

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 vétérinaire**

THEME

**L'étude comparative entre l'efficacité de l'ivermectine et doramectine
sur la gale psoroptique**

Présenté par :

Kara Amina

Halimi zineb

Encadré par :

Rabai Mohamed

Année universitaire : 2017 – 2018

R *emerciement*

*A*llah le bénéfique soit loué et qu'il nous guide sur la bonne voie

*A*insi Nous remercions notre Encadreur Rabai Mohamed pour ses orientations dans la réalisation de ce travail.

*N*ous remercions gracieusement toute personne qui a contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail





Dédicace

A la mémoire de mon très chère ,Puisse Dieu tout puissant T'accorder sa clémence, sa miséricorde et t'accueille dans son saint paradis.

A mes très chère parents pour leurs dévouements à mon égard;

A ma très chère grand-mère que j'aime beaucoup

A ma tante Yamina

A mon frère, AMAR Mohamed

A mes très chères sœurs , Rawia, Wafaa, Amel,Aya, manar et surtout Mokhtar, mariya et Ines

A toutes la famille , Kara et Kaceb

Sans oublier nos amis ,.

Enfin: A tous ceux que j'ai oubliés, qu'ils m'en excusent.

A tous mes amis

Amina



Dédicace

A mes très chère parents pour leurs dévouements à mon égard;

A ma très chère grand-mère que j'aime beaucoup

A mes frères, Kouider et Abdelkrim

Ma Sœur : Nour Houda

A toutes ma famille ,

Sans oublier nos amis ,.

Enfin: A tous ceux que j'ai oubliés, qu'ils m'en excusent.

Zineb



Listes des figures

Figure 01: Type de Gale	05
Figure 02: Les Lésions.....	06
Figure 03 : Durée du cycle : 10 à 12 jours.....	07
Figure 04 : Diagnostic	08
Figure 05 : La gale psoroptique ou gale du corps	09
Figure 06 : Résumé du diagnostic différentiel.....	09
Figure 07 : Traitement	10
Figure08 : Vue ventrale d'une adulte femelle Psoroptes ovis (d'après D.S. Kettle,1995).....	19
Figure 09 : aperçu au microscope électronique à balayage de Psoroptes ovis (d'après P. Bates, 2000b).....	38
Figure 10: Structure chimique de la doramectine	74
Figure 11: Profils pharmacocinétiques de la doramectine et de la DHAVM obtenus après injection intraveineuse en formulation aqueuse micellaire (200 µg/kg) chez des bovins (d'après Goudie et al., 1993).....	77
Figure 12 : Profils pharmacocinétiques de la doramectine (DOR) et de l'ivermectine (IVE), obtenus après injection sous-cutanée chez le mouton (200 µg/kg) (d'après Atta et Abo-Shihada, 2000.....	81

Liste des tableaux

<i>Tableau n° 01</i> : Lactones macro cyclique	13
<i>Tableau n° 02</i> : Organophosphorés et pyréthroides	13
<i>Tableau 03</i> : Principes actifs disposant d'une AMM pour le traitement de la gale psoroptique chez le mouton. B = bain, D = douche, P = pulvérisation, SC = sous cutanée, IM = intramusculaire (DMV, 2003)	50
<i>Tableau 04</i> :Classification des lactones macrocycliques et origines (D'après F. Beugnet et al., 1997 ; C. Carles, 2001, W.L. Shoop et al., 1995).....	72
<i>Tableau 05</i> : Paramètres pharmacocinétiques de la doramectine et de la DHAVM après injection intraveineuse en solution aqueuse micellaire (200 µg/kg) chez des bovins (d'après Goudie et al., 1993).	78

1-3-1 Distribution.....	8
1-3-2 Métabolisme :	84
1-3-3 Elimination :	84
1-4 Mode d'action:.....	84
1-5 Les récepteurs A de l'acide γ -aminobutyrique (récepteurs GABA-A):.....	84
1-5-1 Structure des récepteurs GABA-A:.....	85
1-5-1 -1 Les extrémités N terminale :	85
1-5-1-2 Les extrémités C -terminale:	85
1-5-1-3 Le canal chlore :.....	86
1-6 Distribution des récepteur gaba dans le cerveau:.....	86
1-6-1 localisation anatomique in vitro :.....	86
1-6 -2 localisation anatomique in vivo :	86
1-6-3 Localisation intracellulaire :	86
I-7 Les différent constituant du récepteur ga ba :.....	87
1-7 -1 Le système gaba :.....	87
1-8 Fonctionnement de la synapse gabaergique :.....	88
1-8-II'ionophore chlore :	88
1-8-2 structure primaire du complexe récepteur :.....	88
1-8-3 Mécanisme Et Modulation Du Récepteur Gaba -A Par Ces	89
1-9 Inhibiteur du récepteur.....	90
1-9-1 L'hétérogénéité des récepteur GABA-A :.....	91
I-10 Interaction avec les avermectines:	91
1 -11 Effets secondaires :.....	95

Quatrième partie : Partie expérimentale

1. La région d'étude :	102
2. Protocole d'étude :.....	102
Conclusion générale	106
Référence bibliographique.....	109

Introduction Générale

Introduction générale

Les infestations ectoparasitaires des petits ruminants sont fréquemment rencontrées en médecine vétérinaire et ont des conséquences économiques graves, associées le plus souvent à un impact marqué sur le bien-être animal. Les principaux ectoparasites du mouton sont, par ordre d'importance décroissante : les agents des gales et des myiases, les poux, les tiques et le mélophage (ou faux pou du mouton). La gale portique constitue cependant la parasitose la plus grave et la plus fréquente chez les ovins (B. Losson, 2002b). Par ailleurs la variabilité des réponses des animaux face à l'agent responsable, un acarien, les observations très divergentes qui ont pu être faites autour de la biologie et de la pathogénie de ce parasite, ainsi que le caractère relativement imprédictible de la période d'incubation, de l'évolution et des manifestations de cette parasitose, en font une maladie intrigante et complexe, difficile à maîtriser (D.J. O'Brien, 1999). Les connaissances relatives à cette parasitose et à son agent restent donc un vaste domaine à explorer, alors que les gales sont des affections déjà signalées dans la bible, et décrites dans certains textes de la Grèce et de la Rome antique. Véritable fléau pour l'élevage ovin, la gale psoroptique du mouton est responsable de pertes économiques considérables lorsqu'elle n'est pas maîtrisée et a donc fait depuis longtemps l'objet de véritables programmes collectifs de lutte dans de nombreux pays.

Aujourd'hui, le recours à des traitements acaricides est inévitable et les vétérinaires et les éleveurs disposent d'une large gamme de produits antiparasitaires pour lutter efficacement contre cette ectoparasitose. Cependant, les traitements et les systèmes de prophylaxie collective ont obtenu des résultats qui restent très variables du fait des exigences et des efforts considérables à fournir tout au long de ces traitements, qui doivent tenir compte aussi bien des caractéristiques de la maladie que des particularités zootechniques de l'élevage ovin.

L'apparition d'une nouvelle classe de médicaments, les lactones macrocycliques, avait révolutionné le monde des antiparasitaires il y a une vingtaine d'années, en offrant une nouvelle et précieuse polyvalence d'action et d'utilisation. Devenues, depuis, des spécialités incontournables, elles n'ont cependant pas, elles non plus, permis la disparition de la gale psoroptique du mouton (comme d'autres parasitoses), n'étant pas, la plupart du temps, utilisée de façon raisonnée.

Au fil de cette étude, nous envisagerons donc dans un premier temps un rappel des connaissances actuelles concernant la gale psoroptique ovine, aussi bien en terme de biologie du parasite que d'épidémiologie et de pathologie de la maladie. Nous aborderons ensuite, au vu de tous ces éléments, les différentes possibilités de traitement existant à l'heure actuelle.

Introduction générale

Dans une seconde partie, nous décrirons, au sein de la famille des avermectines, une molécule découverte en 1991, la doramectine. Nous déterminerons, alors qu'elle bénéficie de la plupart des propriétés de cette classe de produits, quelles en sont les qualités qui la distinguent et les conditions de son efficacité contre la gale psoroptique du mouton, afin de pouvoir l'intégrer dans un programme de lutte rationnel et efficace contre cette maladie.

Première partie

Les Gales ovines

La gale ovine



Gale sarcoptique



Gale chorioptique



Gale psoroptique

Figure 01: Type de Gale

Le parasite:

Acarien de petite taille (250 μ à 350 μ)

Vit dans le derme, creuse des galeries

Cycle de 12 à 26 jours

Symptômes:

Localisée à la tête, papules vésiculeuses

Croûtes noirâtres (noir museau), sur infections fréquentes

Conséquences ::Perte de productivité, grattage intense



Lésions



Sarcopte

Le parasite

Acarien de 250 à 400µ

Vit sur l'épiderme, corps ovalaire

Symptômes : Localisée aux pattes, scrotum chez les males # ecthyma podal

Conséquences

Fécondité des béliers, confort animal



Lésions podales



Lésions du scrotum

Figure 02: Les Lésions

La gale psoroptique ou gale du corps

Le parasite: psoroptes equi var ovis

Acarien de 1/2 mm

Cycle rapide de 10-12 jours

Durée de vie 15j-3sem (femelles ovigères)

Zones:

Elevage plein air, transhumance

Symptômes

- ▀ Maladie hivernale
- ▀ Très forte contagiosité: mère à agneau
- ▀ Papules jaunâtre, réflexe buccal: rire du mouton
- ▀ Grattage intense et continu

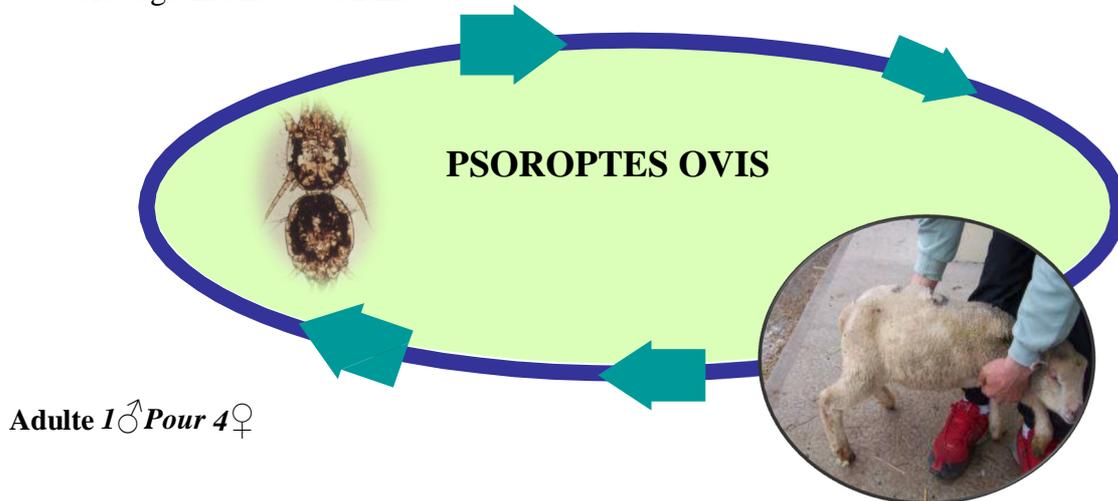


Figure 03 :Durée du cycle : 10 à 12 jours

- ▀ Cycle entièrement à la surface de l'hôte (10-14 j).
- ▶ Œufs déposés en marge des croûtes, éclosion en 1-3 jours,
- ▶ 3 mues puis adultes,
- ▶ Phase de latence de 20-30 jours après la première ponte,
- ▶ Puis explosion de la population : x2 tous les 6 jours, pic à J+40/50.

Maladie hivernale (sept à avril)

Aggravée par le confinement = températures douces et humidité.

Accalmie estivale transitoire

Rechute en hiver systématique.

Animaux les + faibles +++

(affections intercurrentes, malnutrition...), les $\frac{3}{4}$ du corps peuvent être atteints.

- ▀ Le diagnostic de la gale:

- Clinique:

- ▶ Aspect de la toison
- ▶ Prurit
- ▶ Contagiosité
- ▶ Recherche du bouton de gale après tonte =Papule avec croûte jaunâtre

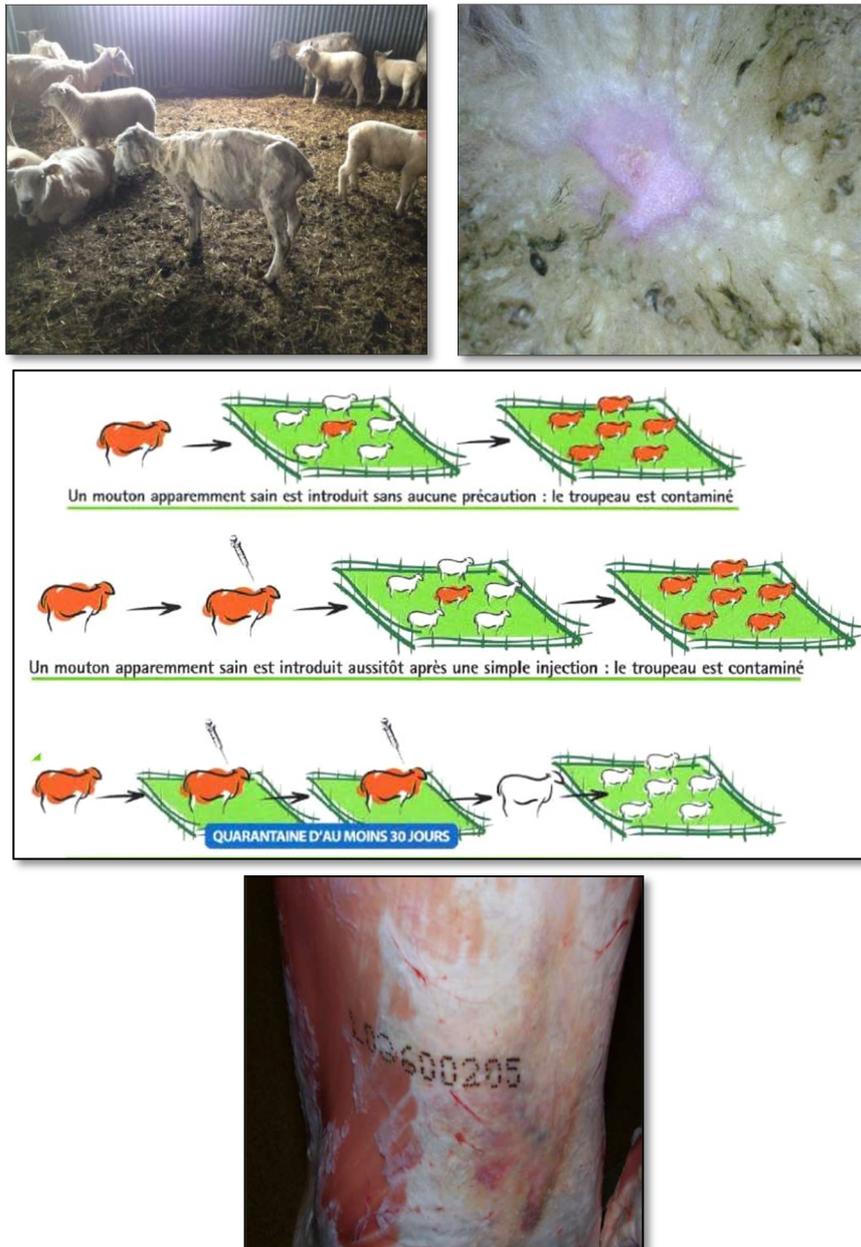


Figure 04 :Diagnostic

Le diagnostic de la gale:

– Trucs et astuces:

- ▶ Faire courir les animaux
- ▶ Prélever quelques mèches de laine
- ▶ Chauffer le prélèvement >>> mouvements des psoroptes
- ▶ Lésions plus récentes sur agneaux...

– Si échec....laboratoire prise de sang => test Elisa

Les conséquences de la gale:

– Avant agnelage:

- ▶ Amaigrissement des sbrebis



A NE PAS CONFONDRE AVEC :



Figure 05 : La gale psoroptique ou gale du corps

- ▶ Toxémies gestation
- ▶ Avortements...
- Après agnelage
- ▶ Manque de lait
- ▶ Mortalité agneaux
- ▶ Baisse poids agneaux...
- 15 – 30% de dim. marge brute / brebis

☞ Un mouton apparemment sain est introduit, isolé, traité selon le protocole recommandé et maintenu en quarantaine pendant au moins 30 jours...

L'animal devient réellement sain, car le cycle est compu : le troupeau n'est pas contaminé

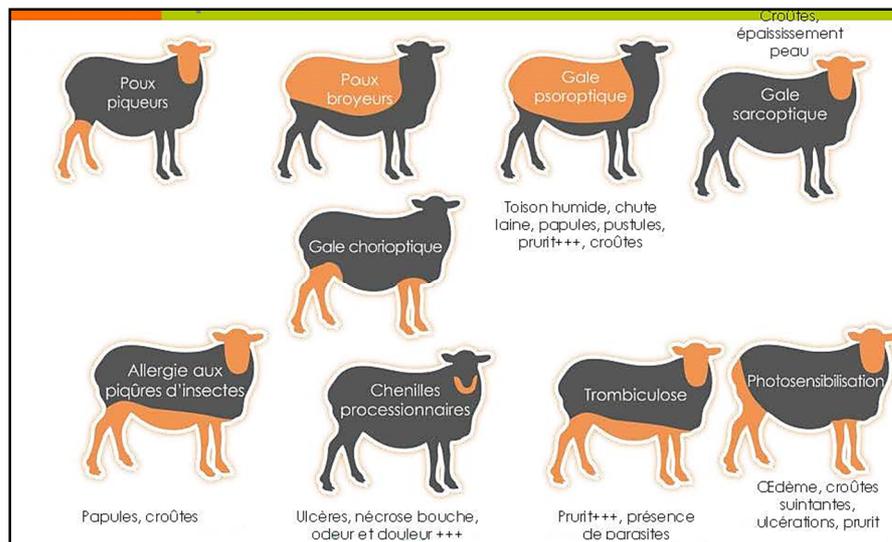


Figure 06 : Résumé du diagnostic différentiel



Figure 07 : Méthode de Traitement

▀ Les méthodes de traitements:

- ▶ Le bain:
- ▶ La douche
- ▶ Les injections:

Méthodes destinée aux grands troupeaux: 2-3000 l

Saturation complète de la toison

Immersion complète du corps

Efficace sur la plupart des parasites externes

Système fixe ou mobile

■ Traitement effectué en plein-air

Durée de traitement de: 1minute + la tête 2 fois à 10-15 jours

Recharge tes les 50= 1,5 fois la concentration initiale

Le bain:

Main d'œuvre importante agneaux < 3 mois 45 premiers jours de gestation dernier mois de gestation premier mois de lactation

Méthode de pulvérisation contrôlée

Destinée aux petits troupeaux, matériel fixe ou mobile, durée du traitement: 3 minutes

Prix de revient faible

Séparer les animaux jeunes des adultes

☞ *Attention à la concentration des animaux Aspersion des parties basses*

Aspersion non contrôlée

Efficacité très limitée

Différents types:

- ✓ La crosse australienne
- ✓ Le tunnel Cooper
- ✓ La lance de pulvérisation à céréales

Imprégnation insuffisante

Risque pour l'opérateur

A proscrire pour gale psoroptique

Méthode limitée aux agents de certaines gales

- ✓ Voie sous-cutanée ou intramusculaire
- ✓ Appliquer la bonne posologie
- ✓ Renouveler le traitement deux fois
- ✓ Action sur les endoparasites
- ✓ Traitement en toutes saisons
- ✓ Sur tous types d'animaux quel que soit leur stade physiologique

Autres méthodes:

– L'electrodip:

- ✓ Couloir d'aspersion à pulvérisation contrôlée

Autres méthodes:

– L'electrodip:

- ▶ La diminution importante du coût du traitement.
- ▶ Ø Plus de risque de toxicité pour l'éleveur
- ▶ Ø Plus de risque de résidu dans l'environnement pouvant contaminer les nappes hréatiques
- ▶ Ø Une utilisation raisonnée pour les troupeaux à grands effectifs
- ▶ Ø Possibilité de lutter de manière efficace contre les poux et les tiques en n'importe quelle saison
- ▶ *Lutte raisonnée sur la désinsectisation FCO.*

proscrire pour gale psoroptique

Autres méthodes:

– Les pour on

- ▶ Application d'une faible dose de produit sur la ligne dorsale
- ▶ Méthode limitée à quelques insectes(mélophages et poux)
- ▶ Possibilité de traiter après la tonte
- ▶ Application du produit sur la peau et non sur la laine

À éviter contre la gale

L'antiparasitaire externe idéal

- ▶ Agir sur tous les parasites
- ▶ Agir longtemps, plus de 6 semaines
- ▶ Permettre de traiter l'ensemble du troupeau
- ▶ Être propre en laissant peu de résidus
- ▶ Avoir un coût modéré

Ne pas faire de mélanges d'antiparasitaires ext différents

Pulvériser avec résidus du bain:

Locaux (vide de 10 jours)

Matériel

Clôtures « grattoirs », piquets, arbres...

Tableau n° 01 : Lactones macro cyclique

Lactones macro cycliques					
Famille des milbémycines oximes					
Moxydectine	Cyductine 1% (!) vaccin piéтин 5 semaines	SC	Gale psoroptique	82j	X (<60j)
	Cyductine 2% LA 60 jours	SC oreille		104j	X (vie)
Famille des avermectines					
Ivermectine	Ivomec ovin injectable (2X7j) Baymec (2X7j) Cevamec Qualimec (2X7j) Closamectin (2X7j)	SC	Gale psoroptique(sarcoptique) Melophage, poux	28j	X(<21j)
				42j	X (<60j)
				42j	X(<60j)
				42j	X(<60j)
				28j	X (gest)
Doramectine	Dectomax injectable 42 jours	SC ou IM	Gale psoroptique	70j	(< 70j>)

Tableau n° 02 : Organophosphorés et pyréthroides

Organophosphorés					
Diazinon	Diazadip	BDP	<u>Gale, myiases, poux</u>	14j	0
	Dimpygal 1l/400l	BDP	<u>Gale, mélophage, poux, tiques</u>	14j	2j
Phoxim	Sebacil 50% 1l/1000l	BDP	<u>Gale, mélophage, poux, tique</u>	28j	INT
Pyréthroides					
Fenvalerate	Acadrex	BDP	<u>Gale</u>	28j	7j
Deltaméthrine	Butox 50 pm 1l/1000l	BDP	<u>Gale, mélophage, poux, tiques, myiases</u>	28j	24h

Deuxième partie

La gale psoroptique ovine

Etude d'une parasitose majeure

Face à toute maladie il est essentiel, avant d'envisager la mise en place d'un traitement, de disposer de tous les éléments qui détermineront un certain nombre d'exigences dans le choix de ce traitement. Ainsi, il est indispensable de disposer du maximum de connaissances relatives d'une part à l'agent pathogène : sa biologie, son cycle évolutif, son comportement sur et en dehors de son hôte, sa pathogénie ; et d'autre part à l'observation de la maladie:

L'épidémiologie et la pathologie. Après l'établissement du diagnostic, ce sont toutes ces particularités qui seront à prendre en compte dans la mise en place du traitement : les choix en terme de mode d'action du principe actif et de modalités d'application en découleront directement.

1. Définition et importance

1.1 Définition et synonymie

La gale psoroptique du mouton est une parasitose hautement contagieuse et caractérisée par un prurit intense et un délabrement cutané marqué. Elle est le résultat de l'infestation par un acarien du genre *Psoroptes*. Cette infestation est à l'origine de dermatite superficielle chronique, exsudative et prurigineuse, de forte irritation, et peut concerner l'ensemble des zones lainées de l'animal atteint. Une diminution de la croissance chez les jeunes, un net affaiblissement de l'état général et même la mort peuvent être observés dans les cas les plus graves. Cosmopolite, la gale psoroptique ovine a ainsi des répercussions cliniques, économiques et environnementales considérables (B. Losson, 2002b). *Psoroptes ovis* est l'agent responsable de cette dermatose également dénommée gale du corps, de la toison ou de la laine, ou encore *ovine psoroptic mange*, *psoroptic scabies*, ou *psoroptosis*, en anglais.

1.2 Des conséquences graves

L'importance des gales n'est plus à démontrer et se situe à plusieurs niveaux, même si elle est encore souvent sous-estimée.

Sur le plan médical, la gale psoroptique est une dermatose très contagieuse : après l'introduction d'un animal atteint, l'ensemble du troupeau est rapidement conquis par les parasites. Par ailleurs, il s'agit d'une dermatose grave, responsable de mortalité (D. Mites, 1993) : sous sa forme généralisée, elle provoque le délabrement de l'état général des animaux et peut entraîner la mort chez certains individus. Dans certaines régions infestées, de 25 à 30 % des troupeaux ont pu être décimés.

L'importance économique est principalement marquée par les baisses de production qu'elle entraîne (B. Losson, 2002a ; P. Bourdeau, 1997). En effet, comme toutes les gales, la gale psoroptique, en raison du prurit, entraîne une forte agitation des animaux, responsable d'une baisse de consommation et de conversion alimentaire, d'où une perte de gain pondéral chez les adultes infestés jusqu'à de nets amaigrissements et des retards de croissance chez les plus jeunes (L.J. Pangui, 1994 ; P. Autef et L. Réhby, 1998 ; D. Mites, 1993 ; N. Sargison, 1995). Une augmentation des troubles métaboliques et des avortements a également pu être associée à cette parasitose. La gale psoroptique chez le mouton a enfin une incidence défavorable sur la production laitière : des chutes brutales atteignant jusqu'à 15 % de la production journalière ont pu être observées tant chez les ovins que chez les bovins (L.J. Pangui, 1994).

Un autre préjudice important de la gale psoroptique est la gravité des pertes pour l'industrie des peaux, du cuir et de la laine (L.J. Pangui, 1994; D. Mites, 1993). On constate une baisse spectaculaire de la production de laine, par ailleurs de moindre qualité (P. Autef et L. Rehby, 1998). Les lésions de gale endommagent la peau des animaux et sont donc responsable d'une forte dépréciation du cuir : c'est le plus grave défaut d'origine parasitaire rencontré par le mégissier. Enfin des surinfections ou l'apparition d'abcès sous-cutanés peuvent dévaloriser les carcasses et nécessiter des saisies.

Les retombées sont donc directes en terme de production mais doivent être additionnées au coût des traitements, de la prévention et des campagnes d'éradication, de la réparation des dégâts matériels consécutifs au prurit et aux pertes en temps et main d'œuvre dans leur réalisation. L'ensemble des pertes financières reste donc difficile à évaluer, en particulier dans les pays en voie de développement, mais on peut estimer la diminution de marge brute par brebis de 17 à 28%.

La gale psoroptique pénalise ainsi l'ensemble de la filière et dévalorise l'image de toute une production (P. Autef et L. Rehby, 1998)

1.3 Répartition géographique

La gale psoroptique du mouton est présente dans la plupart des pays d'élevage ovins du monde, à l'exception de l'Australie, du Canada, de la Nouvelle Zélande et des USA, pays où la production de laine fait l'objet d'une industrie importante et où les programmes d'éradication successifs ont porté leurs fruits, les cheptels étant aujourd'hui assainis. Elle reste une maladie d'actualité en Europe, au Moyen-Orient, en Asie, en Afrique et en Amérique du sud, et guette le moindre relâchement dans les programmes de lutte et de prophylaxie pour regagner des territoires où elle a été nouvellement éradiquée.

