



Open Archive TOULOUSE Archive Ouverte (OATAO)

OATAO is an open access repository that collects the work of Toulouse researchers and makes it freely available over the web where possible.

This is an author-deposited version published in : [http://oatao.univ-toulouse.fr/
Eprints ID](http://oatao.univ-toulouse.fr/Eprints_ID) : 4964

To cite this version :

SEBBAG, Lionel, *Efficacité des avermectines contre les acarioses du chien : revue systématique*. Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Toulouse 3, 2011, 140 p.

Any correspondance concerning this service should be sent to the repository administrator: staff-oatao@inp-toulouse.fr.

EFFICACITÉ DES AVERMECTINES CONTRE LES ACARIOSES DU CHIEN : REVUE SYSTÉMATIQUE

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

DIPLOME D'ÉTAT

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

par

SEBBAG Lionel

Né, le 17 Septembre 1986 à PARIS 18e (75)

Directeur de thèse : Mlle Marie-Christine CADIERGUES

JURY

PRESIDENT :

M. Alexis VALENTIN

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEURS :

Mlle Marie-Christine CADIERGUES

Mme Geneviève BENARD

Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

**Ministère de l'Agriculture et de la Pêche
ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE**

Directeur : M. A. MILON

Directeurs honoraires : M. G. VAN HAVERBEKE.
M. P. DESNOYERS

Professeurs honoraires :

M. L. FALIU	M. J. CHANTAL	M. BODIN ROZAT DE MENDRES NEGRE
M. C. LABIE	M. JF. GUELFY	M. DORCHIES
M. C. PAVAU	M. EECKHOUTTE	
M. F. LESCURE	M. D.GRIESS	
M. A. RICO	M. CABANIE	
M. A. CAZIEUX	M. DARRE	
Mme V. BURGAT	M. HENROTEAUX	

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. **AUTEFAGE André**, *Pathologie chirurgicale*
M. **BRAUN Jean-Pierre**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
M. **EUZEBY Jean**, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*
M. **FRANC Michel**, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
M. **MARTINEAU Guy**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*
M. **PETIT Claude**, *Pharmacie et Toxicologie*
M. **TOUTAIN Pierre-Louis**, *Physiologie et Thérapeutique*

PROFESSEURS 1^oCLASSE

M. **BERTHELOT Xavier**, *Pathologie de la Reproduction*
Mme **CLAUW Martine**, *Pharmacie-Toxicologie*
M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*
M. **CORPET Denis**, *Science de l'Aliment et Technologies dans les Industries agro-alimentaires*
M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie Pathologique*
M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
M. **REGNIER Alain**, *Physiopathologie oculaire*
M. **SAUTET Jean**, *Anatomie*
M. **SCHELCHER François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

PROFESSEURS 2^oCLASSE

Mme **BENARD Geneviève**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Physiologie et Thérapeutique*
Mme **CHASTANT-MAILLARD Sylvie**, *Pathologie de la Reproduction*
M. **DUCOS Alain**, *Zootéchnie*
M. **DUCOS DE LAHITTE Jacques**, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*
Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*
M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
Mme **HAGEN-PICARD Nicole**, *Pathologie de la Reproduction*
M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et Thérapeutique*
M. **LIGNEREUX Yves**, *Anatomie*

- M. **PICAVET Dominique**, *Pathologie infectieuse*
M. **SANS Pierre**, *Productions animales*
Mme **TRUMEL Catherine**, *Pathologie médicale des Equidés et Carnivores*

PROFESSEURS CERTIFIES DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE

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

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

- Mlle **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, Anatomie pathologique*
M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
Mlle **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
M. **JOUGLAR Jean-Yves**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

MAITRES DE CONFERENCES (classe normale)

- M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*
M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
Mme **BENNIS-BRET Lydie**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la Reproduction*
M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
Mlle **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
Mme **BOUCLAINVILLE-CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
Mlle **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie*
M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*
M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
M. **CUEVAS RAMOS Gabriel**, *Chirurgie Equine*
M. **DOSSIN Olivier**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
Mlle **FERRAN Aude**, *Physiologie*
M. **GUERIN Jean-Luc**, *Elevage et Santé avicoles et cunicoles*
M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
Mlle **LACROUX Caroline**, *Anatomie Pathologique des animaux de rente*
Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*
M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et Mathématiques*
M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des Ruminants*
M. **MAGNE Laurent**, *Urgences soins-intensifs*
M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
M **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants.*
Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie Chirurgicale*
M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, Imagerie médicale*
M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction*
Mlle **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*
Mme **TROEGELER-MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation*
M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et Infectiologie (disponibilité à cpt du 01/09/10)*
M. **VERWAERDE Patrick**, *Anesthésie, Réanimation*

MAITRES DE CONFERENCES et AGENTS CONTRACTUELS

- M. **SOUBIES Sébastien**, *Microbiologie et infectiologie*

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

- Mlle **DEVIERS Alexandra**, *Anatomie-Imagerie*
M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophtalmologie*
Mlle **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*
Mlle **PASTOR Mélanie**, *Médecine Interne*
M. **RABOISSON Didier**, *Productions animales*
Mlle **TREVENNEC Karen**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles et porcins*
M **VERSET Michaël**, *Chirurgie des animaux de compagnie*

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Alexis VALENTIN,
Professeur des Universités
Praticien hospitalier
Zoologie – Parasitologie

Qui nous fait l'honneur d'accepter la présidence du jury de thèse.
Pour son obligeance et sa disponibilité.
Avec toute ma gratitude et mes hommages respectueux.

A Mademoiselle le Docteur Marie-Christine CADIERGUES,
Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Dermatologie

Qui a accepté d'encadrer ce travail et de me guider tout au long de sa réalisation.
Encore merci pour vos conseils, votre patience et votre soutien pour mes projets à l'étranger.
En témoignage de ma sincère reconnaissance et mon profond respect.

A Madame le Professeur Geneviève BENARD,
Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale,

En remerciement de son enseignement et de sa présence dans le jury de thèse.
Sincères remerciements.

A mes parents,

Pour votre amour et votre soutien inconditionnels pendant toutes ces années,
Pour m'avoir donné la plus belle des enfances et pour m'avoir toujours encouragé,
A vous deux, merci pour tout ce que vous êtes, et merci d'avoir fait de moi ce que je suis.
Je vous aime très fort, et j'espère seulement être plus tard aussi bon parent que vous l'avez été avec moi ! Ani oév othem!

A mes frères,

Jérôme, mon jum' que j'adore ; nous avons tout partagé : chambre, vêtements (enfin, c'est surtout moi qui te prenais tes belles affaires), judo (after 20 years... !), lans de C&Asses, permis de conduire, sketba heaml, teouf cheifl, et tant d'autre ! <3 *Jum*

David, mon grand frère que j'admire et que j'aime; t'avoir comme frère est un privilège et un énorme plaisir, tu m'as tant apporté, bien plus que la guitare, la scluum et... sc2 cast ! :-)
Pour notre enfance, à tous ces moments partagés, et à tous ceux qui restent à venir.
May your life be filled with health, joy, love and happiness!

A mamie,

Pour ton amour sans limites, ta générosité et ta joie de vivre inébranlable,
Tu es la mamie que beaucoup de monde souhaiterait avoir,
Sache que je t'aime et que je t'aimerais toujours !

A la mémoire de mes autres grand parents, que je n'ai pas ou peu connu,
J'espère que d'où vous êtes vous pouvez être fiers de moi. Vous me manquez beaucoup.

Au reste de la famille,

Parce que j'apprécie énormément de faire partie d'une famille si grande et si soudée, et que j'aime vous retrouver dès que l'occasion se présente !
Une pensée particulière pour Stella, ♪".

DEDICACES

A la team des heaml, Hillel ('H'), Michael ('Kaim'), Cedric ('Ced CS'), John ('Fashion')
Pour tous ces moments inoubliables passés ensemble. De tels liens d'amitié sont impérissables, et où que la vie nous mène, j'espère qu'on continuera à kiffer.
A nos délires, à notre amitié d'hier et de demain. Et même si 'Independance day' est arrivé, j'espère qu'on sera toujours là les uns pour les autres. *Smaollo ?*

A Julia et H, le couple fraîchement marié,

Je vous souhaite une longue vie heureuse et pleine de bonnes choses !
Hillel, je te le dis du fond de mon cœur, tu es comme un vrai frère pour moi, et j'espère qu'on sera toujours près l'un de l'autre ! *Poupée houtez ?*

A Vincent ('Trapou'), pour ton rôle dans le film Braveheart, pour ta chevelure tantôt chevelue tantôt chauve (mes yeux !!), pour tous ces bons plats que tu m'as cuisiné a Emmaüs (sauf pour la Daube, ça ma fait mal de manger du poisson pané leader price en vous regardant manger ce délice !), pour les journées passées en salle musique à tolérer mon manque de rythme et ma voix tordue !), et... pour m'avoir fait découvrir la sauce pita !!

A Romain ('Gropied'), pour nos courses de BZ a Emmaüs, pour mon co-équipier de folie au Beer Pong (masters !), pour nos talents au basket et en salle musique, pour nos plans pique aux quatre coins de la France, et... pour tous ces moments inoubliables passés ensembles aux Etats-Unis (drop it, drop it ; miss it, miss it !!)
... ou comment passer une nuit à 10m l'un de l'autre sans se croiser ! *'In Pap Jav' we trust'*

A Retournââârd, pour m'avoir fait partager ta passion pour Sponge Bob (maintenant je suis fan absolu!), pour le rouge du cul indécent, pour ton incroyable talent d'oublier tout ce que tu fais en boom (j'aurais bien aimé l'avoir le soir d'un certain Taïaut...), pour être 10 000 fois (à peu près...) plus compétent que moi en bricolage et... pour Francis (paix à son âme) !

A tous mes amis de l'ENV TOULOUSE (poulot !), qui ont contribué à rendre ces cinq années inoubliables et riches en émotion : mes docs, mes co-promos et tous mes poulots et poulottes préférés !

A nos soirées exceptionnelles,

A nos week-ends au ski, en pleine campagne et ailleurs,

A nos plans foireux,

Je vous souhaite que du bonheur pour l'avenir et une réussite dans vos vies professionnelle et personnelle. Que notre amitié se poursuive, j'y tiens !

A Lulu et Colette, pour tout ce qu'ils ont fait pour l'école et pour les étudiants

A 'li Gancho' (alias Cili), le plus beau des chats.

« Dieu a inventé le chat pour que l'Homme ait un tigre à caresser chez lui » Dixit Victor Hugo

A tous ceux que j'ai oubliés ; vous me connaissez suffisamment pour savoir que les oublis de ce genre n'enlèvent rien à l'affection que je vous porte !

TABLE DES MATIERES

Remerciements	5
Table des matières	9
Table des illustrations.....	13
Liste des abréviations	17
Introduction	19
Avertissement au lecteur	21
PREMIERE PARTIE : Généralités sur les avermectines	23
1. Historique.....	25
2. Classification et structure chimique des avermectines.....	25
3. Pharmacocinétique des avermectines.....	27
4. Mode d'action	31
5. Spécialités destinées à la thérapeutique vétérinaire	32
6. Spectre d'activité des avermectines chez le chien	33
7. Toxicité.....	34
7.1. Toxicité locale	34
7.2. Toxicité suite à l'ingestion	35
7.3. Toxicité intrinsèque des avermectines	35
7.4. Sécurité de la sélamectine	37
7.4.1. Surdosages.....	37
7.4.2. Effets sur les reproducteurs et embryotoxicité.....	38
7.4.3. Emploi sur des animaux parasités	38
7.5. Traitement des effets indésirables	39
7.6. Discussion	39

DEUXIEME PARTIE : Revue systématique de la littérature scientifique vétérinaire.....	41
1. Méthodologie	43
1.1. Stratégie de recherche documentaire.....	43
1.1.1. Les sources documentaires.....	43
1.1.1.1. Les ressources électroniques	43
1.1.1.2. Les autres ressources.....	44
1.1.2. Le choix des mots-clés et leur combinaison.....	44
1.1.3. La recherche en pratique	45
1.2. La sélection des articles.....	46
1.3. Evaluation critique des articles	46
1.3.1. Qualité de la preuve de l'étude.....	47
1.3.2. Qualité de la méthodologie de l'étude.....	47
1.3.2.1. Population source – critères d'inclusion et d'exclusion.....	48
1.3.2.2. Identification des biais	48
1.3.2.3. Utilisation de l'analyse statistique.....	50
1.3.3. Evaluation des réponses thérapeutiques et des effets secondaires	50
1.4. Recommandations	50
2. Résultats	51
2.1. La démodécie	54
2.1.1. Description de l'acariose.....	54
2.1.2. Efficacité des avermectines	54
2.2. La gale sarcoptique.....	60
2.2.1. Description de l'acariose.....	60
2.2.2. Efficacité des avermectines	62
2.3. La cheylétiellose.....	65
2.3.1. Description de l'acariose.....	65
2.3.2. Efficacité des avermectines	66
2.4. La gale otodectique	67
2.4.1. Description de l'acariose.....	67
2.4.2. Efficacité des avermectines.....	68
2.5. La gale notoédrique du chien	70
2.5.1. Description de l'acariose.....	70
2.5.2. Efficacité des avermectines.....	71
2.6. La straelensiose	72
2.6.1. Description de l'acariose.....	72
2.6.2. Efficacité des avermectines.....	73

2.7. L'infestation à <i>Pneumonyssoides caninum</i>	74
2.7.1. Description de l'acariose	74
2.7.2. Efficacité des avermectines	75
TROISIEME PARTIE: Discussion	77
1. Formulation	79
2. Toxicité.....	79
3. Démodécie canine	81
3.1. Traitement et suivi.....	81
3.2. Traitement de la maladie intercurrente.....	81
3.3. Traitement de la surinfection bactérienne	82
3.4. Pronostic.....	82
4. Gale sarcoptique	83
CONCLUSION	85
ANNEXES	89
REFERENCES.....	127

TABLE DES ILLUSTRATIONS

FIGURES :

Figure 1 : Classification et origine des lactones macrocycliques [189]	26
Figure 2 : Structure comparée des avermectines [189]	26
Figure 3 : Pharmacocinétique des avermectines [84].....	28
Figure 4 : Concentration plasmatique moyenne en ivermectine en fonction du temps – courbes semi-logarithmiques obtenues après injection sous-cutanée de 7 formulations d’ivermectine différents groupes de chiens, à la dose de 200 µg/kg [50]	29
Figure 5 : Concentrations plasmatiques moyennes de sélamectine chez le chien après administration de bolus intra-veineux uniques (0,005 ; 0,1 ; 0,2 mg/kg), après application d’un topique a 24mg/kg et après administration par voie orale a 24 mg/kg [170]	30
Figure 6 : Schéma du mode d’action des avermectines [46] [162]	31
Figure 7 : Répartition des signes cliniques observés lors de cas d’intoxication chez le chien à des avermectines rapportés à l’ANMV entre janvier 1997 et décembre 2003	36
Figure 8 : Stratégie de bloc pour la recherche sur la base de données Pubmed - exemple de la gale sarcoptique .45	
Figure 9 : Illustration de la hiérarchie des sources d’informations disponibles dans la littérature. Adapté de Schmidt, 2007 [174].....	46
Figure 10 : Schéma général d’une étude de type « essai thérapeutique » [55].....	48

TABLEAUX :

Tableau 1 : Produits pharmaceutiques vétérinaires contenant des avermectines enregistrés pour utilisation en France. * Selon l’autorisation de mise sur le marché.	33
Tableau 2 : Classification des parasites sensibles à l’ivermectine. D’après Campbell et Benz, 1984 [25] et d’autres études.....	34
Tableau 3 : Nombre de chiens traités/réagissants/morts après exposition aux médicaments vétérinaires à base d’ivermectines non recommandée pour les carnivores [35]	35
Tableau 4 : Fréquence des signes cliniques observés lors d’intoxication aux avermectines. D’après le CNITV, IAPIC, CNPV et Merola et al, 2009 [124].....	36
Tableau 5 : Sécurité d’emploi de la sélamectine chez le chien [140].....	38
Tableau 6 : Sécurité d’emploi de la sélamectine chez le chien, lors de la lutte contre les parasites enregistrés dans l’AMM. Résumé de plusieurs études [16], [140], [191].....	39
Tableau 7 : Races reconnues pour avoir la déficience du gène MDR1 [137]	40
Tableau 8 : Fréquence de la mutation du gène MDR1 chez différentes populations de Colley. Résumé de plusieurs études [67], [92], [119], [120], [137].....	40
Tableau 9 : Catégories et sous catégories utilisées pour classer la qualité de preuve d’une étude [144]	47

Tableau 10 : Biais et procédures permettant de limiter leur impact.....	49
Tableau 11 : Efficacité d'une administration quotidienne d'ivermectine 600 µg/kg par voie orale [72] [75] [163] [168] [171] [195].....	55
Tableau 12 : Efficacité d'une administration quotidienne d'ivermectine 300-400 µg/kg par voie orale [30] [59] [121] [130] [147].....	56
Tableau 13 : Efficacité de la doramectine contre la démodécie canine généralisée [45] [95] [132].....	58
Tableau 14: Efficacité d'une ou plusieurs injection(s) d'ivermectine en sous-cutanée pour le traitement de la gale sarcoptique [1] [26] [159] [165] [173] [201] [212].....	62
Tableau 15 : Efficacité de l'administration de sélamectine en spot-on (6-12 mg/kg) pour le traitement de la gale sarcoptique [1] [62] [143] [184] [191].....	64
Tableau 16 : Efficacité de l'administration d'une avermectine pour le traitement de la cheylétiellose canine [129] [151] [152] [187].....	66
Tableau 17 : Efficacité de l'administration d'une avermectine pour le traitement de la gale de l'oreille chez le chien [143] [185] [191] [209] [212].	69
Tableau 18 : Gale notoédrique du chien - administration de sélamectine en spot on: analyse critique d'une étude [111].....	71
Tableau 19 : Taux de récurrence de la démodécie généralisée dans les 12 mois après l'arrêt du traitement et au-delà de 12 mois. Synthèse de plusieurs études [45] [59] [72] [75] [95] [97] [121] [130] [132] [150] [163] [168]	81
Tableau 20 : Taux de rémission clinique en fonction de la forme localisée ou généralisée de la démodécie. Synthèse de plusieurs études [45] [132] [197] [211].	82
 ANNEXES :	
Annexe 1 : Grille de lecture d'un article thérapeutique	91
Annexe 2 : Démodécie canine - analyse critique des études portant sur l'administration d'au moins une avermectine [94] [197].....	92
Annexe 3 : Démodécie canine - injection(s) sous-cutanée(s) d'ivermectine: analyse critique des études [76] [96] [181] [211].....	93
Annexe 4 : Démodécie canine - administration par voie orale de la solution injectable d'ivermectine: analyse critique des études [30] [59] [72] [75] [81] [121] [122] [130] [142] [147] [149] [153] [163] [168] [171] [195] [213].....	96
Annexe 5 : Démodécie canine - administration de comprimés d'ivermectine: analyse critique d'une étude [97]	105
Annexe 6 : Démodécie canine - administration d'ivermectine en pour-on: analyse critique d'une étude [150]..	106
Annexe 7 : Démodécie canine - efficacité de la doramectine: analyse critique des études [45] [95] [132].....	107
Annexe 8 : Démodécie canine - administration de sélamectine en spot on: analyse critique d'une étude [175] .	109
Annexe 9 : Gale sarcoptique - analyse critique des études portant sur l'administration d'au moins une avermectine [1] [159] [198]	110

Annexe 10 : Gale sarcoptique - injection(s) sous-cutanée(s) d'ivermectine: analyse critique des études [26] [165] [173] [201] [212].....	111
Annexe 11 : Gale sarcoptique - administration par voie orale de la solution injectable d'ivermectine: analyse critique des études [42] [123] [198]	113
Annexe 12 : Gale sarcoptique - administration d'ivermectine en pour-on: analyse critique d'une étude [148] ..	114
Annexe 13 : Gale sarcoptique - administration de sélamectine en spot on: analyse critique des études [62] [143] [184] [191]	115
Annexe 14 : Cheylétiellose canine - injection(s) d'ivermectine: analyse critique des études [151] [187].....	118
Annexe 15 : Cheylétiellose canine - administration de sélamectine en spot on: analyse critique des études [129] [152]	119
Annexe 16 : Otacariose canine - analyse critique des études portant sur l'administration d'au moins une avermectine [143] [185] [191] [209] [212]	120
Annexe 17 : Straelensiose canine - analyse critique des études portant sur l'administration d'au moins une avermectine [43] [91] [107] [166] [183].....	123
Annexe 18 : Infestation à <i>Pneumonyssoides caninum</i> - administration de sélamectine en spot on: analyse critique des études [3] [9] [77] [208]	125
Annexe 19 : Infestation à <i>Pneumonyssoides caninum</i> - injection(s) sous-cutanée(s) d'ivermectine: analyse critique des études [17] [19] [131]	126

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

BID : « *Bis In Die* » = deux fois par jour

GABA : Gamma-Amino Butyric Acid

IM : Intramusculaire

MDR : Multi Drug Resistance

N.A : Non applicable

ND : Nom Déposé

PO : « *Per Os* » = par voie orale

SID : « *Semel In Die* » = une fois par jour

TID : « *Ter In Die* » = trois fois par jour

INTRODUCTION

Aujourd'hui, le vétérinaire doit constamment se tenir informé et démontrer l'aspect rationnel de son approche clinique. Il doit pouvoir justifier son raisonnement, sa démarche et ses décisions thérapeutiques. Il est, de plus, contraint d'adopter les données récentes de la recherche scientifique et de la médecine vétérinaire, dans un souci de qualité de service et de bonne pratique.

Dans la lutte contre les acarioses du chien, de nombreux traitements anciens ne semblent plus convenir de nos jours. L' amitraz, par exemple, qui possède une autorisation de mise sur la marché (AMM) pour le traitement de la démodécie canine, ne représente plus le traitement de choix pour de nombreux vétérinaires, de part sa difficulté d'utilisation, le caractère fastidieux du traitement, les risques d'intoxication non négligeables, ainsi que l'existence de plus en plus fréquente d'animaux réfractaires. Les perspectives d'avenir semblent venir des traitements systémiques à base de lactones macrocycliques, notamment des avermectines.

