

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 :

Efficacite de l' ivermectine

Présenté par :

Ghellab belkacem

Gouaich charef

Encadre par :

Rabai mohammed

Année universitaire : 2016 – 2017

REMERCIEMENT

❖ *Toute notre parfaite gratitude et remerciement à Allah le plus puissant qui nous a donné la force, le courage et la volonté pour élaborer ce travail.*

❖ *Nos remerciements vont également à l'endroit de tous ceux et celles qui nous ont aidé de près ou de loin pour l'élaboration de notre travail.*

❖ *Nous remercions l'ensembles des professeurs de la faculté en général et en particulier ceux du département de la santé animale.*

❖ *En parallèle de cela nous exprimons notre reconnaissance à tous les membres de jury d'avoir accepté de lire ce manuscrit et d'apporter les critiques nécessaires à la mise en forme de ce travail.*

DÉDICACES

Je dédie ce présent travail à :

- *Ma très chère mère qui a toujours eu le courage de me guider à chaque fois que j'en avais besoin ;*
- *Tous mes parents qui m'ont toujours soutenu pour la réussite de ma mission ;*
- *Tous les enseignants qui m'ont dirigé vers la porte de la réussite et en particulier mon encadreur Mr Rabai Mohammed.*
- *A mon très cher ami frère et collègue Mr Ghellab Belkacem de m'avoir choisi comme binôme dans l'élaboration de ce présent projet de fin de cycle ;*
- *A toute la promotion 2016-2017 ;*

Charef gouaich

DÉDICACES

- *Je dédie ce mémoire a tous ceux qui m'ont aidé a le réaliser ; surtout a mes parents qui m'ont soutenu moralement et financièrement ; ainsi que mes frère et sœurs .*
- *Tous les enseignants qui m'ont dirigé vers la porte de la réussite et en particulier mon encadreur Mr Rabai Mohammed.*
- *Et je dédie aussi a mes amis de promotion 2016-2017 surtout a mes collègue Yassine Belhadri, Milouud Achor, Chamssou, Ishek.*
- *A mon très cher ami frère et collègue Mr Charef Gouaich de m'avoir choisi comme binôme dans l'élaboration de ce présent projet de fin de cycle .*

Ghellab Belkacem

Sommaire

Introduction

Chapitre I

I-1 généralités sur les ivermectines.....	1
I-1-1 historique de l'ivermectine.....	1
I-1-2 définition.....	1
I-1-3 structure chimique de l'ivermectine.....	2
I-1-4 propriétés physico-chimiques.....	2
I-1-5 Propriétés pharmacocinétiques.....	3
I-1-5-1 absorption.....	3
I-1-5-2 distribution.....	3
I-1-5-3 métabolisme.....	3
I-1-5-4 élimination.....	4
I-1-6 mode d'action.....	4
I-1-6-1 action sur la transmission nerveuse.....	4
I-1-6-2 action sur le cycle du parasite.....	5
I-1-7 toxicité.....	6
I-1-7-1 toxicité pour l'environnement.....	7
I-2 les récepteurs GABA-A de l'acide γ -aminobutyrique.....	7
I-2-1 structures des récepteurs GABA-A.....	8
I-2-1-1 les extrémités N-terminale.....	8
I-2-1-2 les extrémités C-terminale.....	8
I-2-1-3 le canal chlore.....	8
I-2-2 distribution des récepteurs GABA dans le cerveau.....	9
I-2-2-1 localisation anatomique in vitro.....	9
I-2-2-2 localisation anatomique in vivo.....	9
I-2-2-3 localisation intra cellulaire.....	9
I-2-3 fonctionnement de la synapse gabaergique.....	10
I-2-3-1 l'inophore chlore.....	10
I-2-3-2 structure primaire du complexe primaire.....	11
I-2-3-3 mécanisme et modulation du récepteur GABA-A par ces différent ligand.....	12
I-2-4 inhibition du récepteur.....	13
I-2-4-1 l'hétérogénéité des récepteurs GABA.....	14
I-2-4-2 l'interaction avec les avermectines.....	14
I-3 indications reconnus et posologie.....	14
I-4 effets secondaires.....	19

Chapitre II

II - étude général sur les parasitoses traités par les avermectines.....	24
II-1 les parasites externes.....	24
II-1-1 les gales (ascaridiose).....	24
II-1-1-1 définition.....	24
II-1-1-2 différents type.....	24
II-1-1-3 symptômes.....	25
II-1-1-4 prévention.....	25
II-1-1-5 le traitement.....	26
II-1-2 l'infestation par les tiques.....	26
II-1-2-1 prévention.....	27
II-1-2-2 le traitement.....	27
II-1-3 l'infestation par les poux.....	27

II-1-3-1 traitement et prophylaxie	28
II-1-4 hypodermose.....	28
II-1-4-1 le traitement	29
II-1-5 l'oestrose ovine.....	29
II-1-5-1 prévention	30
II-1-5-2 traitement	30
II-2 les parasites internes	30
II-2-1 les strongles gastro-intestinaux	30
II-2-1-1 prophylaxie	31
II-2-1-2 le traitement	32
II-2-2 la dictyocolose.....	32
II-2-2-1 prophylaxie.....	32
II-2-2-2 traitement.....	33
II-2-3 la protostrongylose.....	33
II-2-3-1 les symptômes.....	34
II-2-3-2 prophylaxie.....	34
II-2-3-3 traitement.....	34

Chapitre III

III- Ivomec D.....	35
III-1 propriétés pharmaceutiques.....	35
III-2 indications.....	35
III-3 mode d'administration et posologie.....	37
III-4 mode d'action.....	38
III-5 avantages du produit.....	38
III-6 contre-indications.....	39
III-7 effets indésérables.....	39
III-8 précautions d'utilisation.....	39

Chapitre IV

IV-1 matériel et méthode	40
IV-1-1 la région d'étude	40
IV-1-2 les animaux.....	40
IV-1-3 les acaricides	40
IV-1-4 protocole d'étude	40
IV-1-5 numération et contrôle de la vitalité des acariens	41
IV-2 étude clinique.....	41
IV 2-1 observation clinique et parasitologique avant le traitement	41
IV-2-2 observation après le traitement	42
IV-2-3 observations parasitologiques	43
Discussion.....	44
Conclusion générale.....	46
Référence bibliographiques.....	47

introduction

Introduction

L'Algérie dispose d'un potentiel considérable dans le domaine d'élevage des animaux domestique ,plus spécialement celui des ovins ,vu que cette espèce présente une grande facilité dans son élevage ,une très bonne adaptation aux conditions locales ,tout les facteurs nécessaires à son épanouissement existe ,notamment les milliers d'hectares de la steppe ,et les pâturages des chèvres de céréales sur les haut-plateaux qui constituent une source importante d'animaux .

Le cheptel ovin algérien souffre de nombreuses affections ; parmi – celle – ci les maladies parasitaires ou la première place est tenue par la gale psoroptique qui cause des pertes sévères ; appelée aussi « gale de la toison » due à « **psoroptes ovis** » qui affecte tout le corps du mouton , les formes graves qui traduisent par une chute de la toison et un prurit intense , donc cette gale généralisée .

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

Aujourd'hui, le vétérinaire doit constamment se tenir informé et démontrer l'aspect rationnel de son approche clinique. Il doit pouvoir justifier son raisonnement, sa démarche et ses décisions thérapeutiques. Il est, de plus, contraint d'adopter les données récentes de la recherche scientifique et de la médecine vétérinaire, dans un souci de qualité de service et de bonne pratique.

Donc pour réussir un élevage ovin , on doit respecter certains paramètres lors l'utilisation des substances acaricides (anti parasitaire) tel que : **L'IVERMECTINE**

L'objet de cette thèse est d'évaluer, à travers une étude bibliographique, l'efficacité des **ivermectines** contre les parasitoses ovines, et d'apporter ainsi au vétérinaire praticien une synthèse bibliographique suivant une démarche de médecine factuelle (« evidence-based medicine »). Le choix thérapeutique est alors rationnel, et provient des meilleures données acquises de la science et actualisées.

chapitre I

I-1 Généralités sur les ivermetines :**I-1-1 Historique de l'ivermectine :**

À partir de **1975** l'objectif des recherches sur les antiparasitaires a été de découvrir des substances d'origine naturelle radicalement différentes et novatrices. En découle un vaste programme de criblage aléatoire de microorganismes telluriques collectés dans le monde entier et analysés en laboratoire. Ce n'est qu'en **1979** que les recherches aboutissent grâce à un bouillon de fermentation provenant d'un échantillon de sol collecté à Kawana (Ito City, Japon) par l'institut KITASATO. Celui-ci présente une activité antiparasitaire remarquable dans un test *in vivo* sur des souris infestées par *Nematospiriole dubius*, un nématode résistant aux antihelminthiques classiques, notamment aux benzodiazépines. Un agent actif inconnu est isolé et son fort potentiel mis en évidence par son activité naturelle dans des proportions infimes = 1 µg/gr de nourriture distribuée soit 1 ppm de la ration. Cette activité est très supérieure aux autres antihelminthiques connus.

Le nom choisi pour cette famille à part découle de ces propriétés acaricide, insecticide et nematocide.

Avermetines (a= anti, verm=ver, ect=ectoparasite, in=produit pharmaceutique) de cette capacité a éliminé les endoparasites (nématodes) et les ectoparasites (arthropodes) apparaît le terme parfois utilisé d'«endotocide»

Il s'agit d'une innovation dans le traitement des parasitoses. (document internet)

I-1-2 Définition :

L'ivermectine est un dérivé du complexe des avermectines, obtenu par la formation d'un ascomycète, *Streptomyces avermectilis*. (Burg et coll. 1979)

L'ivermectine est un mélange d'au moins 80% de 22,23-dihydroavermectine B_{1a} et de 20% de 22,23-dihydroavermectine B_{1b}.

Elle possède une propriété antiparasitaire très large permettant son utilisation chez de nombreuses espèces animales pour l'élimination simultanée des ectoparasites, des larves d'hypoderma spécifiques et des nématodes digestifs et respiratoires. (Dorhies et coll. 1982)
L'ivermectine est le médicament de choix pour le traitement de l'onchocercose individuelle et de

masse, est également un médicament de second choix de la gale. Elle pourrait s'avérer intéressante dans le traitement des autres formes filarioses et dans le traitement de larve migrant cutanée. (George Iagier 2000)

Ivomec est un parasiticide injectable d'une nouvelle génération pour bovins, ovins et camélins.

Il élimine de manière efficace les parasites internes et externes compromettant la santé et la productivité du bétail.

