

TRANSFERT DE PRINCIPES ACTIFS CHEZ DES BOVINS AU PÂTURAGE SUITE À L'UTILISATION DE FORMULATIONS POUR-ON D'ENDECTOCIDES

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*présentée et soutenue publiquement en 2006
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par

Sonia, Christiane MERCADIER

Née, le 27 septembre 1980 à MONTAUBAN (Tarn-et-Garonne)

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Alain BOUSQUET-MELOU

JURY

PRESIDENT :

M. Jean-Louis MONTASTRUC

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEUR :

M. Alain BOUSQUET-MELOU

M. Pierre-Louis TOUTAIN

Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

MINISTERE DE L'AGRICULTURE ET DE LA PECHE
ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

Directeur	: M.	A. MILON
Directeurs honoraires	M.	G. VAN HAVERBEKE
	M.	J. FERNEY
	M.	P. DESNOYERS
Professeurs honoraires	M.	L. FALIU
	M.	C. LABIE
	M.	C. PAVAU
	M.	F. LESCURE
	M.	A. RICO
	M.	D. GRIESS
	M.	A. CAZIEUX
	Mme	V. BURGAT
	M.	J. CHANTAL
	M.	J.-F. GUELFY
	M.	M. EECKHOUTTE

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

- M. BRAUN Jean-Pierre, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
M. CABANIE Paul, *Histologie, Anatomie pathologique*
M. DARRE Roland, *Productions animales*
M. DORCHIES Philippe, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
M. EUZEBY Jean, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*
M. TOUTAIN Pierre-Louis, *Physiologie et Thérapeutique*

PROFESSEURS 1^{ère} CLASSE

- M. AUTEFAGE André, *Pathologie chirurgicale*
M. BODIN ROZAT DE MANDRES NEGRE Guy, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*
M. DELVERDIER Maxence, *Anatomie pathologique*
M. ENJALBERT Francis, *Alimentation*
M. FRANC Michel, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
M. HENROTEAUX Marc, *Médecine des carnivores*
M. MARTINEAU Guy-Pierre, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour*
M. PETIT Claude, *Pharmacie et Toxicologie*
M. REGNIER Alain, *Physiopathologie oculaire*
M. SAUTET Jean, *Anatomie*
M. SCHELCHER François, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour*

PROFESSEURS 2[°] CLASSE

- Mme BENARD Geneviève, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*
M. BERTHELOT Xavier, *Pathologie de la Reproduction*
M. CONCORDET Didier, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*
M. CORPET Denis, *Science de l'Aliment et Technologies dans les industries agro-alimentaires*
M. DUCOS Alain, *Zootchnie*
M. DUCOS de LAHITTE Jacques, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
M. GUERRE Philippe, *Pharmacie et Toxicologie*
Mme KOLF-CLAUW Martine, *Pharmacie -Toxicologie*
M. LEFEBVRE Hervé, *Physiologie et Thérapeutique*
M. LIGNEREUX Yves, *Anatomie*
M. PICAUVET Dominique, *Pathologie infectieuse*

INGENIEUR DE RECHERCHES

- M. TAMZALI Youssef, *Responsable Clinique équine*

PROFESSEURS CERTIFIES DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE

- Mme MICHAUD Françoise, *Professeur d'Anglais*
M. SEVERAC Benoît, *Professeur d'Anglais*

MAÎTRE DE CONFERENCES HORS CLASSE

M. JOUGLAR Jean-Yves, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour*

MAÎTRES DE CONFERENCES CLASSE NORMALE

M. ASIMUS Erik, *Pathologie chirurgicale*
M. BAILLY Jean-Denis, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*
M. BERGONIER Dominique, *Pathologie de la Reproduction*
M. BERTAGNOLI Stéphane, *Pathologie infectieuse*
Mme BOUCRAUT-BARALON Corine, *Pathologie infectieuse*
Mlle BOULLIER Séverine, *Immunologie générale et médicale*
Mme BOURGES-ABELLA Nathalie, *Histologie, Anatomie pathologique*
M. BOUSQUET-MELOU Alain, *Physiologie et Thérapeutique*
Mme BRET-BENNIS Lydie, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
M. BRUGERE Hubert, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*
Mlle CADIERGUES Marie-Christine, *Dermatologie*
Mme CAMUS-BOUCLAINVILLE Christelle, *Biologie cellulaire et moléculaire*
Mme COLLARD-MEYNAUD Patricia, *Pathologie chirurgicale*
Mlle DIQUELOU Armelle, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
M. DOSSIN Olivier, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
M. FOUCRAS Gilles, *Pathologie du bétail*
Mme GAYRARD-TROY Véronique, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*
M. GUERIN Jean-Luc, *Elevage et Santé Avicoles et Cunicoles*
Mme HAGEN-PICARD Nicole, *Pathologie de la Reproduction*
M. JACQUIET Philippe, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
M. JAEG Jean-Philippe, *Pharmacie et Toxicologie*
M. LYAZRHI Faouzi, *Statistiques biologiques et Mathématiques*
M. MATHON Didier, *Pathologie chirurgicale*
M. MEYER Gilles, *Pathologie des ruminants*
Mme MEYNADIER-TROEGELER Annabelle, *Alimentation*
M. MONNEREAU Laurent, *Anatomie, Embryologie*
Mme PRIYMENKO Nathalie, *Alimentation*
Mme RAYMOND-LETRON Isabelle, *Anatomie pathologique*
M. SANS Pierre, *Productions animales*
Mlle TRUMEL Catherine, *Pathologie médicale des Equidés et Carnivores*
M. VERWAERDE Patrick, *Anesthésie, Réanimation*

MAÎTRES DE CONFERENCES CONTRACTUELS

Mlle BIBBAL Delphine, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*
M. CASSARD Hervé, *Pathologie du bétail*
M. DESMAIZIERES Louis-Marie, *Clinique équine*
Mlle LE MINOR Odile, *Epidémiologie*
M. NOUVEL Laurent-Xavier, *Pathologie de la reproduction*
M. REYNOLDS Brice, *Pathologie médicale des Equidés et Carnivores*
M. VOLMER RE Romain, *Infectiologie*

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

M. CONCHOU Fabrice, *Imagerie médicale*
M. CORBIERE Fabien, *Pathologie des ruminants*
Mlle LACROUX Caroline, *Anatomie pathologique des animaux de rente*
M. MOGICATO Giovanni, *Anatomie, Imagerie médicale*
Mlle PALIERNE Sophie, *Chirurgie des animaux de compagnie*

J'adresse mes remerciements

Au président de thèse,

Monsieur le Professeur MONTASTRUC

Professeur des Universités

Praticien hospitalier

Pharmacologie médicale et clinique

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse,

Hommages respectueux.

Aux membres du jury,

Monsieur le Docteur Alain BOUSQUET-MELOU

Maître de conférence à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse

Physiologie et thérapeutique

Qui a bien voulu diriger cette thèse et m'encadrer,

Qu'il trouve ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

Monsieur le Docteur Pierre Louis TOUTAIN

Maître de conférence à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse

Physiologie et thérapeutique

Qui m'a fait l'honneur d'accepter de faire partie de mon jury de thèse,

Sincères remerciements.

DEDICACES

A mes **parents**, pour leur présence bienveillante à tout moment,

A mes ami(e)s de promo de l'ENVT pour tous ces bons moments partagés, particulièrement : **Babeth, Charlotte, Céline, Elise, Sonia, Stéphanie** et **Sydney**. Je souhaite que notre amitié survive à ma future traversée Outre-Atlantique.

A **Lamyaa** avec qui j'ai tout pu partager : le meilleur comme le pire et cela dans un 18 mètre carré comme à 1000 km de distance (vive le téléphone).

A la clinique Godard (là j'ai le droit désolé Gilles !) où j'ai fait mes premiers pas en tant que vétérinaire : c'était pas gagné.

- Aux **Docteurs Besson, Bureau, Crouzet et Doucet** pour leur gentillesse, leur patience et leur savoir transmis mais aussi pour les conditions de travail idylliques qu'ils m'ont offertes.

- A **Vinciane**, ma plus récente amie et première consoeur, merci d'avoir croisé mon chemin. A nos coups de blues et délires communs en WE de garde ainsi qu'à notre entraide continue. Nos discussions plans loose de mecs et nos soirées Sex and the city me manqueront.

- Aux filles (**Alice, Armel, Françoise, Sophie, Stéphanie bis**) pour leur efficacité, leur soutien, leur sympathie et leur écoute. Nos petits dej avant l'embauche et les imitations des patrons me manqueront.

Bonne continuation à vous tous.

- A tous mes ami(e)s **salseros** toulousains et bordelais avec qui j'ai pu apprendre et partager la passion de ma vie.

A la **SALSA** qui m'a sortie d'une déprime hivernale, fait éprouver le bonheur de danser et permis de connaître de nombreuses personnes d'horizons différents. Puisse t'elle me faire rencontrer l'Homme de ma vie !!!

A mes deux pti protégés : **Enzo** et **Pedro** avec qui je partage mon quotidien, ils en ont de la chance !!.

Vous êtes tous et toutes mes invités en Guadeloupe

FIGURES	- 11 -
TABLEAUX	- 13 -
INTRODUCTION	- 15 -
PREMIERE PARTIE :GENERALITES SUR LES AVERMECTINES	- 17 -
1. HISTORIQUE ET IMPORTANCE :	- 19 -
2. STRUCTURES CHIMIQUES ET SYNTHESE :	- 20 -
3. SPECTRE D’ACTION :	- 22 -
3.1. ENDOPARASITES :	- 22 -
3.2. ECTOPARASITES :	- 23 -
4. GALENIQUE :	- 23 -
5. MODE D’ACTION :	- 24 -
DEUXIEME PARTIE :PHARMACOCINETIQUE COMPAREE DES AVERMECTINES	- 25 -
1. COMPARAISON SC / POUR-ON :	- 27 -
2. COMPARAISON DES AVERMECTINES:	- 30 -
2.1. LES AVERMECTINES ET LEURS SOLVANTS:	- 30 -
2.2. COMPARAISON MOXIDECTINE / IVERMECTINE/ DORAMECTINE	- 31 -
2.3. COMPARAISON IVERMECTINE / DORAMECTINE :	- 34 -
2.3.1. <i>Profils plasmatiques</i> :	- 34 -
2.3.2. <i>Distribution tissulaire:</i>	- 37 -
3. INFLUENCE DE LA RACE SUR LA CINETIQUE DES FORMULATIONS POUR-ON	- 41 -
TROISIEME PARTIE:L’INTERACTION LECHAGE / FORMULATION POUR-ON ET SES	
CONSEQUENCES	- 43 -
1. RAPPEL DU COMPORTEMENT DE LECHAGE CHEZ LES BOVINS	- 45 -
1.1. LE SELF-GROOMING :	- 45 -
1.2. L’ALLO-GROOMING :	- 46 -
1.2.1. <i>Quantification</i> :	- 46 -
1.2.2. <i>Répartition des zones de léchage</i> :	- 47 -
1.2.4. <i>Facteurs environnementaux:</i>	- 47 -
2. PREMIERES INTERROGATIONS SUR LES POUR-ON:.....	- 49 -
3. MISE EN EVIDENCE DE L’INTERACTION LECHAGE ET FORMULATION POUR-ON :	- 51 -
3.1. INTERPRETATION DES DONNEES PLASMATIQUES :	- 51 -
3.2. INTERPRETATION DES DONNEES DES FECES :	- 53 -
3.2.1. <i>Vitesse d’élimination fécale et quantité excrétées</i> :	- 53 -
3.2.2. <i>Clairance fécale</i>	- 54 -
4. PREMIERES INTERROGATIONS SUR UN TRANSFERT DE PRINCIPES ACTIFS ENTRE	
BOVINS SUITE A UNE ADMINISTRATION TOPIQUE:	- 56 -
5. PROBLEMATIQUES ENGAGEES AUTOUR DE CE COMPORTEMENT DE LECHAGE :	- 57 -
5.1. CONTAMINATIONS CROISEES ET CONSEQUENCES SUR LES PRODUCTIONS ANIMALES :	- 57 -
5.1.1. <i>Conséquences sur la production laitière</i> :	- 57 -
5.1.1.1. <i>Principe des simulations</i> :	- 58 -
5.1.1.2. <i>Résultats de la simulation d’exposition de bovins non traités après une contamination croisée par léchage:</i>	- 59 -
5.1.2. <i>Conséquences sur les tissus comestibles</i> :	- 60 -
5.2. EMERGENCE DE RESISTANCE DES HELMINTHES AUX AVERMECTINES:	- 61 -
5.2.1. <i>Etat des lieux</i> :	- 61 -
5.2.2. <i>Facteurs influant sur l’émergence de résistance aux anthelminthiques (Waller, 1987)</i> :	- 61 -
5.2.2.1. <i>Facteurs génétiques</i> :	- 61 -
5.2.2.2. <i>Facteurs biologiques</i> :	- 62 -
5.2.2.3. <i>Facteurs opérationnels</i> :	- 62 -

5.2.2.4. Facteurs socio-économiques :	- 62 -
5.2.3. Résistances croisées entre avermectines :	- 63 -
5.3. REPERCUSSIONS ECOLOGIQUES DU REJET D'AVERMECTINE DANS LES BOUSES :	- 63 -
5.3.1. Importance de la dégradation des bouses:	- 63 -
5.3.2. Polémiques sur les avermectines :	- 64 -
5.3.3. Polémique sur la formulation pour-on :	- 65 -
QUATRIEME PARTIE :ETUDE EXPERIMENTALE	- 67 -
1. OBJECTIFS :	- 69 -
2. MATERIELS ET METHODES :	- 70 -
2.1 LES ANIMAUX :	- 70 -
2.2. HEBERGEMENT, ALIMENTATION DES ANIMAUX.....	- 70 -
2.3. PROTOCOLE EXPERIMENTAL :	- 70 -
2.3.1. Attribution des endectocides :	- 70 -
2.3.2. Les principes actifs et leur procédure d'administration :	- 71 -
2.3.3. Prélèvements de sang :	- 72 -
2.3.4. Prélèvements de fèces:	- 72 -
2.4. PHASE ANALYTIQUE:	- 72 -
2.4.1. Plasma :	- 73 -
2.4.2. Fèces :	- 73 -
2.5. ANALYSE PHARMACOCINETIQUE DES DONNEES :	- 73 -
2.5.1. Administration intraveineuse simultanée des trois avermectines :	- 73 -
2.5.1.1. Données du plasma	- 73 -
2.5.1.2. Données des fèces :	- 74 -
2.5.2 Administration pour-on :	- 74 -
2.5.2.1. Bovins non traités :	- 74 -
2.5.2.2. Bovins traités :	- 76 -
2.6. STATISTIQUES :	- 77 -
3. RESULTATS :	- 77 -
3.1. PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES APRES L'ADMINISTRATION IV SIMULTANEE :	- 77 -
3.2. CONCENTRATIONS SANGUINES ET FECALES APRES L'ADMINISTRATION POUR-ON :	- 79 -
3.3. MESURE DES QUANTITES DE MOLECULES ECHANGEES APRES TRAITEMENT POUR-ON :	- 85 -
4. DISCUSSION/CONCLUSION :	- 87 -
BIBLIOGRAPHIE.....	- 93 -

FIGURES

Figure 1 : Structures chimiques de l'ivermectine, de la doramectine et de la moxidectine.....p 10

Figure 2 : Diagramme relationnel entre les lactones macrocycliquesp 11

Figure 3 : Concentrations plasmatiques moyennes d'ivermectine, moxidectine et doramectine obtenues sur une période de 15 jours après injection sous-cutanée (200 µg/kg) sur des bovins d'après Lanusse *et al.* (1997).....p 21

Figure 4 : Concentrations plasmatiques de doramectine et DHAVM formulées en milieu aqueux chez des veaux suite à une administration intraveineuse à la posologie de 200 µg/kg d'après Goudie *et al.* (1993).....p 23

Figure 5 : Concentrations plasmatiques moyennes de doramectine et ivermectine après administration sous-cutanée (200 µg/kg) d'après Toutain *et al.* (1997).....p 24

Figure 6 : Comparaison des concentrations plasmatiques d'ivermectine et doramectine pendant une période de 50 jours suivant l'administration de dose pour-on de 500 µg/kg de poids vif d'après Gayrard *et al.* (1999).....p 24

Figure 7a et 7b : Comparaison des aires sous la courbe de l'ivermectine et de la doramectine dans le plasma et les différents tissus cibles après une administration sous cutanée à des veaux (200 µg/kg) d'après Lifschitz *et al.* (2000).....p 27

Figure 8a et 8b : Corrélations entre concentrations plasmatiques et tissulaires de l'ivermectine et la doramectine après une administration sous cutanée (200 µg/kg) d'après Lifschitz *et al.* (2000).....p 28

Figure 9 : Comparaison des paramètres cinétiques d'ivermectine et de doramectine dans différents tissus suite à une injection sous-cutanée (200 µg/kg) à des bovins d'après Lifschitz *et al.*(2000).....p 29

Figure 10 : Comparaison des concentrations plasmatiques moyennes de moxidectine obtenues après administration topique (500 µg/kg) entre des veaux Angus et Holstein d'après Sallovitz *et al.* (2002).....p 30

Figure 11 : Fréquence avec laquelle les différentes régions du corps sont léchées lors du toilettage social d'après Sambraus (1969).....p 35

Figure 12a : Distribution des actes de léchage au cours de la journée sur des bovins au pâturage, sans distribution d'aliment (Sambraus, 1969).....p 36

Figure 12b : Distribution des actes de léchage au cours de la journée sur des bovins logés en stabulation libre et nourris deux fois par jour (Sambraus, 1969).....p 36

Figure 12c : Distribution des actes de léchage au cours de la journée avec des périodes limitées d'entrée au pâturage (Sambraus, 1969).....p 36

Figure 13a et 13b : Cinétique plasmatique et fécale de l'ivermectine après injection sous cutanée (200µg/kg), application pour-on (500µg/kg) et administration d'un bolus relarguant 12.7mg/j pendant 135 jours, d'après Herd *et al.* (1996).....p 38

Figure 14 : Comparaison des concentrations plasmatiques d'ivermectine au cours du temps chez les 6 bovins jumeaux monozygotes « lécheurs ») et « non lécheurs » pendant une période de 56 jours suivant l'administration d'une dose unique d'ivermectine pour-on de 500 µg/kg de poids vif d'après Laffont *et al.* (2001).....p 40

Figure 15 : Profils comparatifs de l'excrétion d'ivermectine sous forme inchangée dans les fèces des 6 bovins « lécheurs » et des 6 bovins « non lécheurs » pendant une durée de 28 jours, suite à une administration unique d'ivermectine pour-on à la dose de 500µg/kg de poids vif d'après Laffont *et al.* (2001).....p 41

Figure 16a et 16b : Clairance fécale de l'ivermectine les 4^{ème}, 7^{ème} et 14^{ème} jours suivant l'administration IV d'ivermectine à la dose de 200 µg/kg de poids vif et l'administration pour-on d'ivermectine à la dose de 500 µg/kg de poids vif d'après Laffont *et al.* (2001) chez des bovins « lécheurs » et « non lécheurs ».....p 42

Figure 17 : Modèle du devenir de l'ivermectine après administration IV et pour-on chez une paire de bovins jumeaux monozygotes lécheurs et non lécheurs.....p 46

Figure 18 : Profil des concentrations plasmatiques moyennes des trois endectocides au cours du temps chez les quatre paires de vaches jumelles après leur administration simultanée par voie intraveineuse.....p 63

Figure 19 : Profils des concentrations plasmatiques individuelles de doramectine, ivermectine, moxidectine chez les huit bovins de l'étude.....p 66

Figure 20: Profils d'élimination fécale au cours du temps de doramectine, ivermectine, et moxidectine chez les huit vaches de l'étude.....p 67

Figure 21: Exposition systémique de chacun des 8 bovins à la doramectine, l'ivermectine et la moxidectine, chaque endectocide étant administré en pour-on (500µg/kg) sur deux vaches.....p 68

Figure 22: Excrétion fécale de doramectine, ivermectine et moxidectine des huit vaches, chaque endectocide étant administré en pour-on (500µg/kg) sur deux vaches.....p 69

Figure 23: Moyenne des C_{max} et des T_{max} plasmatiques de doramectine, ivermectine et moxidectine des huit bovins après administration pour-on.....p 70

TABLEAUX

Tableau 1 : Liste des avermectines et caractéristiques chez les bovins.....p 14

Tableau 2 : Comparaison de la biodisponibilité plasmatique et tissulaire de la moxidectine après administration pour-on (500ug/kg) et sous-cutanée (200ug/kg) chez des veaux d'après Sallovitz *et al.* (2003).....p 16

Tableau 3 : Paramètres cinétiques d'ivermectine et de doramectine après administration sous-cutanée (200 µg/kg) et pour-on (500 µg/kg) d'après Toutain *et al.* (1997) et Gayraud *et al.* (1999).....p 17

Tableau 4 : Paramètres pharmacocinétiques de l'ivermectine, doramectine et moxidectine après administration SC (200 µg/kg) à des bovins d'après Lanusse *et al.* (1997).....p 21

Tableau 5 : Paramètres pharmacocinétiques de l'ivermectine suite à une administration à 6 bovins « lécheurs » et à leur 6 jumeaux homozygotes « non lécheurs » d'après Laffont *et al.* (2001).....p 39

Tableau 6 : Simulation d'une contamination de bovins non traités qui lècheraient des bovins traités avec un pour-on d'ivermectine d'après Laffont *et al.* (2003).....p 47

Tableau 7 : Répartition des trois avermectines sur les paires de vaches jumellesp 57

Tableau 8 : Paramètres pharmacocinétiques de doramectine, ivermectine et moxidectine à la suite de l'administration simultanée des trois par voie intraveineusep 64

Tableau 9 : Quantité d'endectocides (µg/kg) ingérés par allo-grooming par les six bovins « non traités ».....p 71

INTRODUCTION

La lutte antiparasitaire est un élément incontournable dans la gestion des élevages d'animaux de rente. Différentes familles de molécules sont actuellement sur le marché vétérinaire, la plus répandue actuellement chez les bovins est celle des avermectines (doramectine, éprinomectine, ivermectine, moxidectine).