C'est au regard de tous les éléments qui précèdent que réside l'intérêt de la lutte contre la gale psoroptique ovine, qui passe, dans un premier temps, par la connaissance des agents étiologiques de cette maladie et de leur épidémiologie.

2 L'agent Responsable : Un Acarien Du Genre Psoroptes

La gale psoroptique chez le mouton préoccupe la communauté scientifique et fait l'objet de nombreuses investigations depuis de très nombreuses années. Les premières observations historiques de cette parasitose chez le mouton ont été réalisées par Salmon et Stiles en 1903, alors qu'en 1807 on associait déjà un acarien à cette maladie. Le parasite s'est vu être dénommé *Psoroptes ovis* par Herring en 1835 et son cycle de vie était décrit par Gerlach en 1857 (D.J. O'Brien, 1999).

2.1 Systématique

L'agent responsable de la gale psoroptique chez le mouton est un acarien sarcoptiforme (ou astigmaté), acaridié psorique, parasite dermatrope vivant dans l'épaisseur ou à la surface de l'épiderme, et qui déterminent une dermatose très prurigineuse et contagieuse. La famille des Psoroptidés (*Psoroptidae*) regroupe des ectoparasites non térébrants des mammifères, le genre *Psoroptes* étant à l'origine de la gale psoroptique ovine (D.S. Kettle, 1995).

Alors que la gale psoroptique ovine, ou encore gale de la toison, est associée à la colonisation du corps de l'animal par les acariens, les psoroptes peuvent se localiser aux conduits auditifs chez le mouton, sans occasionner de signes cliniques généraux de la maladie.

Deux espèces de psoroptes ont donc été définies chez le mouton : *P. ovis*, que l'on retrouve sur l'ensemble du corps, et *P. cuniculi*, isolé uniquement dans le conduit auditif des animaux, sans induire de signes cliniques. *P. cuniculi* est par ailleurs isolé chez la chèvre, les chevaux et les lapins domestiques, colonisant le conduit auditif mais sans être infestant du reste du corps de ces espèces et des ovins (P. Bates, 2000b). Il semble cependant délicat de distinguer nettement ces deux espèces sur des critères morphologiques ou de spécificité d'hôte : en effet, *P. ovis* est également retrouvé dans le conduit auditif d'animaux infectés. Le problème est compliqué par le fait que des croisements entre *P. ovis* et *P. cuniculi* donnent naissance à des produits viables et fertiles (D.S. Kettle, 1995). *P. ovis* et *P. cuniculi* peuvent donc affecter en parallèle le même hôte, le mouton, et peuvent occuper le même habitat, le conduit auditif. En admettant que les populations de gales s'adaptent aux changements de l'environnement de la peau (modifications d'humidité et de température causées par l'inflammation ou les pertes de laine, hyperkératinisation de la peau limitant l'alimentation du

parasite, augmentation de la réponse immunitaire avec la progression des lésions), il semble probable que la population de psoroptes s'ajuste face à ces contraintes par de constants changements des proportions d'un *P. ovis* pathogène et d'un variant moins pathogène, *P. cuniculi*, en adaptation à un nouvel environnement. Il est donc suggéré que les psoroptes infestant le mouton ne sont pas reproductivement ou écologiquement isolés mais sont des variants phénotypiques de la même espèce (*P. Bates*, 2000b ; *N. Sargison*, 1995). La proportion de variants déterminerait l'expression clinique de la maladie : cette population, quand elle est largement représentée par *P. cuniculi*, serait commensale du conduit auditif, alors qu'une forte proportion de *P. ovis* serait hautement pathogène, responsable de la gale. On pourrait ainsi réintroduire l'appellation de l'espèce *P. communis*, dont les deux variants agents de gale chez le mouton seraient *P. communis* var *ovis* et *P. communis* var *cuniculi* (*P. Bates*, 1999). Plusieurs récents travaux suggèrent de même que *P. cuniculi* soit un variant de *P. ovis* adapté à l'environnement auriculaire.

De nouvelles techniques, se basant sur les cartes d'identité génétiques de ces espèces, seraient nécessaires pour établir les différences entre les gales du corps et des oreilles et le nombre d'espèces ou de sous-espèces pouvant être distinguées au sein des deux groupes. Dans ce sujet, nous parlerons de l'espèce *P. ovis* comme agent responsable de la gale psoroptique ovine.

2.2 Caractéristiques morphologiques de *P. ovis*

2.2.1 *P. ovis* présente les caractères généraux des acaridés sarcoptiformes

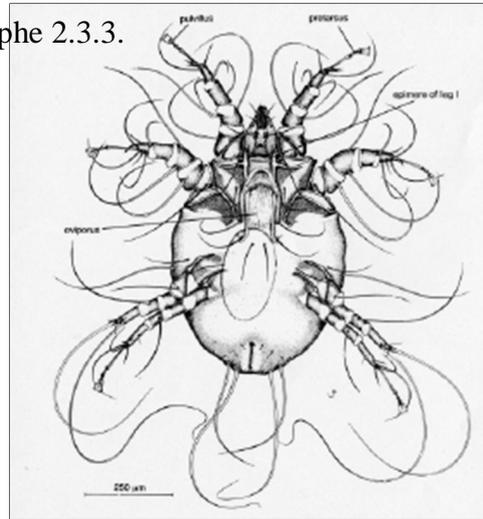
Comme tous les acaridés (ou acaridés sarcoptiformes), *P. ovis* présente un corps ramassé, globuleux et non segmenté. Les pièces buccales composées de chélicères courts et larges forment avec les pédipalpes un tout appelé rostre, en forme de triangle isocèle (*B. Losson*, 2002b, 1997), situé à l'extrémité antérieure du corps. Ce sont des parasites de petite taille (0,2 à 1,5 mm), à peine visibles à l'œil nu, au tégument mince et peu sclérifié. Les formes adultes et les nymphes possèdent quatre paires de pattes insérées sur des épimères, tandis que les larves sont hexapodes (*L.J. Pangui*, 1994). Le dimorphisme sexuel est bien marqué. Ces parasites sont dépourvus de stigmate, la respiration étant assurée au travers de la cuticule.

2.2.2 *P. ovis* présente les particularités morphologiques des psoroptes

D'apparence blanc-nacrée et globuleuse, les Psoroptidés vivent à la surface de l'épiderme des mammifères et sont caractérisés par un corps ovalaire pourvu de pattes longues en deux groupes, toutes visibles sur la face dorsale. Les pattes sont terminées par une

ventouse en forme de cornet de glace, portées par des pédicules longs et triarticulés, comme nous pouvons l'observer sur la figure 1. Les mâles portent à leur bord postérieur deux lobes abdominaux en avant desquels se trouvent sur la face dorsale deux ventouses copulatrices.

Les femelles présentent des tubercules copulateurs (L.J. Pangui, 1994 ; P. Bates, 2000b). Les particularités morphologiques des différents stades évolutifs de *P. ovis* seront détaillées dans le paragraphe 2.3.3.



☞ **Figure 08** : Vue ventrale d'une adulte femelle *Psoroptes ovis* (d'après D.S. Kettle, 1995)

2.3 Biologie et cycle évolutif

2.3.1 Plusieurs espèces cibles pour *P. ovis*

P. ovis est un ectoparasite essentiellement des ovins et des bovins, mais peut être également parasite des chevaux (D.S. Kettle, 1995). Il n'est en revanche pas parasite de l'homme.

2.3.2 Peu mobile, il vit et se nourrit à la surface de la peau

Les psoroptes ne pénètrent pas dans les couches superficielles de la peau comme les sarcoptes : ils vivent à la surface de l'épiderme, à la base des poils ou à l'abri sous les croûtes, en marge des lésions. (L.J. Pangui, 1994 ; D. Mites, 1993 ; C. Lewis, 1997) Leur nutrition est assurée par les débris cellulaires disponibles à la surface de la peau (cellules kératinisées) et les fluides tissulaires (sang, lymphe) qui s'écoulent après ponction ou abrasion de l'épiderme par leur rostre (L.J. Pangui, 1994 ; O.M. Radostits et al., 1994) : en effet, *P. ovis*, est muni de longs chélicères acérés capables de percer et d'irriter la peau, et de structures lui permettant d'aspirer l'exsudat cutané (B. Losson, 2002b). Alors qu'il avait été suggéré que l'acarien se nourrissait exclusivement de lipides cutanés chez le mouton (B. Losson, 2002b), il semble actuellement admis par de nombreux auteurs que *P. ovis* « broute » la peau au niveau de la périphérie humide des lésions, ingérant ainsi les exsudats séreux et sécrétions cutanées

(B. Losson, 2002b). Les lipides de la couche cornée constitueraient notamment une source majeure de nutriments, en particulier dans les stades précoces de l'infestation, (certainement complétés par des exsudats séreux et hémorragiques inflammatoires pour les stades plus tardifs) (D. Mites, 1993). Ces lésions de l'épiderme sont suivies de la formation de croûtes, sous lesquelles vivent et se développent les parasites (O.M. Radostits et al., 1994).

2.3.3 Un cycle biologique court, une multiplication rapide

Le cycle biologique de *P. ovis* est présenté sur la figure 2. Il est entièrement réalisé à la surface de l'hôte.

La femelle ovigère, de 750 µm de long, dépose ses œufs à la surface de la peau, en marge des croûtes épidermiques (L.J. Pangui, 1994). Ovale, blancs et nacrés, les œufs mesurent environ 250 µm et éclosent en 1 à 3 jours (D.S. Kettle, 1995 ; R. Wall *et al.*, 1999). Cette durée d'éclosion est prolongée si les œufs ne sont pas en contact direct avec la peau (R. Wall *et al.*, 1999). Les larves qui en émergent, de 330 µm de long, sont hexapodes et présentent des ventouses aux extrémités des paires I et II, la paire III se terminant par deux longues soies. Ces larves muent alors en protonymphes puis en deutonymphes octopodes et aux caractéristiques morphologiques similaires aux femelles adultes : on observe une ventouse terminale sur les paires I, II et IV, la paire III présentant toujours deux longues soies.

Les paires III et IV sont alors plus courtes et moins épaisses que les deux premières et on observe déjà les tubercules copulateurs. La dernière mue donne naissance aux adultes, le mâle étant nettement reconnaissable par sa paire de ventouses copulatrices et de lobes postérieurs pourvus de 2 longues et 3 plus courtes soies. La paire III est la plus longue, la IV est la plus courte et les paires I et II sont les plus robustes. Des ventouses coiffent les paires I, II et IV. Chez les femelles les pattes sont de longueur pourraient survivre jusqu'à presque 3 semaines (O.M. Radostits et al., 1994) (ce point sera développé dans le paragraphe survie et résistance).

Les conditions idéales de développement exigent une certaine humidité et des températures douces à fraîches. Par ailleurs, ces acariens sont sensibles à la dessiccation : quand les conditions climatiques sont défavorables, c'est-à-dire à la saison chaude (tonte de fin de printemps et été), les psoroptes peuvent cependant survivre à l'abri dans des zones protégées : les zones périnéales, inguinales et interdigitées, dans les fosses infra-orbitaires, les conduits auditifs, à la base des cornes, ou encore dans les replis du scrotum (O.M. Radostits et al., 1994 ; R. Wall *et al.*, 1999). Ces conditions détermineront ainsi le caractère saisonnier de cette maladie : la gale

psoroptique se manifestera principalement en automne et hiver, liée non seulement à l'augmentation d'activité des acariens, mais aussi au développement plus rapide des parasites sur des animaux en milieu clos et confiné (O.M. Radostits et al., 1994), alors qu'elle régressera spontanément en été, lorsque la population parasitaire est restreinte et occupe les refuges.

2.3.4. Dynamique d'une population de *P. ovis*

On observe une croissance exponentielle de la population de *Psoroptes ovis* sur son hôte. La phase de début est discrète, la population initiale est réduite : on parlera de phase de latence pour la période de 20 à 25 jours pendant laquelle les femelles adultes arrivées sur l'hôte pondent, puis le temps que les premières larves écloses se développent et que ces nouveaux adultes pondent à leur tour. Durant les 10 premiers jours on assiste même à une diminution de la population, avec la mort d'un certain nombre d'adultes du groupe de départ avant le développement des premiers oeufs. La structure des âges est stabilisée après 20 à 30 jours. La population commence alors à croître progressivement (+ 11 % par jour, la population est multipliée par deux tous les 6,3 jours) et atteint un pic près de 40 à 50 jours après l'infestation initiale. Jusqu'aux trois quarts du corps de l'animal peuvent alors être atteints à ce stade, à partir duquel deux issues sont possibles pour l'animal touché : soit il meurt, trop affaibli par la maladie, soit sa réponse immunitaire est suffisante pour affecter la fécondité et la survie des acariens et est responsable du déclin de la population. Les psoroptes, dispersés sur le corps de l'animal, ne survivent que dans les sites protégés, comme la fosse infra-orbitaire ou le conduit auditif. Le mouton se rétablit et la laine repousse. La population d'acariens peut alors spontanément disparaître ou bien l'animal pourra abriter de petites populations survivantes jusqu'à deux ans après l'épisode initial, pendant lesquels la parasitose reste asymptomatique.

Des variations considérables dans la chronologie rapportée ci-dessus peuvent évidemment être observées, suivant la réponse immunitaire de l'hôte, la pathogénicité des parasites, ou encore selon des facteurs environnementaux, comme les conditions de vie du mouton ou la longueur de la laine (R. Wall et al., 1999).

La pathogénicité des parasites serait en effet très variable selon les souches de psoroptes : dans un essai de R. Wall et al. (1999), elle a été quantifiée par les différentes durées nécessaires aux lignées pour générer des lésions de taille prédéterminée sur des animaux infestés expérimentalement. S'il est supposé que les lésions de taille plus importante sont liées directement à la présence d'un plus grand nombre de parasites, les différences de pathogénicité sont sans doute liées soit à une meilleure fécondité, soit à de meilleures qualités de survie.

Cet essai, par la mise au point d'un modèle de croissance d'une population de psoroptes, a permis d'évaluer à 52 % la mortalité minimum nécessaire par période de deux jours pour stopper la croissance de la population parasitaire.

2.3.5 Survie et résistance d'un parasite obligatoire

Même si *P. ovis* est un parasite obligatoire des mammifères, il peut survivre et rester infectieux pendant des périodes relativement longues en dehors de son hôte. La connaissance de cette survie libre est essentielle dans la compréhension de l'épidémiologie de la gale chez le mouton, puis dans le développement d'essais acaricides. En effet, la difficulté majeure rencontrée lors de tentative de contrôle de cette parasitose, en particulier avec des produits non rémanents, est la possibilité de ré-infestation ou d'infestation d'animaux sains par des acariens présents dans l'environnement. La probabilité d'infection de moutons sains est donc nettement influencée si la disponibilité de sérum augmente par ailleurs leur durée de survie : en l'absence de sérum ou d'eau, elle est en effet considérablement limitée (K.E. Smith et al., 1999).

Néanmoins, malgré une durée de survie potentiellement longue, l'acarien ne conservera son caractère infestant que pendant des durées qui restent très inférieures à celle de sa survie possible en dehors de l'hôte : même si l'on considère qu'il peut survivre jusqu'à une quarantaine de jours, il perdra son caractère infestant après deux semaines et les risques de ré-infestation seront alors minimes. On retiendra donc une période critique de survie de 12 à 16 jours, durée qui reste le plus fréquemment mentionnée dans la littérature scientifique.

Tous les éléments précédents contribuent à notre compréhension de la vie et de la survie de P. ovis aussi bien sur son hôte qu'en vie libre, les derniers paramètres étant d'importance fondamentale dans la connaissance de l'épidémiologie de la gale du mouton, et en particulier dans l'évaluation de la transmission de cet acarien et de la probabilité d'une contamination à partir de l'environnement. Tous ces paramètres sont à prendre en compte dans la mise en place d'un contrôle efficace de cette parasitose.

3 Principaux Aspects Epidémiologiques

Des informations les plus précises possibles concernant l'épidémiologie de cette maladie sont indispensables à la mise en place d'un traitement efficace, aussi bien selon la nature du produit à utiliser, que son mode, sa fréquence d'application et les mesures sanitaires à associer.

3.1 Epidémiologie descriptive

3.1.1 Une parasitose cosmopolite

La gale psoroptique a historiquement concerné la plupart des pays d'élevage ovin. Soumise à déclaration obligatoire et objet de campagnes successives d'éradication dans les pays où les intérêts de l'industrie lainière ou du cuir étaient mis en jeu, le fléau a nettement régressé, en particulier dans les pays industrialisés qui ont en effet pu déployer de larges moyens.

La gale psoroptique ovine a ainsi été éradiquée d'un certain nombre de pays, comme la Nouvelle Zélande, l'Australie (en 1884), le Canada (en 1924), la Scandinavie (en 1927), et les Etats-Unis (en 1973) mais elle est encore une maladie d'actualité dans nombre d'entre eux (D. Mites, 1993) : L'Europe, le Moyen Orient, l'Afrique et l'Amérique du sud y sont à l'heure actuelle encore confrontés (C. Laguerre, 2001). L'éradication n'est restée que temporaire en Hongrie, en 1965, puisque l'importation d'animaux galeux a réintroduit la maladie deux ans plus tard. La Grande Bretagne ne s'était, elle aussi, que pour un temps débarrassée de cette parasitose, de 1963 à 1973. Des moutons importés d'Irlande ont été identifiés comme responsable de la réintroduction de la gale sur le territoire anglais (D.J. O'Brien, 1999). Aujourd'hui encore, la gale psoroptique est donc une maladie cosmopolite.

3.1.2 Une maladie fréquente et d'actualité en France

Alors que la gale psoroptique ovine en France n'est plus soumise aux réglementations relatives aux MRC (Maladies Réputées Contagieuses) depuis 1995 (B. Losson, 2002b), on ne dispose plus de données précises et récentes sur l'incidence de cette parasitose sur le territoire français. Avant 1995, l'enregistrement des déclarations, théoriquement obligatoires, rendait ces informations d'actualité plus ou moins disponibles.

Cependant, les programmes de lutte locaux et les données répertoriées par certains groupements, GDS et coopératives, permettent d'évaluer grossièrement les zones d'infestation

préoccupantes aujourd'hui encore en France. Alors que le nombre de cheptels touchés est tout de même en forte régression par rapport à l'état des lieux il y a quelques dizaines d'années, les populations particulièrement touchées restent tous les troupeaux de plein air à

concentration importante et en contact avec des animaux d'origines très variées au cours de la transhumance. Ainsi, on parlera de cas d'actualité dans la zone pyrénéenne, en région Provence-Alpes-Côte-d'Azur, dans le nord du département Rhône-Alpes, et enfin en régions Centre et Poitou-Charentes.

3.1.3 Une maladie saisonnière

La gale psoroptique est une maladie hivernale, diagnostiquée d'avantage en automne et en hiver (de septembre à avril) (B. Losson, 2002b). Durant l'été, alors que les conditions de survie du parasite sont moins favorables (temps chaud et sec), la maladie entre dans une phase de latence durant laquelle la peau cicatrise, l'animal se rétablit et paraît à nouveau sain. Cette latence peut s'expliquer en partie par les pertes de population élevées durant la tonte, qui expose les acariens à un environnement moins adapté et améliore la condition et donc la résistance de l'hôte. On observe alors un repos parasitaire, face à un microclimat de la toison qui n'est plus favorable à la prolifération : les populations de *P. ovis* sont alors les plus restreintes. Il n'y a cependant pas de stade de diapause, et en été, des psoroptes peuvent être mis en évidence partout à la surface du corps, les proportions des différents stades étant très variables (D.S. Kettle, 1993), et la transmission reste largement possible durant ces phases d'accalmie. Les parasites survivent en particulier dans des zones anatomiques protégées déjà évoquées précédemment (Cf Cycle biologique de *P. ovis*).

L'apaisement ne durera cependant que jusqu'à l'hiver suivant. Au retour de conditions de survie et de développement plus favorables, c'est-à-dire à la rentrée des moutons en bergerie, dans une atmosphère confinée, humide et chaude, et où les contacts étroits permettent une colonisation aisée de nouveaux hôtes, on observe une recrudescence de la maladie. En hiver, le cycle est plus court : les femelles ovigères vivent moins longtemps mais produisent d'avantage d'œufs, ce qui contribue à la constitution d'une population hivernale nombreuse et au retour des lésions (D.S. Kettle, 1993). Les cas cliniques seront les plus sévères chez des animaux par ailleurs en mauvais état général, déjà affaiblis par des conditions d'hygiène médiocres ou une alimentation insuffisante.

3.1.4 Une parasitose très contagieuse

La gale psoroptique est une parasitose très contagieuse, qui se propage rapidement au sein des troupeaux : le cycle de *P. ovis* étant relativement court, la croissance de la population parasitaire est rapide sur son hôte. La transmission se fait le plus souvent par contact direct, facilitée par la promiscuité des animaux dans des troupeaux en général de gros effectif. Après l'introduction d'une population de psoroptes dans un cheptel, l'ensemble du troupeau peut être touché en quelques semaines : le taux de morbidité (nombre d'animaux malades par

rapport au nombre total d'animaux en contact avec le parasite) est très élevé.

3.2 Epidémiologie analytique

3.2.1 Les sources de *P. ovis* sont nombreuses

Les animaux porteurs asymptomatiques ou présentant des signes cliniques seront les principales sources de parasites. Ces porteurs asymptomatiques seront de véritables « bombes » à retardement s'ils sont introduits dans un élevage indemne. Soit ces animaux sont des porteurs latents en phase subclinique (ils vont alors développer la maladie), soit, après un épisode clinique, ils abritent des psoroptes dans certains refuges de la peau de l'animal (plis cutanés) déjà évoqués précédemment.

P. ovis peut également être présent dans l'environnement, qui présente une multitude de refuges pour l'acarien. Alors que de nombreux auteurs ont pu présenter des résultats très divergents concernant sa durée de survie en vie libre, on considèrera que le parasite peut rester infestant de 12 à 15 jours en dehors de son hôte (voir paragraphe « survie et résistance d'un parasite obligatoire»). Tous les supports inertes du milieu ayant été en contact avec les animaux peuvent donc jouer le rôle de sources secondaires : les clôtures, les murs, les brins de laine répandus sur les aires de parcours des moutons, les véhicules de transport... (L.J. Pangui, 1994).

En terme d'animaux porteurs, il ne faudra pas oublier les autres espèces pouvant héberger *P. ovis*, en particulier les bovins. Cependant, la relation entre les infestations ovines et bovines n'est pas claire. Selon les auteurs, deux espèces (ou sous espèces) se distingueraient plus ou moins par leur spécificité d'hôte (D.S Kettle, 1995).

3.2.2 Les modes d'infestation et de transmission au sein dutroupeau sont directs ou indirects

3.2.2.1 Transmission directe

Les animaux se contaminent le plus souvent par contact direct avec des animaux porteurs (O.M. Radostits et al., 1994 ; L.J. Pangui, 1994 ; B. Losson, 2002b). Les regroupements d'animaux d'origines différentes, lors de transhumance, de rassemblements commerciaux ou de transport, sont des occasions très propices à cette transmission.

L'introduction d'un nouvel animal dans un cheptel peut évidemment être le point de départ d'une flambée de gale. La Grande Bretagne et la Hongrie sont deux exemples de la réintroduction accidentelle de la maladie par l'importation de quelques animaux porteurs, après des campagnes d'éradication pourtant couronnées de succès.

Comme nous l'avons d'ores et déjà évoqué, l'hypothèse de la transmission inter

espèce reste controversée, certains auteurs évoquant des souches de *P. ovis* spécifiques aux ovins d'une part, aux bovins d'autre part.

3.2.2.2 Transmission indirecte

La contamination ou la transmission sont également possibles indirectement à partir d'objets qui ont été en contact avec les porteurs et donc souillés par des parasites (L.J. Pangui, 1994). Les bâtiments d'élevage (litière, enclos, murs...), tout le matériel en contact avec les animaux (matériel de tonte en particulier), tous les éléments du milieu extérieur, comme les clôtures, toutes les zones en contact avec des brins de laine souillés éparpillés par le vent (dissémination passive) (O.M. Radostits et al., 1994), les véhicules de transport, sont autant de possibilités de transmission de la gale psoroptique chez les ovins.

L'intermédiaire peut également être un être vivant mais non réceptif au parasite :

L'éleveur, le vétérinaire, mais aussi d'autres animaux comme le chien ou les oiseaux peuvent parfois véhiculer la maladie, d'un animal à l'autre ou d'un élevage à l'autre.

3.2.2.3 Conséquence :

Conduite à tenir On comprend ici l'importance de l'assainissement du milieu où seront entreposés des animaux ayant subi un traitement contre la gale, les risques de nouvelles contaminations à partir de l'environnement étant déterminants dans l'échec ou le succès du programme de lutte.

Il conviendra donc, d'une part de s'assurer que le milieu ne sera pas une nouvelle source de parasites, par désinfection ou logement dans des bâtiments indemnes, et d'autre part de traiter la totalité des animaux, même s'ils ne présentent pas de signes cliniques (portage asymptomatique). Selon O.M. Radostits et al. (1994), un vide sanitaire d'au moins une quinzaine de jours permettrait l'assainissement des locaux contaminés, compte tenu de la résistance de *P. ovis* en vie libre. La période de quarantaine doit en effet couvrir au moins la durée de survie (et du caractère infestant) du parasite en dehors de son hôte (12 à 16 jours).

3.2.3 Il existe des conditions favorisantes

Une forte densité d'animaux dans les bâtiments d'élevage, et ainsi la promiscuité entre animaux malades et sains favorise la transmission et donc la propagation rapide au sein du troupeau (L.J. Pangui, 1994). Toutes les occasions de rassemblements d'animaux (concours, foires, transhumance, achats, transports, clôture commune ou endommagée...) seront des conditions favorisantes du contact entre les animaux et donc de l'infestation.

De manière générale le manque d'hygiène des animaux et dans le milieu, la malnutrition et les maladies intercurrentes, seront des conditions fragilisantes pour les animaux, qui favoriseront le développement des acariens (L.J. Pangui, 1994). On rencontrera

les cas les plus sévères chez des animaux présentant déjà un mauvais état général, de mauvaises conditions d'entretien et en conséquence, une immunité déficiente.

3.3 Réceptivité et sensibilité

L'évolution de *P. ovis* ne peut se réaliser que sur un hôte réceptif et sensible, la réceptivité et la sensibilité de cet hôte dépendant de plusieurs facteurs.

3.3.1 Facteurs intrinsèques

3.3.1.1 La race

Les races à forte production lainière présenteraient des conditions de développement et de survie beaucoup plus favorables pour les acariens (humidité et température à la surface de la peau), la tonte mettant les parasites dans des conditions beaucoup plus défavorables.

Il a également été évoqué que les races à peau plus fine seraient plus sensibles à l'infestation. Cependant on considère qu'il n'y a pas de prédispositions particulières en fonction de la race (L.J. Pangui, 1994).

3.3.1.2 Le sexe

De même, aucune prédisposition liée au sexe n'est mise en évidence (L.J. Pangui, 1994).

3.3.1.3 L'âge

Les individus de tout âge peuvent être infectés par *P. ovis*. Il semble cependant que les adultes soient plus fréquemment touchés, les agneaux présentant une toison très courte défavorable au développement des parasites. On rencontre également par ailleurs des cas très sévères chez les jeunes (description des agneaux « léopards »).