Sa commodité d'emploi, son large spectre d'efficacité et sa marge de sécurité en font le produit idéal pour le contrôle des parasites du bétail.

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

L'**ivermectine** a été obtenue par hydrogénation sélective de la double liaison C 22-23 de l'abamectine, d'où son autre nom : 22,23-dihydro-avermectine B1. C'est la première avermectine commercialisée. Compte tenu de son ancienneté, elle possède le plus large spectre d'activité reconnu par les autorisations de mise sur le marché car de nombreux travaux ont été réalisés en vue d'explorer le maximum de cibles possibles.

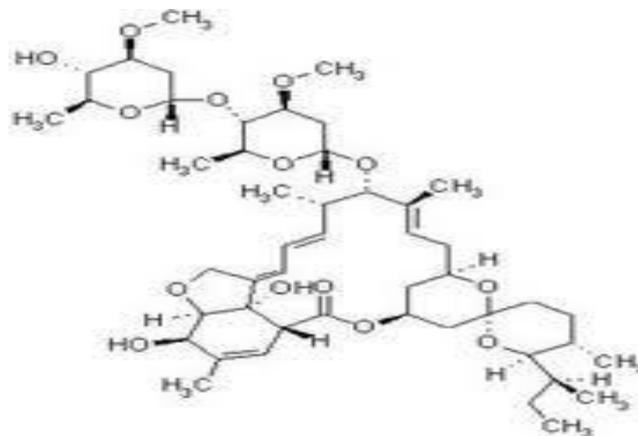


Figure 1 : la structure chimique de l'ivermectine

I-1-4 Propriétés physico-chimiques :

L'Ivermectine : une lactone macrocyclique semi synthétique est un mélange d'avermectine b_{1a} et b_{1b}.

L'ivermectine appartient à la famille des avermectines agent antiparasitaire à large spectre, isolés à partir de la fermentation d'un organisme aux soles appelé streptomyces avermitilis.

Donc c'est une solution limpide, incolore, légèrement visqueuse stérile contenant 10pds/vol.

I-1-5 Propriétés pharmacocinétiques :

I-1-5-1 Absorption :

L'absorption de l'ivermectine est plus rapide chez les chiens que chez les ruminants et les porcins. Le pic plasmatique est atteint en 3-5 heures. Il existe une relation linéaire entre la dose absorbée et la dose administrée.

I-1-5-2 Distribution :

La liposolubilité de la molécule entraîne un important volume de distribution et une persistance dans l'organisme. L'ivermectine se lie aux protéines plasmatiques et se distribue dans l'organisme. Les concentrations sont très élevées dans le foie et le tissu adipeux, mais faible dans les muscles et les reins.

La concentration la plus basse concerne le système nerveux central.

Un passage in utero est observé, mais aucune toxicité embryonnaire ou fœtale n'est notée aux posologies usuelles. On observe également un passage dans le lait chez la femelle laitière. (Internet)

I-1-5-3 Métabolisme :

Le métabolisme est peu intense, en relation avec la stabilité chimique de la molécule.

Le demi de vie plasmatique est de l'ordre de 12 heures.

I-1-5-4 Elimination :

L'ivermectine est excrétée par la matière fécale 98% sous forme inchangée. L'excrétion urinaire ne représente que 0,5% à 2%.

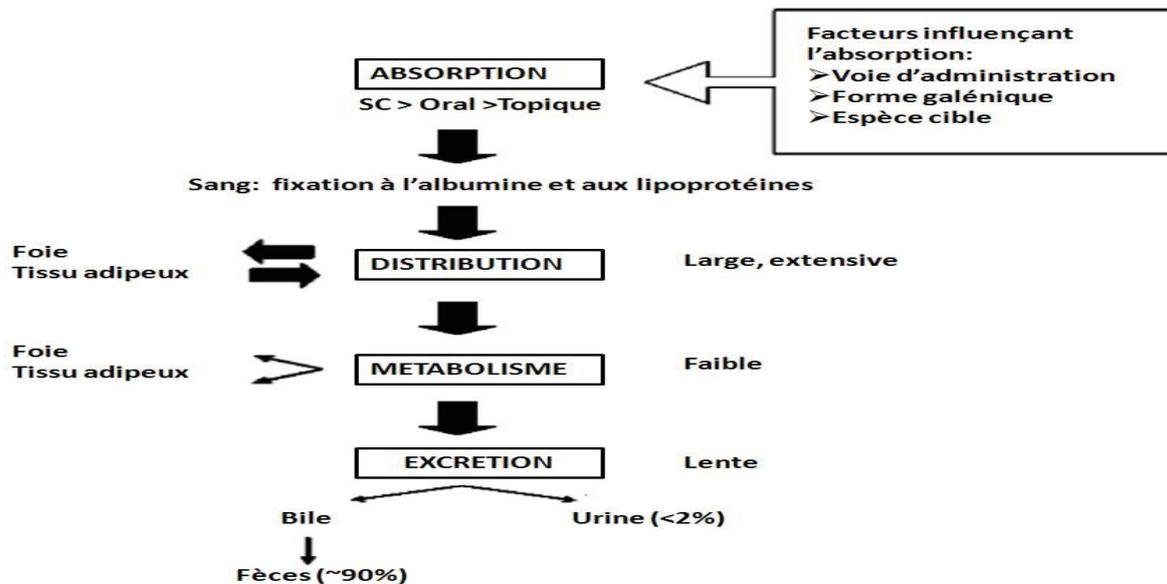


Figure 2 : la pharmacocinétique des ivermectines

I-1-6 Mode d'action :

L'ivermectine est un antiparasitaire interne et externe qui appartient à la famille des avermectines et qui agit par inhibition de la transmission de l'influx nerveux.

I-1-6-1 Action sur la transmission nerveuse :

Les ivermectines ont une affinité importante pour les canaux chlorures glutamate-dépendants (GluCl) présents dans les cellules nerveuses et musculaires des invertébrés. Ces composés interagissent de façon stéréospécifique avec ces canaux.

Un modèle probable du fonctionnement des avermectines est donc le suivant (figure 3) :

fixation de l'ivermectine aux canaux chlorures glutamate-dépendants, entraînant un ensemble d'interactions avec les récepteurs à proximité (benzodiazépines et GABA). Ceci provoque un blocage des canaux chlorure en position ouverte et donc un flux entrants d'ions chlorure au sein des cellules nerveuses du parasite. Une hyperpolarisation des cellules nerveuses est alors

induite empêchant alors la transmission des influx nerveux normaux. Les parasites sont alors paralysés puis meurent.

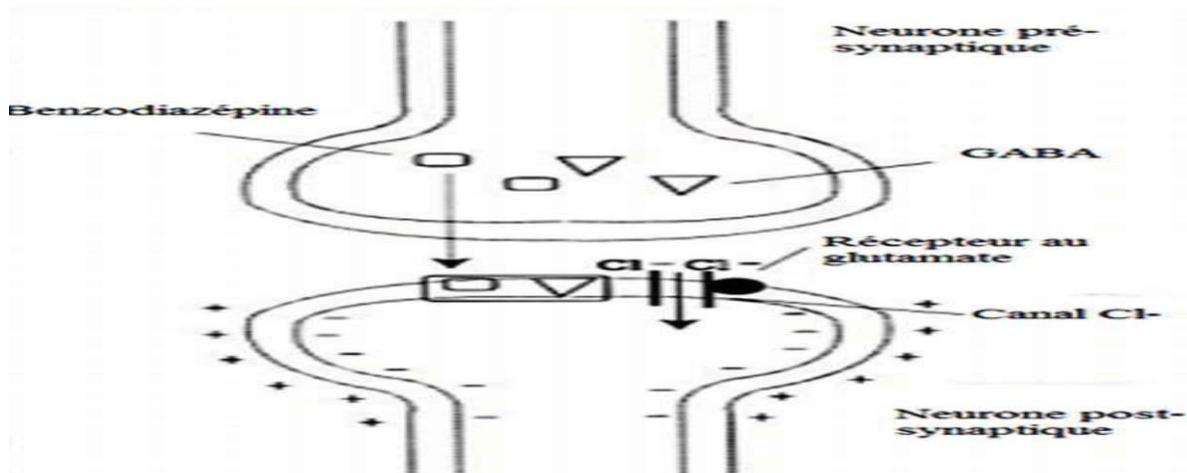


Figure 3 : Schéma du mode d'action des ivermectines

Les neurones concernés se situent au niveau de la jonction inter-neuronale chez les nématodes et au niveau de la jonction neuromusculaire chez les arthropodes.

L'action des ivermectines se manifeste donc par une inhibition de l'activité électrique des cellules nerveuses des nématodes et celles des cellules musculaires des arthropodes ; d'où la paralysie flasque irréversible.

L'acide gamma-aminobutyrique est un neuromédiateur présent dans tout l'organisme des invertébrés, mais aussi dans le système nerveux central des vertébrés.

L'interférence entre les ivermectines et ces canaux contribue donc à la paralysie du parasite mais elle est également à l'origine des effets secondaires et de la toxicité chez l'hôte, par interférence sur la transmission nerveuse.

Notons que les plathelminthes (trematodes et cestodes) ou vers plats sont insensibles à l'action des ivermectines car ils ont un système nerveux moins développé et ne possèdent pas les récepteurs au glutamate similaires à ceux des nématodes et arthropodes sur lesquels se fixent les macrolides endectocides.

I-1-6-2 Action sur le cycle du parasite :

En plus de leur effet majoritairement paralysant, les ivermectines présentent des effets sur la reproduction et le cycle des parasites. Chez les tiques *Dermacentor albipictus* et *Amblyomma hebraeum* et chez le nematode *Ascaris suum*, les ivermectines réduisent le potentiel reproducteur, en inhibant la ponte pour les femelles adultes et la mue pour les stades

nymphaux. Chez *Onchocerca volvulus*, les avermectines inhibent le relargage des microfilaires depuis l'utérus de l'adulte.

