



Institut des Sciences  
Vétérinaires-Blida

Université Saad  
Dahlab-Blida 1-



Projet de fin d'études en vue de l'obtention du  
Diplôme de Docteur Vétérinaire

Enquête sur les lactones macrocycliques en Kabylie  
Cas des wilayat de Bejaia et Bouira

Présenté par  
Akliouche Moussa  
Ihdene Azouaou

Devant le jury :

Président :	Dr Ziam H	M.C.B	ISV Blida
Examineur :	Dr Akkou M	M.A.A	ISV Blida
Promoteur :	Dr Saidani K	M.A.A	ISV Blida

Année : Juin 2016

## Remerciements

Au nom de Dieu clément et miséricordieux qui par sa grâce nous avons pu achever ce travail.

Les mots ne seront jamais assez forts pour exprimer toute notre gratitude à Mr Saidani Khelaf.

Il nous a initié à la recherche et a su nous accompagner tout au long de ce travail de fin d'études. Ses compétences, sa patience, ses qualités humaines nous ont permis de mener à bien ce travail.

Nous remercions chaleureusement:

Dr Ziam pour avoir présidé le jury, ainsi que:

Dr Akkou pour avoir accepté d'examiner ce travail.

Des remerciements chaleureux à tous nos enseignants qui nous ont formé et nous ont enrichi par leur science et leur savoir depuis le primaire jusqu'à ce niveau. Hommages respectueux.

Que tous ceux ou celles qui nous ont apporté leur soutien et qui nous ont aidé de loin ou de près pour l'achèvement de ce projet trouvent ici l'expression de notre vive et sincère reconnaissance, en particulier nos parents, nos familles et nos amis.

## Dédicace

Je dédie ce mémoire à :

Ma très chère mère pour tout son amour et son dévouement, à mon père qui a toujours été là pour moi et qui m'a donné un magnifique modèle de labeur et de persévérance

Mes chers frères Said, Djamel, Hacem pour leurs encouragements indéfectibles.

Mes adorables sœurs : Hassina, Fairouz pour leurs soutiens moraux et leurs sacrifices tout au long de ma formation

Toute ma famille Akliouche en générale

Mon cher binôme « Ihden Azwaw » et à toute sa famille

Tous mes amis de I.S.V et spécialement : Yazid, Mokran, Bilel, Katia, Djedjiga ...et tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de citer

J'espère qu'ils trouveront dans ce travail toute ma reconnaissance et tout mon amour.

*Moussa*

Je dédie ce modeste travail qui est le fruit de plusieurs années d'études à :

Mes chers et respectueux parents en récompense de leurs sacrifices et leur clairvoyance qui m'a servi tout au long de ma vie.

Mes chers frères : Amazigh, Assirem, Mohend, ma chère petite sœur : Lisa.

Mon cher binôme « Moussa Akliouche » et à toute sa famille

Tous mes amis de l'institut de science vétérinaire de Blida ; avec lesquels j'ai passé cinq années inoubliables et en particulier les membres du club Scientifique « Lumière véto »

Tous les enseignants de l'ISV Blida qui ont participé à ma formation

A tous les personnes que j'aime et qui m'aiment

*Azouaou*

## Résumé

L'arsenal antiparasitaire a évolué, plus particulièrement dans les années 1980 avec l'apparition des macrolides endectocides. Les cinq molécules actuellement sur le marché présentent un intérêt majeur dans la lutte contre les parasites externes et internes des animaux.

La chimiothérapie est, et restera sans doute longtemps, la pierre angulaire de la stratégie antiparasitaire, surtout en l'absence de méthodes alternatives. Le risque de défaillance des endectocides dans l'avenir prendra pour origine un emploi excessif et/ou un choix erroné dans les doses ou les voies d'administration utilisées.

Pour des raisons inconnues, plusieurs antiparasitaires connus pour être très efficaces tels que Praziquantel, Closantel, Pamoate de Perantel, Triclabendazole, le Nitroxinil, l'éprinomectine qui est pourtant un produit sans délai d'attente pour le lait donc autorisé chez les vaches laitières, sont absents du marché du médicament vétérinaire.

Dans ces conditions, le praticien est contraint de faire appel à un nombre restreint de molécules antiparasitaires, ce qui favorise l'apparition accrue de résistances, et amoindrit drastiquement les chances de succès thérapeutique.

Mots-clés : antiparasitaires, endectocides, résistance, macrolides, chimiothérapie

## Summary

The antiparasitic control arsenal has evolved, particularly in the 1980s with the emergence of Macrocytic lactones. The five molecules currently present on the market show major interest in the fight against external and internal parasites of animals. Chemotherapy is, and will probably remain for a long time, the cornerstone of the pest control strategy, especially in the absence of alternative methods. The default risk of Macrocytic lactones in the future will originate overuse and / or a wrong choice in doses or The used routes of administration.

For unknown reasons, many antiparasitic known to be very effective as Praziquantel, Closantel, Pamoate de Perantel, Triclabendazole, le Nitroxinil, l'éprinomectine which is a product without waiting periode for milk so authorized in dairy cows, are absent in the veterinary medicinal product.

In these conditions, the practitioner is forced to use a limited number of antiparasitic formulations, which contribute to development of drug resistance, And drastically lessened the chances of therapeutic success.

Key words: antiparasitic, Chemotherapy, Macrocytic lactones, drug resistance.

## ملخص

وقد تطور سلاح مكافحة الطفيليات، لا سيما في 1980 مع ظهور لكتونات Macrocyclique ، الجزيئات الخمسة الموجودة حاليا في السوق لها مصلحة كبرى في مكافحة الطفيليات الخارجية والداخلية للحيوانات. العلاج الكيميائي هو، وربما يبقى طويلا حجر الزاوية في استراتيجية السيطرة، خاصة في ظل غياب وسائل بديلة. مخاطر الافتراضية لهذه المضادات الطفيلية في المستقبل تنشأ من الإفراط و / أو خيار خاطئ في الجرعات أو الطرق المستخدمة.

لأسباب غير معروفة، العديد من المضادات الطفيلية المعروفة التي هي فعالة جدا كما برازيكوانتل، كلوزانتيل، باموات Perantel، و Nitroxiil، إبرينومكتين وهو مع ذلك المنتج بدون وقت انتظار في الحليب المأذون ذلك في الأبقار الحلوب، غائبة من المنتجات الطبية البيطرية.

في ظل هذه الظروف، يضطر الطبيب لمناشدة عدد محدود من جزيئات الأدوية، التي تفضل وضع زيادة المقاومة، وبشكل كبير يقلل من فرص نجاح العلاج.

**مفتاح الكلمات:** الطفيليات. لكتونات Macrocyclique . العلاج الكيميائي. المقاومة.

## SOMMAIRE :

INTRODUCTION GENERALE	
PREMIERE PARTIE : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE	
1. Origine des avermectines	p01
2. Origine des milbémycines	p01
3. Structure et propriétés physicochimiques des endectocides	p02
3.1. Les avermectines	p03
3.2. Les milbémycines	p04
4. Mode d'action des lactones macrocycliques endectocides	p05
5. Toxicité des lactones macrocycliques endectocides	p07
6. Les Lactones macrocycliques endectocides et l'environnement	p08
6.1. Elimination des LMs	p08
6.2. Faune sensible	p09
6.3. Situation actuelle du problème	p09
7. Les spécialités thérapeutiques	p09
7.1 Spécialités destinées à la thérapeutique vétérinaire	p10
7.1.1 Spécialités pour les ruminants et camélidés	p10
7.1.2 Spécialités pour les carnivores	p10
7.1.3 Spécialités pour les équidés	p11
7.2. Spécialités destinées à la thérapeutique humaine	p11
8. Spectre d'action et pharmacocinétique	p12
9. Relation entre pharmacocinétique et efficacité	p13
9.1. Influence du principe actif et de sa formulation	p13
9.2. Influence de la voie d'administration	p13
9.3. Différences entre espèces animales cibles	p14
10. Résistance aux lactones macrocycliques	p16
10.1. Origine de la résistance	p17
10.2 Mécanismes de la résistance	p17
I. PARTIE EXPERIMENTALE OU ENQUETE DE TERRAIN	
1. Introduction et objectifs de l'enquête	p19
2. Matériel et méthodes	p19
2.1. Présentation de la région d'Etude (carte 1)	p19
2.2. Elevages bovins inclus dans l'étude	p23
2.3. Déroulement de l'enquête	p24
3. Résultats	p24

3.1. Principales races bovines dans la région	p24
3.2. Productivité des élevages bovins dans la région	p24
3.3. Principaux parasites visés par la thérapie antiparasitaire dans la région	p25
3.4. Efficacités versus échecs thérapeutiques	p27
3.5. Accidents inhérents aux lactones macrocycliques	p28
4. Discussion	p28
4.1. Le pourquoi de la sous-productivité	p28
4.2. Causes d'échecs	p29
4.3. Causes d'accidents	p29
4.4 .Résistance aux lactones macrocycliques et causes	p30
Conclusion générale et recommandations	p32



## Liste des tableaux

Tableau 1 : classement des élevages en fonction de l'effectif	P22
Tableau 2 : classement selon les races	P22
Tableau 3 : classement selon le type d'élevage	P22
Tableau 4 : classement selon la production	P22

## Liste des figures

Figure 1 : Principales Lactones Macrocycliques	P 02
Figure 2 : Action de l'ivermectine sur les récepteurs à l'acide -aminobutyrique (GABA) dans la synapse interneuronique d'un parasite	P 06
Carte 1 : Les deux wilayat objet de notre enquêtes sur les macrolides antiparasitaire. Celles-ci sont indiquées par leurs codes respectifs : 06 Bejaia 10 Bouira	P 21

## Liste des Abréviations

AAD : Amino-acetonitrile derivatives  
ABA : Abamectine  
ADME : Absorption, distribution, métabolisme, excrétion  
ADN : Acide désoxyribonucléique  
AMM : Autorisation de mise sur le marché  
AQ : Absorption quotient  
ARN : Acide ribonucléique  
ATP : Adénosine triphosphate  
BDZ : Benzimidazoles  
BHE : Barrière Hemato encéphalique  
C<sub>max</sub> : Concentration maximale  
CYP : Cytochrome P450  
DL<sub>50</sub> : Dose létale causant la mort de 50% de la population animale  
DOR : Doramectine  
DTM ou TMD : Transmembrane domains  
EC<sub>50</sub> : Concentration induisant 50% d'inhibition  
E<sub>max</sub> : Effet maximal  
EPR : Eprinomectine  
GABA : Acide gamma amino butyrique  
Gluc1 : Canaux chlore dépendant du glutamate  
HPLC : Chromatographie liquide haute performance  
IC<sub>50</sub> : Concentration pour un demi-effet maximal  
*ir* : Intra -ruminale  
*iv* : Intraveineuse  
IVM : Ivermectine  
LMs : Lactones macrocycliques  
MDR : Multi drug resistance  
MOX : Moxidectine  
MRP: Multidrug Resistance-associated Proteins  
MRT : Mean residence time  
OMS : Organisation mondiale de la santé

Papp : Perméabilité apparente

P-gp : P-glycoprotéine

SC : Sous cutané

SEL : Selamectine

SLC : Solute carrier

SNC : Système nerveux central

SNP : Single nucleotide polymorphism

T1/2 : Temps de demi-vie

Tmax : Temps maximal

VDss : Volume de distribution à l'équilibre

## Introduction générale

Les parasitoses représentent un problème de santé publique et économique majeur au niveau mondial et les pays en voie de développement ne sont pas épargnés. En matière d'élevage, les parasites sont un fléau à l'origine des lourdes pertes de productivité.

Les pertes économiques sont liées au retard de croissance, au coût des médicaments et aux frais de main d'œuvre. Chez les ruminants, le parasitisme helminthique (nématodes, cestodes, trématodes) est un élément essentiel de la gestion du troupeau. Il en est de même en zone intertropicale où les pathologies gastro-intestinales des ruminants (Fabiyl, 1987) conjuguées aux aléas du climat sont dramatiques pour la gestion du troupeau. La prévalence de ces maladies est de 100% même dans la zone soudano-sahélienne plus aride (Vassiliades, 1984).

La chimiothérapie anthelminthique demeure la pierre angulaire de la lutte antiparasitaire tant en médecine vétérinaire qu'en médecine humaine. Les premiers antiparasitaires (arsénite et arséniate) avaient une action peu spécifique et étaient très toxiques pour l'hôte. Avec l'essor de la chimie de synthèse, des molécules plus spécifiques, plus efficaces et bien tolérées par l'animal apparaissent. Les organo-chlorés, commercialisés à partir des années 40, sont remplacés par les organo-phosphorés dans les années 70. Au cours de cette période apparaissent les benzimidazoles (BDZ) (Thiabendazoles, Albendazole, Oxfendazole), très efficaces contre les nématodes. Dans les années 80, la classe des lactones macrocycliques (LMs), douée d'une activité antiparasitaire endectocide à la fois active vis-à-vis des parasites externes et internes, est commercialisée. Dans les années 90, des molécules telles que le fipronil ou l'imidaclopride sont introduites sur le marché contre les ectoparasites exclusivement.

