



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE IBN KHALDOUN DE TIARET



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

THEME :

**La potentialisation de l'ivermectine par les
steroides chez les ovins**

Présenté par :

- ❖ **Rebouh kheira**
- ❖ **Saou mustapha**

Encadre par :

M. Rabai Mohamed

Année universitaire : 2018 /2019

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE IBN KHALDOUN DE TIARET



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

THEME :

**La potentialisation de l'ivermectine par les
steroides chez les ovins**

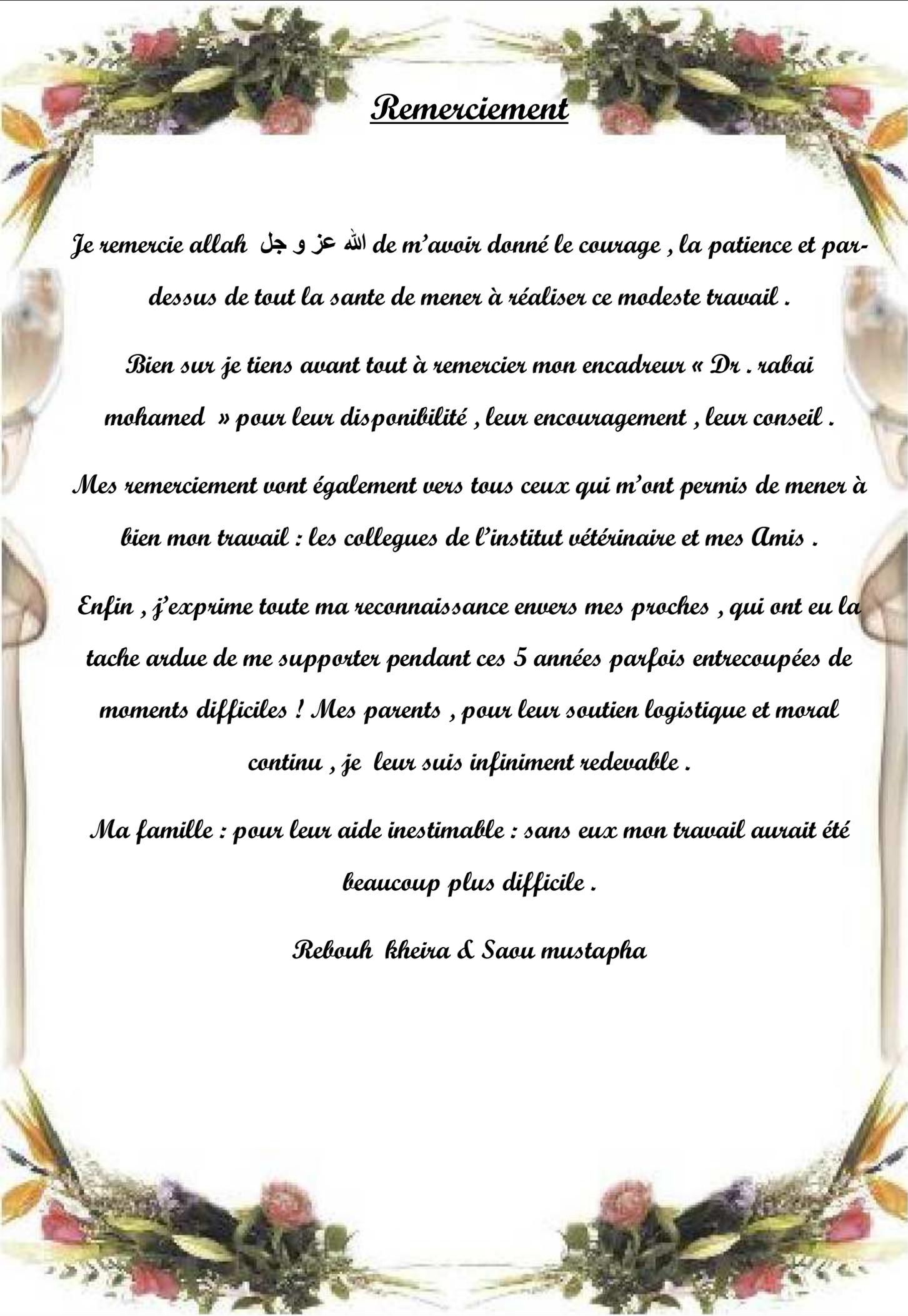
Présenté par :

- ❖ **Rebouh kheira**
- ❖ **Saou mustapha**

Encadre par :

M. Rabai Mohamed

Année universitaire : 2018 /2019



Remerciement

Je remercie allah جل و عز و الله de m'avoir donné le courage , la patience et pardessus de tout la sante de mener à réaliser ce modeste travail .

Bien sur je tiens avant tout à remercier mon encadreur « Dr . rabai mohamed » pour leur disponibilité , leur encouragement , leur conseil .

Mes remerciement vont également vers tous ceux qui m'ont permis de mener à bien mon travail : les collegues de l'institut vétérinaire et mes Amis .

Enfin , j'exprime toute ma reconnaissance envers mes proches , qui ont eu la tache ardue de me supporter pendant ces 5 années parfois entrecoupées de moments difficiles ! Mes parents , pour leur soutien logistique et moral continu , je leur suis infiniment redevable .

Ma famille : pour leur aide inestimable : sans eux mon travail aurait été beaucoup plus difficile .

Rebouh kheira & Saou mustapha

Dédicace

Avec un très grand amour et beaucoup de respect, je dédie ce modeste travail, à la femme qui a tellement sacrifié pour moi, et qui mérite toute ma reconnaissance à ma très chère mère " Asema" que dieu la protège.

A celui qui m'a donné tout sans recule, à mon cher père "Salme", Pour ça patience, son amour, redressée dans mes chutes, Pour m'avoir appris à garder ce souffle porteur que l'on appelle espoir.

*A mes sœurs Choulia ; Hanan ; Sabrina ; Amina et Rania.
A mes frères Zoubier; Djedide Mohaed Amine; Lehadje; Lakhedar et mon beau Frère Hameza « ربي يرحموا » qui loger dans ma cœur et mes oiseaux de maison Fatima ; Khaled ; Aya ; Hamza ; Djamel ; Yasmine ; Belkasem et Asia Pour le bonheur qu'ils m'apportent chaque jour, Vous êtes ma lumière. A toute ma grande famille.*

*A mon amis, mon binome et mon chère" Mustapha" Mon meilleur allié de tous les instants Qui sait m'aider et constamment me communiquer son enthousiasme et tout les souvenirs qui passient et reste toujours ensemble
« انشاء الله »*

*A mes amis : Nassima ; Nor Elhoda ; Samira et mon enfance amis
Kheira*

*Et pour mes chates Mimi et Chichou je suis a docteur
vétérinaire*

A mes collègues étudiants de ma promotion 2019.

année universitaire 2018/2019

A toutes les personnes qui aiment Kheira.

Dédicace

Avec un très grand amour et beaucoup de respect, je dédie ce modeste travail, à la femme qui a tellement sacrifié pour moi, et qui mérite toute ma reconnaissance à ma très chère mère " Bakheta" que dieu la protège.

A celui qui m'a donné tout sans recule, à mon cher père "Abde ELkader" et mon grand père « Djeloul» ربي يرحموا et grande mère Fatima Pour ça patience, son amour, redressée dans mes chutes, Pour m'avoir appris à garder ce souffle porteur que l'on appelle espoir.

A mes sœurs Naziha et Nabila . A mes frères Nacer Eddine ; Oussama ; Bekheira et Abdelhak Pour le bonheur qu'ils m'apportent chaque jour, Vous êtes ma lumière. A toute ma grande famille.

A mon amis, mon binome et ma chérie "Kheira" Mon meilleur allié de tous les instants Qui sait m'aider et constamment me communiquer son enthousiasme et tout les souvenirs qui passient et reste toujours ensemble « انشاء الله »

A mes amis : mon bras droit Mokhtar ; Nacer ; hocene

A mes collègues étudiants de ma promotion 2019.

année universitaire 2018/2019

A toutes les personnes qui aiment Mustapha .

SOMMAIRE

Listes des figures

Listes des tableaux

Listes des abréviations

Introduction 01

Chapitre I – Généralités : Recherches bibliographiques

I.1. **L'Ivermectine**..... 05

I.1.1. Origine..... 05

I.1.2. Structure chimique..... 08

I.1.3. Propriétés physico-chimiques..... 10

I.1.4. Propriétés pharmacologiques..... 11

I.1.4.1. Mode d'action..... 11

I.1.4.2. Spectre..... 12

I.1.4.3. Utilisation et posologies usuelles..... 14

I.1.5. Propriétés pharmacocinétiques..... 14

I.1.6. propriétés pharmacodynamique..... 18

I.1.7. toxicité..... 19

I.1.7.1 les signes observés lors d'une intoxication 20

I.1.7.2 mécanisme impliqué dans la toxication 23

I.1.7.3 implication de la glycoprotéine 24

I.1.7.4 toxicité pour l'environnement 26

I.2. **LES OVINES** 27

I.2.1. généralisation..... 28

I.2.2. les différents types de race ovine 28

I.2.3. description 30

I.2.3.1. caractère physique 30

I.2.3.2. lieu de vie 30

I.2.3.3. alimentation 30

I.2.3.4. reproduction 30

I.2.3.5. espérance de vie 31

I.2.3.6. élevage du mouton 31

I.2.3.7. signes particulières	31
I.3. LES GLANDES STEROIDIENNES	
I.3.1. Définition	33
I.3.2. Principales hormones stéroïdiennes naturelles.....	33
I.3.3. Les principes hormones à base stéroïde	33
I.3.4. Auter hormones stéroïdiennes dans l'organisme vivant.....	34
I.3.5. Exemple d'hormone stéroïdienne de synthèse.....	34
 CHAPITRE II – partie expérimentale	
II.1. Matériel et méthodes	37
II.1.1. Région d'étude.....	37
II.1.2. Les animaux.....	37
II.1.3. Protocole d'étude.....	37
II.1.4. Numération et contrôle de la vitalité des acarienne.....	38
II.2. Observation clinique.....	38
II.2.1. Observation clinique et parasitologique avant le traitement	38
II.2.2. Observation clinique après le traitement	38
II.2.3. Observation parasitologique.....	39
II.3. Les résultats.....	40
II.3.1. Les cas guérissant	40
II.3.2. Les cas qui n'ont pas répondu au traitement	49
Discussion.....	50
Conclusion	52
Référence bibliographique	53

LISTE DES FIGURES :

<i>Figure 1 : Classification des lactones macrocycliques.....</i>	<i>06</i>
<i>Figure 2 : Streptomyces avermitilis.....</i>	<i>07</i>
<i>Figure 3 : Structure des avermectines.....</i>	<i>09</i>
<i>Figure 4 : Structure de l'ivermectine.....</i>	<i>10</i>
<i>Figure 5 : Mécanisme d'action de l'ivermectine dans la fente synaptique.....</i>	<i>11</i>
<i>Figure 6 : Pharmacocinétique de l'ivermectine.....</i>	<i>17</i>
<i>Figure 7 : cheptelle d'élevage ovines</i>	<i>29</i>
<i>Figure 8 : sujet d'un ovin</i>	<i>29</i>
<i>Figures 9 : les cas guérissants</i>	<i>40</i>
<i>Cas 01</i>	<i>40</i>
<i>Cas 02</i>	<i>40</i>
<i>Cas 03.....</i>	<i>41</i>
<i>Cas 04.....</i>	<i>41</i>
<i>Cas 05</i>	<i>42</i>
<i>Cas 06</i>	<i>42</i>
<i>Cas 07.....</i>	<i>43</i>
<i>Cas 08</i>	<i>43</i>
<i>Cas 09</i>	<i>44</i>
<i>Cas 10</i>	<i>44</i>
<i>Cas 11.....</i>	<i>45</i>
<i>Cas 12</i>	<i>45</i>
<i>Cas 13</i>	<i>46</i>
<i>Cas 14</i>	<i>46</i>
<i>Cas 15.....</i>	<i>47</i>
<i>Cas 16.....</i>	<i>47</i>
<i>Cas 17.....</i>	<i>48</i>
<i>Cas 18.....</i>	<i>48</i>
<i>Figures 10 : les cas de gale chronique</i>	<i>49</i>

