



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE



MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE IBN KHALDOUN DE TIARET
INSTITUT DES SCIENCES VETERINAIRES

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

Sous Le Theme :

L'efficacité de l'ivermectine sur la gale sarcoptique

Présenté par :

***-Larbi Nourdine
- Taitous Abdelmadjid***

Encadre par :

-Dr:Rabai Mohamed

Année universitaire : 2017 – 2018

Sommaire

Introduction.....	1
-------------------	---

Chapitre I

I Etude des agents étiologiques.....	2
I-1 L'embranchement des Arthropodes.....	2
I-2 Le sous-embranchement des Chélicérates	2
I-3 La classe des Arachnides.....	2
I-4 L'ordre des acariens	2
I-5 Sous ordre des Acarides	2
I-6 Famille des Sarcoptoidés	2
I-7 Genre Sarcoptes	2
I-8 Espèce Sarcoptes scabiei variétés ovis.....	2

Chapitre II

II -Généralités sur la gale sarcoptique.....	4
1-Définition.....	4
2-Importance économique.....	4
a- La croissance des agneaux.....	5
b-La dépréciation de la valeur de la peau.....	5
3-Morphologie.....	5
4-Biologie (cycle évolutif).....	6
5-Survie et infestivité.....	6
6-Spécificité de l'hôte et infestations croisées.....	7
7-Pathogénie.....	9
8-Etude anatomo-clinique.....	9

8-1.Localisation.....	9
8-2.Signes cliniques.....	9
9-Immunité.....	10
9-1.Immunité à médiation cellulaire.....	10
9-2.Immunité humorale.....	11
10.Diagnostic.....	11
10-1.Diagnostic clinique.....	12
10-2.Diagnostic différentiel.....	12

Chapitre III

III-1 l'ivermectine.....	13
III-2-1 définition.....	13
III -2-2 structures chimiques de l'ivermectine.....	14
III-2-3 propriétés physico-chimique.....	14
III-3 Propriété pharmacocinétique.....	14
III- 3-1 distributions.....	14
III 3-2 métabolismes	15
III 3-3 éliminations.....	15
III-4 modes d'action.....	15
III-5 les récepteurs GABA-A de l'acide aminobutyrique.....	15
III 5-1 structures des récepteurs GABA.....	16
III-5-1-1 les extrémités N terminale	16
III-5-1-2 les extrémités C terminale.....	16
III-5-1-3 le canal chlore	16
III-6 distribution des récepteurs GABA dans le cerveau	17
III-6-1 localisation anatomique in vitro	17
III 6-2 localisations anatomiques in vivo.....	17

III 6-3 localisations intra cellulaire	17
III-7 les différent constituants du récepteur GABA.....	17
III-7-1 le système GABA.....	17
III- 8 fonctionnements de la synapse GABAergique	18
III-8-1 l'inophore chlore.	19
III -8-2 structures primaires du complexe primaire.....	19
III-8-3 mécanisme et modulation du récepteur GABA-A par ces différent ligand	20
III-9 inhibition du récepteur	21
III-9-1 l'hétérogénéité des récepteurs GABA.....	21
III-9-2 l'interaction avec les ivermectines.....	22
III-10 indication reconnus et posologie.....	22
III-11 effet secondaire.....	25

Chapitre IV

IV -1. La région d'étude	32
IV -2. Protocole d'étude	32
a. L'efficacité	32
b. Traitement.....	32
c. Suivi des animaux	32
IV 3. Tableaux de traitement chez les mal	33
IV 4. Tableaux de traitement chez la femelle.....	39

Chapitre V

Discussion.....	49
Conclusion générale.....	51
Référence bibliographiques.....	52

œ Dédicace œ

*Je dédie ce modeste travail en signe de Respect, de
Reconnaissance et d'Amour à :*

*Ma très chères mamans, pour leurs Amour, leurs sacrifices,
leurs Soutien et pour Tous, Merci.*

*Mon cher père pour leurs Encouragements et leur soutien
moral et physique;*

*Ma familles DJELLOUL, SOUFAINÉ et mes sœur; mes enfant
RETADJ, FAROUK, ANESS, SALAH.KHALILE*

Mes amis :

Madjid ,Soufain, Nouba,Khyrdinne ,Rachid, Hicham ,Abdghani

,Khelifa ,Mourad,berahim,ikane,smail, Norine, Nadire,

*Mohamed..... qui ont ma aidés de près et de loin afin de
réaliser ce modeste travail.*

NORI

œ Dédicace ∞

*Je dédie ce modeste travail en signe de Respect, de
Reconnaissance et d'Amour à :*

*Ma très chères mamans, pour leurs Amour, leurs sacrifices,
leurs Soutien et pour Tous, Merci;*

*Mon cher père pour leurs Encouragements et leur soutien
moral et physique;*

*Ma familles BOBEKER EL SADIK et mes sœurs ; AMEL,
SIHAM mes enfants ; Adham, Louai, laide*

Mes amis :

*Dady ;Djilali ;Aek ;Walid ;Anes ;Nori ,Khayro ,Sofien,Ghali,Boachr
a,Omar,Anwar,Hako, Mosta Qui Ont Ma Aidés De Près Et De
Loin Afin De Réaliser Ce Modeste Travail.*

En Fin Remercie Mon Amie Zineb

MADJID

œ Remerciements œ

En premier lieu, je remercie Dieu le tout Puissant pour m'avoir accordé le courage, la force et la patience de mener à bien ce modeste travail.

Mes remerciements vont également à mon promoteur Dr MOHAMED RABIA qui me a toujours accueilli à bras ouverts et à tout moment, de nous avoir assisté le long de la réalisation du travail, qu'il trouve ici ma sincères gratitude et ma profondes reconnaissances pour tous les efforts qui ont été déployés dans ce sujet, ainsi que de sa compréhension et sa patience.

Qu'il Nous soit donné l'opportunité d'exprimé nos sincères respects pour tous les enseignants qui nous ont formés et tous les travailleurs de la ferme EL HADJ AHMED ET EL HADJ MILOUDE de Bougtoub.

Je profité aussi de cette occasion solennelle pour adresser mes remerciements à toute les étudiant DE : l'institut de science vétérinaire TIARET.

Je remercie enfin tous ceux qui n'ont pas été cités dans ces quelques lignes et qui ont contribué de près ou de loin par leur aide au bon déroulement de ce travail.

Introduction

La gale est une maladie cutanée contagieuse qui peut affecter diverses espèces animales, notamment le bovin, l'ovin, le caprin, l'équin, le porc, le lapin, le chien et le chat.

Elle touche les animaux de tout âge et particulièrement les déficients (Schmidt, 1994).

A côté des autres parasitoses, les gales peuvent causer de graves pertes économiques en entraînant la mort d'un grand nombre d'individus, retard de croissance des agneaux, l'amaigrissement des adultes, la baisse de la fertilité des béliers et la diminution de la production laitière chez les brebis ainsi que la dépréciation de la valeur de la peau. Il existe trois formes de la gale chez les ovins : une gale localisée dans la tête ou bien la gale sarcoptique, dite aussi « Noir museau », Une gale généralisée ou la gale psoroptique ou encore appelée « gale de la toison », c'est la gale la plus fréquente, Une gale aux extrémités des membres c'est la gale chorioptique. Les gales occupent une place de choix, elles revêtent une incidence économique non négligeable sur le bétail lorsqu'elles prennent un caractère épizootique, elles sont à l'origine d'un véritable fléau notamment chez l'espèce ovine. La gale sarcoptique ovine est due à *Sarcoptes scabiei var. Ovis*. Elle occasionne des pertes économiques importantes : réduction de la croissance des jeunes, dépréciation de la valeur de la peau, diminution de la sécrétion lactée et de la prolificité des femelles (Sargison, et al, 1995; Fthenakis, et al. 2001). La contamination occasionnelle de l'homme a été également signalée (Athamna, 2003; Kuhn, et al, 2008). Malgré son importance, la situation de la gale sarcoptique ovine étant méconnue en Algérie, nous avons tenté dans cette étude de nous faire une idée sur certains aspects de l'épidémiologie telles que la prévalence, la dynamique saisonnière dans le nord-est algérien afin de prévoir les périodes à haut risque.

Pour lutter contre cette parasitose et rejoindre les nations qui l'ont éradiqué comme :

Les Etats unis, le Canada et la Scandinavie, aussi pour assurer une autosuffisance et pouvoir prétendre sur le marché extérieur, un grand nombre de spécialités acaricides a été utilisé pour le traitement de la gale : les organochlorés, les organophosphorés et les pyréthrinoides..., aussi les molécules à usage systémique: les avermectines et les milbéctines. Il y a des mesures à prendre pour assurer un traitement efficace contre la gale et minimiser les inconvénients des acaricides.

I-Etude des agents étiologiques :

Taxonomie :(Brumpt, 1949 ; Bussiéras et Chermette, 1991 ; Levasseur, 1993).

I-1 L'embranchement des Arthropodes :

Ce sont des êtres animaux invertébrés, à tégument chitineux, à corps composés de segments et portant des organes locomoteurs articulés.

I-2 Le sous-embranchement des Chélicérates :

Ils sont dépourvus d'antennes mais leurs appendices antérieurs sont transformés en pinces (chélicères)

I-3 La classe des Arachnides :

Ils ont une respiration aérienne et les adultes sont munis de 4 paires de pattes, le corps est composé d'un prosoma (céphalothorax) et d'un opisthosoma (abdomen).

I-4 L'ordre des acariens :

Faibles dimensions, abdomen non segmenté et fusionné avec le céphalothorax, la métamérisation primitive étant rarement visible, la larve trois paires de pattes, l'adulte et la nymphe possèdent quatre pattes.

I-5 Sous ordre des Acarides :

Téguments minces, pas de trachées, pas de stigmates, certaines pattes pourvues de ventouses, dimorphisme sexuel parfois très net.

I-6 Famille des Sarcoptoidés :

Rostre court, carré, pattes courtes (pattes ne dépassent pas le rostre vers l'avant et le bord postérieur du corps vers l'arrière), ventouses portées par des pédicules longs et non articulés, pas d'appareil copulateur particulier, femelles ovigères s'enfonçant dans l'épiderme.

I-7 Genre Sarcoptes :

Contour ovalaire, face dorsale portant des épines, des écailles triangulaires en rangées transversales, et un anus terminal.