Depuis leur découverte, les LMs restent très attractives, et leur intérêt thérapeutique est intact. Cela tient à leur spectre d'activité extrêmement large et à leur faible toxicité chez les mammifères.

En médecine humaine, l'ivermectine (mectizan) est utilisée depuis 1985 en Amérique latine et en Afrique dans les programmes de lutte contre l'onchocercose des rivières et les filarioses lymphatiques.

En usage vétérinaire, les LMs constituent la classe thérapeutique la plus utilisée chez les animaux de rente dans la lutte antiparasitaire. Une utilisation croissante est constatée

chez les animaux de compagnie. Ces molécules représentent à l'heure actuelle 60% du chiffre d'affaire de tous les antiparasitaires utilisés chez les animaux de rente. Cependant, l'utilisation à grande échelle des lactones macrocyclique (LMs) a conduit à l'apparition de résistances chez les nématodes. Cette problématique, associée aux contraintes législatives imposées pour l'usage des substances chimiques en élevage en particulier chez les espèces à vocation laitière, incite à rechercher des solutions nouvelles et durables.

Mais, l'enjeu demeure encore dans l'optimisation de l'utilisation des molécules existantes principalement en recherchant une augmentation de leur efficacité. L'activité anthelminthique des LMs endectocides est liée à la présence effective du principe actif sur le site d'action en termes de concentration et de durée. Une connaissance des étapes qui conditionnent le devenir des lactones macrocyclique (LMs) est dès lors indispensable ; d'où l'intérêt de l'outil pharmacocinétique dans cette recherche.

Ce manuscrit comporte deux parties. La première partie, bibliographique, présente les LMs, La seconde partie, expérimentale, présente les études réalisées au niveau des deux wilayas Bouira et Bejaia. Ensuite, une discussion générale sur l'ensemble des résultats et une conclusion. En perspective, nos recherches proposeraient des stratégies rationnelles pour garantir l'efficacité à long terme des LMs.

Les lactones macrocycliques endectocides sont des produits de fermentation d'actinomycètes du genre *Streptomyces*. Les espèces *Streptomyces avermitilis*, *Streptotmyces hygroscopicus* et *Streptomyces cyaneogrius* génèrent au cours de leur croissance de nombreux composés qui se répartissent en deux familles : les avermectines et les milbémécines.

## *I: Synthèse bibliographique*

### 1. Origine des avermectines

A partir de 1975, la recherche sur les antiparasitaires s'oriente vers des substances d'origine naturelle, radicalement différentes et novatrices conduisant à la découverte des endectocides (Burg et al., 1979). Un échantillon provenant du sol collecté à Kawana (Ito City, Japon) par des chercheurs de l'institut Kisatato montre une activité antiparasitaire remarquable dans un test in vivo sur des souris infestées par *Nematospiroides dubius*, un nématode résistant aux anthelminthiques classiques utilisés, c'est-à-dire les benzimidazoles (Egerton et al., 1980; Hotson, 1982).

Dans des proportions infimes, un agent actif est isolé. Son activité est très supérieure aux autres anthelminthiques connus à ce jour (Egerton et al., 1980). En effet, 1 µg par gramme de nourriture distribuée, soit une ppm de la ration, permet de mettre en évidence le fort potentiel de cet agent.

De l'ensemble des propriétés acaricides, insecticides et nématocides, découle le nom de cette nouvelle famille de composés AVERMECTINES (A : anti, Verm : ver, Ect : ectoparasite, IN : produit pharmaceutique).

L'innovation découle de la capacité de ce produit à traiter et à éliminer les endoparasites (nématodes) et ectoparasites (arthropodes) ; d'où le concept d'ENDECTOCIDES (figure :1).

### 2. Origine des milbémycines

Découvertes en 1973, les milbémycines sont d'abord considérées pour leur rôle acaricide et Insecticide. Leurs propriétés anthelminthiques ne sont perçues que lors de l'avènement des avermectines (Shoop et al., 1995).

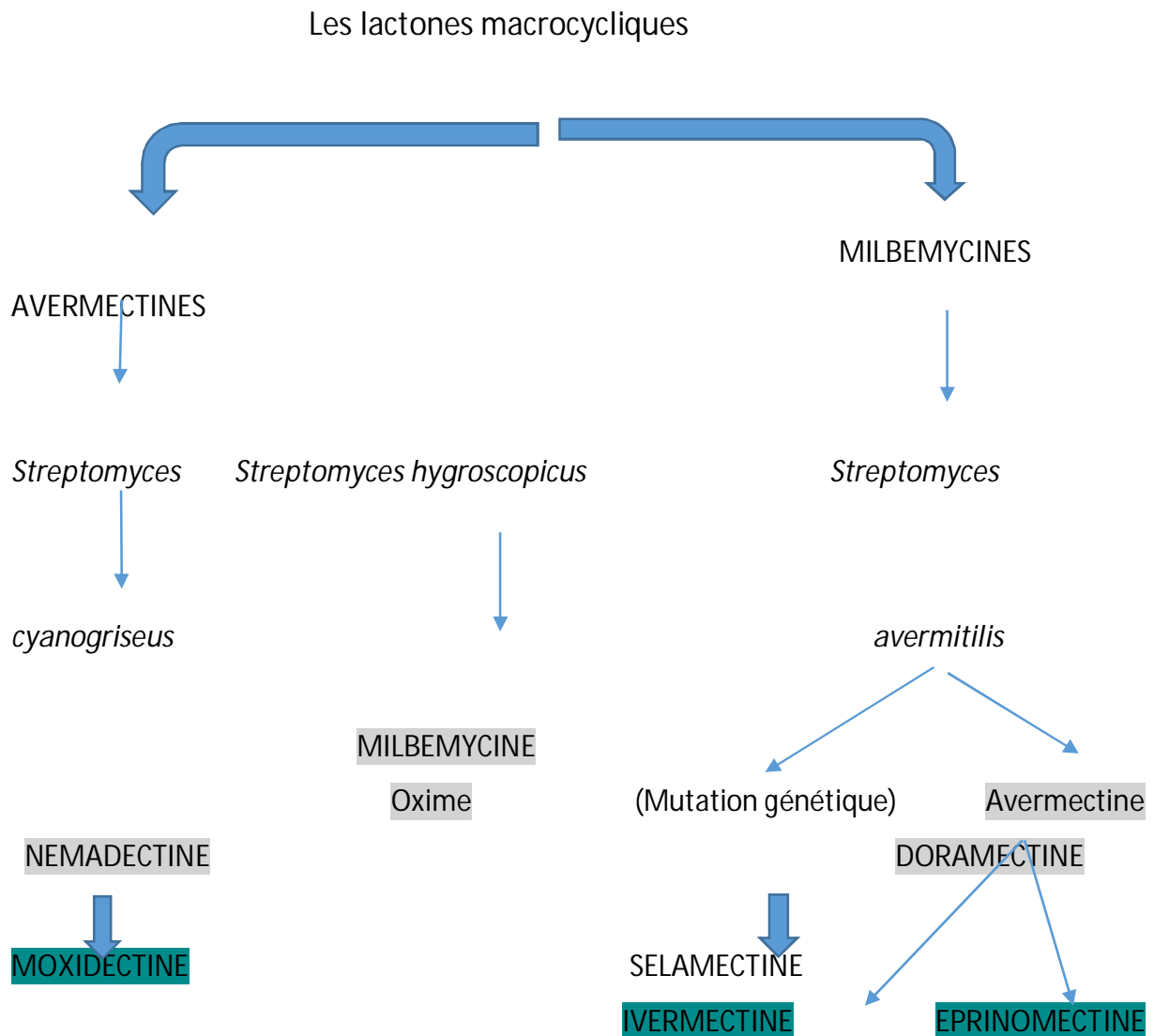


Figure 1 : Principales Lactones Macrocycliques

### 3. Structure et propriétés physicochimiques des endectocides

Les avermectines et les milbémycines présentent une même structure générale avec comme point commun un macrocycle à lactone. La différence structurale majeure des deux groupes vient du groupement saccharidique (substituant *bisoleandrosyloxy*) sur le carbone 13 des avermectines, les milbémycines en sont dépourvues et peuvent être ainsi considérées comme des avermectines déglycosylées (aglycones des avermectines).

Les endectocides sont des substances liposolubles et neutres. Leur solubilité dans l'eau est relativement faible. Cependant elles sont solubles dans de nombreux solvants (méthanol, chloroforme, etc...). Les LMs ont également un coefficient d'adsorption élevée, indiquant leur capacité de se lier au carbone organique, comme le confirme les mesures de degré de liaison entre l'ivermectine et une grande variété de sols (Halley, 1989).



### 3.1. Les avermectines

Les avermectines sont issus de la culture de *Streptomyces avermitilis* à partir de laquelle huit composés naturels ont été isolés : A1a, A1, bA2a, A2b, B1a, B1b, B2a, B2b. Les composés A et B diffèrent par la présence respective d'un groupement méthoxyl et hydroxyl sur le carbone C5. L'indice 1 et 2 permet de signaler la présence ou l'absence de la double liaison sur les carbones C 22 et C 23, enfin l'indice a et b permet d'indiquer la nature du substituant butyl ou isoproyl en position C 25. Les homologues a et b ont une activité identique, leur séparation est difficile et sans intérêt au cours de la fermentation à grande échelle si bien que certains auteurs simplifient la nomenclature à quatre types au lieu de huit A1, A2, B1, B2 (Shoop et al., 1995) (Figure 2).

L'ivermectine (IVM) (22-23 dihydro-avermectine B1) :

C'est la première avermectine commercialisée (Chabala et al., 1980; Egerton et al., 1980). Elle est obtenue par hydrogénation sélective de la double liaison C 22-23 de l'ivermectine B1. Il s'agit donc d'un intermédiaire entre B1 et B2. Au plan structural, son hydrogénation conduit à une conformation en chaise très proche de B. Au plan biologique, elle possède un excellent potentiel antiparasitaire (proche de B1), avec une sécurité d'emploi s'approchant de B2. Compte tenu de son ancienneté, elle possède le plus large spectre d'activité reconnu par les autorisations de mise sur le marché (Campbell, 1984, 1983).

La doramectine (DOR) (25 cyclohexyl-avermectine B1) :

Elle est produite par une souche mutante de *Streptomyces avermitilis* en présence de l'acide cyclohexane carboxylique. La DOR a un groupement cyclohexyl d'où elle tire son nom de 25-cyclohexylavermectine B1 en C13. La DOR a un disaccharide en C5, un groupement hydroxyl (OH) entre C22-C23, et une double liaison. Ces différences structurales font que la DOR est très lipophile (Moreno et al., 2008). Des études de toxicité aiguë ont été menées sur des rongeurs, chez la souris cette toxicité est comprable à celle de l'ivermectine ([http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO TRS 864 fre. pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_864_fre.pdf)). Comme l'ivermectine, la doramectine possède un spectre d'activité très large dirigé tant contre les parasites externes que contre les parasites internes chez les bovins (Le Stang, 1995) et dans l'espèce porcine (Pommier, 1997)

L'éprinomectine (EPR) (4'-épiacétylamino-4désoxy-avermectine B1) :

Elle est obtenue par héli-synthèse du produit issu de la fermentation de *Streptomyces avermetilis*. Structuralement, elle est très proche de l'IVM avec, comme différence majeure, l'ajout d'un groupement polaire epiacetyl amino (5NCOCH<sub>3</sub>) en C4 à l'extrémité du résidu saccharique. L'ajout de ce groupement polaire augmente, relativement aux autres LMs, l'hydrophilie de la molécule. Cette molécule a été sélectionnée parmi plus de 500 lactones macrocycliques en vue d'obtenir le spectre et la marge de sécurité les plus larges possibles, avec les concentrations les plus faibles dans le lait. Ainsi, seulement son emploi chez les vaches laitières en production pouvait être envisagé (Alvinerie et al., 1999b; Shoop et al., 1996a; Shoop et al., 1996b). La toxicité à court terme est étudiée à 90 jours à la dose maximale de 20 mg/kg

La sélamectine : La sélamectine est un composé semi-synthétique obtenu à partir de la doramectine, La sélamectine est un antiparasitaire polyvalent développé pour le chien et le chat sous le nom déposé de Stronghold®. Cet endectocide dérivé de la doramectine, est le premier membre de la famille des avermectines présentant une bonne sécurité d'utilisation combinée à une efficacité à la fois sur les parasites internes et externes des animaux de compagnie. Aucune toxicité n'a été rapportée, que ce soit sur des femelles en gestation, en lactation ou des mâles reproducteurs. En cas de surdosage, même chez des chiens colleys sensibles à l'ivermectine, aucun trouble n'a été rapporté (Geyer et al 2009 ; Conder et Baker, 2002)

### 3.2. Les milbémycines

Les milbémycines présentent la même structure générale que les avermectines outre l'absence du groupe saccharique en C13 (figure 2). La différence porte aussi sur le carbone C25 qui peut soit porter un groupement méthyle ou une chaîne latérale substituée (Takiguchi, 1980). La présence d'un méthoxy en C23 et d'un isopropyle en C25 confère un caractère encore plus lipophile à ce groupe (McKellar et Benchaoui, 1996).