I-1-7 Toxicité :

L'intérêt thérapeutique des lactones macrocycliques (dont fait partie l'ivermectine) tient à leur spectre d'activité extrêmement large et à leur faible toxicité chez les mammifères. Le risque principal est celui de la neurotoxicité, qui chez la plupart des espèces de mammifères peut se manifester par une dépression du système nerveux central (SNC), avec pour conséquence une ataxie, comme on aurait pu s'y attendre du fait de la potentialisation des synapses inhibitrices du système GABA-ergique (Hayes et Laws, 1991). En général, les pesticides sont utilisés sous forme de spécialités contenant plusieurs substances et sont classées par l'Agence de protection de l'environnement des États-Unis comme toxiques de catégorie IV, c'est-à-dire très faiblement toxiques. Ceci signifie que bien que fortement toxiques pour les insectes, les préparations de pesticides contenant de l'ivermectine ne devraient généralement pas avoir d'effet nuisible pour les mammifères en mode normal d'utilisation. Par exemple, on peut déterminer pour une telle préparation une DL50 (dose létale 50) par voie orale de 650 mg kg^{-1} chez le rat (toxicité classée en catégorie III : basse toxicité). Extrapolé à l'homme pour un poids de 80 kilogrammes, la dose létale 50 est de 52 g, ce qui est considéré par l'EPA comme correspondant à une faible toxicité. Cependant, les préparations d'ivermectine pures (par opposition aux formulations de pesticides dilués) sont fortement toxiques à la fois pour les insectes et pour les mammifères (également pour la vie aquatique, et les poissons). Une étude indique une DL50 par voie orale de $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ chez les rats (ce qui correspond à la catégorie I de toxicité ; toxicité élevée). Certaines races de chiens plus particulièrement le colley, présentent des signes d'atteinte toxique du système nerveux central après exposition à des doses d'ivermectine dépassant 150 à $200 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$. La cause de cette toxicité pour le SNC chez les chiens sensibles au produit a été attribuée à une mutation d'un gène responsable de la synthèse d'une protéine de multi résistance aux médicaments. Ceci a conduit certains à conclure que les colleys ne devraient pas être traités avec l'ivermectine ou aucune autre avermectine. Les spécialités vétérinaires d'ivermectine généralement prescrites et utilisées pour la prophylaxie de la filaire du chien (*Dirofilaria repens*) sont dosés de 6 à $12 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ et sont généralement considérées comme inoffensives. Un surdosage grave d'ivermectine est nécessaire pour que se produisent les effets toxiques de l'ivermectine. Un test est disponible pour vérifier la sensibilité des chiens à l'ivermectine ainsi qu'à plusieurs autres médicaments.

I-1-7-1 Toxicité pour l'environnement :

L'ivermectine, extrêmement toxique pour les insectes et les organismes aquatiques, pose des problèmes plus généraux d'écotoxicologie.

Administrée aux bovins, ovins et chevaux, elle est majoritairement éliminée par voie fécale, et les concentrations dans les bouses et crottins sont élevées pendant les jours qui suivent le traitement. La durée d'élimination dans les excréments des animaux traités dépend de la voie d'administration du médicament (intra-musculaire, pour-on, bolus) et varie entre 10 et 150 jours. Le lait peut aussi être contaminé.

L'impact très négatif de l'ivermectine sur la faune non-cible (diptères et coléoptères coprophages (=bousiers)) a été établi par de très nombreuses études, même si le laboratoire qui la commercialise a publié quelques études contradictoires.

En raison de cette écotoxicité, le bolus pour bovins, la forme qui engendrait la persistance la plus longue dans les bouses, a été retiré du marché, en France, en 2003. Demeurent en 2009 sur le marché français les formes suivantes : pâte orale pour chevaux, solution pour-on, solution injectable.

Pour limiter les impacts de l'ivermectine sur la faune non-cible, certains auteurs conseillent de garder les animaux enfermés pendant les jours qui suivent le traitement, ou de remplacer le traitement à l'ivermectine par des traitements anti-parasitaires moins toxiques (moxidectine, benzimidazolés), voire de limiter le nombre de traitements annuels grâce à des techniques d'élevage (et de lutte antiparasitaire) adaptées, reposant sur la rotation des pâtures.

I-2 Les récepteurs GABA-A de l'acide γ -aminobutyrique :

L'acide γ -aminobutyrique (**GABA**) est le produit de la décarboxylation de l'acide glutamique. La première démonstration de sa propriété de neuromédiateur « inhibiteur » a été faite en 1967 par Krnjević et Schwartz. Le **GABA** augmente la conductance au Cl^- de la membrane post synaptique et entraîne une hyperpolarisation. Ces effets sont inhibés sélectivement par l'alcaloïde *bicuculline*, agoniste compétitif du **GABA**. Cependant des effets du **GABA** insensibles à la bicuculline furent décrits et suggèrent l'existence de récepteurs du **GABA** indépendants des canaux Cl^- . À l'heure actuelle, les récepteurs du **GABA** sensibles à la bicuculline et entraînant l'entrée de Cl^- dans la cellule sont dénommés **GABA-A**. Des récepteurs présentent un site de liaison pour les benzodiazépines. Ils sont largement distribués au niveau central avec une plus grande densité dans le cortex frontal. Un second type de récepteurs (**GABA-B** revus Borman 1988) est associée aux protéines **G** et aurait une structure monomérique. La stimulation des récepteurs **GABA-B** peut entraîner l'activation de la phospholipase A2, l'ouverture de canaux potassiques ou l'inhibition de canaux calciques

lents. Ils sont présents au niveau central et périphérique, notamment au niveau des ganglions nerveux. (**jean pierre gies et yves landry 1989**)

I-2-1 Structure des récepteurs GABA-A :

Les récepteur GABA-A ont été purifiés à partir du cortex cérébral bovin par chromatographie d'affinité sur une résine couplée à une benzodiazepine. Ce sont des hétéro tétramères de stœchiométrie $\alpha 2\beta 2$. Les ADNc codant pour les sous-unité α et β ont été séquencés. Les peptides natifs correspondant comportent (456 α et 474 β) acides aminés. Pour les deux peptide, la séquence N- terminale de 25 acides aminés correspondraient au peptide signal qui permet l'insertion membranaire. Les peptides mature seraient dénués de cette extrémité et comporteraient 429(α ,48kDa) et 449(β 51,4kDa) resitue avec une homologie de 35%. Le profil d'hydrophathie suggère la présence de 4 helies α transmembranaire. Les extrémité N-terminales sont considérés comme extracellulaires.

I-2-1-1 Les extrémités N-terminale :

Sont très longue, comportant 200(α) ou 220(β) résidus d'acide aminées. Ces extrémités sont caractérisés par la formation potentielle d'une boucle assurée par un pont disulfure (**cys139et 153pour α**). Cette organisation a été également observée pour l'extrémité des sous unité du récepteur nicotinique. La séquence N-terminale comporte 3(α) ou 2(β) sites potentiel de N-glyosylation. Les sites de liaison du **GABA** sont localisés sur l'extrémité extracellulaire des sous-unité β , les sites de liaison des benzodiazépines sont situées sur la séquence extracellulaire des sous-unité α .

I-2-1-2 Les extrémités C-terminale :

Extracellulaire sont très courte, de même que la séquence cytoplasmique joignant les deux premiers hélices transmembranaires. Par contre, les hélices **3** et **4** des deux peptide sont reliés par une séquence cytologique longue avec un site potentiel de phosphorylation pour la protéine kinase A (**AMPC dépendante**) localisé sur le peptide β .

I-2-1-3 Le canal chlore :

Est formé par le regroupement des quatre sous- unité $\alpha 2\beta 2$. La paroi du canal correspondrait aux hélices **M2** de chacune des sous-unité. L'hélice **M2** présente un résidu

séryl et un résidu thréonyl qui jouent un rôle essentiel dans le flux des ions Cl^- (**jean pierre gies et yves landry 1989**)

Un résidu prolyl placé en position 1 dans le segment transmembranaire **M** serait responsable de flexibilité requise pour les modification conformation elles permettant l'ouverture du anal. Dans chaque sous unité se trouvent **12** résidus identique. Dans **M2**, ce fait contribuerait à la sélectivité ionique du canal. La région reliant **M3** et **M4** ne présente aucune homologie entre **A** et **B**, elle contient un site de phosphorylation qui pourrait correspondre à un contrôle de l'activité du canal. La picrotoxine est considérée comme antagoniste sélectif du anal chlore. Son site de liaison serait localisé à l'intérieurs du anal. Ce site serait voisin , ou partiellement identique, du site du convulsivant TBPS(**t-butylicylophosphorothionate**).

I-2-2 Distribution des récepteurs gaba dans le cerveau :

I-2-2-1 localisation anatomique in vitro :

Si l'affinité des récepteurs pour le diazépam est la même dans toutes les régions du cerveau, la densité est très variable. La concentration la plus forte se trouve au niveau du cortex frontal. Ces récepteurs existent en plus concentration dans le cortex cérébelleux , l'hypothalamus, l'hippocampe, l'amygdale et le striatum. La plus faible densité se situes au niveau de la moelle. Enfin il existe une absence totale de récepteur au niveau de la substance blanche sous cortical. Cette inégalité de répartition des récepteur aux benzodiazépines correspond à la localisation du gaba. (**MICHEL BOURIN ET PASCAL JOLLIET 1999**)

I-2-2-2 localisation anatomique in vivo :

La méthode consiste a utilisé la technique de tomographie par émission de position le flunitrazépam marque au carbone **11** est administré par voie veineuse à des posologie correspondant à **15- 30** micromoles de flunitrazépam froid quelque minute après l'administration in vivo du **11c** flunitrazépam. La radio-activité est plus important au niveau du cortex temporal, pariétal et occipital. (**MICHEL BOURIN ET PASCAL JOLLIET 1999**)

I-2-2-3 Localisation intra cellulaire :

Il n'existe pas de rechapage du diazépam à l'intérieur des cellules nerveuse. Cela suggère que le site d'action des benzodiazépines se située à la surface cellulaire plutôt qu'a

l'intérieur de la cellule elle-même. Les récepteurs sont d'autre part associés aux membranes synaptiques et contrôlent l'ouverture d'un canal chlorure sur le plan ontogénique. Il a été mis en évidence chez le rat une fixation très rapide des benzodiazépines juste après la naissance, ceci va à l'encontre des différents neurotransmetteurs pour lesquels les récepteurs se développent plus tard au niveau phylogénique. Les récepteurs aux benzodiazépines sont d'apparition tardive dans l'évolution des espèces. Ainsi, les invertébrés sont dépourvus et les amphibiens en possèdent très peu. Ensuite, nous trouvons les reptiles et les oiseaux. Enfin, les mammifères possèdent tous ces récepteurs aux benzodiazépines. (MICHEL BOURIN ET PASCAL JOLLIET 1999)

I-2-3 Fonctionnement de la synapse gabaergique :

Le GABA n'est probablement pas lié à des vésicules, et les tentatives pour l'isoler au niveau de synaptosome sont restées vaines. Il est possible que le GABA, facilement libérable, se présente sous forme libre dans les terminaisons nerveuses. D'autre part, aucune enzyme de dégradation n'a été retrouvée dans la synapse. La transmission GABA est essentiellement mitochondriale, intracellulaire. Cette spécificité confirmerait l'hypothèse phylogénique d'intégration symbiotique bactérienne.