I-8 Espèce Sarcoptes : *scabiei* variétés *ovis*

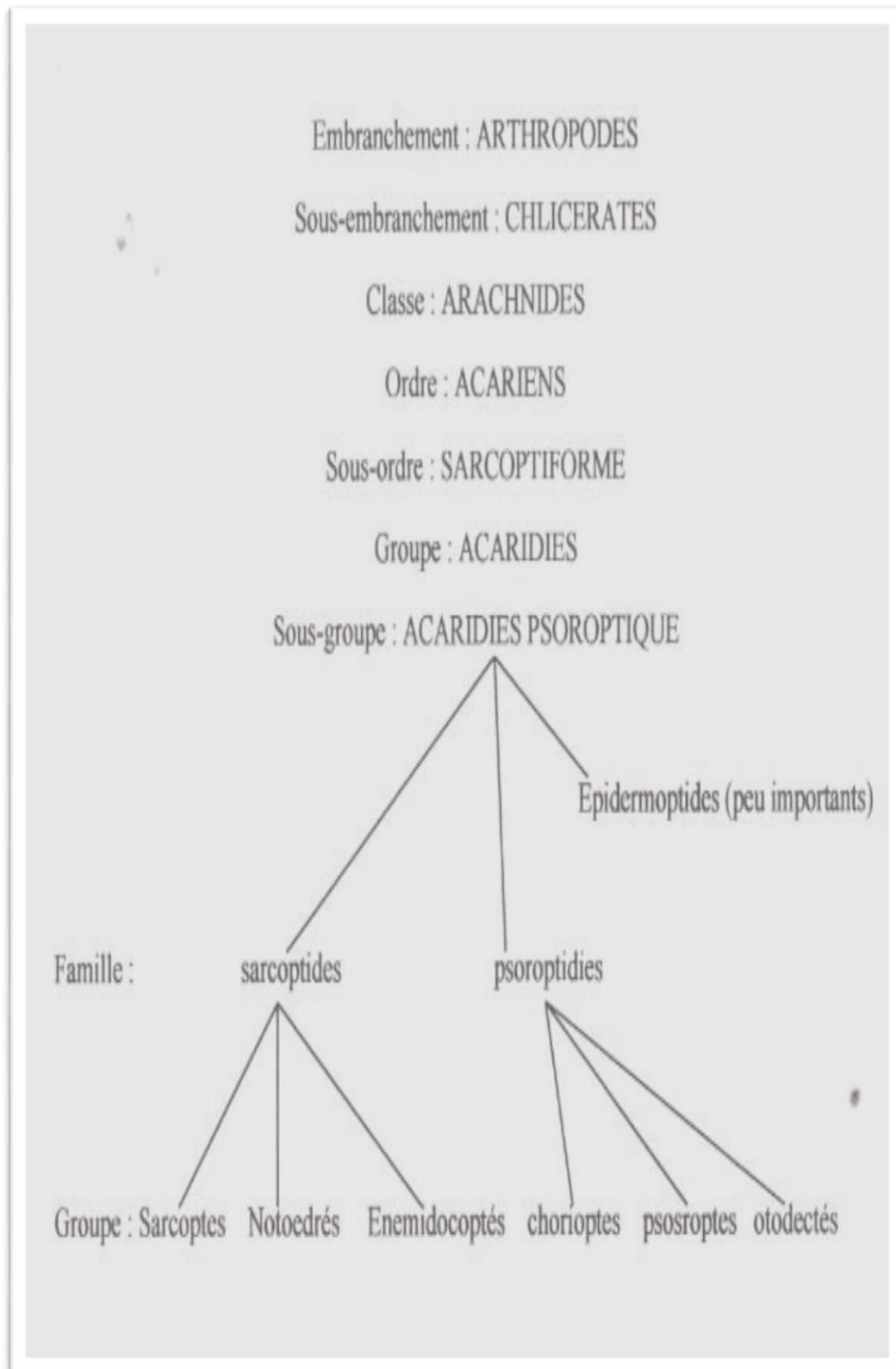


Figure01 : Schéma d'étude de parasite et sa classification

II - GÉNÉRALITÉS SUR LA GALE SARCOPTIQUE OVINE :

1 -Définition et synonymie :

La gale sarcoptique chez les ovins est une dermatose d'origine parasitaire prurigineuse, contagieuse, provoquée par le parasite (*Sarcoptes scabiei* variétés ovis). Cette gale affecte les régions dépourvues de laine : Face, régions axillaires, chanfrein et autour des lèvres, oreilles, ventre, même elle pourrait toucher la mamelle et le scrotum et les extrémités des membres. La gale sarcoptique à d'autres synonymes, Selon sa localisation principale elle est appelée : « la gale de la tête », Les animaux atteints se grattent jusqu'au sang donc les téguments s'arrachent et la tête **n'est plus qu'une vaste plaie plus au moins foncée d'où vient l'appellation** : « **Noir** museau » En anglais elle s'appelle « sarcoptic mange » ou bien « sarcoptic scab ». En Algérie, elle est dénommée « jrab erass », son évolution varie avec les hôtes. Les lésions sont localisées sur les zones dépourvues de la laine, le prurit intense provoque des lésions cutanées qui se recouvrent d'une croute brunâtre. (JEANNE BRUGERE-PICOUX, 1994)

2-Importance économique :

Si ce type de gale, est du point de vue médical, une affection bénigne, son pronostic économique est particulièrement sérieux cela tient en premier à son caractère de contagiosité. On note différents effets agissant sur : a La reproduction et la lactation et les qualités maternelles : La gale sarcoptique peut atteindre le scrotum du bélier et compromettre sa fertilité, les lésions entraînées par le grattage et les surinfections microbiennes qui s'en suivent, peuvent perturber le contrôle de la température testiculaire et par conséquent l'endommagement de la formation des spermatozoïdes. (Boumédiane Berrag, Juin 2000). Chez les brebis infestées par *Sarcoptes scabiei* variétés ovis, une diminution de la sécrétion lactée de 22,4 % par rapport à celle relevée chez les moutons débarrassés du parasite. Fthenakis et son équipe démontrent en 2001 que le poids des agneaux issus de brebis galeuses est inférieur à celui observé chez ceux issus de brebis saines.

La gale sarcoptique affecte également la prolificité des brebis notamment leur potentiel d'ovulation. Il en résulte une diminution du nombre de produits par portée (Fthenakis et al, 2001). La résistance des brebis en périodes de gestation ou d'allaitement se trouve diminuée ceci a pour conséquence l'augmentation de la population de parasites (Coop et Kyriazakis, 1999) et l'accélération de transmission aux agneaux nouveau-nés.

De même, les petits issus de mères galeuses s'infestent dans les 30 jours qui suivent la naissance, alors que ceux issus de brebis saines contractent la maladie 30 jours plus tard. (Berriatua et al, 1999).

A-La croissance des agneaux :

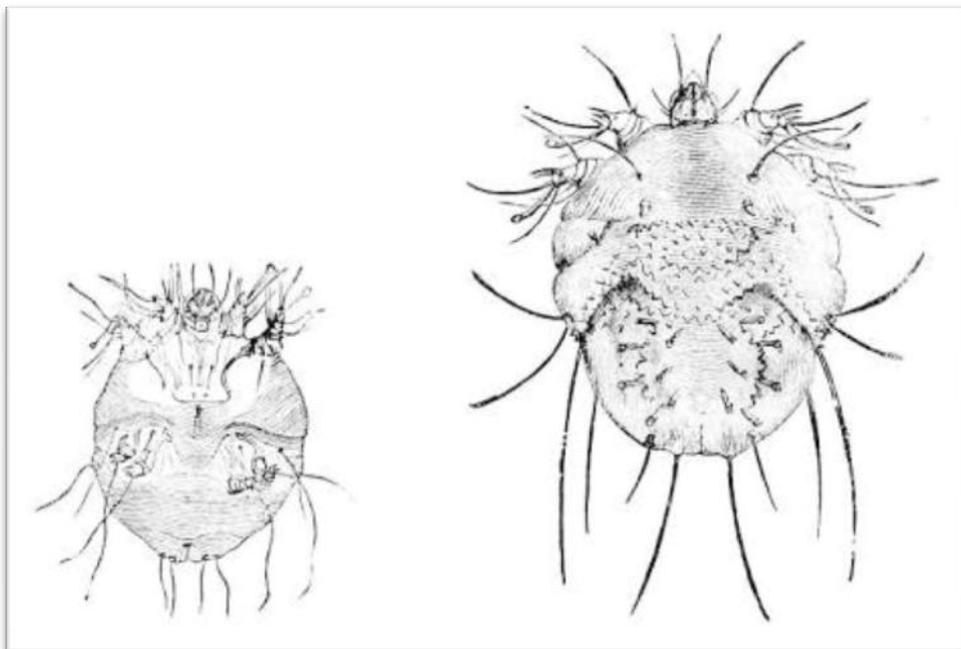
Le GMQ dépend du niveau d'infestation. Ainsi, il existe une différence dans le gain de poids entre les agneaux traités et ceux naturellement (infestés par la gale sarcoptique). Ces différences peuvent atteindre 15 % (Fthenakis et al. 2000).

b-La dépréciation de la valeur de la peau :

Les pertes économiques directes liées aux parasites cutanés (*Sarcoptes scabiei* variétés *ovis*) sont essentiellement liées à la dépréciation des peaux et de la laine par les lésions parasitaires, les lésions de grattage, les surinfections (Berlioz, 2004) Les peaux affectées donnent des cuirs de mauvaise qualité (Jordan-Lloyd, 1937 ; Aten et al, 1955 ; Bwangamoi, 1969). Le produit tanné prend un aspect désagréable et rude avec présence de nombreux tunnels et trous dans les endroits sévèrement touchés (Green, 1956, 1957; Ibrahim et Abu-Samra, 1988).

3-Morphologie :

-*Sarcoptes scabiei* variété *ovis* Rostre court et carré Pattes courtes Ecailles triangulaires Epines



Photos 01 : *Sarcoptes* sp femelle et sp male (Losson)

-Sarcoptes scabiei variété ovis a été traitée en détail par Brumpt (1949) et Brumpt et al, (1967). -Sarcoptes scabiei var. avis est un acarien dont la taille varie entre 200 à 250 µm chez le mâle et de 350 à 500 µm chez la femelle. Le corps est ovalaire, formé par la soudure du prosoma et de l'opisthosoma. Il est transparent, de couleur rougeâtre chez le mâle et gris perle chez la femelle. Le rostre est cané, les pattes sont relativement courtes constituées de six articles, les antérieures se projettent au-delà de la bordure du corps sans toutefois dépasser le rostre et les postérieures ne dépassent guère le bord postérieur du corps. Les ventouses ambulacraires sont portées par des pédicules non articulés longs et égaux aux pattes.