#### La moxidectine

Obtenue par héli - synthèse de la némadectine. La némadectine est issue de la fermentation de *Streptomyces Cyanogriseus noncyanugenus*. La moxidectine possède une meilleure activité contre les nématodes tissulaires et un spectre d'action nématicide

sensiblement plus large que celui de l'ivermectine (Bisset et al., 1992). Au cours des études de toxicité aiguë la MOX administrée par voie orale chez la souris et le rat a donné des valeurs de DL50 qui varient de 50 à 100 mg/kg. Ajoutée à la nourriture pendant 28 jours, la MOX a provoqué la mort des souris à la dose la plus élevée soit 32mg/kg.

#### 4. Mode d'action des lactones macrocycliques endectocides

Le mode d'action des endectocides n'a été connu que progressivement à cause de l'hétérogénéité des tests et des études réalisées (différents modèles animaux, protocoles et doses). Il est unique, lent, spécifique (Arena et al., 1995) et fait intervenir le système glutaminergique.

##### 4.1 Action sur la transmission nerveuse :

Les arthropodes, les nématodes et les invertébrés en général sont constitués d'un système neuro-inhibiteur qui fait intervenir différents types de récepteurs dont celui de l'Acide gamma amino butyrique (GABA). Les LMs agissent par effet GABA-mimétique (Pemberton et al., 2001; Turner, 1989). Les effets antiparasitaires connus sont : une paralysie des muscles pharyngiens et des muscles somatiques du parasite ou de l'insecte. En effet, les LMs agissent sur la transmission nerveuse en se fixant sur un récepteur au glutamate qui contrôlent les canaux chlores. Elles accroissent alors la perméabilité des muscles de la membrane des cellules nerveuses à proximité du récepteur GABA (Acide gamma amino butyrique) et du récepteur aux benzodiazépines dans le pharynx. Ce qui réduit le potentiel excitateur provoquant une hyperpolarisation de la membrane cellulaire. Cette hyperpolarisation bloque toute activité nerveuse et entraîne une paralysie flasque (Arena et al., 1995; Hejmadi et al., 2000; Lamb et al., 2003) (Figure3). Les neurones concernés se situent au niveau de la jonction interneuronale chez les nématodes et au niveau de la jonction neuro-musculaire chez les arthropodes. L'action des endectocides se manifeste donc par une inhibition de l'activité électrique des cellules nerveuses des nématodes et celles des cellules musculaires des arthropodes ; d'où la paralysie flasque irréversible.

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

endectocides (Courtney et al., 1985; Shoop et al., 1995).

Chez les mammifères, les récepteurs au glutamate ne sont retrouvés qu'au sein du système nerveux central (SNC), ce qui explique la toxicité de ces molécules. Leur accumulation et leur toxicité dans le SNC n'apparaît qu'après leur passage à travers de la barrière hémato-méningée (Li and Zhang, 1996 ; Schinkel et al., 1994; Schinkel et al., 1996).

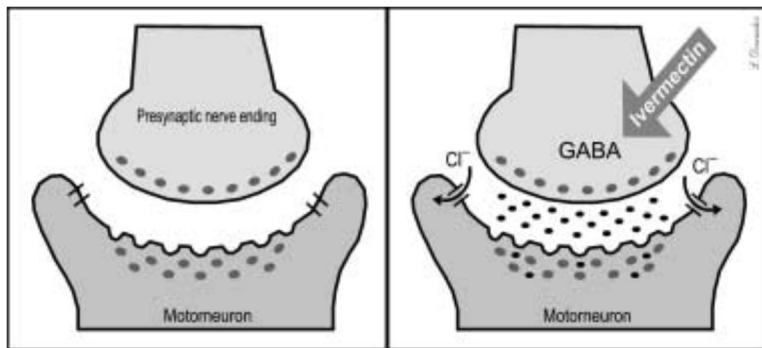


Figure 2 : Action de l'ivermectine sur les récepteurs à l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique (GABA) dans la synapse interneuronique d'un parasite (Dourmishev et al., 2005) : Ces récepteurs contrôlent l'ouverture des canaux qui permettent le passage des ions chlorures. L'IVM augmente le relargage de GABA, augmente la liaison du GABA au motoneurone et ouvre le canal chlore.

#### 4.2 Action sur le cycle du parasite :

Elle est reliée à la fois à l'action intrinsèque du médicament sur le parasite et à la présence des concentrations significatives en terme de niveau et de durée sur le site d'action. On note dans le cas de l'ivermectine une action relativement délétère sur les fonctions de reproduction du parasite. Une inhibition de la ponte chez les femelles adultes, des organes reproducteurs femelles, de la mue pour les stades nymphaux et une inhibition des récepteurs au glutamate des muscles et des ont été signalées chez *Ascaris suum* (Fellowes et al., 2000).

## 5. Toxicité des lactones macrocycliques endectocides :

Les LMs présentent une faible toxicité aux doses thérapeutiques qui sont de l'ordre de 200 à 500 µg/kg en dose unique . L'utilisation de lactones macrocycliques chez des mammifères en bonne santé ne semble pas présenter de risques importants. Néanmoins, des signes d'ataxie, de léthargie, de mydriase, d'hypothermie, de tremblements, de coma et des cas de mortalité peuvent être observés lors de surdosages importants. Une application topique n'exclut pas la possibilité d'une action systémique qui peut donner lieu à des effets indésirables généraux et à des intoxications.

Les modalités d'emploi doivent être rigoureuses pour les races dites anglaises (colleys, bobtail) et apparentes peuvent présenter une sensibilité génétique à l'ivermectine à la dose de 100µg/kg ou plus . Certains de ces animaux sont porteurs homozygotes du gène muté MDR1/MDR1. Ce gène code normalement pour une glycoprotéine P. Or cette protéine transmembranaire permet de protéger la barrière hémato-méningée du flux de xénobiotiques.

Le gène muté ne permet pas alors soit l'expression de cette glycoprotéine, soit génère une protéine inefficace. Ainsi, chez ces individus, le passage de la barrière hémato-méningée par cette molécule et de nombreuses autres est rendu possible, ces composés devenant toxiques pour ces animaux. Les formulations à base de sélamectine de milbémycine oxime ou de moxidectine enregistrées pour le chien et le chat sont inoffensives si la dose est respectée (Folia vétérinaire 2009, Geyer et al 2009).

Chez le cheval et le chien infestés par respectivement des microfilaires d'*Onchocerca* ou de « ver cardiaque » (dirofilariose), des réactions d'hypersensibilité peuvent apparaître suite à la nécrose d'un grand nombre de parasites. Le traitement de bovins infestés par *Hypoderma bovis* peut engendrer de graves effets indésirables lorsque le parasite est à proximité du canal rachidien (paralysie) ou de l'oesophage (tympanisme). L'utilisation simultanée avec des benzodiazépines augmente la toxicité de chaque principe actif (Folia veterinaria, 2009).

Ces composés sont dangereux pour les poissons et les organismes aquatiques dont le milieu peut être contaminé par l'élimination de flacons usagés ou par les résidus issus

d'animaux traités. Aucune malformation foetale n'a été observée dans les études de reproduction menées chez différents animaux. Selon Campbell 1989, les études sur les animaux gestants ne montrent pas d'embryotoxicité, toutes les anomalies du développement et les malformations néonatales sont observées pour des doses proches des doses létales pour la mère. A l'exception de l'éprinomectine, ces substances sont excrétées en faibles concentrations dans le lait (Folia veterinaria 2008, 2009).

Chez les mammifères, deux mécanismes concourent à la faible toxicité et à la grande innocuité des endectocides. En effet, les cibles des endectocides chez les mammifères sont les canaux chlores gabaergiques, canaux moins sensibles à l'ivermectine que les canaux chlore dépendant du glutamate présent de manière diffuse chez les invertébrés (Schaeffer and Haines, 1989). Chez les mammifères, les cibles de la toxicité de l'IVM sont les récepteurs au GABA (neurotransmetteur inhibiteur) localisés dans le SNC qui lui-même est protégé par la P-gp située sur le BHE. Cependant, l'ivermectine peut être toxique chez les animaux déficients en P-gp, par une accumulation anormale de l'ivermectine au niveau du cerveau (Schinkel et al., 1994; Schinkel et al., 1996 ; Roulet et al., 2003). Un dépistage précoce des animaux sensibles à l'ivermectine par un test génétique peut permettre d'éviter les phénomènes de toxicité.

Kövecses et Marcogliese (2005) rapportent que les LMs endectocides peuvent provoquer des perturbations du système endocrinien. En effet, il a été montré que le traitement des vaches laitières à l'ivermectine peut fortement accélérer la maturation sexuelle et ainsi augmenter le niveau des hormones reproductives comme l'hormone lutéinisante (Lacau-Mengido et al., 2000) mais aussi le facteur de croissance insulinoïde (Kappeler et al., 2006). Dans une étude sur le comportement sexuel Rodrigues-Alves et al. (2008) montrent que la moxidectine module sur le taux de GABA par une action sur le système hypothalamo – GABA chez les rats mâles.

## 6. Les Lactones macrocycliques endectocides et l'environnement

Le problème de l'impact des LMs sur l'environnement prend son origine à deux niveaux :

- l'élimination importante du principe parental inchangé,
- l'existence d'une faune sensible : insectes bousiers.

### 6.1. Elimination des LMs :

Les travaux sur ce sujet (Alvinerie et al., 1999c) ont démontré l'importance de l'élimination fécale de l'ivermectine administrée sous forme de bolus intra ruminal à libération lente (Ivomec SR Bolus®) chez les bovins. L'élimination des endectocides se fait essentiellement par voie fécale ; 60 à 80 % de la dose totale administrée et essentiellement sous la forme du principe parental inchangé avec toutes ses potentialités insecticides. Dans les bouses, le plateau de concentration maximale observée était de 0,69 µg/g et 1,18 µg/g d'ivermectine pendant 120 jours en moyenne. Dès lors, le risque pour l'environnement est largement dépendant de la dose et de la voie d'administration utilisée.

### 6.2. Faune sensible

Il existe une faune d'insectes bousiers (coléoptères, diptères) essentielle pour la transformation des bouses de vaches ; ce qui permet d'éviter ainsi la mortification et l'envahissement des prairies par les excréments. L'évaluation de l'impact écotoxicologique de matières fécales provenant de bovins traités par un bolus intra ruminal (Ivomec SR Bolus®) a fait l'objet de mesures directes et indirectes des effets indésirables sur la faune coprophage.

Les insectes coprophages constituent en effet l'un des groupes-clés impliqués dans la dégradation des déjections animales en pâturage. L'EPR et l'IVM sont les LMs qui ont été testées sur les insectes coprophages. L'expérience est conduite sur *Neomyia cornicina* (Diptera), une mouche dont la larve se développe dans les déjections avec l'EPR. Par contre, les expérimentations sont menées avec l'ivermectine sur le coprophage *Aphodius constants*, une des espèces de référence internationale pour les études de ce type. La mortalité des larves a été totale de 105 à 128 jours après le traitement. Suite à une administration d'Ivomec SR Bolus®, 135 à 143 jours après, les bouses contenaient toujours de l'ivermectine et mettaient beaucoup plus de temps à disparaître que les bouses des animaux non traités. La DL50 est le paramètre qui a permis de mesurer la disparition de 50% de la matière sèche dans les bouses sous l'action de Coléoptères coprophages tel qu'*Aphodius constans*. En région méditerranéenne, l'élimination de déjections animales dure 11.5 mois dans le cas des séries bolus alors que dans les séries témoin, la DL50 est de 4,5 mois (Lumaret et al., 1993).

### 6.3. Situation actuelle du problème :

Le bolus intra ruminal à libération prolongée présentait le plus grand risque compte tenu de la dose massive utilisée (1700 mg). Il a fait l'objet d'une évaluation au laboratoire de pharmacologie de L'INRA de Toulouse. A la suite des travaux réalisés par le programme PNETOX, la commission d'AMM vétérinaire a proposé le retrait de la commercialisation en France du bolus intra ruminal (Ivomec SR Bolus®) (Alvinerie et al., 1999c). Les formulations (sous cutanées, « pour on » ou orale) ont satisfait aux exigences réglementaires relatives à la partie du dossier AMM qui concerne la mesure de l'impact sur l'environnement.

## 7. Les spécialités thérapeutiques :

Les spécialités pharmaceutiques sont pour la plupart à destination animale. Cependant, il existe un usage grandissant en thérapeutique humaine.

### 7.1 Spécialités destinées à la thérapeutique vétérinaire :

L'usage vétérinaire des LMs concernent six molécules : l'ivermectine, l'abamectine, la doramectine, la moxidectine, l'éprinomectine et la sélamectine (tableau II).

Les formulations galéniques ne sont pas toutes destinées aux mêmes animaux et ne présentent pas toutes les mêmes indications de spectres antiparasitaires. L'utilisation en toute sécurité des LMs nécessite de distinguer les espèces cibles, les formulations et la voie d'administration. Ainsi, la posologie des endectocides dans une forme injectable et une formulation pour-on est de 0,2 mg/kg et 0,5 mg/kg respectivement (pour compenser la faible biodisponibilité) chez les herbivores.