3.3.2 Facteurs extrinsèques

3.3.2.1 La malnutrition

Une alimentation particulièrement déficiente en vitamine A et en sels minéraux favoriserait le développement des acariens sarcoptiformes sur les animaux (L.J. Pangui, 1994).

3.3.2.2 Les maladies intercurrentes

Les dysendocrinies et d'autres maladies cutanées, telles que la phtiriose et les dermatomycoses, peuvent accentuer les lésions de gale (L.J. Pangui, 1994).

3.3.2.3 Conditions d'élevage

Les animaux sont plus réceptifs et présenteront une expression plus sévère de la maladie dans des élevages mal entretenus (L.J. Pangui, 1994 ; O.M. Radostits et al., 1994). En effet, les souillures par l'urine et les fèces, la mauvaise hygiène cutanée, sont de véritables sources d'irritation pour la peau : Les animaux sont alors plus sensibles.

3.4 Epidémiologie synthétique

3.4.1 A l'échelle de l'individu

L'évolution de la maladie est continue (augmentation rapide du nombre de parasite) : après l'amorce des lésions, on est témoin d'une aggravation irréversible si les conditions restent favorables à la multiplication des acariens. Après un certain stade, la régression de la population parasitaire est spontanée lorsque les conditions de survie ne sont plus optimales (une peau lichénifiée gêne la nutrition, surpopulation...) et on observe le rétablissement de l'animal : La guérison peut cependant n'être qu'apparente car l'hébergement d'une population de parasites survivants peut conditionner une recrudescence de la maladie, en profitant d'un retour à des conditions favorables pour coloniser à nouveau le corps de l'animal.

En fonction de la résistance des animaux (immunité, conditions d'entretien, alimentation, hygiène) les expressions cliniques peuvent être très variées, et vont de l'infection asymptomatique, où la réaction inflammatoire ne sera pas suffisante pour engendrer des lésions, à la maladie grave, chez des moutons déjà affaiblis, où les lésions seront très étendues, jusqu'à généralisation et mort de l'animal.

3.4.2 A l'échelle du troupeau

Dans un troupeau atteint, de nombreux animaux sont affectés étant donnée la contagiosité de cette parasitose et la tendance des élevages ovins à la très grande promiscuité entre les animaux. Dans certains troupeaux, où les animaux sont plus résistants, la maladie évolue de façon très discrète, jusqu'à l'apparition d'un événement (en général plusieurs) favorisant et déclencheur de l'expression clinique. On assiste alors à une flambée de gale psoroptique dans le troupeau.

Ainsi, dans la plupart des cas, on observe une évolution sur un mode épizootique, soit après l'introduction d'un porteur, soit après l'évènement favorisant la résurgence de l'affection, jusqu'alors latente et asymptomatique.

Après la manifestation de la maladie dans un cheptel, des épisodes cliniques et de guérison apparente spontanée peuvent alors se succéder, au fil des années, des saisons, et de l'apparition de conditions plus ou moins favorables au développement de la population parasitaire toujours présente au sein du troupeau (climat, tonte, maladie intercurrente, carence alimentaire...).

Pathologie**4.1 Symptômes**

La période d'incubation de la gale psoroptique varie de deux à huit semaines (N. Sargison, 1995), selon la période de l'année, le cycle complet étant de 10 à 14 jours dans des conditions idéales et les premiers signes cliniques pouvant apparaître dès l'amorce de croissance de la population parasitaire.

De façon typique, dans un troupeau atteint, de nombreux animaux sont affectés et présentent des démangeaisons et une toison dépouillée : le prurit peut affecter plus de 90% des individus (N. Sargison, 1995). Certains peuvent être très amaigris et faibles, la mort est même constatée dans certains cas. Par ailleurs, dans d'autres troupeaux, la maladie évolue de façon très discrète, avec un faible niveau d'incidence et des lésions minimales. C'est le cas dans des troupeaux où les animaux sont très résistants grâce à une très bonne alimentation ou dans des conditions climatiques défavorables au développement des psoroptes, ou encore dans les élevages où un traitement a été mis en place mais pas de façon optimum (survie d'une petite population de parasites). Dans ces situations, la clinique est absente ou très fruste et la recherche des cas latents doit être attentive. (O.M. Radostits et al., 1994).

La phase précoce de la maladie est caractérisée par une population restreinte d'acariens et des lésions très discrètes. Au début de l'affection, les moutons sont nerveux, se frottent les épaules et les flancs contre différents objets, et présentent une toison souillée et des mouvements fréquents de la tête. A ce stade, il n'est pas possible de différencier cette maladie d'autres affections ectoparasitaires, comme des myiases ou des phtyrioses, ou même non parasitaire (tremblante). Certains animaux infestés sont même cliniquement tout à fait normaux, et peuvent alors aisément introduire le parasite au sein d'un troupeau indemne.

La toison paraît humide et la laine est décolorée par endroits à force de léchage. Chez les plus jeunes, on parlera d'« agneaux léopards » : les agneaux peuvent présenter, dès l'âge de huit jours (d'où la difficulté de traitement), des tâches blanches à divers endroits du corps, liées à des plages de décoloration de la laine par léchage (laine blanchie par la salive). (C. Brard et al., 1994)

Dans les cas plus avancés, le prurit s'intensifie, les lésions apparaissent : de larges portions de la toison commencent à tomber, la peau est à vif, souvent sanguinolente. Les croûtes caractéristiques, écailleuses et jaunâtres, ressemblent à des flocons de maïs et sont observées surtout à la périphérie des lésions. On retrouve des touffes de laine sur les clôtures suite au prurit, qui favorise l'apparition de plaies et d'abcès de surinfection. A ce stade, les animaux commencent à maigrir, on observe des crises épileptiformes. Les animaux

s'affaiblissent, deviennent cachectiques. L'état des animaux peut alors rapidement se dégrader vers la mort.

Tous les tableaux cliniques peuvent exister au sein d'un même troupeau, depuis l'animal cliniquement normal jusqu'au mouton atteint d'une gale généralisée, selon le statut immunitaire et de résistance de la victime.

4.2. Effet de la maladie sur le bien-être et le comportement des

Animaux Le développement des lésions de gale est associé à l'apparition d'un certain nombre de comportements anormaux, comme de l'agitation, des mouvements de frottement sur clôtures, des morsures des flancs, qui expliquent l'apparition de multiples éraflures sur l'ensemble du corps, en particulier les zones des lésions. Ces comportements s'accompagnent de la décoloration de certaines zones de la toison, de pertes de laine, qui concernent au départ des zones restreintes des épaules et des flancs, mais qui peuvent progresser et affecter une large partie du corps (M.J. Corke et D.M. Broom, 1999).

Le temps total consacré au pâturage ne semble pas significativement affecté par l'infestation. On note cependant une augmentation de la fréquence de pâture, expliquée par les multiples interruptions par les activités d'auto-traumatisme de l'animal : frottements, éraflures, morsures initiés par l'infestation et le prurit détournent le comportement normal des animaux atteints. Ces comportements d'automutilation sont observés exclusivement pendant la maladie, et le prurit peut persister jusqu'à 14 jours après l'application d'un premier traitement (M.J. Corke et D.M. Broom, 1999). Les pertes de laine peuvent être favorables à la victime des acariens dans la mesure où le parasite est exposé à des conditions de climat qui lui sont défavorables. Mais si les lésions et les parasites persistent, les pertes extensives de laine sont très préjudiciables à la survie du mouton et favorisent l'extension de la maladie aux autres animaux.

Des comportements réflexes de la bouche, caractérisés par des mordillements, le claquement des lèvres et accompagnés d'une protrusion de la langue, sont décrits. Cet état d'hyperesthésie et de réflexe de mordillement peut être associé ou non à des stimuli externes sensitifs comme le frottement des lésions (M.J. Corke et D.M. Broom, 1999 ; N. Sargison, 1995). L'observation de toutes ces réactions n'est cependant pas significative. On admettra par ailleurs que l'ensemble des comportements de stéréotypie parfois rencontré dans les cas de gale psoroptique est d'avantage un révélateur de la diminution du bien-être des animaux touchés qu'un élément du diagnostic de la parasitose (M.J. Corke et D.M. Broom, 1999).

Dans certains cas, des syndromes épileptiformes sont également observés (M.J. Corke et D.M. Broom, 1999) : les animaux tombent en position sternale ou latérale, en opisthotonos

par accès de 5 à 10 minutes (N. Sargison, 1995).

4.3 Lésions

Les lésions cutanées peuvent être observées sur toutes les parties du corps, et sont localisées aux zones particulièrement lainées (J. Kaufmann, 1996); l'atteinte des flancs, des épaules et du garrot semble cependant la plus caractéristique, et surtout la plus spectaculaire, lorsque les lésions sont très étendues (D. Mites, 1993). Les lésions débutantes sont de petites papules de quelques millimètres de diamètre (de 1 à 5-6 mm), d'aspect blanchâtre ou jaunâtre sur des zones érythémateuses, et laissant exsuder des sérosités qui agglomèrent les fibres de laine à proximité et qui, en se desséchant, constituent des croûtes jaunâtres (O.M. Radostits et al., 1994). En tombant, ces croûtes entraînent la chute de la laine. La toison paraît alors déguenillée, la laine s'arrachant facilement par touffes entières. Lorsque la maladie évolue et progresse, les exsudations séreuses augmentent et les lésions s'étendent. Elles couvrent les épaules le cou, le thorax, la région dorsolombaire et les flancs (N. Sargison, 1995). Les principaux dommages à la surface de la peau seront en réalité causés par les nombreux auto-traumatismes et morsures que l'animal peut alors s'infliger pour se soulager : le prurit est violent, l'animal se frotte à tous les supports solides disponibles (clôtures, abreuvoirs, arbres...), s'arrache la laine, ce qui a pour effet d'accélérer la chute de la toison et d'augmenter l'irritation de la peau, siège d'inflammation, de contusions, d'éraflures, jusqu'à des lésions de nécrose superficielle (D. Mites, 1993). De larges zones peuvent être dénudées et sur des lésions plus anciennes, la peau s'épaissit et se plisse, elle peut être excoriée, lichénifiée et est nettement plus susceptible aux infections secondaires (R. Wall et al., 1999 ; O.M. Radostits et al., 1994 ; D. Mites, 1993 ; N. Sargison, 1995). La toison peut renfermer un grand nombre d'éléments parasitaires, qui peuvent alors agglutiner les fibres en masse.

Les lésions histologiques sont similaires chez toutes les espèces et sont compatibles avec une pathogénie d'hypersensibilité, avec une prédominance des éosinophiles, des mastocytes et des lymphocytes parmi les cellules inflammatoires présentes en superficie du derme. L'œdème est souvent marqué et on observe une hyperplasie des glandes sébacées (D. Mites, 1993). On parlera donc de dermatite superficielle, péri-vasculaire, avec prédominance de réaction d'hyperplasie et exsudative. Les parasites sont présents aussi bien sur et sous la surface de « desquamation » (D. Mites, 1993).

Pathologie**4.1 Symptômes**

La période d'incubation de la gale psoroptique varie de deux à huit semaines (N. Sargison, 1995), selon la période de l'année, le cycle complet étant de 10 à 14 jours dans des conditions idéales et les premiers signes cliniques pouvant apparaître dès l'amorce de croissance de la population parasitaire.

De façon typique, dans un troupeau atteint, de nombreux animaux sont affectés et présentent des démangeaisons et une toison dépouillée : le prurit peut affecter plus de 90% des individus (N. Sargison, 1995). Certains peuvent être très amaigris et faibles, la mort est même constatée dans certains cas. Par ailleurs, dans d'autres troupeaux, la maladie évolue de façon très discrète, avec un faible niveau d'incidence et des lésions minimales. C'est le cas dans des troupeaux où les animaux sont très résistants grâce à une très bonne alimentation ou dans des conditions climatiques défavorables au développement des psoroptes, ou encore dans les élevages où un traitement a été mis en place mais pas de façon optimum (survie d'une petite population de parasites). Dans ces situations, la clinique est absente ou très fruste et la recherche des cas latents doit être attentive. (O.M. Radostits et al., 1994).

La phase précoce de la maladie est caractérisée par une population restreinte d'acariens et des lésions très discrètes. Au début de l'affection, les moutons sont nerveux, se frottent les épaules et les flancs contre différents objets, et présentent une toison souillée et des mouvements fréquents de la tête. A ce stade, il n'est pas possible de différencier cette maladie d'autres affections ectoparasitaires, comme des myiases ou des phtyrioses, ou même non parasitaire (tremblante). Certains animaux infestés sont même cliniquement tout à fait normaux, et peuvent alors aisément introduire le parasite au sein d'un troupeau indemne.

La toison paraît humide et la laine est décolorée par endroits à force de léchage. Chez les plus jeunes, on parlera d'« agneaux léopards » : les agneaux peuvent présenter, dès l'âge de huit jours (d'où la difficulté de traitement), des tâches blanches à divers endroits du corps, liées à des plages de décoloration de la laine par léchage (laine blanchie par la salive). (C. Brard et al., 1994)

Dans les cas plus avancés, le prurit s'intensifie, les lésions apparaissent : de larges portions de la toison commencent à tomber, la peau est à vif, souvent sanguinolente. Les croûtes caractéristiques, écailleuses et jaunâtres, ressemblent à des flocons de maïs et sont observées surtout à la périphérie des lésions. On retrouve des touffes de laine sur les clôtures suite au prurit, qui favorise l'apparition de plaies et d'abcès de surinfection. A ce stade, les animaux commencent à maigrir, on observe des crises épileptiformes. Les animaux

s'affaiblissent, deviennent cachectiques. L'état des animaux peut alors rapidement se dégrader vers la mort.

Tous les tableaux cliniques peuvent exister au sein d'un même troupeau, depuis l'animal cliniquement normal jusqu'au mouton atteint d'une gale généralisée, selon le statut immunitaire et de résistance de la victime.

4.2. Effet de la maladie sur le bien-être et le comportement des

Animaux Le développement des lésions de gale est associé à l'apparition d'un certain nombre de comportements anormaux, comme de l'agitation, des mouvements de frottement sur clôtures, des morsures des flancs, qui expliquent l'apparition de multiples éraflures sur l'ensemble du corps, en particulier les zones des lésions. Ces comportements s'accompagnent de la décoloration de certaines zones de la toison, de pertes de laine, qui concernent au départ des zones restreintes des épaules et des flancs, mais qui peuvent progresser et affecter une large partie du corps (M.J. Corke et D.M. Broom, 1999).

Le temps total consacré au pâturage ne semble pas significativement affecté par l'infestation. On note cependant une augmentation de la fréquence de pâture, expliquée par les multiples interruptions par les activités d'auto-traumatisme de l'animal : frottements, éraflures, morsures initiés par l'infestation et le prurit détournent le comportement normal des animaux atteints. Ces comportements d'automutilation sont observés exclusivement pendant la maladie, et le prurit peut persister jusqu'à 14 jours après l'application d'un premier traitement (M.J. Corke et D.M. Broom, 1999). Les pertes de laine peuvent être favorables à la victime des acariens dans la mesure où le parasite est exposé à des conditions de climat qui lui sont défavorables. Mais si les lésions et les parasites persistent, les pertes extensives de laine sont très préjudiciables à la survie du mouton et favorisent l'extension de la maladie aux autres animaux.

Des comportements réflexes de la bouche, caractérisés par des mordillements, le claquement des lèvres et accompagnés d'une protrusion de la langue, sont décrits. Cet état d'hyperesthésie et de réflexe de mordillement peut être associé ou non à des stimuli externes sensitifs comme le frottement des lésions (M.J. Corke et D.M. Broom, 1999 ; N. Sargison, 1995). L'observation de toutes ces réactions n'est cependant pas significative. On admettra par ailleurs que l'ensemble des comportements de stéréotypie parfois rencontré dans les cas de gale psoroptique est d'avantage un révélateur de la diminution du bien-être des animaux touchés qu'un élément du diagnostic de la parasitose (M.J. Corke et D.M. Broom, 1999).

Dans certains cas, des syndromes épileptiformes sont également observés (M.J. Corke et D.M. Broom, 1999) : les animaux tombent en position sternale ou latérale, en opisthotonos

4.4 Pathogénie

La pathogénie observée dans la gale psoroptique est la conséquence des actions traumatiques, irritatives, phlogogène, antigénique et favorisant les infections, des psoroptes sur la peau des animaux infestés.

Les psoroptes migrent à la surface de la peau avec une préférence pour les zones couvertes et protégées par les poils ou la laine. Les adultes ponctionnent l'épiderme pour en aspirer la lymphe nourrissante et créent ainsi, par ces traumatismes, une inflammation locale à l'origine de démangeaisons et de l'exsudation de sérosité qui, en s'accumulant, forment des croûtes en séchant (L.J. Pangui, 1994). Les parasites sont plus actifs en marge des lésions croûteuses, qui s'étendent donc en périphérie (O.M. Radostits et al., 1994). L'apparition des lésions cutanées n'est pas le résultat de l'activité proprement dite des acariens mais serait associée à une réaction d'hypersensibilité de type 1 (mécanisme des allergies) de l'hôte vis-à-vis d'antigènes de *P. ovis* (produits d'excrétion et de sécrétions parasites, comme la salive, les matières fécales qui sont riches en guanine) (R. Wall et al., 1999 ; M.J. Corke et D.M. Broom, 1999 ; B. Losson, 2002b ; D. Mites, 1993 ; P. Bourdeau, 1997 ; N. Sargison, 1995 ; C. Lewis, 1997). L'inflammation qui en résulte augmente la température et l'humidité locale, favorable aux parasites qui se nourrissent des exsudats produits sur place. Ainsi, les acariens ne peuvent s'établir et proliférer sans réaction inflammatoire de la part de l'hôte (B. Losson, 2002b). Le prurit constant résultant de cet état d'allergie interrompt les périodes de pâturage, des surinfections bactériennes ou des myiases contribuent par ailleurs à la dégradation de l'état de l'animal (D. Mites, 1993).

Le contact initial de l'hôte avec *P. ovis* est suivi d'une période de latence d'environ 15-20 jours. Si les acariens sont peu nombreux et n'induisent pas de réaction inflammatoire, la maladie ne peut pas se développer. Dans le cas contraire, la lésion s'installe et s'étend. Les parasites se retrouvent en périphérie, où l'exsudat séreux est abondant. Lorsque toute la surface de la peau de l'animal est touchée, la phase de régression s'enclenche et les populations parasites déclinent rapidement, parfois jusqu'à leur extinction. En revanche quelques survivants continuent à habiter certaines zones protégées et parfois envahissent à nouveau le corps de l'animal lorsque les conditions redeviennent favorables.

Le développement de l'affection s'accompagne de l'apparition d'anticorps spécifiques. Les titres sont directement proportionnels à l'étendue des lésions. Après traitement, la décroissance est très lente, sans doute en raison de la persistance des antigènes au sein de la toison (B. Losson, 2002b). Cette réponse immunitaire de type humorale serait ainsi

responsable d'une certaine résistance des animaux soumis à une seconde infestation une année après la première : Les lésions semblent moins étendues, la croissance de la population est ralentie (la phase subclinique est prolongée). Il convient cependant de tenir compte des modifications des caractéristiques cutanées pendant cette année d'intervalle (croissance des animaux) et après la première infestation, ces modifications pouvant influencer et gêner également l'alimentation des nouveaux parasites (P. Bates, 2000b).

La gale psoroptique est donc une dermatite de type allergique et les conséquences pathogéniques de l'infestation seront :

- **Le prurit** : Premier signe de la gale, le prurit est dû, d'une part à l'action irritative des parasites sur les terminaisons nerveuses cutanées, et d'autre part à la réaction d'hypersensibilité provoquée par les substances antigéniques libérées par les acariens. Sévère, le prurit est responsable d'agitation et de comportements anormaux, de réduction de gain de poids chez les animaux en croissance.

- *L'altération cutanée et la perte de laine*: dues au grattage et aux morsures des animaux eux-mêmes à cause du prurit, mais aussi à la macération résultant de l'exsudation.

- *La favorisation des surinfections bactériennes* : La peau altérée devient perméable aux germes résidents ou accidentels entrant en contact avec la peau, tandis que la macération tégumentaire crée un milieu propice à la prolifération de divers germes.

- *Une adénite* : concernant les nœuds lymphatiques drainant les zones les plus lésées (L.J. Pangui, 1994).

4.5 Diagnostic

L'établissement d'un diagnostic précis avec l'identification du parasite est essentiel, d'une part afin de pouvoir envisager une conduite à tenir adaptée, mais d'autre part afin que l'éleveur puisse être certain de l'origine de l'affection qui touche son troupeau, et s'implique pleinement dans un traitement souvent contraignant. La démarche diagnostique doit être rigoureuse et fondée sur la combinaison de l'observation des signes cliniques et de l'isolement de l'agent à proximité des lésions (C. Lewis, 1997).

4.5.1. Critères cliniques et épidémiologiques

L'examen du comportement des animaux est la première étape d'une suspicion clinique : en phase de début, lorsque les lésions sont encore très discrètes, on peut confondre la gale psoroptique avec une atteinte par des poux ou des agents de myiases. Ensuite, la laine tombe et les croûtes typiques sont faciles à observer. Prurit, pertes de laines, lésions croûteuses et exsudatives, papules et croûtes jaunâtres sont alors autant de signes évocateurs de gale psoroptique chez le mouton. Chez les plus jeunes, les « agneaux léopards » devront permettre de suspecter la parasitose (B. Losson, 2002b).

Certains préconisent de faire courir les brebis afin de repérer les animaux qui se grattent le plus et de sélectionner les moutons qui subiront un examen plus approfondi (recherche des lésions à la surface de la peau). Les prélèvements seront réalisés chez ces derniers, au niveau des zones périphériques des lésions. En

observant bien les animaux, surtout si l'attaque de gale est récente, un praticien expérimenté peut repérer le parasite à l'œil nu en écartant les mèches de laine (B. Losson, 2002b).

La stimulation mécanique manuelle des zones touchées peut entraîner un mouvement réflexe caractéristique des lèvres (« rire du mouton » ou encore dénommé « nibble reflex »

Chez les anglais, littéralement « réflexe de grignotage ») et dans certains cas une crise d'épilepsie. Cependant ces observations ne constitueront pas des éléments spécifiques suffisant au diagnostic.

Dans les cas où la clinique est absente ou très fruste, la recherche des cas latents peut être facilitée en plaçant les animaux dans un espace confiné où les parasites retrouveront des conditions d'activité plus favorables, permettant ainsi l'apparition de cas cliniques de démangeaisons (O.M. Radostits et al., 1994). Ces animaux devront être alors examinés individuellement, à la recherche de papules et de croûtes à la surface de la peau. Une attention spéciale devra également être portée aux conduits auditifs, à la base des cornes, aux fosses infra orbitaires, aux zones périnéale et scrotale (O.M. Radostits et al., 1994).

On peut associer à l'observation des lésions des constats épidémiologiques : grande contagiosité, cas cliniques plutôt en saison hivernale lorsque les moutons sont en bergerie et régression spontanée en été, introduction d'un nouvel animal ou contact lors d'un rassemblement.

4.5.2 Examens de laboratoire

4.5.2.1 Identification du parasite par examen du produit de raclage

Le diagnostic de certitude passe nécessairement par la mise en évidence du parasite. La recherche des acariens se fait sur un prélèvement par raclage cutané (à l'aide d'un bistouri à lame mousse ou d'une curette de Volkmann) réalisé à la périphérie des lésions exsudatives, et non aux endroits délainés, très croûteux et hyperkératosiques. Il convient de repérer des lésions récentes, éventuellement à des endroits où l'on provoque le phénomène de grattage, et de racler au niveau d'un pli de peau avec l'instrument jusqu'à la rosée sanguine (afin de pouvoir rechercher toutes les ectoparasites envisagés lors du diagnostic différentiel) (J-M. Gourreau et R. Chermette, 1997). Des échantillons doivent être prélevés au niveau de plusieurs sites. Certains manipulateurs préféreront appliquer préalablement un peu d'huile de paraffine à la surface de la peau avant de collecter le produit, directement sur les lames destinées à l'observation (N. Sargison, 1995). Le produit de raclage doit être examiné le plus rapidement possible après la collecte. Si l'expédition vers le laboratoire est nécessaire, le prélèvement doit être accompagné d'un morceau d'ouate humidifié. Lors de l'examen, l'échantillon peut être soumis à un réchauffement modéré (dans les mains ou sous une lampe) pour augmenter l'activité des acariens éventuellement présents (B. Losson, 2002a; B. Losson, 1997). Le prélèvement est alors examiné à la loupe binoculaire (observation globale de prélèvements de taille plus importante) ou au microscope entre lame et lamelle avec des objectifs X10 à X40, après avoir ajouté une goutte d'eau ou d'huile de paraffine qui permet de repérer les parasites en mouvement. Les acariens peuvent être récoltés pour être examinés plus en détail et identifiés. La définition du genre est en général aisée. Le produit de raclage peut également être éclairci dans une solution aqueuse de KOH à 10% ou de lactophénol.

Cela facilite l'examen, mais ne permet pas d'évaluer la viabilité des parasites, ce qui est important lors du suivi de l'efficacité d'une thérapeutique (B. Losson, 2002b). Les adultes de *P. ovis* mesurent de 0,5

à 0,6 mm et sont en particulier caractériser par le présence de pédicules triarticulés portant des ventouses en forme d'entonnoir sur la première et le seconde paire de membres (N. Sargison, 1995).



**Figure 09 : Aperçu au microscope électronique à balayage
de Psoroptes ovis (d'après P. Bates, 2000b)**

Un diagnostic négatif ne permet en aucun cas de conclure, les prélèvements et les observations devant être multipliés. La qualité et la localisation du prélèvement peuvent tout simplement être à l'origine de l'échec de la recherche. Il semble en effet plus difficile de mettre en évidence les parasites dans les cas associés à une forte réaction d'hypersensibilité cutanée. Une recherche positive, surtout si elle est orientée et étayée par des arguments cliniques et épidémiologiques, permet d'établir l'étiologie de l'affection. Cependant, la mise en évidence du parasite ne doit pas écarter la possibilité de la présence d'un autre agent. Il n'est en effet pas rare que plusieurs agents de gale soient associés (P. Bourdeau, 1997). Il ne faut donc pas hésiter à confirmer le résultat par de nouveaux examens sur le même animal ou sur d'autres animaux malades.

4.5.2.2. Tests sérologiques

Le diagnostic d'une infestation de *P. ovis* est ainsi traditionnellement basé sur l'observation clinique et la détection microscopique des acariens.

Nous avons cependant constaté que les symptômes cliniques ne sont que peu caractéristiques et que de nombreuses autres affections doivent être considérées dans le diagnostic différentiel.

Par ailleurs, l'examen microscopique des produits de raclage cutané ne présente qu'une sensibilité faible (18 à 67 % selon la sévérité et l'extension des signes cliniques) et il convient de répéter le test afin d'en assurer le résultat. Ces méthodes classiques peuvent ainsi paraître insatisfaisantes.