Ce succès tient de leur efficacité sur un large spectre de parasites internes et externes (endectocides), de leur innocuité et de leur facilité d'emploi. En effet les avermectines sont disponibles en formulation pour-on (dépôt d'une solution de principe actif sur la ligne du dos) ce qui simplifie le travail des éleveurs. Ce type de formulation déjà employé pour d'autres familles (benzimidazoles) fit son apparition chez les avermectines en 1996 (ivermectine) et a depuis largement concurrencé la formulation injectable équivalente d'un point de vue thérapeutique.

Cependant l'engouement envers les pour-on a malheureusement conduit à une lutte antiparasitaire systématique et moins raisonnée. Ainsi des cas d'espèces d'helminthes résistantes commencent à être de plus en plus décrites dans la littérature d'où la nécessité d'utiliser ces produits dans des conditions optimales afin de préserver leur efficacité.

Des études récemment menées ont démontré qu'un bovin pouvait en se léchant absorber une grande majorité de la dose pour-on d'ivermectine déposée sur son dos. Cette contamination orale a engendré une forte augmentation de l'excrétion fécale d'ivermectine sous forme active laissant en suspend de possibles répercussions sur l'écosystème bousier.

Dans ce contexte, nous avons voulu démontrer que le léchage pouvait être à l'origine d'un transfert d'endectocides entre bovins au pâturage et évaluer son importance et d'éventuelles répercussions.

PREMIERE PARTIE :
GENERALITES SUR LES AVERMECTINES

1. Historique et importance :

La famille des avermectines regroupe plusieurs molécules appelées lactones macrocycliques, dérivées d'une structure de 16 cycles carbonés dit cycle macrolide. Quatre d'entre elles sont utilisées chez les bovins: l'ivermectine, la doramectine, la moxidectine et l'éprinomectine.

La première molécule commercialisée en médecine vétérinaire fut l'ivermectine en 1981 qui entraîna à l'époque une révolution thérapeutique dans la lutte anti-parasitaire. En effet, l'ivermectine fit naître le concept d'endectocide en agissant sur les parasites internes et externes. Son large spectre d'action, sa facilité d'administration (SC, pour-on), sa rémanence et son indication chez de nombreuses espèces (ovins, bovins, caprins, porcins, équins, canins) ont participé à son succès. Ainsi cinq ans après sa mise sur le marché vétérinaire, l'ivermectine occupait 16% des ventes d'anti-parasitaires dans le monde (Bloomfield, 1988), et en 1990 le nombre de bovins traités était estimé à plus de 800 millions.

Dix ans plus tard la moxidectine fit son entrée sur le marché vétérinaire, elle fut commercialisée dans de nombreux pays et est utilisée chez les bovins (SC, pour-on), ovins/caprins (SC, VO), équins (VO). Une AMM a été obtenue récemment pour les espèces canine et féline (Advocate® spot-on).

La doramectine fut commercialisée pour la première fois en 1993 au Brésil et en Afrique du sud, elle s'utilise chez les bovins, les ovins et les porcins.

Le principal inconvénient de cette famille est sa contre-indication chez les vaches laitières. Cet ennui majeur fut contourné par l'arrivée sur le marché de l'éprinomectine (Eprinex® pour-on) en 1997.

La remarquable activité et sécurité des avermectines en ont fait des molécules clés chez l'Homme (indication de l'ivermectine pour le traitement de l'onchocercose) et l'animal. Depuis leur découverte, de nombreuses études ont été menées afin d'améliorer l'utilisation de cette famille de molécule et de conserver intact le bénéfice d'un tel outil de lutte antiparasitaire.

2. Structures chimiques et synthèse :

Les lactones macrocycliques se divisent en deux familles: celle des avermectines et celle des milbémécines. Cette distinction est purement structurale et se base sur la présence ou non d'un groupement disaccharide sur le carbone C₁₃ du cycle macrolide. Les milbémécines sont surnommées « avermectines déglycosylées » ou « aglycones des avermectines » car elles ne possèdent pas de substituant en C₁₃. Par abus de langage nous considérons la moxidectine comme une avermectine.

La figure 1 présente les structures de l'ivermectine, la doramectine et la moxidectine.

ctins

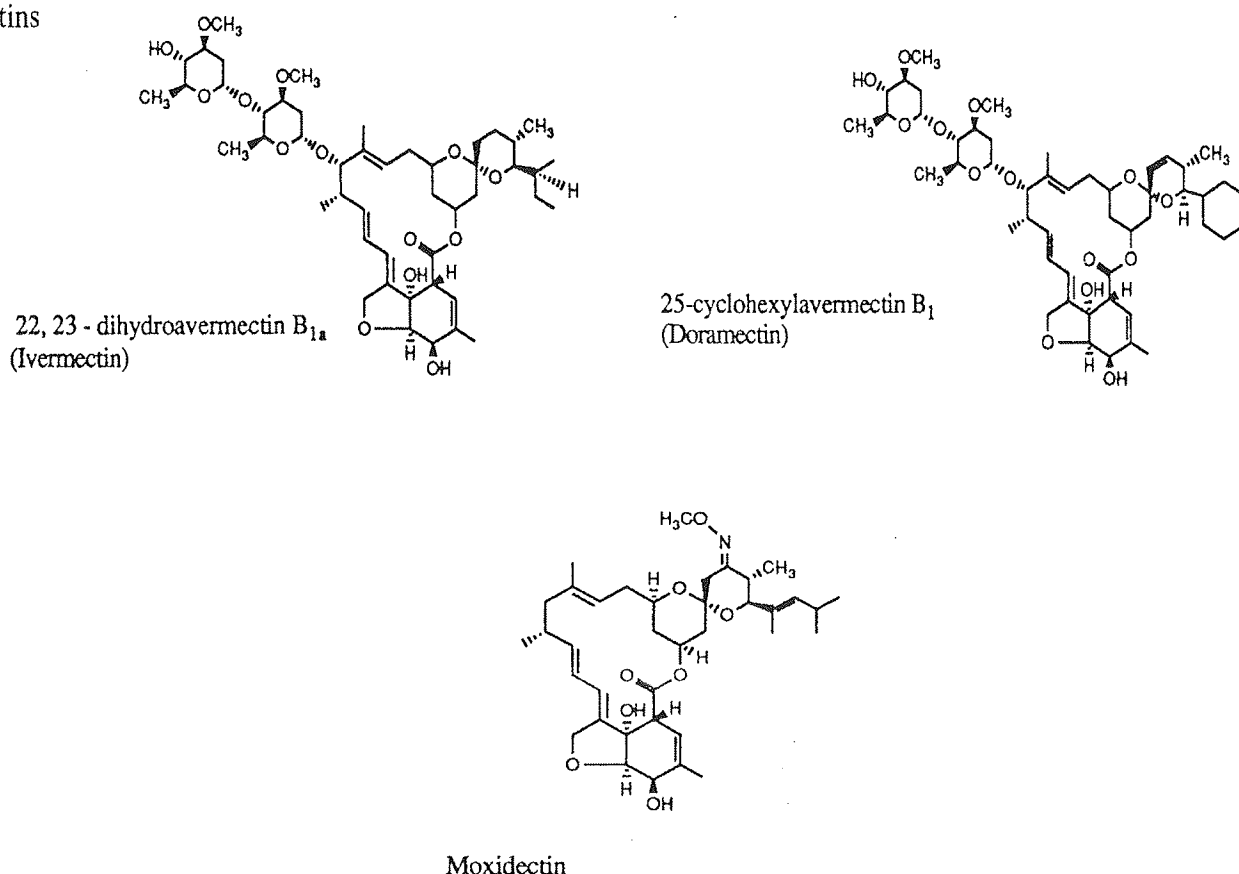


Figure 1 : Structures chimiques de l'ivermectine, la doramectine et la moxidectine.

Avermectines et milbémycines sont des produits de fermentation d'une même source bactérienne (*Streptinomyces*). La doramectine n'est obtenue qu'après mutation génétique de *Streptinomyces avermitilis*.

La figure 2 présente la classification au sein des lactones macrocycliques.

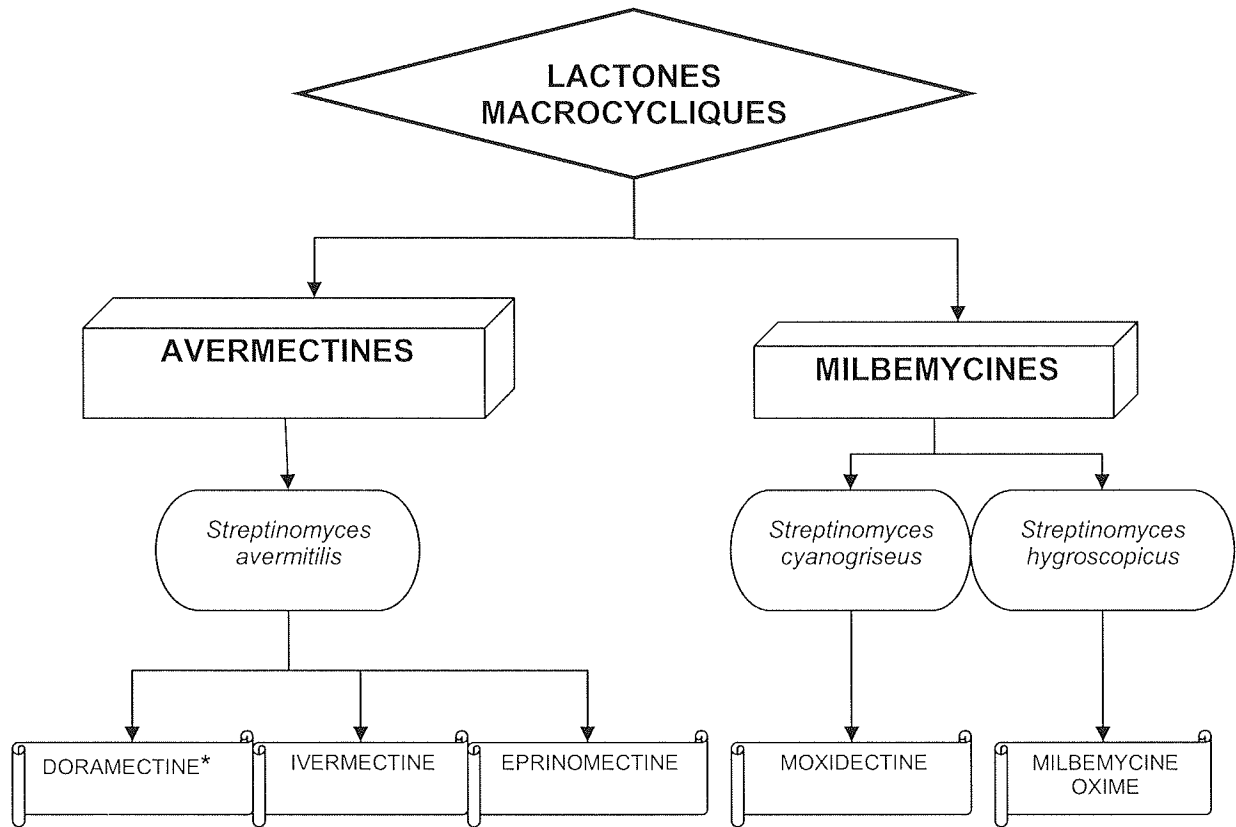


Figure 2: Diagramme relationnel entre les lactones macrocycliques d'après Alvinerie M..
* suite à une mutation génétique

L'ivermectine (H_2B_1) existe sous deux formes, différentes par la nature du radical porté par le C_{26} : une forme B_{1a} portant un groupement éthyl, et une forme B_{1b} portant un groupement méthyl. Lors de la synthèse d'ivermectine on obtient un mélange de 80% de forme H_2B_{1a} et de 20% de forme H_2B_{1b} . Ces deux formes présentent une activité identique et sont difficiles à séparer, le mélange des deux est alors qualifié d'ivermectine.

Les avermectines et milbémycines présentent des propriétés physico-chimiques semblables à savoir un poids moléculaire élevé, une bonne solubilité dans les solvants organiques et un caractère lipophile marqué. Leur dosage s'effectue en

utilisant une technique HPLC (Hight Performance Liquid Chromatography) (Alvinerie et al, 1987).

3. Spectre d'action :

Un des points forts des avermectines est leur large spectre d'action : insectes, acariens, nématodes (formes matures et immatures, larves en hypobiose).

3.1. Endoparasites :

L'administration d'ivermectine, de doramectine et de moxidectine par voie sous cutanée (200µg/kg) ou application topique (500µg/kg) permet de lutter efficacement contre des populations de nématodes :

- gastro-intestinaux (caillette, intestins grêle, gros intestin) :

Bunostomum phlebotomum, *Haemonchus placei*, *Mecistocirrus digitatus*, *Ostertagia ostertagi*, *O. lyrata*, *Cooperia spp*, *Nematodirus helvetianus*, *N. spathiger*, *Strongyloides papillosus*, *Toxocara vitulorum*, *Trychostrongylus axei*, *T. colubriformis*

- pulmonaires : *Dictyocaulus viviparus*

- cutanés : *Parafilaria bovicola*

- oculaires : *Thelezia spp*

Aux doses utilisées les trois molécules éradiquent efficacement les populations d'helminthes les moins sensibles qui montrent des résistances aux benzimidazoles.

3.2. Ectoparasites :

Les précédentes doses permettent une activité satisfaisante contre certains insectes et acariens. Par rapport à la voie sous-cutanée, la formulation pour-on permet d'éradiquer des poux broyeurs et certaines gales.

- Larves de mouches: *Hypoderma bovis*, *H. lineatum*,
- Poux piqueurs: *Haematopinus eurysternus*, *Linognathus vituli*, *Solenopotes capillatus*
- Poux broyeurs (pour-on): *Damalinia bovis*
- Gales: *Psoroptes ovis*, *Sarcoptes scabiei*, *Chorioptes bovis* (pour-on)

Les avermectines restent inefficaces contre les cestodes, trématodes et sont limitées dans la lutte contre les tiques.

4. Galénique :

L'ivermectine, la doramectine et la moxidectine sont formulées sous forme injectable et application topique chez les bovins. Les posologies sont identiques entre les trois molécules pour la voie sous cutanée (200µg/kg) et pour-on (500µg/kg). Cependant les excipients utilisés diffèrent selon les molécules.

La formulation orale sous forme de bolus fut retirée du marché en raison d'un important rejet de résidus dans les fèces et de trop lourdes conséquences environnementales.

L'avantage de l'administration sous cutanée est la précision de la dose administrée, la rémanence sera variable selon la molécule employée (II.2)

La formulation de l'ivermectine en pour-on est apparue en 1988 mais ce type de galénique était déjà introduit sur le marché quelques années auparavant avec une autre molécule antiparasitaire: le lévamisole (Levisole®). (Wolstenholme, 2004).

Le grand avantage du pour-on réside dans sa facilité d'emploi car la contention du bovin est minime voire absente ce qui offre la possibilité de déparasiter les cheptels au pâturage.

5. Mode d'action :

Chez les parasites, les avermectines agissent par fixation sur les canaux chlore au niveau de sites de liaison spécifiques avec une affinité très forte pour les canaux glutamates dépendants et à un degré moindre pour les canaux GABA-dépendants. Cela entraîne une augmentation de la perméabilité membranaire aux ions chlorures d'où une hyperpolarisation des fibres musculaires ou du tissu nerveux conduisant à la paralysie du parasite.

Bien qu'il soit impossible d'attribuer un mode d'action unique à toutes les avermectines, il existe probablement un mécanisme commun à toute la famille.

Le tableau 1 récapitule pour chaque avermectine les voies d'administration possibles, les excipients utilisés et les délais d'attente.

	Principe actif	Voie d'administration	Nature de l'excipient	Délai d'attente
AVERMECTINES	Ivermectine	Injectable	mixte	Lait interdit* V=28j en SC V= 28j en pour-on
	Doramectine		huileux	Lait interdit* V=42j en SC V= 35j en pour-on
	Moxidectine		aqueux	Lait interdit* V=35j en SC V=14j en pour-on
	Eprinomectine	Pour-on	huileux	Lait=0 Viande=28j

Tableau 1 : Liste des avermectines et caractéristiques chez les bovins.

V=viande, SC=sous-cutanée,*interdiction de traiter les vaches dont le lait est destiné à la consommation humaine.

DEUXIEME PARTIE :
PHARMACOCINETIQUE COMPAREE
DES AVERMECTINES

Les avermectines sont des molécules à caractère lipophile marqué à l'origine de leur important volume de distribution et accumulation dans le tissu adipeux. Elles sont métabolisées par le foie où elles subissent un cycle entérohépatique puis sont éliminées principalement dans les fèces dans lesquelles les molécules se retrouvent de manière importante sous forme active.

1. Comparaison SC / Pour-on :

De nombreuses études ont évalué les paramètres et profils pharmacocinétiques des lactones macrocycliques administrées par voie sous cutanée et pour-on chez les bovins. Un nombre plus restreint a comparé ces profils en fonction de la voie d'administration.

Nous évaluerons l'influence de la voie d'administration des endectocides sur leur comportement cinétique en confrontant les données de ces différentes études.

Les biodisponibilités plasmatiques et tissulaires de la moxidectine après injection sous cutanée (Lifschitz *et al.*, 1999) et après traitement pour-on (Sallovitz *et al.*, 2003) sont comparées dans le tableau 2.

Tissus	Disponibilité de la Moxidectine (AUC totale ng.j/mL)		
	Pour-on*	Sous-cutanée**	Ratio pour-on/sc
Plasma	105	397	0.26
Muqueuse abomasale	269	927	0.29
Poumons	115	745	0.15
Peau	1224	950	1.29
Hypoderme	285	152	1.88

* Résultats de Sallovitz *et al* (2003)

** Résultats de Lifschitz *et al* (1999). AUC corrigées par la dose administrée

Tableau 2 : Comparaison de la biodisponibilité plasmatique et tissulaire de la moxidectine après administration pour-on (500ug/kg) et sous-cutanée (200ug/kg) chez des veaux. (Sallovitz *et al*, 2003)

Cette comparaison du comportement cinétique de la moxidectine fait ressortir une biodisponibilité plasmatique et tissulaire nettement plus élevée après injection sous cutanée excepté pour le tissu cutané (peau) et sous-cutané (hypoderme). L'importante quantité de moxidectine retrouvée dans la peau après application pour on s'explique par le dépôt de cette molécule très lipophile sur les lipides naturellement présents dans la peau (adipocytes, sécrétions sébacées). Elle sera ensuite lentement relarguée de la peau vers la circulation sanguine puis distribuée et stockée dans d'autres tissus adipeux.

Les données pharmacocinétiques de la doramectine et de l'ivermectine administrées par voie sous-cutanée (Toutain *et al.*, 1997) et en formulation pour-on (Gayrard *et al.*, 1999) sont résumées dans le tableau 3.

	IVERMECTINE		DORAMECTINE	
	SC	Pour-on	SC	Pour-on
AUC (ng.j/mL)	361 ± 17.0	122 ± 42.7	511 ± 16.0	180 ± 39.9
Cmax (ng/mL)	32 ± 2.5	12.2 ± 6.0	32.6 ± 1.5	12.2 ± 4.8
Tmax (j)	3.9 ± 0.3	3.4 ± 0.8	5.31 ± 0.3	4.3 ± 1.6
MRT (j)	9.1 ± 0.5	12.2 ± 6.0	11.8 ± 0.5	8.4 ± 1.5

Tableau 3: Paramètres cinétiques (moyenne±SD) de l'ivermectine et de la doramectine après administration sous-cutanée (200 µg/kg) (Toutain, 1997) et pour-on (500 µg/kg) (Gayrard, 1999)

La **biodisponibilité plasmatique** de l'ivermectine et de la doramectine après une injection sous cutanée de 200 µg/kg est environ trois fois plus grande que celle observée après un traitement pour on à la dose de 500 µg/kg.

Les biodisponibilités relatives des formulations pour on par rapport aux formulations sous cutanées n'excède alors pas 15%.

Cette apparente faible biodisponibilité plasmatique de la voie pour-on par rapport à la voie sous-cutanée serait attribuée à des interactions entre la peau et le topique. En effet, ces molécules lipophiles se retrouveraient piégées dans les différentes couches cutanées et sous-cutanées et seraient alors très lentement libérées dans la circulation sanguine sur une longue période.

Quelque soit la voie utilisée, le pic de concentration plasmatique est atteint dans les trois jours suivant l'administration d'ivermectine et dans les 4-5 jours suivant l'administration de doramectine.

A l'inverse les **concentrations maximales** (Cmax) sont homogènes entre les deux molécules mais leurs valeurs sont nettement influencées par la voie d'administration. En effet, les concentrations maximales obtenues sont environ 2.5 fois plus élevées après injection sous-cutanée qu'après application topique.

Quelque soit la molécule et la voie d'administration **le temps de demi-vie de la phase terminale** a été supérieur à celui rapporté après administration IV, soit 2,8 jours pour l'ivermectine (Wilkinson *et al.*, 1985) et 3,7 jours pour la doramectine (Goudie *et al.*, 1993).

Cette différence indiquait que le processus d'absorption était le facteur limitant dans la cinétique des formulations sous-cutanées et pour-on.

En conséquence la demi-vie de la phase terminale ne représentait pas la demi-vie d'élimination mais plutôt la demi-vie d'absorption des deux molécules.