#### 7.1.1 Spécialités pour les ruminants et camélidés :

Les LMs ont pour indications : le traitement des endoparasitoses telles les strongyloses intestinales et pulmonaires, les ascaridioses et le traitement des insectes comme le varron, les poux, la gale et certaines mouches. Ces molécules présentent la faculté d'être facilement associées à plusieurs formes galéniques : préparations orales, formes injectables, application topicale (Alvinerie et al., 1999a).



### 7.1.2 Spécialités pour les carnivores :

Les avermectines et milbémycines sont ainsi employées dès le début des années quatre vingt comme antiparasitaire chez les animaux de rente. En ce qui concerne les carnivores domestiques seule l'utilisation d'ivermectine à la posologie de 6µg par kilo de poids corporel et per os est autorisé en traitement préventif de la dirofilariose (Cardomec®). Une plus large utilisation de cette molécule chez les carnivores domestiques est rendue impossible du fait de l'existence d'une idiosyncrasie chez certaines races colleys. Cependant une étude a permis de mettre en évidence l'innocuité de la sélamectine chez le chien et notamment de race colley sensible à l'ivermectine. De plus, aucune intoxication n'a encore été rapportée à ce jour, ce qui donne l'alternative pour une large utilisation de la sélamectine et même de la moxidectine associée à l'amidaclopride dans le traitement de L'otacariose qui présente la majorité des otites félines qui sont d'origine parasitaire contrairement aux otites canines qui sont le plus souvent d'origine bactérienne.

### 7.1.3 Spécialités pour les équidés :

Chez le cheval les lactones macrocycliques sont indiqués pour le traitement des endoparasitoses, l'ivermectine et la moxidectine présentent un large spectre d'activité face à l'oxyures, ascaris, les strongles adultes et larves ainsi qu'une efficacité pour le traitement de l'habronémose cutanée (Equest®. Equimax®).

## 7.2. Spécialités destinées à la thérapeutique humaine :

Associant morbidité et mortalité, les répercussions des infestations par les helminthes représentent un fléau majeur au niveau de la santé humaine. Les infestations par *Onchocerca volvulus* conduisent à l'apparition de graves séquelles : cécité, éléphantiasis... Afin de réduire l'impact de ces parasitoses, l'OMS (1980) a mis en place des vastes programmes d'éradication grâce à des formulations galéniques bien spécifiques (<http://www.who/topics/onchocerciasis/fr>).

En médecine humaine, l'ivermectine a reçu l'AMM sous le nom de Mectizan® dans l'indication d'onchocercose à *O. volvulus* (Boussinesq, 2005) dans le cadre des programmes internationaux. En 1997, dans le cadre des traitements individuels, une nouvelle

présentation a été commercialisée sous la dénomination Stromectol® dans le traitement de la strongyloïdose (anguillulose) gastrointestinale (Guzzo et al., 2002; Marigny et al., 2001). La découverte des pouvoirs scabicides de l'ivermectine chez l'homme date d'un peu plus de 10 ans suite à l'observation de son action sur la gale humaine lors des traitements pour onchocercose. Dans cette dernière indication, l'ivermectine a obtenu une AMM pour le traitement de la gale (Guzzo et al., 2002; Marigny et al., 2001).

## 8. Spectre d'action et pharmacocinétique :

Chez les bovins (Agence nationale du médicament vétérinaire, 2010), le spectre d'action des macrolides antiparasitaires comprend notamment :

- Nématodes gastro-intestinaux:

Ostertagia ostertagi (adultes, larves L3, larves L4, y compris en hypobiose)

Ostertagia lyrata (adultes et larves L4)

Haemonchus placei (adultes, larves L3 et L4)

Trichostrongylus spp. (adultes et larves L4)

Cooperia spp. (adultes et larves L4)

Oesophagostomum radiatum (adultes, larves L3 et L4)

Nematodirus spp. (adultes)

Bunostomum phlebotomum (adultes, larves L3 et L4)

Strongyloïdes papillosus (adultes)

Trichuris spp. (adultes)

Toxocara vitulorum (adultes)

- Nématodes pulmonaires (adultes et larves L4) :

Dictyocaulus viviparus

- Nématodes sous-cutanées :

Parafilaria bovicola (adultes)

- Nématodes oculaires :

Thelazia spp. (adultes)

- Hypodermes (stades larvaires) :

Hypoderma bovis

Hypoderma lineatum

- Poux :

Linognathus vituli

Linognathus pedalis

Haematopinus eurystemus

Solenopotes capillatus

- Agents de gale :

Psoroptes ovis = P. communis var. bovis

Sarcoptes scabiei var. bovis

Ces produits peuvent aussi être utilisés pour réduire les infestations par Chorioptes bovis et par Damalinia bovis, mais l'élimination peut ne pas être complète.

L'action sur les parasites externes est meilleure pour la forme pour-on chez les bovins, en revanche cette forme n'est pas efficace chez les ovins en raison de la laine (McKellar et Benchaoui, 1996). Chez les ovins, la forme injectable est à favoriser pour son action sur les parasites externes, par rapport à la forme buvable.

La pharmacocinétique envisage l'action de l'organisme sur le médicament et son rôle dans l'estimation de l'efficacité des endectocides repose sur l'hypothèse selon laquelle le profil plasmatique reflète le profil de concentration du principe actif au niveau du site d'action. Il est de fait généralement admis que l'effet antiparasitaire d'un médicament est plus étroitement lié à la concentration plasmatique (mesurée par l'aire sous la courbe temps *versus* concentration) qu'à la dose administrée.

Les endectocides sont fortement lipophiles ; ils sont distribués dans tous les tissus. Le stockage dans le tissu adipeux est particulièrement important ; ce dernier agit comme un réservoir ; il est à l'origine de la longue rémanence dans l'organisme. Leur métabolisation est faible et la quasi-totalité de la dose atteignant la circulation générale est éliminée dans les matières fécales sous forme du principe actif inchangé.

## 9. Relation entre pharmacocinétique et efficacité :

### 9.1 Influence du principe actif et de sa formulation :

Une comparaison du profil pharmacocinétique des trois endectocides majeurs (ivermectine, doramectine, moxidectine) administrés par voie sous-cutanée, dans le cadre d'une étude standardisée, a révélé un profil similaire pour l'ivermectine et la doramectine tandis que la moxidectine se caractérisait par un processus d'absorption plus rapide et une rémanence plus longue (Lanusse et al, 1997). Cette différence est la résultante d'une formulation différente (aqueuse) pour la moxidectine et d'un stockage plus intense au niveau graisseux. Cet effet de la formulation sur le processus d'absorption a été longuement documenté tant pour l'ivermectine (Lo et al, 1985) que pour la doramectine (Wicks et al, 1993). Cela a justifié le choix d'une formulation huileuse par Pfizer (doramectine) et Merck (ivermectine), tandis que Fort-Dodge (moxidectine), en raison du caractère lipophile plus marqué de la moxidectine, retenait un excipient aqueux afin de ne pas majorer l'importante rémanence résultant du stockage au niveau de la graisse.

## 9.2 Influence de la voie d'administration :

La voie d'administration est un déterminant majeur à prendre en compte dans la recherche d'une efficacité optimale des endectocides. Dans le cas de l'ivermectine, une comparaison des différentes voies d'administration chez les bovins permet d'illustrer l'importance du mode de traitement. Les niveaux d'exposition engendrés par les différents types de traitement sont directement liés à la quantité d'ivermectine utilisée mais ne sont pas proportionnels. En effet, la mise en jeu du principe actif 2,5 fois supérieur dans le cas du *pour-on* n'engendre pas d'exposition supérieure (mais inférieure) à celle générée par une administration par voie sous-cutanée (Alvinerie et al, 1998). Par ailleurs, l'usage de la voie *pour-on* génère plusieurs biais inhérents à ce type d'application : l'absorption percutanée est faible (biodisponibilité de  $19 \pm 5$  p. 100) (Lafont et al, 2001) ; le léchage des animaux eux-mêmes ou entre eux engendre une absorption du principe actif par voie orale qui augmente largement la biodisponibilité de la formulation (biodisponibilité de  $33 \pm 18$  p. 100) mais qui est aussi à l'origine d'une très grande variabilité (Lafont et al, 2001). Dès lors, on peut considérer que la voie *pour-on* n'est pas une voie aussi performante qu'une administration sous-cutanée en termes de retour sur la dose mise en jeu. Elle présente le risque d'engendrer des niveaux de concentration subthérapeutiques chez de nombreux animaux traités (Gayrard et al, 1999) et des résidus inattendus chez des animaux non traités. Dans le

cas de la moxidectine, une comparaison des voies d'administration sous-cutanée et orale chez le mouton montre une équivalence en termes d'exposition révélée par la similitude des AUC (98,89 ng/j/ml pour la voie orale et 112,33 ng/j/ml pour la voie sous-cutanée) (Alvinerie et al, 1998). Néanmoins, pendant la période de 5 à 33 jours après l'administration, la voie sous-cutanée permet le maintien d'une concentration plasmatique de moxidectine qui est le double de celle obtenue par la voie orale. Cette différence de rémanence est bien corrélée par les observations des parasitologues qui décrivent une persistance d'activité plus longue pour la voie sous-cutanée (Dupuy et al, 2001 ; Kerboeuf et al, 1995). L'ensemble des éléments précédemment rapportés montrent la prévalence de la voie d'administration sous-cutanée sur les autres voies d'administration (orale et *pour-on*) ; il s'agit d'un argument pharmacologique majeur qui mérite d'être pris en compte par les thérapeutes.

### 9.3 Différences entre espèces animales cibles :

Des études comparées des niveaux d'exposition et de rémanence ont été réalisées chez de nombreuses espèces (vache, mouton, chèvre, cheval) ; elles montrent la grande variabilité de ces paramètres chez les différentes espèces (Alvinerie, 1997 ; Hennessy et Alvinerie, 2002). A titre d'exemple, l'exposition à la doramectine générée par une administration sous-cutanée (0,2 mg/kg) est respectivement trois et six fois inférieure chez le mouton et la chèvre par rapport à celle obtenue chez la vache. Des variations similaires sont décrites pour l'ensemble des lactones macrocycliques et interrogent sur la pertinence de la transposition de la dose sélectionnée chez la vache aux autres espèces. L'exposition dramatiquement faible observée chez la chèvre après administration sous-cutanée et surtout orale (Alvinerie, 1997) pourrait être corrélée à l'émergence plus précoce de parasites résistants aux endectocides chez cette espèce. Cet exemple illustre parfaitement tout le danger des concentrations subthérapeutiques. Des travaux plus récents conduits expérimentalement sur l'usage de l'éprinomectine chez la chèvre ont montré l'efficacité suboptimale de la formulation *pour-on* à la dose de 0,5 mg/kg, tandis qu'une dose double (1 mg/kg) satisfait tant aux exigences d'efficacité qu'à celles de la sécurité de la production laitière (Dupuy et al, 2002). L'ensemble de ces éléments devrait conduire la firme à déposer un dossier d'enregistrement pour l'usage de l'éprinomectine chez la chèvre avec une dose spécifique à cette espèce.

## 10. Résistance aux lactones macrocycliques :

D'une manière générale, la résistance est définie comme étant une réduction héritable de la sensibilité d'une population d'individus à l'action d'une drogue. Elle s'exprime par une baisse de la fréquence des individus affectés après l'exposition au composé, en comparaison de la fréquence observée initialement dans la même population avant la première exposition (Conder et Campbel, 1995). La résistance aux anthelminthiques concerne quatre familles à large spectre (Benzimidazoles, Imidazothiazoles, les Tétrahydropyrimidines et les Lactones macrocycliques). Elle concerne aussi des molécules à action plus ciblée comme le Closantel. La résistance aux benzimidazoles a été enregistrée pour la première fois en 1964, trois ans après l'introduction commerciale du Thiabendazole (Drudge., 1964). Parallèlement, une souche résistante au Levamisole / Morantel a été isolée en 1976 et en 1987. La résistance aux macrolides macrocycliques est apparue en Afrique du Sud (Carmichael et al., 1987). Plusieurs types de résistance ont été décrits selon les capacités des parasites à résister à une substance unique (résistance simple), à un groupe de substances ayant le même mode d'action (résistance de famille, la plus fréquente) ou à un ensemble de composés qui ont des modes d'action différents (résistance multiple) (Beugnet et Kerboeuf., 1997).