Le mâle est muni de ventouses au niveau des première, deuxième et quatrième paires de pattes alors que la femelle ne les porte qu'aux deux premières paires. Des soies tarsiennes (extensions flagelliformes) remplacent les ventouses absentes sur les paires postérieures.

4-Biologie (cycle évolutif) :

Les sarcoptes vivent sur la peau ou dans l'épiderme. Ils se nourrissent principalement de débris cutanés et de sérosités (Van Neste, 1985). L'accouplement a lieu à la surface de la peau. Les femelles fécondées creusent à l'aide de leurs chélicères et des sécrétions salivaires des galeries sinueuses (2 à 3 mm par jour) dans l'épaisseur de l'épiderme jusqu'à proximité du corps muqueux de Malpighi. Le parasite se maintient à une profondeur telle que le fluide nutritif qu'il tire des cellules épidermiques détruites soit constamment accessibles (Van Neste, 1985). Chaque femelle pond de distance en distance des œufs ellipsoïdes et grisâtres à raison de 4 à 6 par jour et ce pendant 1 à 2 mois. Les œufs sont pondus au stade morula (Levasseur, 1993). De chaque œuf sort au bout de 2 à 8 jours une larve hexapode qui regagne la surface de la peau (Mouezhi, 1977 ; Pouplard et al, 1990 ; Bussiéras et Chermette 1991) et creuse une poche de mue où elle se transforme au bout de 4 à 6 jours en une protonympe octopode; celle-ci donne une tritonympe octopode qui devient soit un sarcopte mâle mature soit une femelle impubère qui après une nouvelle mue devient pubère et s'accouple à la surface de l'épiderme. La femelle fécondée grandit et devient à la suite d'une nouvelle mue, ovigère. Celle-ci est munie d'un orifice de ponte appelé tocostome (Brumpt et al, 1967). Il faut signaler ici la présence chez le mâle d'un organe de copulation, appelé sternite, lâchement uni aux épimères des pattes postérieures (Bussiéras, 1977).

Le cycle évolutif dure 10 à 26 jours (Craplet, 1964 ; Bussiéras et Chermette 1991; Levasseur, 1993).

Cette durée peut varier lorsque différentes paramètres extérieurs augmentent ou diminuent le métabolisme des parasites. La longévité des mâles est courte ; ils meurent rapidement après l'accouplement (Murray, 1996).

5-Survie et infestivité :

Ce sujet est très important car la survie en dehors de l'hôte permettrait à l'acarien d'échapper aux traitements acaricides et compliquerait la mise en place d'un plan d'éradication. La survie des sarcoptes en dehors de l'hôte varie suivant les conditions de température et d'humidité et peut aller de quelques jours à trois semaines (Soulsby, 1982).

Nous n'avons pas trouvé dans la littérature des études sur la résistance dans le milieu extérieur de *Sarcoptes scabiei* variété ovis. Nous nous contentons de rapporter les observations faites sur la variété suis. Ainsi, les basses températures et les forts taux d'humidité en réduisant la dessiccation, favorisent une meilleure survie des parasites.

Les femelles ne résistant que quelques heures à 45°C et à 45% d'hygrométrie alors qu'elles survivent huit jours à 10°C et à 25 % d'humidité et 19 jours à la même température et à 97 % d'hygrométrie. Elles meurent après 10 minutes à 50°C. Celles qui résistent cinq minutes à cette température, creusent directement des galeries dans la peau si elles sont mises en contact avec l'hôte.

A l'extrême, la congélation a toujours un effet létal, les femelles qui arrivent à résister une heure à 25°C ne sont pas infestantes et ne pénètrent pas la peau de l'hôte (Arlian et al, 1984; Arlian, 1988).

6-Spécificité de l'hôte et infestations croisées :

Sarcoptes scabiei creuse des galeries intra-épidermiques et effectue la totalité de son cycle parasitaire à ce niveau. Il parasite plus de trente espèces ou sous espèces de mammifères (Fain, 1968). C'est un acarien cosmopolite qui parasite les animaux domestiques, sauvages et l'homme (Kral et Schwartzmann, 1964; Fain, 1968 ; Fain, 1978 ; Soulsby, 1982). Les études réalisées pour déterminer des caractères morphologiques propres à chacune des variétés de cette espèce se sont révélées difficiles les seuls caractères objectifs permettant d'établir leur diagnose microscopiquement sont le nombre de paires d'épines dorsales, ventrolatérales et la taille de la souche elle-même (Arlian, 1989). A titre indicatif, *Sarcoptes scabiei* var. suis possède sur sa face dorsale dix paires d'épines trois paires de cônes en partie antérieure, sept paires d'épines en partie postérieure.

Au centre se trouvent des spinules. La taille de cet acarien varie en fonction du sexe du parasite et de son stade de développement. A l'âge adulte, la femelle mesure environ 0,5 mm alors que le mâle ne dépasse pas 0,25 mm de long. En outre, chaque souche est bien adaptée à une espèce animale. Toutefois, cette spécificité n'est pas absolue. En effet, ces acariens sont capables, tout de même, être à l'origine «infestations croisées». L'infestation expérimentale de la chèvre et du dromadaire par *Sarcoptes scabiei* variété *ovis* a été réalisée avec succès par Abu-Samra et al. (1984) et Nayel et Abu-Samra (1986) respectivement, celle du mouton du sud par *Sarcoptes scabiei* variété *caprae* (Ibrahim et Abu-Samra, 1987). Dans les deux cas, les lésions étaient très marquées. D'autre part, les ânes domestiques ont été expérimentalement infestés par *Sarcoptes scabiei* variété *caprae* (Abu-Samra et al, 1985).

La transmission naturelle de *Sarcoptes scabiei* variété *ovis* par contact entre moutons, chèvres, dromadaires, ânes, bovins et lapins a été étudiée par Fayed et al. (1991).

Un foyer important de gale sarcoptique chez des chèvres naturellement infestées par une souche ovine de *Sarcoptes scabiei* a été décrit par Ibrahim et Abu-Samra (1985). Chakrabarti et al, (1981) ont signalé un intense prurit, chez des animaux domestiques et des ouvriers infestés par *Sarcoptes scabiei* variété *bubalis* contenu dans l'eau. Cette infestation n'a pas abouti à la formation de galeries dans la peau. Arlian et al. (1984, 1988) n'ont pas réussi à transférer *Sarcoptes scabiei* variété *canis* sur des souris, des rats, des porcs, des bovins, des chèvres et des moutons, hôtes habituellement parasités par *Sarcoptes scabiei*, par contre ce passage a été possible sur des lapins de laboratoire de la Nouvelle Zélande. Ils ont également constaté que les sarcoptes de l'homme et du porc ne pouvaient pas être transférés sur les mêmes lapins. Le fait que *Sarcoptes scabiei* variété *canis* a infesté le lapin de laboratoire alors que ceux de l'homme et du porc n'ont pas pu. Ceci constitue une preuve évidente de l'existence de différences entre les souches.

La spécificité parasitaire peut être due à l'influence de facteurs liés à l'hôte ou de leur interaction. Ainsi, l'intervention de certains facteurs empêche une souche donnée de proliférer et de survivre en dehors de son hôte habituel.

Des souches de *Sarcoptes scabiei* arrivent à reconnaître leurs hôtes grâce à l'odeur dégagée par ceux-ci ou à leurs températures corporelles.

Mais l'odeur peut ne pas constituer un facteur de spécificité pour une souche comme *Sarcoptes scabiei* variété *canis* (Arlian et al, 1984b, 1988). En effet, isolés du chien, ces acariens sont également attirés par l'odeur des lapins, chèvre, veau, souris et rat (Arlian, 1989). Aucune de ces espèces ne peut être infestée de façon permanente. Dès que ces acariens pénètrent dans l'épiderme de l'hôte, il est probable qu'il y aurait intervention de certains facteurs limitants : besoins physiologiques de chaque souche, capacité de l'hôte à développer une réponse immunitaire, antigénicité du parasite pouvant induire une réponse immunitaire chez l'hôte et la résistance de l'acarien.

L'homme s'infeste occasionnellement par les souches animales, lorsqu'il manipule ou vit avec des animaux galeux (Smith et Claypoole, 1967 ; Thomsett, 1968 Labie et al, 1975 Fain, 1978 ; Haarlov et Moller-Madsen, 1982). Les signes cliniques liés aux infestations naturelles et expérimentales sont identiques. Estes et al. (1983) ont démontré lors d'expériences de transfert que *Sarcoptes scabiei* variété *canis* peut creuser des galeries intra-épidermiques, s'alimenter et produire des œufs dans la peau de l'homme. 24 heures après l'infestation, il se déclare un prurit violent et apparaissent des lésions vésiculeuses ou pustuleuses. Ces lésions sont temporaires et l'infestation guérit d'elle-même. Des acariens morts sont trouvés un à trois jours après, au centre de chacune de ces lésions.

La capacité des souches de *Sarcoptes scabiei* à développer des infestations passagères et de se reproduire sur des espèces hôtes autres que leurs hôtes habituels laissent penser que les hôtes temporaires peuvent être considérés comme des réservoirs assurant la transmission de ces acariens à leurs hôtes habituels (Arlian et al, 1998).

7-Pathogénie :

La pathogénie des sarcoptes dépend de la combinaison de différentes actions, les sarcoptes exercent une action traumatique et irritative à l'aide de leur rostre, de leurs épines et de leurs soies sur l'épiderme. Cette action est surtout manifestée lors de creusement des tunnels par les femelles ovigères. Il en résulte un prurit suite à l'irritation des terminaisons nerveuses. Les parasites sont à l'origine également d'une action toxique et antigénique provoquée par les produits du métabolisme (salive et déjections). Si bien que le prurit apparaît beaucoup plus rapidement et plus violemment lors de réinfestation avec libération d'histamine (Bussiéras et Chermette, 1991).

L'action spoliatrice a été confirmée par la présence dans les coupes histopathologiques de zones de lyse cellulaires qui apparaissent sans l'afflux de cellules phagocytaires. Ces zones servent de nourriture pour les parasites.