Les temps de demi-vie d'absorption de l'ivermectine et de la doramectine après injection sous-cutanée étaient respectivement de 4,3 et 5,4 jours (Toutain *et al.*, 1997) contre 5,3 et 9,8 jours après application pour-on (Gayrard *et al.*, 1999).

Il est alors fort possible que le processus d'absorption du topique se poursuive après la fin de la durée de l'expérience mais à une vitesse plus lente.

Ainsi les formulations pour-on auraient une durée d'action plus longue que les formulations sous cutanées sur les espèces parasites les plus sensibles mais une durée d'action plus courte sur les espèces les moins sensibles (Gayrard *et al.*, 1999).

2. Comparaison des avermectines:

2.1. Les avermectines et leurs solvants:

La formulation joue un rôle déterminant dans le profil pharmacocinétique des endectocides. Le caractère lipophile est une composante majeure de leur rémanence.

Les effets de la formulation sur la pharmacocinétique et/ou l'efficacité des avermectines ont fait l'objet d'études basées sur la comparaison d'excipient aqueux et non aqueux dans la cinétique de l'ivermectine (Lo *et al.*, 1985) et de la doramectine (Wicks *et al.*, 1993).

En 1985, Lo *et al.* administrèrent par voie sous-cutanée de l'ivermectine formulée en solution aqueuse et non aqueuse (40% propylène glycol et 60% glycérol) puis comparèrent la pharmacocinétique de ces deux formulations.

Les auteurs ont mis en évidence une biodisponibilité supérieure et un pic de concentration plus élevé avec la solution aqueuse.

La demi-vie plasmatique était nettement plus longue avec la formulation non aqueuse soit 8 à 13 jours contre 2 jours pour la formulation aqueuse. Ce phénomène s'expliquait par une vitesse d'absorption beaucoup plus lente avec la formulation non aqueuse.

En 1993, Wicks *et al.* a étudié la solubilité des avermectines dans des huiles par rapport à des solvants organiques afin de pouvoir développer un excipient adéquat pour la doramectine. Il compara alors le comportement de la doramectine (administrée en SC) formulée en solution aqueuse avec trois types de formulations huileuses.

Toutes les formulations huileuses ont conduit à des pics de concentrations inférieurs et plus tardifs que la formulation aqueuse mais ont révélé en contre partie des niveaux de concentrations plasmatiques qui persistent plus longtemps. Ici encore, la lenteur du processus d'absorption à partir du site d'injection fut en partie responsable de la persistance des formulations huileuses.

Le plus faible pic de concentration atteint avec les formulations non aqueuses n'affectait en rien l'efficacité de la doramectine contre *Cooperia oncophora* qui se trouve être l'une des espèces de nématode la plus réfractaire à l'ivermectine.

Aussi, après comparaison de deux études, la doramectine véhiculée dans un solvant huileux à la dose de 200 µg/kg (Lo *et al*, 1985) apparaissait plus efficace que formulée en milieu aqueux à la dose de 400 µg/kg (Goudie *et al.*, 1993) sur *Cooperia oncophora*.

2.2. Comparaison moxidectine / ivermectine/ doramectine

Il a été démontré dans la partie précédente que les biodisponibilités de l'ivermectine et de la doramectine sont profondément affectées par la formulation employée à savoir la nature du solvant qui les véhicule.

D'une manière générale, les formulations non aqueuses engendrent un temps de demi-vie d'absorption supérieur à celui des formulations aqueuses à partir du site d'injection sous-cutanée ou d'application du pour-on. Cette lenteur d'absorption occasionne un temps de demi-vie plasmatique lui aussi supérieur d'où une plus grande rémanence des formulations non aqueuses dans l'organisme.

Les lactones macrocycliques sont de grosses molécules lipophiles relativement insolubles dans l'eau.

La moxidectine se distingue par l'absence de groupement disaccharide sur le cycle macrolide engendrant une solubilité dans l'eau (4.3mg/L) nettement supérieure à celle de l'ivermectine et de la doramectine (0.006-0.009mg/L).

Cette différence physico-chimique explique la commercialisation de la moxidectine dans un solvant aqueux.

Ivomec® (Ivermectine) = solvant mixte: 40% formaldéhyde/ 60% Glycérol

Dectomax® (Doramectine)=solvant huileux: 90% huile de sésame/ 10% Oléate d'éthyl

Cydectine® (Moxidectine) = solvant aqueux

Cette distinction de formulation explique les différences des profils et paramètres pharmacocinétiques entre la moxidectine et les deux autres avermectines observées dans la figure 3 et le tableau 4 (Lanusse *et al.*, 1997).

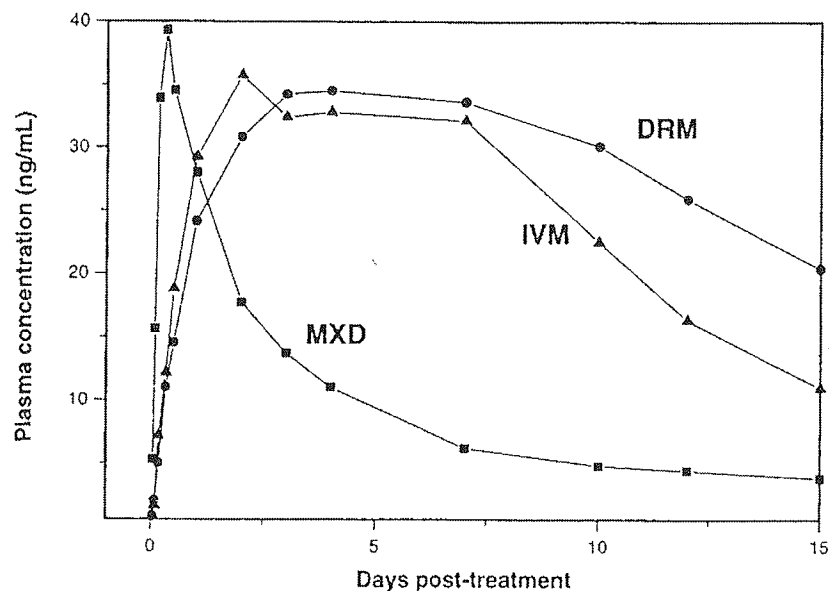


Figure 3: Concentrations plasmatiques moyennes (n=4) d'ivermectine (IVM), moxidectine (MOX) et doramectine (DRM) obtenues durant les 15 jours après injection sous-cutanée (200 µg/kg) sur des bovins d'après Lanusse *et al.* (1997)

Voie SC	T _{1/2} (j)	C max (ng/mL)	T max (j)	AUC (ng.j/mL)
Ivermectine	39.2 ± 22.3	42.8 ± 3.83	4 ± 0.94	459 ± 47.4
Doramectine	56.4 ± 18.2	37.5 ± 3.89	6 ± 1.35	627 ± 31.5
Moxidectine	1.32 ± 0.36	39.4 ± 3.4	0.32 ± 0.0	217 ± 15.6

Tableau 4: Paramètres pharmacocinétiques de l'ivermectine, doramectine et moxidectine après administration SC (200µg/kg) à des bovins d'après Lanusse *et al.* (1997)

L'absorption de la moxidectine à partir du site d'injection était significativement plus rapide que celle de l'ivermectine et de la doramectine. (Lanusse *et al*, 1997). La rapidité d'absorption de la moxidectine corrélée à un pic de concentration précoce (0.32h) par rapport à celui des deux autres avermectines a été la conséquence directe d'une formulation aqueuse.

Inversement, la faible solubilité de l'ivermectine et de la doramectine dans l'eau associée à leur formulation dans des solvants mixtes ou huileux ont favorisé une plus lente absorption à partir du site d'injection.

Cependant, afin d'interpréter les différences de profils plasmatiques entre deux molécules il faut prendre en compte les différences de clairance entre ces deux molécules.

2.3. Comparaison ivermectine / doramectine :

2.3.1. Profils plasmatiques :

Si les différences de solubilité et de formulation sont responsables du comportement cinétique singulier de la moxidectine, reste alors à expliquer les différences pharmacocinétiques rapportées dans diverses études entre l'ivermectine et la doramectine après administration sous-cutanée et pour-on.

L'exposition plasmatique (AUC) de la doramectine s'est révélée supérieure à celle de l'ivermectine après injection intraveineuse (Goudie, 1993), sous-cutanée (Toutain 1997, Lanusse 1997) et application pour-on (Gayrard, 1999).

En effet comme le montrent les graphes 4, 5 et 6, la concentration plasmatique de la doramectine a diminué plus lentement que celle de l'ivermectine au cours du temps.

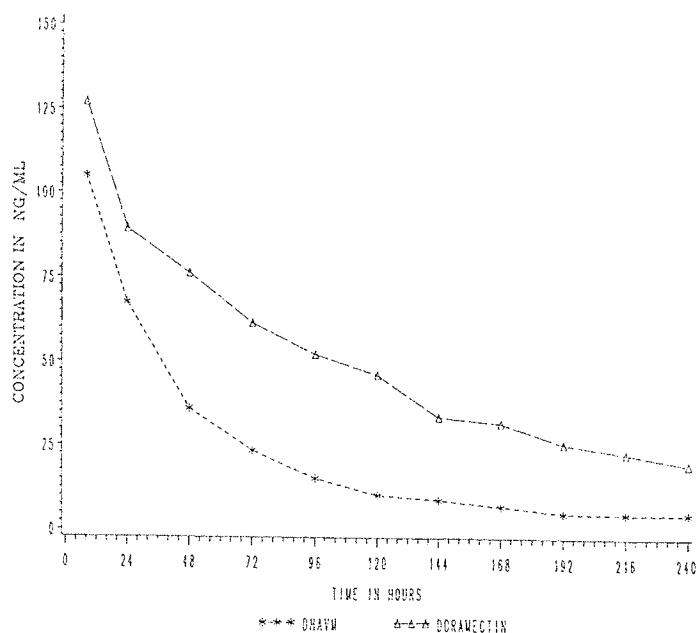


Figure 4: Concentrations plasmatiques de doramectine (Δ) et DHAVM (Dihydroavermectine)(*) formulées en milieu aqueux chez des veaux suite à une administration **intraveineuse** à la posologie de 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ d'après Goudie *et al.* (1993).

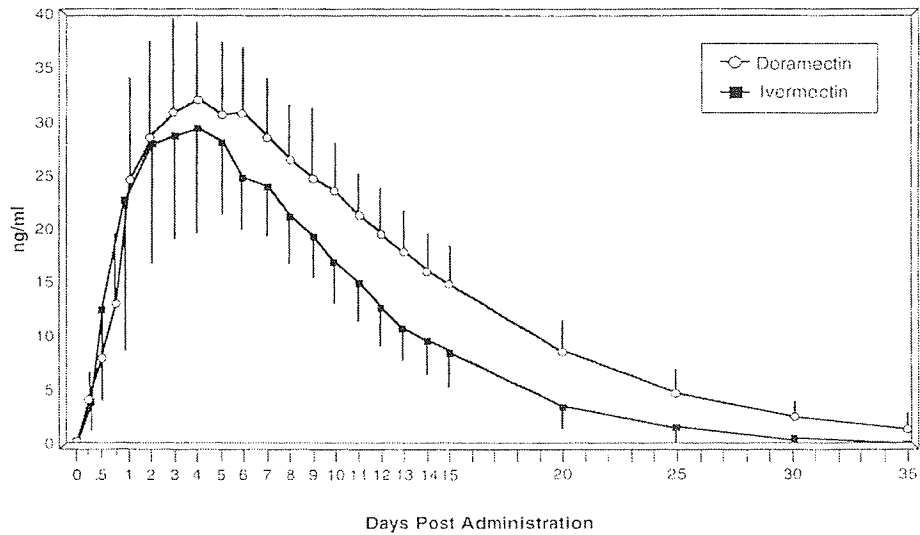


Figure 5: Concentrations plasmatiques moyennes de doramectine et ivermectine après administration sous-cutanée (200 µg/kg) d'après Toutain *et al.*, (1997).

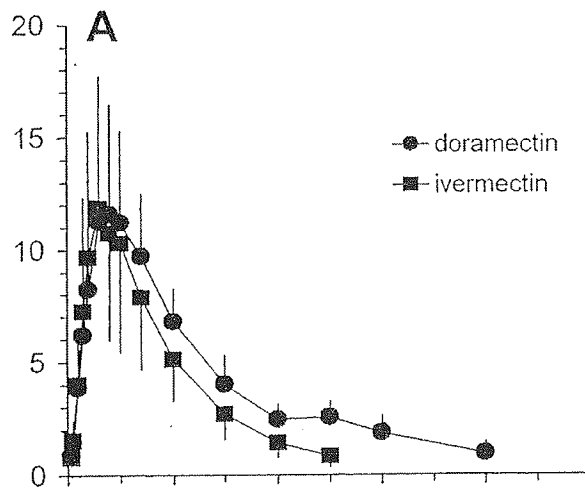


Figure 6: Comparaison des concentrations plasmatiques d'ivermectine et doramectine pendant une période de 50 jours suivant l'administration de dose pour-on de 500 µg/kg de poids vif. Chaque point de cinétique représente la moyenne ± SD obtenue chez les 6 bovins de chaque groupe d'après Gayraud *et al.* (1999).

Deux raisons principales sont retenues afin d'expliquer cette exposition supérieure:

- une clairance totale plasmatique de la doramectine inférieure à celle de l'ivermectine (Goudie, 1993) d'où son élimination plus lente.
- une meilleure biodisponibilité plasmatique de la doramectine administrée par voie sous-cutanée et/ou pour-on.

Comme nous l'avons abordé précédemment, le processus d'absorption semble être le facteur limitant de la cinétique des avermectines lors d'une administration sous- cutanée et topique. Ce processus serait alors plus prononcé avec la doramectine qu'avec l'ivermectine. Ainsi la lenteur d'absorption liée à une formulation huileuse de la doramectine serait à l'origine de sa plus longue persistance dans la circulation par rapport à l'ivermectine formulée en milieux non aqueux.

Toutefois ces différences pharmacocinétiques plasmatiques ne suffisent pas à apprécier l'efficacité et la protection contre les réinfections.

En effet, deux points sont à prendre en considération avant de vouloir comparer l'efficacité des endectocides.

Premièrement, puisque tous les parasites ne sont pas hématophages, il est nécessaire d'estimer la distribution des endectocides dans les milieux biologiques où les parasites sont susceptibles de se nourrir (lymphe, sécrétions de la peau, sécrétion de la caillette, bile...) avant d'établir un lien entre concentrations plasmatiques et efficacité.

Deuxièmement, il n'est pas clairement établi si le niveau d'efficacité dépend plutôt du niveau de concentration ou bien plutôt de la persistance de l'endectocide au contact du parasite.

2.3.2. Distribution tissulaire:

Les concentrations retrouvées dans les tissus dépendent de la capacité de l'endectocide à traverser l'endothélium capillaire puis à diffuser au travers des membranes cellulaires grâce à son caractère lipophile.

L'action d'un principe actif s'exerce dans les tissus cibles et son efficacité dépend alors de la concentration et du temps passé in situ.

Les avermectines agissent sur un large spectre de parasites qui se logent et se développent au sein de tissus très variés (peau, tube digestif, poumons).

Les études sur la distribution tissulaire de la moxidectine (Sallovitz *et al.*, 2003), de l'ivermectine et la doramectine (Lifschitz *et al.*, 2000), ont pour but d'évaluer la corrélation entre les concentrations plasmatiques et celles atteintes dans les tissus cibles afin d'en prévoir les effets.

Lifschitz *et al.* (2000) comparèrent la distribution de l'ivermectine et de la doramectine dans les différents tissus où se localisent les parasites après une administration par voie sous-cutanée.

Deux bovins de groupe de traitement distincts étaient alors sacrifiés à un intervalle de temps régulier sur les 58 jours qui suivaient l'administration des deux endectocides. Des échantillons de sang, fluides gastro-intestinaux, muqueuses digestives, bile, fèces, poumons et peau furent prélevés et analysés.

Les figures 7a et 7b illustrent les résultats de cette expérience :

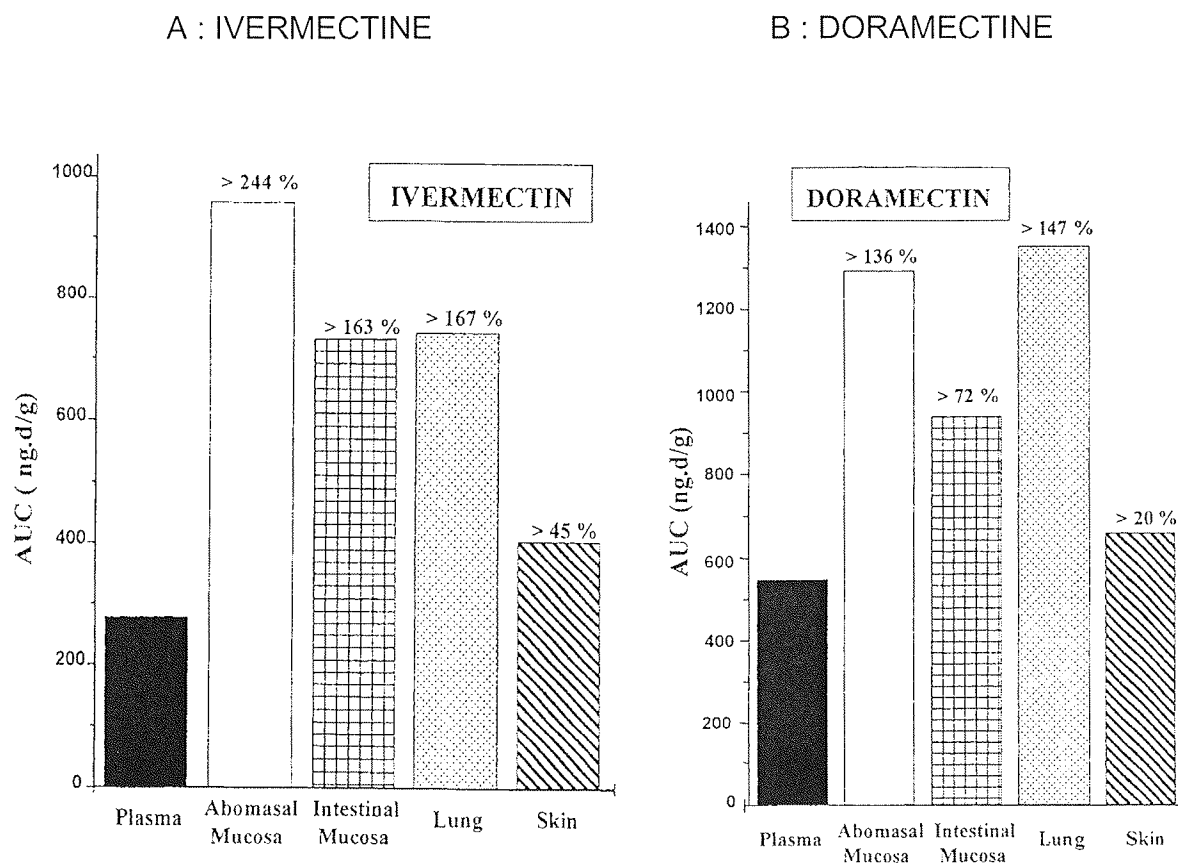


Figure 7a et 7b: Comparaison des aires sous la courbe de l'ivermectine (A) et de la doramectine (B) dans le plasma et les différents tissus cibles après une administration sous cutanée à des veaux (200 µg/kg). Les valeurs mentionnées au dessus de chaque histogramme indiquent le pourcentage de supériorité par rapport à l'AUC plasmatique d'après Lifschitz *et al* (2000)

Points communs :

Les deux molécules ont été détectées dans tous les tissus et fluides analysés pendant 48 jours. Au 58^{ème} jour l'ivermectine et la doramectine sont détectées dans la bile et les fèces uniquement.

Les plus fortes concentrations ont été mesurées dans la muqueuse abomasale (caillette) et le tissu pulmonaire.

La biodisponibilité tissulaire des deux avermectines était apparue toujours supérieure à leur biodisponibilité plasmatique. Le rapport des AUC tissulaire/plasmatique variait entre 1.45 et 3.44 pour l'ivermectine et entre 1.20 et 2.47 pour la doramectine.

Ces rapports confirmaient l'importante diffusion des deux avermectines vers les principaux tissus cibles.

Une forte corrélation apparaissait entre les concentrations plasmatiques et tissulaires pour les deux molécules (figures 8a et 8b). Des résultats similaires furent observés pour la moxidectine chez les bovins (Lifschitz *et al.*, 1999).

Les hauts coefficients de corrélation obtenus (entre 0.88 et 0.99) ont démontré le fort degré de liaison entre les concentrations plasmatiques et les concentrations tissulaires des avermectines. Cette relation conférait la possibilité d'établir des modèles prédictifs visant à connaître les concentrations atteintes dans les tissus simplement à partir de la concentration plasmatique.

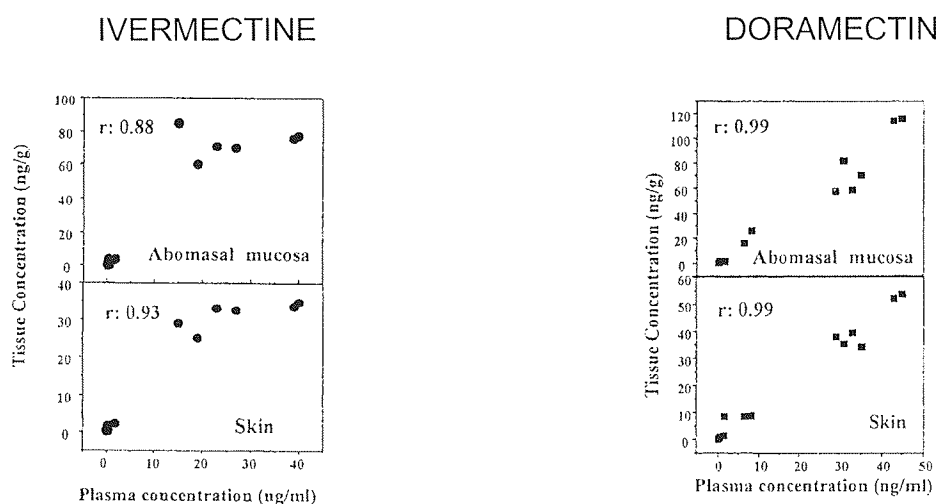


Figure 8a et 8b: Corrélations entre concentrations plasmatiques et tissulaires (muqueuses abomasale et peau) pour l'ivermectine et la doramectine après une administration sous-cutanée (200 $\mu\text{g}/\text{kg}$) d'après Lifschitz *et al.* (2000).