LISTE DES TABLEAU :

<i>Tableau 01 : Liste non exhaustive des parasites sensibles à l'ivermectine à au moins un stade de leur développement.....</i>	<i>12</i>
<i>tableau 02 : signes les plus fréquemment rencontré lors d'intoxication à l'ivermectine</i>	<i>21</i>
<i>Tableau 03 : doses toxiques chez le chien et le chat</i>	<i>22</i>
<i>Tableau 04 : observation clinique 03 jours avant le traitement (-j03) le jour du traitement j0,j08, j15 et le 21 eme jours.....</i>	<i>51</i>

LISTE DES ABREVIATIONS :

ACN : Acétonitrile

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AUC : Area Under the Curve

BHE : Barrière Hémato-Encéphalique

γGT : Gamma-glutamyltransférase

HPLC : Chromatographie en phase Liquide à Haute Performance

IM : Intramusculaire

IV : Intravineuse

LM : Lactones Macrocycliques

PO : Per Os

QSP : Quantité Suffisante Pour

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SC : Sous-Cutané

UICN : Union Internationale pour la Conservation de la Nature

INTRODUCTION

INTRODUCTION :

L'Algérie dispose d'un potentiel considérable dans le domaine d'élevage des animaux domestique , plus spécialement celui des ovins , vu que cette espèce présent un grande facilite dans son élevage , un très bonne adaptation aux condition locale , tout les facteur nécessaire à son épanouissement existe , notamment les milliers d'hectares de la steppe , et les pâturage des chames de céréale sur les haut –plateaux qui constituent une source importante d'animaux , malgré l'importance économique des ovins en Algérie dont un effectif national estime à 18 million de tête ,constitué de sept races réparties dans différentes région du pays (2003,MARA) ,peu d'étude ou été effectue en vue de l'méliore ou pour l'analyser (estimation des naissances , mortalités , maladies , effectonetc) .

Le cheptel ovin Algérien compte 18 million de tête , contribuant en grande partie dans l'exploitation des 12 millions d'hectares de la steppe (M.A.1992) , mais elle souffre de nombreuses effectons ; parmi - celle – ci les maladies parasitaires ou la première place est tenue par la gale psoroptique qui causes des pertes sévères ; appelée aussi « gale de la toison » due a « **psoroptes ovis** » qui effecte tout le corps du mouton , les formes graves qui traduisent par une chute de la toison et un prurit intense , donc cette gale généralisée .

Donc parasitoses constitue un sérieux obstacles à la rentabilité des élevages ; par des pertes réelles liées à la mortalité ou aux saisies d'abattoire et par pertes potentielles liée à la baisse des performances (**amaigrissement , diminution de production des lait ou de laine**) .

Pour réussir un élevage ovin , on doit surveiller certaines paramètre tels que :

Alimentation qui doit etre équilibrée et adaptée aux besoins de l'animal selon les stades physiologique ; d'autre facteurs plus importants sont hygiène et utilisation des substances acaricides (anti parasite) tel que l'IVERMECTINE

Et lors que la maladie est attient l' élevage doit traité rapidement pour évéter la propagation dans le cheptelle et por ce la en distingue la potentialisation de L'IVERMECTINE par LES STEROIDES pour l'étude de l'évolution de la guérissant .

CHAPITRE 1

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

I.1 L'ivermectine

I.1.1. Origine

Dans les années 1970 une campagne de recherche par criblage de nouvelles molécules antiparasitaires est lancée.

Des micro-organismes telluriques ont été récoltés à travers le monde puis mis en culture en laboratoire.

Des tests *in vitro* ont montré une activité antiparasitaire faible de certaines de ces cultures. Puis des tests *in vivo* sur des souris infestées du nématode (*glossaire*) *Nematospiroides dubius* se révèlent concluants quant à cette activité.

Les recherches aboutissent en 1979 avec l'isolement de molécules ayant une activité très supérieure aux autres anthelminthiques connus à ce jour. Elles font partie de la famille des lactones macrocycliques (LM) appelées avermectines.

Elles possèdent une action contre les endoparasites (helminthes) et les ectoparasites (insectes et acariens). L'origine du mot « *avermectine* » s'explique comme suit :

« *a* » : *anti* / « *ver*m » : *ver* / « *ect* » : *ectoparasites* / « *ine* » : *produit pharmaceutique*

Cette famille de molécules contient plusieurs principes actifs dont l'ivermectine à laquelle nous nous intéressons dans notre travail (*Figure 1*).

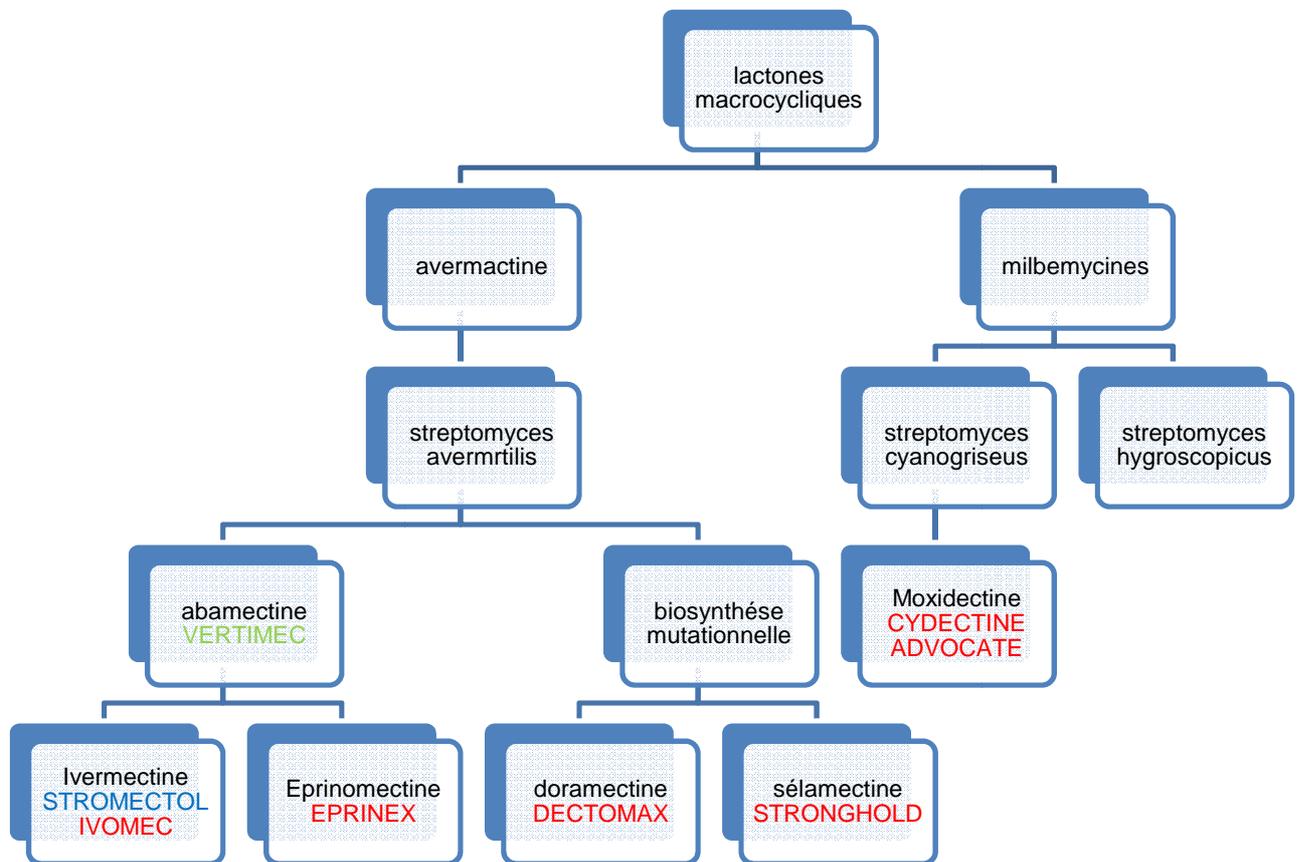


Figure 1 : Classification des lactones macrocycliques avec un exemple de spécialité contenant chaque principe actif ■ pour les spécialités vétérinaires ■ pour les spécialités utilisées en médecine humaine ■ pour les spécialités phytosanitaires [3]

Les avermectines sont naturellement produites par la fermentation d'un actinomycète du sol (bactérie filamenteuse) : *Streptomyces avermitilis* (Figure 2).

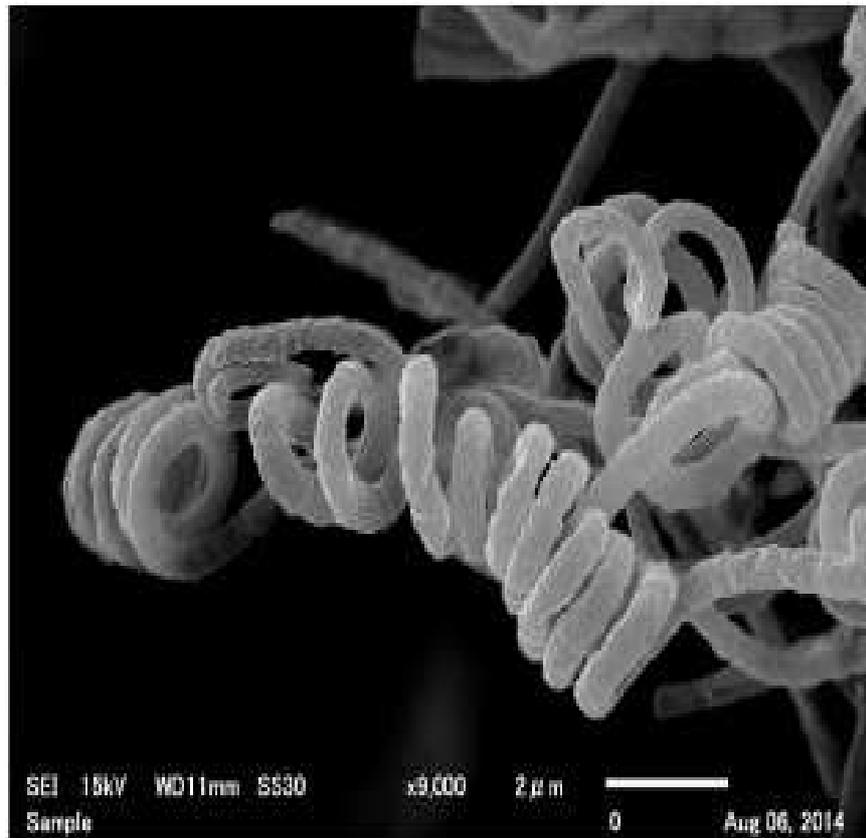


Figure 2 : Streptomyces avermitilis [4]

Cette souche reste la principale base de production de l'ivermectine car sa synthèse complète nécessiterait une cinquantaine d'étapes [5].

L'ivermectine est commercialisée pour la première fois pour l'usage vétérinaire en 1981 par les laboratoires MERIAL sous la forme d'IVOMEK Bovin®. Puis elle obtient son autorisation de mise sur le marché (AMM) en médecine humaine en 1999 sous forme de comprimés STROMEKTOL® par les laboratoires MSD [6].