La stimulation du neurone GABAergique entraîne comme pour tous les neurotransmetteurs, une libération massive de la molécule dans l'espace synaptique. Le GABA libéré à un quadruple devient :

- Il se fixe au niveau du récepteur GABA post-synaptique avec formation d'**AMP** cyclique. Il se fixe également au niveau d'un récepteur présynaptique. Cette structure joue un rôle de régulariser la libération du GABA dans la synapse. Il s'agit d'un feedback négatif.
- Il a tendance à diffuser en grande quantité hors de la synapse et donc d'étendre son activité inhibitrice à d'autres neurones de l'environnement.

Enfin il est recapté par le neurone présynaptique où il est dégradé par la GABA transaminase mitochondriale. (MICHEL BOURIN ET PASCAL JOLLIET 1999)

I-2-3-1 l'ionophore chlorure :

La physiologie des cellules nerveuses est gérée par des gradients électriques et de concentration. Il existe des différences de concentration ionique de part et d'autre de la

membrane. Le gradient ainsi obtenu tend à faire entrer les ions Na^+ et Cl^- et sortir l'ion K^+ . Parallèlement la polarisation de la membrane cellulaire (face extérieure positive, face intérieure négative) tend à faire entrer les cations Na^+ et K^+ et sortir l'anion Cl^- . La résultante de ces forces contraire crée à l'état de repos une différence de potentiel (**ddp**) de -70mv.

Le gaba fait intervenir un second message, L'**AMP** cyclique. La liaison du neuromédiateur avec son récepteur active une adénylcyclase fixée sur le versant interne de la membrane. Cette molécule transforme l'**ATP** en **AMP** cyclique. Cette molécule nouvellement synthétisée se fixe sur la sous-unité inhibitrice d'une protéine kinase membranaire. Il se produit alors une dissociation de la protéine kinase qui libère une sous-unité catalytique μ . Cette sous-unité transfère un radical phosphate de l'**ATP** à un substrat protéique voisin. Le substrat ainsi phosphorylé change sa conformation ou sa position et permet l'ouverture de l'ionophore chlore. (**MICHEL BOURIN ET PASCAL JOLLIET 1999**)

I-2-3-2 structure primaire du complexe récepteur :

Les récepteurs gaba_a appartiennent à la famille des récepteurs membranaires associés à un canal ionique. Il s'agit d'un complexe formé de sous-unités (c'est un hétéro-oligomère glycoprotéique transmembranaires). Récemment des études biochimiques ainsi que des études de clonage moléculaires ont permis de révéler la structure primaire du complexe **gaba_a**.

Le gaba se fixerait sur les sous-unités beta et les sites de fixation des benzodiazépines seraient localisés au niveau des sous-unités alpha. La reconstitution in vitro d'un tel récepteur peut dans certains cas produire un faible effet des benzodiazépines sur l'activation du canal chlore. Des études électrophysiologiques sur oocyte ont révélé que les récepteurs composés de sous-unités alpha et beta peuvent former le récepteur canal lié au gaba, ce récepteur ainsi formé peut être bloqué par la bicuculine et la picrotoxine, mais la combinaison de sous-unités alpha et beta ne suffit pas pour expliquer la réponse pharmacologique aux benzodiazépines. Une combinaison ternaire incluant en plus une sous-unité gamma est nécessaire pour produire une réponse au gaba correcte.

Un récepteur composé de sous-unités (**alpha, beta, gamma**) correspond le mieux au récepteur natif, et la présence simultanée de ces trois sous-unités permet d'obtenir l'effet pharmacologique correct. L'hypothèse actuelle repose sur le clonage de sous-unités différentes (**alpha, beta, gamma, delta**), ces quatre possèdent moins de 50% de séquence homologue, et des variations supérieures à 70%. Par exemple gamma 2 à 40% de séquence

identique à alpha et delta. La structure de chaque sous-unité consiste en un large domaine extracellulaire (**N-terminal**), 4 domaine transmembranaires (**m₁ à m₂**), une boucle cytoplasmique entre m₃ et m₄ et région C-terminal extracellulaire courte. De plus il existe différente isoforme de chaque sous-unité. On a identifié : 6alpha ; 4beta ; 2gamma et 1delta , mais ni la stœchiométrie, ni le nombre de copies de chaque isoforme ne sont actuellement connus. L'utilisation d'anticorppolyclonaux a permis de démontrer que la sous-unité alpha1 et beta 2 sont des composantes faisant partie intégrante du récepteur au gaba.

La distribution des différent isoforme de chaque sous-unité n'est pas homogène, dans le cerveau de rat, ce sont les formes alpha 1, beta 2 et gamma 2 qui sont les plus distribuées, et les plus abondant. D'autre sous-unité, alpha 6 est la plus restreinte. (**MICHEL BOURIN ET PASCAL JOLLIET 1999**)

I-2-3-3 Mécanisme Et Modulation Du Récepteur GABA-A Par Ces Différent

Ligant :

Il existe un large spectre de ligant prouvent se lier au complexe gaba

La liaison récepteurs–ligant permet de détailler deux propriétés du ligand :

- son affinité pour le récepteur
- son efficacité intrinsèque.

On distingue les agonistes, les agonistes inverses, et les antagonistes. Si un agoniste ou agoniste inverse à une faible activité et un faible capacité à activer le récepteur, il est considéré comme agoniste partiel (par opposition aux agoniste complet). Les agonistes complet augmentent la réponse au gaba. Leur activité intrinsèques est positive (allostérie positive). Ils modulent le répéteur en augmentant la capacité du gaba a agir sur le canal chlore.

Les agonistes inverses produisent l'effet oppose. Les agonistes complet (inverse ou non) induisant un effet pharmacologique maximal souvient avant que tous les récepteurs ne soient active. Tous les sites de liaison du complexe macromoléculaire sont relier allosteriquement, si bien que la liaison sur une sous-unité modifie la cinétique de liaison sur les autre sous-unité.

Les antagonistes ne possèdent aucune activité intrinsèque. La liaison de deux molécules gaba sur le complexe récepteur permet d'activer celui-ci et de permettre l'ouverture du canal.

Les agonistes des récepteurs aux benzodiazépines stabiliseraient les agonistes en conformation de haute affinité, tandis que les agonistes inverse stabiliseraient le récepteur dans une conformation de basse affinité. Les agonistes partiels agissent de même sur les deux conformations mais de façon moindre car il distingue moins bien les deux états. Les agonistes partiels ne possèdent qu'une partie des propriétés des agonistes complets.

I-2-4 Inhibition du récepteur :

Ils n'ont que peu d'effet sur les réponses synaptiques gaba_a. Le transport du gaba_a est effectué par le transporteur présent dans la membrane de l'élément présynaptique et dans la membrane des cellules gliales. L'acide néphrotique, inhibiteur du récepteur neuronal et glial, appliqué par micro-ionophore sur des tranches d'hippocampe n'a que peu d'effet sur la durée du potentiel post-synaptique inhibiteur (ppsi) évoquée par la stimulation de fibres afférentes gaba-ergiques ; il prolonge la partie finale de la phase de repolarisation du ppsi. Ainsi, comme nous l'avons précédemment indiqué, le processus de recapture serait trop lent pour intervenir efficacement dans le déroulement temporel du ppsi. (c, HAMMOND, d, TRITSCH 1990)

Modèle de classification du récepteur gaba_a :

- Type 1 → alpha1 beta2 gamma 2
- Type 2 → alpha2 ou alpha3 beta2 gamma 2
- Type 3 → alpha5 beta3 gamma 2
- Type 4 → alpha6 beta2 gamma 2
- Type 5 → alpha1 beta1 gamma1

Il existe d'autres classifications utilisant la nomenclature oméga en effet une classification reposant uniquement sur les récepteurs aux benzodiazépines semble trop restrictive. Des composés autres que ceux appartenant à la classe des benzodiazépines ; les imidazopyridines par exemple, se fixent ainsi sur ces mêmes récepteurs avec haute affinité, les récepteurs oméga permettraient de classer tous les composants chimiques y compris les

benzodiazépines se faisant sur les même sites. Ainsi les récepteurs **oméga 1** sont apparents au récepteurs **bz1**.

I-2-4-1 L'hétérogénéité des récepteur GABA-A :

L'hétérogénéité des récepteurs **GABA-A** à été récemment démontre par **Levitan et al 1988**. Les **ADNc** de deux nouvelles sous-unité **&** a été isolé et clonés. Il est donc suggères l'existante de **3** types de récepteur **GABA-A** possédant la même sous-unité **B** mais de sous-unité **&** différentes démonter **&1** , **&2** et **&3**, les trois récepteurs auraient la même stœchiométries avec 2chaines **&** et 2chaines **B**. Les résultats de **Levitan et al 1988** montrent que les 3 sous-unité **&** exprimes avec la sous unité **B** dans les oocytes de xenopus produisent des récepteurs **(&1)2B2**, **(&2)2B2** et **(&3)2B2** pesantant des propriétés différent. La sensibilité apparente du récepteur pour le **GABA** dépend de la nature de la sous-unité **&**, alors que le site de liaison agoniste est située sur la sous-unité **B**. Des récepteurs exprimés, présentent toutes les caractéristiques des récepteurs naturels à l'expression de l'effet de potentialisation par les benzodiazépines cette première étude suggère donc l'existences de plusieurs récepteurs **GABA-A**, et un développement important doit être attendu dans se domaine. (**jean pierre gies et yves landry 1989**)

I-2-4-2 Interaction avec les avermectines :

Les avermectines, utilisées comme anthelminthiques, interagissent avec le récepteur **GABA-A** des nématodes. La jonction neuromusculaire des invertébrés est assurée par un neurone excitateur sécrétant du glutamate et un neurone inhibiteur sécrétant du **GABA**. Les avermetines potentialiseraient l'effet du **GABA** avec ouverture du canal chlore. L'effet de paralysé musculaire est inhibé par la picrotoxine. Le site d'action des avermetines n'est pas détermines. Elles pourraient agir directement sur le récepteur ou induire la sécrétion de **GABA**. (revus **Bennet et al**)(**jean pierre gies et yves landry**)

I-3 Indications reconnues et posologies :

Chien : L'ivermectine est la principale substance utilisée pour la prévention de la filaire du chien, une dose est donnée chaque mois à l'animal pour empêcher le

développement du parasite à l'étape tissulaire des microfilaires. Certaines races de type-Colley sont plus sensibles à l'ivermectine, et les vétérinaires prescrivent pour eux d'autres types de traitements préventifs de la filaire, car chez ces races la réaction provoquée par les avermectines est souvent létale. Elle est provoquée chez le colley par une mutation sur le gène MDR1 codant pour la glycoprotéine P, et il existe un dépistage dans cette race. Chez d'autres races comme le Skye terrier, il semblerait que ce soit une autre mutation du même gène qui est en cause, quand bien même l'administration d'ivermectine provoque chez cette race exactement les mêmes symptômes que chez le colley.