Différences :

L'ivermectine et la doramectine diffusent au sein des mêmes tissus mais ne présentent pas les mêmes paramètres cinétiques pour un même tissu cible donné. (Figure 9)

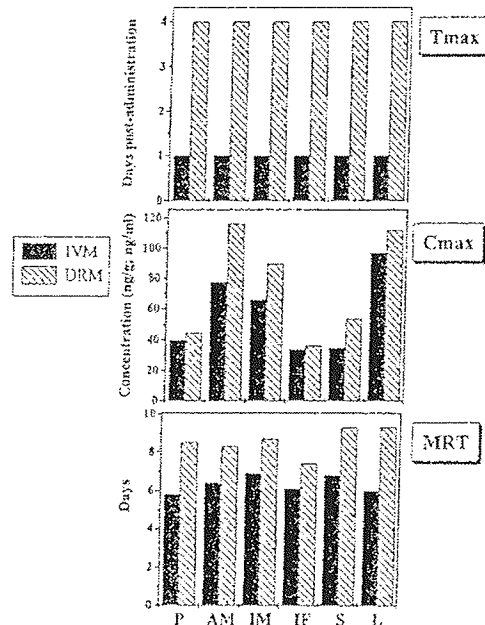


Figure 9: Comparaison des paramètres cinétiques d'ivermectine (IVM) et de doramectine (DRM) dans différents tissus suite à une injection sous-cutanée (200 µg/kg) à des bovins d'après Lifschitz *et al.*(2000).

P : plasma ; AM : muqueuse abomasale ; IM : muqueuse intestin grêle ; IF : fluides intestin grêle ; S : peau ; L : tissu pulmonaire.

Le pic de concentration de la doramectine (4j) était nettement retardé par rapport à celui de l'ivermectine (1j) au sein de tous les tissus prélevés.

En accord avec les études précédemment citées, la formulation huileuse de la doramectine responsable de son absorption tardive à partir du site d'injection sous-cutanée a alors occasionné un pic de concentration plasmatique et tissulaire différé.

La deuxième grande différence pharmacodynamique concernait la biodisponibilité et les temps moyens de résidence (MRT) au sein des tissus cibles.

La biodisponibilité de la doramectine a été supérieure à celle de l'ivermectine au sein de tous les tissus avec un ratio AUC doramectine/ AUC ivermectine qui variait de 1.29 (muqueuse intestinale) à 1.81 (poumon).

De plus le temps de résidence moyen de la doramectine apparut nettement plus long que celui de l'ivermectine dans les tissus cibles.

Ainsi la formulation huileuse du commerce associée à une plus faible clairance de la doramectine contribuerait à une rémanence (plasmatique et tissulaire) plus forte.

3. Influence de la race sur la cinétique des formulations pour-on (Sallovitz *et al.*, 2002):

Devant les nombreux facteurs (espèces, formulation, voie d'administration) pouvant affecter la biodisponibilité plasmatique des avermectines, Sallovitz *et al.* s'interrogèrent alors sur une possible influence de la race chez les bovins.

Pour cela il comparèrent la cinétique plasmatique de la moxidectine administrée en pour-on entre une race laitière (Holstein) et allaitante (Angus).

La figure 10 présente les profils plasmatiques de moxidectine suite à une administration pour-on chez ces deux races bovines.

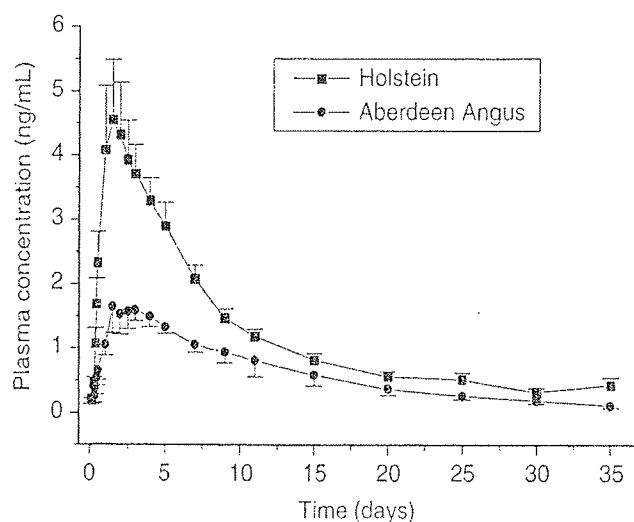


Figure 10: Comparaison des concentrations plasmatiques moyennes de moxidectine obtenues après administration topique (500 µg/kg) entre des veaux Angus et Holstein d'après Sallovitz *et al.* (2002).

Dans l'hypothèse que la clairance de la moxidectine soit du même ordre de grandeur dans les deux races choisies, cette étude révélait une biodisponibilité nettement plus faible, une absorption plus lente et un pic de concentration inférieure pour la race Angus.

Sallovitz *et al* évoquèrent une composition physiologique de la peau distincte entre ces deux races afin d'expliquer une telle différence de cinétique .

La densité des follicules pileux (et de ce fait des glandes sébacées qui synthétisent le film lipidique présent à la surface de la peau) faciliterait l'absorption transcutanée de formulation pour on chez les ovins et bovins (Baggot, 2001).

Les races allaitantes présentent en général un dépôt de gras plus important au sein du tissu hypodermique que les races laitières. Aussi la race Angus aurait-elle un réservoir lipidique et donc une possibilité de stockage de la moxidectine supérieure à l'origine d'un plus lent relargage dans la circulation sanguine.

Ainsi le degré de pilosité et la quantité de tissu graisseux sous-cutané pourraient expliquer les différences observées entre ces deux races. L'un influencerait l'absorption percutanée du topique et l'autre le passage du principe actif dans la circulation sanguine.

PARTIE III :
L'INTERACTION LECHAGE / FORMULATION
POUR-ON ET SES CONSEQUENCES

1. Rappel du comportement de léchage chez les bovins (Bralet D, 2002):

Le léchage chez le bovin est un acte habituel inclus dans un contexte comportemental beaucoup plus vaste: le grooming ou toilettage.

Huit schémas comportementaux ont pu être répertoriés au cours de ce toilettage dont la plupart n'incluaient pas le léchage (grattage, secouement, coup de pied, frottement...) (Simonsen, 1979). Deux schémas incorporaient une activité de léchage: le léchage individuel ou self-grooming et le léchage social ou allo-grooming

1.1. Le self-grooming :

Il concerne tout le corps du bovin hormis deux zones inaccessibles (tête et partie proximale du cou). Le dos et les flancs sont des zones préférentielles qui représentent 45% du self-grooming chez la vache laitière (Krohn, 1994).

Concernant cette même étude, chez des vaches élevées en stabulation libre, la durée d'une séquence du léchage du dos fut 3 à 4 fois plus longue que chez des vaches à l'attache mais la fréquence de l'activité de léchage y était inférieure.

Selon le même auteur le type de logement et le mode d'élevage chez la vache laitière avaient peu d'impact sur la durée moyenne accordée au self-grooming (hormis la zone dorsale) mais influençaient nettement sa nature. En effet chez les vaches logées en stabulation libre, la fréquence du léchage des zones postérieures (lombes, pis, membres postérieurs) représentait 14% du self-grooming contre 5 à 7% chez les vaches à l'attache.

1.2. L'allo-grooming :

Ce léchage social peut faire suite à une sollicitation provenant d'un autre bovin ou non. Après avoir dénombré tous les actes de léchage sur une période donnée, Sambras (1969) constata que 56% de ces léchages avaient lieu après sollicitation. Cette sollicitation serait effectuée plus souvent par des bovins à caractère dominant qui tireraient ainsi le bénéfice d'un nettoyage de zones inaccessibles et d'un effet apaisant.

1.2.1. Quantification :

En moyenne chez un bovin adulte le léchage d'un autre congénère survient 1 à 15 fois par jour (hors période nocturne) soit une durée totale de 1 à 1.5 minutes par jour.

Wood (1977), pendant cinq jours consécutifs et sur une durée de 12h, a collecté des données concernant le léchage de troupeaux d'individus monozygotes. Il rapporta le fait qu'une vache lèchait en moyenne deux fois plus sa jumelle qu'un autre bovin du troupeau.

De manière générale la familiarité sembla être un facteur prépondérant dans le choix des partenaires de léchage. Ainsi l'allo-grooming était plus fréquent entre des vaches élevées ensemble depuis leur naissance (Sato *et al.*, 1993).

Sato distinguait l'effet de la familiarité de celui de la parenté: il mit en évidence un effet de parenté alors que les vaches avaient été séparées de leur mère dès la naissance. Il supposait alors que la reconnaissance de la parenté pouvait donc se faire par d'autres facteurs que la familiarité.

1.2.2. Répartition des zones de léchage :

Sambraus (1969) en établissant la cartographie du corps d'un bovin (Figure 11) faisait ressortir des zones nettement privilégiées au cours du léchage social.

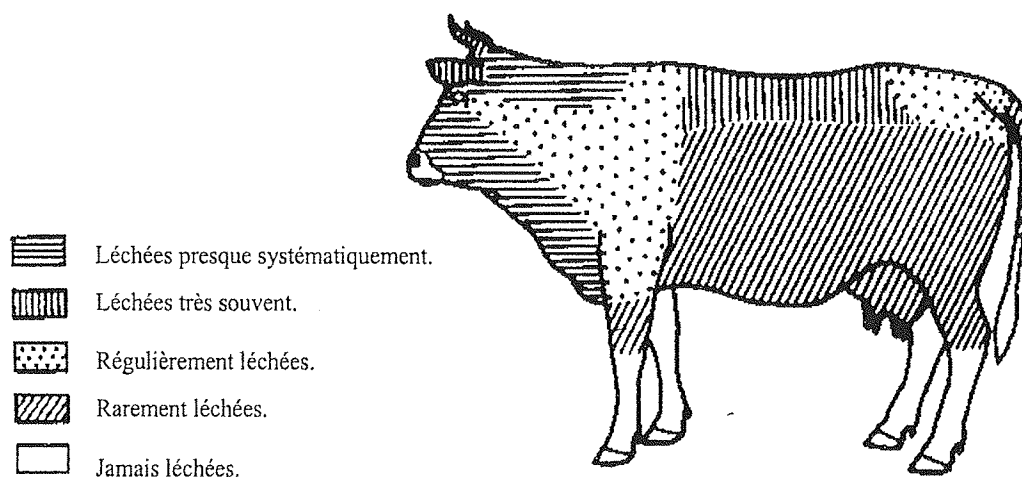


Figure 11: Fréquence avec laquelle les différentes régions du corps sont léchées lors du toilettage social d'après Sambraus (1969).

Ces zones étaient distinctes selon qu'il y ait eu sollicitation ou bien léchage spontané (Sato *et al*, 1991). Avec sollicitation le bovin serait léché préférentiellement au niveau de l'encolure et de la tête alors que sans sollicitation il serait préférentiellement léché au niveau de la croupe et du dos.

1.2.4. Facteurs environnementaux:

Sambaus (1969) a étudié l'influence de la conduite d'élevage et de l'alimentation sur le comportement de léchage. Il a pour cela dénombré les actes de léchage au cours d'une journée chez des bovins élevés en pâture sans distribution alimentaire (Figure 12a) et chez des bovins élevés en stabulation libre avec distribution bi journalière (figure 12b).

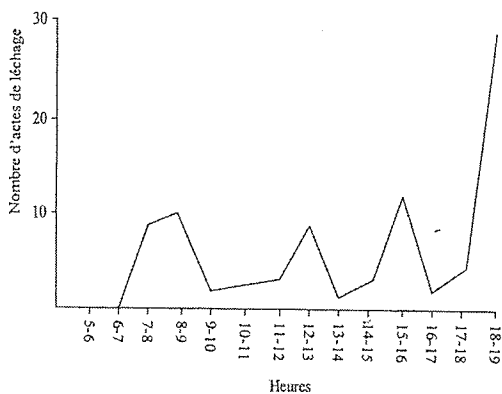


Figure 12a: Distribution des actes de léchage au cours de la journée sur des bovins au pâturage, sans distribution d'aliment. (Sambras, 1969)

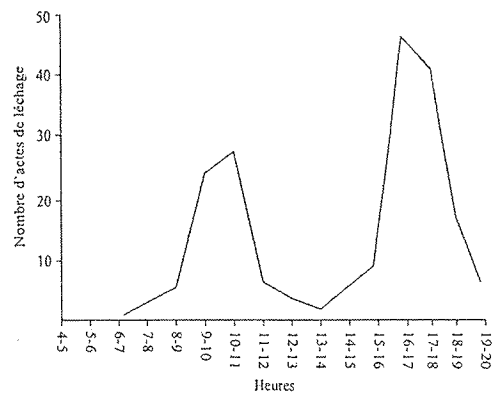


Figure 12b: Distribution des actes de léchage au cours de la journée sur des bovins logés en stabulation libre et nourris deux fois par jour (Sambras, 1969).

Quatre pics de léchage chez les bovins ont été observés au pâturage (Figure 12a) contre deux pics chez les bovins logés en stabulation libre qui succèdent respectivement les périodes de distribution d'aliments (Figure 12b).

Par cette étude Sambras faisait ressortir l'influence de l'environnement des bovins sur la fréquence des actes de léchage.

Le rythme de sortie au pâturage avait aussi influencé le comportement de léchage. En effet chez des vaches laitières logées dans une étable qui étaient libérées puis laissées au pré toute une journée, Sambras pu constater un pic de léchage dans les deux heures qui suivaient l'arrivée au pâturage (Figure 12c). Il n'a pas précisé si les vaches avaient été nourries avant la sortie de l'étable.

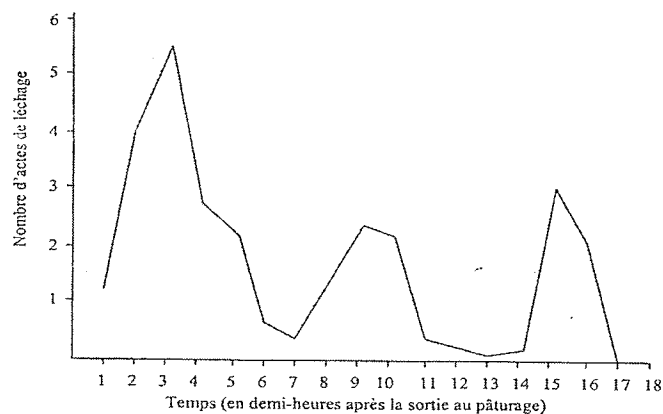


Figure 12c: Distribution des actes de léchage au cours de la journée avec des périodes limitées d'entrée au pâturage (Sambras, 1969).

Cette répartition des pics de léchage (Figure 12c) rejoignait celle de bovins laissés au pré en continu (Figure 12a).

Sambraus (1969) émit par ailleurs l'hypothèse que tout évènement perturbateur (traite, sortie au pâturage, introduction d'un nouvel animal...) favoriserait un renforcement du comportement de léchage. A savoir que la distribution d'aliment pouvait aussi être assimilée à un évènement perturbateur.

En conclusion le léchage reste un comportement physiologique imprévisible qui selon le même auteur fait partie d'un besoin naturel tout comme l'alimentation, le repos et participe à l'apaisement et à la cohésion d'un troupeau. Ce comportement ne peut alors être occulté dès que l'on évoque le sujet des formulations pour on.

2. Premières interrogations sur les pour-on:

En 1996 une étude publiée par Herd *et al* a comparé les concentrations plasmatiques et fécales d'ivermectine après administration pour on, sous-cutanée et bolus intra ruminal. Les bovins étaient élevés en stalles et répartis en quatre groupes avec trois groupes recevant chacun une formulation différente et un groupe servant de témoin.

Les figures 13a et 13b présentent l'évolution des concentrations plasmatiques et fécales d'ivermectine au cours du temps pour chaque groupe de traitement. Les résultats du lot témoin n'apparaissent pas en raison de l'absence d'ivermectine dans leur plasma et fèces.

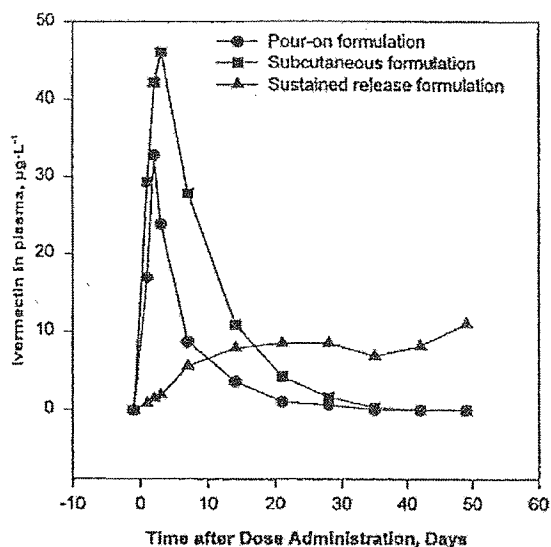


Figure 13 a

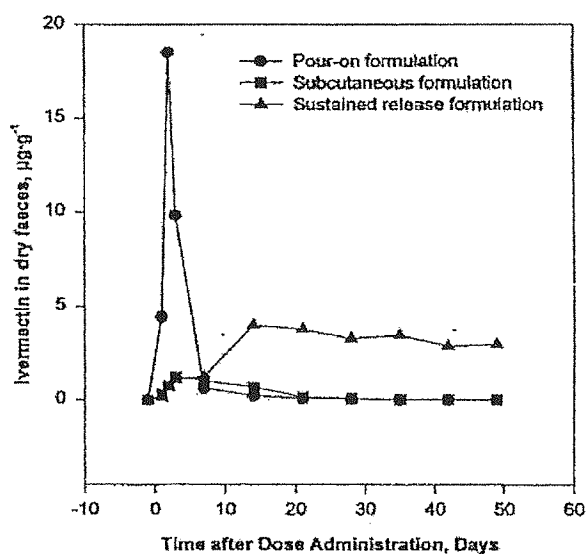


Figure 13 b

Figure 13 a : Cinétique plasmatique de l'ivermectine après injection sous cutanée (200µg/kg), application pour-on (500µg/kg) et administration d'un bolus relarguant 12.7mg/j pendant 135 jours, d'après Herd *et al.* (1996).

Figure 13 b : Cinétique fécale de l'ivermectine après injection sous cutanée (200µg/kg), application pour-on (500µg/kg) et administration d'un bolus relarguant 12.7mg/j pendant 135 jours, d'après Herd *et al.* (1996).

Dans les trois jours suivant le traitement, les concentrations fécales (fig.13b) se révélèrent supérieures chez les bovins traités en pour-on, alors que les concentrations plasmatiques (fig.13a) furent supérieures chez les bovins traités par voie sous-cutanée.

Si l'on fait l'hypothèse que le sang est la voie de passage de l'ivermectine entre le site d'absorption et le tube digestif, il aurait fallu que les concentrations fécales des bovins traités par voie sous-cutanée soient supérieures à celles des bovins traités en pour-on, ce qui n'était alors pas le cas.

Herd *et al.* remarqua cette apparente contradiction entre les cinétiques d'ivermectine plasmatiques et fécales mais n'y apporta pas d'explication.

3. Mise en évidence de l'interaction léchage et formulation pour-on :

En 2001, une étude réalisée à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse a voulu estimer l'influence du comportement de léchage naturel des bovins sur les profils des concentrations plasmatiques et fécales d'ivermectine administrée par voie topique.

Six paires de vaches jumelles ont reçu une injection IV et une application pour-on d'ivermectine à 5 mois d'intervalle. Après l'administration du pour-on les bovins furent séparés en 2 groupes : un groupe d'animaux maintenus à l'attache et équipés de colliers empêchant tout acte de léchage (groupe « non lécheur ») et un groupe également à l'attache mais pouvant se lécher et lécher les voisins de stalle (groupe « lécheur »).

3.1. Interprétation des données plasmatiques :

Les valeurs moyennes des paramètres pharmacocinétiques de l'ivermectine pour les administrations IV et pour-on de chaque groupe furent les suivantes :

Paramètres	Lécheurs (n=6)		Non lécheurs (n=6)	
	IV	Pour-on	IV	Pour-on
T _{1/2} (h)	137 ± 2.7	154 ± 7.4	144 ± 3.0	363 ± 16.2
AUC (ng.h/mL)	18429 ± 3652	14283 ± 6424	18749 ± 3036	9146 ± 3078
Cl _{totale} (mL/kg/j)	274 ± 68.8	–	264 ± 47.4	–
F (%)	–	33 ± 18.5	–	19 ± 4.9
C _{max} (ng/mL)	–	39 ± 20.9	–	16 ± 6.4
T _{max} (j)	–	147 ± 43.6	–	191 ± 15.2

Tableau 5: Paramètres pharmacocinétiques (moyenne ± SD) de l'ivermectine suite à une administration à 6 bovins « lécheurs » et à leur 6 jumeaux homozygotes « non lécheurs » d'après Laffont *et al.* (2001).