La résistance des parasites aux anthelminthiques est un phénomène mondialement décrit, sa fréquence est plus ou moins grande sur le plan géographique, qu'au niveau des espèces de parasites affectées et du spectre des molécules impliquées (Sangster., 1996). Ces résistances sont décrites chez la majorité des espèces de ruminants, mais sont plus sévères chez les ovins et les caprins que chez les bovins. Toutes les espèces de strongles ainsi que les trois grandes familles d'anthelminthiques sont concernées (Prichard., 1990). L'hémisphère sud (Australie, Nouvelle-Zélande, Afrique du Sud et Amérique du Sud) est la première zone concernée par ce phénomène (Wolstenholme et al., 2004 ; Uhlinger et al., 1992). Les conditions climatiques et le mode intensif de l'élevage y favorisent la résistance des genres *Haemonchus* et *Trichostrongylus* (Jackson., 1993; Waller., 1997). Sur le continent nord-américain, le phénomène est quasi-similaire : un fort degré de résistance aux benzimidazoles a été mis en évidence (Uhlinger et al., 1992). Les situations sont considérées comme critiques au Paraguay, voire alarmantes dans certains pays (Uruguay) (Waller., 1997). L'une des conséquences de ce phénomène a été la cessation d'activité chez certains éleveurs d'ovins en Afrique du Sud (Van Wyk et Van Schalkwyk., 1990) et de caprins en Australie

(Waller., 1997), aucune molécule n'étant plus efficace pour lutter contre les strongles digestifs. Le continent européen n'est pas épargné même si l'on considère que la résistance y est moindre. En France, cette résistance est toutefois bien réelle, tant dans des élevages ovins que caprins (Kerboeuf et Hubert., 1985; Kerboeuf et Aycardi., 1999; Chartier et al., 2001). 83% des élevages caprins du sud-ouest de la France présentaient une résistance aux BZ et concernait plus particulièrement *Trichostrongylus colubriformis*. La résistance au Lévamisol a été très récemment mise en évidence dans un élevage caprin (Paraud et al., 2009).

### 10.1. Origine de la résistance :

L'apparition de la résistance aux anthelminthiques chez les parasites est un phénomène génétique évolutif (Dobson., 1996), consistant en la sélection d'allèles de résistance, initialement présents dans la population mais à une fréquence extrêmement faible (de l'ordre de  $10^{-6}$ ). Sous l'action d'une pression de sélection liée à l'utilisation abusive et mal conduite des anthelminthiques, ces allèles sont maintenus au sein de la population au détriment des allèles de sensibilité (Beugnet et Kerboeuf., 1997).

### 10.2. Mécanismes de la résistance :

Le succès reproductif des individus résistants est plus important que celui des individus sensibles lors de périodes de traitement. Comme le temps de génération est court chez les strongles, la proportion d'individus résistants augmente rapidement dans la population (Prichard., 2001), et la vitesse d'évolution de la résistance aux Benzimidazoles augmente proportionnellement au nombre de traitements (Leignel et al., 2010). Quoique plusieurs études aient expliqué la base moléculaire de la résistance à diverses familles d'anthelminthiques (Sangster., 1999), il y a peu d'information concernant les facteurs responsables du développement de la résistance (Silvestre et al., 2002). Il est communément accepté que les gènes de résistance existent sous forme d'allèles rares dans les populations naturelles (Jackson., 1993; Michel et al., 1982 ; Prichard., 1990), et que la résistance se développe quand la pression de sélection est élevée. Le principal facteur de sélection des résistances évoqué est la fréquence des traitements et l'utilisation d'un grand nombre de traitement de la même famille d'anthelminthiques sur plusieurs années (Sykes., 1992 ;

Kieran., 1994). De plus, les éleveurs traitent de façon croissante lorsqu'ils constatent que les animaux répondent moins aux traitements. Cependant, il existe des cas de résistance dans des fermes où les traitements sont inférieurs à deux par an. D'où l'hypothèse suivante : La pression de sélection est efficace lorsque les vers résistants qui ont survécu aux traitements anthelminthiques peuvent contribuer pour une grande part à la génération suivante (Silvestre et al., 2002). Le développement de la résistance est donc un phénomène complexe qui implique d'autres facteurs que la fréquence de traitement seule (Jackson., 1993). Le sous dosage peut également constituer un facteur de développement de résistance plus forte aux anthelminthiques, surtout si le traitement est administré de cette manière pendant une longue période. Il résulte d'une mauvaise estimation du poids (Silvestre et al., 2001). La taille de la population de vers « en refuge » constitue la fraction de la population de nématodes qui n'est pas soumise à la pression de sélection par les mesures de contrôle et qui est présente sur les pâturages au moment du traitement au stade de larves infestantes ou bien les vers parasites hébergés par les animaux non traités. Elle détermine la contribution dans la dilution des génotypes résistants sur les pâturages et réduisant de ce fait la proportion des parasites résistants (Van Wyk et al., 2006 ; Sissay et al., 2006). Aussi, la résistance peut être introduite d'une ferme à une autre à l'occasion d'achat d'animaux ou par l'utilisation des terres communes à plusieurs fermes. En Espagne, le premier cas de résistance a eu lieu après l'importation de chèvre de Cashmere du Royaume Uni (Requejo-Fernandez et al., 1997), où une forte prévalence de la résistance aux anthelminthiques a été noté (Jackson et al., 1992). Pour limiter ces phénomènes de résistance, il est maintenant conseillé de réduire la fréquence des traitements, d'alterner ou d'associer plusieurs molécules (Barnes et al., 1995), d'administrer les bonnes doses en fonction du poids de l'animal, d'utiliser des produits de firmes réputées, de traiter uniquement les animaux qui le nécessitent (Hoste et al., 2002), de mettre en quarantaine les animaux entrant sur l'exploitation.



## II. PARTIE EXPERIMENTALE OU ENQUETE DE TERRAIN :

### 1. Introduction et objectifs de l'enquête :

L'élevage bovin en Kabylie revêt une importance capitale sachant qu'une partie non négligeable de la population active est impliquée dans le secteur de l'agriculture et de l'élevage. Le principal facteur limitant dans ce secteur reste les maladies infectieuses et parasitaires.

Les buts principaux de l'enquête est d'avoir une idée sur l'élevage bovin en Kabylie, notamment dans les régions montagneuses de Bejaïa et Bouira, de caractériser les principales races pratiquées, de connaître contraintes à cet élevages. Cependant, l'objectif principal demeure celui de mener une enquête sur les antiparasitaires en particulier les lactones macrocycliques.

### 2. Matériel et méthodes :

#### 2.1 Présentation de la région d'Etude (carte 1)

Wilaya de Bejaïa :

La wilaya de Béjaïa Bgayet, est située au nord du pays, dans la région de la Kabylie sur sa côte méditerranéenne. Elle est divisée administrativement en 52 communes et 19 daïras. La wilaya de Béjaïa a une superficie de 3 268 km<sup>2</sup>. Elle est délimitée :

- à l'ouest par les wilayas de Tizi-Ouzou et Bouira ;
- au sud par les wilayas de Bouira et Bordj-Bou-Argeridj ;
- à l'est par les wilayas de Sétif et Jijel;
- au nord par la mer Méditerranée.

Son climat :

Comme toutes les régions du littoral algérien, la wilaya de Béjaïa bénéficie d'un climat tempéré avec un hiver doux caractéristique des zones méditerranéennes avec une

température de 15 °C en moyenne. La période estivale, rafraîchie par les vents marins, présente une température moyenne de 25 °C environ.

Sur les hauteurs, le climat est beaucoup plus rude, avec parfois des températures négatives et une neige abondante l'hiver et des étés chauds, dans la vallée de la Soummam, couloir de passage du sirocco la pluviométrie est de l'ordre de 1 200 mm/an. Elle est parmi les régions les plus arrosées d'Algérie.

La wilaya de Bouira: Tuviret est une wilaya algérienne de Kabylie au sud-est d'Alger. La population de la wilaya en 2008 est de 695 583 habitant.

### Situation :

La wilaya est située dans la région de Kabylie, elle est bordée par les chaînes montagneuses du Djurdjura et des Bibans, elle est délimitée :

- au nord par les deux wilayas de Boumerdès et de Tizi Ouzou ;
- à l'est par les deux wilayas de Béjaïa et de Bordj Bou Arréridj ;
- au sud par la wilaya de M'Sila ;
- à l'ouest par les deux wilayas de Blida et de Médéa

### Climat :

Le climat est chaud et sec en été, froid et pluvieux en hiver. La pluviométrie moyenne est de 660 mm/an au nord et de 400 mm/an dans la partie sud. Les températures varient entre 20 et 40 °C de mai à septembre et de 2 à 12 °C de janvier à mars.

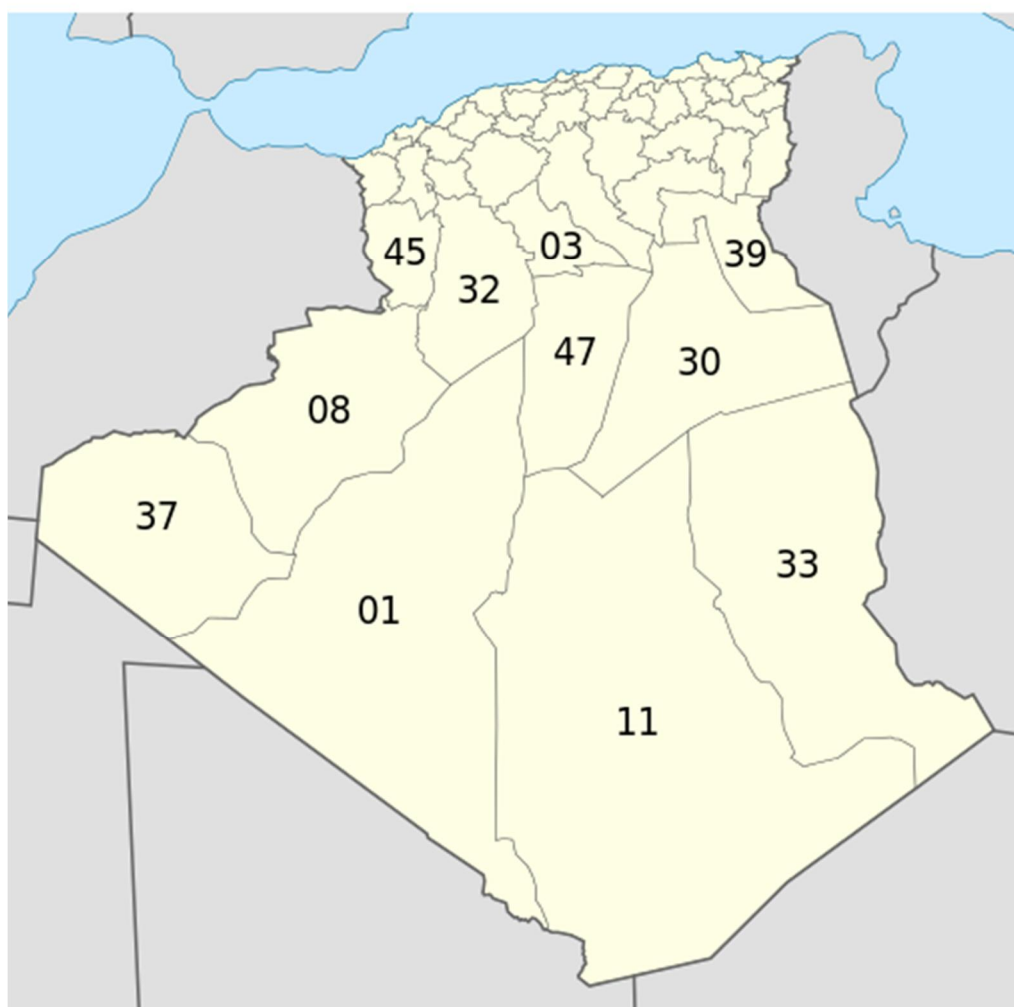
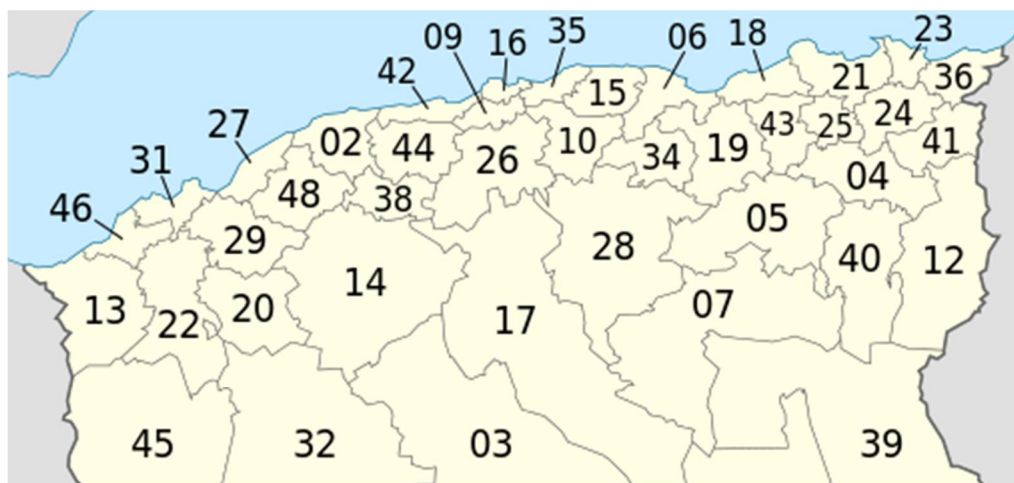
### Relief :

Le relief est contrasté et comporte cinq grands ensembles physiques :

- La dépression centrale (plaines des Aribes, plateau d'El Asnam, la vallée de Ouadhous et Oued Sahel).
- La terminaison orientale de l'Atlas blidéen.