8-Étude anatomo-clinique :

Il faut signaler que la gravité des lésions ainsi que l'acuité de la symptomatologie de la gale varient énormément d'un individu à l'autre. Il y a là le terrain, la sensibilité ou la résistance naturelle qui conditionnent l'allure du combat Hôte-Parasite.

8-1 Localisation

Cette affection ne se développe que sur les parties cutanées dépourvues de laine essentiellement au niveau de la tête. Elle se montre d'abord à la lèvre supérieure, au pourtour des naseaux. Plus tard, elle s'étend à la face, au chanfrein, aux joues, aux paupières et par exception sur l'espace intermaxillaire (Newmann, 1892; Lernaire, 1938). «Ce n'est que lorsqu'elle est ancienne qu'elle s'étend entre les ars, sous le ventre, autour des articulations et au niveau des extrémités des membres» (Chabert, in : Newmann, 1892).

8-2 Signes cliniques :

Elle débute par un prurit violent. Il en résulte un besoin de grattage irrésistible, augmentant lorsque le troupeau est échauffé par la marche. Par sa fréquence et sa violence, ce prurit est véritablement un signe de la gale sarcoptique, car s'il existe aussi dans d'autres dermatites, nulle part il est aussi intense.

Les malades cherchent par tous les moyens possibles à satisfaire ces frénésies de grattage, ils utilisent les objets environnants tels que les rebords des râteliers, les murs voisins et plus rarement leurs membres postérieurs (Newmann, 1892). Si on passe la main sur la région prurigineuse, on peut constater la présence de petites papules vésiculeuses. Ces dernières ont une durée éphémère car, sous l'action des grattages, elles sont rapidement écorchées et laissent suinter de la sérosité qui en se desséchant, forment de petites nodosités dures et adhérentes à la peau. On peut voir des sillons sur les oreilles lorsque la maladie y débute. La pullulation de parasites et leur extension généralisent le mal sur de larges surfaces. Ainsi les lésions gagnent la face, le chanfrein, les joues et le front qui sont recouverts de croûtes d'abord légères, devenant plus tard épaisses, nombreuses, blanchâtres ou grisâtres, dures et adhérentes. Au cours des grattages, elles se teintent de sang et deviennent brunes noirâtres (Newmann, 1892).

La peau s'épaissit, se ride, se plisse et le fond montre des fentes, des gerçures saignantes d'abord, puis on voit des cicatrisations plus ou moins avancées (Guy, 1950). D'après Delafond et Newmann (1892), les oreilles peuvent présenter des kystes sérosanguinolents du fait de l'irritation due aux frottements. Parfois, il peut se déclarer une conjonctivite grave qui détermine une ophtalmie purulente et la perte de l'œil ou bien un œdème palpébral dont l'aspect symptomatique ou lésionnel est caractéristique : dépilation, bouton de gale et prurit (Grall, 1975).

9- Immunité :

L'immunité vis à vis de *Sarcoptes scabiei* a fait l'objet de nombreuses recherches à partir des années 70.

9-1 Immunité à médiation cellulaire :

La réponse de l'hôte vis à vis des antigènes de *Sarcoptes scabiei* se caractérise par des infiltrations péri-vasculaires surtout de lymphocytes et à un degré moindre d'histiocytes, de neutrophiles et d'éosinophiles qui envahissent le derme, les glandes sudoripares et peuvent s'étendre jusqu'à la couche graisseuse sous cutanée (Hejazi et Mehregan, 1975 ; Ackerman, 1977 ; Fernandez et al, 1977 ; Falk et Lide, 1981 ; Falk et Matre, 1982). L'importance de ces infiltrations varie selon le niveau d'infestation et l'intensité des lésions, Ce sont les lymphocytes «T» qui prédominent. Le fait que le rapport de lymphocytes «T» sur lymphocytes «B» est plus élevé dans les infiltrations que dans le sang périphérique, cela reflète le mouvement sélectif des lymphocytes «T» au niveau du derme (Falk et Matre, 1982). Les lymphocytes «T» ont un rôle majeur dans les réactions d'hypersensibilité retardée survenant de la peau. Leur accumulation dans le derme révèle que ce type de réaction s'observe lors d'une atteinte par la gale sarcoptique alors que leur présence dans les lésions montre l'importance de la réponse immunitaire à médiation cellulaire dans la pathogénie de cette affection (Falk et Matre, 1982). Sheahan (1975) a prouvé que l'injection intradermique d'un extrait brut de *S. scabiei* à des porcs sensibilisés entraîne des réactions d'hypersensibilité immédiate et retardée ressemblant fort à une réaction locale d'anaphylaxie.

9-2 Immunité humorale :

Il est connu que les antigènes de *Sarcoptes scabiei* suscitent une réponse immunitaire humorale. Mais peu de travaux ont été réalisés sur cette question.

Des sérums provenant de lapins et de porcs immunisés ou infestés naturellement renferment des Anticorps spécifiques aux antigènes des *Sarcoptes scabiei* (Arlan et al, 1985a; Arlian et al, 1988; Sheahan, 1975 ; Van Neste et Salmon, 1978 ; Wooten et Gaafar, 1954a, b).

L'immunoélectrophorèse croisée (CIE) a permis d'identifier neuf antigènes communs à *S. scabiei* variété *ovis* et à *S. scabiei* variété *Cunuculi*. (Arlan et al, 1985a). Hancock et al. (1974) ont signalé que les taux des IgA circulants sont nettement plus faibles chez les sujets galeux que chez les sujets normaux.

Dans le cas de la gale humaine, les patients ont présenté des taux sériques élevés en IgM et en IgG (Hancock et al, 1974 et Falk, 1980). Cependant Allevato et al. (1987) n'ont pas trouvé de tels résultats. Ceci explique que ces isotopes n'ont probablement qu'un rôle mineur dans le contrôle de l'infestation. Quant aux IgE, ils augmentent durant les premières semaines de l'infestation et leur rôle protecteur a souvent été évoqué (Galosi et al, 1982). La précision du rôle des IgE pose un problème de spécificité.

Lors de la gale sarcoptique humaine, Hancock et al. (1974) en examinant 100 patients, trouvèrent 99 qui présentèrent des taux normaux d'IgE, alors que différents auteurs mettent en évidence des titres élevés des IgE chez 15 % des patients pour Araujo-Fontaine et al. (1977), 20 % pour Falk (1980). 42 % pour Falk et Bolle (1980'), 45 % (Falk et Boue, 1980b) et 65% (Larregue et al, 1976).

En outre, l'immuno-électrophorèse croisée a permis d'identifier quatre Ag communs à *Dermatophagoïdes farinae* et *Sarcoptes scabiei* (Falk et al. 1981). Le prurit reste l'élément essentiel caractérisant une réponse efficace contre le parasite: il est généralement absent dans la gale Norvégienne ou hyperkératosique (Fain, 1968); affection contractée par des individus souffrant de troubles neurologiques divers (Prakken et Van Vioten, 1949 ; Chouvet et al, 1979; Davis et Moon, 1990a) ou soumis à une thérapeutique immunosuppressive (Paterson et al, 1973).

10-Diagnostic :

Le diagnostic de la gale sarcoptique repose sur l'examen clinique des animaux et sur la confirmation microscopique de la présence du parasite. D'autres agents peuvent donner des lésions cutanées semblables à celles apparaissant lors de l'infestation par *Sarcoptes scabiei* variété *ovis* et convient de les différencier.

10-1 Diagnostic clinique :

La gale sarcoptique du mouton peut être reconnue cliniquement par la constatation des trois symptômes cardinaux (prurit violent et fréquent, papules, croûtes) et par sa localisation à la tête. En cas de doute l'examen dermatoscopique permet de l'infirmier ou de la confirmer.

10-2 Diagnostic différentiel :

Il convient tout d'abord de distinguer la gale sarcoptique, de la gale psoroptique et chorioptique qui peuvent être associées (localisation et identification des lésions).

- **La gale psoroptique** ou la gale de la toison, due à *Psoroptes communis* var. *ovis* est une gale généralisée affectant toutes les zones à laine. Elle débute en général par la ligne médiane supérieure, le garrot et le dos pour s'étendre ensuite au cou, aux flancs et à la croupe (Mouelhi, 1977).

- **La gale chorioptique** ou la gale des membres, due à *Chorioptes bovis* : Elle affecte d'abord les paturons puis gagne en remontant, les autres parties du membre, dépassant rarement le genou et le jarret. (Mouezhi, 1977). La peau s'épaissit, suinte, se recouvre de croûtes jaunes, gluantes, formant un véritable manchon autour des membres. (Bussiéras et Chermette, 1991).

La gale sarcoptique peut être distinguée également de :**- Ecthyma contagieux :**

C'est une maladie plus contagieuse. Elle atteint surtout les agneaux avec une évolution rapide et formation de croûtes en forme de « clous » à la face interne de la cavité buccale. Elle sévit surtout en été (Guy, 1950). -

La teigne:

Elle apparaît chez les ovins qui sont en contact avec les veaux malades. Les lésions se caractérisent par la présence de placards croûteux bien délimités, blanchâtres, indolores et non prurigineux.

- La dermatite staphylococcique :

Les animaux présentent des lésions nécrotiques, suppurées et disposées d'une façon remarquablement symétrique au niveau de la tête (Person et Espinasse, 1983), un aspect particulièrement repoussant et dégagent une odeur butyrique très forte.

- La dermatite ulcéreuse :

C'est une maladie virale, transmissible par la monte. Elle se rencontre seulement chez les moutons adultes. Elle débute par des ulcérations et croûtes du tégument de la région périanale, des membres et des organes génitaux.

- La séborrhée :

Elle est encore appelée « fausse gale ». Les lésions s'étendent sur la nuque et même sur le thorax et sur les épaules.

- L'eczéma facial :

Enzootie automnale qui se manifeste principalement chez les agnelles élevées en plaine sur des pâtures cultivées non fauchées. Elle se traduit cliniquement par l'apparition, sur les régions sans laine et dépigmentées, d'une séquence en deux étapes la première brutale et courte associe érythème, œdème, photophobie et prurit. La température rectale est d'environ 40,5°C et les fréquences cardiaques et respiratoires sont augmentées.