L'objet de cette thèse est d'évaluer, à travers une étude bibliographique, l'efficacité des avermectines contre les acarioses du chien, et d'apporter ainsi au vétérinaire praticien une synthèse bibliographique suivant une démarche de médecine factuelle (« evidence-based medicine »). Le choix thérapeutique est alors rationnel, et provient des meilleures données acquises de la science et actualisées.

AVERTISSEMENT AU LECTEUR

L'article L.5143-4 du code rural régit la prescription d'un médicament et notamment lorsqu'il n'y en a pas pour la maladie diagnostiquée et/ou l'espèce considérée: c'est ce que l'on appelle la cascade. Le vétérinaire doit prescrire en priorité un médicament vétérinaire autorisé pour l'animal de l'espèce considérée et pour l'indication thérapeutique visée ; si un tel médicament n'existe pas, l'article permet l'usage de médicaments n'ayant pas d'AMM pour une indication ou une espèce, mais selon des conditions bien précises, justifiées et justifiables et enfin sous la responsabilité du vétérinaire.

Dans la famille des avermectines, à l'heure actuelle, seule la sélamectine (Stronghold ®) possède une AMM en France pour la lutte contre deux acariens parasites du chien, *Sarcoptes scabiei var canis*. et *Otodectes cynotis*.

Dans la famille des milbémycines, en revanche, plusieurs produits possèdent une AMM en France pour la lutte contre certaines acarioses du chien. La moxidectine (Advocate ®) est enregistrée pour le traitement de la gale des oreilles (*Otodectes cynotis*), la gale sarcoptique (due à *Sarcoptes scabiei var canis*.), et de la démodécie canine (due à *Demodex canis*). La milbémycine oxime (Interceptor ®) est enregistrée pour le traitement de la démodécie généralisée due à *Demodex canis*.

La plupart des articles étudiés dans cette thèse ont été rédigés aux Etats-Unis, où à l'heure actuelle il n'existe pas de produit enregistré pour le traitement de la démodécie canine.

PREMIERE PARTIE :

Généralités sur les avermectines

1. Historique

A partir de 1975, l'objectif des recherches sur les antiparasitaires a été de découvrir des substances d'origine naturelle, radicalement différentes et novatrices. En découle un vaste programme de criblage aléatoire de microorganismes telluriques collectés dans le monde entier et analysés en laboratoire. Ce n'est qu'en 1979 que les recherches aboutissent grâce à un bouillon de fermentation provenant d'un échantillon de sol collecté à Kawana (Ito city, Japon) par l'institut Kitasato [167].

L'agent actif isolé présente une action contre les endoparasites (nématodes) et les ectoparasites (acariens, insectes), d'où le nom choisi pour cette famille : **avermectines** (a : anti, verm : ver, ect : ectoparasites, in : produit pharmaceutique).

L'innovation découle de la capacité des composés de cette famille à traiter et à éliminer les endoparasites et ectoparasites; d'où le concept d'**endectocide**.

L'organisme producteur est un actinomycète (bactérie filamenteuse): *Streptomyces avermitilis* [167]. Sa culture produit un complexe d'avermectines formé de 8 composés (4 majeurs : A1a, A2a, B1a, B2a et 4 mineurs : A1b, A2b, B1b, B2b). L'ivermectine et l'éprinomectine sont des dérivés de ces composés [114] [189].

Jusqu'en 1993, aucune nouvelle avermectine n'est découverte. Cependant, un programme d'amélioration de cultures a permis la production de nouvelles avermectines par biosynthèse mutationnelle (génie génétique) [70]. Tous ces composés ont été confrontés *in vitro* à une grande variété de parasites et les meilleurs ont été testés *in vivo* sur des animaux de laboratoires. Les produits les plus intéressants ont été développés. C'est ainsi que la doramectine a été découverte [70]; puis la sélamectine vers l'année 2000, dérivé semi-synthétique de cette dernière, qui offre une activité antiparasitaire et une innocuité très intéressante pour les chiens et les chats [12].

De nos jours, au-delà de leur utilisation en médecine vétérinaire contre les endoparasites et ectoparasites des animaux d'élevage et animaux domestiques, les avermectines sont également utilisés en médecine humaine, notamment pour le traitement et la prévention de l'onchocercose, et en agriculture comme pesticides [145].

2. Classification et structure chimique des avermectines

Tout comme les milbémycines, les avermectines sont des lactones macrocycliques issues de culture de bactéries filamenteuses du genre *Streptomyces* (figure 1).

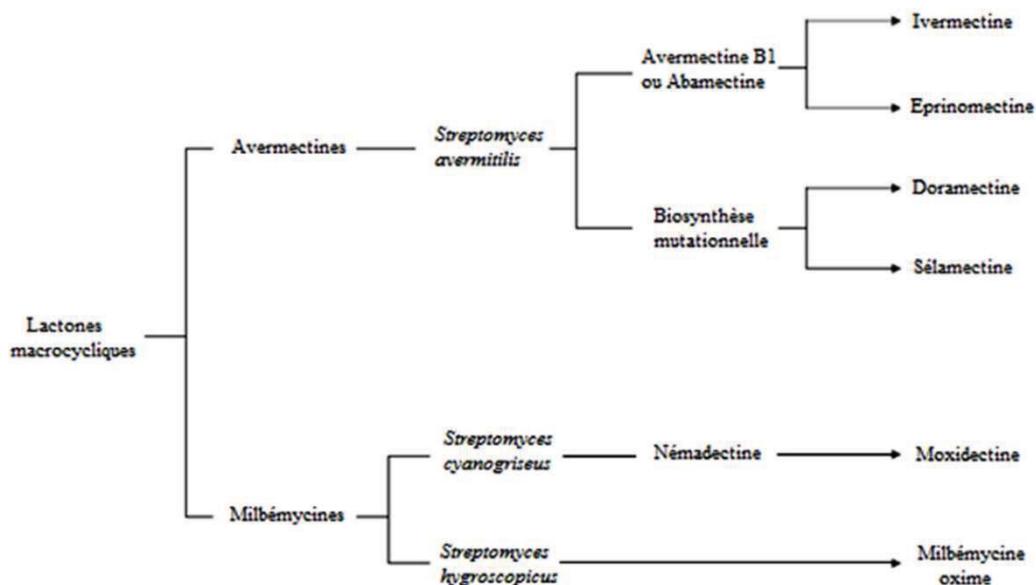


Figure 1: Classification et origine des lactones macrocycliques [189].

Les composés de la famille des avermectines sont issus de la culture de *Streptomyces avermitilis*. Huit composés naturels ont été isolés : A1a, A1b, A2a, A2b, B1a, B1b, B2a et B2b (figure 2).

Les composés A possèdent un groupement méthoxyle sur le carbone numéro 5, alors que les composés B portent un groupement hydroxyle. La liaison entre les atomes de carbone 22 et 23 est double dans le cas des composés 1 ; elle est simple dans la structure des composés 2, avec en plus un groupement hydroxyle sur le carbone 23. Enfin, les composés a possèdent un substituant butyle en position 25 alors qu'il s'agit d'un isopropyle dans le cas des composés b.

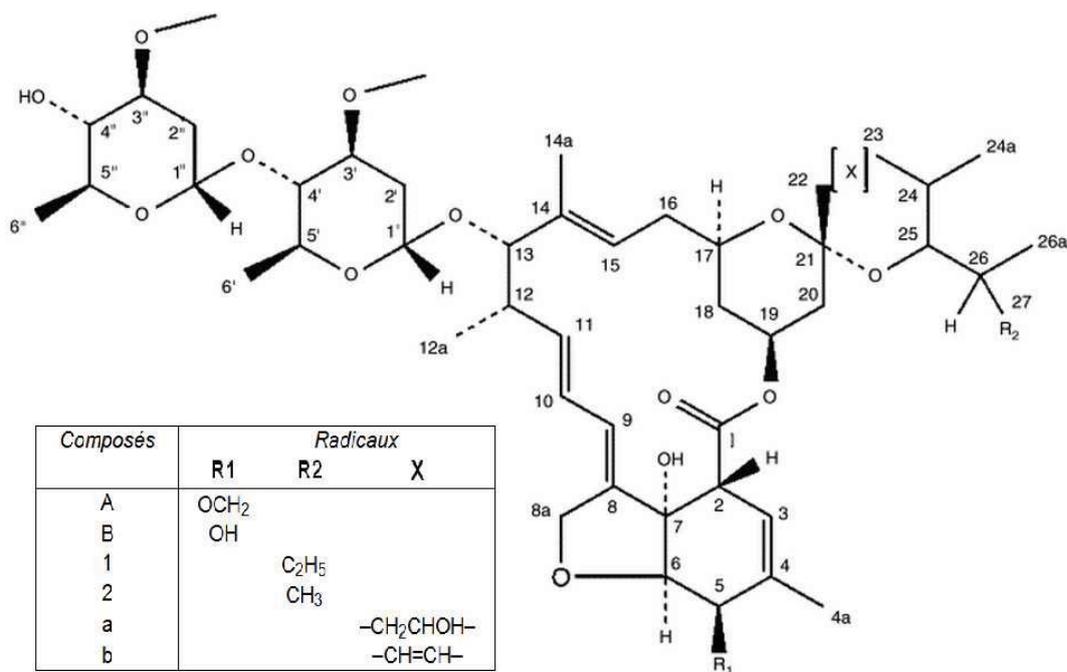


Figure 2 : Structure comparée des avermectines [189].

L'**abamectine** (avermectine B1) résulte d'un mélange de plus de 80 % de B1a et moins de 20 % de B1b. Ce composé est majoritairement utilisé en tant que pesticide, pour lutter contre les insectes et acariens en agriculture [105].

L'**ivermectine** a été obtenu par hydrogénation sélective de la double liaison C 22-23 de l'abamectine, d'où son autre nom : 22,23-dihydro-avermectine B1. C'est la première avermectine commercialisée [28] [49]. Compte tenu de son ancienneté, elle possède le plus large spectre d'activité reconnu par les autorisations de mise sur le marché car de nombreux travaux ont été réalisés en vue d'explorer le maximum de cibles possibles.

L'**éprinomectine** (4'-épiacétylamino-4'-désoxy-avermectine B1) a été obtenu par hémisynthèse du produit issu de la fermentation de *Streptomyces avermitilis*. Structuralement, elle est très proche de l'ivermectine avec, comme différence majeure, l'ajout d'un groupement polaire (5NCOCH₃) en C4 à l'extrémité du résidu saccharique. L'ajout de ce groupement polaire augmente, relativement aux autres avermectines, l'hydrophilie de la molécule. Son isolement résulte d'un programme de recherche visant à identifier une avermectine qui serait peu éliminée dans le lait. Commercialisée en 1997 sous le nom déposé Eprinex ND, l'éprinomectine présente l'avantage de pouvoir être utilisée chez les animaux de rente, y compris en lactation. Cette molécule n'a pas d'AMM chez les carnivores domestiques.

La **doramectine** est un produit de fermentation d'une souche mutante de *Streptomyces avermitilis* en présence de l'acide cyclohexane carboxylique. Elle possède un groupement chlorexyl sur le carbone 25 alors que l'abamectine possède un groupement éthyl, d'où son nom : 25 cyclohexyl-avermectine B1. Cette différence structurale fait que la doramectine est très lipophile, d'où une demi-vie tissulaire beaucoup plus longue que les autres avermectines [70].

La doramectine est essentiellement utilisée chez les animaux de rente, notamment dans la lutte contre les gales et les phtirioses des bovins.

Enfin, la **sélamectine** est obtenue par une modification semi-synthétique de la doramectine [12]. C'est un composé de poids moléculaire de 770 kDa, qui diffère de la doramectine par deux groupements et une liaison entre deux carbones :

- En C13, la doramectine a un disaccharide ; la sélamectine n'a plus qu'un monosaccharide.
- En C5 la doramectine a un groupement hydroxyle (OH) ; la sélamectine possède un groupement oxime (=N-OH)
- Entre C22-C23, la doramectine a une double liaison ; la sélamectine n'a plus qu'une simple liaison.

La sélamectine a été sélectionnée parmi plus de 700 molécules analogues, pour son profil conciliant innocuité et efficacité sur les parasites externes et internes du chien et du chat.

3. Pharmacocinétique des avermectines

La pharmacocinétique des avermectines est conditionnée par leur caractère physico-chimique tels que la polarité et la lipophilie (figure 3). Les membres de cette famille d'antiparasitaires sont pratiquement insolubles dans l'eau (6-9 µg/L), cette propriété leur confère une bonne absorption, une forte distribution et une longue rémanence dans l'organisme [84].

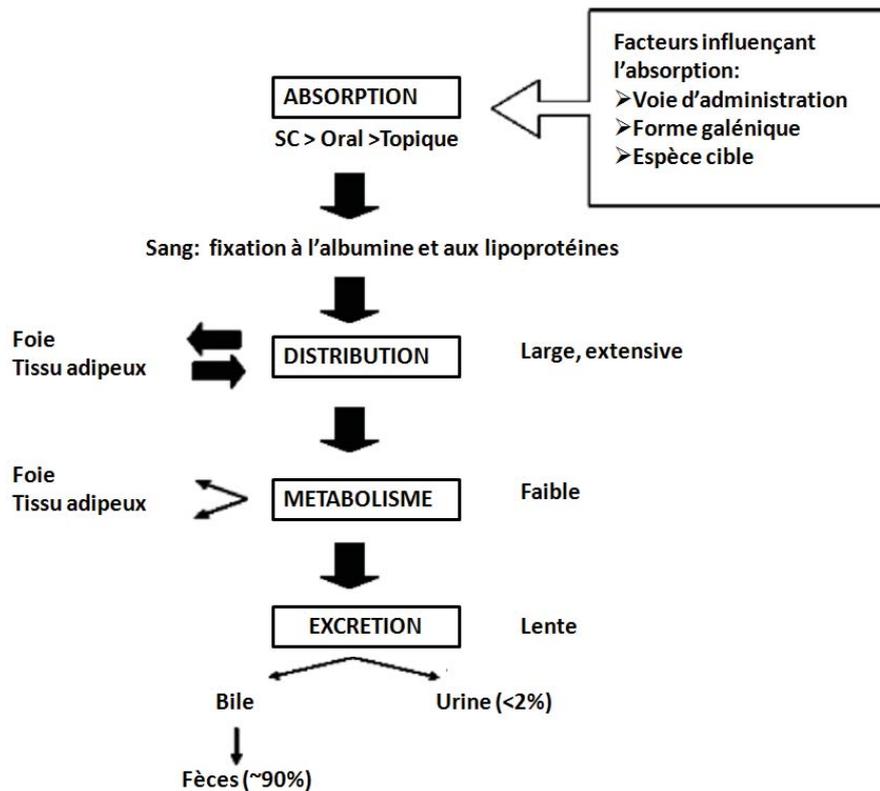


Figure 3 : Pharmacocinétique des avermectines [84].

Plusieurs facteurs peuvent influencer la biodisponibilité de l'ivermectine, notamment la forme galénique du produit pharmaceutique. Cet effet de la formulation sur le processus d'absorption a été longuement documenté tant pour l'ivermectine ([50], [113]) que pour la doramectine [207].

Dans le compartiment sanguin, les avermectines se fixent largement à l'albumine plasmatique et aux lipoprotéines. Leur propriété lipophile engendre une large distribution du composé dans les tissus, notamment dans le foie et le tissu adipeux, ce qui participe à leur rémanence dans l'organisme.

Dans l'organisme, les avermectines sont très peu métabolisées ; la majorité du produit est excrétée sous forme inchangée. Cette excrétion est essentiellement fécale (~90%), et très peu urinaire (<2%) [170].

Ivermectine

L'absorption de l'ivermectine est plus rapide chez les chiens que chez les ruminants et les porcins. Le pic plasmatique est atteint en 3-5 heures. Il existe une relation linéaire entre la dose absorbée et la dose administrée [40] [69].

Une étude récente compare la pharmacocinétique de sept différentes formulations d'ivermectine, injectées en sous-cutanée à des chiens [50].

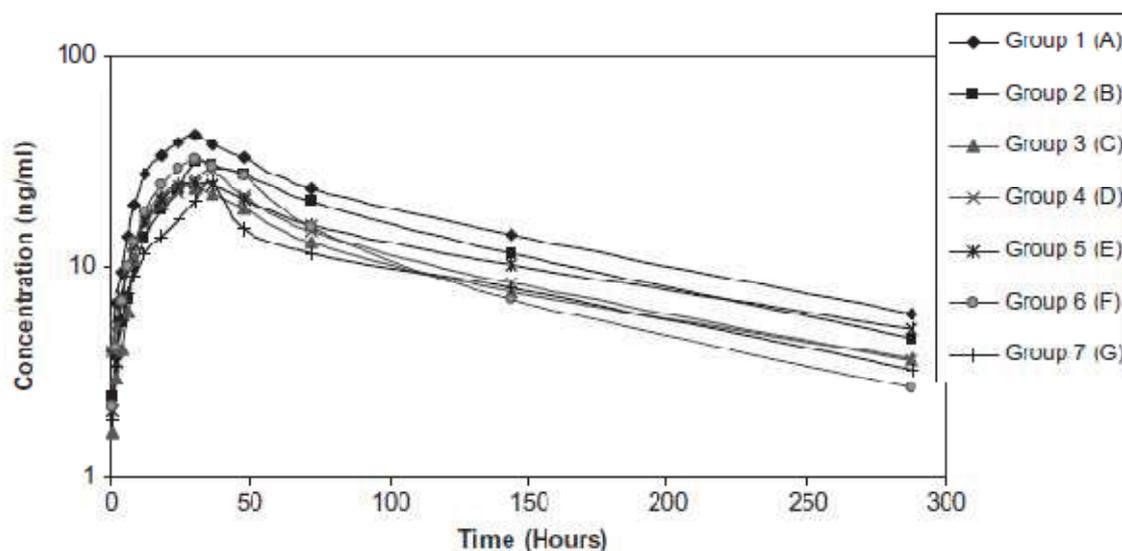


Figure 4 : Concentration plasmatique moyenne en ivermectine en fonction du temps – courbes semi-logarithmiques obtenues après injection sous-cutanée de 7 formulations d'ivermectine différentes différents groupes de chiens, à la dose de 200 µg/kg [50].

D'après cette étude, l'absorption de l'ivermectine après une injection sous-cutanée est très lente (figure 4). La distribution dans les tissus et l'élimination du produit sont également lents, ce qui résulte par une rémanence importante de l'ivermectine dans l'organisme. Le temps de demi-vie ($t_{1/2}$) varie entre 18 et 33 heures et le temps de résidence dans l'organisme (MRT) varie entre 137 et 209 heures [50].

Une autre étude montre qu'il n'y a pas de différence au niveau des concentrations plasmatiques en ivermectine suite à l'administration orale de comprimés ou de solution injectable [68].

Doramectine

D'un point de vue pharmacocinétique, une étude montre que l'administration par voie orale de doramectine entraîne une concentration plasmatique plus faible et une aire sous la courbe des concentrations en fonction des temps plus petite par rapport à l'administration orale d'ivermectine [68]. Selon la même étude, il n'y a pas de différence entre les deux avermectines lorsque l'administration est faite par injection sous-cutanée, et il n'y a pas de différence entre une administration par voie orale ou une injection sous-cutanée d'ivermectine. En revanche, les données pharmacocinétiques de la formulation pour-on ne sont pas connues.

Sélamectine

Selon le protocole de l'AMM, la sélamectine s'administre par application cutanée. Elle est absorbée et atteint son pic plasmatique en environ 3 jours chez le chien. Après absorption cutanée, la molécule est diffusée dans l'organisme par deux voies : la voie systémique et la voie cutanée.

La voie cutanée a été mise en évidence par une étude qui a consisté à administrer de la sélamectine radioactive à des chiens [158]. Des biopsies cutanées ont ensuite été réalisées à différents sites corporels. Il en ressort que la sélamectine radioactive est présente sur toute la surface cutanée au niveau du sébum mais également au niveau des glandes sébacées où elle est stockée puis progressivement relarguée.

L'élimination est lente, ce qui se traduit par une demi-vie de 11 jours et implique une rémanence du produit non négligeable. Ainsi la persistance systémique de la sélamectine et sa faible transformation métabolique permet d'obtenir des concentrations efficaces suffisantes durant un intervalle de 30 jours [48] [51].

Dans une étude récente, Sarasola et al. [170] s'intéressent à l'évolution de la concentration plasmatique de sélamectine après administration par voie orale, topique (24mg/kg) et intraveineuse (0,05, 0,1 et 0,2 mg/kg) à un groupe de 12 chiens (6 mâles et 6 femelles). Les courbes obtenues sont le reflet de la métabolisation (résorption, distribution, métabolisation et élimination) de la sélamectine dans l'organisme, en fonction de la voie d'administration (figure 5).

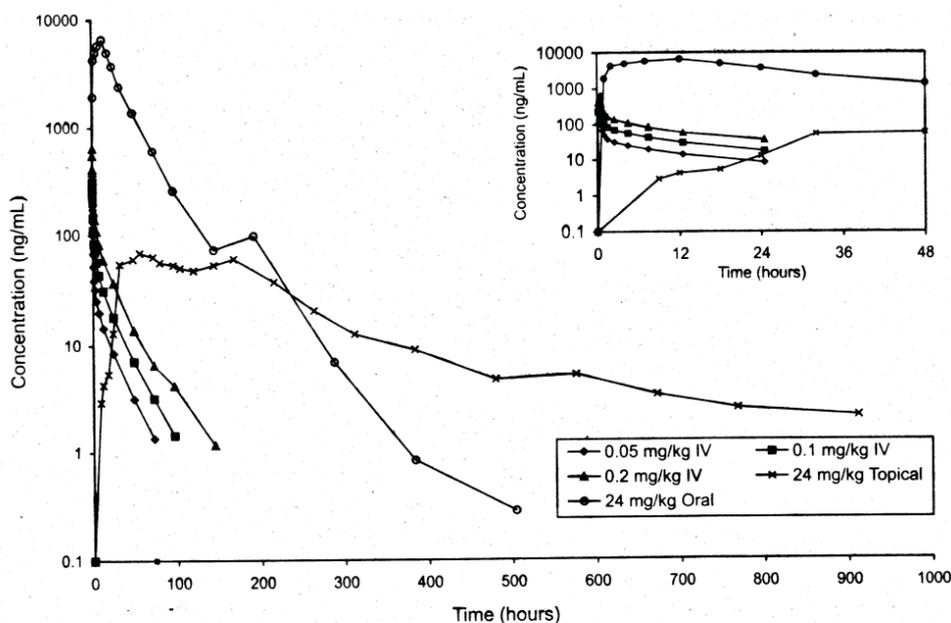


Figure 5 : Concentrations plasmatiques moyennes de sélamectine chez le chien après administration de bolus intraveineux uniques (0,005 ; 0,1 ; 0,2 mg/kg), après application d'un topique à 24mg/kg et après administration par voie orale à 24 mg/kg [170].