Chevaux : L'ivermectine est une substance très répandue dans certains vermifuges pour les chevaux, avec des noms de marques commerciales comme Equimax, Equimectrin, Eqvalan, et Zimecterin. Il est généralement administré par voie orale sous forme d'une pâte déposée directement dans la bouche de l'animal par l'intermédiaire d'une seringue. L'ivermectine protège contre la plupart des parasites internes du cheval, y compris leur larves, excepté les vers plats.

Rongeurs : Le traitement le plus utilisé contre l'infestation des fourrures des rongeurs par les acariens est actuellement basé sur l'administration orale ou parentérale d'ivermectines, une famille de lactones macrocycliques produites par la fermentation d'un micro-organisme tellurique le *Streptomyces avermitilis*. Ils ont une activité contre une large gamme de nématodes et d'arthropodes parasites des animaux domestiques à la concentration de 300 µg kg⁻¹ ou moins. À la différence des antibiotiques du groupe des macrolides ou des polyènes (antifongiques), ils n'ont pas d'activité antibactérienne ou antifongique significative (Hotson, 1982). L'usage thérapeutique des ivermectines n'est pas sans inconvénient. La résistance aux avermectines a été rapportée, ce qui suggère d'en modérer l'utilisation (Clark, 1995). La recherche sur l'ivermectine, la pipérazine, et le dichlorvos utilisés en association montre également une toxicité potentielle (Toth, 2000). On a rapporté que les avermectines bloquent la sécrétion LPS-induite du facteur TNF (facteur onconécrosant), du NO (monoxyde d'azote), de la prostaglandine E2, et augmente la concentration intracellulaire de Ca²⁺ (Victorov, 2003). Une méthode efficace de réduction des ectoparasites qui soumettrait les animaux de laboratoire à moins de contraintes que l'administration par voie orale d'ivermectine est certainement souhaitable.

Oiseaux : L'ivermectine est généralement utilisée pour traiter les infestations par acariens chez les oiseaux, habituellement pour des dermatoses squameuses de la face ou des

pattes dues à un parasite, le *Cnemidocoptes*. Dans de nombreux pays cette indication constitue une utilisation non conforme aux recommandations.

Comme indiqué précédemment, le **Mectizan®** est en premier lieu destiné au traitement de l'onchocercose, et aussi bien dans le cadre des programmes de lutte internationaux que pour les traitements individuels, dans les pays endémiques ou non. Quel que soit le contexte de son administration, la mise à disposition de cette spécialité est gérée par le Programme de donation du Mectizan®. Pour les traitements individuels, les demandes doivent être faites auprès du Programme humanitaire pour le **Mectizan® à MSD Interpharma (christophe_longuet@merck.com)**. La dose recommandée dans le traitement de l'onchocercose est de 150 µg/kg. Des doses de 800 µg/kg n'ont pas plus d'effet sur les vers adultes que cette dose standard (**AWADZI K, ATTAH SK, ADDY ET et Coll1999, GARDON J, BOUSSINESQ M, KAMGNO J et Coll1996**)

L'ivermectine n'ayant qu'un effet macrofilaricide limité, le traitement doit être répété régulièrement afin de maintenir les charges microfilariennes au dessous du seuil au-delà duquel les signes cliniques de l'onchocercose peuvent apparaître. Dans le cadre de l'APOC, l'intervalle entre les traitements est de 12 mois.

En Amérique latine, où l'objectif ultime est de réduire le réservoir de parasite à un niveau tel que la transmission puisse être interrompue, les traitements sont répétés tous les six mois. Des traitements trimestriels conduisent à une surmortalité significative des vers adultes (**AWADZI K, ATTAH SK, ADDY ET et Coll1999**). Dans le contexte de l'onchocercose, l'objectif principal des traitements de masse est de prévenir l'apparition des complications de la maladie. Mais les traitements répétés ont également un effet curatif : ils entraînent une baisse des charges parasitaires au niveau oculaire et peut-être aussi dans certains cas, une régression ou un ralentissement de la progression de certaines lésions oculaires graves : kératite sclérosante, iridocyclite, atrophie optique (**MABEY D, WHITWORTH JA, ECKSTEIN M et Coll1996, COUSENS SN, CASSELS-BROWN A, MURDOCH I et Coll1997**). Au niveau cutané, l'ivermectine provoque une atténuation du prurit et dans une moindre mesure, des lésions d'onchodermatite (**PACQUÉ M, ELMETS C, DUKULY ZD et Coll1990, BRIEGER WR, AWEDOBAK, ENEANYA CI et Coll1998 -**). L'effet dit «prophylactique» du médicament, c'est-à-dire son efficacité sur les premiers stades de développement du parasite chez l'homme après l'infection (larves de 3^e et de 4^e stades et jeunes adultes), est mal connu. En se basant sur des résultats obtenus sur un modèle animal, on peut penser que des traitements mensuels peuvent prévenir l'installation d'une infection (**TCHAKOUTÉ VL,**

BRONSVOORT M, TANYA V *et Coll*1999), mais des traitements annuels n'ont certainement pas un tel effet. (BOUSSINESQ M, CHIPPAUX JP - A2001)

A partir de 1989, de nombreux essais cliniques ont été mis en place afin d'évaluer l'effet de l'ivermectine, de la diéthylcarbamazine (DEC) et de l'albendazole, utilisés seuls ou en combinaison, sur les filaires lymphatiques *Wuchereria bancrofti* et *Brugia malayi*. Bien qu'il soit difficile de synthétiser les résultats obtenus, ceux-ci étaient généralement excellents (BROWN KR, RICCI FM, OTTESEN EA2000, ADDISS D, CRITCHLEY J, EJERE H *et Coll*2004) et furent à l'origine de plusieurs initiatives : en 1998, les Laboratoires GlaxoSmithKline annoncèrent qu'ils fournissaient gratuitement l'albendazole destiné au traitement des filarioses lymphatiques ; peu après, Merck & Co décida d'étendre le Programme de donation du Mectizan® aux besoins des programmes de lutte contre la filariose lymphatique dans les pays africains où l'onchocercose est également endémique. En 1999, un Programme global pour l'élimination des filarioses lymphatiques (GPELF) fut créé, basé sur l'utilisation de deux combinaisons médicamenteuses en prise unique : ivermectine (Mectizan®, 150 µg/kg) + albendazole (400 mg) dans les pays où l'onchocercose est endémique, et DEC (6 mg/kg) + albendazole (400 mg) dans les autres pays. Les traitements sont administrés à un an d'intervalle. Il est important de noter que l'objectif principal du GPELF est d'abaisser les charges microfilariennes à un niveau très faible en vue d'interrompre la transmission du parasite. La longévité des filaires adultes n'étant que de cinq ans (elle est de 12-15 ans pour *O. volvulus*), il serait possible, en interrompant la transmission pendant une telle période, d'éliminer le parasite de la zone traitée. Par ailleurs, le GPELF comprend un important volet de prise en charge des patients souffrant des complications de la maladie. A ce jour, la combinaison Mectizan® + albendazole a été administrée à plus de 40 millions de personnes dans le cadre de programmes nationaux de lutte contre la filariose lymphatique. Si le Mectizan® est largement distribué pour la lutte contre la filariose lymphatique en Afrique intertropicale, cette spécialité n'est en principe pas utilisée dans le traitement individuel de la maladie ou de l'infection, notamment en dehors des zones d'endémie. Celui-ci repose sur la DEC ou sur la seconde spécialité de l'ivermectine en médecine humaine, le Stromectol®. Ce dernier se présente, comme le Mectizan®, sous la forme de comprimés de 3 mg mais il n'est pas fourni gratuitement. Dans les six premiers mois, une dose d'ivermectine à 200 ou 400 µg/kg est plus efficace sur la microfilarémie à *W. bancrofti* qu'un traitement par DEC en dose unique ou en cure de 13 jours ; en revanche, 12 et 24 mois après le traitement, les charges microfilariennes sont plus faibles chez les sujets traités par DEC que chez ceux ayant reçu de l'ivermectine.

Par ailleurs, les effets secondaires sont moins marqués après traitement par ivermectine qu'après la prise de DEC. De par ce fait, le Stromectol® a reçu, en 2001, une AMM pour le «traitement de la microfilarémie diagnostiquée ou suspectée chez les sujets atteints de filariose lymphatique à *W. bancrofti* ». Deux protocoles de traitement sont proposés : 150 à 200 µg/kg tous les six mois, ou 300- 400 µg/kg tous les ans. Cette indication doit être considérée en gardant à l'esprit que, dans ces filarioses, l'essentiel de la pathologie est due aux vers adultes et aux atteintes cutanéolymphatiques provoquées par des infections bactériennes. Or, si une dose d'ivermectine de 200 µg/kg tue l'ensemble des microfilaires circulantes et entraîne une chute irréversible de la production de nouvelles microfilaires (PLAISIER AP, CAO WC, VAN OORTMARSEN GJ1999), ce dernier phénomène n'est probablement pas dû à une surmortalité des femelles adultes. En effet, même si des incertitudes persistent sur ce point (MELROSE WD2002), il semble que l'ivermectine n'ait aucun effet macrofilaricide sur *W. bancrofti*, même quand elle est administrée pendant six mois à doses bimensuelles de 400 µg/kg (DREYER G, ADDISS D, NOROES J et Coll1996). C'est pourquoi certains proposent un traitement combinant, en prise unique, le Stromectol® (400 µg/kg) et la DEC (6 mg/kg) qui a une activité partielle sur les adultes de *W. bancrofti* (FIGUEREDO-SILVA J, JUNGSMANN P, NORÕES J et Coll1996). Par ailleurs, le traitement combiné entraîne une baisse de la microfilarémie plus marquée que celle observée après une prise isolée d'ivermectine ou de DEC (MOULIA-PELAT JP, NGUYEN LN, HASCOËT H et Coll1995). Si l'on ne dispose pas de DEC, on peut envisager un traitement par Stromectol® + albendazole (400 ou 600 mg), même si le bénéfice de cette association par rapport au traitement par ivermectine seule est discuté (ADDISS D, CRITCHLEY J, EJERE H et Coll2004). Du point de vue clinique, l'effet de ces différents traitements sur l'incidence et la durée des épisodes de lymphangite et sur les signes cliniques déjà constitués est assez modeste (DAS PK, RAMAIAH KD, VANAMAIL P et Coll2001). Notons enfin que l'ivermectine, à la dose de 200 µg/kg, a un effet moins marqué sur *B. malayi* que sur *W. bancrofti*, au moins dans les six premiers mois suivant la prise (BROWN KR, RICCI FM, OTTESEN EA2000). A notre connaissance, l'ivermectine n'a pas été testée contre *B. timori*. La toute première indication pour laquelle le Stromectol® a été enregistré, dès 1997, est le traitement de l'anguillulose gastro-intestinale. A la dose recommandée (200 µg/kg en prise unique), il est aussi efficace et beaucoup mieux toléré que la cure de trois jours de thiabendazole, qui constituait jusque là le traitement de référence. L'efficacité du traitement doit être contrôlée par au moins trois examens de selles au cours des trois mois suivant la prise. En cas de persistance des larves, un nouveau traitement par Stromectol® entraîne le plus souvent la guérison (DATRY A, HILMARSDDOTTIR I, MAYORGA-SAGASTUME