I.1.2. Structure chimique :

Les avermectines sont produites sous la forme d'un mélange de 8 composés A1a, A1b, A2a, A2b, B1a, B1b, B2a et B2b [7] (*Figure 3*) où :

A : groupe méthoxy en 5 (CH₃)

B : groupe hydroxy en 5 (OH)

- 1 : double liaison entre 22 et 23

- 2 : pas de double liaison entre 22 et 23 et un OH en 23

- a : une chaîne secondaire butyle en 25

- b : une chaîne isopropyle en 25

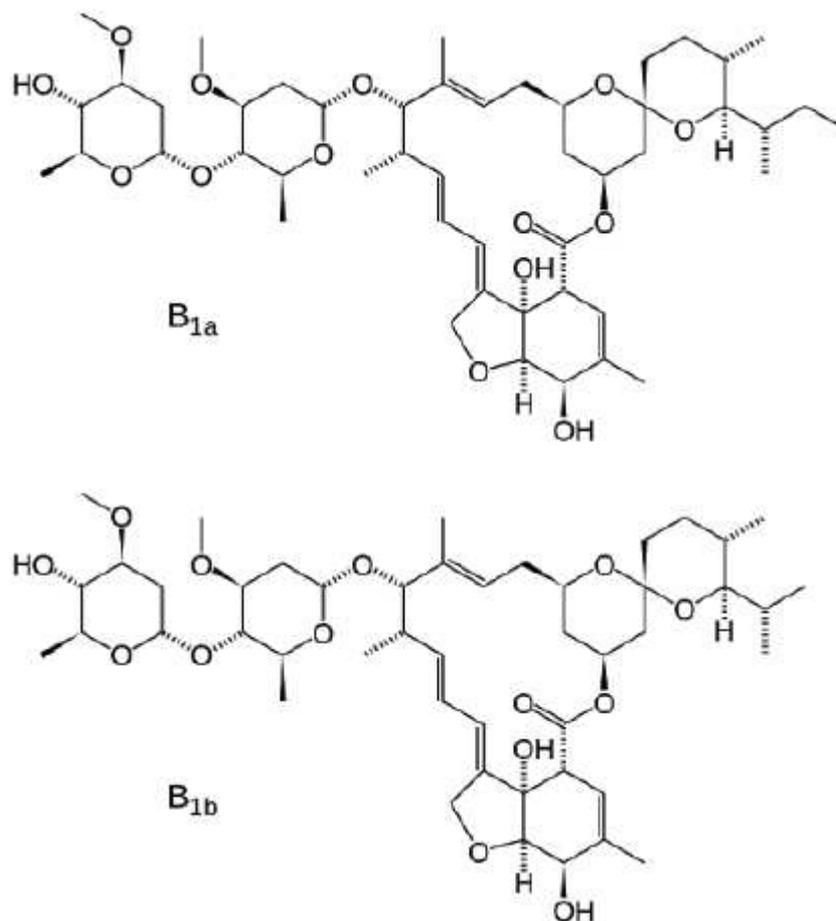


Figure 4 : Structure de l'ivermectine [10]

I.1.3. Propriétés physico-chimiques :

À l'état pur, l'ivermectine se présente comme une poudre cristalline, non hygroscopique, blanche-jaune (*Pharmacopée Européenne, 1996*).

Elle est insoluble dans l'eau mais soluble dans la plupart des solvants organiques comme le méthanol et l'éthanol à 95°.

Sa masse molaire est de 875,10 g/mol et son point de fusion se situe autour de 150°C.

Elle est très peu hydrophile mais est lipophile.

Elle est dégradée par la lumière solaire, une exposition aux ultra-violetts isomérisé les doubles liaisons [11].

I.1.4. Propriétés pharmacologiques :

I.1.4.1. Mode d'action :

Cette molécule possède une activité neurotoxique sur les formes larvaires et/ou adultes des parasites.

Après pénétration dans l'organisme par voie transcuticulaire ou orale [12], l'ivermectine se fixe sur la sous-unité α des canaux chlorure glutamate-dépendants des cellules nerveuses et musculaires du parasite. Ceci entraîne une ouverture des canaux, ils deviennent perméables aux ions chlorures entraînant une paralysie musculaire flasque et un blocage de la transmission nerveuse (Figure 5).

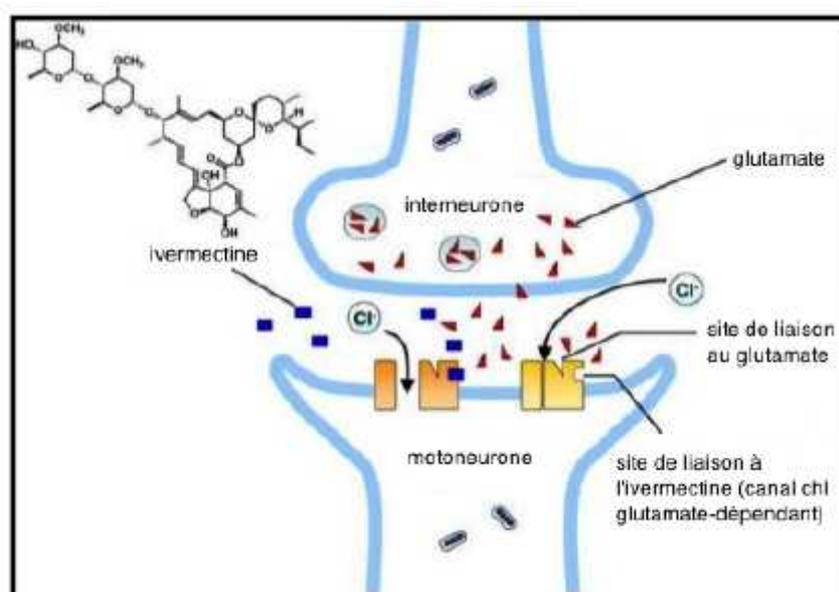


Figure 5 : Mécanisme d'action de l'ivermectine dans la fente synaptique [13]

Ces canaux chlorure glutamate-dépendants n'ont pas été retrouvés chez les mammifères [14] ce qui explique une faible toxicité et une utilisation très répandue de la molécule. De plus elle passe difficilement la barrière hémato-encéphalique (BHE) de par son poids moléculaire élevé.

L'ivermectine interagit parallèlement avec les canaux chlorure GABA-dépendants. Pour être stimulés, ils nécessitent des concentrations d'ivermectine plus élevées que pour les canaux chlorure-glutamate dépendants. Mais l'importance de ces récepteurs dans l'activité de l'ivermectine reste peu claire [15].

I.1.4.2. Spectre:

L'ivermectine est la première avermectine commercialisée et possède le plus large spectre d'activité (*Tableau 1*), certaines reconnues par des AMM. En médecine humaine elle a une AMM pour la strongyloïdose (anguillulose) gastro-intestinale, la microfilarémie à *Wuchereria bancrofti* et la gale sarcoptique.

Chez les endoparasites elle possède une activité uniquement sur les nématodes. Les cestodes et les trématodes (*glossaire*) ne possèdent pas de canaux chlorure glutamate-dépendants, rendant ainsi l'ivermectine inefficace chez eux.

Tableau 1 : Liste non exhaustive des parasites sensibles à l'ivermectine à au moins un stade de

Classe	Ordre	Famille/Superfamille	Genre
Nematoda	Strongylida	Trichostrongyloidea	<i>Cooperia, Haemonchus, Hyostrongylus, Nematodirus, Nematospiroïdes, Ostertagia, Trichostrongylus</i>
		Strongyloidea	<i>Ankylostoma, Bunostomum, Chabertia, Cyathostomum, Cylicodontophorus, Cylicocyclus, Cylicostephanus, Gaigeria, Gyalocephalus, Mecistocirrus, Oesophagodontus, Oesophagostomum, Poteriosomum, Stephanurus, Strongylus, Triodontophorus, Uncinaria</i>
		Metastrongyloidea	<i>Dictyocaulus, Metastrongylus</i>
	Rhabditida	Rhabditoidea	<i>Strongyloides</i>
	Ascaridida	Ascaridoidea	<i>Ascaridia, Ascaris, Heterakis, Parascaris, Toxascaris, Toxocara</i>
	Oxyurida	Oxyuroidea	<i>Aspicularis, Oxyuris, Syphacia</i>
	Spirurida	Spiruroidea	<i>Draschia, Habronema, Thelazia</i>
		Filaroidea	<i>Brugia, Dipetalonema, Dirofilaria, Litomosoides, Onchocerca, Parafilaria, Setaria, Wuchereria</i>
	Enoplida	Trichuroidea	<i>Capillaria, Trichinella, Trichuris</i>

Insecta	Diptera	Cyclorapha	<i>Chrysomyia, Cuterebra, Dermatobia, Gasterophilus, Hypoderma, Lucilia, Oestrus, Glossina</i>
	Phtiraptera	Anoplura	<i>Haematopinus, Linognathus, Solenoptes</i>
		Mallophaga	<i>Damalinia</i>
	Siphonaptera	Pulicidea	<i>Xenopsylla</i>
Arachnida	Acarina	Gamasiformes	<i>Ornithonyssus</i>
		Trombidiformes	<i>Psorergates</i>
		Sarcoptiformes	<i>Chorioptes, Otodectes, Psoroptes, Sarcoptes</i>
		Ixodiformes	<i>Amblyomma, Boophilus, Dermacentor, Haemaphysalis, Hyalomma, Ornithodoros, Rhipicephalus</i>
		Ixodiformes	<i>Amblyomma, Boophilus, Dermacentor, Haemaphysalis, Hyalomma, Ornithodoros, Rhipicephalus</i>

À ceci nous pouvons ajouter le nématode filiforme *Loa loa* [17] (*glossaire*), ainsi que le pou *Pediculus humanus* sensible par voie orale ou en lotion sur le cuir chevelu [18] [19].

Nous nous intéressons dans cette étude à un helminthe Angiostrongylidae, *Parastrongylus dujardini*. Sa sensibilité à l'ivermectine n'est pas connue mais plusieurs études montrent que des nématodes du genre *Parastrongylus* sont sensibles aux avermectines [20] [21].

Le choix de l'utilisation de l'ivermectine dans notre travail est conforté par :

✓ La publication de MJ. Adkesson [22] montrant l'intérêt de l'ivermectine dans l'infestation de Callithricidés (dont les 3 espèces incluses dans notre étude) par un nématode du genre *Gongylonema*.

✓ La sensibilité à l'ivermectine connue de nématodes du genre *Metastrongylus*, proche de *Parastrongylus* [16].

I.1.4.3. Utilisation et posologies usuelles :

L'ivermectine est disponible sous différentes formes :

- ✓ orale (solution ORAMEC® 0,8 mg/mL, comprimés à 3 mg STROMECTOL®, pâte EQVALAN® 18,7 mg/g)
- ✓ topique (IVOMEK POUR-ON® 5 mg/mL)
- ✓ injectable (IVOMEK® 10 mg/mL)

Les posologies varient selon l'espèce traitée et le parasite cible :

- ✓ 0,2 mg/kg per os (PO) chez les humains (*VIDAL*) et chez le cheval (*Résumé des caractéristiques du produit RCP EQVALAN® MERIAL*) efficace contre les parasites internes et externes incluant les poux et la gale.
- ✓ 0,2 mg/kg en sous-cutanée (SC) chez les bovins, ovins, caprins (*RCP ORAMEC® MERIAL, IVOMEK® MERIAL et IVOMEK® OVIN MERIAL*) contre les nématodes, la gale, les poux et les hypodermes (*glossaire*).
- ✓ Jusqu'à 0,5 mg/kg en pour-on (*glossaire*) chez le bétail pour les mêmes indications.
- ✓ 0,3 mg/kg en SC chez le porc (*RCP IVOMEK® PORCIN MERIAL*) contre les nématodes, les poux et la gale.
- ✓ 0,05 mg/kg par voie orale chez le chien pour le traitement de la dirofilariose (*glossaire*) et chez le chien et le chat, hors AMM, contre les nématodes.
- ✓ 0,3 à 0,4 mg/kg en pour-on chez les rongeurs et lagomorphes (*glossaire*), hors AMM, contre la gale.