Au cours de cette étude, les auteurs ne notent aucune différence significative dans les profils pharmacocinétiques entre différents sexes au sein d'un même groupe. On note toutefois une différence importante de pharmacocinétique selon le mode d'administration de la molécule.

Par rapport aux autres voies, la voie topique, voie d'administration de la présentation commerciale, implique une biodisponibilité moindre mais une persistance plus importante dans l'organisme.

4. Mode d'action

La description de l'activité anthelminthique des avermectines remonte à 1979 mais le mode d'action complet n'a été connu que progressivement à cause de l'hétérogénéité des tests et des études réalisées (différents modèles animaux, protocoles et doses). Il est unique, lent, spécifique et fait intervenir le système glutaminergique [5].

Action sur la transmission nerveuse

Les avermectines ont une affinité importante pour les canaux chlorures glutamate-dépendants (GluCl) présents dans les cellules nerveuses et musculaires des invertébrés. Ces composés interagissent de façon stéréospécifique avec ces canaux.

Aussi, il a été montré que les avermectines interagissent avec les canaux chlorure GABA-dépendants et avec les récepteurs aux benzodiazépines [46] [162].

Un modèle probable du fonctionnement des avermectines est donc le suivant (figure 6) : fixation de l'ivermectine aux canaux chlorures glutamate-dépendants, entraînant un ensemble d'interactions avec les récepteurs à proximité (benzodiazépines et GABA). Ceci provoque un blocage des canaux chlore en position ouverte et donc un flux entrants d'ions chlore au sein des cellules nerveuses du parasite. Une hyperpolarisation des cellules nerveuses est alors induite empêchant alors la transmission des influx nerveux normaux. Les parasites sont alors paralysés puis meurent.

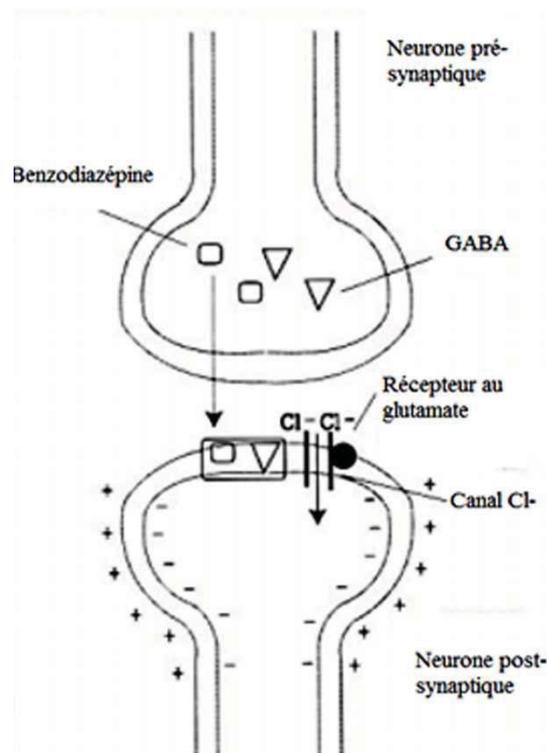


Figure 6 : Schéma du mode d'action des avermectines [46] [162].

Les neurones concernés se situent au niveau de la jonction inter-neuronale chez les nématodes et au niveau de la jonction neuromusculaire chez les arthropodes.

L'action des avermectines se manifeste donc par une inhibition de l'activité électrique des cellules nerveuses des nématodes et celles des cellules musculaires des arthropodes ; d'où la paralysie flasque irréversible.

L'acide gamma-aminobutyrique est un neuromédiateur présent dans tout l'organisme des invertébrés, mais aussi dans le système nerveux central des vertébrés.

L'interférence entre les avermectines et ces canaux contribue donc à la paralysie du parasite mais elle est également à l'origine des effets secondaires et de la toxicité chez l'hôte, par interférence sur la transmission nerveuse.

Notons que les plathelminthes (trématodes et cestodes) ou vers plats sont insensibles à l'action des avermectines car ils ont un système nerveux moins développé et ne possèdent pas les récepteurs au glutamate similaires à ceux des nématodes et arthropodes sur lesquels se fixent les macrolides endectocides [37] [190].

Action sur le cycle du parasite

En plus de leur effet majoritairement paralysant, les avermectines présentent des effets sur la reproduction et le cycle des parasites. Chez les tiques *Dermacentor albipictus* et *Amblyomma hebraeum* ([49], [63]) et chez le nématode *Ascaris suum* ([54]), les avermectines réduisent le potentiel reproducteur, en inhibant la ponte pour les femelles adultes et la mue pour les stades nymphaux. Chez *Onchocerca volvulus*, les avermectines inhibent le relargage des microfilaires depuis l'utérus de l'adulte [7].

D'autres études existent, mais le mécanisme d'action responsable de cette perturbation de la fonction reproductrice est encore peu clair.

5. Spécialités destinées à la thérapeutique vétérinaire

En France, l'usage vétérinaire des avermectines concernent cinq molécules : l'ivermectine, l'abamectine, la doramectine, l'éprinomectine et la sélamectine (tableau 1). Ces molécules présentent la faculté d'être facilement associées à plusieurs formes galéniques : préparations orales, formes injectables, applications topiques.

Les formulations galéniques ne présentent pas toutes les mêmes indications antiparasitaires et ne sont pas toutes destinées aux mêmes animaux. De même, les doses administrées dépendent des espèces cibles et de la voie d'administration.

Principe actif	Nom commercial	Dose	Voie d'administration	Espèce cible	Acariens cibles *
Ivermectine	Ivomec [®]	200 µg/kg	Sous-cutanée	Bovins, Ovins	<i>Psoroptes ovis</i> , <i>Sarcoptes scabiei</i> var. <i>bovis</i> , <i>Chorioptes bovis</i>
	Ivomec [®]	300 µg/kg	Sous cutanée	Porc	<i>Sarcoptes scabiei</i> var. <i>suis</i> .
	Ivomec [®]	100 µg/kg	Orale	Porc	<i>Sarcoptes scabiei</i> var. <i>suis</i> .
	Ivomec [®]	500 µg/kg	Pour-on	Bovins	<i>Sarcoptes scabiei</i> var. <i>bovis</i> , <i>Chorioptes bovis</i>
	Oramec [®]	200 µg/kg	Orale	Ovins	-
	Eqvalan [®]	200 µg/kg	Orale	Cheval	-
	Furexel [®]	200 µg/kg	Orale	Cheval	-
	Otimectin [®]	1 mg/oreille	Topique	Chat	<i>Otodectes cynotis</i>
Doramectine	Dectomax [®]	200 µg/kg	Sous-cutanée ou intra-musculaire	Bovins, Ovins	<i>Sarcoptes scabiei</i> , <i>Psoroptes ovis</i>
	Dectomax [®]	300 µg/kg	Intramusculaire	Porc	<i>Sarcoptes scabiei</i> .
	Dectomax [®]	500 µg/kg	Pour-on	Bovins	<i>Psoroptes bovis</i> , <i>Sarcoptes scabiei</i> , <i>Chorioptes bovis</i>
Eprinomectine	Eprinex [®]	500 µg/kg	Pour-on	Bovins	<i>Chorioptes bovis</i> , <i>Sarcoptes scabiei</i> var. <i>bovis</i> .
Sélamectine	Stronghold [®]	6 mg/kg	Pour-on	Chiens, Chats	<i>Otodectes cynotis</i> , <i>Sarcoptes scabiei</i>

Tableau 1 : Produits pharmaceutiques vétérinaires contenant des avermectines enregistrés pour utilisation en France. * Selon l'autorisation de mise sur le marché.

6. Spectre d'activité des avermectines chez le chien

Si l'on se réfère aux autorisations de mise sur le marché en France, seule la sélamectine est autorisée chez le chien.

La sélamectine (Stronghold[®]) a obtenu une autorisation de mise sur le marché en 1999 pour lutter contre la gale auriculaire (*Otodectes cynotis*), la gale sarcoptique (*Sarcoptes scabiei*), les ascaridioses intestinales (formes adultes de *Toxocara canis*), les infestations par les puces (*Ctenocephalides spp.*) et par les poux piqueurs (*Trichodectes canis*). Le composé est également indiqué pour la prévention de la dirofilariose, en luttant contre les stades larvaires de *Dirofilaria immitis*.

Néanmoins, de nombreuses publications prouvent l'efficacité de (avec ou sans AMM) contre d'autres parasites, externes ou internes. L'ivermectine, notamment, présente un très large spectre d'activité, et au moins une étude décrit son efficacité sur au moins un stade de développement des parasites décrits dans le tableau 2.

Classe	Ordre	Superfamille	Genre et espèce
Nematoda	Strongylida	Strongyloidea	<i>Ankylostoma caninum</i> <i>Uncinaria stenocephala</i>
		Metastrongyloidea	<i>Angiostrongylus vasorum</i>
	Rhabditida	Rhabditoidea	<i>Strongyloides stercoralis</i> <i>caenorhabditis elegans</i>
	Ascaridida	Ascaridoidea	<i>Toxascaris leonina</i> <i>Toxocara canis</i>
	Spirurida	Spiruroidea	<i>Spirocera lupi</i> <i>Thelazia californiensis</i>
		Filaroidea	<i>Dirofilaria immitis</i> <i>Dirofilaria repens</i> <i>Filaroides hirthi</i> <i>Onchocerca spp.</i>
	Enoplida	Trichuroidea	<i>Trichuris vulpi</i>
Insecta	Diptera	Cyclorapha	<i>Chrysomya bezziana</i> <i>Wohlfahrtia magnifica</i> <i>Cordylobia anthropophaga</i> <i>Cuterebra sp.</i> <i>Dermatobia sp.</i>
			Anoplura
	Siphonaptera	Mallophaga	<i>Trichodectes canis</i> <i>Heterodoxus spiniger</i>
		Pulicidae	<i>Ctenocephalides felis felis</i> <i>Ctenocephalides canis</i>
Arachnida		Gamasiformes	<i>Pneumonyssus caninum</i>
		Trombidiformes	<i>Neotrombicula autumnalis</i> <i>Cheyletiella yasguri</i> <i>Demodex spp.</i>
	Acarina	Sarcoptiformes	<i>Otodectes cynotis</i> <i>Sarcoptes scabiei</i>
		Ixodiformes	<i>Dermacentor spp.</i> <i>Rhipicephalus spp.</i>

Tableau 2 : Classification des parasites sensibles à l'ivermectine. D'après Campbell et Benz, 1984 [25] et d'autres études.

7. Toxicité

De nombreux effets indésirables ont été notés suite à l'utilisation des avermectines dans l'espèce canine ; cependant ils ne sont pas tous liés à leur toxicité intrinsèque.

7.1. Toxicité locale

Suite à l'administration de sélamectine en spot-on, on peut observer une alopecie temporaire au niveau du point d'application, une décoloration des poils ou encore un dépôt de résidu poudreux [90] [140].

Pour l'ivermectine, son emploi en spot-on ([148], [156]) ou même en injection sous-cutanée ([151], [173]) ne provoque pas en général de réaction locale. Très peu de cas ont présenté un érythème, une alopecie et des squames au site d'application [150].

7.2. Toxicité suite à l'ingestion

Chez le chat, l'ingestion se produit surtout lors du toilettage. On peut observer dans ce cas un ptyalisme lié à l'excipient, mais cela n'entache en rien l'efficacité de la sélamectine [140]. Néanmoins, la durée d'action peut être réduite [90].

Chez le chien, les expositions accidentelles sont surtout le fait des pâtes orales pour chevaux (Eqvalan, Furexel), mais une toxicité peut aussi survenir lors d'administration prolongée d'ivermectine par voie orale [128]. Dans tous les cas, les signes cliniques sont rares et divers: colite, nausées, diarrhée/constipation, défécations hémorragiques et mucoïdes, anorexie.

Chez les Colleys et races apparentées, les signes cliniques sont plus fréquents et plus graves: mydriase, cécité, désorientation, tremblements, convulsions, décubitus, inconscience, mort [154] [164].

7.3. Toxicité intrinsèque des avermectines

Selon une étude réalisée par la Commission nationale de pharmacovigilance vétérinaire (CNPV) de l'ANSES-ANMV, toutes les molécules de la famille des avermectines (sauf la sélamectine, non concernée par cette étude) présentent une toxicité potentielle chez les chiens (tableau 3).

Principe actif	Traité	Réagissants	Morts	% nombre de morts/nombre d'affectés
Ivermectine	350	215	60	27 %
Eprinomectine	2	2	0	-
Abamectine	1	1	0	-
Doramectine	22	22	10	45 %
Total	375	240	70	29 %

Tableau 3: Nombre de chiens traités/réagissants/morts après exposition aux médicaments vétérinaires à base d'ivermectines non recommandée pour les carnivores [35].

En comparant plusieurs études, des caractéristiques communes aux cas d'intoxication par les avermectines peuvent être constatées :

- Aucune prédisposition liée au sexe de l'animal n'est notée.
- L'usage hors AMM des avermectines était essentiellement destiné au traitement de la démodécie et des gales (gale sarcoptique et gale d'oreille).
- Les signes cliniques apparaissent dans les 48 premières heures en général, plus rarement l'effet indésirable survient après les 15 jours voire les mois qui suivent le début du traitement.
- La durée des troubles est le plus souvent inférieure à 48 heures.
- Les races réputées (Colley, Border collie, Berger australien, Bobtail) représentent la majorité des cas (voir plus loin). Les autres races fréquentes (Labrador, Caniche, Yorkshire, Berger allemand) reflètent plutôt la population canine qu'une sensibilité particulière.
- En termes de symptomatologie, on retrouve majoritairement :

- ✓ Des troubles du système nerveux central, dominés par des troubles locomoteurs (ataxie, parésie ou paralysie), une dépression du système nerveux central (prostration voire coma), ou une stimulation neuromusculaire (tremblements).
- ✓ Des troubles oculaires : mydriase, cécité/amaurose.
- ✓ Des troubles digestifs avec une hypersalivation, des vomissements/régurgitations et de l'anorexie.

Les troubles nerveux sont de loin les plus fréquents. Suivent les troubles digestifs et sensoriels (figure 7).

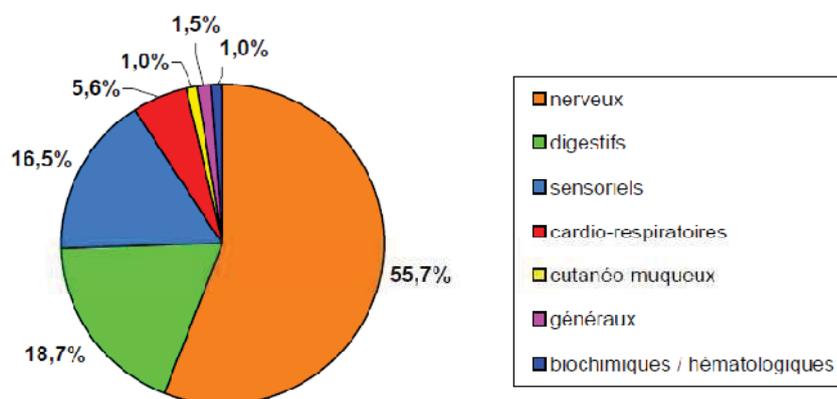


Figure 7 : Répartition des signes cliniques observés lors de cas d'intoxication chez le chien à des avermectines rapportés à l'ANMV entre janvier 1997 et décembre 2003.

Le tableau 4 donne les proportions des différents signes observables, d'après les données

- du Centre antipoison vétérinaire de l'Illinois (IAPIC) entre 1986 et 1988,
- du Centre National d'informations toxicologiques vétérinaires (CNITV) entre 1984 et 1990,
- de la Commission nationale de pharmacovigilance vétérinaire (CNPV) entre janvier 1997 et décembre 2003,
- d'une étude rétrospective des cas de toxicité à l'ivermectine entre 1998 et 2005 [124].

Les différences parfois importantes entre les pourcentages observés peuvent provenir du fait que souvent les données recueillies sont incomplètes.

Signes cliniques	Fréquence (%) CNITV	Fréquence (%) IAPIC	Fréquence (%) CNPV	Fréquence (%) Etude rétrospective (Merola et al, 2009) [124]
Ataxie locomotrice	42.2	59.3	46.8	61
Paralysie, décubitus	37.8	30.7	25.2	15.1
Coma	20	25.8	10.1	15.7
Convulsions, tremblements	28.9	34.7	32.4	38.9
Léthargie	22.3	24	26.6	30.2
Ptyalisme	13.3	24	19.4	12.2
Mydriase	8.9	41.3	26.6	22.1
Amaurose	8.9	26.7	26.6	22.1
Attitude anormale	15.6	36	15.8	Non indiqué
Vomissements	6.7	8	13.7	Non indiqué
Hyperthermie	6.7	6.7	Non indiqué	Non indiqué

Tableau 4 : Fréquence des signes cliniques observés lors d'intoxication aux avermectines. D'après le CNITV, IAPIC, CNPV et Merola et al, 2009 [124].

Chez les Colleys et autres races sensibles, la paralysie et les convulsions semblent être plus fréquentes que dans les autres races [124]. Le tableau clinique habituellement décrit est une parésie puis une paralysie ascendante progressive, puis une stupeur ou un coma [88] [154] [193] [210].

Ces signes traduisent une atteinte centrale, et plus précisément du cervelet, du cortex, et du système extrapyramidal. *A contrario*, la mydriase et la cécité sont rarement observées chez les colleys et apparentés. Il est probable que ces manifestations passent inaperçues si l'animal est dans un état comateux.

De nombreuses études indiquent que la majorité des races canines tolèrent bien des doses d'ivermectine allant jusqu'à 2,50 mg/kg ([25], [160]) alors que chez les Colleys et races apparentées, une toxicité peut apparaître même à des doses d'ivermectine très faibles, de 0,1 à 0,4 mg/kg [80] [89] [154]. La gravité n'est donc pas dose-dépendante, mais plutôt le reflet de la sensibilité individuelle.

Une autre étude montre l'innocuité de l'ivermectine chez des Colleys (race sensible) dosée jusqu'à 0.06 mg/kg (10 fois la dose efficace pour la prévention de la dirofilariose), même après administration répétée tous les mois pendant trois mois [53].

A noter que l'ivermectine ne présente aucun effet indésirable sur la fonction de reproduction des chiens, mâles et femelles [33] [41]. Il en est de même pour la doramectine [176].

7.4. Sécurité de la sélamectine

7.4.1. Surdosages

La sélamectine a été administrée à 3 fois la dose recommandée à des chiens parasités par des filaires cardiaques adultes, sans qu'apparaissent d'effets indésirables [140]. Le médicament a aussi été administré, à 3 fois la dose recommandée, chez des mâles et des femelles reproducteurs, dont des femelles gravides ou allaitant leurs portées, et à 5 fois la dose recommandée à des Colleys sensibles à l'ivermectine, sans qu'apparaissent d'effets indésirables (tableau 5). Aussi, un chien Epagneul japonais a bien toléré une dose de 30 mg/kg/j pendant deux semaines (au lieu de 6 mg/kg par mois) [94].

Selon Novotny et al, l'administration de sélamectine de 3 à 10 fois la dose à des chiots de 6 semaines n'a pas occasionnée d'effets secondaires [140]. D'autre part, aucune répercussion n'est notée sur les valeurs biochimiques de ces chiots (urée, créatinine, enzymes hépatiques).

Type d'étude	Nombre de chiens testés	Dose, formulation et voie d'administration	Résultat
Marges de sécurité d'emploi (chiots Beagle de 6 semaines d'âge)	40	1x, 3x, 5x, 10x, dose de la formulation commerciale Voie topique	Pas d'anomalie
Sécurité lors d'ingestion	12	6 mg/kg Administration orale de la formulation commerciale	Pas d'anomalie
Sécurité d'emploi chez les femelles reproductrices	40	3x la dose a 28 jours d'intervalle Formulation commerciale Voie topique	Pas d'anomalie
Sécurité d'emploi chez les mâles reproducteurs	20	3x la dose a 14 jours d'intervalle Formulation commerciale Voie topique	Pas d'anomalie
Sécurité d'emploi chez des Colleys sensibles a l'ivermectine	8	40 mg/kg Formulation prototype (16 % de sélamectine) Voie topique	Pas d'anomalie
Sécurité d'emploi chez des Colleys sensibles a l'ivermectine	24	1x, 3x, 5x la dose a 28 jours d'intervalle Formulation commerciale Voie topique	Hypersalivation modérée chez un individu

Tableau 5 : Sécurité d'emploi de la sélamectine chez le chien [140].

7.4.2. Effets sur les reproducteurs et embryotoxicité

Chez les femelles reproductrices, on n'observe pas de différence significative sur la taille ou la viabilité des portées, entre un groupe de chiennes traitées et un groupe non traité. D'autre part, aucun chiot ne présente de malformation [140].

Selon la même étude, chez des chiens mâles, la seule différence significative entre un groupe traité et un groupe non traité est le pH séminal, Il est de 6,4 chez les animaux ayant reçu de la sélamectine, au lieu de 6,6 en moyenne pour les autres. Cependant, cela n'influence pas la fertilité.

7.4.3. Emploi sur des animaux parasités

De nombreuses études ont montré l'efficacité de la sélamectine sur des animaux infestés par des endoparasites et/ou ectoparasites. Aucune de ces études n'a reporté un effet secondaire indésirable lié au traitement (tableau 6).