R *et coll*1994). En cas d'immunodéficience (co-infection par l'HTLV-1 ou le VIH, traitement par corticoïdes, etc.), l'anguillulose peut se présenter sous la forme dite d'hyerinfection, puis d'anguillulose disséminée. Dans ce cas, l'efficacité des antihelminthiques, y compris l'ivermectine, est parfois réduite (GOTUZZO E, TERASHIMA A, ALVAREZ H *et Coll*1997). Les traitements doivent donc être répétés plusieurs fois, éventuellement sous forme de cures de deux jours (TORRES JR, ISTURIZ R, MURILLO J *et Coll*1993). L'administration d'ivermectine par voie parentérale (non indiquée chez l'homme) ou rectale a été également utilisée chez des patients présentant une hyperinfection à *Strongyloides stercoralis* associée à un iléus intestinal (CHIODINI PL, REID A J, WISELKA MJ *et Coll*2000, TARR PE, MIELE PS, PEREGOY KS *et Coll*2003). La dernière indication du Stromectol® est le traitement de la gale sarcoptique (AMM en 2001). Dans ce cas, l'ivermectine constitue également un progrès majeur, compte tenu des contraintes liées à l'utilisation des produits scabicides topiques (CAUMES E, DANIS M 2001). L'intérêt d'un traitement pouvant être administré *per os* est particulièrement évident en cas de survenue d'une épidémie dans une collectivité. En cas de gale commune, le traitement consiste en une prise unique de 200 µg / kg. L'ivermectine ayant probablement un effet limité sur les oeufs (WALTON SF, MCBROOM J, MATHEWS JD *et Coll*1999), un contrôle devra être fait 15 jours après la prise et un deuxième traitement devra être administré si l'on observe alors des parasites ou de nouvelles lésions spécifiques. Il faut noter que même si le traitement est efficace sur le parasite, le prurit et les lésions initiales peuvent persister jusqu'à deux semaines après la prise de Stromectol®. Chez les patients présentant une gale profuse ou une gale croûteuse, les traitements, toujours à 200 µg/kg, peuvent être répétés à une ou deux semaines d'intervalle ; dans ces formes cliniques, les chances de succès sont augmentées par l'application simultanée d'agents kératolytiques sur les croûtes ou, si cela est possible, d'un traitement scabicide local. Dans tous les cas, la désinfection du linge et de la literie et le traitement simultané des sujets contacts sont indispensables, afin d'éviter les réinfestations. Notons enfin que des cas de résistance de *Sarcoptes scabiei* à l'ivermectine ont été récemment signalés en Australie. (CURRIE BJ, HARUMAL P, MCKINNON M, WALTON SF 2004 *M. Boussinesq*)

I-4 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 *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 J2003). 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 rétinienne 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 microfilaries 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 microfilariémie à *Loa* relativement faible (CRUEL T, ARBORIO M, SCHILL H *et coll*1997). Les signes neurologiques et oculaires, associés à une microfilariémie à *Loa* assez élevée après traitement (>1000 mf/ml) et à la présence de microfilaries de *Loa* dans le liquide céphalorachidien, permettent le diagnostic d'encéphalopathie à *Loa* post-thérapeutique. La prise en charge (nursing, 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 microfilaries 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 précoce, court 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'hypermicrofilariémie 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'oedèmes 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 microfilaries dans la cornée et dans la chambre antérieure de l'oeil (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'oeil (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 microfilaries *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 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 expatriés, 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 onchocerquiens : 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 signalés 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 al*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, CANNON TOR GH2001). Chez les animaux porteurs de cette mutation, l'ivermectine peut passer la barrière hémato-encéphalique même quand elle est 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 al*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 de l'ivermectine chez la souris (M A R Q U E S - S A N T O S LF,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 III

II-Etude général sur les parasitoses traités par les avermectines :**II-1 Les parasites externes :****II-1-1 Les gales (acarioses):****II-1-1-1 Définition:**

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

II-1-1-2 Différents types : On distingue trois types de gale:

- **La gale sarcoptique:** (sarcoptes scabier vert 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. Extensive limitée à la tête chez les moutons et le lapin.

Les lésions sont localisées sur les zones dépourvues de la laine, le prurit intense provoque des lésions cutanées qui se recouvrent d'une croute brunâtre

- **La gale chorioptique:** est due à l'acarien le chorioptique.

Limitée au membre postérieur chez la plus part des animaux mais extensive chez la chèvre. Les lésions sont parfois discrètes, la peau est recouvert 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 ou elle sévit à l'état endémique.

- **La gale psoroptique:** appelé ((gale de toison)) due à (psoropte ovis), avec extensive limitée à la toison chez le mouton.

Elle se développe sur tout le corps du mouton. La toison est feutrée dans un premier temps, puis souillée. 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.

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).



Figure 4 : photo microscopique de la gale psoroptique

II-1-1-3 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. La peau s'épaissit et se forme une induration du derme dans les crottes. 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)

II-1-1-4 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).

II-1-1-5 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, telles que : **Organophosphorés, Formamidine, Pyréthrénoïde, Ivermectine, Doramectine....**etc. 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 coulissante 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.

II-1-2 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 dilacerer 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.



Figure 5 : photo microscopique d'une tique ovine

II-1-2-1 Prévention:

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

II-1-2-2 Le traitement:

La destruction des tiques sur les moutons est réalisée par un traitement des animaux du troupeau. Le traitement est effectué avec l'une des molécules: **Organophosphorés** (caumaphos, diazinon (dimpylate), phoxim, propétamaphos, carbamates) **Formamidine** (Amitraz), **Pyréthrénoïdes** (fenvalérate, deltaméthrine, fluméthrine, cyperméthrine). 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 supérieure contre les tiques.

II-1-3 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 (*Linognathus ovillus*), soit au niveau de la partie inférieure des membres (*Linognathus pedalis*), ce qui provoque une boiterie. Leur pouvoir pathogène est surtout lié aux infestations massives (prurit provoquant une irritation cutanée, anémie) prédisposant aux maladies intercurrentes.



Figure 6 : Linognathus ovillus

II-1-3-1 Traitement et prophylaxie:

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

Ivermectine injectible et autres endectocides très actives sur les poux piqueurs mais peu actives sur *dalmania-bovis*, utiliser les formations pour-on. Les TRT à pulvériser sont inactifs sur les lentes: Il faut donc répéter les traitements.

II-1-4 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'hypodermose chez les bovins: *Hypoderma-bovis* et *Hypoderma-lineatum*. Apparaissant au printemps dans le tissu sous cutanée du des bovins.

Le cycle de développement des hypodermes permet de mieux comprendre l'épidémiologie de cette affection, les larves (L2 et L3), appelés 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'**Aout**, 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). 30 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 jusqu'à 8 jours au maximum pour les femelles non fécondes, une mouche fécondes 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.

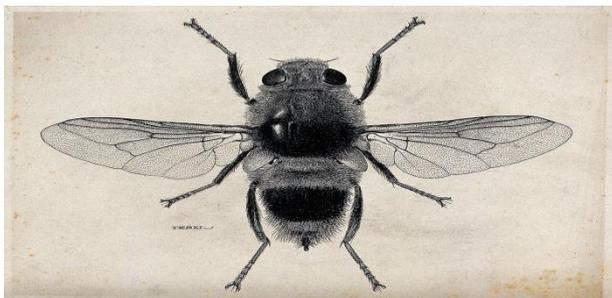


Figure 7: Hypoderma-lineatum

II-1-4-1 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 II près de la moelle épinière peut provoquer des réactions secondaires conduisant parfois à la laparalyse et à la mort.

II-1-5 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 atteindre 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.



Figure 8: Oestrus ovis

II-1-5-1 Prévention:

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

II-1-5-2 Traitement:

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

Les antiparasitaires utilisables pour supprimer la maladie sont:

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

II-2 Les parasites internes:

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.

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).

II-2-1 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 pâturage. Elle est due principalement aux

Oostertagia et aux **Haemonchus** dans la caillette et **Coopéria** et **Nématodirus** dans l'intestin grêle. Les autres strongles sont présent chez les ovins qu'épisodiquement et les manifestations cliniques sont très peu fréquent. A l'exception de l'haemonchose et nématodirose qui sont abordées séparément, la strongylose gastro-intestinale regroupe l'infestation par tout les parasites dont les strongles dominants sont **Oostertagia**, **Coopéria**, **Strongylus**. La strongylose se développe surtout après une manifestation massive sur une courte durée. A l'inverse, lorsque l'infestation est importante chez les moutons en bon état corporel, il ny'a pas des 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 pâturage est l'un des paramètres 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 memes pendant l'hiver suite à un affaiblissement de la brebis. La strongylose est causée bien souvent par la migration des stades larvaires d'Oostertagia dans la caillette.



Figure 9: Ostertagia ostertagi

II-2-1-1 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.

II-2-1-2 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) sont les plus défficilement détruites. Il en est de même des formes larvaires gastriques intra-glandulaires surtout lorsque celles-ci Sont en état d'hypobiose (Oestertagia). On cutilisant donc ; Benzimidazoles, Proimidazoles, Imidazoles, Ivermectine, Morantel, Pyrantel, Trichlorphon, Haloxon.