T_{1/2} : temps de demi-vie plasmatique, AUC : aire sous la courbe des concentrations plasmatiques, Cl_{totale} : clairance plasmatique, F : fraction biodisponible, C_{max} : concentration plasmatique maximale, T_{max} : temps correspondant à C_{max}.

La clairance plasmatique de l'ivermectine suite à l'administration IV s'était révélée homogène (270 ± 57.4 ml/kg/j) entre les deux groupes mais d'importantes différences furent observées suite à l'administration pour-on.

Chez le groupe d'animaux « lécheurs » le temps de demi-vie plasmatique a été similaire pour les deux voies d'administration.

Chez le groupe d'animaux « non lécheurs », ce temps fut beaucoup plus long après l'administration pour-on qu'après l'injection intraveineuse.

Ainsi l'absorption par voie transcutanée se révélait être un processus extrêmement long qui contrôlait l'élimination plasmatique de l'ivermectine chez les bovins « non lécheurs ».

La figure 14 présente le profil des concentrations plasmatiques au cours du temps obtenu chez les bovins suite à l'administration pour-on (Laffont *et al.*, 2001).

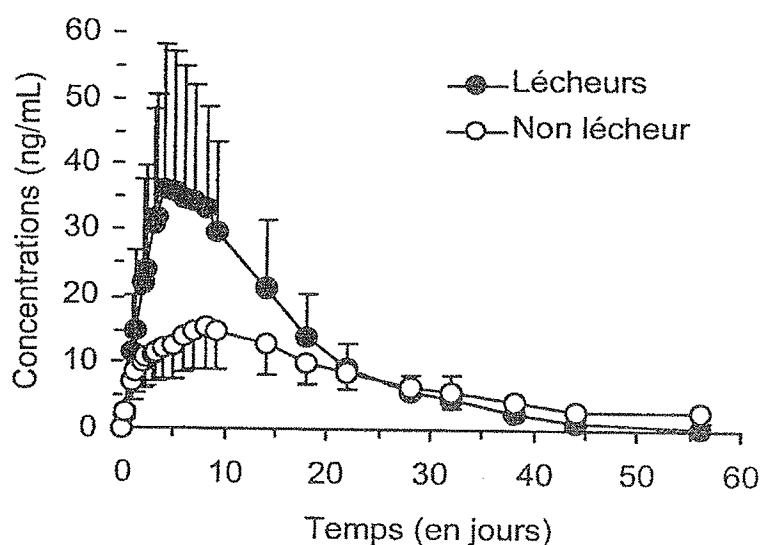


Figure 14: Comparaison des concentrations plasmatiques d'ivermectine au cours du temps chez les 6 bovins jumeaux monozygotes « lécheurs » (symboles pleins) et « non lécheurs » (symboles creux) pendant une période de 56 jours suivant l'administration d'une dose unique d'ivermectine pour-on de $500 \mu\text{g/kg}$ de poids vif d'après Laffont *et al.* (2001).

La biodisponibilité de l'ivermectine administrée en pour-on se révéla plus élevée et plus variable chez les bovins « lécheurs » que chez les bovins « non lécheurs ».

3.2. Interprétation des données des fèces :

3.2.1. Vitesse d'élimination fécale et quantité excrétées :

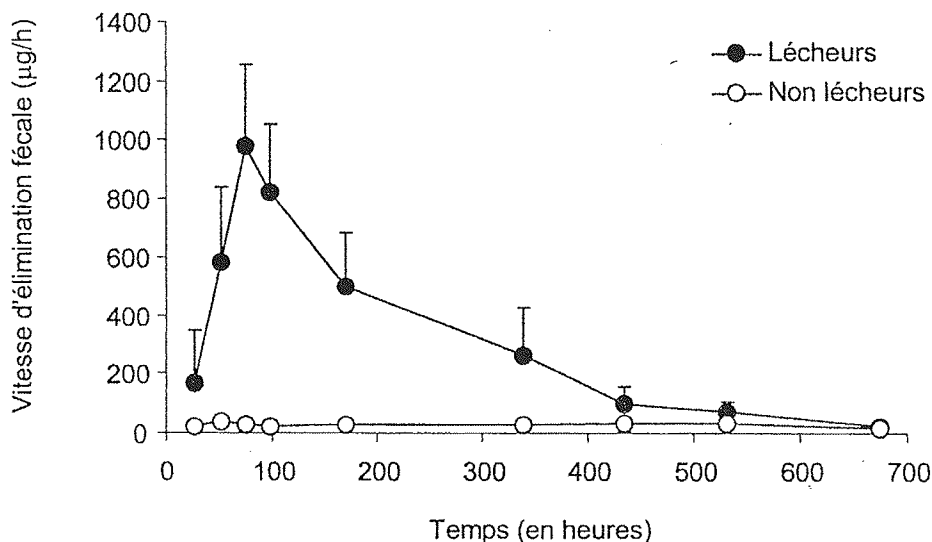


Figure 15 : Profils comparatifs de l'excrétion d'ivermectine sous forme inchangée dans les fèces des 6 bovins « lécheurs » (symboles pleins) et des 6 bovins « non lécheurs » (symboles vides) pendant une durée de 28 jours, suite à une administration unique d'ivermectine pour-on à la dose de 500µg/kg de poids vif d'après Laffont *et al.* (2001)

La vitesse d'élimination fécale de l'ivermectine chez le groupe lécheur fut maximale au bout du 4^{ème} jour, elle était alors 33 fois supérieure à celle du groupe non lécheur et 10 fois supérieure à celle obtenue après une administration IV.

Au cours du mois suivant l'administration pour-on les quantités d'ivermectine éliminée dans les fèces étaient estimées à 346 ± 60.5 µg/kg de poids vif pour le groupe « lécheur » contre seulement 33 ± 11.7 µg/kg de poids vif chez le groupe « non lécheur ».

Ainsi cette étude estimait que les bovins « lécheurs » avaient excrété en moyenne 69% de la dose administrée dans les fèces contre 6.6% pour les bovins « non lécheurs ».

La prévention du léchage a entraîné une réduction importante de la quantité d'ivermectine excrétée dans les fèces.

3.2.2. Clairance fécale

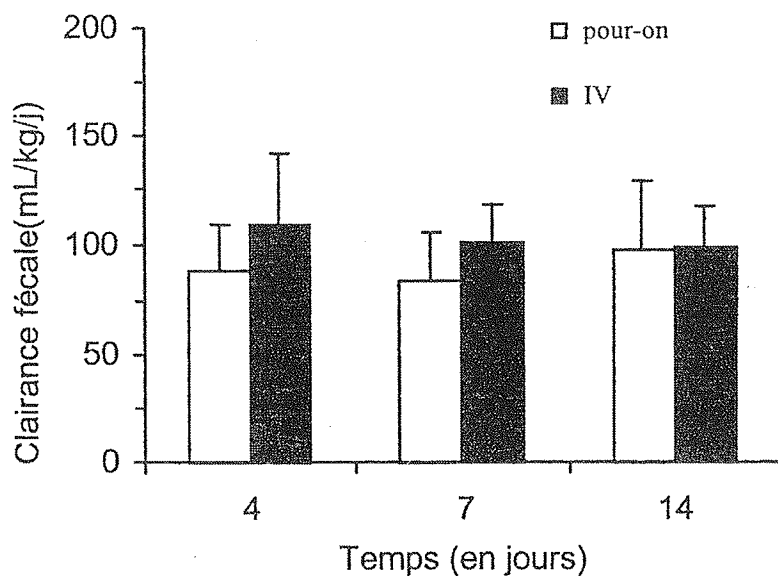


Figure 16 a

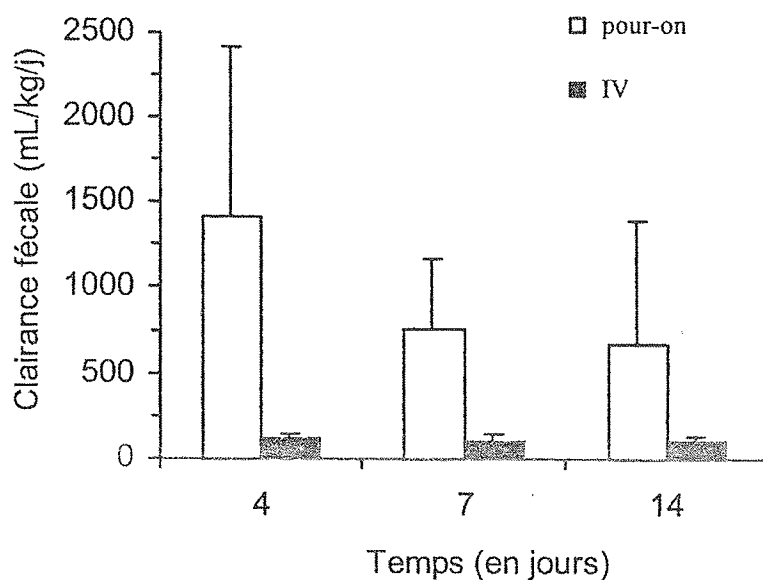


Figure 16 b

Figure 16a et 16b: Clairance fécale de l'ivermectine les 4^{ème}, 7^{ème} et 14^{ème} jours suivant l'administration IV d'ivermectine à la dose de 200 µg/kg de poids vif (colonnes pleines) et l'administration pour-on d'ivermectine à la dose de 500 µg/kg de poids vif (colonnes vides) d'après Laffont *et al.* (2001).

Figure 16 a : Bovins « non lécheurs »

Figure 16 b : Bovins « lécheurs »

Chez le groupe « non lécheur » la clairance fécale de l'ivermectine après administration pour-on a été similaire à la clairance fécale obtenue après administration IV.

Chez le groupe « lécheur », la clairance fécale après administration pour-on a été 9 fois supérieure à la clairance fécale après administration IV.

L'étude a clairement démontré que la large fraction de d'ivermectine éliminée dans les fécès ne pouvait pas provenir du plasma. Cela impliquait alors l'existence de mécanismes d'absorption différents entre les deux groupes.

En effet chez les bovins « lécheurs » une large fraction de l'ivermectine topique a gagné la circulation générale par la voie orale plus que par l'absorption trans-cutanée et cela en raison du comportement de léchage.

Les vaches du groupe « lécheur » ont excrété en moyenne 69% d'une dose pour-on dans leur fécès. De plus, **80%** de cette fraction d'ivermectine excrétée provenait d'une l'ingestion par léchage de la zone d'application du pour-on. Ces quantités léchées représentaient alors environ 57% d'une dose pour-on. Ainsi les bovins « lécheurs » ont ingéré en moyenne presque la moitié d'une dose d'ivermectine appliquée sur leur dos..

Ces quantités ingérées sont loin d'être négligeables et attirent l'attention sur l'influence du léchage sur la pharmacocinétique de l'ivermectine topique. Ces résultats répondent alors aux premières interrogations d'Herd en 1996 face à l'apparente contradiction observée entre les cinétiques plasmatiques et fécales d'ivermectine

L'étude de Laffont *et al.* montra que le comportement de grooming naturel des bovins avait une influence majeure sur l'absorption de l'ivermectine topique. Il serait alors intéressant de connaître l'effet de ce léchage sur la distribution tissulaire de la molécule.

Cependant leur expérience ne permettait pas de savoir si cette ingestion provenait majoritairement d'un léchage individuel (self-licking) et/ou du léchage des bovins voisins de stalle (allo-licking).

Cette interrogation sur l'origine du principe actif topique léché incite alors à démontrer l'existence et l'étendue d'un transfert d'endectocide administré en pour-on entre bovins par le biais d'un léchage inter-individuel.

La famille des avermectines étant relativement homogène il serait judicieux de mettre en évidence des contaminations croisées en utilisant des formulations pour-on de différentes avermectines afin de distinguer correctement l'ingestion due au self-licking de celle due à l'allo-licking et d'en estimer l'ampleur.

4. Premières interrogations sur un transfert de principes actifs entre bovins suite à une administration topique:

En 1999, William's *et al* comparèrent l'efficacité des formulations pour-on de doramectine, ivermectine, éprinomectine et moxidectine en s'appuyant sur la diminution de l'excrétion fécale d'œufs de strongles chez 75 bovins élevés au pâturage.

Les bovins étaient répartis en cinq groupes de traitement dont un correspondait à un groupe dit témoin. Ces cinq groupes ont été mélangés et répartis sur 15 pâtures séparées avec la condition d'avoir sur chacune d'elles cinq bovins de groupes de traitement distincts.

Les auteurs constataient alors une surprenante diminution du nombre d'œuf de strongles excrétés chez les animaux non traités (groupe témoin) au cours de la première semaine. Cette diminution avoisinait les 75% (J0=193.7opg, J7=96.8 opg) et a suscité de vives interrogations.

Ils émirent alors l'idée d'un possible transfert d'endectocide entre bovins par léchage de la zone d'application du pour-on mais ont rejeté par la suite cette hypothèse du fait de retrouver un taux de diminution d'excrétion homogène chez les quinze bovins témoins. Selon eux une telle homogénéité ne pouvait être rattachée à une activité aussi imprévisible et variable qu'était le léchage.

Ils considérèrent alors que ce phénomène s'expliquait plutôt de part un changement de fourrage et une bonne réponse immunitaire des bovins.

L'observation d'un effet anti-parasitaire chez des bovins théoriquement non traités allait dans le sens de contaminations croisées entre bovins. Cependant l'absence de prélèvement sanguin élimina toute possibilité d'en démontrer l'existence.

5. Problématiques engagées autour de ce comportement de léchage :

Le léchage pouvant occasionner l'ingestion de la moitié d'une dose pour-on il était alors temps d'évaluer les conséquences d'une contamination orale non envisagée lors de l'introduction sur le marché des formulations pour-on.

5.1. Contaminations croisées et conséquences sur les productions animales :

5.1.1. Conséquences sur la production laitière :

En 2003, Laffont *et al* à la suite de l'étude citée précédemment développèrent un modèle pharmacocinétique prenant en compte le léchage comme seconde voie possible d'absorption.

La figure 17 présente ce modèle qui visait à simuler le devenir de l'ivermectine sous des conditions d'absorption orale et trans-cutanée variables.

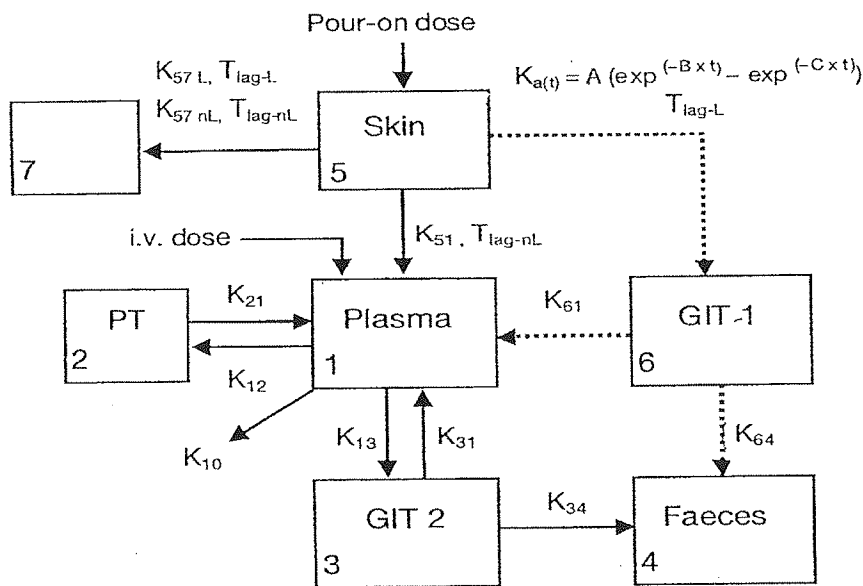


Figure 17: modèle du devenir de l'ivermectine après administration IV et pour-on chez une paire de bovins jumeaux monozygotes lécheurs et non lécheur. Le facteur Ka traduit l'ingestion d'ivermectine topique par léchage. L : « lécheur », nL : « non lécheur », GIT 1 : compartiment gastro-intestinal1, GIT 2 : compartiment gastro-intestinal 2, PT : tissus périphériques.

Chez les bovins « lécheurs », l'ivermectine topique pouvait être absorbée à partir de la peau (K₅₁) ou bien ingérée par léchage (K_a). L'étude admit que le taux d'absorption d'ivermectine topique de la peau vers la circulation (K₅₁) ne différait pas entre les « lécheurs » et « non lécheurs ».

5.1.1.1. Principe des simulations :

Les auteurs effectuèrent deux simulations dont l'une avait pour but d'évaluer la quantité minimale d'ivermectine ingérée suffisante pour entraîner un taux non négligeable d'ivermectine plasmatique chez un bovin « lécheur ». Cette simulation permet alors d'estimer l'impact que pouvait avoir le léchage sur la qualité du lait.

Les quantités de résidus dans le lait étaient prédites à partir des concentrations d'ivermectine plasmatique. L'étude d'Alvinerie et Toutain (1987) établissait une correspondance entre les concentrations d'ivermectine dans le lait et dans le plasma par un rapport lait / plasma égal à 0.766.

5.1.1.2. Résultats de la simulation d'exposition de bovins non traités après une contamination croisée par léchage:

Le tableau 6 présente les pourcentages d'une dose pour-on à ingérer par des bovins lécheurs non traités pour atteindre des concentrations d'ivermectine plasmatiques égales à 1 ng/mL.

% de dose devant être léchée afin d'entraîner des concentrations plasmatiques d'ivermectine d'1ng/mL chez des bovins non traités		
Numéro de la paire	Prises orales multiples	Prise orale unique
1	3.6	0.3
2	11.1	2.5
3	10.0	2.3
4	2.0	2.0
5	3.7	0.6
6	2.1	0.8

Tableau 6: Simulation d'une contamination de bovins non traités, qui lècheraient (en continu ou ponctuellement) des bovins traités avec un pour-on d'ivermectine.

Au cours cette simulation deux type de léchage furent pris en compte : le léchage continu (multiples prises orales répétées) et le léchage ponctuel (prise orale unique).

Résultats de la simulation d'un léchage continu :

La dose ingérée (simulée par K_a) était introduite dans le compartiment 5 (peau). L'absorption transcutanée (K_{51}) ainsi que les pertes (K_{57-L}) par lessivage étaient considérées comme nulles.

La simulation indiquait que l'ingestion au long cours de 2 à 11% d'une dose pour-on serait suffisante pour obtenir des concentrations plasmatiques d'ivermectine de 1ng/mL. A cette concentration l'ivermectine sera détectée dans le lait pendant 44 jours.

Résultat de la simulation d'une seule prise orale :

La dose ingérée était introduite directement dans le compartiment gastro-intestinal (GIT-1). La simulation indiquait que l'ingestion unique de 0.3 à 2.5% d'une dose pour-on serait suffisante pour obtenir une concentration plasmatique d'ivermectine égale à 1ng/mL soit 0.8 ng/mL dans le lait.

L'étude indiquait aussi qu'il suffirait qu'un bovin non traité lèche un centième d'une dose pour-on pour que l'ivermectine soit détectée dans son plasma.

Ces doses ingérées dépendaient bien sûr du comportement de léchage propre à chaque bovin.

Cependant vu qu'un infime léchage pourrait contaminer la production laitière, il apparaît important de sensibiliser les éleveurs laitiers afin qu'ils évitent tout contact entre des vaches en lactation et des bovins potentiellement traités du même élevage (génisses, taureaux).

5.1.2. Conséquences sur les tissus comestibles :

Les délais d'attente fixés pour la viande et les abats après une administration pour-on sont de 28 jours pour l'ivermectine, 35 jours pour la doramectine et 14 jours pour la moxidectine.

L'influence du léchage sur les quantités de résidus d'endectocides dans les tissus comestibles tels que le foie, les reins et le muscle après administration pour-on n'a pas encore fait l'objet d'étude chez les bovins. Il serait intéressant de comparer le niveau en résidus dans ces tissus entre des bovins « lécheurs » et « non lécheurs » afin d'estimer l'impact du léchage sur la contamination de ces productions animales. Cela permettrait alors de sensibiliser les éleveurs allaitant et les pousser à un emploi raisonné des formulations pour-on qui en raison de leur facilité d'emploi sont souvent utilisées de manière abusives et systématique.

5.2. Emergence de résistance des helminthes aux avermectines:

5.2.1. Etat des lieux :

Des cas de résistance à l'ivermectine chez les nématodes parasites du bétail sont rapportés dans certaines régions du monde dont l'Argentine (Anziani *et al.*, 2001), la Nouvelle Zélande (West *et al.*, 1994), le Royaume Uni (Coles *et al.*, 2001) et le Brésil. Cette résistance n'avait alors été observée que sur le genre *Cooperia*. En 2001 (Paiva *et al.*) une résistance à l'ivermectine par le genre *Haemonchus* fut décrite pour la première fois. En 2004 Anziani *et al.* rapportèrent le cas d'une résistance simultanée du genre *Haemonchus* à l'ivermectine et aux benzimidazoles.

5.2.2. Facteurs influant sur l'émergence de résistance aux anthelminthiques (Waller, 1987) :

5.2.2.1. Facteurs génétiques :

L'expression de gènes particuliers permet aux parasites soit d'avoir une capacité à neutraliser le toxique et à le stocker sous cette forme, soit de le métaboliser ou de l'éliminer plus rapidement.

Concernant les avermectines une étude génétique des populations d'*Haemonchus contortus* a mis en évidence une corrélation de l'expression du gène de la P- glycoprotéine avec l'acquisition de résistance. (Wolstenholme *et al.*, 2004).

L'autre hypothèse soutenue serait que cette résistance proviendrait d'une mutation sur les gènes codant pour les récepteurs GABA qui sont le lieu d'action des avermectines (Xu *et al.*, 1998).

5.2.2.2. Facteurs biologiques :

Ceci dépendent alors étroitement de l'espèce et sont associés à des caractéristiques éthologiques et écologiques

5.2.2.3. Facteurs opérationnels :

Les doses utilisées, le mode et la fréquence d'application, la durée d'exposition, le temps de résidence des résidus, la conduite d'élevage sont des éléments facteurs essentiels à maîtriser afin de minimiser l'émergence de résistance.