I.1.5. Propriétés pharmacocinétiques :

Il existe une très grande variabilité entre les espèces et les individus d'une même espèce en fonction notamment de l'âge et de l'état général [11].

→ L'absorption (*Figure 6*)

La voie d'administration (intraveineux IV, SC, IM, pour-on, PO), la forme galénique (injectable, comprimé, pâte, solution) ainsi que le solvant influencent l'absorption.

La voie SC offre une meilleure absorption et plus rapide dans un solvant aqueux que dans un mélange propylène glycol-glycérol (60/40 = IVOMECC®) [11].

L'absorption de l'ivermectine par voie orale est meilleure sous la forme d'une solution à solvant alcoolique que sous forme de comprimé [23].

D'une manière générale, les voies SC et IM retardent l'absorption de l'ivermectine par rapport à la voie orale (par rétention dans les tissus adipeux) mais offrent de meilleurs taux plasmatiques ainsi qu'une durée d'action plus longue [11].

Le pic plasmatique se retrouve environ 4 à 5 heures après ingestion orale chez l'homme (VIDAL).

→ La distribution [11] [23] (*Figure 6*)

On observe une bonne distribution dans tous les tissus compte tenu de son caractère lipophile (Log P = 5,83, *DrugBank*) sauf dans le cerveau car elle ne passe pas la BHE excepté chez certains chiens. Chez les races de bergers (Colley, Bobtail, Greyhound) il existe une mutation MDR1 (Multi Drug Resistance 1) de la glycoprotéine P contre-indiquant l'utilisation de l'ivermectine.

La glycoprotéine P est une protéine transmembranaire de la famille des transporteurs unidirectionnels ATP-binding cassette responsable de l'efflux de xénobiotiques (antibiotiques, immunosuppresseurs, ivermectine, loperamide ...) des organes vers le sang. On la retrouve au niveau de l'encéphale, reins, foie, surrénales, intestins. Elle est codée par le gène MDR1.

Chez les races de chiens de berger, la mutation de ce gène entraîne la production d'une protéine non-fonctionnelle. Les xénobiotiques ne peuvent plus être éliminés du cerveau et s'y accumulent avec des taux jusqu'à 90 fois supérieurs à un individu sain. Ceci provoque une

intoxication neurologique avec des vomissements, une mydriase, ataxie, tremblements, convulsions, allant jusqu'au coma voire le décès [24].

L'ivermectine est stockée dans les tissus adipeux où l'on y retrouve donc plus fortes concentrations.

Le pic de concentration dans les squames cutanées, sébum et sueur est observé 8 à 12 heures après une administration orale.

Elle est fixée à 93% aux protéines plasmatiques (albumine et HDL).

→ Le métabolisme [23] (*Figure 6*)

On observe un métabolisme essentiellement hépatique par le cytochrome P450 3A4 en une dizaine de métabolites. Après recherche, il n'a pas été possible de trouver des références bibliographiques précisant l'activité de ces métabolites.

Une augmentation secondaire des concentrations plasmatiques 6 à 12 heures après la prise orale peut être observée suite au cycle entéro-hépatique.

La demi-vie plasmatique est très variable entre 12 et 24 heures pour l'ivermectine et jusqu'à 3 jours pour ses métabolites.

→ L'élimination [11] (*Figure 6*)

La molécule est éliminée dans les fèces en quasi totalité et seulement 2% dans les urines.

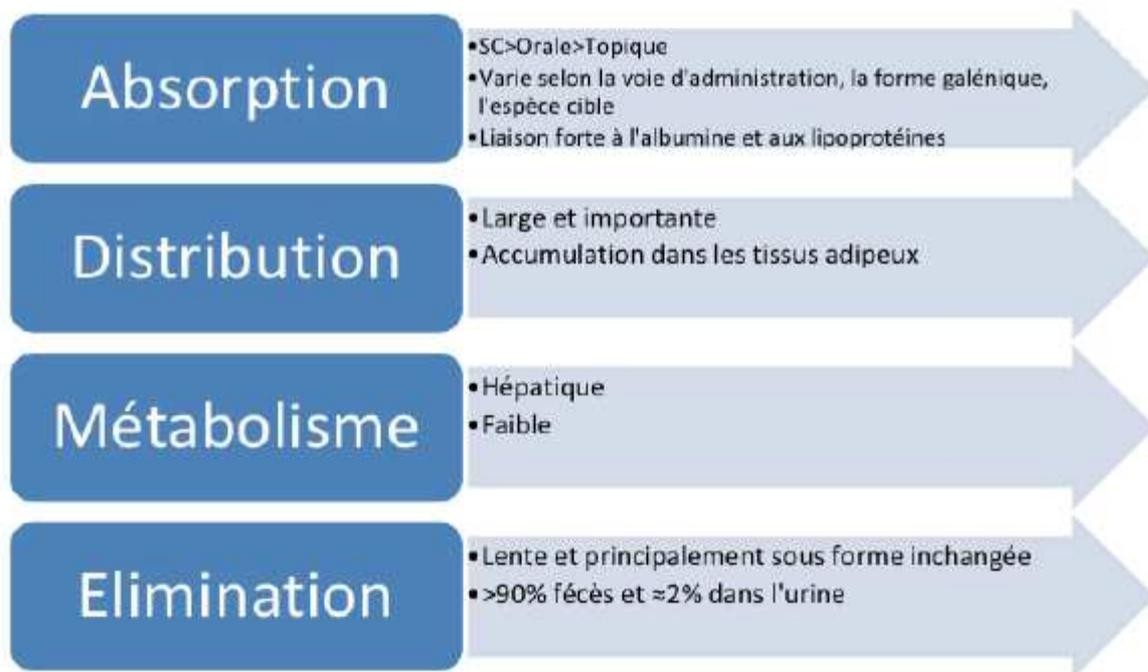


Figure 6 : Pharmacocinétique de l'ivermectine [11]

I.1.6 Propriété Pharmacodynamique :

L'ivermectine est une molécule apparentée aux avermectines (insecticides souvent utilisés à usage domestique comme appâts contre les Fourmis) qui sont extraites d'une bactérie le *Streptomyces avermitilis*. L'ivermectine a un effet toxique par son action sur le système nerveux et la fonction musculaire, elle agit en particulier en inhibant la neurotransmission. La molécule présente une affinité importante pour les canaux chlorures glutamate-dépendants présents dans les cellules nerveuses et musculaires des invertébrés, avec pour conséquence la paralysie et la mort par atteinte neuro-musculaire.

Les mutations qui réduisent l'action de l'ivermectine sur les canaux chlorures confèrent une résistance à cette molécule. Bien qu'ayant une structure semblable à celle des récepteurs à glycine des canaux ioniques des vertébrés, les canaux chlorures glutamate-dépendants sont spécifiques des invertébrés. L'absence de canaux chlorures glutamate-dépendants chez les mammifères semble rendre compte en partie de la spécificité de l'action de l'ivermectine sur les parasites invertébrés et son manque relatif d'effets secondaires sur leurs hôtes mammifères.

L'ivermectine interagit également avec des canaux chlorures ligand-dépendants faisant intervenir le neuro-méiateur GABA (acide gamma-amino-butérique) bien que leur importance soit encore peu claire. Le récepteur périphérique principal des neurotransmetteurs chez les mammifères, le récepteur nicotinique de l'acétylcholine, est relativement peu affecté par la molécule, ce qui contribue à son innocuité pour l'homme.

I.1.7. Toxicité :

L'ivermectine possède une toxicité très faible chez l'homme jusqu'à 3 mg/kg par prise. Cependant les réactions d'hypersensibilité sont toujours possibles et imprévisibles.

Chez les mammifères, en cas de surdosage, on observe une ataxie/léthargie, une mydriase, une hypothermie avec faiblesse, des tremblements et convulsions, un coma, voire le décès. Dans de plus rares cas on retrouve une hypoventilation avec insuffisance respiratoire. Tous ces symptômes apparaissent dans les 3 à 24 heures après l'ingestion [25].

Il n'existe pas d'antidote mais il y a possibilité d'utiliser avec précaution un inhibiteur des cholinestérases : la physostigmine afin de contrecarrer les effets délétères.

Chez l'homme, à dose thérapeutique de 200 µg/kg, peuvent apparaître des démangeaisons, nausées, céphalées, vertiges, fièvre ainsi qu'une fatigue, disparaissant après quelques jours. Exceptionnellement il peut y avoir augmentation transitoire des ASAT, ALAT et γGT.

On sait que la dose létale (DL₅₀) est de 29,5 mg/kg par voie orale chez la souris et de 10 mg/kg par voie orale chez le rat (*DrugBank*)

Une étude chez le jeune singe Rhésus (2,5 kg en moyenne) montre l'apparition d'effets indésirables en fonction de la dose administrée [25] :

- ✓ à partir de 2 mg/kg (ce qui correspond à 10 fois la dose thérapeutique chez l'homme) : vomissements.
- ✓ à partir de 12 mg/kg : mydriase.
- ✓ à partir de 24 mg/kg : sédation.

I.7.1. Signes cliniques observés lors d'une intoxication :

L'ivermectine est à l'origine d'une toxicité qui peut être d'apparition aiguë ou chronique. On observe en règle générale une toxicité aiguë lors de surdosage massif. Dans l'espèce canine, certaines races comme le colley, le berger australien mais aussi le berger allemand, caniche ou labrador sont plus souvent concernées que d'autres. [01]

On relève, tout d'abord, l'apparition d'une mydriase, puis des troubles nerveux tels que l'ataxie ou des tremblements apparaissent. La DL50 est évaluée à 80 mg/kg PO chez cette espèce. [26]

Il est important de noter que des réactions d'idiosyncrasie raciale sont observées chez les chiens de types Colley, Bobtail, Berger des Shetland, Berger Australien ou apparentés. Les mêmes signes que ceux observés lors de surdosage peuvent apparaître pour des doses bien plus faibles (0,2 mg/kg). [26]

Chez le chien, les troubles les plus fréquemment rencontrés sont les suivants, par ordre d'apparition et selon leur fréquence : [01, 26]

Tableau 02: Signes les plus fréquemment rencontrés lors d'intoxication à l'ivermectine

Signes fréquemment rencontrés par ordre d'apparition	Fréquence
Hyperthermie	6,70%
Mydriase	41,30%
Ptyalisme	24%
Ataxie	59,30%
Tremblements	34,70%
Troubles du comportement (<i>fixité, pédalage, raideur, somnolence hyperréflexivité</i>)	36%
Léthargie	24%
Coma	13,30%
Amaurose	26,70%
Convulsions	12,70%
Troubles respiratoires (<i>dyspnée, halètement, tachypnée</i>)	11,30%
Vomissements	8%
<u>Mort</u>	<u>2%</u>

Selon le type d'intoxication (bénigne ou sévère), cet ordre peut être bouleversé. En effet, en cas d'intoxication bénigne, on observe la désorientation parmi les premiers symptômes jusqu'aux tremblements, puis les signes régressent assez rapidement.

L'ensemble des troubles neurologiques observés plaide en faveur d'une atteinte du système nerveux central.

Les examens complémentaires réalisés chez les chiens intoxiqués ne révèlent pas d'anomalie significative. De même, aucune lésion liée à cette intoxication n'est décrite à l'autopsie. [27]

Tableau 03: Doses toxiques chez le chien et le chat [28]

Doses toxiques chez le chien et le chat	Doses toxiques chez les chiens sensibles
<i>Chien:</i> 0,2 - 2,5 mg/kg PO <i>Chat:</i> 0,3 mg/kg SC	0,1 - 0,4 mg/kg PO 0,2 - 0,25 mg/kg SC

W.J. Zhu [45] décrit également une toxicité hépatique chez le pigeon.