Etude	Parasite	Nombre de chiens testés	Dose et voie d'administration	Résultat
Six et al, 2000 [191]	<i>Sarcoptes scabiei</i> et <i>Otodectes cynotis</i>	Respectivement 122 et 83	6 mg/kg 2 administrations à 30 jours d'intervalle Voie topique	Pas d'anomalie
Novotny et al, 2000 [140]	<i>Dirofilaria immitis</i> , forme adulte	20	18 mg/kg 3 administrations à 28 jours d'intervalle Voie topique	Pas d'anomalie
Boy et al, 2000 [16]	<i>Dirofilaria immitis</i> , formes larvaires	298	6 mg/kg 6 administrations à 30 jours d'intervalle Voie topique	Pas d'anomalie
Boy et al, 2000 [16]	<i>Ctenocephalides felis felis</i>	311	6 mg/kg 3 administrations à 30 jours d'intervalle Voie topique	Pas d'anomalie

Tableau 6 : Sécurité d'emploi de la sélamectine chez le chien, lors de la lutte contre les parasites enregistrés dans l'AMM. Résumé de plusieurs études [16] [140] [191].

7.5. Traitement des effets indésirables

Il n'existe pas d'antidote efficace aux avermectines. Différents protocoles ont été proposés (picrotoxine, physostigmine), mais n'ont pas permis d'améliorer l'évolution clinique [155] [199].

Le traitement repose sur l'administration répétée de charbon végétal activé (en raison du cycle entéro-hépatique des avermectines), la nutrition assistée, une réhydratation adaptée, parfois une ventilation mécanique [24] [115]. Une publication mentionne une guérison après traitement homéopathique [146].

7.6. Discussion

Chez les mammifères, deux mécanismes concourent à la faible toxicité et à la grande innocuité des avermectines. Tout d'abord, les cibles de ces molécules chez les mammifères sont les canaux chlores GABA-dépendants, canaux moins sensibles aux avermectines que les canaux chlore-dépendant du glutamate [172]. De plus, les récepteurs au GABA ne sont localisés que dans le système nerveux central des mammifères, qui lui-même est protégé par la glycoprotéine P située sur la barrière hémato-encéphalique. Les glycoprotéines P ont pour rôle l'excrétion active de leur substrat à l'extérieur de la cellule, ce qui réduit l'exposition au xénobiotique. De nombreuses molécules sont des substrats des glycoprotéines P : avermectines, lopéramide, vincristine, morphine, digoxine, vérapamil, cimétidine, cyclosporine etc. [200].

Néanmoins, les Colleys et races apparentées (Shetland, Collie barbu, Bobtail, Berger australien, etc.) sont particulièrement sensibles à l'ivermectine [164]. Considérée au départ comme une "idiosyncrasie", on connaît aujourd'hui le mécanisme de cette sensibilité raciale. Elle est due à un déficit en glycoprotéine P, provoqué par une mutation du gène MDR1, Multi Drug Resistance; ne sont sensibles que les individus homozygotes pour l'allèle mutant [119].

Une large étude conduite dans le nord-ouest des Etats-Unis ([137]) impliquant l'analyse génétique de plus de 4000 chiens a documenté la délétion du gène MDR chez 10 races (tableau 7).

Colley
Berger de McNab
Berger australien
Berger australien miniature
Berger anglais
Berger anglais ancestral (Bobtail)
Berger de Shetland
Berger blanc suisse
Whippet à poil long
Silken windhound

Tableau 7 : Races reconnues pour avoir la déficience du gène MDR1 [137].

La délétion génétique est répandue chez les Colleys, avec une moyenne pondérée de 32.4 % d'homozygotie pour l'allèle muté (MDR1 -/-) et de 44.8 % d'hétérozygotie (tableau 8).

Etude	Lieu	Nombre de chiens testés	MDR1 (-/-) %	MDR1 (+/-) %	MDR1 (++) %
Geyer et al, 2005 [67]	Allemagne	578	33.0	43.1	23.9
Neff et al, 2004 [137]	Etats-Unis	161	28	46	26
Neff et al, 2004 [137]	Royaume uni	94	34	51	15
Mealey et al, 2001 [119]	Etats-Unis (nord ouest)	40	35	42	23
Mealey et al, 2005 [120]	Australie	33	24	64	12
Hugnet et al, 2004 [92]	France	25	48	32	20

Tableau 8 : Fréquence de la mutation du gène MDR1 chez différentes populations de Colley. Résumé de plusieurs études [67] [92] [119] [120] [137].

Selon les mêmes études, la fréquence est beaucoup plus faible chez les autres races de chien de lignée Colley, telles que le Berger de Shetland, le Berger anglais et le chien de Berger australien. La délétion se rencontre également chez deux races de Lévrier, le Whippet à poil long et le Silken windhound. On l'a également identifié récemment chez le Berger allemand [124]. En revanche, la délétion génétique est très faiblement représentée chez les Border Collies, et absente chez les Bearded Collies [67].

Le déficit en glycoprotéine P entraîne une élévation de la concentration en ivermectine au sein de nombreux tissus, dont le système nerveux central [169]. Chez les individus sensibles, on retrouve en effet des concentrations d'ivermectine dans le cerveau 10 à 100 fois plus importante que chez des animaux insensibles [164].

Par ailleurs, cette toxicité à l'ivermectine peut se retrouver chez des chiens de races normalement reconnues « non sensibles ». Plusieurs explications sont possibles : tout d'abord la présence chez ces individus d'un trouble qui affecterait l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique (maladie infectieuse ou inflammatoire, trauma crânien, néoplasie, etc.). Aussi, cette barrière hémato-encéphalique est plus immature chez les jeunes individus. Une autre explication serait la présence « ponctuelle » chez ces individus de la mutation responsable du déficit en glycoprotéine P, voire d'une mutation de gène (non encore identifié) codant pour un autre défaut de cette protéine [13].

DEUXIEME PARTIE :

**Revue systématique de la littérature
scientifique vétérinaire**

1. Méthodologie

Cette thèse reprend la même approche que celle utilisée dans plusieurs revues systématiques récentes en dermatologie vétérinaire [127] [138] [141] [144] [194].

1.1. Stratégie de recherche documentaire

1.1.1. Les sources documentaires

1.1.1.1. Les ressources électroniques

En médecine humaine il existe une base de revues systématiques qui met à la disposition des praticiens des synthèses sur des thèmes de la littérature régulièrement actualisés (Cochrane Library, [34]). Ce n'est pas le cas, à l'heure actuelle, en médecine vétérinaire.

Les sources utilisées sont tout d'abord électroniques à partir de Pubmed Medline, IVIS (International Veterinary Information Service), Consultant et VIN (Veterinary Information Network). L'ensemble de ces sources est gratuit, et est facilement accessible à tout étudiant vétérinaire (après inscription pour IVIS et VIN).

La recherche des articles scientifiques s'est faite essentiellement sur Pubmed, l'interface gratuite d'interrogation de la base de données bibliographique Medline produite par la National Library of Medicine (NLM) aux Etats-Unis [135]. La période couverte par ce site de recherche est 1966 à aujourd'hui, avec une mise à jour quotidienne.

Un autre outil de référence utile est le site de Cornell Consultant, un site développé par le Dr Maurice White de Cornell University, faculté de médecine vétérinaire [204]. Mis-à-jour quotidiennement, cet outil permet au vétérinaire praticien d'effectuer une recherche par diagnostic ou par signe clinique. Pour chaque pathologie incluse dans la base de donnée de Consultant (plus de 7000), une description est fournie ainsi qu'une liste des espèces affectées, les signes cliniques et surtout, dans le cadre de cette thèse, une liste de références d'articles récents traitant du sujet.

Le site web d'IVIS (International Veterinary Information Service) est un service d'information vétérinaire international dont le but est de fournir gratuitement les plus récentes informations d'intérêt clinique aux vétérinaires, étudiants vétérinaires et chercheurs dans le domaine de la santé animale [93]. On y retrouve, entre autres, des publications récentes assemblées en livres électroniques, des comptes-rendus de rencontres vétérinaires, des cours succincts, et de la formation continue (notes de cours, manuels, tutoriels).

Enfin, la recherche d'information s'est étalée sur les groupes de discussion de professionnels, en particulier le site du Veterinary Information Network, VIN [202]. Ce système de partage électronique permet aux médecins vétérinaires praticiens de discuter de points litigieux et de se poser mutuellement des questions de médecine vétérinaire. Les questions et les informations ne sont fiables que dans la mesure où la source est fiable, mais certaines sont revues par des consultants rémunérés. Elles sont une excellente façon de se tenir au courant des progrès actuels ou de trouver de nouvelles pistes pour faire le jour sur des questions obscures.

1.1.1.2. Les autres ressources

La bibliographie des articles les plus pertinents a été examinée pour rechercher de nouvelles références intéressantes. De plus, le sommaire des cinq volumes de la revue « *Advances in Veterinary Dermatology* » a été dépouillé. Cette revue contient des articles originaux paraissant dans des journaux à comité de lecture, présentés dans les précédents congrès mondiaux de dermatologie vétérinaire. Enfin, afin de repérer des études cliniques non publiées dans les revues mais qui pourraient avoir un intérêt dans cette thèse, la recherche documentaire a inclut les rapports de conférences (entre 1995 et 2010) des congrès suivants : American Academy of Veterinary Dermatology, American College of Veterinary Dermatology, European Society of Veterinary Dermatology, European College of Veterinary Dermatology.

1.1.2. Le choix des mots-clés et leur combinaison

Il existe sur Pubmed un outil de recherche appelé « *Clinical Queries* » qui permet de trouver rapidement des citations d'articles pertinents pour la pratique de la médecine factuelle (« *evidence-based medicine* »), à partir de la base de données Medline. Ces filtres de recherche sont largement fondés sur des travaux basés sur la médecine humaine [Haynes et al]. Une étude plus récente montre que ces filtres ne sont pas pertinents pour la médecine vétérinaire [133]; une recherche « manuelle » a donc été effectuée pour cette thèse.

La recherche est effectuée en anglais. Elle porte par défaut sur les *Mesh Terms* (mots clés), et s'élargie à l'ensemble des champs (« *All fields* ») si aucun mot clé ne correspond à l'interrogation. Pour trouver les termes à utiliser pour interroger la base de donnée, les lexiques de mots-clés (ou thésaurus en anglais) ont été consultées, notamment celui de CAB direct [22]. Aussi, la partie « recherche par diagnostic » du site Consultant a été utile pour accéder aux synonymes des différentes acarioses étudiées dans cette thèse [204].

Afin de sélectionner directement les références que l'on cherche et elles seules, les termes ont été combinés dans la recherche. Ces combinaisons s'expriment à l'aide de trois opérateurs booléens (AND, OR, NOT) permettant de mettre en relation les différents termes d'une requête. Seuls deux opérateurs booléens ont été utilisés dans ma recherche :

- **AND** : Cet opérateur restreint la recherche aux seuls documents contenant tous les termes de la requête.
- **OR** : Cet opérateur élargit la recherche à tous les documents contenant au moins un des termes de la requête.

Il est nécessaire d'utiliser des parenthèses pour emboîter les termes les uns avec les autres pour qu'ils soient traités comme une unité et ensuite inclus dans l'ensemble de la stratégie.

Aussi, la troncature permet de rechercher des termes qui ont une racine identique en substituant un ou plusieurs caractères par un symbole : ce symbole est l'astérisque. L'emploi de la troncature d'un mot permet de demander à l'outil de recherche « tout ce qui commence par... ».

En cas de recherche d'une expression exacte, cette dernière doit être mise entre guillemets (exemple : « ear mite »).

La recherche sur Pubmed repose dans cette thèse sur une « stratégie de bloc » [134]. Elle consiste à faire une recherche combinant l'ensemble des synonymes/mots-clés des trois catégories suivantes : patient/population, problème, et intervention/traitement (figure 8).

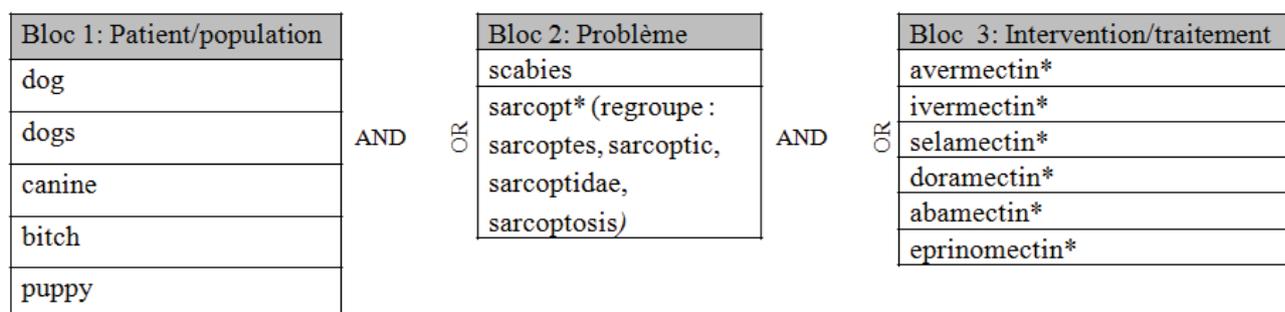


Figure 8 : Stratégie de bloc pour la recherche sur la base de données Pubmed - exemple de la gale sarcoptique.

Sur Pubmed, les blocs sont représentés par des parenthèses, qui sont séparés dans la recherche par l'opérateur booléen AND. Les synonymes sont séparés par l'opérateur booléen OR. L'avantage de cette stratégie de recherche est qu'elle est compatible avec d'autres moteurs de recherches (notamment CAB Direct).

1.1.3. La recherche en pratique

Pour trouver les articles nécessaires pour la réalisation de cette thèse, voici concrètement la recherche effectuée sur Pubmed :

(dog OR dogs OR canine OR bitch OR puppy) AND (avermectin* OR ivermectin* OR selamectin* OR doramectin* OR abamectin* OR eprinomectin*) avec successivement:

- AND (demod*)
demod* regroupe: demodicosis, demodecosis, demodex, demodicidosis, demodectic
- AND (scabies OR sarcopt*)
sarcopt* regroupe: sarcoptes, sarcoptic, sarcoptidae, sarcoptosis
- AND (“ear mite” OR otoacariosis OR otoacarasis OR otodect*)
otodect* regroupe: otodectes, otodectic, otodectiasis
- AND (cheyletiell*)
cheyletiell* regroupe: cheyletiella, cheyletiellosis
- AND (notoedr* OR “feline scabies”)
notoedr* regroupe: notoedres, notoedric
- AND (“nasal mite” OR pneumonyss*)
pneumonyss* regroupe: pneumonyssoides, pneumonyssus
- AND (straelens*)
straelens* regroupe : straelensia, straelensiosis

Pour les cas où cette recherche complète ne donne aucun ou peu de résultat (i.e. gale notoédrique et straelensiose), la recherche s'effectue sur moins de blocs :

- Bloc 2 seul (problème) : permet d'avoir l'ensemble des publications traitant de cet acarien.
- Blocs 2 et 3 (problème et traitement) : permet de trouver les publications sur d'autres espèces.
- Blocs 1 et 2 (espèce et problème) : permet de trouver d'autres traitements proposés dans la littérature contre cet acarien.

1.2. La sélection des articles

Il n'y avait pas de restriction sur le type d'étude ni sur l'année de publication. De même, la langue de publication n'était pas un facteur limitant, tant qu'il existe un résumé en anglais ou en français. Les études cliniques qui s'intéressent à des chiens infestés par plusieurs parasites n'ont été incluses que si la réponse clinique des chiens vis-à-vis de chaque parasite est spécifiquement identifiée. Les études où plusieurs traitements acaricides différents sont utilisés en même temps n'ont pas été exclues. Cela n'est pas idéal, mais leur exclusion résulterait en un manque important d'études à critiquer dans le cadre de cette thèse. Enfin, seules les études qui reportent au moins un résultat clinique concret ont été incluses (et pas uniquement une description des effets secondaires par exemple).

1.3. Evaluation critique des articles

On rencontre différents types de publications parmi les informations trouvées. Divers types d'études existent (article de synthèse, description d'un cas, série de cas, études cas-témoins, études contrôlées randomisées, ...) avec des avantages et des inconvénients propres. L'évaluation de la qualité des informations, inhérente à la démarche de la médecine factuelle, repose sur différents systèmes de classification. De manière générale, les données fournies par des études contrôlées randomisées, en double aveugle, sont plus valables que celles issues d'études de cohortes ou de cas/témoins. Ces dernières étant supérieures aux séries de cas, aux rapports de cas et aux avis d'experts (figure 9).

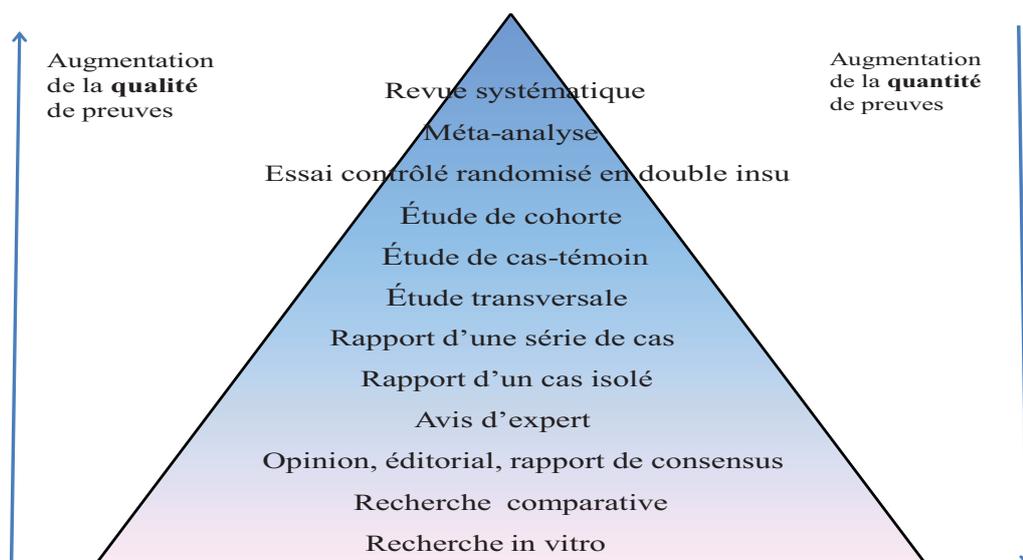


Figure 9 : Illustration de la hiérarchie des sources d'informations disponibles dans la littérature. Adapté de Schmidt, 2007 [174].

Toutefois, les recherches médicales publiées peuvent manquer, soit de pertinence, soit de rigueur méthodologique suffisante pour être utilisées comme bases de décisions cliniques. Même une étude classée en haut de la pyramide peut ne pas être pertinente si elle n'est pas bien menée ou présente trop de biais et d'erreurs.

Dans un article récent qui critique plusieurs publications scientifiques traitant de la fertilité des chevaux et d'autres espèces, il a été conclu que 76 % de ces articles (pourtant publiés dans des revues reconnues) présentaient des erreurs [2].

Il est donc nécessaire d'analyser et critiquer toutes les études, indépendamment de leur niveau de preuve. Pour cela, une grille d'évaluation a été mise en place pour faciliter l'analyse critique des essais thérapeutiques (annexe 1).

1.3.1. Qualité de la preuve de l'étude

Il est important de juger de la crédibilité du résultat proposé par l'auteur de l'article et de se faire une opinion argumentée de l'intérêt et des limites de l'étude que l'on analyse. On utilise ici les niveaux de preuves proposés par la médecine factuelle vétérinaire pour qualifier la crédibilité des études (tableau 9).

Catégories	Sous-catégories
A. Essai contrôlé randomisé, « en aveugle »	1. > 50 sujets
B. Essai contrôlé non randomisé ou non « en aveugle »	2. 20-50 sujets
C. Etude prospective non contrôlée	3. 10-19 sujets
D. Etude rétrospective, série de cas, cas clinique, étude cas-témoin, étude de cohorte, opinion d'expert	4. < 10 sujets

Tableau 9 : Catégories et sous catégories utilisées pour classer la qualité de preuve d'une étude [144].

Dans les sous-catégories, on prend en compte le nombre de sujet par groupe pour les essais de catégories A et B, et le nombre de sujets traités avec une avermectine pour les études de catégories C et D.

Par exemple, une étude contrôlée randomisée en double aveugle comprenant 30 sujets (15 dans chaque groupe) sera classée A3 ; une étude prospective non contrôlée réalisée sur 25 chiens sera classée C2 ; un cas clinique de 1 chien sera classé D4.

1.3.2. Qualité de la méthodologie de l'étude

Les concepts de base de la méthodologie des essais thérapeutiques définissent des standards de rigueur en recherche clinique. Ils fournissent, avec les biostatistiques, un socle de référence pour apprécier la crédibilité d'un résultat, pour définir des check-lists et structurer la démarche de la lecture critique et la rendre plus explicite.

1.3.2.1. Population source – critères d’inclusion et d’exclusion

Pour chaque étude sélectionnée, les critères d’inclusion des sujets ont été revues pour déterminer si le diagnostic de l’acariose a été proprement établi ou non avant d’inclure le sujet dans l’étude. La qualité de sélection des sujets a été jugée comme suit [144] :

- **Bonne** : l’étude fournit suffisamment de détails sur la méthode de diagnostic de l’acariose (signes cliniques, examens complémentaires, etc.), et cette méthode est en accord avec les standards diagnostics actuels.
- **Mauvaise** : l’étude de donne pas suffisamment de détails sur le diagnostic de l’acariose, et/ou ne fournit que des critères vagues.
- **Plutôt bonne** : situation intermédiaire.

Aussi, l’échantillon doit être représentatif de la population de patients intéressés par l’hypothèse testée.

1.3.2.2. Identification des biais

Pour les biais, il s’agit d’essayer de les repérer et de voir s’ils ont bien été pris en compte lors de la conception de l’étude et de l’analyse des résultats. La figure 10 présente le schéma général d’une étude de type « essai thérapeutique ».

A chaque stade de l’étude, des biais peuvent s’introduire si des précautions méthodologiques ne sont pas prises.