Les symptômes généraux se dissipent avec la mise à l'abri. Au cours de la seconde, d'évolution lente, apparaissent les lésions alopeciques, sciéreuses. Lichenoïdes et croûteuses. Ces symptômes sont ceux d'une photosensibilisation liée à une insuffisance hépatobiliaire, consécutive à l'ingestion d'herbe fortement contaminée par un champignon microscopique *Pithomyces chartarum*. L'intérêt diagnostique et pronostique du dosage de la GGT sérique est souligné (Bezille et al, 1984).

III -1 l'ivermectine :

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

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

Avermetine (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).

III -2-1 Définition :

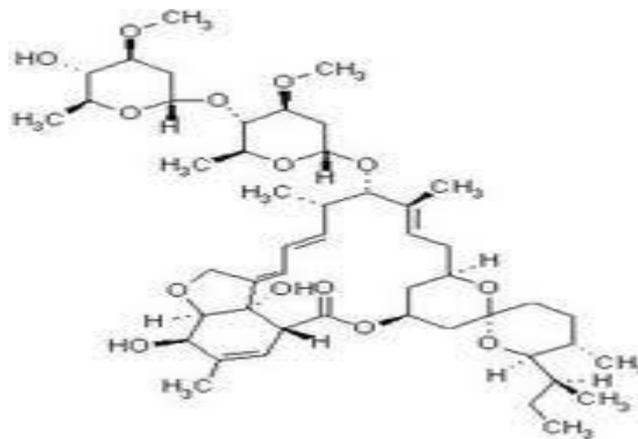
L'ivermectine est une dérivée du complexe des avermectines, obtenue par la formation d'un ascomycète, *Streptomyces avermectilis* (Burg et coll. 1979).

L'ivermectine est un mélange d'au moins 80% de 22,23-dihydroavermectine B1a et de 20% de 22,23-dihydroavermectine B1b. Elle possède des propriétés antiparasitaires très larges permettant son utilisation chez de nombreuses espèces animales pour l'élimination simultanée des ectoparasites, des larves d'hypoderme 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 de l'autre forme 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 Sa commodité d'emploi son large spectre d'efficacité et sa marge de sécurité en font le produit idéal pour le control des parasites 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 streptomyces avermitilis Donc c'est une solution limpide, incolore, légèrement visqueuse stérile contenant 10pds/vol.

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



III -2-3 Propriété physico-chimique :

L'Ivermectine : une lactone macrocyclique semi synthétique est un mélange d'ivermectine b1a et b1b.

Le médicament est rapidement résorbe dans le tube digestif, atteint une concentration plasmatique maximal à la 4émeheure (environ50mg/ml) après une administration de 12m. le médicament à une distribution primaire large et un volume de distribution d'environ 50l. 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'exretion du médicament et ces métabolites se fait essentiellement dans les fèces (George laier 2000)

III -3 Propriétés pharmacocinétiques :

III -3-1 Distribution :

La liposolubulite de la molécule entraine un important volume de distribution et une persistance dans l'organisme .l'ivermetine 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)

III -3-2 Métabolisme :

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

III -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%.

III -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 aminobutyrique" 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.

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

L'acide gammaaminobutyrique (GABA) est le produit de la décarboxylation de l'acide glutamique. La première démonstration de sa propriété de neuromédiateur « inhibiteur » a été faite en 1967 par Krnjević et Schwartz. Le GABA augmente la conductance à la clé de la membrane post synaptique et entraîne une hyperpolarisation.

Ces effets sont inhibés sélectivement par l'alcaloïde bicuculline, agoniste compétitif du GABA. Cependant des effets du GABA insensibles à la bicuculline furent décrits et suggèrent l'existence de récepteurs du GABA indépendants des canaux Cl^- . A l'heure actuelle, les récepteurs du GABA sensibles à la bicuculline et entraînant l'entrée de Cl^- dans la cellule sont dénommés GABA-A. Des récepteurs présentent un site de liaison pour les benzodiazépines. Ils sont largement distribués au niveau central avec une plus grande densité dans le cortex frontal. Un second type de récepteurs (GABA-B revisé Borman 1988) est associée aux protéines G et aurait une structure monomérique. La stimulation des récepteurs GABA-B peut entraîner l'activation de la phospholipase A2, l'ouverture de canaux potassiques ou l'inhibition de canaux calciques lents. Ils sont présents au niveau central et périphérique, notamment au niveau des ganglions nerveux (Jean Pierreries et Yves Landry 1989).

III -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 hétéro-tétramères de stœchiométrie $\alpha_2\beta_2$. Les ADNc codant pour les sous-unités α et β ont été séquencés. Les peptides natifs correspondant comportent (456 α et 474 β) acides aminés pour les deux peptides, la séquence N-terminale de 25 acides aminés correspondrait au peptide signal qui permet l'insertion membranaire. Les peptides matures seraient dénués de cette extrémité et comporteraient 429 α (48 kDa) et 449 β (51,4 kDa) résidus avec une homologie de 35%. Le profil d'hydrophobicité suggère la présence de 4 hélices α transmembranaires. Les extrémités N- et terminales sont considérées comme extracellulaires.

III -5-1 -1 Les extrémités N terminales :

Sont très longues, comportant 200 α ou 220 β résidus d'acides aminés. Ces extrémités sont caractérisées par la formation potentielle d'une boucle assurée par un pont disulfure (Cys139 et 153 pour α). Cette organisation a été également observée pour l'extrémité des sous-unités du récepteur nicotinique. La séquence N-terminale comporte 3 α ou 2 β 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 α .

III -5-1-2 Les extrémités C –terminale :

Extracellulaire sont très courtes, de même que la séquence cytoplasmique joignant les deux premiers hélices transmembranaires. Par contre, les hélices 3 et 4 des deux peptides sont reliées par une séquence cytotopologique longue avec un site potentiel de phosphorylation pour 1 protéine kinase A (AMPc dépendante) Localisé sur le peptide B.

III -5-1-3 Le canal chlore :

Est formé par le regroupement des quatre sous-unités. 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 poly 1 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 B, elle contient un site de phosphorylation qui pourrait correspondre à un contrôle de l'activité du canal. La picrotoxine est considérée comme antagoniste sélectif du 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).

III -6 Distribution des récepteurs GABA dans le cerveau :**III-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).

III-6 -2 localisations anatomiques 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 ¹¹C flunitrazépam, la radioactivité est plus importante au niveau du cortex temporal, pariétal et occipital (MICHEL BOURIN ET PASCAL JOLLIET 1999).

III-6-3 Localisation intra cellulaire:

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'ailleurs associés aux membranes synaptiques et contrôlent l'ouverture d'un canal chlorure sur le plan ontogénique. Il a été mis en évidence chez le rat une fixation très rapide des benzodiazépines juste après la naissance. Ceci va à l'encontre des différents neurotransmetteurs pour lesquels les récepteurs se développent plus tard, au niveau phylogénique. Les récepteurs aux benzodiazépines sont d'apparition tardive dans l'évolution des espèces. Ainsi, les invertébrés 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).

III-7 Les différents constituants du récepteur GABA :**III-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 interneurons 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 différentes. Le GABA est le neurotransmetteur 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 neurotransmetteurs 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 interneurons courts régulateurs locaux et une voie GABAergique striato-nigrale freinant l'activité des voies dopaminergiques.

***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).

III-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 synaptosomes 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 gaba transmission 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 pour 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).

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

Le gaba fait intervenir un second message, l'AMP cyclique. La liaison du neuromédiateur avec son récepteur active une adénylcyclase fixée sur le versant interne de la membrane. Cette molécule transforme l'ATP en AMP cyclique.

Cette molécule nouvellement synthétisée se fixe sur la sous-unité inhibitrice d'une protéine kinase membranaire. Il se produit alors une dissociation de la protéine kinase qui libère une sous-unité catalytique. Cette sous-unité transfère un radical phosphate de l'ATP à un substrat protéique voisin. Le substrat ainsi phosphorylé change sa conformation ou sa position et permet l'ouverture de l'ionophore chlore. (MICHEL BOURIN ET PASCAL JOLLIET 1999).

III-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 transmembranaires). 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 tétramérique. Cependant une structure pentamérique fut retenue en raison du diamètre du pore ouvert (0,56 nm). Le GABA se fixerait sur les sous-unités beta et les sites de fixation des benzodiazépines seraient localisés au niveau des sous-unités alpha. La reconstitution *in vitro* d'un tel récepteur peut dans certains cas produire un faible effet des benzodiazépines sur l'activation du canal chlore car le GABA. Des études électrophysiologiques sur oocyte ont révélé que les récepteurs composés de sous-unités alpha et beta peuvent former le récepteur canal lié au GABA_A, ce récepteur ainsi formé peut être bloqué par la bicuculine et la picrotoxine mais la combinaison de sous-unités alpha et beta ne suffit pas pour expliquer la réponse pharmacologique aux benzodiazépines. Une combinaison ternaire incluant en plus une sous-unité gamma est nécessaire pour produire une réponse au GABA correcte, ainsi que sa potentialisation par les benzodiazépines telles qu'on les observe normalement. Un récepteur composé de sous-unités (alpha, beta, gamma) correspond le mieux au récepteur natif, et la présence simultanée de ces trois sous-unités permet d'obtenir l'effet pharmacologique correct. L'hypothèse actuelle repose sur le clonage de sous-unités différentes (alpha, beta, gamma, delta) ces quatre possèdent moins de 50% de séquence homologue, et une variation supérieure à 70%. Par exemple gamma a 20 à 40% de séquence identique à alpha et delta. La structure de chaque sous-unité consiste en un domaine extracellulaire (N terminal), 4 domaines transmembranaires (M1 à M4), une boucle cytoplasmique entre M3 et M4 et une région C terminale extracellulaire courte.

De plus il existe différentes isoformes de chaque sous-unité. On a identifié : α ; β ; γ ; δ . mais ni la stœchiométrie, ni le nombre de copies de chaque isoforme ne sont actuellement connus.

L'utilisation d'anticorps polyclonaux a permis de démontrer que la sous-unité α 1 et β 2 sont des composantes faisant partie intégrante du récepteur au GABA.

La distribution des différentes isoformes de chaque sous-unité n'est pas homogène, dans le cerveau de rat, ce sont les formes α 1, β 2 et γ 2 qui sont les plus distribuées, et les plus abondantes. D'autres sous-unités, α 6 est la plus restreinte (MICHEL BOURIN ET PASCAL JOLLIET 1999).