Enfin, des réactions d'hypersensibilité ont aussi été répertoriées chez des bovins de race Murray Gray en Australie. Les animaux avaient reçu une dose de 120 à 200 µg/kg : sur 194 bovins traités, 7 présentèrent des troubles nerveux suivis de la mort. Cependant, cette observation n'a pu être reproduite au cours d'essai clinique. Il semble donc qu'il s'agisse d'un incident sporadique probablement lié à une forte consanguinité des animaux. [29]

I.7.3. Mécanismes impliqués dans la toxicité : [30, 31]

Plusieurs hypothèses ont été formulées quant à l'origine de cette toxicité :

- ✓ Différence de biodisponibilité : aucune différence significative n'a pu être mise en évidence entre la biodisponibilité de la molécule chez les chiens qu'ils soient sains ou atteints.

- ✓ Augmentation de la fraction plasmatique libre : la quantité d'ivermectine circulante est identique chez les animaux sains ou intoxiqués que ce soient des chiens ou des bovins.

- ✓ Séquestration du principe actif dans le système nerveux central : des études ont montré que la concentration en ivermectine dans le liquide céphalo-rachidien des chiens intoxiqués était équivalente à celle retrouvée chez les chiens sains. En revanche, la concentration en ivermectine retrouvée dans le système nerveux central ou le cervelet d'un chien atteint (134 µg/g pour 0,6 mg/kg de poids corporel) est 3,5 fois plus importante que chez un chien sain (20 µg/g pour 300 mg/kg de poids corporel). [26]

- ✓ Différence de perméabilité de la barrière hémato-méningée : les fortes concentrations en ivermectine mesurées dans le tissu cérébral laissent supposer un franchissement de la barrière hémato-méningée par la molécule. Cependant, l'ivermectine est très fortement liée à l'albumine sérique, ce qui limite grandement le passage au travers de cette barrière naturelle. Par ailleurs, l'ivermectine fait preuve d'une faible affinité pour le compartiment endothélial de cette dernière. Or, aucune altération physique ou chimique de la barrière n'a pu être mise en évidence. Une modification anatomique ou physiologique de cette barrière pourrait alors être à l'origine de cette perméabilité. [26]

Ce n'est qu'en 1997 que Lankas et al montrent, grâce à une étude sur des souris, que l'ivermectine est exclue du système nerveux central par l'action de la barrière hémato-méningée et définissent clairement l'implication de la glycoprotéine P dans ce mécanisme. [34]

I.7.3. Implication de la glycoprotéine P : [32, 33]

Aussi appelée « multidrug resistance protein 1 » (MDR-1), la glycoprotéine P est largement exprimée au niveau de la barrière hémato-méningée, elle sert de transporteur membranaire chargé de l'expulsion des molécules étrangères hors du tissu cérébral [36]. Elle fait partie de la famille de transporteurs « protéines ABC, ATP Binding Cassette ». Ce sont des transporteurs membranaires à activité ATP-ase. La glycoprotéine P intègre en réalité l'ensemble des produits d'une famille multigénique de forte homologie. Sa synthèse est codée par le gène MDR-1 et est exprimée par quatre types cellulaires majoritairement : les cellules épithéliales cylindriques (pôle apical), les cellules endothéliales de capillaire (surface luminale), les cellules du trophoblaste placentaire et de l'utérus gravide, et les cellules hématopoïétiques et lymphoïdes. Elle participe également activement au bon fonctionnement des barrières hémato-méningée, hémato-testiculaire ou placentaire.

Deux mécanismes d'action sont couramment décrits :

- ✓ fonctionnant comme une pompe, la protéine reconnaît les xénobiotiques présents dans le cytoplasme de la cellule en raison de leurs propriétés physicochimiques et permet alors leur expulsion au travers d'un canal formé par une douzaine de domaines transmembranaires [35, 36].
- ✓ fonctionnant comme une « flippase », la protéine P permet le passage des substrats depuis le feuillet interne vers le feuillet externe de la membrane et les libère ensuite au dehors de la cellule.

L'ivermectine, par fixation directe, spécifique et saturable, inhibe l'action de la glycoprotéine P. La molécule est alors piégée au niveau cérébral et sa concentration augmente au sein du système nerveux central. [37, 38, 39]

Katharios et al [40] montrent dans leur étude sur la daurade royale (*Sparus aurata*) que la concentration en ivermectine mesurée dans le cerveau suit la même tendance que la concentration sanguine de cette molécule. Hoy et al [41] montraient déjà en 1990 une forte concentration en ivermectine dans le système nerveux central du saumon d'Atlantique (*Salmo salar*). Il était coutume à l'époque de croire que la barrière hémato-méningée des poissons et autres vertébrés aquatiques était tout simplement perméable, ce qui expliquait les forts taux d'ivermectine mesurés dans le cerveau des poissons. Or, de nombreuses publications plus récentes (Bard et al [2], Tutundjian et al [42], Smital et Sauerborn [43]) mettent en évidence, chez les poissons et invertébrés aquatiques, une multi-résistance aux xénobiotiques grâce à l'intervention de la glycoprotéine P. Il semble donc que ce mécanisme de

défense ne s'applique qu'aux organismes dont le mode d'alimentation présente un risque (filtration de l'eau en particulier).

Une fois localisée dans le système nerveux central, l'ivermectine serait à l'origine de l'apoptose des cellules participant à la neurotoxicité observée. C'est ce que montre la récente étude de S. Li et al. [44] : des cellules cérébrales sont traitées avec des avermectines, elles montrent alors des signes d'apoptose (vacuolisation du cytoplasme, condensation de la chromatine, bords de la membrane nucléaire difficilement individualisable).

Ainsi, l'ivermectine est un antiparasitaire très utilisé de par le monde en médecine vétérinaire notamment car son très large spectre autorise le traitement de maladies variées (dirofilariose, gale...). Il existe cependant une toxicité de cette molécule qui s'exprime chez les animaux en cas d'utilisation au-delà des doses thérapeutiques du fait probablement de son accumulation dans les tissus, ainsi qu'une toxicité individuelle qui s'explique par l'inhibition de l'action de la glycoprotéine P. Les mécanismes de la toxicité de l'ivermectine sont nombreux et certaines hypothèses restent encore à prouver.

I.1.7.4 Toxicité pour l'environnement :

L'ivermectine, extrêmement toxique pour les insectes et les organismes aquatiques, pose des problèmes plus généraux d'écotoxicologie. Administrée aux bovins, ovins et chevaux, elle est majoritairement éliminée par voie fécale, et les concentrations dans les bouses et crottins sont élevées pendant les jours qui suivent le traitement .

A durée d'élimination dans les excréments des animaux traités dépend de la voie d'administration du médicament (intra-musculaire, pour-on, bolus) et varie entre 10 et 150 jours. Le lait peut aussi être contaminé.

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

En raison de cette écotoxicité, le bolus pour bovins, la forme qui engendrait la persistance la plus longue dans les bouses, a été retiré du marché, en France, en 2003.

Demeurent en 2009 sur le marché français les formes suivantes : pâte orale pour chevaux, solution pour-on, solution injectable. Pour limiter les impacts de l'ivermectine sur la faune non-cible, certains auteurs conseillent de garder les animaux enfermés pendant les jours qui suivent le traitement, ou de remplacer le traitement à l'ivermectine par de traitements anti-parasitaires moins toxiques (moxidectine , benzimidazolés), voire de limiter le nombre de traitements annuels grâce à des techniques d'élevage (et de lutte antiparasitaire) adaptées, reposant sur la rotation des pâtures.

Les ovins

I.2. Généralités :

Les ovins sont un groupe d'herbivores ruminants de taille moyenne. Il y'a deux groupes cousins, les animaux domestiques et sauvages Le mouton est un des animaux domestiques les plus importants pour l'économie humaine, étant aujourd'hui élevé à travers toute la planète pour sa viande, sa laine, et dans une moindre mesure pour sa peau et pour son lait.

Les ovins sauvages vivent dans des environnements assez diversifiés, et ils sont capables de s'adapter à des climats allant de chauds à froids.

Ce sont souvent des régions de montagne qui sont aujourd'hui habitées, mais même si ces animaux sont bien adaptés à cet environnement, cette situation est en partie due à la pression des activités humaines.

Les males des espèces sauvages ont toujours des cornes, quand les femelle de certaines espèces ou sous-espèces n'en ont pas chez les moutons domestique, et selon les races, les cornes peuvent avoir totalement disparu ou être bien présentes.

Les espèces sauvages sont par contre en forte régression, et beaucoup d'espèces et de sous-espèces sont considérées comme menacées.

I.2.2. Les différents types de races ovines :

Les races ovines peuvent être classées en six types différents

Les races précoces : sélectionnées pour leur potentiel de croissance élevé, et leur grande aptitude de reproduction

Les races d'herbage : situées dans les grandes zones d'élevage

Les races rustiques : exploitées dans les zones difficiles de moyenne et haute montagnes

Les races MERINOS : sélectionnées à l'origine pour leur laine, mais orientées aujourd'hui vers la production de viande.

Les races prolifiques :

Les races laitières : élevées pour la production de lait et de fromages

Figure 07 : cheptele d'élevage ovine



Figure 08 : sujet d'un ovine



I.2.3. Description :

I.2.3.1. Caractères physiques :

Le mouton est un mammifère domestique herbivore de la famille des bovidés. La présence de cornes sur la tête est fonction des espèces de cornes sur la tête est fonction des espèces : certaines n'en ont pas, tandis que d'autres en ont, soit chez le male, soit chez la femelle, soit chez les deux. Son corps est recouvert de poils bouclés appelés laine, dont la couleur peut prendre diverses variations de blanc ou de noir.

Le mouton n'est pas très grand, il mesure entre 1 et 1,5 mètre de long.

Les males pèsent entre 45 et 160 kg, tandis que les femelles sont un peu plus petites et pèsent au plus 100 kg.

I.2.3.2. Son lieu de vie :

Le mouton s'adapte facilement à des températures et à des milieux de vie différents, c'est pourquoi il est élevé dans le monde entier.

I.2.3.3. Son alimentation :

Les moutons sont exclusivement herbivores et se nourrissent essentiellement d'herbe broutée est mâchée et avalée, puis est régurgitée dans la bouche pour être à nouveau mastiquée et imprégnées de salive tout au long de la journée.

I.2.3.4. Son reproduction :

La brebis (mouton femelle) atteint généralement la maturité sexuelle entre 6 et 8 mois, et le bélier (mouton male) généralement entre 4 et 6 mois.

Après l'accouplement les brebis ont une période de gestation d'environ 5 mois et la portée est de 1 ou 2 petits en générale

Une fois qu'elle a mis bas, la brebis nettoie l'agneau (ou l'agnelle) en le léchant, et une heure après

sa naissance il est en mesure de se tenir debout. Il est directement nourri au lait maternel.

I.2.3.5. Son espérance de vie :

L'espérance de vie moyenne d'un mouton est de 10 à 12 ans, mais certains moutons peuvent vivre 20 ans.

I.2.3.6. Le cri du mouton :

Selon qu'il s'agit du male ou de la femelle, le cri est différent.

La brebis bêle, tandis que le bélier blatère.

I.2.3.7. Signes particuliers :

Les moutons ont des pupilles horizontales, ce qui leur donne une excellente vision périphérique.

Ainsi, ils peuvent voir derrière eux sans avoir à tourner la tête.

Les glands stéroïdes

I.3. Les glandes stéroïdes :

I.3.1. Définition :

Les hormones stéroïdiennes sont des stéroïdes se comportant comme des hormones. On peut les regrouper en cinq catégories selon leurs récepteurs : les glucocorticoïdes, les minéralocorticoïdes, les androgènes, les œstrogènes et les progestatifs. Les dérivés de la vitamine D forment un sixième système hormonal proche des précédents, mais techniquement parlant il s'agit de stérols plutôt que de stéroïdes.