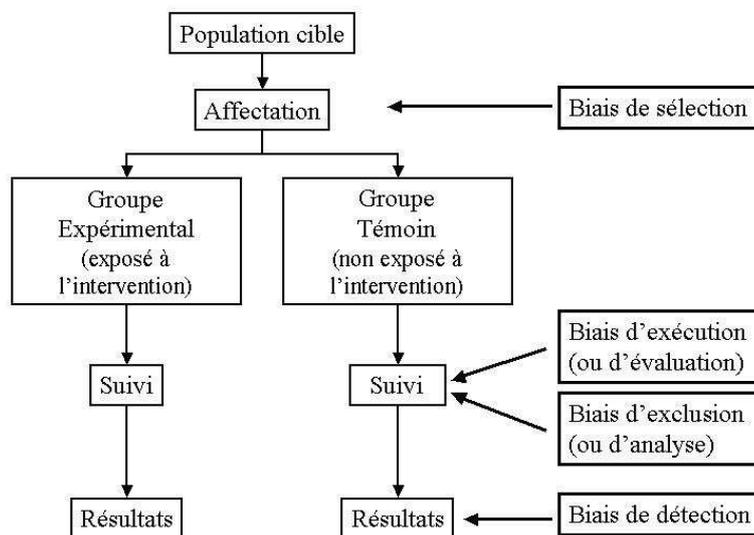


Figure 10 : Schéma général d’une étude de type « essai thérapeutique » [55].

Ces biais, ainsi que les mesures qui doivent être prises pour les limiter, sont décrits dans le tableau 10.

Type de Biais	Définition	Procédure limitant ce biais
Sélection	Introduction d'une différence lors de la constitution des échantillons. Les groupes de sujets à comparer initialement seront différents en termes de facteurs pronostiques connus mais aussi inconnus.	Randomisation des interventions étudiées pour répartir de la même façon dans les deux groupes en début d'étude les facteurs mesurables et non mesurables. Vérifier quels sont les sujets inclus dans l'étude, quels sont les sujets non inclus.
Exécution (évaluation)	Biais lié à des différences dans l'application du protocole au groupe traité et au groupe contrôle	La notion d'aveugle permet de minimiser la part de subjectivité.
Exclusion (analyse)	Résulte notamment de l'existence et de l'importance du nombre des sujets perdus de vue pendant l'étude et qui seront éventuellement exclus de l'analyse des résultats.	Limiter, par la qualité de la réalisation de l'étude, le nombre de sujets perdus de vue. Les prendre en compte dans l'analyse, même si on ne dispose pas de leurs résultats.
Détection	Biais dans la mesure du critère choisi pour l'évaluation du résultat.	Critère de jugement mesurable ; méthodes d'analyses standardisées entre opérateurs

Tableau 10 : Biais et procédures permettant de limiter leur impact.

Trois paramètres majeurs ont été évalués pour analyser le risque de biais majeurs dans les études sélectionnées :

- **Randomisation** (de l'anglais « random », signifiant hasard) : attribution aléatoire par tirage au sort d'un traitement et du placebo (ou du traitement de référence) pour un patient inclus dans l'essai clinique. La randomisation permet d'obtenir deux groupes d'individus (a priori) non différents, limitant ainsi les biais de sélection.
- **Étude en aveugle**: la méthode de référence est le « double aveugle », où ni le vétérinaire traitant ni le propriétaire ne sont au courant du traitement que le patient reçoit. Elle implique que les différents traitements sont en tous points identiques (galénique, goût, rythme d'administration, etc.).
- **Analyse en intention de traiter** : consiste à comparer le critère principal de jugement entre les groupes de traitements tels qu'ils ont été constitués au moment de la randomisation. Elle implique qu'au cours de l'analyse statistique, un patient changeant de groupe ou interrompant son traitement au cours de protocole reste affecté au groupe dans lequel il était initialement inclus.

En accord avec les recommandations du « Cochrane Skin Group » [109], chacun des ces paramètres est jugé '**adéquat**', '**inadéquat**', '**pas clair**' ou '**non applicable**' (N.A).

1.3.2.3. Utilisation de l'analyse statistique

L'utilité des tests et des analyses statistiques tient à ce qu'ils permettent de résumer les données en un petit nombre de valeurs, de quantifier l'incertitude inhérente au jugement sur échantillons et de réaliser l'inférence statistique, c'est-à-dire tirer des conclusions fiables sur une population, à partir de l'étude d'un échantillon de cette population.

Dans le cadre de cette thèse, la méthode statistique utilisée est critiquée lorsque cela est jugé nécessaire.

1.3.3. Evaluation des réponses thérapeutiques et des effets secondaires

Pour chaque étude, la méthode employée pour évaluer l'efficacité du traitement utilisé est notée. Il peut s'agir d'une évaluation clinique (évaluation de l'évolution des signes cliniques compatibles avec l'acariose) et/ou d'une évaluation expérimentale. L'évaluation expérimentale comprend l'évaluation parasitaire (recherche des acariens par raclages cutanés, biopsies, etc.) et les autres examens complémentaires réalisés lors de l'étude (i.e. analyses sanguines, etc.).

Les animaux perdus lors du suivi, et ceux dont le traitement a été arrêté pour cause d'effets secondaires importants ont été considéré comme des cas d'échec thérapeutique.

1.4. Recommandations

Les recommandations pour ou contre l'utilisation d'une avermectine pour lutter contre une acariose chez le chien sont classées comme suit [144]:

- **'Forte preuve pour'** l'utilisation du médicament: plus d'une étude de grande qualité (catégorie A ou B) - dont une étude contrôlée et randomisée - supporte une forte efficacité de ce médicament.
- **'Bonne preuve pour'** l'utilisation du médicament : au moins une étude de grande qualité (catégorie A ou B), supporte l'efficacité moyenne ou forte du médicament.
- **'Preuve insuffisante pour ou contre'** l'utilisation du médicament : aucune étude de grande qualité (catégorie A ou B), ou plusieurs études relatent des preuves contradictoires quant à l'efficacité du traitement
- **'Bonne preuve contre'** l'utilisation du médicament : au moins une étude grande qualité (catégorie A ou B) montre que le traitement n'est pas efficace, et/ou que le traitement engendre fréquemment des effets secondaires.
- **'Forte preuve contre'** l'utilisation du médicament : plus d'une étude de grande qualité (catégorie A ou B) - dont une étude contrôlée et randomisée – montre que le traitement est inefficace, et/ou que le traitement est efficace mais il engendre des effets secondaires non tolérables.

2. Résultats

En janvier 2011, la stratégie de recherche a identifiée plus de 100 publications, dont seulement 65 ont été retenues pour analyse. 49 articles sont en anglais, 5 en français, 1 en espagnol et 1 en japonais, 1 en chinois.

29 publications s'intéressent à la démodécie, 16 à la gale sarcoptique, 4 à la cheylétiellose, 5 à l'otacariose (dont deux traitant de la gale sarcoptique en parallèle), 1 à la gale notoédrique, 7 à l'infestation à *Pneumonyssoides caninum* et 5 à la straelensiose canine.

Parmi ces articles:

- 4 sont des essais contrôlés randomisés, « en aveugle » (qualité de preuve A).
 - 9 sont des essais contrôlés non randomisés ou non « en aveugle » (qualité de preuve B).
 - 23 sont des études prospectives non contrôlées (qualité de preuve C).
 - 8 sont des études rétrospectives
 - 7 sont des séries de cas
 - 14 sont des cas cliniques
- } 29 études de qualité de preuve D

Les 65 études reportent des données sur 5304 patients, dont 3745 ont été traités avec une avermectine :

- 2993 chiens ont reçus un traitement à l'ivermectine
- 603 chiens ont reçus un traitement à la sélamectine
- 149 chiens ont reçus un traitement à la doramectine
- Aucun chien n'a été traité avec l'éprinomectine ou l'abamectine

La durée de traitement est très variable entre les études, et varie entre un jour (une seule administration) à plusieurs années.

2.1. La démodécie

2.1.1. Description de l'acariose

Etiopathogénie

La démodécie canine est une dermatose parasitaire contagieuse dans certaines conditions, due à la multiplication excessive dans les follicules pileux et les glandes sébacées d'un acarien commensal et spécifique de la peau appartenant à la famille des Démodécidés, *Demodex canis*. Récemment, d'autres espèces ont été identifiées : *Demodex injai* qui vit également dans les follicules pileux et les glandes sébacées et *Demodex cornei* (forme courte) qui se localise dans les couches superficielles de l'épiderme [32] [44] [118]. *Demodex canis* est un acarien vermiforme et à pattes atrophiées dites en forme de croix de Brandebourg. *Demodex injai* se différencie de *Demodex canis* par sa plus grande taille 350 à 400 µm de longueur. Enfin, *Demodex cornei* est beaucoup plus court, 120 µm de longueur en moyenne. Les demodex se nourrissent essentiellement de sébum et de squames. Ils ne sont pas hématophages.

La pathogénie complexe n'est pas encore entièrement élucidée. Cette maladie originale apparaît à la faveur d'un immunodéficit sans doute héréditaire chez le jeune chien de moins de 2 ans et acquis chez l'adulte et le chien âgé suite à l'évolution d'une cause sous-jacente [180]. Parmi les causes sous-jacentes, une corticothérapie excessive, hypothyroïdisme, hyperadrénocorticisme, diabète sucré, et néoplasie ont été décrits [74] [130].

Lors de démodécie localisée, il existe un déficit immunitaire concernant uniquement les lymphocytes T cytotoxiques, ce qui est responsable d'une guérison spontanée possible. Lors de démodécie généralisée, le déficit immunitaire concerne à la fois les lymphocytes T cytotoxiques et les lymphocytes T auxiliaires ce qui favorise la prolifération parasitaire [83]. Un déficit en interleukine 2 (IL2) due à un dysfonctionnement ou une inhibition des lymphocytes auxiliaires de type 1 a même été identifié et pourrait être responsable de la généralisation de la maladie [108].

Epidémiologie

Les demodex sont incapables de survivre dans le milieu extérieur [85]. Le seul mode de contagion possible est la transmission de la maladie de la lice à ses chiots pendant les contacts néonataux (toilette, tétée), et plus particulièrement, dans les soixante-douze premières heures après la naissance [23]. Les chiens de toutes races sont sujets à la démodécie, cependant certaines races semblent prédisposées [11].

Clinique

Les symptômes cutanés se caractérisent par le grand polymorphisme clinique de cette maladie, différent en plus selon les races et à l'origine de son sous-diagnostic.

- **Forme localisée**

Les formes localisées se manifestent par quelques dépilations plus ou moins circonscrites, érythémateuses et squameuses (« démodécie nummulaire »). Leur topographie préférentielle est la face (zones péripalpébrales (blépharite démodécique), lèvres), les membres et plus rarement le tronc [85]. Le prurit est généralement absent. La démodécie

localisée évolue spontanément vers la guérison en 1 à 2 mois dans 90 % des cas, et vers la démodécie généralisée dans environ 10 % des cas [85] [177].

- **Forme généralisée**

Une démodécie est dite généralisée si elle concerne au moins cinq zones distinctes, une région du corps dans son ensemble ou une extrémité podale ou plus [127] [178].

Les lésions cutanées sont de même nature que celles de la démodécie localisée, mais cette forme généralisée est aussi associée à une modification de l'état général et évolue rapidement et fréquemment vers une forme compliquée (démodécie suppurée). Son traitement est difficile et long.

Diagnostic

La méthode standard de diagnostic de la démodécie canine est la réalisation de raclages cutanés multiples. Dans une étude récente, le raclage cutané s'est avéré la méthode la plus sensible (100 %), permettant de mettre en évidence le plus grand nombre de parasites, par rapport au trichogramme et aux biopsies, moins sensibles (respectivement 40 et 38 %) et mettant en évidence moins de parasites [8]. Les raclages cutanés doivent être multiples (au moins trois), et effectués profondément, jusqu'à la rosée sanguine. Lors de démodécie podale, il est parfois nécessaire d'anesthésier le patient pour réaliser les raclages cutanés dans de bonnes conditions. L'examen microscopique du produit de raclage est observé dans de l'huile minérale entre lame et lamelle à un grossissement de 40, puis de 100. Il est intéressant d'estimer le nombre de vivants/morts ainsi que le nombre de jeunes/formes matures. C'est un bon critère pour le suivi du traitement [192].

L'examen histopathologique de biopsies lésionnelles a un intérêt diagnostique mais ne constitue pas l'examen complémentaire de choix pour ce diagnostic. Les principales indications sont la démodécie podale et la démodécie du Shar Peï (en raison à la fois de l'épaisseur cutanée due au dépôt dermique de mucine et des follicules pileux, s'enfonçant semble-t-il, plus profondément dans la peau) [71].

Demodex canis fait partie de la flore normale de la peau canine, en très petit nombre.

On estime qu'un chien sur deux est porteur asymptomatique de ce parasite [85]. Cependant, la densité folliculaire en parasite reste nettement inférieure chez les porteurs asymptomatiques à celle observée chez les chiens présentant des lésions [101], et la probabilité de les retrouver sur un animal sain est donc faible [58]. En conséquence, dans la plupart des cas, la présence de *Demodex* dans la peau ne devrait pas être considérée comme étant normale, et devrait conduire à une suspicion de démodécie. Au final, seule la confrontation d'une anamnèse compatible, de signes cliniques évocateurs et la présence de demodex dans les raclages cutanés permettent d'établir un diagnostic de certitude.

Traitement

De très nombreux traitements ont été essayés pour lutter contre la démodécie canine, et beaucoup se sont révélés inefficaces [177]. Le pronostic s'est considérablement amélioré depuis quelques années grâce à l'avènement de molécules à action systémique efficaces contre les demodex. Le suivi thérapeutique est capital. Un chien démodécique doit être pris en charge par son vétérinaire et son propriétaire. La durée du traitement est souvent longue (plusieurs mois).

Prophylaxie

La démodécie étant d'étiologie multifactorielle (prédisposition héréditaire et facteurs déclenchant), la prophylaxie est très limitée. Elle consiste à éviter toute immunodépression passagère chez les chiots : ne pas utiliser de corticoïdes avant un an d'âge, bien vermifuger, ne pas trop baigner les animaux pour éviter toute irritation cutanée, lutter contre les pulicoses, etc. Aussi, le mode de transmission de la démodécie (de la mère aux chiots, dans les trois premiers jours qui suivent la naissance) et le caractère héréditaire suspecté de cette maladie ont incité l'Académie Américaine de Dermatologie Vétérinaire à préconiser, en 1983, la stérilisation des animaux ayant déclenché la maladie, ainsi que celle de animaux indemnes mais issus ou ayant généré des lignées atteintes. Une solution moins draconienne serait de les écarter au moins de la reproduction. C'est très difficile à obtenir des éleveurs et des propriétaires, une fois que l'animal ne présente plus de symptômes ou lorsqu'il s'agit de porteurs asymptomatiques contaminant leur descendance [178].

2.1.2. Efficacité des avermectines

Dans les deux dernières décennies, beaucoup d'études ont porté sur l'efficacité des avermectines contre la démodécie du chien, en utilisant des protocoles très variés.

Ivermectine, injection sous-cutanée

Annexe 3

L'efficacité de l'ivermectine contre la **démodécie canine généralisée** a été décrite pour la première fois dans les années 80. L'existence de cas réfractaires aux autres traitements anti-démodéciques incitent Scott et Walton à étudier, en 1985, les effets de l'ivermectine en **injection sous-cutanée**, à la dose de **400 µg/kg**, réalisée une fois par semaine pendant 8 semaines [181]. Bien qu'une amélioration clinique ait été constatée chez les quatre chiens pendant la durée du traitement, aucune réduction du nombre d'acariens n'a pu être observée et seul un des quatre chiens traités était en rémission clinique pour plus de 12 mois. Un protocole similaire a été utilisé par la suite dans plusieurs autres études, avec des résultats similaires (de 0 à 54 % de rémission clinique) [96] [211].

Une dose plus faible (**300 µg/kg**) est utilisée dans une étude récente [76] où l'injection hebdomadaire d'ivermectine est associée dans un groupe de cas avec un traitement de soutien (lévamisole, diphénydramine et chlorhexidine). Le protocole « Ivermectine/traitement de soutien » est significativement plus efficace que le protocole « Ivermectine seule » dès la 9^e semaine de traitement. A la 12^e semaine, une guérison clinique et parasitaire est obtenue chez 92.5 % des cas traités avec le protocole « Ivermectine/traitement de soutien », contre seulement 55 % des cas traités avec le protocole « Ivermectine seule ». En revanche, dans cette dernière étude, un suivi des cas après arrêt du traitement n'est pas effectué, et donc les cas récidivant ne sont pas pris en compte.

Pour les cas de **démodécies localisées**, un traitement à base d'injections sous-cutanées d'ivermectine s'avère être encore plus efficace que pour la démodécie généralisée, avec une rémission clinique obtenue chez 71.4 % des cas traités [96] [211].

En 1992, les succès obtenus avec la milbémycine administrée quotidiennement ont été à l'origine de **l'utilisation quotidienne de l'ivermectine par voie orale** [149]. Un cas grave de démodicie généralisée évoluant depuis 6 ans, traité sans succès à l'amitraz, a répondu très favorablement à une posologie de **600 µg/kg/j** par voie orale pendant plus de 7 mois [149]. Une rémission des signes cliniques est obtenue après 4 mois, et les raclages cutanés se sont révélés négatifs après 7 mois de traitement.

Dans les années qui suivent, plusieurs études ont évaluées l'efficacité de ce même protocole contre la démodicie canine généralisée (tableau 11).

Références	Ristic et al, 1995 [168]	Guaguere, 1996 [75]	Guaguere, 1998 [72]	Saridomichelakis et al, 1999 [171]	Tani et al, 2000 [195]	Prapasarakul et al, 2001 [163]
Nombre de chiens traités	12	20	38	1	3	7
Durée du suivi (mois)	12	12	12	6	12	2-6
Guérison clinique	12 (100 %)	20 (100 %)	33 (87 %)	1 (100 %)	3 (100 %)	7 (100 %)
* Durée (semaines)	* 4	* 15.8	* 15	* 8	* 10.3	* 6.7
Guérison parasitaire	4 (33.3 %)	19 (95 %)	33 (87 %)	1 (100 %)	-	7 (100 %)
**Durée (semaines)	** 6.5	** 21	** 17.6	** 8	-	** 6.7
Pas de suivi	1 (8.3 %)	-	7 (18.4 %)	-	-	1 (14.3 %)
Récidives	1 (9 %)	5 (26.3 %)	8 (30.8 %)	-	-	2 (33.3 %)
Rémission clinique	10 (83.3 %)	14 (70 %)	23 (60.5 %)	1 (100 %)	3 (100 %)	-
Effets secondaires	Oui (1 chien)	Oui (1 chien)	Oui (1 chien)	NP	NP	Non

Tableau 11 : Efficacité d'une administration quotidienne d'ivermectine 600 µg/kg par voie orale [72] [75] [163] [168] [171] [195].

* **Durée moyenne (ou médiane) de traitement nécessaire pour obtenir une guérison clinique.** ** **Durée moyenne (ou médiane) de traitement pour obtenir une négativation des raclages cutanés.** NP : non précisé

Une guérison clinique est obtenue chez 87 à 100 % des sujets et une guérison parasitaire chez 33 à 100 % des chiens. En fonction des auteurs, la durée de suivi varie de 2 à 12 mois. La durée moyenne (ou médiane) de traitement nécessaire pour obtenir une guérison clinique varie de 4 à 15.8 semaines, et de 6.5 à 21 semaines pour une guérison parasitaire. Des rechutes sont observées chez 9 à 33.3 % des cas après arrêt du traitement. Une rémission clinique, c'est-à-dire une guérison clinique et parasitaire sans récurrence pendant la durée de suivi, est obtenue chez 57 à 100 % des cas étudiés.

Avec cette posologie, cependant, plusieurs chiens présentent des signes de toxicité à l'ivermectine (mydriase, ataxie, désorientation, ptyalisme). Ces effets indésirables disparaissent en 2 à 8 jours après interruption du traitement, et ne réapparaissent pas lorsque le traitement est réinitialisé à une dose plus faible de 300 µg/kg [75].

En utilisant la même dose (600 µg/kg), d'autres études ont essayé de mieux maîtriser l'impact des éventuelles intoxications à l'ivermectine en suivant deux stratégies différentes. Tout d'abord, cette même dose a été administrée selon un protocole à jours alternés, c'est-à-dire une administration tous les deux jours [195] [196]. Sur 12 chiens, 10 chiens ont répondu favorablement au traitement, mais la période de suivi variait de 4.5 à 15 mois [196]. De même, une réponse favorable était obtenue chez un autre chien traité de cette façon, mais un traitement de plus de 12 mois était nécessaire [195].

Une autre façon de réduire l'impact des intoxications à l'ivermectine est d'augmenter progressivement la dose au début du traitement [81] [213]. Un cas clinique décrit le protocole suivant : 50 µg/kg au premier jour, puis 120 µg/kg pendant une semaine, puis 200 µg/kg pendant une semaine puis augmentation de 100µg/kg toutes les semaines jusqu'à atteindre la dose de 600 µg/kg [81]. Une guérison clinique et parasitaire a été obtenue chez ce chien en

seulement un mois de traitement. Pas de récurrence ni d'effet secondaire au traitement n'ont été notés. Une étude rétrospective publiée en 2005 décrit un protocole assez similaire [213] : 50 µg/kg au premier jour, puis 100 µg/kg au 2^e jour, 150 µg/kg au 3^e jour, 200 µg/kg au 4^e jour, 300 µg/kg au 5^e jour et ensuite 600 µg/kg/j dès le 6^e jour de traitement. Sur les 48 chiens traités avec ce protocole, une rémission clinique a été obtenue chez 43 cas (89.6 %), et seul un chien a présenté une mydriase légère et un ptialisme modéré.

Plusieurs autres études se sont intéressées à l'efficacité de l'ivermectine par voie orale à une **dose inférieure à 600 µg/kg**. Un cas clinique décrit en 1994 montre qu'une dose de **200 µg/kg/j** permet une résolution quasi-complète des signes cliniques dès la 5^e semaine du traitement, mais n'aboutit jamais à une guérison parasitaire [142]. Une dose de **300 à 400 µg/kg/j** semble être plus efficace, comme le témoignent plusieurs auteurs (tableau 12).