- Le versant sud du Djurdjura (Nord de la wilaya).
- La chaîne des Bibans et les hauts reliefs du sud.
- La dépression sud des Bibans.

La zone boisée représente 25 % du territoire avec 111 490 ha de massif forestier. On trouve le pin d'Alep, le chêne vert ainsi que le chêne-liège et le cèdre de l'atlas (sud djurdjura).



Carte 1 : Les deux wilayat objet de notre enquêtes sur les macrolides antiparasitaires  
Celles-ci sont indiquées par leurs codes respectifs : 06 Bejaia 10 Bouira

## 2.1 Elevages bovins inclus dans l'étude :

Les tableaux suivants présentent la typologie des élevages dans certaines localités de la wilayas de Bejaia, à savoir la région montagneuse d'Akfadou

- Tableau 1 : Typologie d'élevage

1 - 5 têtes	5 -10	11-20	20
103	22	23	15

- Tableau 2 : Selon les races

Montbéliard	Race local	Race amélioré	Holstein
104	783	215	101

- Tableau 3 : Type d'élevage

Extensif	Intensif	Semi extensif
90	33	39

- Tableau 4 :

### Typologie selon la production

Laitière	Viandeuse	Mixte
205	783	215

## 2.2 Dérroulement de l'enquête

L'enquête a eu lieu dans les deux wilayat de Bejaia et Bouira, de mars 2015 à Avril 2016, soit durant 13 mois.

### 2. Résultats :

#### 3.1 Principales races bovines dans la région :

Le cheptel bovin représente l'amont de deux filières distinctes : la filière lait et la filière viandes rouges issues des troupeaux bovins laitiers, allaitants et d'embouche.

Il est classé en 3 catégories selon sa constitution (races locales, races améliorées et modernes ou exogènes) et son mode d'exploitation (intensif, semi intensif ou extensif) :

- Le Bovin laitier moderne (BLM) constitué de races importées et exploitées en intensif, le plus souvent en « hors sol »,notamment :
  - la Montbéliarde introduite depuis les années 1970, largement exploitée pour la viande et le lait.
  - la Holstein introduite depuis les années 1970, largement exploitée pour le lait et la viande.
- Le Bovin local (BL) constitué de populations bovines locales « brune de l'Atlas » exploitées en extensif (bovin allaitant).
- Le Bovin laitier amélioré (BLA) constitué de races améliorées par divers croisements et exploitées en semi-intensif.

#### 3.2 Productivité des élevages bovins dans la région

L'élevage bovin dans la région de Kabylie notamment les wilayas de Bejaia et Bouira existe depuis fort longtemps, elle est connue pour sa vocation agricole et en particulier pour son élevage bovin laitier. Néanmoins, ce dernier est caractérisé par la dominance de petites exploitations qui élèvent des troupeaux de petites tailles dans une zone de montagne pauvre en sol. Tributaire des conditions climatiques, l'élevage est présenté aujourd'hui, dans cette région, par un potentiel de production jugé important. Cependant, le niveau de la conduite technique de cet élevage est encore faible. Dans son fonctionnement global, le système de cultures, dont la jachère, procure des services à l'élevage et inversement

Il existe dans cette région deux types d'élevage bovin. Le premier, est l'engraissement. Il consiste à acheter des veaux, à les alimenter pour les revendre au bout de quelques mois. Ce « business » présente plusieurs avantages, notamment la simplicité de son fonctionnement et des marges bénéficiaires importantes. En effet, il n'est pas nécessaire de posséder des terres, du moins au début, pour cultiver les aliments ni des pâturages pour faire sortir les vaches. Celles-ci doivent se déplacer le moins possible pour conserver leur poids. Le deuxième type d'élevage est celui des vaches laitières. Il consiste à exploiter un troupeau de vaches pour la production de lait et la vente des veaux nouveau-nés. L'élevage laitier est plus complexe que l'élevage d'engraissement. Il demande plus de temps de travail et nécessite des installations plus sophistiquées, et donc un investissement plus lourd pour un moindre bénéfice.

### 3.3 Principaux parasites visés par la thérapie antiparasitaire dans la région :

D'abord les strongles gastro-intestinaux sont souvent signalés en Kabylie. En effet, les prairies pâturées par des bovins sont contaminées par les larves infectantes des strongles fixées au pied de l'herbe. Ces larves sont sensibles à la sécheresse estivale, et résistent assez bien au froid de l'hiver. Toutefois, la plupart d'entre elles meurent de vieillissement durant l'hiver et au début du printemps. En juin, il y a peu de larves infectantes de strongles sur les pâturages. Ces parasites concernent principalement les jeunes et plus spécialement les veaux issus des vêlages d'hiver. En effet, après deux années de pâturage, les bovins adultes sont immunisés et excrètent peu d'œufs de strongles dans les bouses.

Les strongyloses respiratoires sont des parasitoses avec une localisation dans la trachée et les bronches du poumon. Les larves infestantes (stades L3) présentent sur le pâturage, ainsi que les jeunes larves (stade L1) dans les bouses sont sensibles au froid (2°C). Au printemps, on considère que les prairies sont peu, voir pas contaminées par des larves infectantes de strongles pulmonaires. La contamination des prairies est assurée par des bovins infestés immunisés non malades mais excrètent de larves L1 dans les bouses. Les jeunes bovins ou les animaux non immunisés, s'infestent sur les prairies contaminées. L'infestation développe de l'essoufflement, du jetage et de la toux. Cette parasitose est peu fréquente en élevage viande (intensif surtout) et très répandue dans les élevages extensifs où la prophylaxie sanitaire est impossible.

La fasciolose, parfois aussi appelée fasciolase ou distomatose hépatique, est une helminthose hépato-biliaire provoquée par la migration dans le parenchyme hépatique des formes immatures, puis par la localisation dans les voies biliaires des formes adultes d'un trématode hématophage de la famille des Fasciolidés et du genre *Fasciola*. En Asie il s'agit de *Fasciola gigantica*, en Europe ce parasite est *Fasciola hepatica*, espèce cosmopolite typiquement adaptée aux zones tempérées, est aussi présente de façon très localisée en Afrique, notamment à plus de 1200 m d'altitude en Afrique.

Les sources indirectes de parasites sont constituées par les animaux parasités, et plus particulièrement par les bovins et les ovins, ainsi que par l'existence de conditions climatiques et géomorphologiques favorables au développement des limnées surtout quand il s'agit des élevages extensifs ou semi intensifs dans les montagnes où se localisent des gîtes et des zones marécageuses à l'image de lac d'Akfadou à Bejaia et celui de Aglmim à Tikejda dans la wilaya de Bouira.

Comme trématode il reste insensible aux lactones macrocycliques endectocides à l'exception de l'IVOMEC D qui dispose de Clorsulone 0,10 g actif juste comme un adulticide ce qui fait appel aux Triclabendazole, closantel et le Nitroxinil.

Les trois types de gales ont souvent été reportés en Kabylie.

La gale est provoquée par des acariens. L'espèce la plus fréquente est *Psoroptes ovis*. Chez le bovin, cette gale débute à la base de la queue, s'étend d'arrière en avant vers le dos, l'encolure et jusqu'au chignon. Cette gale provoque d'intenses démangeaisons.

Les avermectines et milbemycines sous forme injectables (1 injection à 0.2 mg/kg) sont à recommander en cas de gales sarcoptique et psoroptique. L'action des lactones macrocycliques sur les acariens nécessite un minimum de 5 jours pendant lesquels l'animal reste contagieux. Leur rémanence est variable en fonction de la molécule et de sa formulation : environ 15 jours pour l'ivermectine et 35 jours pour la doramectine et la moxidectine vis-à-vis de *P. ovis*.

Un bolus à libération continue d'ivermectine assure, quant à lui, une protection pendant un minimum de 135 jours. Ce système pourrait favoriser l'induction de résistance chez les différents acariens, avec le respect de délais d'attente important dans le lait et la viande. Récemment, l'éprinomectine a été commercialisée sous forme de (pour-on). Elle ne s'élimine pratiquement pas par le lait et son utilisation chez la vache laitière est donc autorisée. Mais, elle est indisponible sur le marché algérien du médicament vétérinaire



Bien que les macrolides antiparasitaires soient très efficaces contre les myiases bovines notamment l'hypodermose ou le varron, leur emploi vise les parasites gastro-intestinaux. Quoiqu'il en soit il faut en tenir pour éviter des accidents d'hypersensibilité suite à un traitement intempestifs par ces produits.

A ne pas omettre aussi les cestodoses larvaires comme la ladrerie ou cysticerose bovine et le kyste hydatique ainsi que les cestodoses imaginaires comme la monieziose qui se transmet à travers les acariens des pâturages. La douve du rumen a été maintes fois signalée. Mais ces parasitoses sont naturellement résistantes à ces produits. Enfin, les ascaridoses bovines à *Toxocara vitulorum* ont souvent retrouvées chez les veaux. Parmi les hémoparasites, il faut mentionner Babesia et Theileria sans oublier les tiques responsables de leurs transmissions.

### 3.4 Efficacités versus échecs thérapeutiques :

La lutte antiparasitaire du bétail est l'une des premières priorités pour tous les types d'élevages ; elle mobilise des moyens financiers considérables tant à l'échelle individuelle de l'éleveur qu'à l'échelle collective dans tous les pays. Actuellement la lutte est fondée en partie sur des mesures sanitaires et zootechniques visant à diminuer le risque d'infestation par les éléments parasitaires exogènes.

L'intérêt des produits antiparasitaires en général et des lactones macrocycliques en particulier utilisés à l'heure actuelle et qui explique leur large diffusion, réside dans leur grande efficacité (supérieure à 90-99%) et leur coût modéré. Mais actuellement, l'utilisation de ces médicaments se heurte dans beaucoup de pays à deux problèmes qui suscitent des inquiétudes quant à leur avenir et menace d'affaiblir les moyens de lutte contre les helminthes : le problème des résidus et le phénomène de la chimiorésistance qui présente l'échec thérapeutique.

Le problème des résidus dans les denrées alimentaires d'origine animale, surtout la viande et le lait des animaux traités, est aggravé par l'extension de l'usage des nouveaux produits macrolides à large spectre et dont la rémanence dans l'organisme est très longue. Des réglementations sont mises en place concernant les autorisations de la mise sur le marché (AMM) et les limites maximales de résidus (LMR) doivent être respectées dans les pays occidentaux.

La multiplication des cas de la chimiorésistance donne l'importance essentielle, à l'heure actuelle, de tenir compte de ce risque dans tout programme de lutte contre les parasites.

### 3.5 Accidents inhérents aux lactones macrocycliques :

Durant toute la durée de l'enquête, aucun accident lié à l'emploi de ces antiparasitaires n'a été observé ou reporté.

## 4. Discussion :

### 4.1 Le pourquoi de la sous-productivité :

Cette région de Kabylie, considérée comme un bassin laitier, a connu une évolution significative de son cheptel bovin laitier estimé actuellement à 40 477 têtes détenues par plus de 1 200 éleveurs concentrés pour la plupart dans la vallée de la Soummam du coter de Bejaia et d'un relief qui s'étend entre la région de M'chedallah jusqu'à la wilaya de Bouira. Cet accroissement est le résultat d'une multitude de facteurs : le programme étatique de développement de la filière lait, la plus grande laiterie au niveau du payé à l'image de DANONE et SOUMAME, la collecte et la transformation du lait. Néanmoins, les récentes mesures sur la filière lait n'ont pas encore réussi à impulser une réelle dynamique de la filière en raison d'une faible prise en compte des réalités locales. D'autres facteurs ont concouru à cette production laitière. On peut citer le développement désordonné ou l'accélération de la transformation économique du secteur laitier local et l'hétérogénéité socioéconomique des acteurs de la production, confrontation à de multiples obstacles comme l'indisponibilité de fourrages, le non-respect des normes d'hygiène et une dépendance plus ou moins grande envers les approvisionnements en aliment de bétail.

De nombreux acteurs interviennent dans la filière lait. D'abord, les éleveurs qui produisent du lait et qui sont intégrés à la filière laitière nationale. Leur produit agricole (le lait) est valorisé par les laiteries pour satisfaire les besoins de consommation de l'Algérie en lait et produits laitiers estimés à plus de 3 milliards de litres/an. La qualité hygiénique du lait cru est un sujet relativement récent pour les acteurs de la filière lait. Les maladies, ajoutées aux déséquilibres alimentaires au sein des troupeaux laitiers, pénalisent quantitativement et qualitativement la production et affectent de la sorte la rentabilité des exploitations. Toutefois, les élevages sont conduits et renforcés par l'utilisation du matériel tel que les cuves et les chariots trieurs, les produits d'hygiène et l'aliment de bétail.

Les laiteries permettent de valoriser le lait local, de créer des emplois, de procurer aux éleveurs un revenu régulier. Elles ont incité les producteurs à modifier leur conduite d'élevage afin de produire plus de lait toute l'année. Elles produisent du lait frais pasteurisé, du lait caillé, des fromages, etc. avec des capacités de 25 000 litres par jour, en moyenne. Ils sont une dizaine dans la région. Les laiteries sont nées avec la mise en place du bassin laitier et la diffusion de la technique de la stabulation.