I.3.2. Principales hormones Stéroïdiennes naturelle :

Les glucocorticoïdes : le cortisol

Les minéralocorticoïdes : l'aldostérone

Les stéroïdes sexuels:

Androgènes :

- la testostérone
- la déhydroépiandrostérone (DHEA)
- le sulfate de déhydroépiandrostérone (DHEAS)
- l'androstènedione
- la dihyrotestostérone (DHT)

Les œstrogènes :

- l'œstradiol
- l'estrone
- l'estriol
- les progestative :
- la progestérone

I.3.3. les principales hormones à base de stérols :

- les dérivés de la vitamine D
 - le calcitriol (1.25(OH)₂ vitamine D₃)

I.3.4. Autres hormones stéroïdiennes dans les organismes vivants :

L'ecdysone et les ecdystéroïdes (hormones de mue des Arthropodes), que l'on retrouve également en quantités importantes de nombreuses plantes (phytoecdystéroïdes).

Les brassinostéroïdes (hormones de développement des plantes)

I.3.5. Exemples d'hormones stéroïdiennes de synthèse :

Quelques exemples d'hormones stéroïdiennes de synthèse :

- Glucocorticoïdes : la prednisone, la dexaméthasone, la triamcinolone
- Minéralocorticoïdes : la fludrocortisone
- Vitamine D : le dihydrotachystérol
- Androgènes : l'oxandrolone, le decadurabolin (également appelés stéroïde anabolisants)
- Œstrogènes : le diéthylstilbestrol
- Progestatifs : la noréthindrone, l'acétate de médroxyprogestérone

CHAPITRE II

ETUDE EXPERIMENTALE

II.1. Matériel et méthode :

II.1.1 La région d'étude :

L'essai s'est déroulé dans 02 fermes privées distinctes, l'une située dans la région de Torche commune Dar el Bosri (OUDE LILI) et l'autre à Gartoufa située respectivement à 25km est à 16km du chef lieu de la wilaya de Tiaret à l'ouest.

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

II.1.2 Les animaux :

Il s'agit de 02 troupeaux de 850 têtes des races locales (Rembi et Alhamra) et âgés de 01 à 09 ans ces animaux sont élevés en système extensif, surpâturage de prairie non forestière mais le traitement par l'ivermectine touche 100 têtes et le traitement par l'ivermectine et stéroïde 100 têtes (en divisant par les 02 régions) et faire l'étude comparative de l'évolution de guérison.

L'examen clinique nous a permis de constater que des animaux montraient des signes de gale « prurit intense et lésion de grattage ».

La recherche des acariens s'est révélée positive chez les sujets qui ont été trouvés sur les quels des prélèvements ont été effectués.

II.1.3 Protocole d'étude :

L'efficacité de l'ivermectine a été prouvée sur 100 animaux brebis, agneaux et agnelle maintenues dans les 02 fermes et par l'ivermectine et stéroïde chez les autres 100 animaux.

Traitement : 100 animaux ont été traités avec l'ivermectine à la dose de 1cc / 50kg de poids vif. Administré par voie sous-cutanée, dans la région post-scapulaire et même pour les 100 autres animaux mais il ajoute le stéroïde pour étudier la potentialisation de l'ivermectine avec le stéroïde et l'évolution de guérison.

Suivi des animaux : animaux dans les 02 fermes.

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

II.1.4 Numération et contrôle de la vitalité des acariens :

Les produit prélevés sont mis dans un boites de pétri légèrement chauffées (40) pendant 20 minutes environ, puis les acariens sont minutieusement recherchés à la loupe binoculaire.

Le matériel examiné set ensuit additionné de 20 ml de KOH à 10

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

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

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

II.2. Les observations cliniques :

II.2.1. L'observation clinique et parasitologique avant le traitement :

Les visites effectuées 03 jours avant le début de l'essai et le jour de traitement ont montré les animaux présentaient un tableau classique de gale :

- ✓ Dépilations diffuse et prurit très violent.
- ✓ Très mauvaise état générale des animaux
- ✓ Le diagnostic de la gale a été confirmé avant le traitement

II.2.2. Les observations après le traitement :

Le prurit a disparue chez 80 % des animaux traiter par l'ivermectine et stéroïde dès le 5eme jour par contre les animaux qui traiter par l'ivermectine qui tardé jusqu'à 8eme jours, qui suit le traitement (tableau n04)

Ces mêmes jours les lésions sont encore notables mais chez un grand nombre d'animaux l'épanchement sanguin n'est pas observé. (Tableau n04).

Cependant, les lésions de grattage sont encore importantes

A la fin de la 2eme semaine on a observé un retour progressif de la peau à un aspect normal et un début de la repousse des poils.

Au cours des semaines suivantes , la peau prend de plus en plus un aspect normal et la repousse des poils s'intensifie ,et la fin de l'essai (21 j après traitement) , l'état des animaux ,celui de leurs poils sont redevenus normaux (tableau n04) , mais toujours le traitement avec le stéroïde donne une résultat précoce qui à l'ivermectine seul .

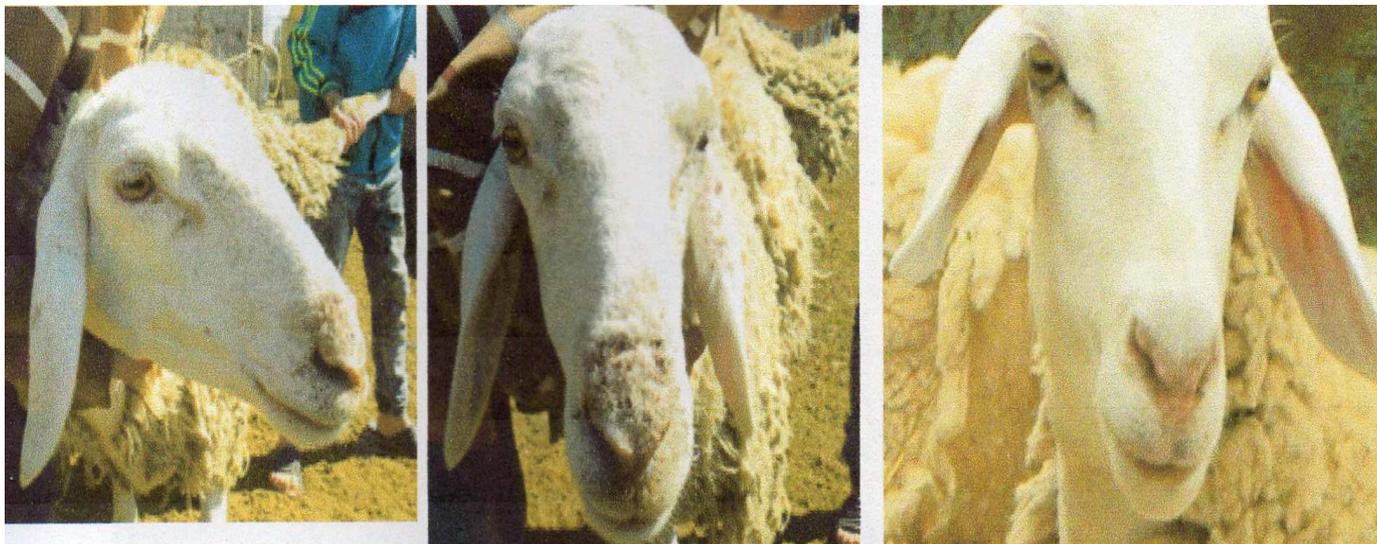
II.2.3 Observation parasitologiques :

Dans les prélèvements effectués 08 jour après le traitement, le nombre des parasites était faible mais, ce qui plus de 80% parasites étaient morts.

II.3. Les résultats :

II.3.1 Les cas guérissant :

1:



Cas 02 :



cas03 :



Cas 04 :



Cas 05 :



Cas 06 :



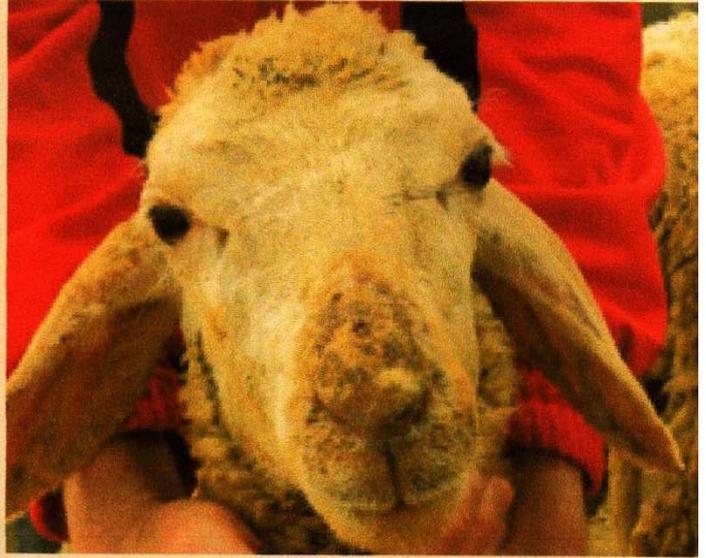
Cas 07 :



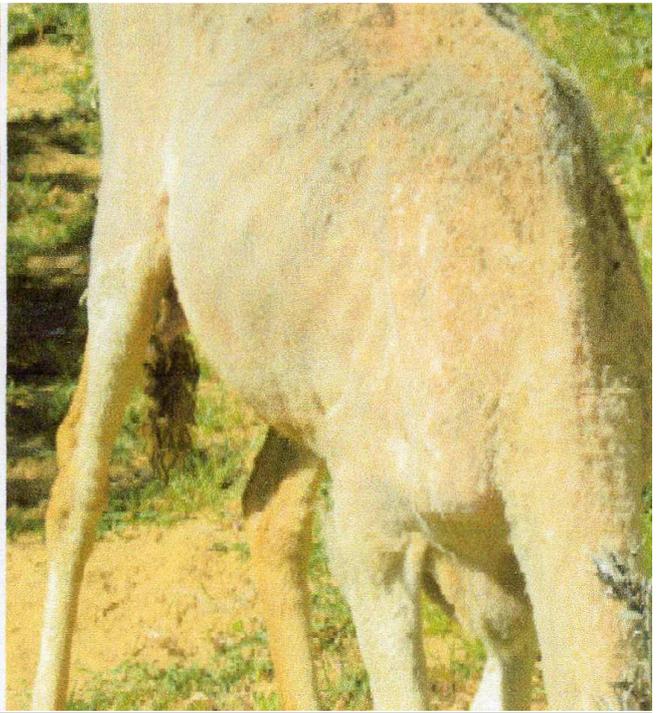
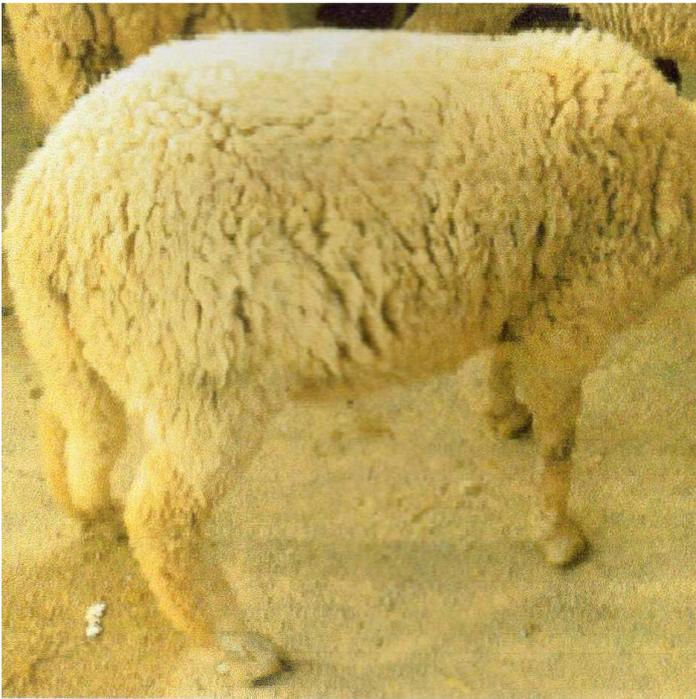
Cas 08 :