Référence	Fondati, 1996 [59]	Medleau et al, 1996 [121]	Mueller et al, 1999 [130]	Chansiripornchai et al, 2008 [30]	Ordeix et al, 2009 [147]
Dose d'ivermectine	350 µg/kg/j	400 µg/kg/j	300 µg/kg	300 µg/kg/j	300-400 µg/kg/j
Nombre de chiens traités	10	12	46	1	8
Durée du suivi (mois)	12	14-23	12-24	2	12
Guérison clinique	10 (100 %)	12 (100 %)	45 (97.8 %)	1 (100 %)	7 (87.5 %)
Durée * (semaines)	* 16	* 7	* 21.4	* 6	* NP
Guérison parasitaire	10 (100 %)	10 (83.3 %)	45 (97.8 %)	1 (100 %)	8 (100 %)
Durée ** (semaines)	** 10.8	** 12	** 13.4	** 6	** 13.6
Pas de suivi	-	-	19 (41.3%)	-	3 (37.5 %)
Récidives	7 (70 %)	5 (50 %)	3/27 (11%)	-	-
Rémission clinique	3 (30 %)	5 (41.7 %)	23 (50 %)	1 (100 %)	5 (62.5 %)
Effets secondaires	Non	Oui (1 chien)	Oui (2 chiens)	NP	NP

Tableau 12 : Efficacité d'une administration quotidienne d'ivermectine 300-400 µg/kg par voie orale [30] [59] [121] [130] [147].

* **Durée moyenne (ou médiane) de traitement nécessaire pour obtenir une guérison clinique.** ** **Durée moyenne (ou médiane) de traitement pour obtenir une négativation des raclages cutanés.** NP : non précisé

Une guérison clinique est obtenue chez 87.5 à 100 % des sujets et une guérison parasitaire chez 83 à 100 % des chiens. En fonction des auteurs, la durée de suivi varie de 2 à 24 mois. La durée moyenne (ou médiane) de traitement nécessaire pour obtenir une guérison clinique varie de 6 à 21.4 semaines, et de 6 à 13.6 semaines pour une guérison parasitaire. Le taux de récurrence de la démodécie après arrêt du traitement varie de 11 à 70 %. Une rémission clinique, c'est-à-dire une guérison clinique et parasitaire sans récurrence pendant la durée de suivi, est obtenue chez 30 à 100 % des cas étudiés.

Avec cette posologie, trois cas ont présenté des effets secondaires liés au traitement (tremblements, faiblesse musculaire, ataxie, léthargie), apparaissant 10 jours à 10 semaines après initiation du traitement, et disparaissant spontanément après l'arrêt de celui-ci. Une augmentation progressive de la dose d'ivermectine a d'ailleurs été effectuée dans une de ces études [130], mais ce protocole n'a pas diminué l'incidence des effets indésirables sur le long terme.

Deux posologies d'ivermectine, 600 µg/kg/j par voie orale (20 chiens) et 400 µg/kg/j par voie orale (12 chiens) ont été comparées dans le traitement de la démodécie généralisée [122]. Celui-ci est poursuivi pendant 15 jours après l'obtention de raclages cutanés négatifs. Les résultats sont jugés 6 mois après le traitement. Sur les chiens traités à la posologie de 600 µg/kg/j, 3 échecs ont été observés. La durée médiane de traitement est de 10 semaines. Sur les chiens traités à 400 µg/kg/j, 5 échecs ont été notés. La durée médiane de traitement est de 14 semaines. Par conséquent, un meilleur résultat est obtenu avec une posologie de 600 µg/kg/j par voie orale.

Enfin, une étude randomisée récente compare l'efficacité de l'ivermectine à celle de l'Advocate® (moxidectine 2.5 % + imidaclopride 10 %) [153]. L'utilisation quotidienne d'ivermectine par voie orale à la dose de **500 µg/kg/j** semble être significativement plus efficace que l'utilisation d'Advocate® selon le protocole de l'AMM (c'est-à-dire une administration par mois), mais pas plus efficace que l'utilisation d'Advocate® toutes les une à deux semaines. A 4 mois, la réduction du nombre d'acariens (formes adultes et formes juvéniles) est de 97 % avec l'ivermectine. En revanche, cette étude ne décrit pas le suivi des cas au-delà de l'arrêt du traitement.

Ivermectine, comprimé par voie orale

Annexe 5

L'administration de l'ivermectine par voie orale semble donc être efficace. Pour optimiser le traitement et le rendre plus facile à administrer, un auteur s'est intéressé récemment à l'administration d'ivermectine par voie orale sous forme de **comprimés** [97]. Les comprimés utilisés dans cette étude possèdent une AMM en Turquie pour la lutte contre les parasites internes chez les ovins (Efektin tablet® 10 mg, Sanovel). Cette forme galénique conduit, selon l'auteur, à moins de difficultés d'administration car il n'y a pas le goût amer de la solution injectable. Par ailleurs, il ne semble pas y avoir de différence au niveau des concentrations plasmatiques en ivermectine suite à l'administration orale de comprimés ou de solution injectable [40] [68] [100]. Seize chiens présentant des démodécies généralisées ont été utilisés pour cette étude. Une augmentation progressive de la dose en ivermectine est réalisée sur une semaine, jusqu'à atteindre la posologie maximale de 600 µg/kg/j. Le traitement est poursuivi pendant 15 jours après l'obtention de raclages cutanés négatifs, et les chiens sont suivis pendant 12 mois après l'arrêt du traitement. La durée médiane de traitement est de 10 semaines, et la durée moyenne de 11.9 semaines. Tous les chiens ont répondu favorablement au traitement, mais trois rechutes ont été notées pendant les 12 mois du suivi.

En conséquence, l'ivermectine administrée par voie orale, à un dosage de 600 µg/kg, quotidiennement, s'est avérée efficace pour traiter des démodécies canines généralisées dans 13 cas sur 16 (82.25 %) à un an. Par ailleurs, le même protocole a été répété pour les cas récidivants, et a conduit à leur guérison clinique et parasitaire. Aussi, aucun effet secondaire n'a été remarqué avec ce traitement.

Ivermectine, pour-on

Annexe 6

En 1990, le laboratoire Merck lance une présentation d'ivermectine en solution à 0.5 % « pour-on » destinée au traitement des parasitoses internes et externes du bétail. En 1998, Paradis et Page se sont intéressées à cette formulation [150]. Les auteurs décident de traiter douze chiens atteints de démodécie généralisée en appliquant sur le dos trois fois par semaine 1.5 mg/kg de la solution à 0.5 % d'ivermectine (IVOMEK pour-on for cattle, ND), et ce pendant 3 à 6 mois. En deux mois de traitement, tous les cas ont présenté une amélioration marquée des signes cliniques et une réduction importante du nombre de *Demodex*. Cependant, seulement deux chiens ont atteints une guérison parasitaire après 3-5 mois de traitement, et l'un d'eux a récidivé deux mois après l'arrêt du traitement. La rémission clinique n'est donc atteinte que chez un chien (8.3 %).

L'efficacité de la doramectine, une avermectine de découverte plus récente que l'ivermectine, a été évaluée dans plusieurs études.

Référence	Johnstone, 2002 [95]	Dimri et al, 2009 [45]	Murayama et al, 2010 [132]
Protocole	600µg/kg, injection sous-cutanée une fois par semaine	200 µg/kg, injection intramusculaire, fréquence non précisée	600 µg/kg PO une fois par semaine
Nombre de chiens traités	23	16	29
Durée du suivi (mois)	7 à 54	12	12
Guérison clinique	23 (100 %)	NP	21 (72.4 %)
Durée *	* NP		* 11,4 semaines
Guérison parasitaire **	23 (100 %) ** 8 semaines	15 (93.7 %) ** 3.8 injections	21 (72.4 %) ** 11,4 semaines
Pas de suivi	6 (26 %)	-	-
Récidives	3 <12 mois (13 %) 4 >12 mois (17.4 %)	2 (13.3 %)	3 (14.3 %)
Rémission clinique	14/23 (61 %) à 1 an 10/23 (43.5 %) au-delà de 1 an	14/16 (87.5 %)	18/29 (62 %)
Effets secondaires	Non	Oui (1 chien)	Oui (1 chien)

Tableau 13 : Efficacité de la doramectine contre la démodécie canine généralisée [45] [95] [132].

* **Durée moyenne (ou médiane) de traitement nécessaire pour obtenir une guérison clinique.** ** **Nombre moyen d'injections ou durée moyenne de traitement pour obtenir une négativation des raclages cutanés.** NP : non précisé

Pour lutter contre la **démodécie généralisée**, Johnstone montre qu'une **injection sous-cutanée** hebdomadaire de doramectine à la dose de **600 µg/kg** est efficace [95]. Une guérison clinique et parasitaire atteinte chez tous les 23 chiens traités, avec une durée moyenne de traitement de 8 semaines. Cependant, plusieurs rechutes ont été notées après l'arrêt du traitement, et de plus ce protocole peut être très contraignant pour beaucoup de propriétaires. Une autre étude s'intéresse alors à l'utilisation de la même formulation (solution injectable de doramectine), à la même dose (600 µg/kg), mais administrée quotidiennement aux chiens **par voie orale** [132]. Après 11.4 semaines de traitement en moyenne, la guérison clinique et parasitaire n'est atteinte que chez 72.4 % des sujets traités. Aussi, plusieurs rechutes sont notées pendant l'année qui suit l'arrêt du traitement, et un chien golden retriever a présenté des signes d'intoxications (ataxie modérée). Chez ce chien, les effets secondaires ont disparu spontanément après l'arrêt du traitement, et une reprise du traitement à 300 µg/kg, deux fois par semaine n'a pas entraîné de nouveaux effets indésirables.

Au final, le taux de rémission clinique à un an est comparable entre les deux études (61-62%), mais 26 % des chiens n'ont pas été suivi dans l'étude de Johnstone [95].

Enfin, une dose plus faible de doramectine (**200 µg/kg**) est utilisée dans une dernière étude, où en moyenne 3.8 injections intramusculaires sont réalisées chez des chiens atteints de démodécies généralisées [45]. Ce protocole semble être plus efficace que les deux autres études, avec une rémission clinique atteinte chez 87.6 % des sujets traités. Cependant, la fréquence des injections n'est pas précisée.

Pour la **démodécie localisée**, l'efficacité de la doramectine est encore plus prononcée. Selon les auteurs, la rémission clinique est atteinte chez 78 à 93.3 % des cas traités [45] [132].

La sélamectine, enfin, est une avermectine commercialisée pour le traitement chez le chien de la pulicose, de l'otacariose à *Otodectes cynotis*, de la gale sarcoptique, des nématodoses intestinales et pour la prévention de la dirofilariose. Cette molécule est disponible sous forme de spot-on dosé à 6 mg/kg sous le nom de Revolution® en Amérique du Nord et de Stronghold® en Europe (une application mensuelle recommandée par le laboratoire fabricant). En revanche, la sélamectine ne possède pas d'indication pour lutter contre la démodécie canine, mais plusieurs études évaluent son efficacité hors AMM.

Des essais thérapeutiques utilisant la **sélamectine** (application tous les mois selon le protocole de l'AMM, ou plus fréquemment) ne se sont pas révélés très efficaces [157]. Une étude hongroise note une efficacité de la sélamectine spot-on chez tous les cas de démodécies localisées, mais chez seulement 43 % des cas de démodécies généralisées [197]. Aussi, chez un chien Epagneul japonais atteint de démodécie généralisée, aucune amélioration clinique ou parasitaire n'a été notée suite à l'application quotidienne de sélamectine spot-on pendant 2 semaines (à une dose de 30 mg/kg, 5 fois plus élevée que la dose de l'AMM) [94]. Cependant, le traitement n'a été effectué que pendant 2 semaines, et il est probable que ce protocole puisse être efficace si la sélamectine ait été administrée sur une plus longue durée et/ou via une autre voie, par exemple une administration orale. Une étude récente s'intéresse d'ailleurs à l'utilisation de la sélamectine par voie orale (spot-on déposé sur du pain) [175]. Des doses de 24 à 48 mg/kg de sélamectine sont administrées aux chiens, soit toutes les semaines (22 chiens) soit toutes les deux semaines (22 chiens). Selon les auteurs, une rémission clinique de la démodécie généralisée n'est atteinte que chez 9 chiens (20 %), sans différence significative entre les deux groupes de traitements (administration hebdomadaire ou toutes les deux semaines). Par ailleurs, 11 chiens (25 %) ont présenté des effets secondaires au traitement : urticaire, troubles neurologiques (agressivité, mydriase, syndrome vestibulaire, etc.) ou encore troubles digestifs (vomissement, diarrhée). Enfin, les auteurs précisent que beaucoup d'animaux n'ont pas apprécié le goût de la sélamectine par voie orale, d'où une difficulté chez certains propriétaires à administrer le traitement [175].

2.2. La gale sarcoptique

2.2.1. Description de l'acariose

Etiopathogénie

La gale sarcoptique est une dermatose parasitaire contagieuse due à la présence et à la prolifération dans la couche cornée du Chien d'un acarien appartenant à la Famille des Sarcoptidés, *Sarcoptes scabiei var. canis*.

Elle est caractérisée par un prurit souvent intense, par une alopécie extensive et la présence de papulo-vésicules surmontées d'une croûte appelée « boutons de gale ». *Sarcoptes scabiei var. canis* est un acarien astigmaté de la famille des *Sarcoptidés*, de forme arrondie et de petite taille (250 µm pour le mâle, 350 µm pour la femelle). Les pattes ne dépassent pas le rostre en avant et le corps en arrière. Le rostre est court et carré. La face ventrale porte des écailles cuticulaires triangulaires ainsi que des épines [14].

La réponse immunologique de l'hôte est bien connue. Des antigènes salivaires constitués d'enzymes protéolytiques et des antigènes cuticulaires issus des mues, ont été identifiés. Des réactions d'hypersensibilité de type I, III et IV sont ainsi décrits. L'hypersensibilité de type III – à complexes immuns – est responsable du dépôt de ces complexes dans divers organes, principalement les reins. Une glomérulonéphrite immunologique peut être observée ; en cela, la gale sarcoptique peut être considérée comme une maladie générale.

Epidémiologie

La répartition géographique de la gale sarcoptique est cosmopolite : très fréquente en Scandinavie, plus rare aux Etats Unis. En France, elle demeure largement sous-diagnostiquée en raison notamment de formes cliniques frustes.

La résistance dans le milieu extérieur est faible, de l'ordre de 3 jours. La contagion se fait donc par contact entre les chiens infestés ou par le biais de l'environnement d'un animal infesté (boîtes, niches, paniers...). La gale sarcoptique est une acariose fréquente en collectivité, et s'observe chez des animaux de tout âge et de tout sexe.

Clinique

Chez le chien, les symptômes sont divers et apparaissent au terme d'une incubation extrêmement variable. Certains chiens n'auront que peu de symptômes ou seront des porteurs sains, tandis que d'autres vont présenter des lésions très rapidement. Dans la forme classique de la gale sarcoptique, la topographie lésionnelle est très évocatrice en début d'évolution : la face (bord libre des pavillons auriculaires), la face externe des coudes et le sternum. Les lésions cutanées primaires ne sont notées qu'en début d'évolution : érythème diffus, papules ou papulo-croûtes (encore appelées boutons de gale qui correspondent au point de pénétration du sarcopte dans l'épiderme), dépilations en mouchetures. En raison des démangeaisons intenses, les lésions secondaires - excoriations, érosions, croûtes, lichénification et hyperpigmentation - surviennent rapidement [14] [52].

Lors de gale ancienne, une pyodermite superficielle (folliculite), un syndrome de prolifération bactérienne ou une dermatite à *Malassezia* sont fréquemment observées.

La gale juvénile est généralement différente. Chez les chiots, la gale sarcoptique peut être moins prurigineuse et se caractériser par des lésions plus squameuses, avec des pellicules réparties sur l'ensemble du pelage et des dépilations discrètes. Leur localisation peut être différente [15].

La contamination humaine est aussi possible. Elle se traduit par un prurit localisé et des papules "prurigo galeux", le plus souvent sur les avant-bras des propriétaires. Les démangeaisons sont limitées par l'application de pommades anti-inflammatoires et les signes disparaissent souvent spontanément après le traitement des chiens.

Diagnostic

Au niveau diagnostique, de nombreux raclages cutanés (de 5 à 10) doivent être effectués dans les zones de prédilection des sarcoptes – le bord libre des pavillons auriculaires et principalement le dédoublement de l'oreillon (zone de Henry), la face externe des coudes ou tout bouton de gale (quand on les trouve). Le produit de raclage cutané doit être abondant et observé dans un liquide éclaircissant – le chloral-lactophénol - ou de l'huile minérale (huile de paraffine). Cet examen microscopique s'effectue à un grossissement de 40 puis de 100 et 250 sous une intensité lumineuse faible à moyenne [14] [52].

Il existe aussi un examen sérologique (de type ELISA) qui utilise un extrait purifié de *Sarcoptes scabiei var vulpes* [116]. Cet examen semble sensible et spécifique ; aucune réaction croisée ne semble exister chez les chiens sensibilisés aux acariens de la poussière de maison [15].

Traitement

Le traitement acaricide topique a demeuré très longtemps la seule méthode thérapeutique pour tuer les sarcoptes. Aujourd'hui, le traitement acaricide systémique représente le traitement de choix. Plusieurs lactones macrocycliques ont montré une grande efficacité contre la gale sarcoptique, mais seules la selamectine et la moxidectine possèdent un AMM pour cet usage. Le traitement des chiens en contact avec le chien galeux est obligatoire compte tenu de la grande contagiosité de la maladie.

Prophylaxie

La prophylaxie se fait en élevage. Elle repose sur les mesures d'hygiène classique (nettoyage et désinfection réguliers des boxes, vide sanitaire), ainsi qu'un bon état général des animaux de façon à limiter tous les facteurs favorisant une expression clinique.

2.2.2. Efficacité des ivermectines

Ivermectine, injection sous-cutanée

Annexe 9, Annexe 10, Tableau 14

L'injection sous-cutanée d'ivermectine dans la lutte contre la gale sarcoptique est évaluée dans huit études [1] [26] [159] [165] [173] [198] [201] [212]. Une à quatre injections sont réalisées selon l'étude, avec un intervalle entre deux injections de 1 à 2 semaines, et une concentration en ivermectine variant de 50 à 800 µg/kg. L'efficacité de ce protocole est comparée avec celle de groupes témoins négatifs dans deux études [173] [212] et avec celle de la sélamectine spot-on dans une autre étude [1]. Il n'y a pas de différence significative avec la sélamectine, mais une grande différence d'efficacité par rapport aux groupes contrôles négatifs.

Une seule injection semble être efficace selon une étude, avec une guérison clinique et parasitaire atteinte en une semaine lorsque la concentration utilisée est de 200 ou 400 µg/kg, et en 3 semaines lorsqu'elle est de 50 ou 100 µg/kg [212]. Une autre étude confirme ce résultat, où une seule injection de 200 µg/kg a permis la résolution de la gale sarcoptique chez 37/42 (88.1 %) des chiens traités [165].

Cependant, ce résultat n'est pas retrouvé dans les autres études, où l'obtention d'une guérison parasitaire chez la plupart des chiens traités nécessite deux injections à 200 µg/kg [173] ou 300 µg/kg [159], voire 3 injections à 300 µg/kg [1] [198]. Aussi, il faut noter que l'utilisation d'une dose de 800 µg/kg a conduit à des résultats similaires que des doses inférieures, et n'est donc pas nécessaire [201]. Cette étude montre d'ailleurs que le nombre d'injections nécessaires pour obtenir une guérison clinique et parasitaire est dépendant de la gravité initiale de la gale sarcoptique : une seule injection lorsque la gale est peu grave, 2-3 injections lorsqu'elle est modérée et 4 injections pour les cas graves.

Les effets indésirables liés à ce protocole sont rares, avec une seule étude décrivant une douleur à l'injection d'ivermectine chez 10 % des cas [173].

Références	Rai et al, 1988 [165]	Carlotti et al, 1997 [26]	Varghese et al, 1994 [201]	Scheidt et al, 1984 [173]	Yazwinski et al, 1981 [212]	Pin et al, 2006 [159]	Albanese et al, 2004 [1]
Dose	200µg/kg	400µg/kg	800µg/kg	200µg/kg	50-400µg/kg	300 ou 400µg/kg	300µg/kg
Nombre injections	1 à 3	2	1 à 4	2	1	1 à 2	3
Intervalle entre injections	14 jours	14 jours	7 jours	14 jours	1 injection	14 jours	15 jours
Nombre de chiens traités	42	28	14	298 (42 évalués)	20	8	60
Durée du suivi (mois)	-	3	-	0.5-1	1	1	0.5
Guérison clinique * NI	37 (88.1 %) * 1	28 (100 %) * 2	14 (100 %) * 4	42 (100 %) * 2	20 (100 %) * 1	8 (100%) * 2	60 (100%) * 3
Guérison parasitaire * NI	42 (100 %) * 3	NP	12 (85.7 %) * 4	42 (100 %) * 2	20 (100%) * 1	NP	60 (100%) * 3
Effets secondaires	Oui	Non	Non	Oui	Non	NP	NP

Tableau 14 : Efficacité d'une ou plusieurs injection(s) d'ivermectine en sous-cutanée pour le traitement de la gale sarcoptique [1] [26] [159] [165] [173] [201] [212].

* NI : nombre d'injections nécessaires pour obtenir le pourcentage de guérison clinique ou parasitaire décrit dans le tableau. NP : non précisé

Ivermectine, solution injectable par voie orale

Annexe 9, Annexe 11

Dans trois études, la solution injectable d'ivermectine n'est pas injectée mais est administrée par voie orale [42] [123] [198].

A 200 µg/kg, une guérison clinique et parasitaire est atteinte dès le 5^e jour après la première administration [123]. Une autre étude confirme ce résultat, où l'administration par voie orale de 250 µg/kg d'ivermectine conduit à une amélioration clinique considérable dès le 5^e jour, et une guérison clinique complète au contrôle effectué à 3 mois [42]. En revanche, cette dernière étude n'évalue pas la présence/absence de parasites, mais uniquement l'aspect clinique.