Pour exemple, l'extrapolation des posologies de l'espèce ovine à caprine a conduit à administrer des doses subthérapeutiques responsables d'un essor de populations d'helminthes résistants dans les élevages caprins.

5.2.2.4. Facteurs socio-économiques :

La facilité d'application des formulations pour-on incitent les éleveurs à multiplier les applications et à les utiliser de manière systématique.

Devant ce constat, des stratégies ont été alors élaborées en vue de réduire le risque d'apparition de résistance. Des tactiques visaient d'un côté à préserver des populations sensibles et d'un autre à optimiser la lutte antiparasitaire.

La préservation de population d'helminthes homozygotes sensibles passait alors par une amélioration de la conduite du troupeau afin de réduire le nombre d'application, l'emploi de molécules à faible rémanence et la conservation d'animaux non traités.

L'amélioration de la lutte pourrait se faire en bannissant tout sous dosage, en utilisant en alternance ou conjointement des molécules à mode d'action différent.

De plus, les traitements répétés et systématiques devraient disparaître au profit d'interventions raisonnées se limitant aux périodes de susceptibilité maximales.

5.2.3. Résistances croisées entre avermectines :

De nombreuses études se sont intéressées à l'existence de résistances croisées entre les lactones macrocycliques en raison de leur mode d'action similaire. Des travaux (Conder *et al* 1993, Leathwick 1995) rapportaient qu'une résistance à l'ivermectine amènerait à une diminution de la sensibilité des parasites envers la moxidectine.

Ranjan *et al* (1992) sélectionnèrent une population d'*Haemonchus* résistante à l'ivermectine et une autre résistante à la moxidectine puis ils comparèrent le développement de résistance de chacune des populations envers les deux lactones chez deux troupeaux d'ovins.

Il ressortit alors la conclusion qu'une population résistante à une lactone sera aussi résistante à une autre lactone macrocyclique.

Cependant les taux de résistance différaient entre les deux populations et les helminthes résistants à l'ivermectine avaient développé une résistance plus lentement envers la moxidectine.

Toutefois la moxidectine ne pourrait être en aucun cas une alternative de traitement contre les helminthes devenus résistants à l'ivermectine et cela même si une augmentation des doses de moxidectine permettrait de les atteindre.

5.3. Répercussions écologiques du rejet d'ivermectine dans les bouses :

5.3.1. Importance de la dégradation des bouses:

La dégradation naturelle d'une bouse n'est pas un simple évènement mais une succession d'étapes bien organisées dans le temps. (Christophe, thèse :La bouse, 2004)

Cet habitat est envahi tout d'abord par des insectes (diptères, coléoptères) qui vont participer à l'enfouissement de la bouse puis par la microflore (bactéries, champignons) et la pédofaune du sol (lombrics, nématodes, acariens, collemboles, protozoaires...). Si l'un de ces « acteurs » était touché par un agent toxique cela

pourrait perturber la digestion de la bouse car les prochaines étapes de dégradation s'effectueraient bien plus difficilement.

La « digestion » des bouses est indispensable pour le bon fonctionnement des écosystèmes pâturés. En effet la persistance des bouses à la surface du sol entraînerait une immobilisation de matières organique dont le sol ne pourrait pas profiter et une multiplication des mouches du bétail au pâturage.

De plus si on considère qu'un bovin excrète en moyenne 12 bouses par jour soit 30 à 50kg de matière fécale brute, on comprend comment une accumulation puisse engendrer à elle seule une diminution des surfaces pâturables.

Cette dégradation des bouses dépend de nombreux facteurs incluant la saison, le microclimat, l'écosystème prairie, l'humidité, la température et le contrôle artificiel de la faune.

5.3.2. Polémiques sur les avermectines :

De nombreuses études se sont penchées sur les conséquences du rejet d'ivermectines dans l'environnement. Quelque soit la voie d'administration les avermectines sont éliminées majoritairement par voie fécale et sous forme actives. Une fois excrétées, ces lactones macrocycliques présentent une forte affinité pour les matières organiques et le sol.

L'ivermectine présente dans une bouse avait un temps de demi-vie allant de 7 à 14j en période estivale et de 93 à 240 jours en période hivernale (Halley *et al.* 1989).

L'élimination fécale des avermectines sous forme active et leur longue persistance dans les bouses incitent à évaluer les conséquences de leur rejet sur l'écosystème bousier.

Roncalli (1989) passait en revue un certain nombre d'études confirmant qu'une injection sous-cutanée d'ivermectine à la dose de 200ug/kg n'entraînait pas la mortalité des mouches adultes mais celle des stades larvaires.

En 2002 l'étude de Lumaret *et al.* corroborait ces résultats et démontrait que l'ivermectine interférait sur l'émergence des adultes de la génération suivante, soit par mortalité accrue des larves, soit par une diminution de leur capacité à se développer.

Les études qui ont évalué l'impact des formulations sous-cutanées et pour-on d'ivermectines sur la vitesse de dégradation des bouses de bovins aboutissent à des conclusions divergentes et ne permettent donc pas de conclure définitivement sur la toxicité ou sur l'innocuité de ces endectocides vis-à-vis de l'écosystème bousier.

Des travaux (Finsher *et al.*, 1992 ; Lumaret *et al.*, 2002) s'accordent sur le fait que la moxidectine puisse présenter une moindre toxicité vis à vis des insectes bousiers en raison d'une plus grande métabolisation et d'une toxicité plus faible du principe actif parental. Pour exemple l'injection sous cutanée de 200 µg/kg de moxidectine n'avait pas d'effet sur la survie et les capacités de développement des larves de *Musca vetustissima* et *Musca domestica* contrairement à l'ivermectine (Lumaret *et al.*, 2002).

5.3.3. Polémique sur la formulation pour-on :

La faible et variable biodisponibilité des formulations pour-on a conduit à augmenter les doses recommandées d'ivermectine, doramectine et moxidectine par un facteur de 2.5 par comparaison aux formulations injectables.

De plus Laffont *et al* (2001) observèrent qu'après administration pour-on d'ivermectine topique, la quantité d'ivermectine éliminée dans les fèces des bovins « lécheurs » (346 ± 60.5 µg/kg) était largement supérieure à celle des bovins « non lécheurs » (33 ± 11.7 µg/kg). Ainsi sous les conditions expérimentales de l'étude, la prévention du léchage pouvait amener à diminuer d'un facteur 10 les quantités d'ivermectine parentale rejetées dans les fèces.

Un tel constat conduit à prendre en considération le comportement de léchage des bovins lors de futurs travaux sur l'écotoxicité des formulations pour-on d'ivermectines.

QUATRIEME PARTIE :
ETUDE EXPERIMENTALE

1. Objectifs :

Les formulations pour-on d'endectocides sont aujourd'hui couramment utilisées en élevage en raison de leur facilité d'emploi. Cependant de récentes études ont démontré qu'une fraction significative d'ivermectine administrée par voie topique à des bovins était en réalité ingérée au cours de leur propre léchage.

Ce comportement naturel a ainsi engendré une grande variabilité interindividuelle des profils plasmatiques et d'excrétion fécale d'ivermectine.

Ce phénomène a fait naître alors de nouvelles interrogations sur les conséquences d'un léchage entre bovins (allo-licking) dans des conditions naturelles avec une possible contamination d'animaux non traités.

Ce transfert d'endectocide pour-on entre un bovin léché et lécheur nécessite une estimation des quantités échangées en raison de deux risques majeurs :

Le premier serait d'avoir une sous exposition des bovins léchés favorable à l'émergence de résistance chez les helminthes visés. Le second risque serait de retrouver des résidus d'endectocides inattendus dans des tissus comestibles chez les bovins lécheurs avec toutes les questions de sécurité alimentaires qui en découleraient.

Les objectifs de cette étude étaient de démontrer l'existence de contaminations croisées d'endectocides administrés en pour-on et d'évaluer les quantités échangées entre bovins au pâturage en utilisant pour cela trois avermectines (doramectine, ivermectine et moxidectine).

Afin d'obtenir les paramètres pharmacocinétiques (clairance totale et biodisponibilité) permettant de quantifier les échanges de molécules entre individus, une administration intraveineuse simultanée des trois avermectines fut réalisée dans un second temps sur chacun des bovins de l'expérience.

2. Matériels et méthodes :

2.1 Les animaux :

L'expérience a fait appel à 8 bovins femelles (4 paires de jumeaux monozygotes) de race Prim'Holstein (688 ± 20 kg de poids vif).

Ces paires de jumeaux ont été produites à Jouy-en-Josas par J.P. Renard en 1997 par section de l'œuf embryonnaire. Elles sont nées entre le 11/07/1997 et le 05/08/1997.

Les huit vaches n'avaient reçu aucun endectocide depuis leur entrée dans le laboratoire en février 1998.

2.2. Hébergement, alimentation des animaux :

Les vaches étaient maintenues sur un pré de 4 ha pendant toute la durée de l'étude, elles étaient placées en stalles individuelles pour les besoins des prélèvements sanguins et de fèces.

Pendant toute la durée des séjours en stabulation, les vaches portaient des colliers les empêchant de se lécher et de lécher leurs voisines. Elles avaient du foin et de l'eau à volonté.

2.3. Protocole expérimental :

2.3.1. Attribution des endectocides :

Trois paires de jumelle se sont vues attribuer de façon aléatoire une combinaison de deux avermectines (Tableau 7), et chaque vache reçut un des deux pour-on. La quatrième paire n'a reçu aucune application pour-on.

En se référant à chacune des avermectines, il y avait alors toujours deux bovins qualifiés de groupe « traité » et six bovins qualifiés de groupe « non traité ».

NOM	N° VACHE	ENDECTOCIDE	PAIRE
MAMIE	1	IVERMECCTINE	1
NOVA	2	DORAMECTINE	
ALSACE	3	IVERMECTINE	2
LORRAINE	4	MOXIDECTINE	
BLANCHE	5	DORAMECTINE	3
NEIGE	6	MOXIDECTINE	
TELMA	7	TEMOIN	4
LOUISE	8	TEMOIN	

Tableau 7: Répartition des trois avermectines sur les paires de vaches jumelles.

2.3.2. Les principes actifs et leur procédure d'administration :

Des formulations pour-on (500 µg/kg soit 1mL/10kg) de doramectine (Dectomax® Pour on, Pfizer Santé Animale), d'ivermectine (Ivomec® Pour on Bovin, Merial) et de moxidectine (Cydectine® 0.5%, FortDodge Santé Animale) ont été utilisées. Les posologies furent calculées en fonction du poids vif mesuré dans les 3 jours précédant l'application.

L'administration a été réalisée par un opérateur unique qui déposa les solutions pour-on (67-73mL) sous la forme de huit spots répartis uniformément sur la ligne du dos, en arrière des scapulas jusqu'à la base de la queue des animaux.

Après une période de 5 mois, chaque bovin reçut un bolus intraveineux d'un mélange contenant 70 µg/kg de chaque endectocide.

2.3.3. Prélèvements de sang :

Les échantillons de sang ont été collectés dans des tubes avec anticoagulant (pendant 44 jours après l'application pour-on et 51 jours après l'injection IV) puis centrifugés dans les deux heures qui suivaient le prélèvement.

Le plasma était récupéré et distribué en 3 fractions aliquotes dans des tubes Eppendorfs, puis congelé immédiatement à -20°C, jusqu'à l'analyse.

Temps de prélèvement après l'administration pour-on : 0, 18, 24, 42, 48, 66, 72, 90, 96h, 5, 6, 7, 8, 9, 14, 18, 23, 28, 32, 38 et 48^{ème} jour.

Temps de prélèvement après l'administration IV : 0, 2, 10, 20, 40, 60 min, 2, 4, 8, 24h, 2, 3, 4, 5, 7, 9, 11, 14, 21, 28, 35 et 51^{ème} jour.

2.3.4. Prélèvements de fèces:

La collecte s'effectuait sur 6 heures (de 9h à 15h) pendant 28 jours après l'application pour-on et 14 jours après l'injection intraveineuse. Les jours de collecte, les stalles n'étaient pas paillées et les fèces étaient récupérées en temps réel après leur émission.

Les fèces récoltées individuellement chez chaque animal ont été pesées et homogénéisées à la fin de chaque période de collecte. Une fraction aliquote de 50 g a ensuite été prélevée et stockée à -20°C jusqu'à l'analyse.

Dates de collecte après l'application pour-on : J1, J2, J3, J6, J12, J16, J21 et J28

Dates de collecte après l'injection intraveineuse: J4, J7 et J14

2.4. Phase analytique:

Les concentrations de doramectine, ivermectine et moxidectine du plasma et des fèces ont été mesurées en utilisant une technique HPLC (Hight Performance Liquid Chromatography) (Alvinerie et al, 1995 ; Gayrard et al, 1999).

2.4.1. Plasma :

La variation inter-échantillon montrait des variations comprises entre 4.1 et 5.7%. La limite inférieure de quantification était de 0.1ng/mL pour les trois molécules. La sensibilité était de 89-97% pour les trois lactones macrocycliques.

2.4.2. Fèces :

La limite inférieure de quantification était de 5 ng/g pour toutes les molécules. La variation inter-échantillon montrait des variations comprises entre 6.1 et 8.2%.

2.5. Analyse pharmacocinétique des données :

2.5.1. Administration intraveineuse simultanée des trois avermectines :

2.5.1.1. Données du plasma :

Les profils des concentrations plasmatiques en fonction du temps après l'administration intraveineuse ont été analysés à l'aide d'une approche non compartimentale.

Les aires sous la courbe des concentrations plasmatiques ($AUC_{(0-\infty)}$) ont été calculées en utilisant la méthode des trapèzes entre t_0 et le dernier échantillon quantifiable suivie d'une extrapolation.

Les clairances plasmatiques de doramectine, ivermectine et moxidectine (Cl_{tot}) ont été calculées en divisant la dose IV administrée (70 $\mu\text{g}/\text{kg}$) par l' $AUC_{(0-\infty)}$ obtenue pour la voie intraveineuse.

$$Cl_{tot} = \frac{\text{Dose}_{i.v.}}{AUC_{i.v.}} \quad (1)$$

2.5.1.2. Données des fèces :

La vitesse d'élimination fécale de chaque molécule a été obtenue en divisant la quantité totale de molécule parentale éliminée dans les fèces dans l'intervalle de collecte ($Q_{\text{fèces, 6h}}$) par la durée de collecte (6h) :

$$\text{Vitesse d'excrétion fécale} = \frac{Q_{\text{fèces, 6h}}}{6h} \quad (2)$$

Où $Q_{\text{fèces, 6h}}$ est le produit du poids des fèces et de la concentration fécale ($\mu\text{g/g}$) pendant la période de collecte.

La clairance fécale a été obtenue en divisant la vitesse d'élimination fécale par la moyenne des concentrations plasmatiques de la période de collecte ($C_{\text{plasma, 6h}}$):

$$Cl_{\text{fécale}} = \frac{\text{Vitesse d'excrétion fécale}}{C_{\text{plasma, 6h}}} \quad (3)$$

2.5.2 Administration pour-on :

2.5.2.1. Bovins non traités :

Rappelons que pour chaque avermectine il y avait toujours 6 bovins qualifiés de non traités et 2 qualifiés de traités.

Aussi, pour chaque endectocide, l'exposition des 6 bovins non traités est le résultat de l'ingestion par léchage des deux animaux traités.

Evaluation de la quantité de principe actif ingéré :

La quantité totale d'endectocide ingérée par léchage ($Q_{\text{ingéré}}$) est la somme des trois fractions suivantes:

1. Fraction qui n'a pas été absorbée par le tube digestif et qui est allée directement s'éliminer dans les fèces ($Q_{\text{ingérée, non absorbée}}$).
2. Fraction absorbée qui a rejoint la circulation systémique et qui s'est ensuite éliminée dans les fèces ($Q_{\text{ingérée, sang, fèces}}$).
3. Fraction absorbée qui a rejoint la circulation systémique mais qui s'est éliminée par une autre voie ($Q_{\text{ingérée, sang, non fécal}}$).

$$Q_{\text{ingérée}} = 1 + 2 + 3 = Q_{\text{ingérée, non absorbée}} + Q_{\text{ingérée, sang, fèces}} + Q_{\text{ingérée, sang, non fécal}} \quad (4)$$

La somme des deux premières fractions était le reflet de la quantité totale de molécules recueillies dans les fèces ($Q_{\text{totale, fèces}}$), d'où :

$$Q_{\text{ingérée}} = Q_{\text{total, fèces}} + Q_{\text{ingérée, sang, non fèces}} \quad (5)$$

La quantité totale de molécule éliminée dans les fèces a été estimée en utilisant l'équation suivante :

$$Q_{\text{total, fèces}} = \int_0^{\infty} \text{Vitesse d'excrétion fécale (t)} \times dt \quad (6)$$

La 3^{ème} fraction fut calculée de la manière suivante :

$$Q_{\text{ingérée, sang, non fèces}} = \text{AUC}_{\text{plasma}} (\text{CI}_{\text{totale}} - \text{CI}_{\text{fécale}}) \quad (7)$$

Evaluation de la biodisponibilité systémique des molécules ingérées par léchage :

La biodisponibilité des molécules ingérées (F_{oral}) est estimée chez les bovins dits non traités par l'équation (8).

$$F_{\text{oral}} = \frac{Q_{\text{ingérée, sang}}}{Q_{\text{ingérée}}} \quad (8)$$

où $Q_{\text{ingérée, sang}}$ représentait la quantité de molécule ingérée ayant rejoint la circulation systémique. Elle fut calculée à partir de l'équation suivante :

$$Q_{\text{ingérée, sang}} = AUC_{\text{plasma}} \times CI_{\text{totale}} \quad (9)$$

En incorporant l'équation (6) et (7) dans l'équation (8), l'équation suivante a été obtenue:

$$F_{\text{orale}} = \frac{AUC_{\text{plasma}} \times CI_{\text{tot}}}{\int_0^{\infty} \text{Vitesse d'excrétion fécale (t)} \times dt + AUC_{\text{plasma}} \times (CI_{\text{tot}} - CI_{\text{fécale}})} \quad (10)$$

2.5.2.2. Bovins traités :

Evaluation de la biodisponibilité systémique des formulations pour-on :

Les biodisponibilités systémiques totales (F_{totale}) des pour-on de doramectine, d'ivermectine et de moxidectine ont été calculées en utilisant le rapport des aires sous la courbe de l'administration pour-on ($AUC_{\text{pour-on}}$) sur celle de l'administration IV (AUC_{IV}), corrigé par le rapport des doses administrées.

$$F_{\text{totale}} = \frac{AUC_{\text{pour-on}} \times Dose_{\text{IV}}}{AUC_{\text{IV}} \times Dose_{\text{pour-on}}}$$

En raison des conditions expérimentales, cette biodisponibilité résultait des échanges de principes actifs entre individus: à savoir qu'au pâturage une vache pouvait lécher une autre vache traitée avec le même ou avec un autre endectocide, et que le principe actif déposé sur son dos pouvait être à son tour léché par d'autres vaches.

2.6. Statistiques :

Les moyennes arithmétiques et les déviations standard (SD) des différents paramètres ont été calculées. Pour la demi-vie plasmatique, les moyennes harmoniques et les déviations standard ont été calculées en utilisant la technique de Jacknife (Lam et al. 1985).

3. Résultats :

3.1. Paramètres pharmacocinétiques après l'administration IV simultanée :

Les profils des concentrations plasmatiques au cours du temps de doramectine, ivermectine et moxidectine suite à l'administration intraveineuse sont présentés dans la figure 18:

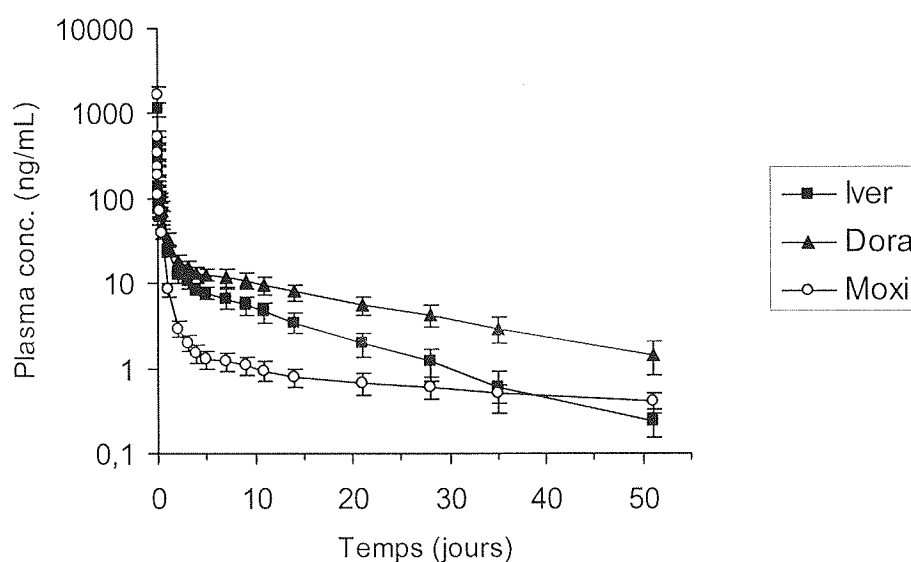


Figure 18: Profil des concentrations plasmatiques moyennes des trois endectocides au cours du temps chez les quatre paires de vaches jumelles après leur administration simultanée (dose=3×70µg/kg) par voie intraveineuse.

Le tableau 8 donne les valeurs moyennes des paramètres pharmacocinétiques des trois avermectines.