Dans le cas particulier des strongles hématophages (Haemonchus, Oesophagostomum, Bunostomum) il y a possibilité d'emploi du N-Nitroxinil, Rafoxandine, Closantel. (M.FONTAINE,1992)

II-2-2 La Dictyocaulose:

La dictyocaulose est due à l'infestation des ovins par des larves infestantes de strongle pulmonaire: le dictyocaulose 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 symptomes 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)

II-2-2-1 Prophylaxie:

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

II-2-2-2 Traitement:

La majorité des traitements utilisés contre les strongles digestives sont actifs contre les dictyocaulos: benzimidazole et Probenzimidazoles (oxfenazole, Febantel, Fenbendazole, Albendazole, Mébendazole, Nétobimim, Thiabendazole) Lévamizole, Pyrantel, Ivermectine. Cependant en raison du développement des résistances, il est important surtout d'éviter l'apparition de ces parasitoses. (JEANNE BRUGERE,2004)

II-2-3 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 (**Hélicila**) comme hôte intermédiaire. Le mollusque s'infeste après pénétration active de la larve **L1** d'origine fécale qui 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 déglutées 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).

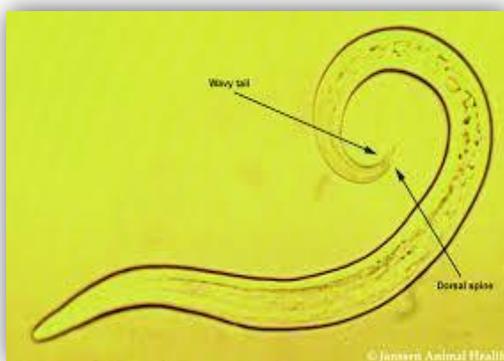


Figure 10: Muellerius capillaris

II-2-3-1 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).

II-2-3-2 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 calcique ou de soramides sur les pâturages).

II-2-3-3 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 inférieure (alvéoles).

chapitre III

III- Ivomec D :

III-1 Propriétés pharmaceutiques :

IVOMECC-D (ivermectine plus clorsulon) est un antiparasitaire injectable pour bovins et ovins. Une dose de faible volume permet de tuer les parasites internes (y compris les douves du foie adultes) et les parasites externes des bovins et ovins, parasites qui affectent la santé et la productivité des animaux. IVOMECC-D contient de l'ivermectine et du clorsulon, deux molécules découvertes et développées par des scientifiques des laboratoires de recherche de Merck Sharp & Dohme. La facilité d'emploi et le large spectre d'activité d'IVOMECC-D en font un produit idéal pour un contrôle efficace des parasites. IVOMECC-D est une solution stérile d'ivermectine et de clorsulon prête à l'emploi. L'ivermectine appartient au groupe des avermectines, composés antiparasitaires dotés d'un large spectre et isolés par fermentation d'un micro-organisme du sol appelé *Streptomyces avermitilis*. Le clorsulon est un actif contre les douves du foie. La formulation d'IVOMECC-D permet de délivrer la dose recommandée de 200 µg d'ivermectine et de 2 mg de clorsulon par kg de poids vif par voie sous-cutanée, ce qui correspond à une dose de 1 ml/50 kg poids vif chez les bovins et de 0,5 ml/25 kg de poids vif chez les ovins.

III-2 Indications : Affections à parasites sensibles à l'ivermectine et au clorsulon.

BOVINS : Nématodes gastro-intestinaux : *Ostertagia ostertagi* (adultes, L3, L4, y compris les larves inhibées), *O. lyrata* (adultes et immatures), *Haemonchus placei* (adultes, L4, L3), *Mecistocirrus digitatus* (adultes), *Trichostrongylus axei* (adultes, L4), *T. colubriformis* (adultes, L4), *Cooperia oncophora* (adultes, L4), *C. punctata* (adultes, L4), *C. pectinata* (adultes, L4), *Oesophagostomum radiatum* (adultes, L4, L3), *Nematodirus helvetianus* (adultes), *N. spathiger*(adultes), *Strongyloides papillosus* (adultes), *Bunostomum phlebotomum* (adultes, L4, L3), *Toxocara vitulorum* (adultes), *Trichuris* spp. (adultes) * Strongles pulmonaires: *Dictyocaulus viviparus* (adultes, L4, y compris les larves inhibées) * Douves du foie : *Fasciola hepatica* (adultes et immatures), *F. gigantica* (adultes) * Vers de la peau : *Parafilaria bovicola* (adultes) * Vers de l'oeil : *Thelazia* spp. (adultes) * Hypodermes : (stades parasitaires) *Hypoderma bovis*, *H. lineatum* * Acariens de la gale : *Psoroptes bovis*,

Sarcoptes scabiei var. bovis * Poux piqueurs : Linognathus vituli, Haematopinus eurysternus, Salenopotes capillatus * Myiases : Chrysomya bezziana (stades larvaires), Cochliomyia hominivorax (stades larvaires) * Tiques : Ornithodoros savignyi, Boophilus microplus (efficacité maximale atteinte 4- 5 jours après traitement) * Autres : Dermatobia hominis (stades parasitaires) IVOMECC-D aide aussi à combattre les poux broyeurs (Damalinia bovis), l'acarien de la gale Chorioptes bovis et la tique tropicale Boophilus decoloratus.

IVOMECC-D administré à la dose recommandée de 1 ml par 50 kg de poids vif, contrôle les infestations à Haemonchus placei et Cooperia spp. pendant les premiers jours suivant le traitement, Ostertagia ostertagi et Oesophagostomum radiatum pendant les premiers 21 jours suivant le traitement et les infestations à Dictyocaulus viviparus pendant les premiers 28 jours suivant le traitement. IVOMECC-D contrôle efficacement les myiases dues aux mouches du genre Chrysomya bezziana. Le traitement est très efficace contre les jeunes larves dont l'âge va jusqu'à 2 jours. Toutefois, quelques larves plus âgées en développement peuvent émerger des plaies jusqu'au troisième jour après le traitement. Le contrôle des infestations continue pendant les 14 jours suivant le traitement. IVOMECC-D administré au moment de certaines interventions comme la castration, le marquage des animaux au fer et la pose de boucles auriculaires, contrôle efficacement les infestations dues aux larves de Chrysomya bezziana jusqu'à 14 jours suivant le traitement. IVOMECC-D solution injectable prévient le développement des myiases dues aux mouches du genre Cochliomyia hominivorax, au niveau du cordon ombilical des veaux nouveaux nés (lesquels devront être traités le plus tôt possible après la naissance, de préférence dans les premières 24 heures post-partum) ainsi qu'au niveau des plaies de castration des veaux mâles après l'intervention chirurgicale. Il est conseillé d'observer quotidiennement tous les animaux traités avec IVOMECC-D après la naissance ou la castration et ce jusqu'à guérison complète; lorsqu'un traitement curatif s'avère nécessaire, traiter les animaux avec un produit topique actif contre les myiases.

OVINS : Nématodes gastro-intestinaux: Haemonchus contortus (adultes, L3, L4, y compris les larves inhibées), Ostertagia circumcincta (adultes, L3, L4, y compris les larves inhibées), O. trifurcata (adultes, L4), Trichostrongylus axei (adultes), T. colubriformis (adultes, L4, L3), T. vitrinus (adultes), Nematodirus filicollis (adultes, L4), N. spathiger (L4, L3), Cooperia

curticei (adultes, L4), Oesophagostomum columbianum (adultes, L4, L3), O. venulosum (adultes), Chabertia ovina (adultes, L4, L3), Trichuris ovis (adultes), Strongyloides papillosus (L4, L3), Gaigeria pachyscelis (adultes, L4, L3) * Strongles pulmonaires: Dictyocaulus filaria (adultes, L4, L3), Protostrongylus rufescens (adultes) * Douves du foie: Fasciola hepatica (adultes), F. gigantica (adultes) * Oestres: Oestrus ovis (tous les stades larvaires) * Acariens de la gale: Psorergates ovis, Sarcoptes scabiei, Psoroptes communis var. ovis Une injection unique réduira de façon importante le nombre de parasites du genre Psoroptes ovis et aboutira à la résolution des signes cliniques de la gale. Dans certaines circonstances, 2 injections espacées de 7 jours peuvent s'avérer nécessaires pour éliminer les psoroptes.

III-3 Mode d'administration et posologie :

BOVINS : Choisir la dose en se fondant sur le poids des animaux les plus lourds. Les bovins devraient être pesés à l'aide de balances ou bien leur poids estimé à l'aide d'un bovimètre. IVOMECC-D doit être administré par voie sous-cutanée uniquement et à la dose recommandée de 1 ml/50 kg de poids vif, ce qui correspond à une dose d'ivermectine et de clorsulon de 200 µg/kg et 2 mg/kg respectivement. Vérifier l'exactitude des pistolets iNombre de doses pour ovins par flacon Les animaux plus lourds recevront en plus 0.5 ml/25 kg lorsqu'ils pèsent plus de 100 kg.njectables régulièrement.

OVINS : Choisir la dose en se fondant sur le poids des animaux les plus lourds du troupeau. IVOMECC-D doit être administré par voie sous-cutanée uniquement (ne pas injecter dans le muscle) à la dose recommandée de 0,5 ml/25 kg de poids vif, ce qui correspond à une dose d'ivermectine et de clorsulon de 200 µ g/kg et 2 mg/kg respectivement. Pour de jeunes agneaux dont le poids est inférieur à 25 kg, utiliser une dose de 0,1 ml/5 kg de poids vif et administrer à l'aide une seringue appropriée. La solution peut être administrée à l'aide d'une seringue automatique standard ou d'une seringue à usage unique. Travailler de façon aseptique. Injecter IVOMECC-D où la peau est lâche à un endroit facile d'accès, par exemple sur la partie supérieure du cou derrière l'oreille, au niveau de l'ars ou derrière l'épaule, Chez les ovins qui ont beaucoup de laine, s'assurer que l'aiguille a bien pénétré la laine et la peau avant d'injecter le produit. Utiliser le tableau suivant pour déterminer le dosage approprié.

Nombre de doses pour ovins par flacon Les animaux plus lourds recevront en plus 0.5 ml/25 kg lorsqu'ils pèsent plus de 100 kg.

III-4 Mode d'action :

L'ivermectine est une molécule à activité endectocide de la classe des lactones macrocycliques, lesquelles présentent un mode d'action original. Les composés de cette classe ont une affinité importante pour les canaux chlorures glutamate-dépendants présents dans les cellules nerveuses et musculaires des invertébrés. Ces composés se lient de manière sélective à ces canaux, ce qui déclenche une augmentation de la perméabilité membranaire aux ions chlorures et une hyperpolarisation de la cellule nerveuse ou musculaire. Il en résulte la paralysie et la mort du parasite. Les composés de cette classe peuvent également interagir avec d'autres canaux chlorures ligand-dépendants, comme par exemple celui faisant intervenir le neuro-médiateur GABA (acide gamma-amino-butyrique). La marge de sécurité des composés de cette classe est attribuable au fait que les mammifères ne possèdent pas de canaux chlorures glutamatedépendants. Les lactones macrocycliques n'ont qu'une faible affinité pour les canaux chlorures ligand-dépendants et ne passent pas facilement la barrière hématoencéphalique. Le clorsulon est rapidement absorbé dans la circulation sanguine. *Fasciola* spp. ingère le plasma ainsi que clorsulon lié aux érythrocytes. Le clorsulon tue les douves par inhibition des enzymes de la voie glycolitique, leur principale source d'énergie.