#### 4.2 Causes d'échecs :

Généralement les macrolides antiparasitaires sont très efficaces même en cas d'un sous-dosage.

Un échec thérapeutique suite à l'emploi de ces produits est donc attribuable, entre autres :

- Soit à une réinfestation après la fin de la rémanence du produit qui est autour d'un mois ;
- Soit à un traitement mal conduit par exemple en traitant des poux broyeur par des formules injectables d'endectocides ;
- Soit éventuellement à l'apparition de résistances.

#### 4.3 Causes d'accidents :

Durant, toute la durée de l'enquête, aucun accident suite au traitement par les lactones macrocycliques n'a été signalé. Les éventuels accidents surviennent notamment en cas de traitement hivernal par ces produits antiparasitaires à large spectre, du fait d'une libération massive d'antigènes au moment où des larves *Hypoderma* se trouvent au canal rachidien ou au niveau de la sous-muqueuse œsophagienne. De tels accidents, obéissant généralement à la loi de probabilité de Poisson, loi des événements rares, sont heureusement très peu déclarés. Cependant, en dehors de cette étude, quelques accidents consistant en paralysie du train postérieur ont été relevés par nos vétérinaires praticiens.

#### 4.4 Résistance aux lactones macrocycliques et causes :

La résistance aux produits antiparasitaires se définit comme étant l'augmentation de la fréquence des individus d'une population de parasites qui tolèrent des doses d'un de ces produits supérieures à celles tolérées par les individus normaux, cette tolérance étant en outre transmissible héréditairement.

La chimiorésistance est à différencier de la non-sensibilité innée qui concerne l'ensemble de la population et qui existe indépendamment de toute exposition préalable aux produits anthelminthiques.

Le phénomène de la chimiorésistance à des substances médicamenteuses spécifiques est général et largement présent chez les bactéries, protozoaires, champignons et les arthropodes. Pour les helminthes, une population parasitaire donnée est composée d'un mélange de sous-populations caractérisées au plan génétique par la présence ou non du ou des gènes ou des allèles responsable de l'expression de la résistance à l'effet chimique létal de la substance anthelminthique. Au départ, l'ensemble de la population d'helminthes est majoritairement composée d'individus sensibles, puis suite à l'utilisation prolongée d'une même substance, une sélection progressive des individus résistants s'opère plus ou moins rapidement. Ces derniers sont constitués au début d'un mélange d'hétérozygotes et d'homozygotes. A ce stade, la possibilité d'un repeuplement par de nouveaux individus sensibles demeure grâce à la reproduction des hétérozygotes, mais lorsque les homozygotes finissent par devenir majoritaires, voir les seuls présents dans la population, le retour à l'état initial peut devenir impossible.

##### Causes d'apparition :

Les causes de l'apparition de la chimiorésistance sont diverses. Globalement deux éléments principaux agissent de concert :

- La fréquence des traitements : plus elle est élevée, plus la pression sélective est forte sur la population parasitaire, aboutissant à la disparition quasi-totale de la sous-population sensible des parasites interne est externe, aussi bien chez les animaux que dans le milieu extérieur ; seule subsiste la sous-population résistante homozygote qui repeuple l'environnement.
- Le sous-dosage : Il est très largement pratiqué par les éleveurs, pour des raisons d'économie ou par mauvaise estimation du poids corporel. Il favorise l'émergence

des sous-populations résistantes. L'utilisation des lactones macrocycliques par voie parentérale conduit à une diminution progressive de la concentration du médicament dans l'organisme : à la fin de la phase descendante, la concentration présente dans l'organisme équivaut à un sous-dosage.

## Conclusion générale et recommandations

L'arsenal antiparasitaire a évolué, plus particulièrement dans les années 1980 avec l'apparition des macrolides endectocides. Les cinq molécules actuellement sur le marché présentent un intérêt majeur dans la lutte contre les parasites externes et internes des animaux. La chimiothérapie est, et restera sans doute longtemps, la pierre angulaire de la stratégie antiparasitaire, surtout en l'absence de méthodes alternatives. Le risque de défaillance des endectocides dans l'avenir prendra pour origine un emploi excessif et/ou un choix erroné dans les doses ou les voies d'administration utilisées. L'utilisation optimale du traitement anthelminthique dans une démarche de gestion du risque parasitaire dans les élevages africains nécessite :

- de développer une bonne connaissance des parasites dans chaque milieu ;
- de connaître en tout temps l'état de l'infestation et d'évaluer le niveau du risque ;
- de mettre en place des mesures préventives ;
- de disposer de plusieurs moyens curatifs ;
- d'évaluer l'efficacité des différents antiparasitaires afin de chercher l'harmonie et l'efficacité des interventions ;
- d'être en mesure de vérifier les impacts et l'efficacité des mesures ;
- d'adapter les interventions curatives et la stratégie de lutte en fonction de la situation.

Il s'agit d'un véritable défi pour l'avenir de la thérapeutique antiparasitaire et le développement de l'élevage dans les pays africains ; il doit résulter d'une meilleure coopération entre les différents partenaires impliqués dans la mise en œuvre des traitements en général et les antiparasitaires en particulier.

Pour des raisons inconnues, plusieurs antiparasitaires connus pour être très efficaces tels que Praziquantel, Closantel, Pamoate de Perantel, Triclabendazole, le Nitroxinil, l'éprinomectine qui est pourtant un produit sans délai d'attente pour le lait donc autorisé chez les vaches laitières, sont absents du marché du médicament vétérinaire.

Dans ces conditions, le praticien est contraint de faire appel à un nombre restreint de molécules antiparasitaires, ce qui favorise l'apparition accrue de résistances, et amoindrit drastiquement les chances de succès thérapeutique.



## References bibliographies

Alvinerie M., 1997. Comparative pharmacokinetic properties of ivermectin and moxidectin in different animal species. *J. vet. Pharmacol. Ther.*, 20: 74-76.

Alvinerie M., Escudero E., Sutra J.F., Galtier P., 1998. The pharmacokinetics of moxidectin after oral and subcutaneous administration to sheep. *Vet. Res.*, 29: 113-118.

Alvinerie, M., Dupuy, J., Eeckhoutte, C., Sutra, J.F., 1999a, Enhanced absorption of pour-on ivermectin formulation in rats by co-administration of the multidrug-resistant-reversing agent verapamil. *Parasitol Res* 85, 920-922.

Alvinerie, M., Lacoste, E., Sutra, J.F., Chartier, C., 1999b, Some pharmacokinetic parameters of eprinomectin in goats following pour-on administration. *Vet Res Commun* 23, 449-455.

Alvinerie, M., Sutra, J.F., Galtier, P., Lifschitz, A., Virkel, G., Sallovitz, J., Lanusse, C., 1999c, Persistence of ivermectin in plasma and faeces following administration of a sustained-release bolus to cattle. *Res Vet Sci* 66, 57-61.

Arena, J.P., Liu, K.K., Paress, P.S., Frazier, E.G., Cully, D.F., Mrozik, H., Schaeffer, J.M., 1995, The mechanism of action of avermectins in *Caenorhabditis elegans*: correlation between activation of glutamate-sensitive chloride current, membrane binding, and biological activity. *J Parasitol* 81, 286-294.

Barnes, E.H., Dobson, R.J., Barger, I.A., 1995, Worm control and anthelmintic resistance: adventures with a model. *Parasitology Today* 11, 56-63.

Beugnet, F., Gevrey, J., Kerboeuf, D., 1997. Les endectocides: mode d'action et utilisation. *Le Point Vétérinaire* 28 (numéro spécial), 1915-1919.

Beugnet F., Gevrey J., Kerboeuf D., 1997 Les endectocides : mode d'action et d'utilisation. *Point Vet. Numéro Spécial. Parasitologie des Ruminants.* 28, 133-137.

Beugnet F., Kerboeuf D., 1997 La résistance aux antiparasitaires chez les parasites des ruminants. *Point Vet. Numéro spéciale. Parasitologie des Ruminants.* 28, 167-174.

Bisset, S.A., Vlassoff, A., McMurtry, L.W., Elliott, D.C., Cobb, R.M., Kieran, P.J., Wood, I.B., 1992, An evaluation of an oral formulation of moxidectin against selected anthelmintic-resistant and susceptible strains of nematodes in lambs. *N Z Vet J* 40, 97-100.



Burg, R.W., Miller, B.M., Baker, E.E., Birnbaum, J., Currie, S.A., Hartman, R., Kong, Y.L., Monaghan, R.L., Olson, G., Putter, I., Tunac, J.B., Wallick, H., Stapley, E.O., Oiwa, R., Omura, S., 1979, Avermectins, new family of potent anthelmintic agents: producing organism and fermentation. *Antimicrob Agents Chemother* 15, 361-367.

Campbell, W.C., Benz, G.W., 1984, Ivermectin: a review of efficacy and safety. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutic* 7, 1-16.

Campbell, W.C., Fisher, M.I., Stapley, E.O., Albers-Schonberg, G., Jacobs, T.A., 1983, Ivermectin: a potent new antiparasitic agent. *Science* 221, 823-828.

Carmichael I., Visser R., Schneider D., Soll M., 1987 Haemonchus contortus resistance to ivermectin. *J. S. Afr. Vet. Assoc.* 58, 93.

Chabala, J.C., Mrozik, H., Tolman, R.L., Eskola, P., Lusi, A., Peterson, L.H., Woods, M.F., Fisher, M.H., Campbell, W.C., Egerton, J.R., Ostlind, D.A., 1980, Ivermectin, a new broad-spectrum antiparasitic agent. *J Med Chem* 23, 1134-1136.

Chartier, C., Soubirac, F., Pors, I., Silvestre, A., Hubert, J., Couquet, C., Cabaret, J., 2001, Prevalence of anthelmintic resistance in gastrointestinal nematodes of dairy goats under extensive management conditions in southwestern France. *J Helminthol* 75, 325-330.

Conder A.G., Campbell W.C. 1995 Chemotherapy of nematode infections of veterinary importance, with special reference to drug resistance. *Adv. Parasitol.* 35, 1-89.

Courtney H., Roberson E.L. – *Veterinary Pharmacology and therapeutics* - 7<sup>th</sup> edition. Iowa : Richard Adams H.25, 1995, 916-925.

Dorchies P., Cardinaud B., Fournier R., 1996. The persistence of efficacy of moxidectin as a 1% injectable solution and a 0.1% oral drench against nasal bots, pulmonary and gastrointestinal nematodes in sheep. *Vet. Parasitol.*, 65: 163-168.

Dourmishev, A.L., Dourmishev, L.A., Schwartz, R.A., 2005, Ivermectin: pharmacology and application in dermatology. *Int J Dermatol* 44, 981-988.

Drudge J.H., Szanto J., Wyant Z.N., Elam G. 1964 Field studies on parasitic control in sheep: comparison of thiabendazole, ruelene, and phenothiazine, *Am. J. Vet. Res.* 25, 1512- 1518.

Dupuy J., Chartier C., Sutra J.F., Alvinerie M., 2001. Eprinomectin in dairy goats: dose influence on plasma and excretion in milk. *Parasitol. Res.*, 87: 294-298.

Egerton, J.R., Birnbaum, J., Blair, L.S., Chabala, J.C., Conroy, J., Fisher, M.H., Mrozik, H., Ostlind, D.A., Wilkins, C.A., Campbell, W.C., 1980, 22, 23--dihydroivermectin B1, a new broadspectrum antiparasitic agent. *Br Vet J* 136, 88-97.

Fabiyi, J.P., 1987, Production losses and control of helminths in ruminants of tropical regions. *Int J Parasitol* 17, 435-442

Fellowes, R.A., Maule, A.G., Marks, N.J., Geary, T.G., Thompson, D.P., Halton, D.W., 2000, Nematode neuropeptide modulation of the vagina vera of *Ascaris suum*: in vitro effects of PF1, PF2, PF4, AF3 and AF4. *Parasitology* 120 (Pt 1), 79-89.

*Folia veterinaria* , 2009, 2 (C )

*Folia veterinaria* , 2008, 3 (C )

Gayraud V., Alvinerie M., Toutain P.L., 1999. Comparison of pharmacokinetic profiles of doramectin and ivermectin pour-on formulations in cattle. *Vet. Parasitol.*, 81: 47-55.

Geyer, J., Gavrilova, O., Petzinger, E., 2009, Brain penetration of ivermectin and selamectin in *mdr1a,b* P-glycoprotein- and *bcrp*- deficient knockout mice. *J Vet Pharmacol Ther* 32, 87-96.

Guzzo, C.A., Furtek, C.I., Porras, A.G., Chen, C., Tipping, R., Clineschmidt, C.M., Sciberras, D.G., Hsieh, J.Y., Lasseter, K.C., 2002, Safety, tolerability, and pharmacokinetics of escalating high doses of ivermectin in healthy adult subjects. *J Clin Pharmacol* 42, 1122-1133.