PARAMETRES	DORAMECTINE	IVERMECTINE	MOXIDECTINE
t _{1/2} (jours)	14.2 (2.5)	7.8 (1.6)	21.5 (1.5)
AUC (ng.j.mL ⁻¹)	398 (100)	211 (48)	115 (26)
CI _{totale} (mL/kg/j)	185 (43)	347 (77)	636 (130)
MRT (jours)	18.2 (3.1)	8.1 (1.5)	23.9 (6.1)
Vd (L/kg)	3.26 (0.44)	2.72 (0.41)	4.94 (4.0)
CI _{fécale} (mL/kg/j)	146 (72)	104 (63)	250 (200)
% CI _{totale}	75 (26)	28 (13)	39 (30)

Tableau 8: Paramètres pharmacocinétiques (moyennes et (SD)) de doramectine, ivermectine et moxidectine à la suite de l'administration simultanée des trois par voie intraveineuse.

Les clairances totales plasmatiques des trois endectocides n'ont pas été homogènes: CI moxidectine > CI ivermectine > CI doramectine

L'élimination fécale quantifiée par la clairance fécale des molécules parentales, représentait en moyenne respectivement 75, 28 et 39% de la totalité de doramectine, ivermectine et moxidectine éliminées.

3.2. Concentrations sanguines et fécales après l'administration pour-on :

Les profils des concentration plasmatiques et d'élimination fécale des trois molécules au cours du temps pour chacun des 8 bovins sont présentés respectivement dans les figures 19 et 20.

Des concentrations non négligeables de chaque endectocide furent détectées dans les échantillons de sang et de fèces des bovins non traités.

En revanche les valeurs des concentrations maximales sont extrêmement variables d'un bovin à l'autre et ne sont pas forcément plus élevées chez les bovins traités.

Par exemple, les concentrations maximales de doramectine observées chez trois des six bovins non traités (vaches n°1, 3 et 8) ont atteint ou dépassé les concentrations maximales observées chez un des deux bovins traités (vache n°2) avec cet endectocide.

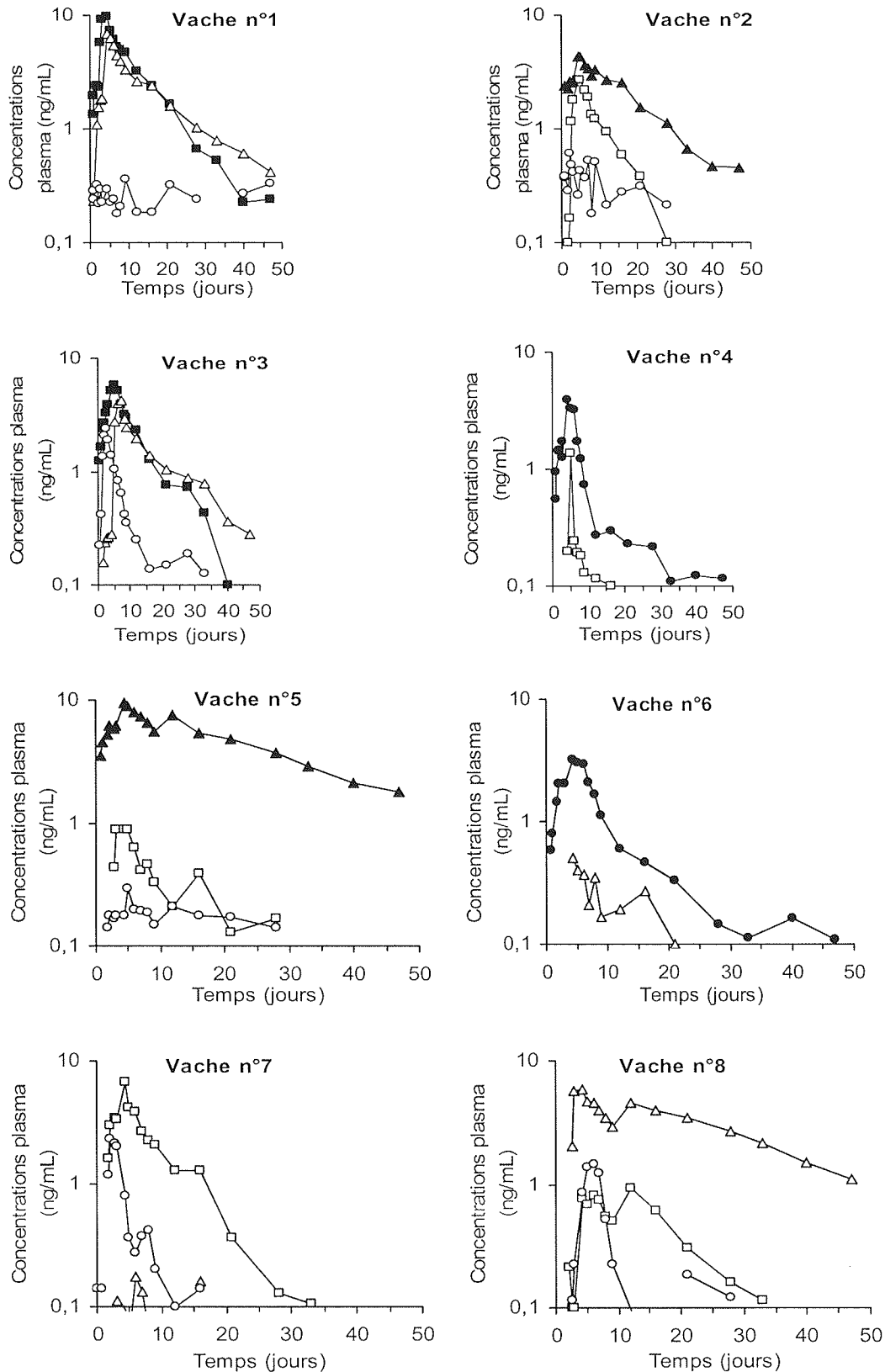


Figure 19: Profils des concentrations plasmatiques individuelles de doramectine (Δ), ivermectine (\bullet), moxidectine (\square) chez les huit bovins. Chaque endectocide a été administré en **pour-on** à la dose de 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ sur deux vaches. Les symboles pleins indiquent que la vache a été traitée avec l'endectocide concerné et inversement le symbole vide indiquant qu'elle n'a pas reçu l'endectocide concerné.

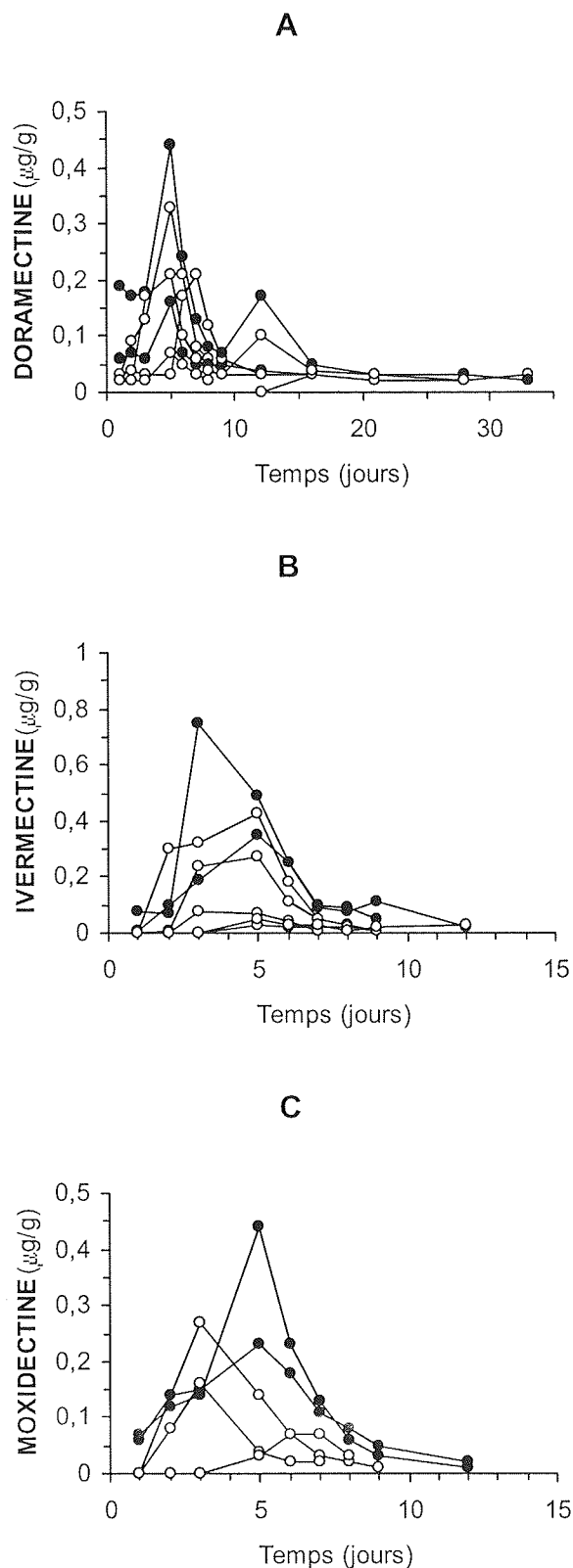
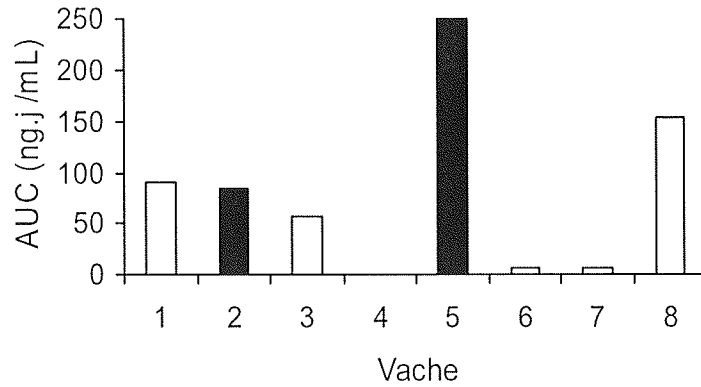


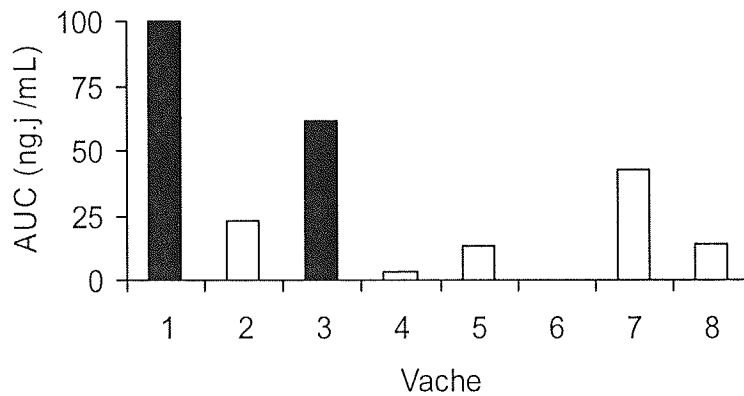
Figure 20: Profils d'élimination fécale au cours du temps de doramectine (graphe A), ivermectine (graphe B), et moxidectine (graphe C) chez les huit vaches, chaque endectocide ayant été administré en pour-on (500 $\mu\text{g/kg}$) sur deux vaches. Les concentrations fécales sont mesurées chez les animaux traités (symbole plein) et non traités (symbole vide).

Les paramètres d'exposition ($AUC_{\text{plasmatique}}$) des huit bovins et l'excrétion fécale ($\mu\text{g}/\text{kg}$) de chaque endectocide sont présentés dans les figures 21 et 22.

DORAMECTINE



IVERMECTINE



MOXIDECTINE :

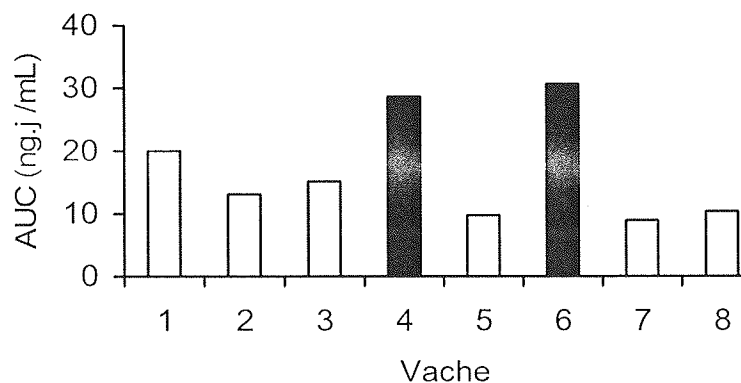
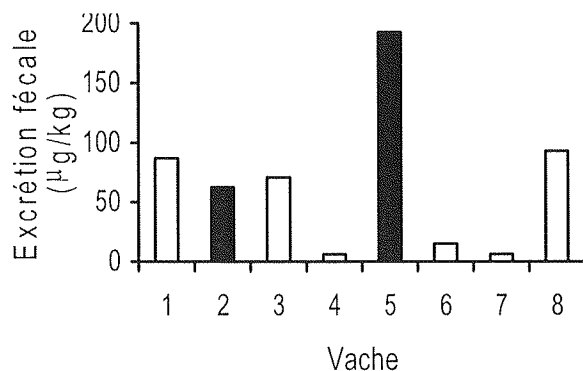


Figure 21: Exposition systémique de chacun des 8 bovins à la doramectine (panel A), l'ivermectine (panel B) et la moxidectine (panel C), chaque endectocide étant administré en pour-on ($500\mu\text{g}/\text{kg}$) sur deux vaches. Les vaches 7 et 8 n'ont reçu aucun traitement (paire témoin). Les aires sous la courbe (AUC) sont mesurées chez les animaux traités (colonne pleine) et non traités (colonne vide).

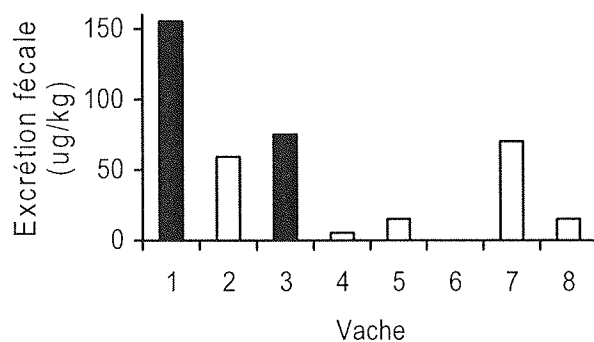
Il a été détecté dans le sang ou les fèces de chaque bovin au moins une molécule qui ne leur a pas été appliquée sur le dos.

Les concentrations plasmatiques et fécales étaient très variables chez les bovins non traités. Les trois endectocides furent détectés dans le plasma et les fèces des deux bovins témoins (Vache 7 et 8).

DORAMECTINE :



IVERMECTINE



MOXIDECTINE

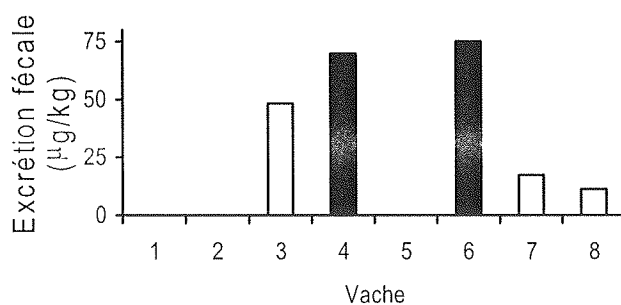


Figure 22: Excrétion fécale de doramectine, ivermectine et moxidectine des huit vaches, chaque endectocide étant administré en pour-on (500µg/kg) sur deux vaches. Les vaches 7 et 8 n'ont reçu aucun traitement (paire témoin). L'excrétion fécale est mesurée chez les animaux traités (colonne pleine) et non traités (colonne vide).

Les moyennes des C_{max} (concentrations maximales plasmatiques) et des T_{max} (temps correspondant à ces concentrations maximales) pour chaque endectocide sont présentés dans la figure 23.

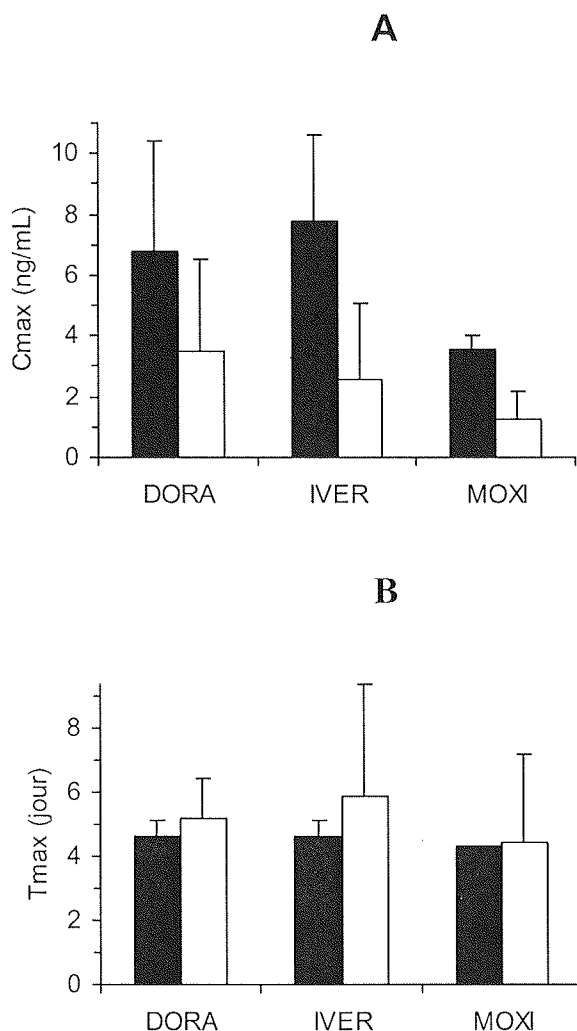


Figure 23: Moyenne des C_{max} (graphe A) et des T_{max} (graphe B) plasmatiques de doramectine (DORA), ivermectine (IVER) et moxidectine (MOXI) des huit bovins. Chaque endectocide a été administré en pour-on (500 μ g/kg) sur deux vaches. C_{max} et T_{max} sont mesurés chez les animaux traités (colonne pleine) et non traités (colonne vide).

Les temps des concentrations plasmatiques maximales (T_{max}) de chaque molécule étaient similaires chez les bovins traités et non traités. En revanche les valeurs moyennes des concentrations maximales plasmatiques des trois avermectines furent nettement plus élevées chez les bovins traités

La biodisponibilité totale (F_{tot}) de chaque endectocide chez les bovins traités était de 3.7 et 8% (vache 2 et 5) pour la doramectine, 9.1 et 5.2% (vache 1 et 3) pour l'ivermectine et 3.5 et 4% (vache 4 et 6) pour la moxidectine.

3.3. Mesure des quantités de molécules échangées après traitement pour-on :

Le tableau 9 présente les quantités individuelles d'endectocides ($\mu\text{g}/\text{kg}$) ingérés par allo-grooming pour chacun des bovins. Le self-grooming ainsi que le léchage d'une vache ayant reçu le même endectocide pour-on n'étaient pas pris en compte.

VACHES TRAITEES	ENDECTOCIDES			Q TOTALE INGEREE($\mu\text{g}/\text{kg}$)	% d'une dose pour-on
	DORAMECTINE	IVERMECTINE	MOXIDECTINE		
1 (iver)	91.2	–	ND	91.2	18.2
2(dora)	–	66.4	ND	66.4	13.3
3 (iver)	70.9	–	53.1	124.0	24.8
4 (moxi)	ND	6.3	–	6.3	1.3
5 (dora)	–	18.8	ND	18.8	3.8
6 (moxi)	15.4	ND	–	15.4	3.1
7(témoin)	6.4	80.4	21.2	107.9	21.6
8 (témoin)	106.5	18.3	12.2	137	27.4
TOTAL	290.5	190.2	86.3	567	

Tableau 9: Quantité d'endectocides ($\mu\text{g}/\text{kg}$) ingérés par allo-grooming par les six bovins « non traités ». ND = non détecté

Doramectine:

Cinq des six bovins non traités ont ingéré de la doramectine, ces quantités léchées variaient de 6.4 à 106.5 µg/kg de poids vif ce qui représentait une consommation de 1.3 à 21.3% d'une dose pour on (500µg/kg).

Ivermectine :

Cinq des six bovins non traités ont ingéré de 6.3 à 80.4 µg/kg d'ivermectine ce qui représentait 1.3 à 16.1% d'une dose pour-on.

Moxidectine :

Trois des six bovins non traités ont ingéré de 12.2 à 53.1µg/kg de moxidectine représentant 2.4 à10.6% d'une dose pour-on.

Les bovins non traités ont ingéré au total 290 µg de doramectine par kilo de poids vif, 190.2 µg/kg d'ivermectine et 86.3 µg/kg de moxidectine. Ces quantités ingérées cumulées représentaient en tout 29%, 19% et 8% des doses déposées sur le dos des deux autres bovins traités c'est-à-dire 2 fois 500 µg/kg de doramectine, ivermectine et moxidectine.

En additionnant les quantités d'endectocides ingérées par chaque vache il ressortait que les bovins non traités avaient en tout léché de 6.3 à 137 µg/kg ce qui représentait 1.3 à 27.4 % d'une simple dose pour-on (500 µg/kg).

Les vaches traitées pouvaient aussi ingérer l'endectocide déposé sur leur dos : soit en se léchant elles mêmes (allo-licking) et/ou soit en léchant l'autre vache ayant reçu la même molécule. Ce fait n'a pas été pris en considération et a amené à une sous estimations du cumul des quantités d'endectocides ingérées.

Les deux vaches témoins ont ingéré les trois endectocides, leur cumul représentait 21.6% (vache n° 7) et 27.4% (vache n° 8) d'une seule dose pour-on.