De plus, alors que les épisodes cliniques de gale sont observés le plus souvent au cours de l'hiver, les infestations se font beaucoup plus discrètes durant les mois d'été, lorsque les conditions sont moins favorables au développement, que les populations peu nombreuses se réfugient dans des sites anatomiques plus inaccessibles. Ces formes subcliniques de galepsoroptique peuvent alors jouer un rôle important dans l'épidémiologie de la parasitose et passent souvent inaperçues. Il semblerait ainsi intéressant de disposer de techniques diagnostiques plus fines : alors que des anticorps sériques spécifiques dirigés contre des extraits de psoroptes ont été mis en évidence, des tests ELISA pour la détection de ces anticorps ont été mis au point.

L'étude menée par H. Ochs et al. (2001) a permis d'évaluer la valeur diagnostique et l'intérêt d'une telle technique. Le test ELISA semble présenter une grande spécificité diagnostique, dans des troupeaux qui présentent souvent simultanément plusieurs affections parasitaires, bactériennes et fongiques entrant dans le diagnostic différentiel de la gale. Il existe cependant des réactions croisées chez des animaux présentant des infestations à *Chorioptes* bovis, mais aucune réaction croisée n'a été observée avec des sérums issus de moutons infestés par des poux, des tiques et des mélophages. Les résultats de l'ELISA doivent donc être interprétés avec prudence dans des régions où la fréquence des infestations chorioptiques est élevée (H. Ochs et al., 2001). On ne dispose par ailleurs pas de données concernant d'éventuelles réactions croisées lors d'infestations sarcoptiques.

La sensibilité moyenne du test ELISA est élevée : 93,7 % (18 à 67 % pour la technique microscopique). Elle a été déterminée avec des sérums de moutons cliniquement atteints et originaires de troupeaux où des psoroptes vivants ont été observés. Il semble par ailleurs qu'il y ait une corrélation entre les titres en anticorps relevés et la progression des symptômes chez les animaux infestés. Par ailleurs, des niveaux détectables d'anticorps spécifiques chez des animaux infestés expérimentalement ont pu être mis en évidence deux semaines avant que les signes cliniques ne soient manifestes, et des moutons cliniquement sains peuvent présenter des titres en anticorps élevés, ce qui témoigne alors de l'existence d'infestations asymptomatiques. Ce test permet donc d'établir un diagnostic plus précoce et plus sensible.

En revanche, la réponse en anticorps chez des animaux traités décline lentement et de façon continue mais persiste également pendant plusieurs semaines après la disparition des signes cliniques. Ce phénomène devra être pris en compte dans les études séro-épidémiologiques et les valeurs être interprétées avec prudence (H. Ochs et al., 2001).

Ainsi, l'ELISA peut-elle être une méthode pratique et plus sensible pour un diagnostic de routine de gale psoroptique dans des troupeaux avec présomption de signes cliniques. Au sein

d'un même troupeau, elle peut être réalisée sur des échantillons d'animaux issus de différents lots : dans les lots où les signes cliniques évoquent déjà la gale, elle permettra d'établir un diagnostic de certitude, dans les lots où aucun signe n'est enregistré, elle peut permettre de faire un diagnostic précoce ou de révéler des atteintes asymptomatiques. La totalité des animaux des lots positifs ou ayant été en contact avec le même milieu devra, quoiqu'il en soit, être traitée. Il peut également être intéressant d'utiliser cette technique dans des études séro-épidémiologiques prospectives ou dans des programmes de surveillance et de lutte mais les valeurs devront toujours être interprétées avec prudence, en considérant les éventuelles réactions croisées et la prolongation de la réponse après guérison clinique (H.Ochs et al., 2001).

La méthode d'immunoblot est également une méthode sérologique qui peut être intéressante dans le diagnostic précoce et différentiel de la gale (R. Grogono-Thomas et al., 1999).

Ces méthodes diagnostiques ne sont cependant pas disponibles en France à l'heure actuelle.

4.5.3 Diagnostic thérapeutique

Dans un second temps et dans les cas graves, on peut faire appel à un diagnostic thérapeutique, surtout si la suspicion est étayée par de nombreux arguments en faveur de cette affection, bien que l'on n'en ait pas la preuve absolue (B. Losson, 1997). Cependant, les traitements antiparasitaires n'étant pas spécifiques d'une affection, le succès du traitement mis en place ne sera pas une réelle confirmation de l'hypothèse diagnostique.

4.5.4 Diagnostic différentiel

Il conviendra d'envisager le diagnostic différentiel avec toutes les maladies pouvant présenter du prurit, des pertes de laine, des lésions de dermatites exsudatives et croûteuses et des modifications comportementales. Le diagnostic de plusieurs maladies infectieuses et parasitaires, ainsi que certaines réactions allergiques ou de photosensibilisation devra être écarté.

La gale psoroptique devra en premier lieu être consciencieusement différenciée des autres infestations ectoparasitaires, autres gales et acarieuses ainsi que les affections dues aux insectes. Généralement la distinction est facile, le différentiel étant basé sur l'observation de la répartition et de l'apparence des lésions, puis sur la mise en évidence des agents parasitaires responsables.

Parmi les gales et autres acarieuses :

Les autres gales (sarcoptique et chorioptique) seront des éléments essentiels du diagnostic différentiel, les lésions cutanées (peau indurée et croûteuse) pouvant être très

proches macroscopiquement des lésions de gale psoroptique. L'identification des acariens sera donc l'argument essentiel du diagnostic différentiel.

La gale sarcoptique ou gale du museau à *Sarcoptes scabiei* (J. Brugère-Picoux, 1994 ; N. Sargison, 1995) : les lésions sont localisées aux zones dépourvues de laine, principalement à la tête, autour des yeux et au niveau des oreilles puis sur les pattes. Les acariens creusent des galeries dans les couches superficielles de l'épiderme, à l'origine d'un prurit intense. Les lésions cutanées exsudatives qui en résultent se recouvrent d'une croûte brunâtre (d'où la dénomination de « noir du museau »), et s'accompagnent d'hyperkératose et d'alopecie exacerbées par les excoriations auto infligées.

La gale chorioptique ou gale des pattes à *Chorioptes bovis* (J. Brugère-Picoux, 1994) : elle est essentiellement localisée aux pâturons, sous la forme d'une dermatite exsudative. La peau s'épaissit et devient plissée. Les lésions peuvent s'étendre à tous les membres et à la région inguinale, entraînant une chute de laine. L'atteinte du scrotum est fréquente chez le mâle et peut entraîner une stérilité. Cette affection est beaucoup moins contagieuse que les autres gales et circule souvent à bas bruit dans un troupeau. Elle reste rare.

La trombiculose (J. Brugère-Picoux, 1994 ; N. Sargison, 1995) : les larves de *Trombicula autumnalis* sont responsables d'un érythème automnal. L'irritation est le plus souvent localisée aux membres et à la face (zones en contact avec le sol et les herbes), mais peut affecter l'ensemble du corps, responsable d'excoriation et de pertes de laine. On peut aisément observer les parasites, petites taches orange de 0,2 à 0,4 mm de long.

La psorergatose à *Psorergates ovis* (N. Sargison, 1995) : ces acariens présentent des pièces buccales acérées qui leur permettent de pénétrer à la surface de la peau du tronc, causant là aussi un prurit sévère : la peau est squameuse et hyperkératosée. Les frottements incessants sont à l'origine d'excoriation et de pertes de laine. Cette affection n'est cependant pas rencontrée en France, elle n'est présente qu'en Australie, en Amérique et en Afrique.

Les infestations par les tiques : les tiques se localisent aux parties délainées du corps et ne pénètrent généralement pas la toison. Les moutons présentent du prurit, de l'anémie, parfois des retards de croissance si les individus sont jeunes. Les parasites sont visibles à l'oeil nu. (C. Brard et al., 1994, N. Sargison, 1995)

Parmi les affections dues aux insectes :

Les phtirioses (N. Sargison, 1995) : depuis l'interruption des programmes de balnéations systématiques et obligatoires, on a pu observer une augmentation nette de l'incidence des phtirioses. Les principaux agents rencontrés sont *Bovicola ovis*, parmi les Mallophages (poux broyeur), et *Linognathus pedalis* parmi les Anoploures (poux piqueurs).

L'infestation par *Linognathus pedalis* est limitée aux zones sans laine des membres. Une charge élevée en parasites peut être responsable d'une anémie et de débilitation. Les poux broyeur sont plus communément mis en évidence. Ils colonisent les zones couvertes de laine du dos et des flancs et se nourrissent de débris cutanés. Même de petites populations de poux broyeur peuvent alors causer un prurit intense et la morbidité dans un lot peut atteindre près de 100%, les animaux de tous âges étant affectés. Les individus atteints présentent donc des démangeaisons, du squamosis et des dépilations apparaissent suite à l'usure et à la cassure des poils. Comme dans le cas de *P. ovis*, le cycle de développement complet du parasite se déroule sur l'hôte (14 à 21 jours) ; la transmission se faisant également essentiellement par contact direct, l'incidence est plus forte pendant les saisons froides où les animaux sont confinés et les populations parasitaires plus nombreuses dans une toison d'hiver plus longue. L'observation des colonies de poux permettra d'établir le diagnostic de certitude.

B. ovis est donc un élément important du diagnostic différentiel de la gale psoroptique puisque les deux parasitoses apparaissent chez des animaux non baignés, pendant les mois d'automne et d'hiver, et sont toutes deux responsables d'un prurit intense. Les zones d'alopécie sont cependant plus extensives dans le cas de la gale, où les lésions restent beaucoup plus caractéristiques. La confirmation du diagnostic de phtiriose est basée sur l'identification des poux. De type broyeur ou piqueur, toutes les espèces de poux sont visibles à l'œil nu mais leur identification précise nécessite généralement un examen microscopique.

La mélophagose à *Melophagus ovinus* ou « faux poux du mouton » : elle se traduit par des démangeaisons, une irritation cutanée et parfois des retards de croissance suite à l'inconfort des animaux. Cette parasitose est observée plutôt au printemps et en été. En écartant des mèches de laine, les parasites sont visibles à l'œil nu : on peut aisément observer les adultes et les pupes, en particulier en région du cou, des épaules, et sur la ligne du dos.

(C. Brard et al., 1994)

Les myiases : les animaux atteints de myiases peuvent présenter un prurit localisé.

Attirées par les souillures de la toison (région postérieure et jarrets maculés par les excréments, l'urine, le liquide amniotique et les lochies) et les plaies, les mouches pondent et les larves nées de l'éclosion se développent, provoquant de larges plaies au dessus desquelles la laine est grisâtre et poisseuse. En écartant la laine dans ces zones, on observe les asticots (C. Brard et al., 1994). Contrairement aux gales, ces parasitoses sont observées durant la belle saison.

Un schéma décisionnel du diagnostic différentiel des principales parasitoses externes ovines est proposé en annexe I.

Parmi les maladies infectieuses :

La dermatophilose (O.M. Radostits et al., 1994 ; N. Sargison, 1995 ; C. Brard et al., 1994 ; L. Rehby, 1994): il s'agit d'une affection commune et grave, causée par une bactérie de la famille des Dermatophilaceae (ordre des Actinomycetales et sous-ordre des Micrococcineae) : *Dermatophilus congolensis* (J.P. Euzéby, 2000). Parasite de l'épiderme fragilisé des mammifères *Dermatophilus congolensis* est à l'origine d'une dermite exsudative, parfois sévère, accompagnée de la formation de croûtes constituées à partir d'un exsudat séreux et responsables d'une coloration jaune de la laine.

Chez les ovins, deux formes cliniques prédominent : une forme se traduisant par des lésions siégeant sur les parties laineuses ("lumpy wool disease") et caractérisée par des croûtes diminuant la valeur marchande de la toison. La santé des animaux est peu altérée sauf si les lésions couvrent une vaste surface. Chez les agneaux, l'infection peut conduire à la mort. Une autre forme est caractérisée par de petites croûtes apparaissant sur les membres ("strawberry footrot"), augmentant de surface puis devenant verruqueuses (J.P. Euzéby, 2000).

Les croûtes formées par l'accumulation de l'exsudat humide sont aussi compactes que celle de la gale. Elles agglutinent les poils entre eux et peuvent être responsables de chute de laine et de l'apparition de zones alopeciques. Alors que les lésions peuvent paraître très similaires, la maladie se différencie de la gale psoroptique par la répartition des lésions, le degré moindre de formation des croûtes et l'absence de prurit (sauf dans les cas les plus sévères). La peau reste par ailleurs souple et non indurée, même sous les croûtes. La coloration jaune et indélébile de la laine est par ailleurs assez caractéristique. Le diagnostic de dermatophilose est confirmé par recherche directe de la bactérie sur des échantillons de croûtes récoltés au niveau de lésions typiques et circonscrites, après broyage et coloration, ou éventuellement par culture et identification de l'actinomycète à partir de prélèvements de laine jaune et de croûtes.

La tremblante (J.P. Ganière, 2000) : appartenant au groupe des maladies dégénératives du système nerveux central dues à un « agent transmissible non conventionnel » dénommé prion, la tremblante des petits ruminants, à l'origine de troubles nerveux, peut se manifester par une forme prurigineuse : le prurit, modéré au début, et débutant à la tête et à la région dorsolombaire, s'intensifie peu à peu et s'étend à l'ensemble du corps. L'animal se gratte furieusement le dos et l'arrière train contre les mangeoires et les clôtures. La toison est très délabrée, la laine devient rêche et ébouriffée, puis est arrachée par plaques. L'issue est fatale et l'animal présente généralement d'autres troubles nerveux et locomoteurs caractéristiques

(hyperexcitabilité, démarche ébrieuse, chutes au sol...). Le « rire » du mouton est là aussi observé lors de stimuli tactiles. Cette affection est plus rare : même si dans certaines régions d'élevage la tremblante peut concerner parfois une grande partie du troupeau, cet état ne sera observé que chez un petit nombre d'animaux simultanément ou ponctuellement dans un lot.

Les teignes ovines (N. Sargison, 1995): elles sont de plus en plus fréquentes et semblent être à l'origine transmise par les bovins. Les lésions siègent essentiellement au niveau de la face, des oreilles et des flancs : rondes à ovales, bien délimitées, grisâtres, en légère surélévation, elle peuvent parfois s'accompagner d'érythème, d'exsudation et de formations croûteuses et se développer sur l'ensemble du corps. La contagion peut être rapide.

Les teignes ne causent cependant que très rarement du prurit et les prélèvements permettent de mettre en évidence des poils teigneux ou éventuellement de réaliser des cultures (la présence de nombreux contaminants fongiques peut cependant rendre très difficile et empêcher l'isolement des dermatophytes).

Mais aussi :

La photosensibilisation (N. Sargison, 1995; L. Rehby, 1994): le phénomène de photosensibilisation est une conséquence de la présence de substances photo-dynamisantes au niveau de la peau, qui, en présence de soleil, provoquent des dermatites sévères. Il peut être primaire, par introduction d'un pigment photodynamique dans la circulation sanguine, alimentaire par exemple (ingestion de Millepertuis ou de Sarrazin), ou secondaire à un processus hépatotoxique. La photosensibilisation se manifeste par des troubles rapides, comme de l'œdème des oreilles, de la face du dos, des pattes, du scrotum et du périnée (où la peau est fine). Les tuméfactions sont sévères, le prurit est permanent et intense. L'œdème est alors suivi de suintement de sérosités, qui, en séchant, forment des croûtes jaunâtres. Dans la plupart des cas, les signes cliniques sont restreints à des zones non pigmentées et dépourvues de laine, sur la tête ou les membres, et ne peuvent donc pas être confondus avec des lésions de gale psoroptique.

Les réactions allergiques : elles peuvent, elles aussi, être responsables de l'apparition de dermatites prurigineuses, lésions qui devront être différenciées de celles de la gale psoroptique. Ces réactions ne concernent par ailleurs que des cas isolés.

La coccidiose : Chez les agneaux d'aspect « léopard », il ne faudra pas oublier de faire le différentiel avec la coccidiose : en effet, ces mêmes taches peuvent être observées sur les flancs d'agneaux atteints de coccidiose, par succotement de la laine suite à des épisodes de coliques. Dans ce dernier cas, les taches sont cependant moins nombreuses et bien localisées au niveau des flancs. La coccidiose ne touche par ailleurs que les jeunes et est généralement

associée à des diarrhées.

4.6 Pronostic

Le pronostic médical est grave, avec affaiblissement d'une grande partie des animaux atteints et parfois de la mortalité. Il faut mettre en place une thérapeutique et une prophylaxie rigoureuses sous peine de « blanchir » les animaux et non d'éradiquer définitivement la parasitose du troupeau.

Economiquement, le pronostic est par ailleurs très grave à l'échelle de l'élevage : pertes de croissance, diminution de lactation, avortements éventuels, mortalité par complication septique des plaies de grattage, saisie des carcasses, dévalorisation des peaux en mégisserie, pertes de production de laine, sans oublier le coût des traitements et de la prophylaxie à mettre en place (C. Brard et al., 1994).

Compte tenu de la gravité du pronostic, des mesures thérapeutiques doivent donc être mises en place aussi vite que possible afin d'enrayer le phénomène et de limiter les pertes.

5. Traitement et prophylaxie

Face à un diagnostic de gale psoroptique dans un troupeau, il est donc déterminant de mettre en place le plus précocement possible un traitement adapté. A l'heure actuelle on dispose d'un grand nombre de spécialités acaricides, aux modes d'action, aux formulations et modalités d'applications variés. La réussite d'un traitement dépendra évidemment de l'efficacité du principe actif contre *P. ovis* (mode d'action, métabolisme..), et devra tenir compte de la biologie et du mode de vie du parasite. Il faudra également considérer, d'une part, l'épidémiologie de la maladie et la résistance en dehors de l'hôte pour déterminer le nombre d'applications en fonction de la rémanence du produit, et d'autre part les exigences du mode de vie du mouton et des pratiques d'élevage, afin de pouvoir envisager une méthode d'application pratique et la moins contraignante possible pour l'éleveur. Il ne faudra pas oublier d'envisager la toxicité éventuelle du produit pour les animaux, l'environnement et les manipulateurs.

5.1 Des exigences relatives au mode de vie du mouton et aux caractéristiques de sa toison

La conception et l'utilisation des antiparasitaires externes doivent tenir compte des caractéristiques de la toison et du mode de vie du mouton.

5.1.1. Une toison riche en suint pour des produits lipophiles (M. Frank, 1988)

La toison du mouton est caractérisée par une enveloppe de suint composée essentiellement d'acides gras. Ce caractère lipophile déterminera l'affinité de la toison pour certains produits. La présence du suint à la surface de la peau et l'épaisseur de laine assurent ainsi une bonne rétention des produits chimiques liposolubles appliqués directement sur la

toison et on observe une bonne imprégnation de la surface en antiparasitaire ainsi qu'un allongement de la période de protection. En conséquence, il sera même préférable d'attendre une production de suint et de laine suffisante, pour une imprégnation optimale. Il est donc contre-indiqué de traiter les animaux dans un délai bref après la tonte. L'imprégnation maximale sera obtenue 6 à 8 semaines après la tonte. La lipophilie de nombreux produits est ainsi mise à profit dans les formes galéniques à application externes : les bains et les douches, mais aussi les « pour on » de surface ou les sprays.

En terme d'application, il est ainsi important de tenir compte du type de préparation antiparasitaire :

► Les produits très lipophiles qui se fixent sélectivement dans la toison : lorsqu'ils sont utilisés en bain ou en douche, on observe un appauvrissement rapide de la solution du bain en principe actif au fur et à mesure du passage des animaux. Il faudra alors veiller à compenser la perte progressive de produit en ajoutant des émulsions plus concentrées que la préparation initiale.

► Les produits hydrosolubles et peu lipophiles, qui ne se fixent pas sélectivement dans la toison : la concentration du bain en principe actif ne diminue pas au fil des passages, en revanche la pluie pourra limiter l'activité du produit.

5.1.2 Une vie en troupeau et des effectifs élevés (M. Frank, 1988)

Les contacts étroits au sein du troupeau, les rassemblements d'animaux d'origines diverses lors de la transhumance, de transport ou d'allotement favorisent la contagion et la dissémination rapide au sein du groupe. Lors des chantiers d'application d'antiparasitaire, il est donc indispensable de traiter la totalité de l'effectif, puis d'éviter tout contact avec des cheptels non traités si les programmes de lutte ne sont pas collectifs. Un seul individu non traité ou mal traité suffit à assurer la pérennité de la maladie dans un troupeau.

Alors que l'élevage ovin est de plus en plus caractérisé par des effectifs de troupeau très élevés, il faudra par ailleurs, pour envisager le traitement d'un très grand nombre d'animaux, choisir une technique d'application rationnelle, commode et relativement rapide, mais dont les coûts restent abordables pour l'éleveur.

En fonction des types de production, il faudra également tenir compte des délais d'attente.

Enfin, la cohabitation dans un troupeau d'animaux de classes d'âges variées oblige à veiller, d'une part à la tolérance de tous les individus au principe actif et si besoin à l'adaptation des posologies, d'autre part à l'application correcte des préparations à l'ensemble des animaux malgré des tailles et des conformations variées.

5.2 Des principes actifs nombreux et des techniques d'application variées

5.2.1 Quelques traitements au fil de l'histoire

Les éleveurs de moutons tentent depuis plusieurs siècles d'éradiquer les gales et ont dû redoubler d'ingéniosité au fil des échecs. En l'an 180 avant JC, on badigeonnait les brebis d'un mélange d'huile d'olive, de décoction de lupin et de lie de vin (C. Laguerre, 2002). Au XIX^{ème} siècle, des traitements à base de soufre ont été mis au point, sans succès, contre la gale ovine (D.J. O'Brien, 1999).

Des principes actifs variés ont été appliqués en douche, friction ou balnéation : le mercure, l'hellébore, la térébenthine, ou encore le soufre, la nicotine ou l'arsenic, sont autant de substances qui ont pu s'avérer efficaces contre les gales. Agressifs, ces traitements étaient cependant responsable de l'endommagement important des toisons et d'effets secondaires sur les animaux traités (amaigrissement) (D.J. O'Brien, 1999). Les principes actifs majeurs, encore utilisés pour la plupart à l'heure actuelle, ont été commercialisés seulement au milieu du XX^{ème} siècle : les organochlorés (interdits depuis quelques années chez les animaux de rente), les organophosphorés, les pyréthrinoïdes. Les molécules à usage systémique et endectocides ont révolutionné le monde des antiparasitaires au début des années 80 avec l'apparition de l'ivermectine, première née commercialisée de la classe des lactones macrocycliques.

5.2.2 Caractéristiques de l'antiparasitaire idéal

► **Efficacité** : la substance antiparasitaire doit être efficace contre *P. ovis*. Elle doit provoquer une mortalité suffisante au sein de la population parasitaire pour enrayer son développement, jusqu'à l'assainissement de la toison. Aucun parasite vivant ne doit pouvoir être retrouvé à la surface du corps de l'animal traité. En terme d'efficacité, la distribution de principe actif doit être maximale afin de pouvoir atteindre les acariens dans tous les refuges anatomiques, tels que les oreilles, les fosses infra orbitaires, les plis vulvaires ou périnéaux. Si le produit ne peut diffuser jusqu'à ces refuges, les quelques survivants seront suffisants pour assurer la pérennité de la maladie et l'échec du traitement.

☞ **Rémanence** : un autre critère primordial de l'efficacité du traitement à plus long terme sera l'activité protectrice du produit antiparasitaire. Il doit pouvoir séjourner suffisamment dans l'organisme traité pour pouvoir atteindre tous les stades parasitaires : en effet, le cycle complet de *P. ovis* demande 12 jours et les œufs peuvent nécessiter 7 jours jusqu'à éclosion.

Comme c'est l'ingestion du principe actif au cours du repas de sérosités et de sang des adultes qui leur sera fatal, tous les stades ne peuvent pas être atteints au même moment. Le

produit doit donc présenter une rémanence suffisante pour être ingéré par les adultes présents puis les nouveaux individus issus de l'éclosion des œufs de la population initiale. Dans un second temps, la protection doit être suffisante pour éviter les ré-infestations à partir du milieu extérieur, les locaux et le matériel contaminé. Après fuite en dehors de l'hôte traité, les parasites peuvent survivre de 12 à 15 jours en vie libre, puis recoloniser un animal débarrassé de ses psoroptes mais qui n'est plus protégé par un traitement qui ne serait pas suffisamment rémanent. Pour assurer l'élimination complète des parasites et empêcher les rechutes, le principe actif doit présenter une rémanence dans l'organisme et à des concentrations thérapeutique durant au moins deux semaines (ou bien le traitement doit être répété après plusieurs jours).

► **Innocuité** : la substance utilisée doit être la moins toxique possible pour les animaux traités, même lors de surdosage ou de non respect du protocole d'utilisation. Elle doit également être sans danger pour les manipulateurs. Les répercussions environnementales devront par ailleurs être prises en compte dans l'évaluation de l'innocuité du produit. Les conséquences sur les populations d'espèces non cibles après élimination dans l'environnement doivent être minimales. Enfin, l'absence de toxicité des résidus retrouvés dans les tissus cibles est un critère important de l'innocuité d'une substance: l'établissement de délais d'attente suffisants seront une garantie pour la sécurité du consommateur.

► **Absence de résistance** : les parasites cibles peuvent développer des résistances contre certains antiparasitaires si leur efficacité n'est que partielle, en particulier lors d'utilisations qui ne sont pas en accord avec les recommandations mentionnées. Aucun produit n'est à l'abri de l'apparition de résistances.

► **Rapidité d'action** : la rapidité d'action du traitement antiparasitaire peut être un critère rattaché à l'efficacité. Un produit qui entre rapidement en contact avec sa cible permet un résultat d'action également plus rapide : la guérison clinique peut paraître plus spectaculaire. Ainsi, les substances systémiques auront un temps d'action supérieur, le temps de la distribution, de la répartition au sein des tissus cibles puis de l'atteinte de la cible, qui nécessite l'ingestion par le parasite de sang ou de sérosités. Ce critère reste cependant subjectif et ne remet pas en question l'efficacité réelle du produit antiparasitaire.

► **Facilité d'utilisation** : dans des troupeaux ovins de taille de plus en plus importante, il est nécessaire de pouvoir mettre en œuvre des protocoles de traitement pratiques et nécessitant le moins de matériel et de manipulations possibles. Il convient également de réaliser des traitements les moins traumatisants et stressants pour les animaux, toutes les catégories et classes d'âge demandant à être traités.

► Coût : enfin, le coût doit bien évidemment être pris en compte lorsque l'on traite des effectifs importants.

Tous ces critères doivent être pris en compte dans la mise au point d'un médicament contre la gale psoroptique ovine, ces arguments étant décisifs dans le choix de l'éleveur de mettre en place un protocole de traitement ou non, avec tel ou tel produit, mais aussi avec la motivation de l'appliquer avec rigueur pour assurer la réussite du traitement.

Les épizooties de gale psoroptique ovine exigent ainsi la considération attentive à la fois du traitement sélectionné et de la gestion des locaux. Ces recommandations sont basées essentiellement sur la biologie du parasite, aussi bien sur son hôte, qu'en dehors. Le cycle de développement de *P. ovis*, œuf à œuf, est d'environ 12 jours dans les conditions optimales.

Les psoroptes conservent viabilité et caractère infestant de 12 à 15 jours selon la saison, les acariens survivant plus de 16 jours n'étant plus capables d'infecter un nouvel hôte. De plus les œufs conservent leur capacité d'éclosion plus de 7 jours. Ces informations relatives à la biologie de *P. ovis* doivent être prises en compte dans la mise en place de mesures de quarantaine et de périodes d'évacuation des locaux. Le manque de rigueur concernant ces périodes critiques est souvent responsable d'un présumé manque d'efficacité du traitement utilisé.