III-5 Avantages du produit :

Injection à faible volume : IVOMECC-D pour bovins et ovins peut être administré rapidement et facilement à raison de 1 ml /50 kg de poids vif.

Spectre large : IVQMECC-D est efficace contre un spectre large de parasites internes et externes des bovins et ovins.

Innocuité : Les essais sur le terrain ont démontré une marge de sécurité adéquate. La dose recommandée n'a pas d'effet sur les performances reproductives des bovins et ovins.

III-6 Contre-indications : Ne pas traiter les vaches et les brebis laitières dont le lait est destiné à la consommation humaine.

III-7 Effets indésérables : Une gêne transitoire a été observée chez certains bovins et ovins après l'injection souscutanée. De rares cas d'oedème des tissus mous ont été observés. Ces réactions ont disparus sans traitement.

III-8 Précautions d'utilisation : Chez les bovins, il est conseillé de répartir les doses supérieures à 10 ml entre 2 lieux d'injection. Il est conseillé d'utiliser des endroits d'injection différents pour les autres produits à usage parentéral.

- Ne pas administrer par voie intramusculaire ou par voie intraveineuse.
- La vaccination anti-clostridiale est fortement recommandée.
- Tenir ce produit, comme tous les médicaments, hors de la portée des enfants.

chapitre IV

IV-1 Matériel et méthode

IV-1-1 La région d'étude:

L'essai est déroulé dans 02 fermes privées distinctes, l'une située dans la région de Taguine et l'autre à Sougueur situées respectivement à 160km et à 25km du chef lieu de la wilaya de Tiaret à l'ouest.

Le climat est semi aride à Sougueur et aride à Taguine, avec des températures mensuelles moyennes dont le minimum est -4°C et un maximum de 37°C . Les températures les plus hautes sont enregistrées de juin à septembre et plus basses de novembre à février.

IV-1-2 Les animaux:

Il s'agit de 02 troupeaux de 340 têtes de races locales (Rembi et Alhamra) et âgés de 01 à 05 ans ces animaux sont élevés en système extensif sur pâturage de prairie. Il faut savoir que le traitement est effectué sur un effectif de 125 brebis et bélier (50 à Sougueur et 75 à Taguine).

L'examen clinique nous a permis de constater que 50 des animaux (125 têtes) souffrent d'une prurit intense, zone d'alopecie et les lésions de grattage.

La recherche des acariens est révélée positive chez 35 animaux (17 brebis, 11 agneaux, 7 agnelles) sur lesquels des prélèvements ont été effectués.

IV-1-3 Les acaricides:

L'ivermectine est un antiparasitaire obtenu par formation d'un actinomycète *Streptomyces avermitilis*. L'ivermectine est un mélange d'au moins de 22-23 dihydroavermectine B_{1a} 20 de 20.30_ dihydroavermectine B_{1b}. C'est le l'acaricide du choix pour on réalisant notre étude, l'étude de l'efficacité de l'ivermectine.

IV-1-4 Protocole d'étude:

L'efficacité de l'ivermectine a été prouvée sur 125 animaux brebis, agneaux et agnelles maintenues dans les 02 fermes.

Traitement: tous les animaux ont été 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 deux fermes.

A partir du j0 (premier jour du traitement) et toutes les semaines jusqu'au 45j, tous les animaux sont soumis à un examen clinique pour apprécier l'intensité du prurit et de la gravité des lésions. D'autres part, 75 animaux ont été tirés au sort et identifiés par des boucles dès le jour du traitement. Deux (2) prélèvements par animal sur les crottes et le produit de grattage avec une lame de bistouri sont effectués, de semaine en semaine et par alternance, sur surface d'environ 10cm²

IV-1-5 Numération et contrôle de la vitalité des acariens:

Les produits prélevés sont mis dans des boites de petri légèrement chauffées à 40°C pendant 20 minute environ, puis les acariens sont minutieusement recherchés à la loupe binoculaire.

Le matériel examiné est ensuite additionné de 20ml de koh à 10/

Après 24heures, le mélange est centrifugé (15minute à 2000 tours /minute).

Les culots de centrifugation sont remis en suspension dans 5 ml d'eau.

Les acariens sont alors comptés dans la suspension aqueuse obtenue, à la loupe binoculaire.

IV-2 Etude clinique :

IV-2-1 Observation clinique et parasitologique avant le traitement:

Les visites effectuées 3 jours avant le début de l'essai et le jour de traitement ont montré les animaux (50 têtes) présentaient un tableau classique de gale:

- dépilations diffuse et prurit très violent.
- Très mauvais état général des animaux.



Figure11 : Zone d'alopecie observée due au gale psoroptique (le troupeau du Sougueur).



Figure12 : Zone d'alopecie observée due au gale psoroptique (le troupeau du Taguine).

Le diagnostic de la gale a été confirmé, avant le traitement par le raclage cutané.

IV-2-2 Observation après le traitement:

Le prurit a disparue chez 42 des animaux dès le 7 jour qui suit le traitement (Tableau page 45).

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

Les résultats obtenus lors de la deuxième visite (15j) étaient spèctaculaire; absence totale de prurit et des épanchement sanguins (le tableau).

Cependant, les lésions de grattage sont encors importantes (le tableau).

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 repousse des poils.

Au cours des semaines suivantes, la peau prend de plus en plus un aspect normal et la repousse des poils s'intensifie, et à la fin de l'essai (45j après traitement), l'état des animaux celui de leurs poils sont redevenus normaux (le tableau).



Figure14 : Brebis après le traitement (troupeau du Sougueur).



Figure15 : Brebis après le traitement (troupeau du Taguine).

IV-2-3 Observations parasitologiques:

Dans les prélèvements effectués 7 jour après le traitement, le nombre des parasites était faible mais, ce qui plus intéressent, plus de 80/ parasites étaient morts.

Dans les prélèvements effectués 15 jour après le traitement, la presque totalité du nombre des parasites étaient morts.

Discussion

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 première 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 5 et 8 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.

En effet, il est bien établi que même morts, les acariens psoroptiques 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 7 et 16 jours suivant le traitement.

Après le suivi de troupeau, on a observé les résultats suivants grâce à l'administration de l'ivermectine:

- Gale sarcoptique: 81%
- Gale psoroptique: 82%
- Gale chorioptique: 75%

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

J	Prurit		Lésions		Repousse des poils
	Fréquence	Intensité	Epanchements sanguins	Importance des plaies	
J4	+++	+++	+++	++	-
J0	++	+++	++	+++	-
J7	+	+	+	++	-
J15	-	-	-	++	-
J21	-	+	-	+	Début
J45	-	-	-	-	++

Tableau : observation cliniques 4 jours avant le traitement (j4) le jour du traitement (j0) et 7,15,21,45 jours

Conclusion général

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

Ces études ont permis d'établir que la solution injectable d'ivermectine est cliniquement acceptable lorsqu'elle est administrée au animaux infestés par voie souscutanée à une dose idéal unique de 200 µg par kg de poids vif. Elles ont démontré son efficacité dans le traitement des nématodes les plus couramment rencontrés. Parallèlement à ces études, l'efficacité de l'ivermectine sur *Sarcoptes scabiei* et la gale psoroptique a été amplement démontrée par différents auteurs et à travers nos propres études.

De nombreux anthelminthiques utilisés chez les bovins et les ovins pour la lutte contre les nématodes gastro-intestinaux se fondant sur la réduction du nombre d'œufs dans les matières fécales chez les animaux traités par rapport aux animaux témoins. L'ivermectine, antiparasitaire à large spectre, a été expérimentée chez la plupart des animaux domestiques et s'est révélée efficace sur une vaste gamme de nématodes et d'arthropodes.

Les gales dans leurs différents formes constituent une entrave non négligeable pour la promotion de l'élevage ovin en Algérie, les conséquences néfaste de gales se répercutent directement sur les différents productions de l'animal, à s'avoir viande, lait, peau, et la laine et indirectement sur la bourse de l'éleveur, savon que la laine est le facteur de reproduction le plus touché.

En fin de minimiser les dégats quoi ,suggèrent ce qui suit:

- ✓ Procéder à une opération de sensibilisation et vulgarisation sur les affections parasitaires quoi atteignent les animaux 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 de prix compétitifs.

Au terme de notre étude nous souhaitons que d'autres travaux soient entrepris en continuation de cet axe quoi permettra les endoits ou' résident les grands risques des infestations parasitaires .

Référence

- Christian dudouet 1997 mmouton et ces maladies (editeur paris)
- Mémoire de fin d'étude : étude pharmacologie comparative entre l'ivermectin et doramectine
- Albanese F, Leone F, Ghibaud G. L'effet thérapeutique de la selamectine et de l'ivermectine
- Ard JW. Traitement réussi de la démodicose généralisée. Pratique vétérinaire moderne.
- Arena JP, Liu KK, Paress PS et al. Le mécanisme d'action des avermectines dans *Caenorhabditis elegans*: corrélation entre l'activation du chlorure sensible au glutamate Le courant, la liaison à la membrane et l'activité biologique. Journal of Parasitology. 1995.
- Christian mage 1998 parasites des mouton (édition France agricole)
- Jaunes brugers – picoux , 1994 maladies des moutons (édition France agricole)
- Bouret , p 1989 mouton et ses maladies éditeur paris
- Fontaines 1992 vade mecum veterinaires
- Jeanne brugers – picoux 2004 (maladies des moutons)
- www.liste-hygiene.org/aivermetine.html
- www.infectiologie.com
- www.pharasuisse.org
- www.ollie-online.com/colley/molr1/toxicite-moleule-lyon-2008.pdf
- www.s.uhp-nany.f/docnum/scd-t-2010-0068-camargo.pdf
- [www.aademie-veteinaire-de-france.org/bulletin/ PDF /2009/numero1/33.pdf](http://www.aademie-veteinaire-de-france.org/bulletin/PDF/2009/numero1/33.pdf)
- www.ovetlas.com/ressource-files/ivermectine-packae-51.pdf