La biodisponibilité orale moyenne (F_{oral}) calculée à partir des équations (8) et (9). était de $13.5 \pm 9.4\%$ pour la doramectine (n=5), $17.5 \pm 3.5\%$ pour l'ivermectine (n=5) et $26.1 \pm 11.1\%$ pour la moxidectine (n=3).

4. Discussion/Conclusion :

Le léchage est une activité sociale positive chez les bovins amenant de fréquentes interactions entre individus d'un même cheptel, il joue ainsi un rôle important dans l'établissement et le maintien de la cohésion du troupeau.

Sato *et al* (1991) établissaient la cartographie du corps d'un bovin et montrait l'existence de zones privilégiées de léchage social (allo-grooming) entre bovins.

Ainsi la croupe et le dos (zones où sont déposées les formulations pour-on) apparaissaient comme des régions fréquemment léchées. Ce comportement naturel constant justifie donc les reconsidérations actuelles sur le devenir des endectocides administrés en pour-on.

En 2001, Laffont *et al.* mirent en évidence l'influence du léchage sur la pharmacocinétique de l'ivermectine administrée en pour-on. Les auteurs démontrèrent qu'une large fraction d'ivermectine topique gagnait la circulation systémique par voie orale plus que par absorption percutanée à cause du comportement de léchage. De ce fait les concentrations plasmatiques en principe actif dépendaient quasi entièrement de la quantité avalée ainsi que de la biodisponibilité orale du principe actif. Les bovins pouvaient ainsi lécher jusqu'à 80% de la dose pour-on appliquée sur leur propre dos.

Ce léchage (self-licking) occasionnant une ingestion d'ivermectine topique laissait alors des interrogations quand à de possibles échanges d'endectocides administrés en pour-on parmi des bovins qui se lécheraient entre eux (allo-licking).

William's *et al.* avaient constaté en 1999 un effet antiparasitaire chez des bovins non traités côtoyant des bovins ayant reçu une application pour-on d'endectocide, cependant ils n'avaient pu prouver une éventuelle contamination croisée par léchage faute d'analyses sanguines.

Aussi notre étude avait-elle pour but de mettre en évidence l'existence d'un tel transfert et d'en quantifier les échanges au sein d'un troupeau élevé au pâturage.

Les résultats des dosages plasmatiques démontrèrent que les trois endectocides administrés en pour-on avaient été échangés entre des bovins partageant une même pâture. En effet, chacune des vaches avait dans son plasma et/ou fèces au moins un principe actif qui ne lui avait pas été appliqué sur le dos d'où la certitude d'un transfert par léchage d'un congénère.

En 2003, Barber et Alvinerie reprirent le protocole expérimental de l'étude de William's *et al.* (1999) et obtinrent également un effet anti-parasitaire marqué chez des bovins non traités. Ils effectuèrent des dosages plasmatiques qui ont révélé la présence d'ivermectines dans le plasma des bovins non traités d'où l'existence d'un transfert de principe actif par voie orale. L'étendue du transfert fut du même ordre que dans notre étude puisqu'au bout d'une semaine, au moins une ivermectine fut détectée dans le plasma de 80% des bovins non traités.

En 2005, Sallovitz *et al.* étudiaient l'influence du léchage sur la biodisponibilité gastro-intestinale de la doramectine administrée en pour-on et comparaient alors les concentrations de doramectine atteintes dans le plasma et les différents segments du tube digestif entre un groupe de bovins « lécheurs » et « non lécheurs ».

Les résultats de la comparaison des profils plasmatiques de la doramectine après traitement pour-on entre le groupe « lécheur » et non « lécheur » corroboraient ceux rapportés par Laffont *et al.* (2001) pour l'ivermectine.

De plus les concentrations en doramectine atteintes dans les segments digestifs se révélèrent nettement supérieures chez les bovins lécheurs.

Les concentrations du contenu luminal furent plus élevées que dans les muqueuses digestives chez les lécheurs et inversement chez les non lécheurs. Ces résultats rejoignent ceux d'une de leur précédente étude (Sallovitz *et al.*, 2003) qui rapportait la distribution de la moxidectine administrée en pour-on chez des bovins.

Dans notre étude, les concentrations sanguines et l'excrétion fécale des vaches non traitées ont atteint parfois des niveaux semblables à ceux observés chez les vaches traitées. Les quantités ingérées furent très variables d'un individu à l'autre: la vache la plus «lécheuse» ayant ingéré 20 fois plus de principe actif que la vache la moins « lécheuse ».

En conséquence ce comportement de léchage incontrôlé engendrerait une biodisponibilité systémique des formulations pour-on d'ivermectines aussi variable qu'imprévisible. Il paraîtrait alors impossible de garantir une disponibilité d'une dose pour-on équivalente entre tous les bovins traités du troupeau.

Cette variabilité des disponibilités des formulations pour-on chez les bovins peut susciter des interrogations sur leur efficacité car elle pourrait favoriser des concentrations sub-thérapeutiques et l'émergence de résistance. En effet le léchage entre individu pourrait augmenter un risque de sous dosage, soit pour un animal traité se faisant lécher soit pour un animal non traité qui absorberait par léchage une dose conduisant à des concentrations subthérapeutiques d'ivermectines.

De fait une sous exposition fut mise en évidence dans cette étude pour l'ensemble des bovins traités et témoins par comparaison aux expositions publiées sur la doramectine (Gayraud *et al.*, 1999), l'ivermectine (Laffont *et al.*, 2001) et la moxidectine (Sallovitz *et al.*, 2003) administrées en pour-on aux mêmes doses.

De même, l'étude de Clément (2004) qui évaluait les conséquences du transfert d'ivermectine topique sur deux espèces de nématodes évoquait l'idée d'incorporer le léchage parmi les facteurs favorisant l'émergence de résistance.

En effet, les dosages d'ivermectine du plasma et des fèces corrélés à des examens coproscopiques démontrèrent que les diminutions d'excrétion d'œufs d'helminthes (*Ostertagi ostertagi* et *Cooperia oncophora*) observées chez certains bovins non traités étaient reliées à l'intensité du léchage des bovins traités.

Ainsi cette fraction d'endectocide ingérée par léchage exerçait une pression sur les populations de parasites qui serait susceptible de favoriser l'apparition de résistance chez des bovins non traités et insuffisamment exposés (« peu lécheurs »).

D'autre part cette prise en considération du comportement de léchage et donc d'une voie d'absorption non envisagée au départ fait naître des inquiétudes en raison de la possible présence de résidus dans les tissus comestibles (foie, muscles...) et le lait chez des animaux non traités mais aussi en raison d'un éventuel niveau en résidus plus élevé que prévu chez des animaux surexposés.

Laffont *et al.* (2003) en élaborant une modélisation pharmacocinétique du devenir d'ivermectine topique incorporée par léchage montrèrent que l'ingestion de 2 à 11% d'une dose pour-on suffirait pour déceler des concentrations d'ivermectine dans le lait pendant 44 jours (seuil minimal de détection=0.01ng/mL).

Notre étude qui rapporta des quantités d'ivermectine ingérées par des bovins non traités allant de 1.3 à 16% d'une dose pour-on confirme la forte probabilité de retrouver des niveaux détectables de résidus d'ivermectine dans le lait. Ainsi des vaches laitières pour lesquelles l'administration d'ivermectine est formellement interdite pourraient excréter des résidus dans le lait en rentrant en contact avec un lot de génisses traitées.

Il serait alors important d'avertir les éleveurs laitiers de ce possible transfert et ceci d'autant plus qu'un simple contact ponctuel entre bovins permettrait de contaminer le lait d'une vache non traitée pendant plus d'un mois.

Une dernière conséquence d'un transfert d'endectocide et de l'absorption par voie orale est d'ordre écologique. En effet l'étude de Laffont *et al.* (2001) révélait qu'environ 70% de la dose pour-on d'ivermectine administrée se retrouvait sous forme parentale dans les fèces des bovins lécheurs contre seulement 7% chez les non lécheurs. Ainsi dans ces conditions expérimentales, la prévention du léchage (par mise en place de collier) avait diminué d'un facteur 10 les quantités d'ivermectine parentale éliminées dans les fèces.

Par comparaison, la formulation injectable équivalente (SC 200µg/kg) était à l'origine d'une élimination fécale largement inférieure d'ivermectine soit environ 78 µg/kg contre 346 ± 60.5 µg/kg avec un pour-on.

Dans notre étude les huit bovins étaient des « lécheurs », ils ont excrété 40% du total des six doses pour-on (3000 µg/kg d'endectocide) dans leur fèces sous des formes parentales actives. La moitié des ivermectines excrétées avaient été ingérées par léchage. Le léchage social a occasionné une ingestion de 1.3 à 27.4% et une élimination fécale de 3 à 26% d'une dose pour-on.

Rappelons que cette étude a sous estimé ces quantités ingérées en raison de la non prise en considération du self-grooming et du léchage de la vache couple de traitement.

Ainsi l'administration pour-on associée au comportement de léchage augmenterait fortement la charge environnementale en endectocide. Ce rejet massif de molécules actives est actuellement pointé du doigt car il exposerait exagérément l'écosystème bousier (arthropodes, nématodes, annélides) aux endectocides avec des conséquences sur la biodiversité.

En conclusion, la prise en considération de l'interaction entre les formulations pour-on chez les bovins et le comportement naturel de léchage à l'origine d'un transfert de principe actif, soulève des questions sur de potentielles répercussions sanitaires, économiques, thérapeutiques et environnementales

AGREMENT ADMINISTRATIF

Je soussigné, A. MILON, Directeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, certifie que

Mlle MERCADIER Sonia, Christiane

a été admis(e) sur concours en : 2000

a obtenu son certificat de fin de scolarité le : 31/03/05

n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.

AGREMENT SCIENTIFIQUE

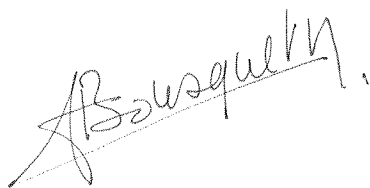
Je soussigné, A. BOUSQUET-MELOU, Maître de Conférences de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, autorise la soutenance de la thèse de :

Mlle MERCADIER Sonia, Christiane

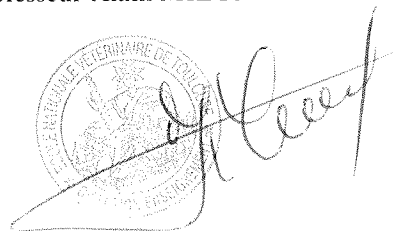
intitulée :

« Transfert de principes actifs chez des bovins au pâturage suite à l'utilisation de formulations pour-on d'endectocides. »


**Le Professeur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Docteur Alain BOUSQUET-MELOU**



**Vu :
Le Directeur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Professeur Alain MILON**



**Vu :
Le Président de la thèse :
Professeur Jean-Louis MONTASTRUC**



Professeur Jean Louis MONTASTRUC
Laboratoire de Pharmacologie
Médicale et Clinique
FACULTE DE MEDECINE
37 allées Jules Guesde
31000 TOULOUSE

**Vu le : 16 DEC. 2005
Le Président
de l'Université Paul Sabatier
Professeur Jean-François SAUTEREAU**



BIBLIOGRAPHIE

ALVINERIE, M., SUTRA J.F., GALTIER, P., TOUTAIN, P.L, *et al*
Determination of ivermectine in milk by high performance liquid chromatography.
Vet. Res., 1987, **18**, 269-274.

BARBER, S., ALVINERIE, M.
Letter to the Editor: Comment on "A comparison of persistent anthelmintic efficacy of topical formulations of doramectin, ivermectin, eprinomectin and moxidectin against naturally acquired nematode infections of beef calves" and problems associated with mechanical transfer (licking) of endectocides in cattle.
Vet. Parasitol., 2003, **112**, 255-257.

BAGGOT, J.D.
The physiological basis of veterinary clinical pharmacology.
Blackwell Science, London, 2001

BLOOMFIELD, G.
PJB Publications, Richmond, UK.
Endoparasite- The Veterinary Market., 59-60.

BRALET, D.
Influence du léchage sur la pharmacocinétique de l'ivermectine pour-on chez les bovines.
Th.: Med.vet.: Toulouse: 2002-TOU 3, 4098.

CLEMENT, J.
Application d'ivermectine en pour-on: Conséquences du léchage entre bovins sur les populations d'*Ostertagia ostertagi* et *Cooperia oncophora*.
Th.: Med.vet.: Toulouse: 2005-TOU 3, 4024.

CHRISTOPHE, J-D.
La Bouse.
Th.: Med.vet.: Toulouse: 2004-TOU 3, 4056.

COLES, G.C, WATSON, C.L., ANZIANI, O.S.
Ivermectin resistant *Cooperia* in cattle.
Vet. Rec., 2001, **148**, 283-284.

CONDER, G.A., THOMPSON, D.P., JOHNSON, S.S.
Demonstration of co-resistance of *Haemonchus contortus* to ivermectin and moxidectin.
Vet. Rec, 1993, **132**, 651-652.

FINSHER, G.T, WANG, G.T.
Injectable moxidectin for cattle: effects on two species of dung-burying beetles.
Southwest, Entomol., 1992, **17**, 303-306.

GOUDIE, A.C., EVANS, N.A, GRATION, K.A.F.
Doramectin – A potent novel endectocide.
Vet. Parasitol., 1993, **49**, 5-15.

GAYRARD, V., ALVINERIE, M., TOUTAIN, P.L.
Comparison of pharmacokinetic profiles of doramectin and ivermectin pour-on formulations in cattle.
Vet. Parasitol., 1999, **81**, 47-55.

HALLEY, B.A, NESSEL, R.J.
Environmental aspects of ivermectin usage in livestock: general considerations.
In: Campbell, W.C. Editor,
Ivermectin and Abamectin.
Springer Verlag, New York, 1989, 162-172.

HERD, R.P., SAMS, R.A., ASHCRAFT, S.M.
Persistence of ivermectine in plasma and faeces following treatment of cows with ivermectin sustained-release, pour-on or injectable formulations.
Int. J. Parasitol. 1996,**26** (10), 1087-1093.

KROHN, C.C.
Behaviour of dairy cows kept in extensive (loose housing / pasture) or intensive (tie stall) environment. III. Grooming, exploration and abnormal behaviour.
Appl. Anim. Behav. Sci., 1994, **42**, 73-86.

LAFFONT, C.M., ALVINERIE, M., BOUSQUET-MELOU, A., TOUTAIN, P-L.
Licking behaviour and environmental contamination arising from pour-on ivermectin for cattle.
Int. J. Parasitol. 2001, **31** (14), 1687-1692.

LAFFONT, C.M., BOUSQUET-MELOU, A., TOUTAIN, P-L., BRALET, D.,
ALVINERIE, M. *et al.*
A pharmacokinetic model to document the actual disposition of topical ivermectin in cattle.
Vet. Res., 2003, **34**, 445-460.

LANUSSE, C., LIFSCHITZ, A., VIRKEL, G., *et al.*
Comparative plasma disposition kinetics of ivermectin, moxidectin and doramectin in cattle.
J. vet. Pharmacol. Therap., 1997, **20**, 91-99.

LEATHWICK, D.M.
A case of moxidectin failing to control ivermectin resistant *Ostertagia* species in goats.
Vet. Rec., 1995, **136**, 443-444.

LIFSCHITZ, A., VIRKEL, G., IMPERIALE, F., *et al.*
Moxidectin in cattle : correlation between plasma and target tissues disposition.
J. vet. Pharmacol. Therap., 1999, **22**, 266-273.

- LIFSCHITZ, A., VIRKEL, G., SALLOVITZ, *et al.*
Comparative distribution of ivermectin and doramectin to parasite location tissues in cattle.
Vet. Parasitol., 2000, **87**, 327-338.
- LO, P.K, FINK, D.W., WILLIAMS, J.B. *et al.*
Pharmacokinetic studies of ivermectin effects of formulation.
Vet. Res. Commun., 1985, **9**, 251-268.
- LUMARET J.P, ERROUISSI, F.
Use of anthelmintics in herbivores and evaluation of risks for the target fauna of pastures.
Vet. Res., 2002, **33**, 547-562.
- RANJAN, S., TRUDEAU, C., PRICHARD, R., *et al.*
Efficacy of moxidectin against naturally acquired nematode infections in cattle.
Vet. Parasitol., 1992, **41**, 227-231.
- RONCALLI, R.A.
Environmental aspects of use of Ivermectin and Abamectin in livestock: effects on cattle dung fauna.
In: Campbell, W.C. Editor,
Ivermectin and Abamectin.
Springer Verlag, New York, 1989, 173-181.
- SALLOVITZ, J.M., LIFSCHITZ, A., IMPERIALE, F., *et al.*
Breed differences on the plasma availability of moxidectin administered pour-on to calves.
The Veterinary Journal., 2002, **164**, 47-53.
- SALLOVITZ, J.M., LIFSCHITZ, A., IMPERIALE, F., *et al.*
A detailed assessment of the pattern of moxidectin tissue distribution after pour-on treatment in calves.
J. vet. Pharmacol. Therap., 2003, **26**, 397-404.
- SAMBRAUS, H.H.
Das soziale Lecken des Rindes.
Zeitschr. Tierpsychol., 1969, **26**, 805-810.
- SATO, S., SAKO, K., MAEDA, A..
Social licking patterns in cattle (*Bos taurus*) : influence of environmental and social factors.
Appl. Anim. Behav.Sci., 1991, **32**, 3-12.
- SIMONSEN, H.B.
Grooming behaviour of domestic cattle.
Nord. Vet. Med., 1979, **31**, 1-5.

- TOUTAIN, P.L., UPSON, D.W., TERHUNE, T.N., *et al.*
Comparative pharmacokinetics of doramectin and ivermectin in cattle.
Vet. Parasitol., 1997, **72**, 3-8.
- WALLER, P.J.
Anthelmintic resistance and the future for roundworm control.
Vet. Parasitol., 1987, **25**, 177-191.
- WEST, D.M., VERMUNT, J.J., POMROY, W.E., BENTALI, H.P.
Inefficacy of ivermectin against *Cooperia* spp. infection in cattle.
New Zealand Veterinary Journal, 1994, **42**, 192-193.
- WICKS, S.R., KAYE, B., WEATHERLEY, A.J. *et al.*
Effect of formulation on the pharmacokinetics and efficacy of doramectin.
Vet. Parasitol., 1993, **49**, 17-26.
- WILKINSON, P.K., POPE, D.G., BAYLIS, F.P.
Pharmacokinetics of ivermectin administered intravenously to cattle.
J. Pharm. Sci., 1985, **74**, 1105-1107.
- WILLIAMS, J.C., LOYACANO, A.F., DE ROSA, A., *et al.*
A comparison of persistent anthelmintic efficacy of topical formulations of doramectin, ivermectin, eprinomectin and moxidectin against naturally acquired nematode infections of beef calves.
Vet. Parasitol., 1999, **85**, 277-288.
- WOLSTENHOLME, AJ , FAIRWEATHER, I., PRICHARD, R. *et al.*
Drug resistance in veterinary helminths.
Trends Parasitol., 2004, **20**, 469-476.
- WOOD, M.T.
Social grooming patterns in two herds of monozygotic twin dairy cows.
Anim. Behav., 1977, **25**, 635-642.
- XU, M., MOLENTO, M., BLACKHALL, W. *et al.*
Ivermectin resistance in nematodes may caused by alteration of P-glycoprotein homolog.
Mol. Biochem. Parasitol., 1998, **91**, 327-335
- ZULALIAN, J., STOUT, S., Da Cunha, A. *et al.*
Absorption, tissue distribution, metabolism, and excretion of moxidectin in cattle.
Journal of Agricultural and Food Chemistry, 1994, **42**, 381-387.

Toulouse, 2006

NOM : MERCADIER

PRENOM : Sonia

TITRE : Transfert de principes actifs chez des bovins au pâturage suite à l'utilisation de formulations pour-on d'endectocides.

RESUME :

Des études récentes ont mis en évidence l'influence du comportement de léchage sur la pharmacocinétique de l'ivermectine administrée par voie topique chez les bovins. Notre étude documente l'existence et l'étendue du transfert par léchage de principes actifs au sein d'un troupeau suite à l'administration pour-on d'endectocides. Quatre groupes de 2 bovins ont reçu respectivement une formulation topique de doramectine, ivermectine, moxidectine ou aucun traitement. Chaque molécule a été détectée dans le plasma chez au moins cinq des six bovins non traités, à des concentrations parfois analogues à celles des bovins traités. Le cumul des quantités d'endectocides ingérées par les deux bovins témoins a été de 22 et 27% d'une dose pour-on (500 µg/kg).

L'ampleur de ces échanges soulève des interrogations sur l'efficacité des endectocides administrés en pour-on, sur l'émergence possible de résistance et sur des conséquences potentielles en matière de résidus et de protection de l'environnement.

MOTS CLES : pharmacocinétique, topique, léchage, bovin, ivermectine, doramectine, moxidectine.

ENGLISH TITTLE : Endectocide exchanges between grazing cattle after pour-on administration of endectocides.

ABSTRACT :

Self licking behaviour in cattle has recently been identified as a determinant of the kinetic disposition of topically-administered ivermectin. In the present study, we document the occurrence and extent of transfer between grazing cattle of drugs topically-administered as a consequence of allo-licking.

Four groups of two cows received pour-on formulations of doramectine, ivermectine, moxidectine or no treatment, respectively. A systemic exposure to each topically-administered endectocide was observed in at least five of the six non-treated cattle and plasma concentrations could reach those observed in treated animals. The cumulative amounts of endectocide ingested by non-treated cows were 22 and 27% of a pour-on dose (500 µg/kg).

The extent of drug exchange raises interrogations on topically-administered endectocide efficacy, emergence of drug resistance, consequences on food safety and environmental protection.

KEY WORDS : pharmacokinetic, topical, licking, cattle, doramectin, ivermectin, moxidectin.