIN R.J., ROBERTSON A.P., WOLSTENHOLME A.J. (2002), Mode of Action of the Macrocylic Lactones, In : VERCRUYSSSE J., REW R.S., Macrocylic
- Lactones in Antiparasitic Therapy, CABI publishing, 125-140.
- CARLES C. (2001), La doramectine et son utilisation contre les strongles chez les bovins, Thèse de médecine vétérinaire, Toulouse
- TRAEDER V.W. (1994), Das pharmacologische Verhalten von Doramectin, einem neuen makrolytischen Laktonderivat aus der Gruppe der Avermectine, Tierärztl. Umschau, 49, 465-469.
- BEUGNET F., GEVREY J., KERBOEUF D. (1997), Les endectocides, mode d'action et d'utilisation, Le Point Vétérinaire, 28, 133-137.
- ATTA A.H., ABO-SHIHADA M.N. (2000), Comparative pharmacokinetics of doramectin and ivermectine in sheep, Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 23, 49-52.
- GOTTSALL D.W. (1997), A comparison of the pharmacokinetics and tissue residues of doramectin after intravenous, subcutaneous, and intramuscular administration to sheep, Proceeding of Pfizer symposium, 16th International Conference of the World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology, Sun City in South Africa, 13 August 1997, 9-19.
- IMPERIALE F.A., MOTTIER L., SALLOVITZ J.M., LIFSCHITZ A.L., LANUSSE C.E. (2003), Disposition of doramectin milk residues in lactating dairy sheep, J. Agric. Food. Chem., 52 (10), 3185-3190.
- RICO A.G. (1988), Antiparasitaires externes et environnement, Revue de Médecine Vétérinaire, 139, 35-38.
- EMEA (1997), The European Agency for the Evaluation of Medical Products - Committee for Veterinary Medical Products: doramectine, summary report 1 and 3, London (England), February 1997.
- TAYLOR S.M. (1999), Sheep scab – environmental considerations of treatment with doramectin, Veterinary Parasitology, 83, 309-317.
- GOUDIE A.C., EVANS N.A., GRATION K.A.F., BISHOP B.F., GIBSON S.P., HOLDOMK.S., KAYE B., WICKS S.R., LEWIS D., WEATHERLEY A.J., BRUCE C.I., HERBERT
- TOUTAIN P.L., UPSON D.W., TERHUNE T.N., MCKENZIE M.E. (1997), Comparative pharmacokinetics of doramectin and ivermectine in cattle, Veterinary Parasitology, 72, 3-8
- LANUSSE C., LIFSCHITZ A., VIRKEL G., ALVAREZ L., SANCHEZ S., SUTRA J.F., GALTIER P., ALVINERIE M. (1997), Comparative plasma disposition kinetics of ivermectin, moxidectin and doramectin in cattle, Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 20, 91-99
- NOWAKOWSKI M.A., LYNCH M.J., SMITH D.G., LOGAN N.B., MOUZIN D.E., LUKASZEWICZ J., RYAN N.I., HUNTER R.P., JONES R.M. (1995),

Référence

- Christian dudouet 1997 mmouton et ces maladies (editeur paris)
- Christian mage 1998 parasites des mouton (édition France agricole)
- Jaunes brugers – picoux , 1994 maladies des moutons (édition France agricole)