A 300 µg/kg, une étude montre une amélioration clinique dans 96,5 % des cas, et des raclages cutanés négatifs dès la seconde administration (à 14 jours d'intervalle) [198]. En revanche, les mêmes auteurs ont constaté récemment deux cas réfractaires à ce même protocole, avec une détérioration de l'état clinique des chiens et des raclages cutanés encore positifs à la fin du traitement. Ces deux cas ont par la suite répondu favorablement à un traitement à base de fipronil.

Ivermectine, pour-on

Annexe 12

Une étude porte sur l'efficacité de l'ivermectine en pour-on contre la gale sarcoptique du chien [148]. L'application de 500 µg/kg d'ivermectine en pour-on, deux fois à 15 jours d'intervalle, a conduit à une guérison clinique chez tous les chiens (sauf deux cas de pyodermite mal maîtrisées) en 30 jours, et une guérison parasitaire chez les 3 chiens testés (sur 120 inclus dans l'étude). Aucun effet indésirable n'a été noté [148].

Doramectine

Annexe 9

La doramectine a été utilisée chez 7 chiens atteints de gale sarcoptique [198]. L'administration par voie orale de doramectine à 300 µg/kg, trois fois à 14 jours d'intervalle, n'a montré qu'une efficacité modérée, avec une amélioration clinique notée chez 5/7 cas (71.4 %).

Sélamectine

Annexe 13, Tableau 15

L'utilisation de la **sélamectine en spot-on** contre la gale sarcoptique du chien a été évaluée dans six études [1] [62] [143] [159] [184] [191].

La concentration utilisée est de **6-12 mg/kg**, et le produit est appliqué entre les omoplates du chien deux fois à 30 jours d'intervalle (5 études) ou trois fois à 14 jours d'intervalle (1 étude).

Une étude compare la sélamectine avec un groupe non traité, et montre ainsi l'efficacité de la sélamectine avec une différence significative par rapport au groupe témoin négatif [184]. Quatre autres études comparent la sélamectine avec des produits qui ont déjà montré leur efficacité contre la gale sarcoptique : produit de contrôle positif [143] [191], Ivermectine [1] et Advocate[®] [62], et ces études ne montrent qu'il n'y a pas de différence significative dans l'efficacité de ces différents produits.

La sélamectine est prouvée être efficace pour éliminer les acariens car tous les cas traités atteignent une guérison parasitaire 22 jours après la première application [62], 30 jours [1], 44 jours [184] ou 60 jours [143] [191].

Au niveau de la résolution des signes cliniques, une étude précise que les 9 chiens traités ont atteint une guérison clinique en 4 semaines, mais ce résultat n'est pas constant [159]. Une étude note en effet l'absence d'amélioration clinique marquée pendant la durée de l'étude [143], et deux autres études notent une persistance de certains signes cliniques (notamment alopecie et prurit), même 30 jours après la 2^e application [184] [191].

Une seule étude reporte un effet indésirable suite à l'utilisation de selamectine en spot-on [191]. Il s'agit d'une légère décoloration des poils au site d'application, un effet indésirable qui s'est résolu spontanément 30 jours plus tard.

Il faut noter que trois de ces études [143] [184] [191] ont été réalisés par la compagnie pharmaceutique qui commercialise la selamectine (Pfizer).

Références	Six et al, 2000 [191]	Shanks et al, 2000 [184] (Etats-Unis)	Shanks et al, 2000 [184] (Italie)	Fourie et al, 2006 [62]	Oh et al, 2004 [143]	Albanese et al, 2004 [1]
Intervalle *	30 jours	30 jours	30 jours	30 jours	30 jours	15 jours
Nombre de chiens traités	128	15	6	15	114	60
Durée du suivi (mois)	1	1	8	1	1	0.5
Guérison clinique	~100%	8 (53.3%)	6 (100%)	15 (100 %)	NP	60 (100%)
Guérison parasitaire	128 (100 %)	~100%	~100%	15 (100 %)	114 (100 %)	60 (100%)
Effets secondaires	Oui	Non	Non	Non	NP	NP

Tableau 15 : Efficacité de l'administration de selamectine en spot-on (6-12 mg/kg) pour le traitement de la gale sarcoptique [1] [62] [143] [184] [191].

* Intervalle entre les deux administrations du spot-on. NP : non précisé

2.3. La cheylétiellose

2.3.1. Description de l'acariose

Etiopathogénie

La cheylétiellose est une acariose contagieuse due à l'action pathogène d'un acarien de la famille des Cheylétiidés, *Cheyletiella spp.* Les cheylétielles sont des acariens de grande taille (200 à 450 µm), avec un corps globuleux, des chélicères développés et des longues pattes. Ils sont détritivores (squames) ou prédateurs, en particulier d'acariens de poussière.

La pathogénie est mal connue. Des réactions d'antigénicité croisée démontrées par la positivité à des intradermoréactions avec *Dermatophagoides farinae* et *Dermatophagoides pteronyssinus* ont été mises en évidence.

Epidémiologie

La cheylétiellose est une acariose fréquente en collectivité. Les circonstances de contamination - transmission directe par contact et indirecte dans des chenils, élevages, animaleries - font que la cheylétiellose survient préférentiellement chez des animaux jeunes [161]. Les cheylétielles survivent plusieurs semaines dans le milieu extérieur; elles se nourrissent des petits acariens du sol mais elles ne se reproduisent jamais en dehors de leur hôte. La source de parasites est constituée par le milieu extérieur mais également par les chiens adultes qui restent souvent porteurs sains.

Clinique

Chez le chien, les signes cutanés se caractérisent par un prurit parfois important, un squamosis abondant, des dépilations localisées ou diffuses, un érythème, des papules et des croûtes, principalement sur le front et la ligne médio-dorsale [15] [161].

La contagiosité à l'homme est souvent négligée. Les lésions cutanées encore appelées prurigo se caractérisent par des papules et des petites croûtes prurigineuses situées principalement sur les avant-bras, les jambes et aussi le tronc ; ces lésions rétrocedent rapidement après le traitement du chien malade.

Diagnostic

Le diagnostic est basé sur l'anamnèse, la topographie des signes cliniques et la mise en évidence du parasite à divers stades évolutifs. Le peignage ou le brossage permettent de récupérer sur un papier les squames, les débris cutanés et les parasites qui sont ensuite examinés au microscope. Ce sont sans doute les techniques diagnostiques de choix. Le test à la cellophane adhésive (ou "scotch test") est aussi un bon examen complémentaire pour mettre en évidence les cheyletielles adultes et les formes immatures (dont les œufs). Enfin, les formes matures et les œufs peuvent être retrouvés dans les selles des animaux infestés. L'observation d'un seul des stades évolutifs de *Cheyletiella* a valeur diagnostique [15] [152].

Traitement

D'un point de vue thérapeutique, la cheylétiellose est facilement traitable avec la plupart des insecticides [179]. Le choix de la molécule et de sa présentation est fonction du nombre d'animaux à traiter, de la taille du chien et du coût. Le traitement des congénères est obligatoire compte tenu de la grande contagiosité de la maladie.

Prophylaxie

Le traitement de l'environnement est de règle en collectivité en raison de la survie des cheylétielles dans le milieu extérieur. Il consiste d'abord à réaliser un vide sanitaire souvent difficile à entreprendre de 2 à 3 semaines. Des mesures de nettoyage drastiques (brûlage du matériel contaminé, nettoyage sous pression, etc.) sont une étape préalable. Le traitement chimique repose sur l'utilisation d'acaricides rémanents ou de produits désinfectants renouvelés plusieurs fois.

2.3.2. Efficacité des avermectines

Quatre études évaluent l'efficacité d'une avermectine contre la cheylétiellose du chien (annexe 14, annexe 15, tableau 16).

L'**ivermectine** est injectée en **sous-cutanée** dans une étude contrôlée, à une dose de **300 µg/kg**, deux fois à 21 jours d'intervalle [151]. Dès la fin du traitement, une guérison clinique et parasitaire est obtenue chez l'ensemble des chiens traités, alors que le groupe témoin non traité présente encore de nombreux acariens et divers signes cliniques. Une autre étude évalue l'efficacité de l'ivermectine contre la cheylétiellose canine, mais dans ce cas clinique, une **injection intramusculaire** d'ivermectine (300 µg/kg) est accompagnée de bains hebdomadaires à base d'amitraz [187]; l'efficacité de chaque acaricide séparément est difficilement évaluable.

Une étude prospective s'intéresse à la **sélamectine en spot-on** (6-12 mg/kg), administrée quatre fois à deux semaines d'intervalle [129]. Une guérison clinique et parasitaire est obtenue chez tous les chiens à la fin du traitement, sans récurrence de la cheylétiellose pendant les 12 mois de suivi post-traitement. Dans cette étude, un traitement de l'environnement n'est effectué que sur l'un des deux élevages.

Une thèse vétérinaire récente confirme l'efficacité de la sélamectine dans un élevage canin atteint de cheylétiellose [152]. Trois applications à 30 jours d'intervalle ont permis la résolution clinique et parasitaire chez tous les cas affectés, avec une diminution marquée des signes cliniques et de la prévalence de cette acariose dans l'élevage dès la première administration. Un suivi de 3 mois à la fin du traitement n'a montré aucune récurrence.

Ici aussi l'environnement n'a pas été traité. En conséquence, la sélamectine semble être efficace pour lutter contre la cheylétiellose, notamment en élevage canin, sans nécessité de traiter l'environnement en parallèle. Cela représente un gain de temps et d'argent considérable pour les éleveurs.

Références	Paradis et al, 1988 [151]	Shin, 1996 [187]	Parlier, 2005 [152]	Mueller et al, 2002 [129]
Avermectine et dose	Ivermectine, 300µg/kg	Ivermectine, 300µg/kg	Sélamectine (6-12 mg spot-on)	Sélamectine (6-12 mg spot-on)
Protocole	2 injections sous-cutanées	Une injection intramusculaire	3 administrations	4 administrations
Intervalle entre administrations	21 jours	-	30 jours	14 jours
Nombre de chiens traités	20	1	~50	37
Durée du suivi	21 jours	-	3 mois	12 mois
Guérison clinique	21 (100%)	1 (100%)	50 (100%)	37 (100 %)
Guérison parasitaire	21 (100%)	NP	50 (100%)	37 (100 %)
Effets secondaires	Non	NP	NP	NP

Tableau 16 : Efficacité de l'administration d'une avermectine pour le traitement de la cheylétiellose canine [129] [151] [152] [187]. NP : non précisé.

2.4. La gale otodectique

2.4.1. Description de l'acariose

Etiopathogénie

La gale des oreilles est une otite externe, souvent bilatérale et prurigineuse, caractérisée par un cérumen abondant, sec et brun foncé. Elle est due à la présence et à la multiplication dans le conduit auditif externe d'*Otodectes cynotis*, un acarien *Sarcoptida Psoroptidés*, de grande taille (environ 350 à 550 µm), ovalaire, au rostre court et pointu. Les pattes sont longues, dépassant le rostre en avant et le corps en arrière, se terminant par une ventouse subsessile.

À la différence des sarcoptes, cet acarien ne creuse pas de tunnel dans la peau mais réside à sa surface où il se nourrit de divers fluides et débris cellulaires. Il peut survivre en dehors de l'hôte une courte période de temps qui va notamment dépendre de la température environnementale [106].

Epidémiologie

Otodectes cynotis est plus fréquent chez les chats que les chiens, et affecte essentiellement les sujets jeunes (chatons et chiots). Ces acariens se transmettent facilement d'un animal à l'autre par simple contact. Elles peuvent aussi se transmettre du chien au chat et vice versa mais n'affectent pas l'homme.

Clinique

L'infestation se caractérise par une inflammation chronique des conduits auditifs, à l'origine d'une otite prurigineuse, souvent bilatérale. Le conduit auditif est rempli d'un abondant cérumen noirâtre assez sec. La muqueuse est congestionnée [117].

Diagnostic

L'examen otoscopique peut permettre de confirmer la suspicion d'otacariose. A l'introduction de l'embout de l'otoscope, l'animal peut avoir un mouvement de pédalage avec ses pattes postérieures : il s'agit du réflexe audito-podal. Ensuite, l'examen approfondi du conduit auditif permet très souvent de visualiser les parasites se présentant sous la forme de petits points blancs mobiles.

Lorsque l'observation directe à l'otoscope ne permet pas de confirmer l'hypothèse clinique d'otacariose, un examen direct du cérumen peut alors s'avérer très utile. Pour cela, du cérumen est récolté dans le conduit auditif de l'animal; le matériel est déposé sur une lame et délité dans une goutte de chloral-lactophénol ou d'huile minérale. Le prélèvement est ensuite disposé entre lame et lamelle pour permettre son observation au microscope. Les parasites, du fait de leur grande taille, sont facilement visibles au plus faible grossissement [117].

Traitement

De nombreux traitements topiques sont très efficaces pour lutter contre l'otacariose canine. Cependant, l'utilisation d'acaricides par voie systémique peut être intéressante lorsque l'animal est réticent (ou le propriétaire incapable d'administrer le produit), que les traitements topiques conventionnels ont échoué, ou encore lorsqu'on doit traiter une grande population (ex. refuge). Par ailleurs, certains acariens peuvent se localiser dans les poils au pourtour des oreilles ou ailleurs dans le pelage, restant à l'abri du traitement acaricide appliqué dans les oreilles.

2.4.2. Efficacité des avermectines

De nombreuses études montrent l'efficacité des avermectines contre l'otacariose du chat, mais très peu d'études s'intéressent à l'espèce canine (annexe 16, tableau 17).

L'**ivermectine** a été utilisée dans une étude pour lutter contre l'otacariose canine [212]. Une seule injection sous-cutanée a été réalisée, à la dose de 50 µg/kg, 100 µg/kg, 200 µg/kg ou 400 µg/kg. Une guérison parasitaire a été obtenue en une semaine avec une dose 400 µg/kg, et en deux semaines avec une dose de 200 µg/kg. En revanche, les cas traités avec une dose de 50 ou 100 µg/kg n'ont pas répondu favorablement au traitement. Aucun effet secondaire n'a été noté à la suite de ce traitement.

L'efficacité de la **sélamectine en spot-on** a été évaluée dans trois études [143] [185] [191]. Une étude compare la sélamectine avec un groupe non traité, et montre ainsi l'efficacité de la sélamectine contre la gale de l'oreille avec une différence significative par rapport au groupe témoin négatif [185]. Par ailleurs, les deux autres études comparent la sélamectine avec des produits dont l'efficacité contre la gale de l'oreille est avérée (contrôles positifs), et ne montrent pas de différence significative entre les différents produits [143] [191].

La concentration utilisée est de **6-12 mg/kg**, et le produit est appliqué entre les omoplates du chien deux fois à 30 jours d'intervalle. Tous les cas ont répondu favorablement au traitement avec une diminution marquée de la sévérité et la prévalence des signes cliniques. Aussi, 30 jours après la 2^e administration (J60), une guérison parasitaire est atteinte chez 100 % des cas dans deux études ([143], [185]), et 90,4% des cas dans une autre étude [191].

Les seuls effets secondaires notés sont un prurit de l'oreille au premier jour après application du spot-on [185].

Enfin, la **doramectine** a été utilisée dans une étude chinoise récente [209]. Sur 70 chiens inclus dans l'étude, 50 ont été traité avec une injection sous-cutanée de doramectine (à la dose de 300, 600 ou 900 µg/kg) et les autres chiens faisaient état de contrôle négatif (injection de solution saline) ou de contrôle positif (injection d'ivermectine, 600 µg/kg). En 3 semaines de suivi, 80 % des chiens traités avec l'ivermectine sont guéris, contre 100 % des chiens traités avec une dose de 900 ou 600 µg/kg de doramectine, en 14 jours et 21 jours respectivement. En revanche, l'emploi d'une dose plus faible (300 µg/kg) de doramectine n'a conduit à une guérison de seulement 87 % des cas en 3 semaines.

Cette étude montre donc qu'une injection sous-cutanée unique de doramectine est plus efficace qu'une injection d'ivermectine, et que cette efficacité est d'autant plus grande que la dose utilisée est élevée.

Quelque soit le protocole choisi, il est important de se rappeler que tous les animaux ayant été en contact avec l'animal affecté doivent être traités, et que l'environnement doit être décontaminé. Ces mesures permettent d'éviter toute recontamination du chien après arrêt du traitement, les *otodectes* pouvant survivre plusieurs semaines à plusieurs mois dans le milieu extérieur [106].

Références	Shanks et al, 2000 [185]	Six et al, 2000 [191]	Oh et al, 2004 [143]	Xu al, 2006 [209]	Yazwinski et al, 1981 [212]
Avermectine et dose	Sélamectine (6-12 mg spot-on)	Sélamectine (6-12 mg spot-on)	Sélamectine (6-12 mg spot-on)	Doramectine, 300 à 900 µg/kg	Ivermectine (50 à 400 µg/kg)
Protocole	1 ou 2 administrations	2 administrations	2 administrations	Une injection sous-cutanée	Une injection sous-cutanée
Intervalle entre administrations	30 jours	30 jours	30 jours	-	-
Nombre de chiens traités	24	83	114	50	20
Durée du suivi	1 mois	3 mois	1 mois	-	-
Guérison clinique	24 (100%)	83 (100%)	NP	48 (96%)	10 (50%)
Guérison parasitaire	24 (100%)	75 (90.4%)	114 (100%)	48 (96%)	10 (50%)
Effets secondaires	Oui	Non	NP	NP	Non

Tableau 17 : Efficacité de l'administration d'une avermectine pour le traitement de la gale de l'oreille chez le chien [143] [185] [191] [209] [212]. NP : non précisé.

2.5. La gale notoédrique du chien

2.5.1. Description de l'acariose

Etiopathogénie

La gale notoédrique est une acariose infectieuse, contagieuse due à la multiplication et à l'action pathogène d'un acarien psorique du genre *Notoedres*. Le notoèdre est un acarien sarcoptidé proche du sarcopte : corps globuleux, pattes courtes, ne dépassant pas le rostre en avant, le bord postérieur du corps en arrière, avec rostre court et carré. De 150 à 200 µm environ de diamètre, le notoèdre est caractérisé par la présence de stries concentriques dorsales, visibles en faisant varier la mise au point du microscope. Le cycle évolutif ne semble pas différent de celui du sarcopte: tous les stades sont observés chez l'animal (parasite permanent), ayant tendance à s'enfoncer dans la couche cornée de l'épiderme.

Epidémiologie

Le notoèdre est un parasite du chat, accessoirement observable chez le chien en contact avec un chat galeux [111] ; il ne semble pas que le notoèdre puisse accomplir un cycle complet de développement chez le chien, cul-de-sac évolutif ne constituant pas une source de parasites. De même pour l'homme, qui peut être parasité par contact avec un chat parasité. Il faut noter qu'en France la gale notoédrique est très rare chez le chat, et donc d'autant plus chez chien.

Clinique

Chez le chat, la gale notoédrique intéresse la tête : face, zones péri-oculaires, pavillons auriculaires, l'encolure, puis les extrémités et les saillies osseuses; la dermatose est très croûteuse (véritable casque de croûtes jaunâtres), modérément à violemment prurigineuse (avec des lésions secondaires : excoriations, plaies, complications septiques), extensive et alopeciante [110].

Chez le chien, la gale entraîne érythème, alopecie, croûtes et prurit, suivant une topographie lésionnelle similaire : tête, surtout oculaire et auriculaire [111].

Diagnostic

Le diagnostic repose sur la mise en évidence du parasite par raclages cutanés: la différence est à faire avec *Sarcoptes* et *Otodectes*.

Traitement

Le traitement est le même que pour la gale sarcoptique. Toutefois, l'intérêt du traitement chez le chien est discutable vu qu'il s'agit d'une parasitose accidentelle et se guérit donc spontanément en règle générale.

2.5.2. Efficacité des avermectines

Une seule étude évalue l'efficacité d'une avermectine contre la gale notoédrique chez le chien [111]. Il s'agit d'un cas clinique d'un chien probablement infesté par contact direct avec un chat affecté. L'utilisation de **sélamectine spot-on** (6 mg/kg), à raison de deux administrations à 30 jours d'intervalle a permis une guérison parasitaire et clinique dès la fin du traitement, sans récurrence de l'infestation dans les 6 mois de suivi post-traitement (tableau 18).

Toutefois, il est incertain si cette guérison est réellement liée au traitement ou simplement au fait qu'une parasitose chez un hôte accidentel se résout généralement d'elle-même en quelques jours à quelques semaines.

	Leone F, 2007 [111]
Type d'étude (qualité de la preuve)	Cas clinique (D4)
Randomisation /Aveugle/ Intention de traiter	N.A
Qualité de l'inclusion des sujets à l'étude	Bonne
Nombre de chiens inclus dans l'étude	1
Nombre de chiens traités avec une avermectine	1
Traitement (principe actif, dose, fréquence)	Sélamectine (spot-on, 6 mg/kg) : 2x/30j d'intervalle
Durée du traitement	30 jours
Durée du suivi (après arrêt du traitement)	6 mois
Evaluation de l'efficacité thérapeutique	- Evaluation clinique - Evaluation parasitaire : raclages cutanés superficiels
Résultats	Guérison clinique et parasitaire dès la fin du traitement (J30)
Effets secondaires	Non précisé
Commentaires	- L'espèce de notoèdre n'est pas précisée (<i>N. cati</i> , <i>N. muri</i> ou autre notoèdre) - Il est incertain si le dénouement (guérison clinique) est lié au traitement ou simplement au fait qu'une parasitose chez un hôte accidentel se résout généralement d'elle-même en quelques jours à quelques mois.

Tableau 18: Gale notoédrique du chien - administration de sélamectine en spot on: analyse critique d'une étude [111].

2.6. La straelensiose

2.6.1. Description de l'acariose

Etiopathogénie

La straelensiose canine est une dermatose parasitaire de découverte récente (les premiers cas ont été observés en France en 1991) due à l'enkystement de larves d'acarien appartenant à l'espèce *Straelensia cynotis* (famille des *Leeuwenhoekiides*). La larve est hexapode (700 x 425 µm), et possède un rostre muni de chélicères et de pédipalpes disposé vers la profondeur. La larve se loge dans une coque en forme de U au niveau de l'épiderme, et s'enkyste [43].