III-8-3 Mécanisme Et Modulation Du Récepteur GABA –A Par Ces Différents Ligands :

Il existe un large spectre de ligands qui peuvent se lier au complexe GABA. La liaison récepteur-ligand permet de détailler deux propriétés du ligand :

- son affinité pour le récepteur.
- son efficacité intrinsèque.

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

Les antagonistes inverses produisent l'effet opposé. Les agonistes complets (inverses ou non) induisant un effet pharmacologique maximal souviennent avant que tous les récepteurs ne soient actifs. Tous les sites de liaison du complexe macromoléculaire sont reliés allostériquement, si bien que la liaison sur une sous-unité modifie la cinétique de liaison sur les autres sous-unités. Les antagonistes ne possèdent aucune activité intrinsèque. La liaison de deux molécules GABA sur le complexe récepteur permet d'activer celui-ci et de permettre l'ouverture du canal.

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

III-9 Inhibiteurs 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 final e 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 gamma 2
- Type 2 —————> alpha2 ou alpha3 beta2 gamma 2
- Type 3 —————> alpha5 beta3 gamma 2
- Type 4 —————> alpha6 beta2 gamma 2
- Type 5 —————> alpha1 beta1 gamma1

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

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

L'hétérogénéité des récepteurs GABA-A à été récemment démontre par Levitaner al 1988.les ADNc de deux nouvelles sous unité & a été isole et clones .il est donc suggères l'existante de 3 type de récepteur GABA-A possédant la même sous unité B 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)2B2,(&2)2 B2 et (&3)2B2pesantant des propriétés différentes.

la sensibilité apparente du récepteur pour le GABA dépend de la nature de la sous-unité & alors que le site de liaison agoniste est située sur la sous-unité B. Des récepteurs exprimés, présentent toutes les caractéristiques des récepteurs naturels à l'expression de l'effet de potentialisation par les benzodiazépines cette première étude suggère donc l'existence de plusieurs récepteurs GABA-A, et un développement important doit être attendu dans ce domaine (Jean Pierre Gies et Yves Landry 1989).

III-10 Interaction avec les avermectines :

Les avermectines, utilisées comme anthelminthiques, interagissent avec le récepteur GABA-A des nématodes. La jonction neuromusculaire des invertébrés est assurée par un neurone excitateur sécrétant du glutamate et un neurone inhibiteur sécrétant du GABA. Les avermectines potentialiseraient l'effet du GABA avec ouverture du canal chlorure. L'effet de paralysie musculaire est inhibé par la picrotoxine. Le site d'action des avermectines n'est pas déterminé. Elles pourraient agir directement sur le récepteur, ou induire la sécrétion de GABA (revue Bennet et al). (Jean Pierre Gies et Yves Landry).

III-10 Indications reconnues et posologies :

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

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

En Amérique latine, où l'objectif ultime est de réduire le réservoir de parasite à un niveau tel que la transmission puisse être interrompue, les traitements sont répétés tous les six mois. Des traitements trimestriels conduisent à une surmortalité significative des vers adultes (AWADZI K, ATTAH SK, ADDY ET Coll1999).

Dans le contexte de l'onchocercose, l'objectif principal des traitements de masse est de prévenir l'apparition des complications de la maladie. Mais les traitements répétés ont également un effet curatif : ils entraînent une baisse des charges parasitaires au niveau oculaire et, peut-être aussi dans certains cas, une régression ou un ralentissement de la progression de certaines lésions oculaires graves : kératite sclérosante, iridocyclite, atrophie optique (MABEY D, WHITWORTH JA, ECKSTEIN M et Coll1996, COUSENS SN, CASSELS- BROWN A, MURDOCH I et Coll1997). Au niveau cutané, l'ivermectine provoque une atténuation du prurit et, dans une moindre mesure, des lésions d'onchodermatite (PACQUÉ M, ELMETS C, DUKULY ZD et Coll1990, BRIEGER WR, AWEDOBAK, ENEANYA CI et Coll1998 -). L'effet dit «prophylactique» du médicament, c'est-à-dire son efficacité sur les premiers stades de développement du parasite chez l'homme après l'infection (larves de 3^e et de 4^e stades et jeunes adultes), est mal connu. En se basant sur des résultats obtenus sur un modèle animal, on peut penser que des traitements mensuels peuvent prévenir l'installation d'une infection (TCHAKOUTÉ VL, BRONSVOORT M, TANYA V et Coll1999), 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 Coll2004) 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 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. vol-vulus*), 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 cutané lymphatiques 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, CAOWC, 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 (M E L 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 µg/kg (DREYER G, ADDISS D, NOROES J et Coll1996). C'est pourquoi certains proposent un traitement combinant, en prise unique, le Stromectol® (400 µg/kg) et la DEC (6 mg/kg) qui a une activité partielle sur les adultes de *W. bancrofti* (FIGUEREDO-SILVA JUNGMANNP, NORÕES J et Coll1996). Par ailleurs, le traitement combiné entraîne une baisse de la microfilarémie plus marquée que celle observée après une prise isolée d'ivermectine ou de DEC (MOULIA - PELATJP, NGUYEN LN, HASCOËT H et Coll1995).

Si l'on ne dispose pas de DEC, on peut envisager un traitement par Stromectol® + albendazole (400 ou 600 mg), même si le bénéfice de cette association par rapport au traitement par ivermectine seule est discuté (ADDISS D, CRITCHLEY J, EJERE H et Coll2004). Du point de vue clinique, l'effet de ces différents traitements sur l'incidence et la durée des épisodes de lymphangite et sur les signes cliniques déjà constitués est assez modeste (DAS PK, RAMAIAH KD, VANAMAIL P et Coll2001).

Notons enfin que l'ivermectine, à la dose de 200 µg/kg, a un effet moins marqué sur *B. malayi* que sur *W. bancrofti*, au moins dans les six premiers mois suivant la prise (BROWN KR, RICCI FM, OTTESEN EA2000). A notre connaissance, l'ivermectine n'a pas été testée contre *B. timori*. La toute première indication pour laquelle le Stromectol® a été enregistré, dès 1997, est le traitement de l'anguillulose gastro-intestinale. A la dose recommandée (200 µg/kg en prise unique), il est aussi efficace et beaucoup mieux toléré que la cure de trois jours de thiabendazole, qui constituait jusque là le traitement de référence. L'efficacité du traitement doit être contrôlée par au moins trois examens de selles au cours des trois mois suivant la prise. En cas de persistance des larves, un nouveau traitement par Stromectol® entraîne le plus souvent la guérison (DATRY A, HILMARSDDOTTIR I, MAYORGA-SAGASTUME R et coll1994). En cas d'immunodéficience (co-infection par l'HTLV-1 ou le VIH, traitement par corticoïdes, etc.), l'anguillulose peut se présenter sous la forme dite d'hyerinfection, puis d'anguillulose disséminée. Dans ce cas, l'efficacité des antihelminthiques, y compris l'ivermectine, est parfois réduite (GOTUZZO E, TERASHIMA A, ALVAREZ H et Coll1997). Les traitements doivent donc être répétés plusieurs fois, éventuellement sous forme de cures de deux jours (TORRES JR, ISTURIZ R, MURILLO J et Coll1993).

L'administration d'ivermectine par voie parentérale (non indiquée chez l'homme) ou rectale a été également utilisée chez des patients présentant une hyper infection à Strongyloides stercorales associée à un iléus intestinal (CHIODINI PL, REID A J, WISELKA MJ et Coll2000, TARR PE, MIELE PS, PEREGOY KS et Coll2003). 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 peros 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 œufs (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 réinfestations. Notons enfin que des cas de résistance de *Sarcoptes scabiei* à l'ivermectine ont été récemment signalés en Australie (CURRIE BJ, HARUMAL P, MCKINNON M, WALTON SF2004 M. Boussinesq)

III -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 *Loa loa*. Au-delà de 8000 mf/ml, les patients peuvent développer une asthénie intense avec impotence fonctionnelle marquée pouvant durer plusieurs jours (GARDON J et coll1997,). Si la charge est supérieure à 30 000 mf/ml, il existe un risque d'encéphalopathie à *Loa* avec signes neurologiques objectifs.

Dans ce cas, après des signes relativement bénins (arthralgies, céphalées, etc.), le patient développe des troubles de la conscience et du langage : confusion, très fréquemment aphasie, incontinence, coma (BOUSSINESQ M, GARDON J2003).

Ces signes peuvent survenir dès le lendemain de la prise. A l'examen, le tableau neurologique est varié et labile, mais les signes extra-pyramidaux sont fréquents. On note par ailleurs des hémorragies de la conjonctive palpébrale et des lésions rétiniennes évocatrices d'une obstruction vasculaire (FOBI G, GARDON J, SANTIAGO M et Coll2000). Les hémorragies et les exsudats de la rétine sont similaires à ceux observés en cas de paludisme sévère (L E WALLEN S, HARDING SP, AJEWOLE J et Coll1999).

Une protéinurie, une hématurie et un passage des microfilaires dans les urines sont également fréquents DUCORPS M, GARDON-WENDEL N, RANQUE S et Coll1995l.

Notons d'ailleurs que des atteintes rénales sévères peuvent être observées après traitement chez des sujets présentant une microfilarémie à Loa relativement faible (CRUEL T, ARBORIO M, SCHILL H et Coll1997). Les signes neurologiques et oculaires, associés à une microfilarémie à Loa assez élevée après traitement (>1000 mf/ml) et à la présence de microfilaires de Loa dans le liquide céphalorachidien, permettent le diagnostic d'encéphalopathie à Loa post-thérapeutique.

La prise en charge (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 microfilaires de Loa paralysées par le médicament (S. Wanji et C.C. Brown, non publié). Mais aucun traitement spécifique n'est actuellement proposé. La corticothérapie semble jusqu'à présent plus nocive qu'utile. Toutefois, il serait souhaitable de mener des études supplémentaires permettant d'évaluer l'effet d'un traitement précoce, court et à forte dose sur l'évolution du tableau clinique.

En cas de prise en charge adéquate, les troubles de la conscience peuvent régresser en quelques jours, et les signes neurologiques objectifs disparaître en un mois.

Les altérations de l'EEG persistent plusieurs mois et le pronostic à long terme est mal connu. Une enquête récente en République Démocratique du Congo indique que la plupart des patients ayant survécu à une encéphalopathie à Loa post- ivermectine présentent encore, six mois après l'épisode, un ralentissement psychique significatif (M. Boussinesq, non publié).