5.2.3 Les principes actifs disponibles en France

Les principes actifs efficaces contre la gale psoroptique sont nombreux, présentés dans des formulations diverses. Les produits bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) sont présentés dans le tableau 1.

Les principes actifs efficaces contre la gale psoroptique sont nombreux, présentés dans des formulations diverses. Les produits bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) sont présentés dans le tableau 1.

☛ **Tableau 03:** Principes actifs disposant d'une AMM pour le traitement de la gale psoroptique chez le mouton. B = bain, D = douche, P = pulvérisation, SC = sous cutanée, IM = intramusculaire (DMV, 2003)

	<i>Famille</i>	<i>composé</i>	<i>Appli- cation</i>	<i>Mode d'action</i>	<i>indications</i>
Les topiques externes	Organophosphorés	diazinon	BP	Composés neurotoxiques, inhibiteurs de l'acétylcholinestérase.	Antiparasitaires externes polyvalents
		phoxim	BDP		
	Pyréthrinoïdes	deltaméthrine	BP	Neurotoxique par modification de la perméabilité membranaire des neurones.	
		fenvalerate	BP		
	Formamidines	amitraz	BP	Responsable d'une incoordination motrice par dépolarisation des neurones.	
Les systémiques	vermectines	ivermectine	SC	Neurotoxiques par affinité aux canaux chlores des cellules nerveuses et musculaires : responsable d'une paralysie flasque par hyperpolarisation des membranes cellulaires.	-Srongyloses digestives et respiratoires -Larves d' <i>Oestrus ovis</i> , mélophage -Gale psoroptique et sarcoptique
		doramectine	SC, IM		-Srongyloses digestives et respiratoires -Larves d' <i>Oestrus ovis</i> -Gale psoroptique
	Milbémycines	moxidectine	SC		-Srongyloses digestives et respiratoires -Larves d' <i>Oestrus ovis</i> -Gale psoroptique

5.2.4 Les différentes techniques d'application des antiparasitaires (P. Bourdeau, 1997, M. Franc, 1988)

Il existe différentes technique d'application des acaricides : Les topiques sont appliqués par voie externe, d'autres produits sont administrés par voie parentérale.

Le coût de la réalisation des différents traitements varie essentiellement avec les modes d'application qui peuvent exiger plus ou moins d'investissements. Ces critères entrent bien évidemment en compte dans le choix de l'éleveur de telle ou telle pratique. Il convient donc de mesurer aussi bien les possibilités matérielles de l'élevage (matériel collectif disponible, investissement possible...) que la motivation et la disponibilité de l'éleveur à mettre en place des protocoles plus ou moins commodes.

Un traitement trop contraignant ou traumatisant pour les animaux ne sera jamais appliqué rigoureusement, ce qui risque de compromettre son efficacité.

5.2.4.1 Quelques modalités d'application

En fonction du principe actif et de la technique d'application choisie, il est nécessaire de respecter les posologies et les recommandations mentionnées par le fabricant et de respecter également les conditions d'usage pour la sécurité des opérateurs et pour l'environnement (devenir des solutions antiparasitaires usagées).

Il faut traiter des animaux reposés et à jeun. Les moutons peuvent être rassemblés la veille, de l'eau à volonté doit alors être mise à leur disposition.

Il ne faut pas traiter par temps de pluie pour éviter le phénomène de lessivage. Les brebis en gestation devront être manipulées avec précaution. Il est déconseillé de les baigner avant le premier mois (risque de résorption embryonnaire) et au cours du cinquième mois de gestation (risques d'avortement). Il est également déconseillé de baigner des brebis allaitantes durant le premier mois de lactation (perturbation de l'olfaction du couple mère-agneau et risque d'hypothermie pour les agneaux).

5.2.4.2. Par voie externe : les méthodes aboutissant à la « saturation » de la toison

5.2.4.2.1. Les bains

Principe de la balnéation: Chaque animal est entièrement immergé dans la préparation acaricide durant une trentaine de secondes au minimum, permettant une « saturation » de la toison en solution : l'ensemble de la toison est alors parfaitement imprégnée de la solution antiparasitaire.

Matériel : Les baignoires utilisées peuvent être de type couloir (3 à 10m de longueur, 2 500 à 10 000L) ou circulaire (1 800 à 4 000L). En nageant d'une extrémité à l'autre ou en subissant les manèges du manipulateur qui leur fait faire plusieurs tours sur eux-mêmes dans la cuve, les moutons séjournent dans le bain une trentaine de secondes pour assurer une bonne imprégnation en acaricide. Leur tête est immergée de force à deux reprises. Les équipements, fixes ou mobiles, sont souvent onéreux, et leur coût les réserve généralement à un usage collectif (des plans de baignoires sont disponibles en annexe IV et V).

Avantages de la balnéation : Les avantages majeurs sont l'obtention rapide (en 30 secondes) d'une « saturation » de la toison en antiparasitaire si la longueur de la laine et la teneur en suint sont suffisantes (6-8 semaines après la tonte) et le contrôle efficace possible de toutes les ectoparasitoses. En fonction de l'installation, circulaire ou rectiligne, la balnéation convient respectivement aux petits ou aux grands effectifs.

Inconvénients : Les inconvénients majeurs seront les coûts d'installation et de maintenance

(inférieurs pour la baignoire circulaire), l'utilisation de grands volumes d'antiparasitaires, et le stress infligé aux animaux. Ainsi, les manipulations très stressantes de la balnéation faite sur des brebis pendant les 6 premières semaines de gestation peuvent gêner la nidation et être responsables de mortalité embryonnaire par des augmentations de température corporelle. De même, chez des brebis sous alimentées, en fin de gestation, le stress du bain peut induire des toxémies de gestation ou des crises d'hypocalcémie (N. Sargison, 1995). De façon générale, on peut observer l'émergence de diverses affections suite au stress de ces manipulations. En outre, le risque de transmission de germes au cours de la balnéation n'est pas nul. Les opérateurs sont par ailleurs soumis à des risques d'intoxication.

Enfin, l'écotoxicité des solutions antiparasitaires pose toujours le problème de leur devenir.

Attention : Il faut veiller à recharger le bain régulièrement en principe actif pour respecter la concentration initiale (chaque brebis emporte en moyenne 3 litres de solution dans la toison) : selon les recommandations des fabricants concernant chaque produit, il s'agit de compléter le niveau du bain, après diminution d'un certain volume, en ajoutant la quantité nécessaire de solution en respectant des concentrations recommandées en générales plus élevées. La concentration de départ est ainsi rééquilibrée. Il faut également prendre les précautions nécessaires pour l'évacuation de la préparation selon sa toxicité. Les animaux devront être abreuvés avant le bain, afin d'éviter les accidents consécutifs à l'ingestion du produit (G. Levasseur, 1993).

5.2.4.2.2. Les douches

Principe de la douche : chaque animal reçoit 30 à 50 litres de la préparation antiparasitaire en projection à basse pression (4-5 kg/cm²) (G. Levasseur, 1993), dans une cabine fermée. Le temps d'application sera de 3-4 minutes pour une bonne imprégnation de la toison, qui doit par ailleurs être suffisamment développée. Les animaux doivent subir le cycle de traitement suivant : 1 minute d'aspersion dorsale, 1 minute d'aspersion ventrale, puis à nouveau 1 minute d'aspersion dorsale.

Matériel : Les installations peuvent être fixes ou mobiles. Le volume total d'insecticide disponible peut varier de 200 à 2000 L selon les dispositifs, l'excédent, récupéré et filtré après projection étant réutilisé. En fonction du système, le volume et la concentration en acaricide sont ajustés de façon périodique ou continue.

Avantages : Ce traitement induit moins de stress pour les animaux en comparaison avec la balnéation. Il conduit à une bonne imprégnation en produit et permet un contrôle efficace possible de toutes les parasitoses. Le surplus de produit peut être utilisé en pulvérisation sur les murs et le matériel. Le coût est inférieur et le travail moins pénible pour les manipulateurs.

Inconvénients : Si le volume utilisé est faible, la solution se contamine rapidement (contamination bactérienne considérable) et les concentrations sont vite insuffisantes.

Certaines zones peuvent être difficiles à atteindre, comme la région de l'ars, les zones ventrale et inguinale et sont donc moins bien imprégnées. Ces zones seront alors le refuge des parasites. Les agneaux auront également tendance à se réfugier sous les mères et l'imprégnation sera alors là aussi insuffisante. Des ennuis mécaniques peuvent perturber le chantier. Les coûts de l'installation et de l'entretien ne sont, là encore, pas négligeables.

☞ *Attention* : Il faut veiller au contrôle de la concentration en principe actif en particulier si le volume est faible (le volume et la concentration peuvent être réajustés de façon périodique ou en continu) ainsi qu'à l'imprégnation régulière de tous les animaux. Des régions moins imprégnées ou un seul agneau mal traité peuvent expliquer des échecs de contrôle de la gale.

Quelques précautions d'emploi pour l'utilisation des douches et des bains (C. Mage, 1998 ; G. Levasseur, 1993) :

Les personnes qui traitent les moutons doivent être équipées de vêtements imperméables, de gants, de masques pour limiter les inhalations de produits et un contact avec la peau. L'utilisation d'une perche pour immerger les moutons permet d'éviter le contact du produit et les inhalations des vapeurs.

Il est conseillé de laisser les animaux au calme et au repos avant le traitement, et de ne pas immerger des moutons excités ou fatigués.

Le déversement de la suspension de produit dans le milieu extérieur doit enfin être contrôlé obligatoirement, pour ne pas polluer les sources, les puits, les ruisseaux, les mares et les animaux qui boivent cette eau.

☞ *Remarque* : La pulvérisation et les pour-ons sont des méthodes n'aboutissant pas à la saturation de la toison. Malgré les avantages certains que ces méthodes peuvent présenter face à celles évoquées précédemment, elles restent souvent inefficaces dans le traitement de la gale psoroptique ovine. En effet, malgré les volumes employés plus restreints aux concentrations constantes, la commodité d'application et le stress minime pour les animaux, les imprégnations sont le plus souvent hétérogènes et des concentrations insuffisantes seront responsables de l'échec du traitement. Ces méthodes sont donc à proscrire (B. Losson, 2002b).

5.2.4.3 Par voie parentérale

Principe : Les lactones macrocycliques sont ingérées par les ectoparasites hématophages ou se nourrissant de sérosités, après administration par voie parentérale et distribution dans les tissus cibles. Les avermectines (ivermectine et doramectine) et les milbémécines

(moxidectine) sont donc administrées par injection. La voie la plus fréquemment utilisée est la voie sous-cutanée, mais la voie intramusculaire est autorisée avec la doramectine. L'injection est en général réalisée au niveau de l'encolure, entre les épaules pour les sous cutanées et dans la musculature du cou pour les intramusculaires.

Avantages : Ce type de technique est très commode et rapide (moins pénible pour les opérateurs, il nécessite peu de main d'œuvre et aucun matériel particulier) comparé aux applications externes laborieuses. Les manipulations sont beaucoup moins stressantes pour les animaux. Le traitement est possible quels que soient les lieux et la saison. Il n'y a plus de problèmes d'effluents à gérer, ni de risque d'intoxication par inhalation pour le manipulateur. On peut coupler le traitement avec des ateliers d'entretien, comme la tonte ou le parage. Les molécules sont également actives sur des endoparasites (strongles respiratoires et gastro-intestinaux, larves d'*Oestrus ovis*).

Inconvénients :

- ▶ Des injections sous cutanées mal réalisées (dans la laine) peuvent être à l'origine de l'échec du traitement.
- ▶ La constitution d'un abcès, dans de rare cas, au niveau du site d'injection, peut freiner la diffusion du produit et ainsi, gêner son activité.
- ▶ Des sous dosages sont fréquents : il faut veiller à bien adapter la posologie recommandée au poids des animaux (se baser sur les animaux les plus lourds d'une catégorie).
- ▶ Il peut exister des risques de toxicité environnementale après élimination dans les fèces.

Après avoir présenté l'ensemble des principes actifs et des modalités d'applications disponibles dans le traitement de la gale psoroptique ovine, nous allons envisager les différents protocoles de traitement afin d'en évaluer l'efficacité sur cette parasitose.

L'ensemble des molécules bénéficiant d'une AMM en France est présenté en annexe II, avec leur nom déposé, les doses recommandées et les modalités d'applications.

Avant 1992, un produit agréé au Royaume-Uni pour la gale devait remplir des critères d'efficacité correspondant à une mortalité de 100 % des parasites sur l'ensemble de la toison, en une seule baignade d'une minute. Il devait également assurer une protection contre les ré-infestations durant 21 jours au minimum, pour des animaux présentant 1 cm de longueur de laine (L.D. Parker et al., 1999). Parmi les traitements couramment utilisables aujourd'hui, seuls le diazinon, le propétamphos et la fluméthrine répondent à ces exigences :

Les psoroptes pouvant survivre en vie libre durant 16 jours, les animaux traités avec ces produits peuvent être réintroduits dans des locaux ou sur des pâtures infestées immédiatement après administration sans risque de ré-infestation. Depuis 1992, les Autorisations de Mise sur

le Marché sont accordées à des produits n'assurant que 90 à 95 % de mortalité parasitaire, associée à des périodes de protection résiduelle plus ou moins restreintes (et le plus souvent insuffisantes). Les recommandations d'usage devront donc être respectées rigoureusement pour ces produits (plusieurs administrations, mesures sanitaires associées...), afin de garantir les résultats.

5.3.1. Protocoles de traitement par voie locale ou externe

Les traitements externes restent les plus couramment utilisés contre la gale psoroptique.

Alors qu'ils ont déjà fait leurs preuves depuis des décennies, voyons quels sont à l'heure actuelle leurs atouts, mais aussi les inconvénients qui rendent leur utilisation laborieuse et parfois peu sûre.

Tous les composés présentés ici sont utilisables en bains ou en douche. Nous mettrons de côté la pulvérisation, pourtant préconisée de la même manière par les fabricants, mais dont les résultats sont beaucoup moins satisfaisants du fait de la répartition souvent inégale du produit dans les conditions de terrain.

5.3.1.1. Famille des organochlorés

Nous citerons pour mémoire le lindane, qui est resté pendant de nombreuses années un traitement acaricide de choix : du fait de sa rémanence, il était efficace en une seule application. Son utilisation est aujourd'hui interdite en France chez les animaux de rente, comme celle des autres composés de la famille des organochlorés, en raison de sa rémanence et de la toxicité des résidus. Il était utilisé à des concentrations de 150 à 450 ppm en balnéation (30 secondes d'immersion) (M. Frank, 1988). En Angleterre, des balnéations d'une minute avec des concentrations de 50 ppm permettaient l'élimination des parasites et une protection de 8 semaines contre les ré infestations (M. Frank, 1988).

5.3.1.2. Famille des formamidines : l' amitraz

Les solutions d' amitraz sont utilisables en bain ou douche (ou pulvérisation), à la concentration de 500 ppm (DMV 2003 ; M. Frank, 1988). Cette substance est active sur les adultes et les formes larvaires des acariens, et reste efficace contre les psoroptes dans des cas connus de résistance aux organochlorés et aux organophosphorés. La durée de l'activité protectrice n'est pas connue (B. Losson, 2002b).

L'utilisation de telles solutions nécessite cependant de nombreuses précautions compte tenu de la toxicité de l' amitraz et des risques auxquels est exposé le manipulateur (ses propriétés sympathomimétiques chez les mammifères peuvent engendrer des dépressions du système nerveux central après inhalation prolongée et ses propriétés hyperglycémiantes en

interdisent l'utilisation par des individus diabétiques), mais aussi de son écotoxicité (toxicité envers certains organismes aquatiques en particulier).

Les temps d'attente restent relativement élevés par rapport aux autres principes actifs (14 jours pour la viande et les abats, 2 traites pour le lait).

5.3.1.3. Famille des organophosphorés

Composés neurotoxiques, les organophosphorés font preuve d'une efficacité immédiate voisine de celles des organochlorés (M. Frank, 1988). Au Royaume-Uni, seuls des techniciens bénéficiant d'un certificat de capacité peuvent utiliser des solutions à base d'organophosphorés, qu'un vétérinaire aura pris soin de prescrire. Les opérateurs sont ainsi familiers de toutes les précautions de sécurité et recommandations requises pour un usage efficace et sans risque de produits présentant une certaine toxicité (C. Lewis, 1997).

5.3.1.3.1. Le diazinon (ou dimpylate)

Le diazinon a été le premier composé agréé de la famille des organophosphorés en Angleterre.

Les fabricants préconisent deux applications successives à 10-15 jours d'intervalle (DMV 2003) mais un seul traitement s'avère efficace et assure une protection relativement longue. Une baignade de 1 minute dans une solution de 20 ppm assure en effet la destruction de la totalité des parasites et assure la protection des animaux contre les ré-infestations durant 8 semaines (M. Frank, 1988).

Plusieurs formulations sont commercialisées en France, préconisées à des concentrations initiales de 200 à 250 ppm en bain (DMV 2003).

Sangwan et al. (1995) ont par ailleurs mis en évidence l'efficacité d'un spray à base de diazinon contre la gale psoroptique, traitement qui permet l'élimination des parasites chez un animal atteint, une semaine après la troisième application (trois applications à une semaine d'intervalle).

5.3.1.3.2. Le propétamphos

Le propétamphos est le second organophosphoré agréé en Angleterre pour le traitement de la gale psoroptique. Utilisé en baignade de 1 minute, à une concentration de 125 ppm, il permet un traitement efficace et protège des ré-infestations durant 4 à 6 semaines (M. Frank, 1988 ; B. Losson, 2002b). Les fabricants préconisent cependant un temps d'immersion de 30 secondes à une minute et un deuxième passage une quinzaine de jours après en utilisant une concentration de 200 ppm, alors que l'utilisation d'une solution à 320 ppm permettrait de ne faire qu'une seule baignade (DMV 2003). Une seule intervention à 320 ppm assure en effet une guérison clinique complète après un mois et fait preuve d'une

efficacité protectrice jusqu'à 60 jours après la balnéation, du fait de la rémanence du principe actif (C. Laguerre, 2002).

Le propétamphos ne dispose cependant plus d'AMM en France et n'est plus commercialisé depuis quelques mois, en l'absence d'établissement de LMR.

5.3.1.3.3. Le phoxim

Le phoxim est recommandé à la concentration de 500 ppm en douche ou en bain et aurait alors une action rémanente pouvant aller jusqu'à 7 semaines (DMV 2003). A la concentration de 250 ppm, deux passages successifs à 10-15 jours d'intervalle assurent également l'élimination des parasites (C. Laguerre, 2002). Ce produit est interdit chez les laitières et le délai d'attente à respecter pour la viande est de 28 jours (DMV 2003).

Les organophosphorés sont donc des composés puissants, capables d'éliminer les acariens puis d'assurer une protection très intéressante en une application unique, à condition que les moutons soient correctement immergés (à des concentrations suffisantes) et baignés durant 1 minute. Le diazinon et le phoxim fournissent une protection résiduelle plus longue que le propétamphos.

Avantages des organophosphorés : ils sont efficaces contre tous les ectoparasites rencontrés en routine, en une seule administration du fait de leur rémanence. Ces produits restent relativement bon marché.

Inconvénients : le principal inconvénient des organophosphorés serait leur caractère lipophile, responsable de la diminution rapide des concentrations dans les bains après le passage des brebis. L'équilibre du bain doit donc être régulièrement réajusté selon les recommandations des fabricants, au risque que les concentrations soient rapidement inappropriées pour une élimination et une protection efficaces (C. Lewis, 1997). Pour les mêmes raisons, les délais d'attente pour la viande et les abats sont relativement élevés (14 à 28 jours).

Par ailleurs ces substances font preuve d'une certaine toxicité, en particulier pour les manipulateurs qui devront prendre un certain nombre de précautions d'emploi contraignantes. Les déclarations d'utilisateurs souffrants de signes d'intoxication à la suite de la manipulation d'organophosphorés sont nombreuses (L.D. Parker et al., 1999). C'est pour faire face à ces risques qu'a été instauré au Royaume Uni le certificat de compétence obligatoire pour l'usage de composés de cette famille. L'utilisation de larges volumes au cours des balnéations constitue un risque potentiel pour l'environnement par pollution des cours d'eaux et la législation mentionne aujourd'hui des règles strictes d'utilisation et d'évacuation. Enfin, le développement de résistances à cette famille d'antiparasitaires tend à

réduire leur emploi (C. Laguerre, 2002).

5.3.1.4 Les pyréthrinoïdes

Les pyréthriodes de synthèse, ou pyréthrinoïdes, seront intéressants pour leur toxicité extrêmement faible pour l'homme et les autres mammifères, ainsi que pour les faibles concentrations de résidus relevés dans les tissus.

5.3.1.4.1. Le fenvalérate

Le fenvalérate sera le traitement de choix pour les laitières et les animaux destinés à la boucherie puisqu'il présente des temps d'attente nuls aussi bien pour le lait que pour la viande et les abats.

Un seul traitement suffit pour l'élimination de nombreuses parasitoses. Il est efficace contre la gale psoroptique en balnéation pour des émulsions de 150 ppm, et des pulvérisations à 204 ppm sont également recommandées par le fabricant, là aussi en un seul traitement. La durée d'activité du fenvalérate n'est pas connue (B. Losson, 2002b).

5.3.1.4.2. La deltaméthrine

Les doses recommandées sont de 50 ppm en balnéation, le traitement devant être répété une dizaine de jours plus tard en curatif. Une protection de 8 à 10 semaines est alors assurée (DMV).

La deltaméthrine formulée en pour on reste inefficace pour traiter la gale psoroptique (C. Laguerre, 2002).

L'évaluation d'une solution de deltaméthrine à 50 ppm au cours d'une étude menée par C. Laguerre (2002) a elle aussi mis en évidence une efficacité de 100 % pour un protocole de deux applications à 10 jours d'intervalle.

5.3.1.4.3. La cyperméthrine

Les essais expérimentaux de O'Brien et al. (1997) mettent en évidence qu'une nouvelle préparation en bain de CIS-cyperméthrine est efficace en un seul passage dans le traitement contre *P. ovis* si le bain est correctement réalisé. Elle fait également preuve d'un effet prophylactique d'au moins 4 semaines (L.D. Parker et al., 1999). Cette solution de cyperméthrine présente l'avantage d'être également efficace contre les myiases : l'efficacité de la CIS-cyperméthrine en un seul bain contre ces deux affections en fait donc un produit très pratique à utiliser par les éleveurs. Les dilutions et les temps préconisés n'étant pas équivalents selon la cible recherchée, il convient d'utiliser les dilutions destinées à la gale pour le contrôle simultané des deux maladies.

5.3.1.4.4. La fluméthrine

Utilisée depuis 1983, la fluméthrine est hautement efficace contre la gale psoroptique et permet au moins 7 semaines d'activité prophylactique (D.J. O'Brien, 1997). Elle est, comme la cyperméthrine, très fréquemment utilisée outre Manche (C. Laguerre, 2001), mais n'est pas disponible en France dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché.

Comme pour la cyperméthrine, la fluméthrine bénéficie de l'absence de délai d'attente (C. Lewis, 1997).

Les pyréthrinoïdes sont donc des composés aux propriétés acaricides prouvées depuis de nombreuses années.

Avantages des pyréthrinoïdes : ils présentent ainsi l'avantage certain par rapport aux organophosphorés d'une très faible toxicité pour les mammifères et donc pour les manipulateurs qui mettent en œuvre les bains, mais aussi de ne nécessiter que des délais d'attente très faibles voire nuls compte tenu de la très faible teneur en résidus.

Ces composés gardent une efficacité et une activité prophylactique comparable aux organophosphorés.

Inconvénients : ces principes actifs sont instables et très sensibles à l'hydrolyse, en particulier dans les bains. Leur toxicité envers les organismes aquatiques (presque 100 fois supérieure à celle des organophosphorés (C. Lewis, 1997 ; L.D. Parker et al., 1999) reste préoccupante et implique de nombreuses précautions pour l'évacuation et le devenir des restes de préparation ou des eaux issus du traitement.

Les pyréthrinoïdes de synthèse ont tendance à se concentrer dans la partie distale des fibres de laine : il est donc essentiel de veiller au temps d'immersion afin de permettre que des niveaux de concentrations acaricides adéquats soient atteints au niveau de la peau (C. Lewis, 1997). Les concentrations initiales des préparations doivent pour cette raison être scrupuleusement respectées. Les résidus de pyréthrinoïdes dans la laine peuvent également être responsables de la contamination des cours d'eau après lessivage de la toison (L.D.Parker et al., 1999).

La découverte de résistances de certaines souches de *P. ovis* aux pyréthrinoïdes de synthèse (en particulier à la fluméthrine) encourage à ne pas sous doser ces substances dans le traitement de la gale psoroptique (D.J. O'Brien et al., 1997 ; L.D. Parker et al., 1999).

Enfin, cette famille de composés est généralement plus coûteuse que la précédente. De façon générale, les méthodes d'application externes (bains et douches) restent particulièrement stressantes pour les animaux, laborieuses et longues à mettre en œuvre, nécessitant de nombreux manipulateurs.

5.3.2 Protocoles de traitement par voie parentérale

La découverte des avermectines puis des milbémycines a révolutionné le monde des antiparasitaires et les perspectives de traitement de nombreuses parasitoses, externes ou internes. L'ivermectine, la doramectine, deux composés de la famille des avermectines, et la moxidectine, de la famille des milbémycines, disposent toutes les trois d'une AMM pour le traitement de la gale psoroptique chez le mouton. Elles sont administrées par injection sous-cutanée (pour les trois composés) ou intram

5.3.2.2 La doramectine

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

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

5.3.2.3 La moxidectine

La moxidectine est une milbémycine de seconde génération. Composé de semi-synthèse obtenu en 1989, elle est commercialisée en France depuis 1995. Administrée par voie sous-cutanée à la dose de 200 µg/kg de poids vif, soit 1 mL pour 50 kg, la moxidectine est efficace en traitement curatif de la gale psoroptique en 2 injections à 10 jours d'intervalle selon les recommandations du laboratoire (une seule injection à la même dose en préventif). Les notices mentionnent un effet rémanent contre *P. ovis* de 5 semaines (DMV 2003).

De nombreuses études ont tenté d'évaluer l'activité thérapeutique et prophylactique de la moxidectine dans le contrôle de la gale ovine : une injection unique ou deux injections successives à 10 jours d'intervalle d'une dose de 200 µg/kg d'une solution de moxidectine semblent parfaitement efficaces pour le traitement de moutons cliniquement affectés, aussi bien lors d'essais expérimentaux que d'infestations naturelles. Pour la même dose, les animaux seraient protégés contre les infestations durant au moins 35 jours. Aucun effet indésirable, local (douloureux) ou systémique n'est observé après administration, même chez les femelles gravides (D.J. O'Brien et al., 1997 ; H.G. Williams et L.D. Parker, 1996).

L'étude de Parker et al. (1999) confirme l'efficacité et l'activité protectrice de la moxidectine face à la gale psoroptique en mettant à nouveau en évidence que deux injections

successives à 10 jours d'intervalle font preuve d'une efficacité de 100 % pour des infestations moyennes à hautement sévères, même s'il est suggéré que deux injections successives peuvent s'avérer nécessaires face à des infestations graves.