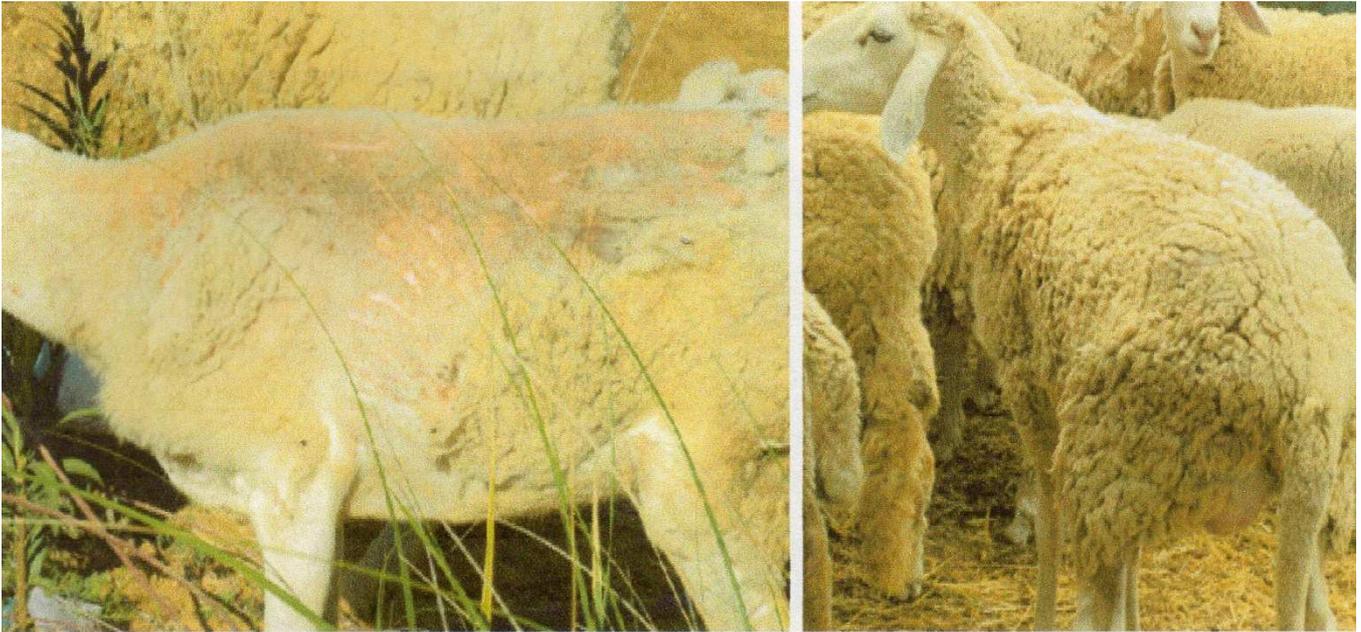
Cas 09 :



Cas 10 :



Cas 11 :



Cas 12 :



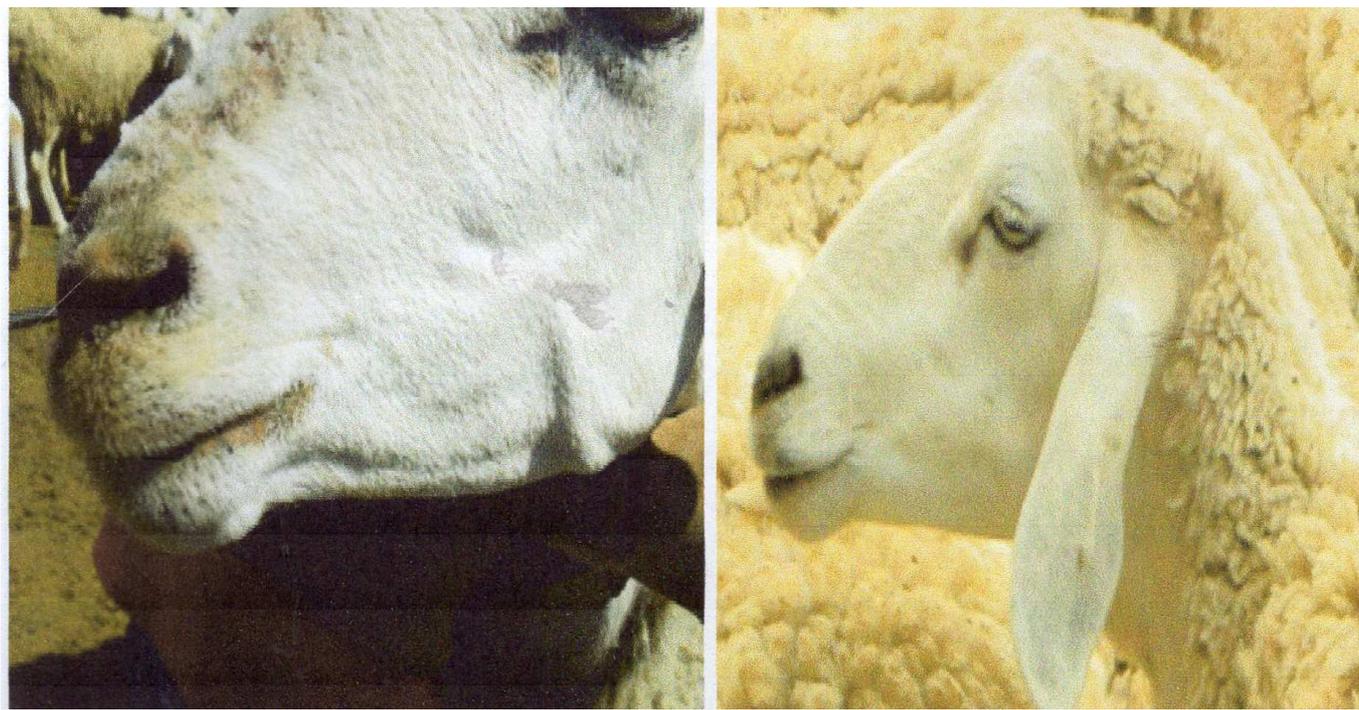
Cas 13 :



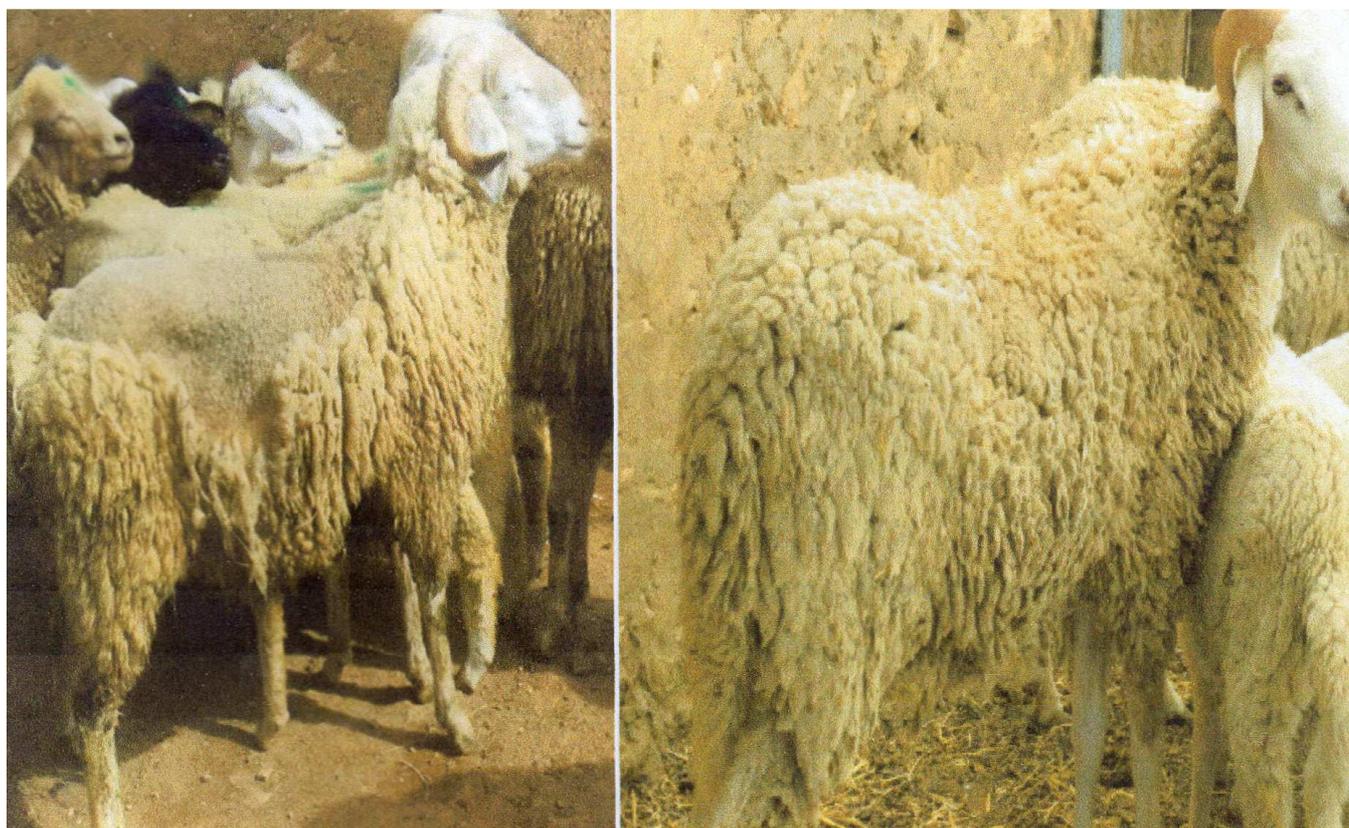
Cas 14 :



Cas 15 :



Cas 16 :



Cas 17 :



Cas 18 :



Les cas qui n'ont pas répondu au traitement :

La gale chronique



Discussion :

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

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

Celle-ci semble importante surtout entre les 5^{ème} et 7^{ème} jours qui suivent le traitement.

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

En effet, il est bien établi que même morts, les acariens psoroptiques sont éliminés que passivement par des

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

L'absence d'acarien chez nos animaux 64 jours après le traitement suggère que leurs tissus cutanés reforment encore suffisamment d'acaricide au moment où les larves, les nymphes ou les adultes se forment, c'est-à-dire entre les 5 et 15 jours suivant le traitement.

Après le suivi de 02 troupeaux, on a observé les résultats suivants grâce à l'administration de l'ivermectine avec les stéroïdes respectivement :

- ✓ Gale sacroptique : 95%
- ✓ Gale psoroptique : 90%
- ✓ Gale chorioptique : 80%

Les résultats observés suite à l'administration de l'ivermectine seul :

- ✓ Gale sacroptique : 93%
- ✓ Gale psoroptique : 80%
- ✓ Gale chorioptique : 40%

On a constaté donc que la potentialisation de l'ivermectine par le stéroïde est la rapidité d'évolution de la guérison tandis que l'ivermectine seul est efficace mais lent.

J	Prurit		Lésion		Repousse des poils
	Fréquence	Intensité	Epanchements sanguins	Importance des plaies	
-J3	+++	+++	+++	+++	-
J00	+++	+++	+++	+++	-
J08	+	+	+	++	-
J15	-	-	-	+	Début
J21	-	-	-	-	+++

Tableau 04 : observation clinique 03 jours avant le traitement (-j3) et les jours de traitement J0, J08, J 15et les 21 eme jours

Conclusion :

D'après cette étude, on a une idée sur l'efficacité de la potentialisation de l'ivermectines par les stéroïdes pour le traitement des endoparasitaire et ectoparasitaires mais plus particulièrement son efficacité contre les gales ovines.