En l'absence d'hypermicrofilariémie à Loa, les effets secondaires observés chez les onchocerciens sont en général bénins et peuvent être pris en charge par un traitement simple administré par voie orale (paracétamol, aspirine, antihistaminiques, corticoïdes). Ils surviennent dans les 48 heures suivant la prise et leur intensité est en relation avec la charge microfilarienne. Il s'agit en général de céphalées, d'arthralgies, de myalgies, d'une fièvre, de l'apparition ou de l'exacerbation d'un prurit, d'éruptions papuleuses, d'adénopathies, d'oedèmes parfois marqués, ou de troubles oculaires variés (DE SOLE G, REMME J, AWADZI K et Coll1989, 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 Coll1989, 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 Coll1987).

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 Coll1994). 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 Coll1999). 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 Coll1999). Les patients présentant une forme particulière mais assez rare d'onchocercose appelée sowda, caractérisée par une onchodermatite réactive sévère ne touchant habituellement qu'un membre, développent des réactions plus sévères au traitement que les sujets souffrant d'une onchocercose généralisée classique (DARGE K, BÜTTNER DW1995). De même, les réactions relevées chez les sujets expatriés, dont les charges sont en général assez faibles, semblent plus marquées que celles observées chez les personnes ayant toujours vécu en zone endémique (DAVIDSON RN, GODFREY-FAUSSETT P, BRYCESON AD -1990). Ces deux phénomènes pourraient être liés à des profils immunologiques particuliers des sujets. On sait en effet que les effets secondaires à l'ivermectine font intervenir divers phénomènes immunitaires (COOPER PJ, AWADZI K, OTTESEN EA et Coll1999).

Chez les sujets présentant une filariose lymphatique, les réactions à l'ivermectine sont assez similaires à celles observées chez les patients onchocerciens : fièvre, céphalées, myalgies, frissons, asthénie (CAO WC, VAN DER PLOEG CPB, PLAISIER AP et Coll1997).

Le traitement peut aussi provoquer une hypotension orthostatique. Ces effets secondaires surviennent dans les deux jours suivant la prise, plus fréquemment chez les individus microfilarémiques, et peuvent être pris en charge par un traitement simple. Des réactions locales autour des vers adultes (épididymite, adénite, réaction au niveau du scrotum) ont également été signalés après traitement par ivermectine, mais elles sont moins fréquentes qu'après un traitement par DEC. Des réactions, transitoires et généralement modérées, ont également été décrites après traitement de l'anguillulose par ivermectine : prurit, malaise, nausées, douleurs abdominales, diarrhée, céphalées, vertiges, tremblements. Une élévation des transaminases a été signalée chez certains patients (SATO M, KOKAZE A2004). L'ivermectine semble aussi très bien tolérée dans le traitement de la gale sarcoptique (CAUMES E, DANIS M2001), même si certains patients peuvent présenter une exacerbation du prurit dans les heures suivant le traitement (MARTY P, GARI- TOUSSAINT M, LE FICHOUX Y, GAXOTTE P1994). La survenue de signes plus sévères (fièvre, éruptions diffuses, œdème des membres inférieurs) a été récemment rapportée chez un patient présentant une gale profuse (MARA C, SARROT-REYNAULD F, MALLARET M et Coll2004). 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 chlores dépendant de l'acide gammaaminobutyrique (GABA) présents au niveau des neurones cérébraux (TURNER MJ, SCHAEFFER JM1989). Certains animaux, tels que les souris de souche CF-1 ou les chiens colleys ou bergers australiens, peuvent présenter une mutation spontanée d'un gène MDR (multi- drug résistances) codant pour la Pgp, rendant cette dernière non fonctionnelle (LANKAS GR, CARTWRIGHT ME, UM BENHAUER D1997, MEALEY KL, BENTJEN SA, GAYJM, CANTOR 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, ROOTSI, EICHELBAUM M2001).

Cette variabilité influence de manière marquée l'absorption et les concentrations plasmatiques de certains médicaments (HOFFMEYER S, BURKO, VON RICHTER O et Coll2000). Mais les relations entre ce polymorphisme du gène MDR1 et les capacités de l'ivermectine à passer les barrières intestinales ou hémato-encéphaliques 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 Coll2001). Si l'ivermectine, administrée à dose thérapeutique, ne passe pas la barrière hémato-encéphalique de l'homme, il n'en est pas de même en cas de surdose accidentelle ou volontaire. Dans ce cas, les Pgp de la barrière peuvent être saturées et le médicament pénètre alors dans le tissu cérébra l.

Les quantités d'ivermectine reçues doivent être très élevées. En effet, des doses de 120 mg, soit plus de dix fois la dose utilisée pour le traitement de l'onchocercose, ont été administrées à des sujets sans que ces derniers ne développent de signes de toxicité (GUZZO CA, FURTEK CI, PORRAS AG et Coll2002). 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 (CHUNGK, YANGCC, WUML, DENGJF, 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 Coll1987, LOVELL RA1990) ; et diffèrent totalement de ceux des encéphalopathies à *Loa* post- ivermectine (BOUSSINESQ M, 2003). Après lavage gastrique, le traitement des intoxications aux avermectines est essentiellement symptomatique. La picrotoxine, la physostigmine ou la néostigmine ont été proposés comme traitement spécifique des toxicoses à l'ivermectine chez les animaux (KIM JS, CRICHLow EC1995, MUHAMMAD G, 2004), mais leur efficacité est loin d'être prouvée (BUTTON C, BARTON R, HONEY P, RICKFORD P1988).

Il est recommandé d'éviter les barbituriques et les benzodiazépines qui sont aussi des agonistes du GABA. Par ailleurs, on peut se demander si la prise simultanée de médicaments se fixant également aux Pgp n'est pas susceptible de faciliter le passage de la barrière hémato-encéphalique par l'ivermectine (EDWARDS G 2003). Un tel phénomène a été signalé au niveau de la barrière intestinale, après un traitement combiné par ivermectine et vérapamil (MOLENTO MB, LIFSCHITZ A, SALLOVITZ J et Coll2004). Et, par ailleurs, un traitement par la cyclosporine A, également substrat des Pgp, augmente la neurotoxicité de l'ivermectine chez la souris (MARQUES - SANTOS LF, 1999). Les médicaments pouvant ainsi modifier la distribution de l'ivermectine étant fort nombreux et souvent d'usage courant (SCHINKEL AH, WAGENAAR E, MOL CA, VAN DEEMTER L1996, NAGY H, GODA K, FENYVESI F et Coll2004), des investigations supplémentaires devraient certainement être menées sur ce point.

IV .1. La région d'étude :

L'expérimentation se déroulé dans deux fermes privées distinctes, l'une située dans la région daïra BOUGTOUB ((zriba de L'HADJ AHMED 137 tête)) et l'autre ferme dans la même région ((L'HADJ MAILLOUD 200 tête)) située respectivement à 100 km de la wilaya d'ELBAYDH. Les températures mensuelles moyennes ont un minimum de -3°C et un maximum de 43°C.

Les températures les plus hautes sont enregistrées de juin à septembre et les plus basses sont de novembre à février.

-LES ANIMAUX :

Il s'agit de 02 troupeaux de 337 têtes de races locales de, âgés de 05 mois a 08 ans ces animaux sont élevés en système semi extensif .Sur pâturage de prairie mais le traitement a touche exactement 07 têtes (02 fermes a BOUGTOUB).

L'examen clinique permis de constater que les 07 animaux montraient des signes de gale sarcoptique (prurit intense et signes de grattage).

IV.2. Protocole d'étude :

a. L'efficacité : l'ivermectine est utilisé sur les deux fermes de (L'HADJ AHMED et L'HADJ MAILLOUD).

b. Traitement : tous les animaux sont traités avec le médicament IVOMEK.

c. Suivi des animaux : *animaux maintenus dans le les deux fermes :*

A partir du J0 (06 janvier 2018) et toutes les semaines jusqu'au jour 21, (27janvier 2018) (résultat 21j) tous les animaux (agneaux, brebis et bélier) sont soumis a un examen clinique pour apprécier l'intensité du prurit et la gravité des lésions

IV.3. Tableau de traitement chez les males :

Age	V1 (J 0)			V1 (J 07)			V2 (J 14)			V3 (J 21)		
	Prurit	Lésions	Repose des poils	Prurit	Lésions	Repose des Poils	Prurit	Lésions	Repose des poils	Prurit	Lésions	Repose des Poils
Bélier 2 ans (F 01)	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	++	+	-	-	-
Agneaux 07mois (F 02)	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	++	+	-	-	-
Agneaux 28 mois (F 02)	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	+++	+	-	-	-
Agneaux 12 mois (F 02)	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	++	+	-	-	-
Agneaux 14mois (F 02)	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	++	+	-	-	-

Tableau n° 1 : observation cliniques traitement de l'ivermectine sur la gale sarcoptique chez les mal

- J0 (06/01/2018)
- J7 (13/01/2018)
- J14 (20/01/2018)
- J21 (27/02/2018)

Les ovins avant et après traitée :

Avant



Après



Figure : 01

Avant



Après



Figure : 02

Avant



Après



Figure : 03

Avant



Après



Figure : 04

Avant



Après



Figure : 05

IV.4. Tableau de traitement chez les femelles :

Age	V1 (J 0)			V2 (j07)			V2 (J 14)			V3 (J 21)		
	Prurit	Lésions	Repose des poils	Prurit	Lésions	Repose des poils	Prurit	Lésions	Repose des poils	Prurit	Lésions	Repose des poils
brebis 13 mois (F 01)	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	+	-	-	-
brebis 48 mois (F 02)	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	+	+/-	-	-
brebis 51 mois (F 03)	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	++	+	+/-
brebis 38 mois (F 04)	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	+	+	-	-	-
agneau 05 mois (F 05)	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	++	-	-	+/-
Brebis 33mois (F06)	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	++	-	-	-
Brebis 19mois (F07)	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	+	+	-	-	-
Brebis 20mois (F08)	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	+	+	-	-	-

Tableau n° 2 : observation cliniques traitement de l'ivermectine de la gale sarcoptique chez femelle

J0 (06/01/2018)

J7 (13/01/2018)

J14 (20/01/2018)

J21 (27/02/2018)

Les ovins avant et après traitée :