O'Brien et al. (2001) ont également montré que la moxidectine protège des ré-infestations pendant au moins 28 jours après le traitement, ce qui autorise les moutons atteints et traités à retourner en milieu infesté immédiatement après le traitement puisque cette période est supérieure aux 16 jours critiques de survie des acariens dans le milieu extérieur.

Les produits systémiques injectables présentent ainsi l'avantage principal, par rapport aux antiparasitaires externes, d'être simples d'application (peu de main d'œuvre), rapides et sûrs d'utilisation, de ne causer qu'un stress minime comparé aux bains (ils peuvent donc être utilisés chez les femelles gravides), et de ne nécessiter aucun certificat de capacité pour leur utilisation. Ces composés sont par ailleurs efficaces contre un grand nombre d'endo et d'ectoparasites.

Leurs principaux inconvénients seront, d'une part leur activité limitée face à la plupart des autres ectoparasitoses (poux, tiques et mouches) (L.D. Parker et al., 1999) lorsque les cibles ne consomment pas de sang ou de lymph, d'autre part les délais d'attente particulièrement longs. Les lactones macrocycliques sont des molécules puissantes qui doivent être utilisées avec précaution. Leur persistance prolongée est responsable de la durée des temps d'attente à respecter pour la viande et les abats (28 jours pour l'ivermectine injectable, 35 jours (IM) ou 56 (SC) pour la doramectine), ce qui limite leur utilisation chez des agneaux en finition et des animaux destinés à la boucherie. Excrétées dans le lait, ces substances sont interdites chez les femelles laitières en lactation et les brebis gravides futures productrices de lait de consommation, moins de 21 jours avant agnelage pour l'ivermectine, et dans les deux mois précédents la mise bas pour la doramectine (DMV 2003).

Les produits systémiques paraissent également résoudre moins vite le tableau Clinique de gale (le prurit est observé encore plusieurs jours après administration) que les produits externes, qui atteignent rapidement les acariens et « lessivent » la surface du corps des antigènes parasites, et en particulier les matières fécales, qui restent responsables d'irritation malgré l'extermination de la population parasitaire par le traitement par voie parentérale (L.D. Parker et al., 1999 ; C. Lewis, 1997).

Ces substances restent relativement coûteuses si l'effectif à traiter est grand et si deux injections sont nécessaires.

Les canaux chlore contrôlés par le glutamate qui sont les cibles des avermectines et des milbémycines sont spécifiques des invertébrés. La toxicité des lactones macrocycliques

est

donc bien sélective pour les parasites et n'affectera pas les mammifères hôtes. Elles peuvent cependant également être nocives pour les poissons et certains organismes aquatiques et ne devront donc pas être jetées dans les cours d'eau. Enfin, leur activité après excrétion dans les fèces sur les populations aquatiques et d'insectes coprophages responsables de la dégradation des crottes et bouses reste préoccupante et fait actuellement l'objet de nombreuses investigations.

5.3.3 Apparition de résistances

Le potentiel d'apparition de résistances des psoroptes face à un certain nombre de substances (familles des organophosphorés, pyréthrinoïdes, avermectines...) est réel et de nombreux cas sont d'ores et déjà confirmés (G.C. Coles, 1995). Le cycle de vie court de ces acariens, leur niveau de reproduction élevé, ainsi que leur exposition fréquente à des doses modérées de principe actif (mauvaise diffusion du produit jusqu'aux refuges, utilisation des substances face à d'autres affections et dans des cas où la gale n'est pas diagnostiquée, méthodes d'utilisation inappropriées), sont favorables à l'émergence rapide de résistances (G.C. Coles, 1995). Des cas de résistance aux pyréthrinoïdes synthétiques ont été confirmés en 1995 puis durant l'hiver 1996-1997 (20 cas). C'est en 1996 qu'ont été déclarés des cas de résistance au propétamphos. Ces résistances ont été confirmées par l'observation de parasites vivants sur des animaux atteints et traités avec les doses et temps d'immersion recommandés par les fabricants (G.C. Coles et K.A. Stafford, 1999). Le traitement des helminthoses digestives avec les lactones macrocycliques et l'application de doses uniques de principe actif favorisent le développement de résistances face aux lactones macrocycliques (C. Lewis, 1997). L'usage des antiparasitaires, aussi bien externes que injectables, doit donc être toujours envisagé avec prudence, selon les recommandations strictes des fabricants, mais aussi tout en considérant les données scientifiques les plus récentes qui font état de la situation. Il faudra cependant considérer les suspicions de résistance avec prudence et ne pas confondre chimiorésistance et échec de traitement (J. Gevrey, 1988).

Comme l'avons constaté au fil de ces paragraphes, les éleveurs disposent aujourd'hui d'une large gamme de produits antiparasitaires, aux principes actifs et techniques d'applications variées. Chaque protocole de traitement présente certains avantages (activité rémanente, innocuité...) et inconvénients (toxicité pour le manipulateur, écotoxicité...) qui pourront orienter le choix d'une spécialité plutôt qu'une autre au sein d'une même famille.

Mais la décision de la méthode de contrôle dépendra en pratique en particulier :- De la taille du troupeau : La balnéation sera meilleure marché pour des effectifs très grands

(organophosphorés, pyréthriinoïdes et formamidines).

▶ Du stade physiologique des animaux : les traitements systémiques seront beaucoup moins stressants pour les animaux, en particulier pour les femelles en gestation ou en allaitement (avermectines et milbémycines).

▶ Du type de production : si les animaux sont destinés à la boucherie, il est préférable d'utiliser un produit présentant un délai d'attente réduit (pyréthriinoïdes). Les produits systémiques sont interdits chez les femelles productrices de lait destiné à la consommation humaine.

▶ De la disponibilité de matériel et structures particulières : des élevages faisant partie de groupements disposeront dans certains cas de matériel collectif pour les douches et bains (organophosphorés, pyréthriinoïdes, formamidines).

▶ Du temps et de la situation géographique: il faudra éviter de traiter les animaux à l'extérieur par temps de pluie avec des traitements externes. Il est alors préférable d'utiliser des produits injectables (lactones macrocycliques). Selon les régions et pays, les conditions climatiques peuvent également rendre l'utilisation de traitements externes difficile, à cause du froid par exemple.

▶ De la présence d'autres parasites : la gale psoroptique est souvent associée à d'autres parasitoses. Il est alors intéressant de pouvoir lutter contre l'ensemble de ces maladies avec un seul produit. Les « endectocides » permettront ainsi de lutter contre de nombreux insectes, acariens et nématodes digestifs et pulmonaires.

5.4 Mise en œuvre d'un plan de maîtrise de la gale psoroptique ovine en France (L. Rehby et F. Personne, 1998 ; P. Autef et L. Rehby, 1998)

La gale psoroptique ovine n'est plus soumise aux réglementations relatives aux MRC (Maladies Réputées Légalelement Contagieuses) depuis 1995 (Décret n° 95-218 du 27 février 1995, JO du 01.03.1995). Pourtant cette maladie d'importance majeure est encore bel et bien présente et constitue un véritable fléau dans certains troupeaux de quelques départements du territoire français. Malgré les protestations des organisations professionnelles agricoles, aucun décret n'est venu modifier cette radiation. C'est pour faire face à cette situation toujours préoccupante dans certaines régions qu'a été mis en place un plan de contrôle collectif, programme proposé par le Conseil spécialisé cinquième quartier de l'OFIVAL (Office National Interprofessionnel des Viandes de l'Élevage et de l'Aviculture) en 1997. Ce plan de contrôle, adopté par les éleveurs volontaires des départements adhérents officiellement au programme, a pour objectif une meilleure valorisation de la viande et de la peau par un contrôle de l'infestation des animaux dans les troupeaux sur une période de trois années. Dans

chacun de ces départements, un comité pilote, réunissant les groupements de producteurs, les représentants des GTV (Groupements Techniques Vétérinaires) et des interlocuteurs de la DSV, tous sous la tutelle d'un maître d'œuvre départemental ou régional représenté le plus souvent par le GDS (Groupement de Défense Sanitaire) du département, supervisent la bonne marche du plan, en veillant au respect de l'ensemble des règles mises en place. Tous les aspects techniques sont contrôlés par le maître d'œuvre sous autorité d'une Commission régionale pour le respect du document guide. Une dizaine de départements environ, partiellement ou en totalité (Haute Vienne, Vienne, Charente, Aude, Lot, Indre, Ile et Vilaine, Moselle, Haute Garonne, Manche...) s'est alors engagée dans cette démarche collective, couronnée de succès dans de nombreux cas malgré une mise en œuvre longue, laborieuse et contraignante. La mise en place d'une prophylaxie et d'un plan de contrôle efficace nécessite une lutte collective dans tous les cheptels présents dans une zone déterminée. La mise en place d'arrêtés préfectoraux pour action obligatoire permet actuellement de pallier les carences de la nouvelle réglementation ; dans les zones où les traitements volontaires contre la gale psoroptique concernent plus de 60 % des troupeaux, tous les élevages peuvent être contraints d'adhérer au plan et de répondre aux recommandations de traitement selon leur statut sanitaire. Ce programme passe tout d'abord par le recensement des élevages infestés afin de disposer d'un état des lieux de la situation en France aujourd'hui, et des campagnes de sensibilisation et de formation technique pour les éleveurs avant la mise en application proprement dite. Au cours de la visite de contrôle réalisée par un vétérinaire, des prélèvements sont réalisés afin de pouvoir établir un diagnostic précis et de classer les élevages en fonction de leur statut.

Un tableau récapitulatif de la réalisation du programme technique proposé par l'OFIVAL est disponible en annexe III.

Sur une même zone, l'ensemble des traitements doit se faire sur une période limitée à 6 semaines pour éviter tous les risques de contamination d'un troupeau à l'autre en raison de l'efficacité limitée dans le temps des produits utilisés. Les élevages de statut 1, considérés comme infestés de gale récente ou chronique se verront recevoir :

- Deux bains ou douches contrôlés à 14 jours d'intervalle avec un produit possédant une AMM pour la gale du corps et recommandé par la commission nationale spécialisée, ou bien deux injections d'endectocide à 8 jours d'intervalle aux doses préconisées par le fabricant.

▶ Une intervention thérapeutique supplémentaire (bain, douche ou injection) dans le courant de l'année est réalisée.

► Ce protocole de traitement antiparasitaire est associé à l'élimination des « grands galeux » et la désinfection et désinsectisation soigneuses des bâtiments et matériels d'élevage contaminés, pendant que les animaux sont mis à l'herbe. Chaque année, le bilan de la situation sur une zone est fait avec l'évolution des statuts des cheptels concernés. Au terme des trois ans, l'ensemble des cheptels du secteur doit être indemne de gale psoroptique.

Ce type de plan collectif de lutte exige toute la coopération de l'ensemble des acteurs de la filière ovine d'une même zone et il peut être très prometteur si chacun respecte et applique avec rigueur les règles de traitement mais aussi les mesures sanitaires imposées par le programme, comme le montrent les rapports d'activité où plusieurs départements français sont désormais, grâce à leurs efforts, indemnes de gale psoroptique.

5.5 Principales causes d'échec des traitements ou des mesures de prophylaxie mises en œuvre, les recommandations à respecter

Les cas d'installation de gales psoroptiques chroniques dans certains troupeaux malgré la mise en œuvre d'un traitement sont nombreux. Ces situations d'échec sont souvent attribuées à la nature du produit employé, alors que les laboratoires préconisent déjà des concentrations largement supérieures aux concentrations actives démontrées expérimentalement. Pourtant, ces insuffisances sont le plus souvent dues à un manque de rigueur dans la mise en œuvre du traitement ou à un non respect des recommandations d'utilisation qui sont responsables du maintien et de la pérennité de la maladie dans un troupeau.

Si les règles suivantes ne sont pas respectées avec rigueur, le succès du traitement mis en place contre la gale psoroptique n'est pas garanti.

Quel que soit le principe de traitement

Tous les animaux du troupeau ou en contact avec celui-ci (toutes les catégories ou classes d'âge) doivent être traités sans exception le même jour.

Les animaux traités doivent être ensuite isolés et maintenus à l'écart des locaux et du matériel souillés, ainsi que d'autres animaux n'ayant pas subi de traitement antiparasitaire afin d'éviter les nouvelles infestations (en particulier pour les produits non rémanents) Les bâtiments et les véhicules de transport où ont séjourné les moutons galeux doivent être traités au moyen d'un acaricide de surface avant d'accueillir à nouveau les animaux traités.

Pour les traitements de type topiques externes.

Les modes de traitement topiques n'aboutissant pas à la saturation de la toison sont à proscrire chez les ovins. L'ensemble du corps n'étant pas uniformément protégé le plus souvent, ces traitements s'avèrent inefficaces.

Il est contre-indiqué de traiter les animaux juste après la tonte, l'insuffisance de suint et de laine ne permettent pas la rétention suffisante de principe actif. Une laine trop longue peut également gêner et limiter la diffusion du produit jusqu'à la surface de la peau. Lors de gales anciennes, les croûtes, la laine feutrée, peuvent par ailleurs être des obstacles à la diffusion du produit.

Le manipulateur doit s'assurer que la totalité du corps est imprégné d'acaricide : dans le cas des bains, veiller à immerger suffisamment longtemps les animaux, sans oublier la tête. Dans les cas des douches, surveiller les individus de gabarits différents qui pourraient échapper à une bonne imprégnation de produit. Au Royaume-Uni, la durée de balnéation préconisée est de 1 minute. En France, on recommande le plus souvent un bain de trente secondes et des douches de 3 minutes, en évitant de trop serrer les animaux qui seront regroupés en lots de taille identique

Recharger régulièrement les bains -en suivant les recommandations du fabricant-, qui s'appauvrissent progressivement en produit antiparasitaire au fil du passage des animaux, afin que la concentration en principe actif soit toujours suffisante et efficace.

Eviter de traiter les troupeaux les jours de pluie ou maintenir les animaux au sec afin que d'empêcher la dilution ou le lessivage de la solution acaricide.

Bien qu'avec la plupart des produits une seule application permette de traiter la gale psoroptique du mouton, il est préférable pour pallier certaines défaillances de traiter deux fois à 12-15 jours d'intervalle.

Pour les traitements systémiques.

Réaliser minutieusement les injections sous-cutanées, en veillant à ne pas répandre le produit dans la laine. Préférer pour cette raison la zone située entre les épaules pour cette injection ou les administrations par voie intramusculaire dans l'encolure. La réalisation de deux injections successives à 7 à 10 d'intervalle peut permettre de pallier ce risque pratique.

Respecter la posologie recommandée en pesant les animaux et en adaptant les doses sur les animaux les plus lourds.

Un seul animal oublié ou seulement partiellement traité peut rester réservoir d'une population de parasites et assurer le maintien de la maladie dans le troupeau. Une fois les moutons débarrassés des populations parasitaires initiales, les mesures sanitaires associées au traitement seront déterminantes pour le succès du programme de lutte à long terme et permettrons d'éviter les rechutes.

5.6. Des alternatives à la lutte chimique contre *P. ovis*

La sécurité du manipulateur, les conséquences écologiques, les résidus toxiques et la menace de l'émergence de résistances sont autant de particularités indésirables du contrôle chimique et d'arguments qui donnent tout son élan à la recherche de méthodes alternatives aux substances habituellement employées.

La vaccination et les méthodes de lutte biologique sont des pistes aujourd'hui largement explorées et prometteuses.

5.6.1. Lutte immunologique : la vaccination (W.D. Smith et al., 2001)

Les découvertes récentes concernant une immunité acquise puissante contre *P. ovis* et la protection partielle pouvant être induite par l'inoculation d'extraits parasitaires associés à un adjuvant sont très encourageantes pour les perspectives de vaccination. Indépendamment de la réponse immunitaire naturelle, il semble en effet en théorie possible de diriger une réponse en anticorps ayant pour but de neutraliser des protéines parasitaires essentielles, comme des enzymes digestives majeures ou des protéines membranaires intestinales (W.D. Smith et al., 2001). Les systèmes immunitaires des hôtes sont en effet naïfs à la majorité des composés ectoparasitaires à l'exception de ceux sécrétés et présents à leur surface, certainement responsables de la pathologie typique associée à ces infestations (réaction d'hypersensibilité). Ces antigènes induisent rarement une immunité protectrice. Des extraits de structures internes présentent en revanche des antigènes « dissimulés », auquel l'hôte n'est en temps normal pas exposé : De tels éléments peuvent donc constituer de candidats intéressants pour l'immunisation des hôtes (A.J. Nisbet et P.F. Billinsley, 1999). L'ingestion des immunoglobulines dirigées contre ces cibles au rôle physiologique essentiel interfêrera avec la fonction de l'antigène par des dommages importants causés aux parasites : retards de croissances, baisse de fécondité ou mort. Ce principe a déjà été exploité avec succès pour lutter contre des nématodes digestifs. A l'heure actuelle au niveau pratique, plusieurs groupes de recherche ont déjà rapporté des résultats d'essais d'induction d'immunité par injection d'extraits parasitaires. Un groupe argentin a mis en évidence des réductions de la taille des zones de lésions ainsi que le nombre de parasites à la suite de la vaccination des moutons avec des extraits bruts de *P. ovis*. Dans une autre série d'expérimentations, des groupes d'animaux ont été immunisés avec un antigène soluble de *P. ovis* puis mis en contact avec une population parasitaire. Sans conclusion statistique possible, le traitement tendrait à réduire les symptômes. Dans différentes séries d'essais, des ovins ont été immunisés avec des extraits de psoroptes enrichis soit avec des protéines membranaires intactes, soit des protéines solubles. Une protection statistiquement significative, qui correspond à une réduction du nombre

d'acariens associée à une réduction de l'étendue des lésions cutanées est mise en évidence dans deux groupes d'animaux immunisés avec des extraits solubles. Il semble, au vu de ces données, que les extraits solubles d'acariens soient une source plus importante d'antigènes protecteurs que les préparations membranaires, ce qui suggère qu'une approche vaccinale basée sur les membranes intestinales est inappropriée pour ce parasite (W.D. Smith et al., 2001).

A.J. Nisbet et P.F. Billinsley (1999) ont tenté de caractériser les enzymes digestives présentes chez les psoroptes et de comparer leurs activités chez différents hôtes dans l'espoir d'évaluer leur potentiel comme candidates pour un vaccin.

L'isolement d'antigènes protecteurs reste une étape essentielle avant le développement possible d'un vaccin. Lorsque ces précieux antigènes seront purifiés, on peut espérer que leur effet protecteur sera multiplié. Une fois les candidats sélectionnés, il s'agira d'établir des cartes d'ADNc de *P. ovis* en vue du clonage et du séquençage des gènes codant pour les protéines ciblées et enfin de pouvoir les exprimer en protéines recombinantes fonctionnelles pour l'utilisation dans un vaccin (W.D. Smith et al., 2001). A. J. Lee et al. (1999) a ainsi obtenu une banque d'ADNc de *P. ovis* afin de faciliter la recherche et l'obtention des antigènes, mais aussi de contourner le besoin d'une grande quantité de matériel parasitaire pour entreprendre les essais d'immunisation.

La route reste cependant longue avant qu'un vaccin contre la gale psoroptique devienne une réalité et que le niveau de protection induit par cette immunisation soit suffisamment élevé pour contrôler efficacement la parasitose et donc être commercialement intéressant.

5.6.2 Lutte biologique: l'utilisation de champignons entomopathogènes (K. E. Smith et al., 2000).

L'observation d'épizooties majeures de champignons pathogènes dans des populations d'insectes ou autres arthropodes a motivé l'utilisation d'espèces fongiques entomopathogènes comme agent de lutte biologique contre les acariens parasites. Les acariens des hôtes vertébrés constituent en effet une cible idéale pour de tels agents, qui trouveront des conditions appropriées à la germination puis à la croissance du mycélium dans les microhabitats occupés par les parasites et maintenus à des relativement hauts niveaux d'humidité et de température sur l'hôte. De plus, les acariens astigmatés tel que les psoroptes présentent une cuticule particulièrement susceptible à la pénétration des filaments.

Le contrôle d'infestations ectoparasitaires par des champignons pathogènes peut présenter un certain nombre d'avantages. Sur l'hôte, le champignon peut proliférer sur les cadavres d'insectes préalablement infectés et constitue des sources continues et prolongées de

conidies infectantes pour les autres parasites encore intacts. Atteints, les acariens peuvent disperser l'agent à la surface de la peau de l'hôte, puisque la mortalité n'est pas immédiate, et assurent ainsi le transport des sources d'infection avant la libération de nouvelles conidies après leur mort : on aura donc une efficacité croissante alors qu'elle est décroissante avec des produits insecticides classiques. Les effets sur les organismes non ciblés sont par ailleurs minimales puisqu'en dehors de l'hôte les conditions de température et d'humidité seront inadéquates.

L'espèce fongique *Metharhizium anisopliae*, clairement démontrée comme hautement pathogène pour plusieurs espèces de tiques, semble pouvoir constituer également un agent biologique efficace dans la lutte contre la gale psoroptique. Des essais *in vivo* sont encore nécessaires afin de déterminer les effets quantitatifs sur la fécondité et la mortalité mais le niveau de contrôle déjà mis en évidence contre des infestations de *P. ovis* semble très encourageant. Par ailleurs les champignons peuvent persister plus de trois semaines sur l'hôte parasité, ce qui pourrait permettre de prévenir les ré-infestations à partir de l'environnement pendant la durée de survie des acariens en milieu extérieur. En revanche, l'espèce *Hirsutiella thompsonii* n'a pas d'effet sur le niveau de survie des adultes femelles *P. ovis*.

Nous avons ainsi constaté que la gale psoroptique reste une maladie fréquente et grave et qu'il existe un certain nombre de méthodes efficaces pour lutter contre ces infestations. Les traitements les plus classiquement mis en œuvre restent les baignades dans des formulations d'organophosphorés ou de pyréthrinoïdes, qui peuvent conférer, aux concentrations recommandées, une protection contre les ré-infestations pendant au moins trois semaines chez un animal présentant une toison d'1 cm. A la suite des déréglementations qui rendaient ces programmes de lutte obligatoires au Royaume Uni, on a pu assister à une recrudescence de la gale psoroptique ovine et les animaux ont exigé des traitements à toutes les périodes de l'année, en particulier en hiver. La baignade présente cependant de nombreux inconvénients et n'est en particulier pas recommandée durant les périodes d'agnelage, où elle peut gêner l'adoption ou provoquer de l'hypothermie chez les agneaux.

L'utilisation de substance à effet systémique après administration parentérale propose de nets avantages, comparée à l'usage des traitements externes classiques. De la classe des avermectines ou des milbémycines, les lactones macrocycliques présentent des mécanismes d'action et des spectres d'activités comparables. Malgré leur lien de parenté, chacun de ces composés présente des propriétés pharmacochimiques particulières, qui détermineront des nuances en terme d'efficacité et d'activité protectrice.

La doramectine, une avermectine récemment commercialisée en France, présente des particularités qui rendent son usage original et prometteur. Nous découvrirons donc, en seconde partie, toutes les propriétés de cette molécule, ses particularités physico-chimiques, puis les qualités et limites de son activité acaricide, afin de

Troisième partie

La doramectine et son utilisation dans le traitement

1 La doramectine une nouvelle avermectine Endectocide

1.1 Origine et classification

Deux familles se distinguent parmi les lactones macrocycliques : les avermectines et les milbémycines, dont tous les composés sont les fruits d'espèces variées d'actinomycètes.

La doramectine est une nouvelle substance de la classe chimique des avermectines : les molécules de cette famille sont le produit d'une fermentation aérobie d'une espèce sélectionnée d'actinomycète du sol, *Streptomyces avermitilis* (W.L. Shoop et al., 1995).

Tableau 04 : Classification des lactones macrocycliques et origines (D'après F. Beugnet et al., 1997 ; C. Carles, 2001, W.L. Shoop et al., 1995)

	FAMILLE	ORIGINE	Etapas et composés intermédiaires	MOLECULE ET ESPECES
	Avermectines	<i>Streptomyces avermitilis</i>	avermectines B1 et abamectine (BV)	eprinomectine (BV)
				ivermectine (BV, OV, CP, PO, CN, EQ)
		<i>Streptomyces avermitilis</i> (mutant)	biosynthèse mutationnelle	doramectine (BV, OV, CP)
				sélamectine (CN, CT)
Milbémycines	<i>Streptomyces cyanogriseus</i>	némadectine	moxidectine (BV, OV, CP, CN, CV)	
			milbémycine oxime (CN)	
		<i>Streptomyces aureolacrymosus</i>		

Jusqu'à très récemment, cette classe ne comptait que des substances chimiquement dérivées des produits de fermentation originaux, aucune nouvelle avermectine ne venant s'ajouter à ces membres. Cependant, un nouveau groupe de molécules a été mis au point en 1991 dans les laboratoires, par biosynthèse mutationnelle (W. Treader, 1994 ; EMEA, 1997 ; A.C. Goudie et al., 1993). Chacun de ces nouveaux composés a été soumis à de nombreux tests et évalué face à un grand nombre de parasites, au cours d'essais in vitro dans un premier temps, puis in vivo sur des animaux de laboratoire pour les plus prometteurs. Le profil des meilleurs d'entre eux a par la suite été estimé sur des bovins. Sur ces bases pharmacocinétiques et biologiques, c'est la doramectine qui s'est distinguée de l'ensemble de ces composés et qui a été désignée pour faire l'objet d'investigations plus poussées (A.C. Goudie et al., 1993). Au terme de ces essais la doramectine est commercialisée en France

depuis 1995.

Voyons ainsi comment cette avermectine originale se distingue, en découvrant sa structure et ses propriétés physico-chimiques puis pharmacologiques, qui évalueront toutes ses qualités biologiques.

1.2 Structure chimique

Les avermectines sont des hétérosides, c'est-à-dire que leur structure générale comprend une grosse structure cyclique non osidique elle-même substituée par des oses variés. Elles sont ainsi constituées - d'une lactone macrocyclique : longue chaîne carbonée comprenant un acide carboxylique et un hydroxyle, cyclisée pour former un ester. Sa taille lui autorise sa dénomination de lactone « macro »cyclique.

- ▶ De deux pyranes et d'un benzofuranne fixés sur la lactone
- ▶ De deux oléandroses : substituant bisoléandrosyloxy (disaccharidique) lié au C13 du cycle macrolide (les milbémycines ne possèdent pas ce substituant en C13 : ce sont des avermectines aglycones).
- ▶ De groupements supplémentaires variés.

Elles sont produites sous la forme d'un mélange de 8 composés par des fermentations de *Streptomyces avermitilis* : A1a, A1b, B1a, B1b, A2a, A2b, B2a, B2b. Pour les composés en « A », on trouve un groupement méthoxy en 5 (OCH₃), pour les composés « B », un groupement hydroxy en 5 (OH). Les « 1 » présentent une double liaison entre C22 et C23, alors que les « 2 » ne présentent pas la double liaison et ainsi un hydroxy en C23. Enfin les composés « a » portent une chaîne secondaire butyle en 25, les « b », une chaîne isopropyle sur le même carbone.