Les gales dans leurs différents formes constituent une entraves non négligeable pour la promotion de l'élevage ovin en Algérie, les conséquences néfaste des 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 sacroptique 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.

Lors de traitement, essayer de prendre en concédé ration l'efficacité de l'ivermectine par les stéroïde contre la gale est plus rapides de celle l'ivermectine seul.

Au terme de notre étude nous souhaitons qui d'autre travaux soient entrepris en continuation de cet axe qui permettra les endroits ou résident les grands risque de l'infestation.

Listes des références :

- [1] A.J. Paul, W.J. Tranquilli, R.L. Seward, K.S.Jr Todd, J.A. Di Pietro (1987) **Clinical observations in collies given ivermectin orally** American journal of veterinary research 48, p.684-685.
- [2] S.M. Bard, S.M. Bello, M.E Hahn, J.J Stegeman (2002) **Expression of P-glycoprotein in killifish (*Fundulus heteroclitus*) exposed to environmental xenobiotics**, Aquatic Toxicology 59 (3-4), p.237-251.
- [3] Shop W.L., Mrozik H., Fisher M.H.
Structure and activity of avermectins and milbemycins in animal health.
Veterinary parasitology 1995 Sep;59(2):139-156.
- [4] University of Yamanashi, Faculty of Life and Environmental Sciences.
Hommage au professeur Satoshi Omura, lauréat du prix Nobel de médecine/physiologie 2015, pour ses travaux sur les bactéries du genre *Streptomyces* produisant l'ivermectine.
Photographie au microscope électronique à balayage de *S. avermitilis*.
Consulté le 10/04/2016 sur :
www.les.yamanashi.ac.jp/modules/news/index.php
- [5] Raymer B.
Approaches to the Total Synthesis of the Avermectins, 2000 Dec.
Consulté le 15/02/2016 sur :
http://evans.rc.fas.harvard.edu/pdf/smnr_2000-2001_Raymer_Brian.pdf
- [6] RCP IVOMEK, STROMEKOL, HAS Commission de transparence
Consulté le 14/02/2016 sur :
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-4123_stromectol_.pdf
- [7] Fischer M.H., Mrozik H.
Chapter I : Chemistry. In : Campbell W.C. Ivermectin and Abamectin, New-York, Springer Science and Business Media ed. New-York, 2012.
- [8] International Genetically Engineered Machine (iGEM) Foundation. Team ZJU-China.
Avermectine overexpression in *Streptomyces avermitilis*, to kill termites more efficiently. Avermectin description.
Consulté le 18/01/2016 sur : <http://2015.igem.org/Team:ZJU-China/Description>.

- [9] Chemicallyland21, Ivermectin : Product identification, Physical and Chemical properties, General description and Applications.
Consulté le 16/02/2016 sur :
www.chemicallyland21.com/lifescience/phar/IVERMECTIN.htm
- [10] Ivermectin.Stanford education.
Structure/Properties.
Consulté le 18/01/2016 sur
www.web.stanford.edu/group/parasites/ParaSites2005/Ivermectin/structure.html.
- [11] Gonzalez Canga A., Sahagun Prieto A. M., José Diaz Liébana M., Martinez N. F., Vega M.S., Vieitez J. J.
The pharmacokinetics and metabolism of ivermectin in domestic animal species.
Vet.J 2009 Jan;179(1):25-37.
- [12] Cross H. F.
In-vitro uptake of ivermectin by adult male *Onchocerca ochengi*.
Ann Trop Med Parasitol. 1998 Sep; 92(6):711-720.
- [13] Ahmad N.
An Overview of Anthelmintics.
Department of parasitology UVAS, Lahore, Pakistan. 2013
Consulté le 12/01/2016 sur : <http://fr.slideshare.net/ShifaUIHaq/deworming-in-animals>
- [14] <http://www.cbip-vet.be/fr/texts/FAPOOOL1HL2o.php>
Consulté le 22/03/2016
- [15] Ludmerer S.W., Warren V. A., Williams B. S., Zhenq Y., Hunt D. C., Ayer M. B., Wallace M. A., Chaudhary A. G., Egan M. A., Meinke P. T., Dean D. C., Garcia M. L., Smith M.
Ivermectin and nodulisporic acid receptors in *Drosophila melanogaster* contain both gamma-aminobutyric acid-gated Rdl and glutamate-gated GluCl alpha chloride channel subunits.
Biochemistry. 2002 May 21;41(20):6548–6560.

- [16] Campbell W.C., Benz G.W.
Ivermectin : a review of efficacy and safety.
J.Vet.Pharmacol.Therap. 1984 Mar;7(1):1-16.
- [17] Pion D. S., Gardon J., Kamgno J., Gardon-Wendel N., Chippaux J. P., Boussinesq M.
Structure of the microfilarial reservoir of *Loa loa* in the human host and its implications for monitoring the programmes of Community Directed Treatment with Ivermectin carried out in Africa.
Parasitology. 2004 Nov;129(Pt5):613-626.
- [18] Chosidow O., Giraudeau B.
Oral ivermectin versus malathion lotion for difficult-to-treat head lice.
N Engl J Med. 2010 Mar 11;362(10):896-905.
- [19] Pariser M., Meinking T. L., Bell M., Ryan W. G.
Topical 0,5% Ivermectin lotion for treatment of head lice.
N Engl J Med. 2012 Nov;367(18):1687-1693.
- [20] M.Terada M., Ishii A.L., Kino H., Sano M.
Angiostrongylus cantonensis : paralysis due to avermectine B1a and ivermectin. »
Exp Parasitol. 1984 Apr;57(2):149-57.
- [21] Bourque A., Conboy G., Miller L., Whitney H., Ralhan S.
Angiostrongylus vasorum infection in 2 dogs from Newfoundland.
Can Vet J. 2002 Nov;43(11): 876-879.
- [22] Adkesson M. J., Lamgan J. N., Paul A.
Evaluation of control and treatment of *Gongylonema spp.* infections in Callitrichids.
J Zoo Wildl Med. 2007 Mar;38(1):27-32.

- [23] Canga A. G., Sahagun Prieto A. M., José Diez Liébana M., Fernandez Martinez N., Sierra Vega M., Garcia Vieitez J. J.
The Pharmacokinetics and interactions of ivermectin in Humans-A Mini-review.
AAPS J.2008 Mar; 10(1): 42-46.
- [24] Roulet A., Puel O., Gesta S., Lepage J. F., Draq M., Soll M., Alvinerie M., Pineau T.
MDR1-deficient genotype in Collie dogs hypersensitive to the P-glycoprotein substrate ivermectin.
Eur J Pharmacol. 2003 Jan 24;460(2-3):85-91.
- [25] Ivermectin (WHO Food Additives Series 27)
1.Chemical identity of ivermectin.
www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v27je03.htm
- [26] J.D. Pulliam, R.L. Seward, R.T. Henry, S.A. Steinberg(1985) **Investigating ivermectin toxicity in collies**, Veterinary medicine 80 33, p.36-40.
- [27] J.E. Heit, W.J. Tranquilli, A.J. Parker, A.J. Paul, D. Sisson (1989) **Clinical management of ivermectin overdose in a collie dog**, Companion Animal practice 19, p.3-7.
- [28] R.A. Lovell (1990) **Ivermectin and piperazine toxicoses in dogs and cats**, The veterinary clinics of north America/ Small animal practice 20, p. 453-468.
- [29] J.T. Seaman, J.S. Eagleson, M.J. Carrigan, R.F. Webb (1987) **Avermectin B1 toxicity in a herd of murray grey cattle**, Australien veterinary journal 64, p.284-285.
- [30] J.F. Lepage (1995) Approche moléculaire de la toxicité de l'ivermectine Thèse de doctorat vétérinaire, Toulouse, 85 pages.
- [31] J. Vercruyse, R.S. Rew (2002) Macrocytic lactones in antiparasitic therapy, 1st edition
ed. CABI Pulishing, Wallingford Royaume-Uni, 464 pages.

- [32] V.M. Merola, P.A. Eubig (2012) **Toxicology of avermectins and milbemycins (Macrocyclic lactones) and the role P-glycoprotein in dogs and cats**, Veterinary Clinical Small Animal Medicine 42 p.313-333.
- [33] K.L. Orzechowski, M.D. Swain, M.G. Robl, C.A. Tinaza, H.L. Swaim, Y.L. Jones, M.J. Myers, H.F. Yancy (2012) **Neurotoxic effects of ivermectin administration in genetically engineered mice with targeted insertion of the mutated canine ABCB1 gene**, American Journal of Veterinary Research Vol 73, No. 9, 73 p.1477-1484.
- [34] G.R. Lankas, M.E. Cartwright, D. Umbenhauer (1997) **P-Glycoprotein deficiency in a subpopulation of CF-1 mice enhances avermectin-induced neurotoxicity**, Toxicology and applied pharmacology, 143, p 357-365.
- [35] S.M. Bard, S. Gadbois (2007) **Assessing neuroprotective P-glycoprotein activity at the blood-brain barrier in killifish (*Fundulus heteroclitus*) using behavioural profiles**, Marine Environmental Research 64(5), p.679-682.
- [36] S.M. Bard, B.R. Woodin, J.J. Stegeman (2002) **Expression of P-glycoprotein and cytochrome p450 1A in intertidal fish (*Anoplarchus purpureus*) exposed to environmental contaminants**, Aquatic Toxicology 60, p.17-32.
- [37] C. J. Kennedy, K.B. Tierney, M. Mittelstadt (2014) **Inhibition of P-glycoprotein in the blood–brain barrier alters avermectin neurotoxicity and swimming performance in rainbow trout**, Aquatic Toxicology 146, p.176-185.
- [38] S. McArthur R. Wilkinson and J. Meyer (2004) **Medicine and surgery of tortoises and turtles**, 1st edition ed. Wiley-Blackwell, Ames Iowa, 600 pages.
- [39] L.Tian, J.Yang, W.Hou, B. Xu, W. Xie, S. Wang, Y. Zhang, X. Zhou, Q. Wu (2013) **Molecular Cloning and Characterization of a P Glycoprotein from the Diamondback Moth, *Plutellaxylostella* (Lepidoptera: Plutellidae)**, International Journal of molecular sciences 14, p.22891-22905.
- [40] P. Katharios, M. Pavlidis, J. Iliopoulou-Georguda (2004) **Accumulation of ivermectin in the brain of sea bream, *Sparus aurata* after intraperitoneal administration**, Environmental Toxicology and Pharmacology 17, p.9-12.

- [41] T. Høy, E. Horsberg, I. Nafstad (1990) **The disposition of ivermectin in Atlantic salmon (*Salmo salar*)**, *Pharmacology Toxicology* 67(4), p.307-312.
- [42] R. Tutundjian, C. Minier, F. Le Foll, F. Le Boulenger (2002) **Rhodamine exclusion activity in primary cultured turbot (*Scophthalmus maximus*) hepatocytes**, *Marine Environmental Research* 54, p.443-447.
- [43] T. Smital, R. Sauerborn (2002) **Measurement of the activity of multi-xenobiotic resistance mechanism in the common carp *Cyprinus carpio***, *Marine Environmental Research* 54, p. 449-453.
- [44] S. Li, M. Li, Y. Cui, X. Wang (2013) **Avermectin exposure induces apoptosis in King pigeon brain neurons**, *Pesticide Biochemistry and Physiology* Vol.107, Issue 2, p.177-187.
- [45] W.J. Zhu, M.Li, C.Liu, J.P. Qu, Y.H. Min, S.W. Xu, S.Li (2013) **Avermectin induced liver injury in pigeon: Mechanisms of apoptosis and oxidative stress**, *Ecotoxicology and Environmental Safety* 98, p.74-81