Avant



Après



Figure : 01

Avant



Après



Figure : 02

Avant



Après



Figure : 03

Avant



Après



Figure : 04

Avant



Après



Figure : 05

Avant



Après



Figure : 06

Avant



Après

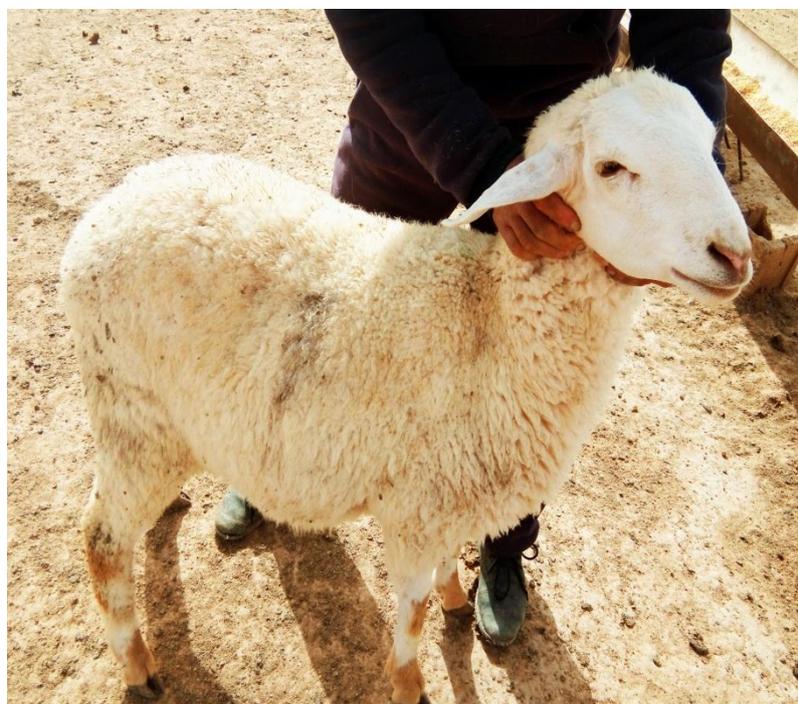


Figure : 07

Avant



Après



Figure : 08

Discussion :

L'ivermectine administrée par la voie sous cutanée à la dose unique de 0,2mg/kg entraîne la guérison clinique des brebis atteintes d'une forme grave des gales sarcoptique généralisée. Cette guérison, appréciable dès la fin de la première semaine, est complète vers la fin de la troisième semaine. L'absence de la vitalité des acariens observée chez les animaux traités témoigne d'une action acaricide puissante du produit. Celle-ci semble importante surtout entre les 0 et 7 jours qui suivent le traitement.

La persistance, en plus ou moins grand nombre des acariens chez les animaux qui paraissent cliniquement guéris pourrait être due, en grand partie, à la biologie de ces parasites et surtout la gravité des lésions. En effet, il est bien établi que même morts, les acariens sarcoptique ne sont éliminés que passivement par desquamation de la peau.

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

L'absence d'acarien chez nos animaux 64 jours après le traitement suggère que leurs tissus cutanés renferment encore suffisamment d'acaricide au moment où les larves, la nymphe ou les adultes se forment ; c'est-à-dire entre les 5 et 15 jours suivant le traitement. Après le suivi de 02 troupeau, on a observé les résultats suivants grâce à l'administration de l'ivermectine:

Gale sarcoptique: 92%

On a constaté donc que l'efficacité de ces ivermectine est presque semblables dans la lutte contre les acariens (*sarcoptiques*).

On remarque des cas guérisons complet et d'autres cas guérisons incomplet de la gale sur tout la fougère: (N°03) par rapporte les causes suivantes :

1. Manque d'éducation sanitaire chez les éleveurs.
2. Agressions climatique
3. Mauvaise hygiène
4. D'autres dermatose (teigne)

Conclusion

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

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

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

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

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

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

Références

- Bussiéras et Chermette, 1991 ; Levasseur, 1993
- JEANNE BRUGERE-PICOUX, 1994
- Boumédiane Berrag, Juin 2000
- Fthenakis et al, 2001
- Coop et Kyriazakis, 1999
- Berriatua et al, 1999
- Berlioz, 2004
- Jordan-Lloyd, 1937 ; Aten et al, 1955 ; Bwangamoi, 1969
- Green, 1956, 1957; Ibrahim et Abu-Samra, 1988
- Brumpt (1949) et Brumpt et al, (1967).
- Van Neste, 1985
- Levasseur, 1993
- Mouezhi, 1977 ; Pouplard et al
- Bussiéras, 1977
- Craplet, 1964 ; Bussiéras et Chermette 1991; Levasseur, 1993
- Murray, 1996
- Soulsby, 1982
- Arlian et al, 1984; Arlian, 1988
- Fain, 1968
- Kral et Schwartzmann, 1964; Fain, 1968 ; Fain, 1978 ; Soulsby, 1982
- Arlian, 1989
- Abu-Samra et al. (1984) et Nayel et Abu-Samra (1986)
- Ibrahim et Abu-Samra, 1987
- Abu-Samra et al, 1985
- Fayed et al. (1991)
- Chakrabarti et al, (1981)
- Arlian et al. (1984, 1988)
- Arlian, 1989
- Smith et Claypoole, 1967 ; Thomsett, 1968 Labie et al, 1975 Fain, 1978 ; Haarlov et Moller-Madsen, 1982)
- Estes et al. (1983)

Références

- Newmann, 1892; Lernaire, 1938
- Chabert, in : Newmann, 1892
- Guy, 1950
- Grall, 1975
- Delafond et Newmann (1892 Hejazi et Mehregan, 1975 ; Ackerman, 1977 ; Fernandez et al, 1977 ; Falk et Lide, 1981 ; Falk et Matre, 1982
- Falk et Matre, 1982
- Sheahan (1975)
- Van Neste et Salmon, 1978 ; Wooten et Gaafar, 1954a, b)
- Hancock et al. (1974)
- Allevato et al. (1987)
- Galosi et al, 1982
- Araujo-Fontaine et al. (1977), 20 % pour Falk (1980). 42 % pour Falk et Bolle (1980'), 45 % (Falk et Boue, 1980b) et 65% (Larregue et al, 1976)
- Prakken et Van Vioten, 1949 ; Chouvet et al, 1979; Davis et Moon, 1990a)
- Paterson et al, 1973.
- Mouelhi, 1977
- Mouezhi, 1977.
- Guy, 1950
- Person et Espinasse, 1983
- Bezille
- Burg et coll. 1979
- Dorhies et oll 1982
- George lagier 2000
- GABA-B revus borman1988
- Jean pierre gies et yves landry 1989
- MICHEL BOURIN ET PASCAL JOLLIET 1999
- Chammond, d, tritsch 1990
- Levitan er al 1988.
- Jean pierre gies et yves landry 1989
- Christophe_longuet@merck.com
- Mectizan® à msd

Références

- Awadzi k, attah sk, addy et coll1999, gardon j, Boussinesq m, kamgno j et coll1996
- Mabey d, whitworth ja, ecksteinm et coll1996, cousenssn, cassels- brown a, murdoch i et coll1997
- Pacqué m, elmetts c, dukuly zd et coll1990, brieger wr, awedobaak, eneanya ci et coll1998
- Tchakouté vl, bronsvoort m, tanya v et coll1999
- Boussinesq m, chippaux jp - a2001)
- Wuchereria bancrofti et brugia malayi
- Brown kr, ricci fm, ottesen ea2000, addiss d, critchley j, ejereh et coll2004
- Plaisier ap, cao wc, van oortmarssen gj1999
- Melrose wd2002
- Dreyer g, addiss d, noroes j et coll1996
- W. Bancrofti (figueredo-silva j, jungmann p, norões j et coll1996
- Moulia - pelatjp, nguyen ln, hascoët h et coll1995
- Addiss d, critchley j, ejere h et coll2004
- Daspk, ramaiah kd, vanamail p et coll2001
- Brown kr, ricci fm, ottesen ea2000
- Datry a, hilmarsdottir i, mayorga-sagastume r etcoll1994
- Gotuzzo e, terashima a, alvarez h et coll1997
- Torres jr, isturiz r, murilloj et coll1993
- Chiodini pl, reid a j, wiselka mj et coll2000, tarrpe, mieleps, peregoys et coll2003
- Amm en 2001
- Caumese, danism2001
- Walton sf, mcbroom j, mathews jd et coll1999
- Curriejb, harumalp, mckinnon m, walton sf2004 m. Boussinesq
- Gardon jet coll1997
- Boussinesq m, gardon j2003
- Fobig, gardon j, santiago m et coll2000
- Le wallens, harding sp, ajewolej et coll1999
- Cruelt, arborio m, schillh et coll1997

Références

- S. Wanji et c.c. Brown, non publié
- De sole g, remme j, awadzi k et coll1989, burnham gm1993
- De sole g, remme j, awadzi k et coll1989, awadzi k2003
- Dadzie ky, bird ac, awadzi k et coll1987
- Murdochi, abiosea, babalolao et coll1994
- Burchard gd, kubicat, tischendorf fw et coll1999
Cooper pj, awadzi k, ottesen coll1999
- Darge k, büttner dw1995
- (davidson rn, godfrey-faussett p, bryceson ad -1990
- (cao wc, van der ploeg cpb, plaisier ap et coll1997
- Marty p, gari- toussaint m, le fichoux y, gaxotte p1994
- Mara c, sarrot-reynauld f, mallaret m et coll2004
- Barkwellr, shields s -1997
- Coynepe, addiss dg1997
- Turnermj, schaeffer jm1989
- Multi- drug resistance
- Lankasgr, cartwright me, um benhauer d1997, mealey kl, bentjen sa, gayjm, cantor gh2001
- Brinkmann u, roots i, eichelbaum m2001
- Hoffmeyers, burko, von richter o et coll2000
- Schaeffelere, eichelbaum m, brinkmann u et coll2001
- (guzzo ca, furtek ci, porras ag et coll2002
- Chungk, yang cc, wu ml, deng jf, tsai wj1999
- Paula j, tranquilli w j, seward rl et coll1987, lovell ra1990
- (button c, barton r, honey p, rickford p1988
- Kim js, crichlow ec1995, muhammad
- G, 2004
- Edwards g 2003).
- Molento mb, lifschitz a, sallovitz j et coll2004
- Schinkel ah, wagenaar e, mol ca, van deemter l1996, nagyh, godak, fenyvesif et coll2004
- Marques - santoslf, 1999