La doramectine est obtenue par biosynthèse mutationnelle à partir d'une souche modifiée de *Streptomyces avermitilis*, incubée dans un milieu contenant de l'acide cyclohexane carboxylique comme précurseur, et que l'on retrouvera dans sa structure chimique, substitué en C25. Ainsi, la doramectine ou (25-cyclohexyl-5-0-déméthyl-25 de (1-méthyl-propyl avermectine A1a)) possède une double liaison entre C22 et C23, et un constituant cyclohexyl lipophile en C25.

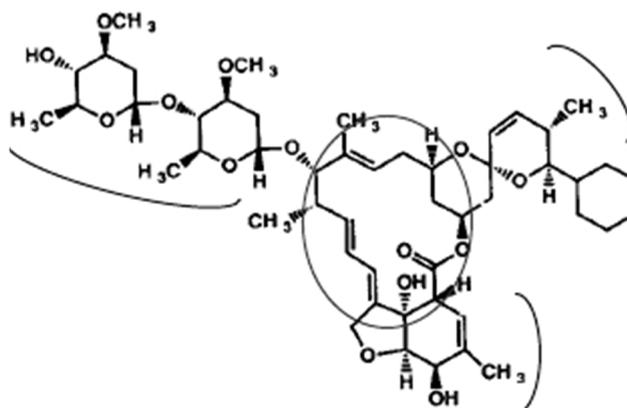


Figure 10: Structure chimique de la doramectine

1.3 Propriétés physico-chimiques

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

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

La doramectine se caractérise également par une volatilité très faible.

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

1.4 Propriétés pharmacologiques : activité biologique

1.4.1 Spectre d'activité et usage

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

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

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

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

▶ Nématodes de l'appareil respiratoire : *Dictyocaulus* sp (adultes).

▶ Larves d'*Oestrus ovis* (larves L1, L2, L3).

▶ Acariens responsables de la gale psoroptique, *Psoroptes ovis*.

1.4.2 Mode d'action

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

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

(R.J. Martin et al., 2002).

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

De manière générale les lactones macrocycliques modifient donc l'activité de la chaîne de modulation des échanges transmembranaires de chlorure et provoque un flux entrant d'ions (augmentation de la perméabilité membranaire) au sein des cellules nerveuses (neurones excitateurs) des nématodes et des arthropodes, mais également des cellules musculaires des arthropodes (W.Traeder, 1994). On observe par conséquent une hyperpolarisation membranaire de ces catégories cellulaires et donc une élimination du signal de transmission:

L'activité électrique est inhibée. Les effets sont rapides : on obtient un blocage de toute activité nerveuse (et musculaire chez les arthropodes) qui entraîne une paralysie flasque. Le parasite ne peut alors plus s'alimenter et meurt (F. Beugnet et al., 1997 ; W. Traeder, 1994).

1.5 Propriétés pharmacocinétiques

L'activité d'un composé est liée aussi bien à son mode d'action sur l'organisme cible qu'à sa disponibilité et sa capacité à atteindre le parasite, c'est-à-dire la présence de concentrations significatives sur le site d'action. Il est donc essentiel de considérer les propriétés pharmacocinétiques de la doramectine dans l'évaluation de son potentiel d'action.

Il semble par ailleurs intéressant de pouvoir comparer ces propriétés à celles d'autres avermectines afin de mettre en évidence les particularités (et les qualités) de cette molécule face aux autres macrolides antiparasitaires.

1.5.1 Des propriétés intrinsèques de la doramectine à une formulation originale

1.5.1.1 Profil pharmacocinétique intrinsèque

A.C. Goudie et al. (1993) ont réalisé la première évaluation *in vivo* de l'activité antiparasitaire de la doramectine. Tous les essais ont été réalisés avec une solution aqueuse micellaire, cette formulation expérimentale permettant de révéler les caractéristiques de libération rapide de cette nouvelle avermectine : elle optimise en effet les capacités du

composé tout en minimisant les effets de la formulation. Cette préparation semble donc la plus appropriée pour évaluer l'activité biologique intrinsèque de nouveaux composés *in vivo*, aussi bien en terme de spectre d'activité que de comportement cinétique dans l'organisme.

Ainsi cette étude qui avait pour objectif premier d'évaluer l'efficacité de la doramectine face à un certain nombre de parasites a permis d'en décrire le profil pharmacocinétique plasmatique après injection intraveineuse, profil comparé avec celui de la dihydroavermectine B1a (DHAMV), composant majeur (supérieur à 80 %) de l'ivermectine.

Huit génisses Hereford, réparties en deux groupes, ont donc été soumises à l'administration intraveineuse d'une solution de doramectine ou de DHAMV en solution micellaire, à la dose de 200 µg/kg de poids vif, dans la veine jugulaire. Des échantillons de sang prélevés régulièrement (tous les jours pendant 10 jours) ont ensuite permis le dosage des concentrations des deux composés et l'établissement de leur profil pharmacocinétique, présenté en figure 5.

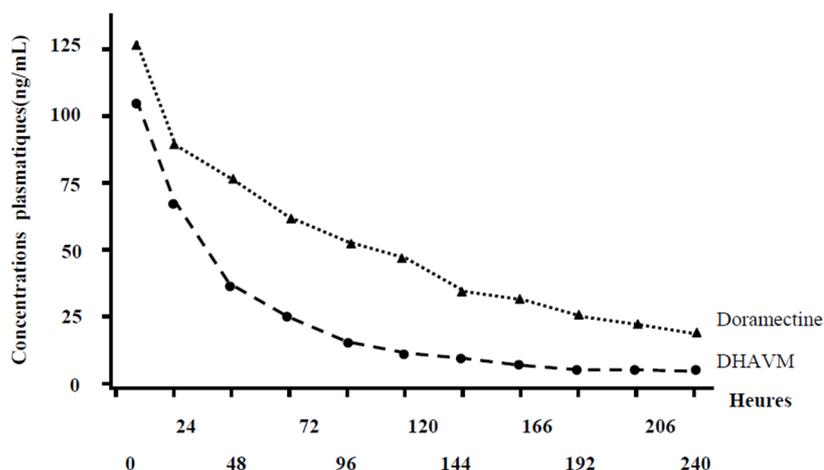


Figure 11: Profils pharmacocinétiques de la doramectine et de la DHAMV obtenus après injection intraveineuse en formulation aqueuse micellaire (200 µg/kg) chez des bovins (d'après Goudie et al., 1993)

Les autres paramètres pharmacocinétiques enregistrés sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 05: Paramètres pharmacocinétiques de la doramectine et de la DHAVM après injection intraveineuse en solution aqueuse micellaire (200 µg/kg) chez des bovins (d'après Goudie et al., 1993).

Traitement	Clairance (mL/min/kg)	Volume de distribution (L/kg)	Demi-vie (h)
DHAVM	0,59±0,16	2,4±0,6	47±5
Doramectine	0,22±0,04	1,7±0,2	89±12

Durant l'ensemble des 10 jours d'essai, les concentrations plasmatiques de la doramectine restent nettement plus élevées que celles de la DHAVM : après 48h, elles atteignent plus du double des concentrations du second composé.

Trois paramètres pharmacocinétiques majeurs ont été choisis afin de caractériser ce profil cinétique : la clairance, qui mesure la capacité d'un organisme à éliminer une substance ; le volume de distribution, qui correspond au volume occupé par la matière active si elle était uniformément répartie à l'état d'équilibre ; et le temps de demi-vie plasmatique, qui reflète le temps nécessaire pour que les concentrations plasmatiques soient divisées par deux lorsque l'équilibre de pseudo-distribution est atteint. Ici, la doramectine présente un temps de demi-vie plasmatique (89h) presque deux fois supérieur à celui de la DHAVM (47h) : les quantités de doramectine persistantes sont plus grandes et son élimination est plus lente. La clairance de la doramectine (0,22 mL/min/kg) est en effet nettement inférieure à celle de la DHAVM (0,59 mL/min/kg) et plus la clairance est élevée, plus le composé est éliminé rapidement. Enfin, le volume de distribution nous permet enfin d'observer que la doramectine se répartit largement dans l'organisme, mais dans une moindre mesure que le DHAVM.

Toutes ces données confirment donc que les concentrations plasmatiques de doramectine, après injection intraveineuse, sont plus élevées et se prolongent plus longtemps que celles de la DHAVM pour le même modèle. On retrouve ces différences notables de comportement pharmacocinétique au travers de l'activité biologique des deux substances. Ces variations sont en effet largement responsables des différences conséquentes d'activité parasitaire observée (aussi bien en terme d'efficacité thérapeutique que prophylactique), et en particulier concernant la rémanence évaluée pour les deux produits dans certaines espèces. La persistance d'efficacité observée de la doramectine (supérieure à celle de la DHAVM) est liée en effet à sa rémanence plus longue dans l'organisme. Ainsi, le profil pharmacocinétique plasmatique est un bon révélateur des caractéristiques intrinsèques

de ce composé.

Alors que dès ces premiers essais, la doramectine s'est révélée la meilleure candidate parmi le nouvel échantillon d'ivermectines, et présente un meilleur profil biologique que l'ivermectine face à de nombreux parasites, il convient de faire quelques nuances. La formulation en solution aqueuse micellaire générerait un profil pharmacocinétique qui rehausserait son activité puisque n'intervient aucun effet de la formulation dans la disponibilité du principe actif. Il est donc essentiel de poursuivre les investigations en se rapprochant d'avantage des conditions d'utilisation pratique, même si l'on peut d'ores et déjà s'attendre à des qualités particulières de la doramectine (en terme d'activité et de profil) dans une formulation commerciale optimale.

1.5.1.2 Effet de la formulation

Les propriétés pharmacocinétiques d'un composé, et par ce biais son efficacité (puisque'elle est également déterminée par sa disponibilité et sa concentration au niveau du site d'action), sont cependant modifiées par la formulation : celle-ci contrôle en particulier la proportion de principe actif absorbée à partir du site d'injection et libérée dans l'organisme.

Ces facteurs, ainsi susceptibles d'influer sur l'activité de la doramectine, sont donc à prendre en compte dans la mise au point d'une formulation commerciale, sensée permettre à la substance active de révéler tout son potentiel. Alors que les premières études ont été menées avec une solution aqueuse micellaire de doramectine, respectant son activité biologique intrinsèque sans l'effet d'une formulation particulière, les formulations à associer doivent d'une part être bien tolérées et d'autre part autoriser la molécule à exprimer la meilleure combinaison d'activité thérapeutique et de rémanence au dosage alors prévu de 200µg/kg de poids vif.

Les ivermectines sont des molécules très lipophiles, donc très peu solubles dans l'eau : elles exigent donc un excipient aux propriétés de solvant appropriées. Les substances lipophiles sont solubles dans des surfactants aqueux et des solvants miscibles à l'eau, mais leur solubilisation dans des huiles est également possible. La libération du composé est par ailleurs fonction de la diffusion de l'excipient au niveau du site de dépôt ainsi que de son affinité pour celui-ci. Wicks et al. (1993) ont ainsi entrepris d'évaluer plusieurs formulations de doramectine en solution huileuse après injection parentérale afin d'explorer les effets précédents et d'optimiser une formulation adaptée.

Après administration des différentes solutions de doramectine à des bovins par voie sous-cutanée, à la dose de 200 µg/kg, Wicks et al. (1993) ont ainsi pu constater, au travers des profils pharmacocinétiques relevés, que les concentrations plasmatiques moyennes, peuvent

être maintenues de façon prolongée grâce à l'utilisation de formulations à base de solution huileuse, le pic de concentration étant plus tardif en comparaison avec la formulation micellaire de référence. Cette étude a donc clairement mis en évidence que le profil pharmacocinétique de la doramectine est étroitement lié à la formulation avec laquelle elle est administrée, car, probablement, la nature de l'excipient utilisé modifie la part d'absorption de la substance active à partir du site d'injection sous-cutané. Bien que les solutions huileuses soient de bons solvants pour la doramectine et permettent de prolonger les niveaux des concentrations plasmatiques, la part de relargage de la substance dépend de l'huile sélectionnée pour la formulation, qui peut donc affecter de façon significative la biodisponibilité. Cette dernière est en effet sensiblement pénalisée car le niveau d'absorption est différé et prolongé durant les premiers jours du traitement; alors que la solution micellaire permet une libération rapide du composé, l'affinité de la doramectine pour l'excipient en diffère la libération et donc en diminue l'absorption à partir du site d'injection sous-cutané. Par ailleurs, l'activité biologique de la doramectine n'est pas affectée par les différentes formulations huileuses : la réduction de la concentration maximale ne semble pas compromettre l'efficacité thérapeutique, et le relargage prolongé permet en revanche une durée de persistance et une activité protectrice nettement plus intéressantes.

Ainsi la sélection de l'huile sera-t-elle la première étape d'une stratégie d'optimisation de la formulation. Parmi les huiles testées (huile de sésame et Miglyol 840), les formulations à base d'huile de sésame semblent moins pénaliser la biodisponibilité, en permettant une libération moins lente de la doramectine en comparaison avec le Miglyol 840. Elle semble donc la formulation la plus adaptée pour mettre en valeur cette substance. L'addition d'oléate d'éthyle à l'huile de sésame afin d'en réduire la viscosité peut par ailleurs légèrement affecter le profil pharmacocinétique, en permettant d'augmenter sensiblement la rémanence tout en conservant l'efficacité thérapeutique pour un ratio 90 :10 concernant les volumes d'huile de sésame et d'oléate d'éthyle. Alors que toutes les formulations évaluées sont parfaitement tolérées au site d'injection (observation quotidienne des sites d'injection et examen post-mortem), il semble ainsi que les formulations parentérales à base d'huile de sésame et d'oléate d'éthyle permettent à la doramectine d'exprimer son haut potentiel d'efficacité thérapeutique et de rémanence, tout en étant commode à administrer et très bien tolérée au site d'injection.

1.5.2. Propriétés pharmacocinétiques de la doramectine en solution

Huileuse et comparaison avec les profils d'autres endectocides Les profils pharmacocinétiques des avermectines sont bien plus étroitement liés à leur formulation

galénique que d'autres composés.

1.5.2.1. Profils pharmacocinétiques de la doramectine et de l'ivermectine chez le mouton

Les propriétés pharmacocinétiques de la doramectine ont été largement étudiées chez les bovins et comparées à celles de différents endectocides. Par ailleurs, le profil pharmacocinétique de l'ivermectine a également été exploré lors de nombreuses études après injection parentérale chez de nombreuses espèces. Ces études ont ainsi mis en évidence qu'il existe de larges variations interspécifiques et interindividuelles des profils pharmacocinétiques des avermectines et que ces variations contribuent aux différences d'efficacité clinique du produit. Il convient donc de considérer l'ensemble de ces paramètres.

Pour la doramectine chez le mouton, ces observations nous permettant de caractériser précisément son profil cinétique et ainsi son potentiel d'activité antiparasitaire dans cette espèce. En effet, les moutons présentent des particularités physiologiques qui détermineront le profil d'évolution des concentrations plasmatiques en doramectine. A.H. Atta et M.N. Abo-Shihada (2000) ont ainsi étudié les propriétés pharmacocinétiques de la doramectine (DOR) et de l'ivermectine (IVE) chez le mouton, après injection sous-cutanée. Les profils pharmacocinétiques et les différents paramètres associés sont présentés en figure 6 et dans le tableau 4.

Dès les premiers jours suivant le traitement, les concentrations plasmatiques moyennes de DOR sont plus élevées que celles d'IVE et restent nettement supérieures tout au long des 40 jours de l'étude. Ces valeurs peuvent être associées à l'activité antiparasitaire plus performante et plus prolongée de la DOR face à l'IVE, comme l'avait observé l'essai de Goudie et al. (1993), cité précédemment.

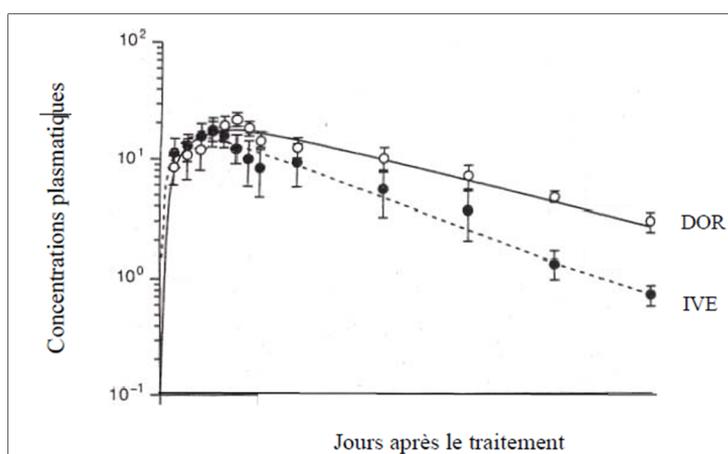


Figure 12 : Profils pharmacocinétiques de la doramectine (DOR) et de l'ivermectine (IVE), obtenus après injection sous-cutanée chez le mouton (200 µg/kg) (d'après Atta et Abo-Shihada, 2000).

-1 Historique de l'ivermectine:**1-2 Découverte:**

A partir de 1975 l'objectif de la recherche 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 la recherche aboutit 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 anthelminthiques 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 anthelminthiques connus.

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

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

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

1-2-1 Définition:

L'ivermectine est une dérivée du complexe des avermectines, obtenue 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 B1 et de 20% de 22,23-dihydroavermectine

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 Oll 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 de filariose et dans le traitement de la larve migrante cutanée (*George Lagier 2000*).

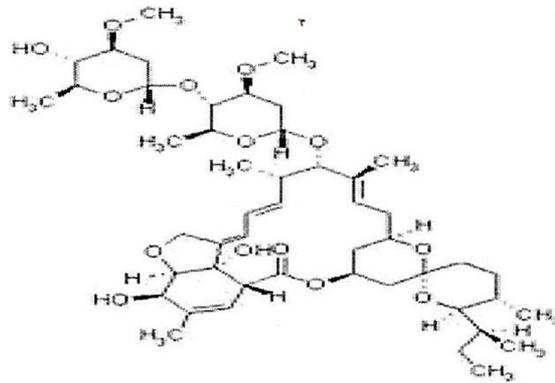
Ivomec est un parasiticide injectable d'une nouvelle génération pour bovins, ovins et camélins.

Il élimine de manière efficace les parasites interne et externe compromettant la santé et la productivité du bétail

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 streptomyses avermitilis

Donc c'est une solution limpide, incolore, légèrement visqueuse stérile contenant 1Opds/vol

I-2-2 Structure chimique de l'ivermectine :



1-2-3 Propriété physico-chimique :

L'Ivermectine: une lactone macrocyclique semi synthétique est un mélange d'ivermectine bt aetbtb

Le médicament est rapidement résorbe dans le tube digestif, atteint une concentration plasmatique maximal à la 4èmeheure (environ50mg/ml) après une administration de 12m. le médicament à une distribution primaire large et un volume de distribution d'environ 50 l.il semble qu'il ne pénètre dans l'œil que lentement et très peu.

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

L'excrétion du médicament et ces métabolites se fait essentiellement dans les fèces
(George laier 2000)

1-3 Propriétés pharmacocinétiques

1-3-1 Distribution.

La liposolubulite de la molécule entraîne un important volume de distribution et une persistance dans l'organisme .l'ivermectine se lie aux protéinés plasmatiques et se distribue dans l'organisme .les concentration sont très élevées dans le foie et le tissu adipeux , mais faible dans les muscle et les reins.

La concentration la plus base concerne le système nerveux centrale.

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).

1-3-2 Métabolisme :

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

1-3-3 Elimination :

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

1-4 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. Son mode d'action est spécifique et fait appel à une substance chimique utilisée par ces parasites comme neurotransmetteur inhibiteur au niveau des terminaisons nerveuses présynaptiques ou des jonctions neuromusculaires. Ce neurotransmetteur est appelé "acide gammaaminobutyrique" ou GABA.

Chez les nématodes l'ivermectine stimule la libération du GABA au niveau des terminaisons nerveuses présynaptiques ce qui, en accroissant la quantité de GABA fixé, sur les récepteurs postsynaptiques spécifiques aboutit à l'interruption de la conduction nerveuse.

L'ivermectine provoque ainsi la paralysie et la mort des vers.

Chez les arthropodes tels les acariens, les mouches et les poux, l'ivermectine développe une activité qui ressemble à celle qui se produit chez les nématodes, à l'exception du fait que l'influx nerveux est bloqué au niveau des jonctions neuromusculaires. La conséquence, une paralysie mortelle, est comparable dans la plupart des espèces.

Les doses d'ivermectine recommandées offrent une marge de sécurité étendue pour les bovins. En effet, le neurotransmetteur périphérique principal chez les mammifères, l'acétylcholine, n'est pas affecté par l'ivermectine. De plus, l'ivermectine ne pénètre pas facilement dans le système nerveux central des mammifères où le GABA agit en qualité de neurotransmetteur.

1-5 Les récepteurs A de l'acide γ -aminobutyrique (récepteurs GABA-A):

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 Kojic et Schwartz. Le GABA augmente la conductance au Cl^- et la membrane postsynaptique et entraîne une hyperpolarisation. Ces effets sont inhibés sélectivement par l'alcaloïde bicuculline, agoniste compétitif du GABA. Cependant des effets

du **GABA** insensible à la bicuculine furent décrits et suggèrent l'existence de récepteurs du **GABA** indépendant des canaux Cl^- à l'heure actuelle, les récepteurs du **GABA** sensible à la bicuculine 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 auraient 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. Ils sont présents au niveau central et périphérique, notamment au niveau des ganglions nerveux (*Jean Pierre Gies et Yves Landry 1989*)

1-5-1 Structure des récepteurs GABA-A:

Les récepteurs GABA-A ont été purifiés à partir du cortex cérébral bovin par chromatographie d'affinité sur une résine couplée à une benzodiazépine. Ce sont des hétérotétramères de stœchiométrie $\alpha_2\beta_2$. Les ADN codant pour les sous-unités α et β ont été séquencés. Les peptides natifs correspondant comportent (456 et 474) acides aminés. Pour les deux peptides, la séquence N-terminale de 25 acides aminés correspondraient au peptide signal qui permet l'insertion membranaire. Les peptides matures seraient dénués de cette extrémité et comporteraient 429 (48 kDa) et 449 (51,4 kDa) résidus avec une homologie de 35%. Le profil d'hydrophobicité suggère la présence de 4 hélices transmembranaires. Les extrémités N- et C-terminales sont considérées comme extracellulaires.

1-5-1-1 Les extrémités N terminale :

Sont très longues, comportant 200 (4) ou 220 (8) résidus d'acides aminés. Ces extrémités sont caractérisées par la formation potentielle d'une boucle assurée par un pont disulfure (Cys139 et 153 pour 4). Cette organisation a été également observée pour l'extrémité des sous-unités du récepteur nicotinique. La séquence N-terminale comporte 3 (4) ou 2 (8) sites potentiels de N-glycosylation. Les sites de liaison du GABA sont localisés sur l'extrémité extracellulaire des sous-unités β . Les sites de liaison des benzodiazépines sont situés sur la séquence extracellulaire des sous-unités 4.

1-5-1-2 Les extrémités C-terminale:

Extracellulaire sont très courtes, de même que la séquence cytoplasmique joignant les deux premières hélices transmembranaires. Par contre, les hélices 3 et 4 des deux peptides sont reliées par une séquence cytoplasmique longue avec un site potentiel de phosphorylation pour la "protéine kinase A (AMPc dépendante) localisé sur le peptide β

1-5-1-3 Le canal chlore :

Est formé par le regroupement des quatre sous-unités de la paroi du canal correspondrait aux hélices M2 de chacune des sous-unités. L'hélice M2 présente un résidu sérine et un résidu thréonine 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 modifications conformationnelles permettant l'ouverture du canal. Dans chaque sous-unité se trouvent 12 résidus identiques. Dans M2, ce fait contribuerait à la sélectivité ionique du canal. La région reliant M3 et M4 ne présente aucune homologie avec M2, 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 canal chlore. Son site de liaison serait localisé à l'intérieur du canal. Le site serait voisin, ou partiellement identique, du site du convulsivant TBPS (t-butylcyclophosphorothionate).

1-6 Distribution des récepteurs GABA dans le cerveau:**1-6-1 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 situe au niveau de la moelle. Enfin, il existe une absence totale de récepteur au niveau de la substance blanche sous-corticale. Cette inégalité de répartition des récepteurs aux benzodiazépines correspond à la localisation du GABA (*MICHEL BOURIN ET PASCAL JOLLIET 1999*).

1-6-2 localisation anatomique in vivo :

La méthode consiste à utiliser la technique de tomographie par émission de positrons. Le flunitrazépam marqué au carbone 11 est administré par voie veineuse à des posologies correspondant à 15-30 micromoles de flunitrazépam. Quelques minutes après l'administration in vivo du flunitrazépam, la radioactivité est plus importante au niveau du cortex temporal, pariétal et occipital (*MICHEL BOURIN ET PASCAL JOLLIET 1999*).

1-6-3 Localisation intracellulaire :

Il n'existe pas de rechapage du diazépam à l'intérieur des cellules nerveuses. Cela suggère que le site d'action des benzodiazépines se trouve située à la surface cellulaire plutôt qu'à l'intérieur de la cellule elle-même. Les récepteurs sont d'autre

par associées aux membrane synaptique et contrôlent l'ouverture d'un canal chlore sur le plant ontogénique il a été mis en évidence chez le rat une fixation très rapide des benzodiazépines juste après la naissance ceci va l'encontre des différents neuromédiateurs pour lesquel 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 en sont dépourvus et les amphibiens en possèdent très peu. Ensuite, nous trouvons les reptiles les oiseaux .enfin, les mammifères possèdent tous ces récepteurs aux benzodiazépines (MICHEL BOURIN ET PASCAL JOLLIET 1999).

I-7 Les différents constituants du récepteur GABA :

1-7 -1 Le système GABA :

La fonction dominante de l'acide gamma aminobutyrique est son activité inhibitrice. Le GABA est la première acide amine dont le rôle dans la neurotransmission fut reconnu Le système nerveux présente une concentration de GABA de 200 à 1000 fois supérieure à celle des autres neurotransmetteurs (acétylcholine, sérotonine).

► Dans la moelle:

La substance grise, au niveau de la corne antérieure et en particulier dans la substance gélatineuse de Rolando, contient des interneurones GABAergiques .cette localisation pourrait expliquer l'activité myorelaxante des benzodiazépines

► Dans le cervelet :

Le cervelet contient de très nombreuses cellules de structure et des fonctions différents .le GABA est le neuromédiateur d'interneurone inhibiteur tels que les cellules en panier de Golgi et les cellules en étoile .ces neurones envoient des afférences vers les cellules et les fibres excitatrices dont les neuromédiateurs sont les acides aspartiques et glutamiques .de même , les cellules de Purkinje GABAergiques sont les seuls neurones à envoyer des différences hors du cervelet vers les noyaux profonds. (MICHEL BOURIN ET PASCAL JOLLIET 1999).

► Dans le système extrapyramidal :

Il existe également dans le striatum des interneurones courts régulateurs locaux et une voie GABAergique striato-nigrique freinant l'activité des voies dopaminergiques.

Enfin, dans le cortex cérébral :existe de très nombreux circuits inter neuronaux GABAergiques régularisant l'excitabilité corticale .une telle fonction physiologique explique d'une part les essais actuels en thérapeutique des molécules GABAergiques dans le traitement de certaines formes d'épilepsie et d'autre part l'activité anticonvulsivante des benzodiazépines (MICHEL BOURIN ET PASCAL JOLLIET 1999).