Halley, B.A., Nessel, R.J., Lu, A.Y.H., 1989, Environmental aspects of ivermectin usage in livestock: general considerations. In: Campbell, W.C. (Ed.), *Ivermectin and Abamectin*. Springer, New York, 162-172.

Hejmadi, M.V., Jagannathan, S., Delany, N.S., Coles, G.C., Wolstenholme, A.J., 2000, L-glutamate binding sites of parasitic nematodes: an association with ivermectin resistance? *Parasitology* 120 (Pt 5), 535-545.

Hennessy D.R., Alvinerie M., 2002, Pharmacokinetics of the macrocyclic lactones: conventional wisdom and new paradigms. In: Vercruysse J., Rew R.S. Eds, *Macrocyclic lactones in antiparasitic therapy*. Cambridge, MA, USA, CABI Publishing, p. 97-123.

Hoste, H., Chartier, C., Le Frileux, Y., 2002, Control of gastrointestinal parasitism with nematodes in dairy goats by treating the host category at risk. *Vet Res* 33, 531-545.

Hotson, I.K., 1982, The avermectins: A new family of antiparasitic agents. *J S Afr Vet Assoc* 53, 87-90

Jackson F., Jackson E., Little S., Coop R.L., Russel A.J.E., 1992, Prevalence of anthelmintic-resistant nematodes in fibre-producing goats in Scot land. *Vet. Rec.* 131, 282-285

Jackson F., 1993, Anthelmintic resistance - the state of play. *Br. Vet. J.* 149, 123-138.

Kappeler L., De Magalhaes Filho C., Le Bouc Y., Holzberger M., 2006, Durée de vie, génétique et axe somatotrope. *Médecine/Science*, 22, 259-265.

Kerboeuf, D., Aycardi, J., 1999, Unexpected increased thiabendazole tolerance in *Haemonchus contortus* resistant to anthelmintics by modulation of glutathione activity. *Parasitol Res* 85, 713-718.

Kerboeuf, D., Hubert J., Cardinaud B., Blond-riou F., 1995, The persistence of efficacy of injectable or oral moxidectin in experimentally injected sheep. *Vet. Rec.*, 137: 399-401.

Kövecses, J., Macoglies, DJ., 2005, Risques et impacts environnementaux potentiels des avermectines pour les écosystèmes d'eau douce du Québec. Centre saint-laurant, conservation de l'environnement Canada.

Lacau-Mengido, I.M., Mejia, M.E. Diaz-Torga, G.S., Gonzalez Iglesias, A., Formia, N., Libertun, C., Becu-Villalobos, D., 2000, Endocrine studies in ivermectin-treated heifers from birth to puberty. *J Anim Sci* 78, 817-824.

Lafont C.M., Alvinerie M., Bousquet-melou A., Toutain P.L., 2001, Licking behaviour and environmental contamination arising from pour-on ivermectin for cattle. *Int. J. Parasitol.*, 31: 1687-1692

Lamb, D.C., Ikeda, H., Nelson, D.R., Ishikawa, J., Skaug, T., Jackson, C., Omura, S., Waterman, M.R., Kelly, S.L., 2003, Cytochrome p450 complement (CYPome) of the avermectin-producer *Streptomyces avermitilis* and comparison to that of *Streptomyces coelicolor* A3 (2). *Biochem Biophys Res Commun* 307, 610-619.

Lanusse C., Lifschitz A., Virkel G., Alvarez L., Sanchez S., Sutra J.F., Alvinerie M., 1997. Comparative plasma disposition kinetics of ivermectin, moxidectin and doramectin in cattle. *J. vet. Pharmacol. Ther.*, 20: 91-99.

Leignel V., Silvestre A., Humbert J.F., Cabaret J. 2010, Alternation of anthelmintic treatments: A molecular evaluation for benzimidazole resistance in nematodes. *Vet. Parasitol.* 172, 80-88

Le Stang, J.P., Gosselein, J., Herout, C., 1995, Efficacité de deux programmes de traitement utilisant la doramectine dans le contrôle des strongyloses gastro-intestinales des jeunes bovins au pâturage. Résultats de 4 essais conduits en France. *Revue de Médecine Vétérinaire* 146, 93- 102.

Li, J., Zhang, S., 1996, Immunoaffinity column cleanup and liquid chromatographic method for determining ivermectin in sheep serum. *J AOAC Int* 79, 1300-1302.

LO P.K., Fink D.W., Williams J.B., Blodinger J., 1985. Pharmacokinetic studies of ivermectin: effect of formulation. *Vet. Res. Commun.*, 9: 251-268.

Lumaret, J.P., Galante, E., Lumbreras, C., Mena J., Bertand, M., Bernal, J.-L., Cooper, J.F., Kadiri, N. & Crowe, D., 1993, Field effects of ivermectin residues on dung beetles. *Journal of Applied Ecology* 300, 428–436.

Marigny, K., Lohezic, F., Bertin, S., Javaudin, J., 2001, Place de l'ivermectine dans le traitement de la gale humaine = Ivermectin in the treatment of human scabies. *Journal de pharmacie clinique* 20, 97-101.

Michel J.F., Cawthorne R.J.G., Anderson R.M., Armour J., Clarkson M.J., Thomas R.J. 1982 Resistance to anthelmintics in Britain: husbandry practices and selective pressure, Facts and reflections. IV. Resistance of parasites to anthelmintics. A workshop in the Commission of European Communities animal pathology programme held at the Central Veterinary Institute, Lelystad, The Netherlands, 41-50.

McKellar, Q.A., Benchaoui, H.A., 1996, Avermectins and milbemycins. *J Vet Pharmacol Ther* 19, 331-351

Novotny M.J., Krauttmann M.J., Ehrhart . , 2000, Safety of selamectin in dogs. - *Veterinary Parasitology*, 2000, 91, 377-391.

Pemberton, D.J., Franks, C.J., Walker, R.J., Holden-Dye, L., 2001, Characterization of glutamate-gated chloride channels in the pharynx of wild-type and mutant *Caenorhabditis elegans* delineates the role of the subunit GluCl-alpha2 in the function of the native receptor. *Mol Pharmacol* 59, 1037-1043.

Pommier, P., 1997, Efficacité antiparasitaire de la doramectine chez le porc: Résultats de deux essais terrain en Bretagne. *Journées Rech. Porcine en France*, 29, 1-6.

Prichard, M.N., Penfold, M.E., Duke, G.M., Spaete, R.R., Kemble, G.W., 2001, A review of genetic differences between limited and extensively passaged human cytomegalovirus strains. *Rev Med Virol* 11, 191-200.

Prichard, R.K., 1990, Anthelmintic resistance in nematodes: extent, recent understanding and future directions for control and research. *Inter. J. Parasitol.* 20, 515-523.

Requejo-Fernandez J.A., Martinez A., Meana A., Rojo-Vazquez F.A., Osoro K., Ortega-Mora L.M. 1997 Anthelmintic resistance in nematode parasites from goats in Spain. *Vet. Parasitol.* 73, 83-88.

Rodrigues-Alves, P.S., Lebrun, I., Florio, J.C., Bernardi, M.M., Spinosa Hde, S., 2008, Moxidectin interference on sexual behavior, penile erection and hypothalamic GABA levels of male rats. *Res Vet Sci* 84, 100-106.

Roulet, A., Puel, O., Gesta, S., Lepage, J.F., Drag, M., Soll, M., Alvinerie, M., Pineau, T., 2003, MDR1-deficient genotype in Collie dogs hypersensitive to the P-glycoprotein substrate ivermectin. *Eur J Pharmacol* 460, 85-91.

Sangster, N., 1996 Pharmacology of anthelmintic resistance. *Parasitol.* 113 Suppl, 201-216.

Sangster, N.C., 1999a, Anthelmintic resistance: past, present and future. *Int J Parasitol* 29, 115-124 discussion 137-118.

Sangster, N.C., 1999b, Pharmacology of anthelmintic resistance in cyathostomes: will it occur with the avermectin/milbemycins? *Vet Parasitol* 85, 189-201; discussion 201-184, 215-125.

Sangster, N.C., Gill, J., 1999, Pharmacology of anthelmintic resistance. *Parasitol Today* 15, 141-146.

Silvestre A., Leignel V., Berrag B., Gasnier N., Humbert J.F., Chartier C., Cabaret J., 2002 Sheep and goat nematode resistance to anthelmintic, pro and cons among breeding management factors. *Vet. Res.* 33, 465-480.

Sissay M., Asefa A., Ugglu A., Waller P.J., 2006 Anthelmintic resistance of nematode parasites of small ruminants in eastern Ethiopia: exploitation of refugia to restore anthelmintic efficacy. *Vet. Parasitol.* 135, 337-346.

Schaeffer, J.M., Haines, H.W., 1989, Avermectin binding in *Caenorhabditis elegans*. A two-state model for the avermectin binding site. *Biochem Pharmacol* 38, 2329-2338.

Schinkel, A.H., Wagenaar, E., Mol, C.A., van Deemter, L., 1996, P-glycoprotein in the blood-brain barrier of mice influences the brain penetration and pharmacological activity of many drugs. *J Clin Invest* 97, 2517-2524.

Schinkel, A.H., Smit, J.J., van Tellingen, O., Beijnen, J.H., Wagenaar, E., van Deemter, L., Mol, C.A., van der Valk, M.A., Robanus-Maandag, E.C., te Riele, H.P., et al., 1994, Disruption of the mouse *mdr1a* P-glycoprotein gene leads to a deficiency in the blood-brain barrier and to increased sensitivity to drugs. *Cell* 77, 491-502.

Schinkel, A.H., Smit, J.J., van Tellingen, O., Beijnen, J.H., Wagenaar, E., van Deemter, L., Mol, C.A., van der Valk, M.A., Robanus-Maandag, E.C., te Riele, H.P., et al., 1994, Disruption of the mouse *mdr1a* P-glycoprotein gene leads to a deficiency in the blood-brain barrier and to increased sensitivity to drugs. *Cell* 77, 491-502.

Schinkel, A.H., Wagenaar, E., Mol, C.A., van Deemter, L., 1996, P-glycoprotein in the blood-brain barrier of mice influences the brain penetration and pharmacological activity of many drugs. *J Clin Invest* 97, 2517-2524

Shoop, W.L., Ostlind, D.A., Rohrer, S.P., Mickle, G., Haines, H.W., Michael, B.F., Mrozik, H., Fisher, M.H., 1995, Avermectins and milbemycins against *Fasciola hepatica*: in vivo drug efficacy and in vitro receptor binding. *Int J Parasitol* 25, 923-927.

Shoop, W.L., Egerton, J.R., Eary, C.H., Haines, H.W., Michael, B.F., Mrozik, H., Eskola, P., Fisher, M.H., Slayton, L., Ostlind, D.A., Skelly, B.J., Fulton, R.K., Barth, D., Costa, S., Gregory, L.M., Campbell, W.C., Seward, R.L., Turner, M.J., 1996a, Eprinomectin: a novel avermectin for use as a topical endectocide for cattle. *Int J Parasitol* 26, 1237-1242.

Shoop, W.L., Michael, B.F., Soll, M.D., Clark, J.N., 1996b, Efficacy of an ivermectin and pyrantel pamoate combination against adult hookworm, *Ancylostoma braziliense*, in dogs. *Aust Vet J* 73, 84-85.

Shoop, W.L., Ostlind, D.A., Rohrer, S.P., Mickle, G., Haines, H.W., Michael, B.F., Mrozik, H., Fisher, M.H., 1995, Avermectins and milbemycins against *Fasciola hepatica*: in vivo drug efficacy and in vitro receptor binding. *Int J Parasitol* 25, 923-927.

Takiguchi, Y., Mishima, H., Okuda, M., Terao, M., Aoki, A. & Fakuda, R., 1980, Milbemycins, a new family of macrolide antibiotics: fermentation, isolation and physico-chemical properties. *Journal of Antibiotics* 33, 1120-1127.

Turner, M.J.a.S., J. M., 1989, Mode of action of ivermectin. In *Ivermectin and Abamectin*. W. C., Campbell (ed.), Springer, New York, 73-88.

Urquhart G. M., Armour J., Duncan J.L., Dunn A.M., Jennings F.W., 1996 *Veterinary Parasitology*, 2nd Ed. Oxford, UK, Blackwell Science, 292p.

Van Wyk J.A., Hoste H., Kaplan R.M., Besier R.B., 2006, Targeted selective treatment for worm management- How do we sell rational programs to farmers? *Vet. Parasitol.* 139, 336-346.

Vassiliades, G., 1984, Trial of anthelmintic treatment with fenbendazole in sheep of the Sahelian zone in Senegal. *Rev Elev Med Vet Pays Trop* 37, 293-298.

Wicks S.R., Kaye B., Weatherley A.J., Smith D.G., 1993. Effect of formulation on the pharmacokinetics and efficacy of doramectin. *Vet. Parasitol.*, 49: 17-26.

Wolstenholme A.J., Fairweather I., Prichard R., Von Samson-Himmelstjerna G., Sangster N.C. 2004 Drug resistance in veterinary helminths. *Trends. Parasitol.* 20, 469-473.