1-8 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 du 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 neuromédiateurs, une libération massive de la molécule dans l'espace synaptique. Le gaba libéré a un quadruple devenir :

- ▶ 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).

1-8-1 l'ionophore chlore :

La physiologie des cellules nerveuses est régie 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 à faire 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 à faire sortir l'anion Cl^- . La résultante de ces forces opposées crée à l'état de repos une différence de potentiel (ddp) de -70 mV (négative) tend à faire entrer les cations Na^+ et K^+ et à faire sortir l'anion Cl^- . La résultante de ces forces opposées crée à l'état de repos une différence de potentiel (ddp) de -70 mV ..

1-8-2 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 transmembranaire). Récemment, des études biochimiques ainsi que des études de clonage moléculaires ont permis de révéler la structure primaire du complexe GABA_A .

La première hypothèse envisagée fut celle d'un complexe formé de sous-unités alpha et beta. La détermination de la taille moléculaire du récepteur suggérait un

complexe téramétrique .cependant une structure pentamerique fut retenus en raison dediamètre du pore ouvert (0,56ma).

Le gaba se fixerait sur les sous- unite beta et les sites de fixation des benzodiazépines serait localise au niveau des sous- unite alpha.la reconstitution in vitro 'un tel récepteur peut dans certain cas produire un faible effet des benzodiazépines sur l'activation du canal chlore car le gaba .des études élétrophysiologiques sur oocyte ont révèlè que les les récepteurs. composés de sous -unite alpha et beta peuvent former le récepteur canal lie au gaba ,ce récepteur ainsi forme peut être bloquer par la bicuculine et la picrotoxine .mais la combinaison de sous -unite alpha et eta ne suffit pas pour expliquer la réponse pharmacologique aux benzodiazépines .une combinaison ternaire incluant en plus une sous - unite gamma est nécessaire pour produire une réponse au gaba correct ,amsl que sa potensalisation par les benzodiazépines telles qu'on les observe normalement .

Un rée pteur compose de sous -unite (alpha, beta, gamma)correspond le mieux au récepteur natif ,et la présence simultané de ces trois sous -unite permet d'obtenir l'effet pharmacologique correct .l'hypothèse actuelle repose sur le Aclonage de sous- unité différente (alpha , beta, gamma, delta) ces quatre possèdent moins de 50%de séquence homologue ,et es variation supérieure à70%.par exemple gamma 2à40%de séquence identique à alpha et delta .la structure de chaque sous -unite consiste en un lare domaine extracellulaire (n terminal),4domaine transmembranaires (m1à m2), une boucle cytoplasmique entre m 3 et m4 et région c terminal extracellulaire courte . De plus il existe différente isoforme de chaque sous- unite .on a identifié: 6alpha; 4beta; 2gamma et ldelta mais ni la stœchiométrie, ni le nombre de copies de chaque iso forme ne sont actuellement connus .l'utilisation d'anticorppolyclonaux a permis de démontrer que la sous-unité alphas et beta 2 sont des composantes faisant partie intégrante du récepteur au gaba.

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

1-8-3 Mécanisme Et Modulation Du Récepteur Gaba -A Par Ces

Différant 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 agoniste, les antagoniste inverse, et les antagoniste .si un agoniste ou agoniste inverse a une faible activité et un faible capacité à activer le récepteur, il est considéré comme agoniste partiel (par opposition aux agoniste complet).les agoniste complet augmentent la réponse au gaba .leur activité intrinsèques est positive (allostérie positive).ils modulent le récepteur en augmentant la capacité du gaba a agir sur le canal chlore.

Les agoniste inverse produisent l'effet oppose .les agoniste 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 reliaer allosteriquement ,si bien que la liaiscm sur une sous-unité modifie la cinétique de liaison sur les autre sous -unité Les antagoniste ne possèdent aucune activité intrinsèque .la liaison de deux molécule gaba sur le complexe récepteur permet 'activer celui-ci et de permettre l'ouverture du canal .

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

1-9 Inhibiteur du récepteur

Ils n'ont que peu d'effet sur les réponses synaptique gaba a .le transport du gabaa est effectuer par la transporteur présent ans la membrane de l'élément présynaptique et dans la membrane des cellule gliale , l'acide néphrotique , inhibiteur du récepteur neuronale et gliale , applique par micro iontophore sur des tranche d'hippocampe n'a que peu d'effet sur la dure du potentiel post synaptique inhibiteur (ppsi)évoquée par la stimulation de fibre afférentes gaba ergique ; il prolonge la parties finale la phase de repolarisation du ppsi , ainsi , comme nous l'avions précédemment indique, le processus de recapteur serait trop lent pour intervenir efficacement ans le décours temporel du ppsi .(c,HAMMOND, d, TRITSCH 1990)

Modèle de classification du récepteur gaba a:

Type 1-----) alpha1 beta2 gamma2

Type 2 -----> alpha1;2? ou alpha3 beta2 gamma 2

Type 3 -----+ alpha5 beta3 gamma 2

Type 4----->alpha6 beta2 gamma?

Type 5 ----+alpha1 beta1 gamma1

Il existe d'autre classifications classification reposent uniquement sur utilisant la nomenclature oméga en effet une les récepteurs aux benzodiazépines semble trop restrictive,

de compose autre que ceux appartenant a la classe des benzodiazépines .les imidazopyridines par exemple, se fixe ainsi sur ces même récepteurs avec haute affinité, les récepteurs oméga permettrait de classer tous les composant chimiques y compris les benzodiazépines se faisant sur les même sites. Ainsi les récepteurs oméga 1 sont apparents au récepteurs bz1

1-9-1 L'hétérogénéité des récepteur GABA-A :

L'hétérogénéité des récepteurs GA8A-A à été récemment démontre par Levitan er al 1988.les ADNE de deux nouvelles sous unité & a été isole et clones .il est donc suggères l'existante de 3 type de récepteur GA8A-A possédant la même sous unité 8 mais de sous unité & différente démonter &1&2 et &3 les trois récepteurs auraient la mémé stœchiométries avec 2chaines &et 2haine B. les résultat de Levitan et al 1988 montrent que les 3suos unité &exprimes avec la sous unité B dans les oocytes de xenopus produisent des récepteurs (&1)282,(&2)2 82 et (&3)282pesentant des propriétés différent .la sensibilités apparente du récepteur pour le GA8A dépend de la nature de la sous-unité & alors que le site de liaison agoniste est située sur la sous-unité 8 .des récepteurs exprimes ,présentent toutes les caractéristiques des récepteurs naturels a l'expression de l'effet de potentialisation par les benzodiazépines cette première étude suggère donc l'existences de plusieurs récepteurs GA8A-A, et un développement important doit être attendu dans se domaine(jean pierre gies et yves landry 1989).

I-10 Interaction avec les avermectines:

Les avermectines, utilisées comme anthelminthiques, interagissent avec le récepteur GA8A-A des nématodes. La jonction neuromusculaire des invertébrés est assurée par un neurone excitateur sécrétant du glutamate et un neurone inhibiteur sécrétant du GA8A.les avermetines potentialiseraient l'effet du GA8A ave ouverture du canal chlore. L'effet de paralysé musculaire est inhibe 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 GA8A (revus Bennet et al).(jean pierre gies et yves landry).

Indications reconnues et posologies :

Comme indiqué précédemment, le Mectizan® est en premier lieu destiné au traitement de l'onchocercose, et ce aussi bien da 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 (AWADZIK, ATTAH SK, ADDY ET et Co/11999, CARDON J, BOUSSINESQ M, KAMCNO J et Co/11996)

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 l'amaurose. 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 Co/11996, COUSENS SN, CASSELL-BROWN A, MURDOCH I et Co/11997). 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 Co/11990, BRIECER WR, AWEDOBAAK, ENEANYA CI et Co/11998 -).

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 3e et de 4e 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 Co/11999), 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 Co/12004) 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 OORTMARSSSEN 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 (MEL ROSE 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 11g/kg (DREYER G, ADDISS D, NOROES J et Co/11996). C'est pourquoi certains proposent un traitement combinant, en prise unique, le Stromectol® (400 11g/kg) et la DEC (6 mg/kg) qui a une activité partielle sur les adultes de *W bancrofti* (FIGUEREDO-SILVA J, JUNGSMANN P, NOROES J et Co/11996). 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 (M O U L L A • PEL AT JP, NGUYEN LN, HASCOËT H et Co/11995). 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 Co/12004). 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 Pet Co/12001). Notons enfin que l'ivermectine, à la dose de 200 11g/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 11g/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, HILMARSDOTTIR I, MAYORGA SAGASTUME R et Co/11994). 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, pms d'anguillulose disséminée. Dans ce cas, l'efficacité des antihelminthiques, y compris l'ivermectine, est parfois réduite (Goruzzo E, TERASHIMA A, ALVAREZ H et Co/11997). Les traitements doivent donc être répétés plusieurs fois, éventuellement sous forme de cures de deux jours (TORRES JR, ISTURIZ R, MURILLO J et Co/11993). 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 Coii2000, TARR PE, MIELE PS, PEREGOV KS et Coii2003). 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 M2001). 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 Coll1999), 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 réinfections. 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 SF2004 M. Boussinesq*)

1 -11 Effets secondaires :

A dose thérapeutique, les seuls effets secondaires préoccupants sont ceux que l'on observe chez les personnes présentant une forte microfilarémie à Laa laa. Au-delà de 8000 mf/ml, les patients peuvent développer une asthénie intense avec impotence fonctionnelle marquée pouvant durer plusieurs jours (GARDON J et coll1997.). Si la charge est supérieure à 30 000 mf/ml, il existe un risque d'encéphalopathie à Laa 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 Co/12000). Les hémorragies

et les exsudats de la rétine sont similaires à ceux observés en cas de paludisme sévère (LE WALLE N S, HARDING SP, AJEWOLE J et Co/1999). Une protéinurie, une hématurie et un passage des microfilaries dans les urines sont également fréquents (DUCORPS M, GARDON-WENDEL N, RANOUE et co/1995). Notons d'ailleurs que des atteintes rénales sévères peuvent être observées après traitement chez des sujets présentant une microfilarémie à Laa relativement faible (CRUEL T, ARBORIO M, SCHILL H et Co/1997). Les signes neurologiques et oculaires, associés à une microfilarémie à Laa assez élevée après traitement (>1000 mf/ml) et à la présence de microfilaries de Laa dans le liquide céphalorachidien, permettent le diagnostic d'encéphalopathie à Laa 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 Laa 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 Laa post-ivermectine présentent encore, six mois après l'épisode, un ralentissement psychique significatif (*M.Boussinesq, non publié*).

En l'absence d'hypermicrofilarémie à Laa, 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 réaction 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 périphériques marqués, ou de troubles oculaires variés (DE SOLE G, REMME J, AWADZI K et Co/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 Co/11989, AWADZI K2003), mais leur association avec le traitement mériterait d'être précisée. Au niveau oculaire, l'ivermectine provoque une augmentation transitoire du nombre de micro filaires dans la cornée et dans la chambre antérieure de l'oeil (DADZIE KY, BIRD AC, AWADZI K et Co/11987). En revanche, le traitement ne semble pas provoquer d'apparition ou d'aggravation des lésions du fond d'oeil (MURDOCH J, ABIOSE A, BABALOLA O et Co/11994). 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 Co/11999). 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 Co/11999). 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 (DARCE 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 Co/11999).

Chez les sujets présentant une filariose lymphatique, les réactions à l'ivermectine sont assez similaires à celles observées chez les patients onchocercariens : fièvre, céphalées, myalgies, frissons, asthénie (CAO WC, VAN DER PLOEG CPB, PLAISIER APetCo/11997). Le traitement peut aussi provoquer une hypotension orthostatique. Ces effets secondaires surviennent dans les deux jours suivant la prise, plus fréquemment chez les individus microfilarémiques, et peuvent être pris en charge par un traitement simple. Des réactions locales autour des vers adultes (épididymite, adénite, réaction au niveau du scrotum) ont également été signalées après traitement par ivermectine, mais elles sont moins fréquentes qu'après un traitement par DEC. Des réactions, transitoires et généralement modérées, ont également été décrites après traitement de l'anguillulose par ivermectine : prurit, malaise, nausées, douleurs d'œdèmes pariétaux marqués, ou de troubles oculaires variés (DE SOLE G, REMME J, AWADZI K et Co/11989, 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 Co/11989, 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 Co/11987). 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 Co/11994). 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 Co/11999). 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 Co/11999). 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 (DARCE K, BÜTTNER DW1995). De même, les réactions relevées chez les sujets expatriés, dont les charges sont en général assez faibles, semblent plus arquées 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 Co/11999).

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 Co/11997). 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, mrrhée, céphalées, vertiges, tremblements. Une élévation des transaminases a été signalée chez certains patients (SATOH

M, KOKAZE A2004). L'ivermectine semble aussi très bien tolérée dans le traitement de la galesarcoptique (CAUMES E, DANIS M2001), même si certains patients peuvent présenter une exacerbation du prurit dans les heures suivant le traitement (MARTY P, GARITOUSSAINT 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 (MARAC, SARROT-REYNAULD F, MALLARET Met co/12004). 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-drugresistance) codant pour la Pgp, rendant cette dernière non fonctionnelle (LANKAS GR, CARTWRIGHT ME, UMBENHAUER O1997, 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 L, 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 COL/12000). 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 COL/2001).

Sil'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 cérébra 1 . Les quantités d'ive rmectine 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 Col/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 Co//1987, LOVELL RA1990) ; et différent totalement de ceux des encéphalopathies à Laa 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 EC199S, MUHAMMAD G,2004), mais leur efficacité est loin d'être prouvée (BUTTON C, BARYON 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, UFSCHITZ A, SALLOVITZ Jet Col/2004). Et, par ailleurs, un traitement par la cyclosporine A, également substrat des Pgp, augmente la neurotoxicité de l'ivermectine chez la souris (MARAUÉS-SAN ROS 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 L19 6, NAGY H, GODA K, FENYVESI F et Co/12004), des investigations supplémentaires devraient certainement être menées sur ce point.

Quatrième Partie

Partie expérimentale

1. La région d'étude :

L'étude est déroulée dans une ferme privée distincte dans la région de Sidi Amar situé sud-est d'El bayadh, respectivement à 50 km de la wilaya.

- Cette région caractérisée par températures plus basses d'octobre à mars et températures plus hautes enregistrés de mai à septembre.
- L'éleveur « **Nafaâ Ali** » remarque des prurits et chute de poils dans le cheptel.
- La ferme contient 100 têtes des brebis.

2. Protocole d'étude :

a. L'efficacité « ivermectine utiliser : sur le groupe des brebis atteintes par la gale psoroptique.

b. Traitement :

Pour le traitement utiliser le médicament « **IVOMEK** » à une dose 01 ml /50 kg de poids vif pour groupe de 55 têtes et le médicament « **DORAMIC** » à une dose 01ml/50 kg de poids vif pour groupes de 45 têtes touché par la gale psoroptique.

C. suivi des animaux:

Les animaux des deux groupes.

■ A partir de 1^{er} jour de traitement, les deux groupes sont soumis à des examens cliniques pour apprécier l'intensité du prurit et la gravité de lésion.

■ Le 17/01/2018 :

Traitement de 55 têtes par le médicament **IVOMEK** à une dose 1 ml/50 de poids vif en sous cutanée dans un pli de la peau derrière l'épaule au niveau de membres antérieurs. Aussi traitement de 45 têtes par le médicament **DORAMIC** à une dose 1ml/50 kg en sous cutanée dans un pli de la peau derrière l'épaule au niveau de membres antérieures.

Remarque:

Utilisé un marqueur pour différencier entre les deux groupes.

Le 28/03/2018 : les résultats observés sont : pour les brebis traitées par **IVOMEK** la guérison incomplète on juge qu'il faut faire un rappel d'**IVOMEK** pour rompre complètement le cycle parasitaire.

■ Pour les brebis traitées par **DORAMIC** la guérison aussi incomplète, donc il faut faire un rappel de **DORAMIC**

Le 20/04/2018 :

■ **Pour l'IVOMEK:** les résultats est satisfaisants et les poils repoussent de nouveau et le prurit disparaît complètement.

■ **Pour le DORAMIC:** le résultat est peu satisfaisant et les poils au début de repousse, le prurit disparaît complètement.

Observation après le traitement :

Le prurit a disparu chez 80% des animaux dès le 8^{ème} jour après traitement.

- Ce même jour, les lésions sont encore notables mais ‘chez un grand nombre d’animaux.
- Les résultats obtenus lors de la 2^{ème} visite étaient spectaculaire, absence totale de prurit.
- 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, l’état des animaux devient normal.

Discutions :

- L’ivermectine administré par la voie sous cutané à la dose 0,2 mg /kg entraîne la guérison clinique des brebis atteintes d’une forme grave des gales.
- Cette guérison appréciable dès la fin de la 2^{ème} semaine, est complète vers la fin de la 3^{ème} semaine. L’absence de la vitalité acariens observée chez les animaux traités témoigne d’une action acaricide puissante du produit.
- La persistance, en plus ou moins grand nombres des acariens chez les animaux qui paraissent cliniquement guéris pourrait être due, en grand partie, à la biologie de ces parasites.
- En effet, il est bien établi que même morts, les acariens psoroptique ne sont éliminés que passivement par desquamation de la peau.
- Il apparait ainsi, que la rémanence du produit joue un rôle important selon Barth et Sutherland 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 leur tissu cutané renferment encore suffisamment d’acaricide au les larves, les nymphes ou les adultes se forment ; c’est-à-dire entre 5 et 15 jours suivant traitement.
- Après le suivi de 02 groupes, on a observé les résultats suivants grâce à l’administration de l’ivermectine et doramectine respectivement gale psoroptique 90% ⇒ l’ivermectine les résultats suite à l’administration de doramectine 80 % .
- On a constaté donc que l’efficacité de ces avermectine est presque semblables dans la lutte contre les acariens, tandis que l’efficacité de doramectine.



Conclusion générale

Conclusion générale

- D'après cette étude, nous avons eu une idée sur l'efficacité de l'ivermectime et doramectime pour le traitement des endos et ectoparasitaires mais plus particulièrement ses efficacités contre la gale psoroptique.
- Les gales dans leurs différents formes constituent une entrave non négociable pour la promotion de l'élevage ovin en Algérie, les conséquences néfaste de gales se répercutent directement sur différents productions de l'animal, à savoir viande, lait, peau et la laine et indirectement sur la bourse de l'éleveur.
- La laine est le facteur de production le plus touché.
- Lors de traitement ; essayer de prendre en considération l'efficacité de l'ivermectine contre la gale psoroptique est plus élevé de celle de doramectine.
- Au terme de notre étude nous souhaitons que d'autres travaux soient entrepris en continuation de cet axe qui permettra les endroits les grands risques de l'infestation.

La gale psoroptique du mouton est donc une parasitose d'importance majeure. Grave et très contagieuse, elle concerne et préoccupe la majorité des pays d'élevage ovin dans le monde, pénalisant de façon coûteuse chaque année toute la filière. Malgré l'introduction des traitements systémiques injectable au début des années 80, le contrôle de cette maladie reste le plus souvent basé sur des traitements antiparasitaires externes laborieux à mettre en œuvre pour les éleveurs (baignation, douche...) et dont le coût les réserve encore trop souvent à un usage communautaire ou pour de grands effectifs. Cette perspective les dissuade souvent d'intervenir, malgré les pertes considérables engendrées et d'ailleurs trop souvent sous estimées. La doramectine, molécule de la famille des avermectines mise au point en 1991 et disponible sur le marché français depuis 1995, offre des possibilités de traitement qui répondent à tous les objectifs exigés d'efficacité, d'effet prolongé, mais aussi de polyvalence et de facilité d'utilisation. Toutes les observations réalisées ont pu en effet mettre en évidence une efficacité qui avoisine les 100 % contre des infestations de *P. ovis* pour une administration unique d'une dose de 200 µg/kg de poids vif. L'activité rémanente de cette avermectine assure par ailleurs une protection de l'animal traité contre les nouvelles infestations durant 14 jours. La bioéquivalence des formulations sous cutanée et intramusculaire en font sa principale originalité. Une seule injection mal réalisée suffit en effet à l'échec de tout un traitement et peut être responsable du maintien de la maladie dans un troupeau. La voie intramusculaire sera ainsi plus fiable et sûre, une garantie de la réussite de l'application du produit, face à des injections sous cutanées beaucoup plus aléatoires. Très commode à administrer, la doramectine peut donc être utilisée aussi bien dans une perspective curative que préventive de

Conclusion générale

cette parasitose et constitue ainsi une alternative très prometteuse aux substances classiques en attendant le développement de techniques vaccinales dans la lutte contre la gale.

En plus d'avoir fait ses preuves dans le traitement de la gale psoroptique ovine, cet endectocide est efficace contre un large spectre de nématodes digestifs et pulmonaires. En effet, alors que le polyparasitisme est souvent de règle dans les élevages ovins, la gale s'associe souvent aux helminthoses digestives et pulmonaires pour altérer la santé des animaux et diminuer de façon catastrophique leur production. C'est donc là aussi que réside l'intérêt de l'utilisation d'une telle molécule, à effet antiparasitaire polyvalent et prolongé.

Elle entrera facilement dans un programme de prévention ou de lutte contre l'ensemble de ces parasitoses sur le terrain, en toute saison et avec une grande facilité d'application.

La gale psoroptique reste un problème COLLECTIF, d'actualité mondiale ; il est donc essentiel de ne plus négliger cette parasitose et crucial que l'ensemble des acteurs de la filière ovine s'associent pour faire face à ce fléau et l'éradiquer.

Références bibliographiques

Références bibliographique

Christian dudouet 1997 mmouton et ces maladies

(editeur paris)

Christian mage 1998 parasites des mouton (édition France agricole)

Jaunes brugers – picoux , 1994 maladies des moutons (édition France agricole)

Bouret , p 1989 mouton et ses maladies éditeur paris

Fontaines 1992 vade mecum vétérinaires

APPLEYARD B., BAILIE H. (1991), Parasitic skin diseases of sheep (19), Mites, *In* :

BODEN E., *Sheep and Goat practice 1*, London: Bailliere Tindal, 215-219.

ATTA A.H., ABO-SHIHADA M.N. (2000), Comparative pharmacokinetics of doramectin and ivermectine in sheep, *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 23, 49-52.

AUTEF P., REHBY L. (1998), Document guide pour la mise en oeuvre dans les régions d'un plan de maîtrise de la gale psoroptique des ovins, *Bulletin des GTV*, 3, 179, 41-45.

BATES P. (2000a), Differences between primary and secondary infestations with the sheep scab mite, *Psoroptes ovis*, *Veterinary Record*, 146, 528-529.

BATES P. (2000b), Sheep scab (Diseases of skin, wool and eyes), *In* : MARTIN W.B., AIKTEN I.D. Editors, *Diseases of sheep*, Third Edition, Ed. Moredun, 281-286.

BATES P.G., GROVES B.A., COURTNEY S.A., COLES G.C. (1995), Control of sheep scab (*Psoroptes ovis*) on artificially infested sheep with a single injection of doramectin, *Veterinary Record*, 137, 491-492.

BATES P.G., GROVES B.A. (1991), Failure of a single treatment with ivermectine to control sheep scab on artificially infested sheep, *Veterinary Record*, 128, 250-253.

BATES P.G. (1999), Inter and intra-specific variation within the genus *Psoroptes* (Acari: Psoroptidae), *Veterinary Parasitology*, 83, 201-217.

BERRIATUE E., FRENCH N.P., WALL R., SMITH K.E., MORGAN K.L. (1999), Within flock transmission of sheep scab in naïve sheep housed with single infested sheep, *Veterinary Parasitology*, 83, 277-289.

BEUGNET F., GEVREY J., KERBOEUF D. (1997), Les endectocides, mode d'action et d'utilisation, *Le Point Vétérinaire*, 28, 133-137.

BOURDEAU P. (1997), La lutte contre les agents de gales et les tiques des ruminants, *Le Point Vétérinaire*, 28 volume spécial Parasitologie des Ruminants, 155-166.

BRARD C., GIRARD J-C., RHEBY L. (1994), Les maladies parasitaires externes du mouton, *Bulletin des GTV*, 3, 213-219.

Références bibliographique

- BRUGERE-PICOUX J. (1994), Maladies de la peau et de la laine, *In : Maladies des moutons*, Paris : Editions France Agricole, 221-231.
- CARLES C. (2001), *La doramectine et son utilisation contre les strongles chez les bovins*, Thèse de médecine vétérinaire, Toulouse.
- CLYMER B.C., JANES T.H., MCKENZIE M.E. (1997), Evaluation of the therapeutic and protective efficacy of doramectin against psoroptic scabies in cattle, *Veterinary Parasitology*, 72, 79-89.
- COLES G.C. (1995), Controlling sheep scab, *The Veterinary Record*, Nov 18, 547-548. COLES G.C. (1999), STAFFORD K.A., The in vitro response of sheep scab mite to pyréthriinoïde insecticides, *Veterinary Parasitology*, 83, 327-330.
- CORKE M.J., BROOM D.M. (1999), The behaviour of sheep with sheep scab, *Psoroptes ovis* infestation, *Veterinary Parasitology*, 83, 291-300.
- DMV 2003, Dictionnaire des Médicaments Vétérinaires et des Produits de Santé Animale, diagnostic, diététique, hygiène, petit matériel, Maison Alfort : Editions du Point Vétérinaire.
- EDDI C.S., CARACOSTANTOGOLO J., MOLTEDO H., DEROSIER C., CUTULLE C., SCHAPIRO J. (1999), Persistent efficacy of doramectin against *Psoroptes ovis* infestations in sheep, *In : Proceeding of the 17th International Conference of the World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology*, 15-19 August.
- EMEA (1997), The European Agency for the Evaluation of Medical Products- Committee for Veterinary Medical Products: doramectine, summery report 1 and 3, London (England), February 1997.
- EUZEBY J.P. (2000), Dictionnaire de bactériologie vétérinaire, Dermatophilus, mise à jour le 26 mai 2000, <http://www.bacterio.cict.fr/bacdico/dd/dermatophilus.html>, (consulté le 10 Décembre 2003).
- FORBES A.B., PITT S.R., BAGGOTT D.G., REHBEIN S., BARTH D., BRIDI A.A., CARVALHO L.A., O'BRIEN D.J. (1999), A review of the use of a controlled-release formulation of ivermectine in the treatment and prophylaxis of *Psoroptes ovis* infestations in sheep, *Veterinary Parasitology*, 83, 319-329.
- FRANC M. (1988), Le traitement des ectoparasites du mouton, *Revue de Médecine Vétérinaire*, 139, 1, 13-20.

Références bibliographique

GANIÈRE J.P (2000), Tremblante du mouton et de la chèvre, *In : Maladies des animaux réputées contagieuses ou à déclaration obligatoire*, Polycopié de cours de Maladies réputées contagieuses, édité par Mériat, Septembre 2000, 3-9.

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/toxicité-moleule-lyon-2008.pdf

www.s.uhp-nany.f/docnum/scd-t-2010-0068-camargo.pdf

www.alameo.com/book

www.bioagrimix.com/produit1phenetin pour onfr.pdf

www.infectiologie.org.tn/pdf/ journée-pasteur /a.klouz.pdf

www.aademie-veteinaire-de frane.org/bulletin/ PDF /2009/numero1/33.pdf

www.ovetlas.com/ressource-files/ivermectine-packae-5l.pdf