Epidémiologie

Le cycle biologique n'est pas totalement connu mais on suppose que la forme adulte vit libre dans la nature, et plus particulièrement dans les tanières de renards. Le chien est un hôte accidentel, chez qui il se produit une violente réaction d'enkystement. Il s'infesterait lorsqu'il pénètre dans le terrier, les zones lésionnelles correspondant aux zones en contact avec les parois (tête, ligne du dos et face externe des membres). Les chiens concernés sont donc souvent des chiens de chasse (contact avec renards). La transmission est indirecte par le milieu extérieur (tanières, grande résistance du parasite), et possiblement directe via contact avec des renards affectés. Il n'y a pas de contamination entre chiens, et aucune transmission à l'homme.

Clinique

L'éruption des signes dermatologiques chez le chien est soudaine et brutale, avec l'apparition de macules qui progressent en érythème, nodules alopéciques et papules folliculaires de 1 à 5 mm de diamètre. Ces papules sont fermes, hémorragiques et crouteuses, souvent décrites par les propriétaires comme ressemblant à des plombs de chasse enkystés [107]. Les lésions ne seraient pas prurigineuses, à moins qu'une surinfection bactérienne secondaire se développe [107] [166]. Par contre, une douleur intense est souvent présente et de puissants antalgiques sont souvent adaptés.

Diagnostic

La mise en évidence du parasite est difficile via des raclages et des calques cutanés, et implique souvent une biopsie cutanée des papules folliculaires [107] [166]. L'examen histopathologique de ces biopsies révèle des follicules dilatés, une hyperplasie de la paroi folliculaire et une abondante mucinose périfolliculaire. Parfois, une infiltration massive mononuclée par des plasmocytes et des mastocytes est présente [182]. Le plus souvent, la larve, bien préservée, est présente au sein du follicule pileux dilaté.

Traitement

L'issue de la maladie est très variable. Une rémission spontanée est souvent rapportée après plusieurs mois (au minimum 3 mois, au maximum 12 mois) [43] [91] [107] [166] [183]. Elle pourrait correspondre au détachement de la larve de *Straelensia cynotis* à la fin de son repas pour poursuivre son cycle évolutif dans l'environnement. En effet, le chien est un hôte accidentel, et constitue donc une impasse épidémiologique pour l'acarien. D'autres cas gardent des lésions papuleuses et nodulaires douloureuses pendant plusieurs mois, amenant le propriétaire à choisir l'euthanasie [182]. Un traitement acaricide est donc parfois nécessaire.

2.6.2. Efficacité des avermectines

Dans l'évaluation de l'efficacité thérapeutique de tout traitement contre la straelensiose canine, il est important de noter qu'une rémission spontanée de cette dermatose est souvent rapportée par plusieurs auteurs. Cette guérison clinique a lieu après plusieurs mois, au minimum 3 mois, au maximum 12 mois. [43] [91] [107] [166] [183].

Au cours de la dernière décennie, plusieurs études décrivent l'efficacité de traitements acaricides contre la straelensiose canine (annexe 17).

Une étude rétrospective réalisée en France s'intéresse à 20 cas [43]. Un suivi complet des animaux est effectué, avec réalisation de raclages cutanés incisionnels et de biopsies cutanées. L'**ivermectine injectable** (200 µg/kg deux fois à un mois d'intervalle) et la **sélamectine en spot-on** (trois fois à 15 jours d'intervalle) n'ont pas changé notablement la durée d'évolution de la dermatose (5 à 9 mois pour la première sur trois animaux, 7 mois pour la seconde sur deux animaux).

Une autre étude française sur 12 cas précise que l'emploi d'**avermectine** (molécule et posologie inconnues) a permis une réduction significative du nombre de nodules cutanés, mais ne précise pas en combien de temps [107].

Toujours en France, une étude de 3 cas précise qu'un traitement à base d'ivermectine (dose de 400 µg/kg, deux injections sous-cutanées à 10 jours d'intervalle) n'a apporté aucune amélioration satisfaisante [91]. En effet, il n'y a eu aucune transformation lésionnelle remarquable pendant les 3 mois qui suivent la consultation, et ce n'est qu'à partir de 6 mois d'évolution que les lésions cutanées ont commencé à régresser.

Sur un cas clinique de straelensiose au Portugal, un traitement avec l'ivermectine par voie systémique et un antibiotique a été mis en place [183]. Cinq injections sous-cutanées d'ivermectine à une semaine d'intervalle ont été réalisées (une fois à 1000 µg/kg, et quatre fois à 500 µg/kg). La réponse clinique a été mauvaise, mais une analyse histologique à un mois montre que les follicules n'étaient plus dilatés et qu'ils ne renfermaient plus d'acariens.

Enfin, une étude rétrospective récente qui s'intéresse à 19 cas de straelensiose en Espagne et au Portugal montre que l'efficacité des avermectines est variable [166]. Un chiot de trois mois traité avec la sélamectine n'a pas répondu favorablement au traitement. L'ivermectine semble être plus efficace, avec 5 traités cas sur 7 montrant une guérison complète ou partielle des signes cliniques, mais la durée d'évolution n'est pas précisée.

2.7. L'infestation à *Pneumonyssoides caninum*

2.7.1. Description de l'acariose

Etiopathogénie

Pneumonyssoides caninum, d'abord appelé *Pneumonyssus caninum*, a été décrit pour la première fois aux Etats-Unis en 1940 [29]. Il s'agit d'un acarien de la famille des Halarachnidés, parasite des sinus et de la cavité nasale du chien. L'adulte est ovale, jaune pâle, et mesure environ 1.0-1.5 mm x 0.6-0.9 mm. Il possède quatre paires de pattes, toutes situées dans la moitié antérieure du corps. Les pédipalpes sont constitués de cinq articles et le dernier est terminé par une épine longue et fine. Les larves sont plus petites (environ 0.7 mm de longueur) et n'ont que trois paires de pattes.

Le cycle évolutif est à l'heure actuelle très mal connu. La transmission semble directe puisque les acariens ont souvent été observés rampant à l'extérieur des narines des chiens. Néanmoins, la transmission peut aussi être indirecte puisque les acariens peuvent survivre jusqu'à 19 jours dans un environnement humide et froid.

Epidémiologie

Bien que rarissime en France, l'acariose nasale du chien est cosmopolite et décrite dans de nombreux autres pays. Elle est sporadique dans la majorité des pays sauf en Europe du Nord (Suède et Norvège) où certaines études avancent des prévalences allant de 7 à 24 % dans certaines populations canines [78].

Une étude menée récemment sur 474 chiens en Suède montre que le sexe ne semble pas être un facteur de prédisposition et que les chiens âgés de plus de trois ans et les chiens de grande race sont plus touchés que les jeunes et les chiens de petite race [78].

Clinique

L'affection est le plus souvent asymptomatique ([17], [19]) mais elle peut s'exprimer par des symptômes chroniques, évoluant par crises et en fonction de la localisation : jetage, reniflements, éternuements, écoulements oculaires, dyspnée et cornage. Les animaux présentent parfois du prurit facial, ils peuvent être agités et secouent la tête ou sont parfois apathiques [18]. Il est signalé dans de rares cas des troubles du système nerveux central et des crises de type asthmatiforme [131].

Outre la localisation préférentielle nasale et sinusale, d'autres localisations ont été décrites : tissu adipeux péri-rénal, foie, poumons et tissu péri-bronchique [66]. Cependant, ces localisations pourraient correspondre à des migrations post-mortem car elles ont été rarement décrites.

Diagnostic

Du fait de la localisation des parasites, le diagnostic n'est pas aisé. La clinique peut apporter que des éléments de suspicion. Le diagnostic est possible lors de l'observation directe des parasites qui sortent spontanément des narines du chien [17] [131]. Cependant, cette observation est fortuite et le recours au diagnostic expérimental est souvent indispensable. Un rinçage nasal antérograde ou rétrograde peut être effectué suivi d'un examen cytologique et parasitologique du produit de rinçage. L'utilisation d'un gaz anesthésique pour faire « fuir » les parasites de la cavité nasale a aussi été décrite, couplée à l'endoscopie [17]. Une éosinophilie sanguine, parfois observée, est un signe peu spécifique mais peut apporter un élément de suspicion supplémentaire [18] [66].

Dans les pays où la prévalence de l'infestation est importante, suite à un tableau clinique évocateur, le diagnostic est souvent thérapeutique, la récession des symptômes constituant un résultat positif [19]. Le diagnostic post-mortem est réalisé après section de la tête de l'animal et observation des parasites dans les sinus et la cavité nasale [29] [66].

Traitement

De nombreux traitements ont été essayés : instillations intra-nasales de roténone, inhalations de dichlorvos, aérosols d'amitraz, injections de trichlorfon et administrations per os d'organophosphorés. Ces traitements ont été soit inefficaces soit potentiellement dangereux pour l'animal. Actuellement, principalement trois molécules sont employées dans les pays à forte prévalence avec une efficacité satisfaisante: l'ivermectine, la sélamectine et la milbémycine oxime [19].

2.7.2. Efficacité des avermectines

Dans le passé, de nombreux traitements ont été essayés pour lutter contre l'infestation à *Pneumonyssoides caninum* : instillations intra-nasales de roténone, inhalations de dichlorvos, aérosols d'amitraz, injections de trichlorfon et administrations *per os* d'organophosphorés. Ils ont présenté une efficacité limitée [21] [206].

L'**ivermectine** a été utilisée dans trois études pour lutter contre la rhinite à *Pneumonyssoides caninum* (annexe 19).

Dans une très grande étude rétrospective réalisée en Norvège sur plus de 6000 chiens (dont environ 1900 traités avec de l'ivermectine), 97 % des vétérinaires ont été satisfaits par l'efficacité du traitement utilisé contre *Pneumonyssoides caninum* [19]. Néanmoins, un suivi complet n'a pas systématiquement été réalisé, et il est donc difficile de savoir si la satisfaction des vétérinaires reflète réellement l'efficacité thérapeutique du traitement. Dans cette étude, les protocoles utilisés sont très variés : une à trois injections ont été réalisées, à une ou deux ou trois semaines d'intervalle, avec une dose allant de 100 à 400 µg/kg. Selon cette étude, le protocole le plus fréquemment utilisé (37 % des cas) consiste en deux injections d'ivermectine (200 µg/kg) à 10-14 jours d'intervalle [19]. Deux autres études confirment ce résultat, avec une amélioration clinique rapide (moins d'une semaine) constatée après une injection sous-cutanée d'ivermectine à une dose de 200 µg/kg [17] [131], sans récurrence de l'infestation dans les 12 mois de suivi après le traitement [17].

Peu d'effets secondaires ont été observés : un cas a présenté une dépression et des vomissements rétrocedant vite et sans gravité [131], et 4 cas de l'étude rétrospective (0.2 % des cas traités à l'ivermectine) ont présenté une léthargie et une inappétence pendant 2 à 10 jours [19].

A noter qu'une étude rétrospective réalisée aux Etats-Unis montre que l'utilisation régulière d'ivermectine en tant que prévention de la dirofilariose réduit l'incidence des cas confirmés de rhinite à *Pneumonyssoides caninum* [64].

L'efficacité de la **sélamectine en spot-on** a été évaluée dans quatre études (annexe 18). Un protocole de trois traitements à 15 jours d'intervalle (dose de 6 ou 24 mg/kg) a été réalisé sur 12 chiens infestés expérimentalement. Aucun parasite n'a été retrouvé par autopsie sur les chiens traités, alors que cinq des six chiens non traités en présentaient [77]. En revanche, une dose plus faible en sélamectine semble inefficace : un cas traité avec une dose de 5.45 mg/kg de sélamectine n'a pas répondu favorablement au traitement, bien que le rythme de traitement de 3 fois à 15 jours d'intervalle a été respecté [3]. Par la suite, ce même chien a été traité avec succès en utilisant de la milbémycine oxime.

Un protocole similaire à celui utilisé dans l'étude avec infestation expérimentale a été utilisé sur deux chiens naturellement infestés par *Pneumonyssoides caninum* au Royaume-Uni [208] : une amélioration clinique rapide a été notée après la première application de sélamectine, mais les signes cliniques ont récidivé peu avant la 2^e application chez un des deux chiens. Cela suggère qu'une seconde génération d'acariens se sont développés, et qu'une administration répétée du traitement est nécessaire, avec un intervalle entre les traitements plus court.

Au niveau des effets secondaires, deux cas traités avec une dose de 24 mg/kg ont développé une alopecie modérée au site d'application [77].

TROISIEME PARTIE :

Discussion

1. Formulation

Les avermectines peuvent être administrées aux chiens selon différentes façons : injection (sous-cutanée ou intramusculaire), voie orale (comprimé ou solution injectable) et application d'un pour-on ou spot-on sur la peau de l'animal.

D'un point de vue pharmacocinétique, une étude montre que l'administration par voie orale de doramectine entraîne une concentration plasmatique plus faible et une aire sous la courbe des concentrations en fonction des temps plus petite par rapport à l'administration orale d'ivermectine [68]. Selon la même étude, il n'y a pas de différence entre les deux avermectines lorsque l'administration est faite par injection sous-cutanée, et il n'y a pas de différence entre une administration par voie orale ou une injection sous-cutanée d'ivermectine. En revanche, les données pharmacocinétiques de la formulation pour-on ne sont pas connues.

L'utilisation d'ivermectine par voie orale présente plusieurs avantages. Tout d'abord, elle permet au propriétaire de réaliser le traitement à la maison, et évite ainsi des déplacements réguliers à la clinique vétérinaire. Aussi, une augmentation progressive de la dose administrée est facilement réalisable, et un arrêt immédiat de l'administration est possible dès qu'un signe de toxicité apparaît. En revanche, de nombreux propriétaires ont reporté que certains chiens tolèrent mal le goût amer de la solution injectable (ou du spot-on déposé sur du pain), et l'observance du traitement est donc parfois difficile.

L'injection d'ivermectine est aussi envisageable. Elle permet d'obtenir une meilleure observance du traitement, surtout quand l'animal ne tolère pas le goût amer de la solution injectable. Elle permet aussi de mieux maîtriser la dose administrée (i.e. ne dépend pas de l'absorption gastro-intestinale du produit). Aussi, une injection d'ivermectine permet de revoir le patient fréquemment, et donc d'évaluer régulièrement la réponse thérapeutique du protocole utilisé. En revanche, une réaction locale au site d'injection peut être notée, et en cas d'intoxication, on ne peut pas empêcher l'absorption du produit injecté.

Enfin, une application de l'ivermectine en spot-on ou pour-on est aussi possible. Cette formulation présente une grande facilité d'emploi, surtout quand le traitement d'un grand nombre d'animaux est nécessaire. En revanche, une réaction locale peut apparaître au site d'administration (dépilation, décoloration des poils, etc.), et le coût lié à cette formulation n'est pas négligeable. Aussi, comme peu de données pharmacocinétiques sont disponibles, tout échec thérapeutique peut être lié à une faible biodisponibilité du produit actif, une demi-vie trop courte, une dose insuffisante en ivermectine ou une combinaison de ces facteurs.

2. Toxicité

L'usage de l'**ivermectine** à des doses indiquées pour la prévention de la dirofilariose (60 µg/kg) est sans danger, même chez les races dites sensibles. En revanche, à des doses supérieures, son usage doit être fait avec précaution, surtout chez les sujets « sensibles ». Aussi, à cause d'une possible immaturité de la barrière hémato-encéphalique chez les jeunes, il est préférable d'éviter l'utilisation d'ivermectine chez les chiots de moins de 12 semaines [188].

Il existe plusieurs possibilités pour déceler les animaux sensibles. Tout d'abord, le génotype d'un chien vis-à-vis du gène MDR-1 peut être déterminé avant le traitement, par un simple écouvillonnage de l'intérieur de la joue. Rappelons toutefois que certains animaux sans mutation de ce gène peuvent quand même présenter une sensibilité accrue aux avermectines. Aussi, plusieurs auteurs recommandent d'augmenter progressivement la dose dans les premiers jours de traitement, ou d'administrer une « dose test » de 100-150 µg/kg au premier jour. Dans les deux cas, on précise au propriétaire de surveiller attentivement le chien pour déceler tout effet secondaire au traitement, comme des tremblements, un ptyalisme, une mydriase ou une ataxie. En cas d'apparition d'un effet indésirable, l'arrêt du traitement permet d'éviter la progression de ces signes vers un état plus grave.

Pendant le traitement, si des effets secondaires apparaissent, l'arrêt du traitement permet la résolution spontanée des effets indésirables en 24-48h dans la grande majorité des cas. Dans de rares cas, une injection de dexaméthasone a été nécessaire [45] [211]. Certains auteurs reportent que la reprise du même traitement en diminuant la dose utilisée n'entraîne pas de nouveaux effets secondaires [75] [132].

Il faut aussi faire attention à tout surdosage pendant toute la durée du traitement. Un chien chez qui le traitement à base d'ivermectine durait déjà depuis plus de 10 semaines (sans effets secondaires) a reçu un jour par inadvertance une dose de 900 µg/kg, et a développé en quelques heures des troubles neurologiques caractéristiques d'une intoxication à l'ivermectine [186].

Par ailleurs, la demi-vie de l'ivermectine étant relativement longue (de 18 à 33 heures après injection sous-cutanée, d'après [50]), lorsque le produit actif est administrée tous les jours, les concentrations plasmatiques continuent d'augmenter au cours du traitement jusqu'à atteindre un plateau d'équilibre dont le niveau est beaucoup plus élevé que lorsque l'ivermectine n'est délivrée qu'une fois par semaine. En conséquence, une toxicité chronique due à l'accumulation peut se développer lorsque le traitement est long. Cependant, un chien chez qui une administration quotidienne d'ivermectine a été réalisée pendant plus de deux ans n'a jamais montré aucun effet secondaire indésirable [142]. La toxicité subchronique de l'ivermectine n'est pas associée à la mutation du gène MDR1, et ne peut donc pas être prévue par un test diagnostique [13].

Enfin, il est bon de noter que plusieurs médicaments (comme la cyclosporine, le kétoconazole et le vérapamil) induisent une inhibition de la glycoprotéine P et sont ainsi capables de précipiter les signes d'intoxications chez des patients traités à l'ivermectine. La combinaison de ces médicaments est donc à éviter lorsque cela est possible.

Dans le cas de la **doramectine**, aucune publication analysée dans cette thèse ne reporte une intoxication à la doramectine. Cependant, d'autres études reportent des effets secondaires non négligeables suite à l'utilisation de doramectine chez le chien [35] [210].

Par ailleurs, ni l'ivermectine ni la doramectine ne possèdent d'AMM contre toute acariose chez le chien. En conséquence, l'usage de la doramectine ou de l'ivermectine chez le chien doit se faire avec beaucoup de précaution, et le propriétaire doit être mis au courant des risques potentiels.

Dans le cas de la **sélamectine**, de nombreuses études montrent son innocuité, même chez les races sensibles à l'ivermectine. On ne sait toujours pas expliquer les différences de toxicité entre les différentes avermectines, qui sont toutes des substrats de la glycoprotéine P.

La voie d'administration pourrait jouer un rôle.

3. Démodécie canine

3.1. Traitement et suivi

Le traitement est long, et doit être continué 30 à 60 jours au-delà de deux raclages cutanés négatifs consécutifs, réalisés à un mois d'intervalle [130]. Pendant le traitement, il convient de contrôler la diminution de la population de demodex aux sites précédemment sélectionnés par un inventaire semi-quantitatif du nombre moyen des différents stades parasitaires, des formes vivantes et des formes mortes (silhouettes fantômes). Aussi, la présence d'un nombre décroissant de formes larvaires et d'œufs et aussi celle de silhouettes fantômes (demodex optiquement vides, donc morts) témoigne de l'efficacité du traitement prescrit.

Un suivi de 12 mois après arrêt du traitement est nécessaire avant de prononcer une rémission clinique de la démodécie. En effet, plusieurs études montrent que jusqu'à 70 % des cas qui atteignent une guérison clinique et parasitaire récidivent dans les 12 mois qui suivent l'arrêt du traitement et ce, quel que soit le protocole thérapeutique utilisé (tableau 19).

	Protocole	Récidives avant 12 mois	Récidives après 12 mois
Murayama et al, 2010 [132]	Doramectine: 600 µg/kg PO 1x/semaine	3/21 (14.3 %)	Non évalué
Dimri et al, 2009 [45]	Doramectine (200 µg/kg) : injection(s) intramusculaire(s)	2/15 (13.3 %)	Non évalué
Johnstone, 2002 [95]	Doramectine (600 µg/kg) : injection sous-cutanée toutes les semaines	3/17(17.6 %)	4/17 (23.5 %)
Paradis et al, 1998 [150]	Ivermectine: 1,5 mg/kg pour-on, 3x/semaine	1/2 (50 %)	
Mueller et al, 1999 [130]	Ivermectine: 300 µg/kg PO SID	-	3/26 (11.5 %)
Fondati, 1996 [59]	Ivermectine: 350 µg/kg PO SID	7/10 (70 %)	Non évalué
Medleau et al, 1996 [121]	Ivermectine: 400 µg/kg PO SID	5/10 (50 %)	Non évalué
Guaguere, 1996 [75]	Ivermectine: 600 µg/kg PO SID	5/19 (26.3 %)	Non évalué
Ristic et al, 1995 [168]	Ivermectine: 600 µg/kg PO SID	1/10 (10 %)	Non évalué
Prapasarakul et al, 2001 [163]	Ivermectine: 600 µg/kg PO SID	2/7 (28.6 %)	Non évalué
Guaguere, 1998 [72]	Ivermectine: 600 µg/kg PO SID	8/31 (25.8 %)	Non évalué
Karakurum et al, 2007 [97]	Ivermectine: 600 µg/kg PO SID (comprimés)	3/16 (18.7 %)	Non évalué

Tableau 19 : Taux de récurrence de la démodécie généralisée dans les 12 mois après l'arrêt du traitement et au-delà de 12 mois. Synthèse de plusieurs études [45] [59] [72] [75] [95] [97] [121] [130] [132] [150] [163] [168].

Par ailleurs, quelques études notent une récurrence de la démodécie au-delà de 12 mois d'arrêt de traitement [95] [130]. Il semble donc prudent d'avertir les propriétaires qu'une récurrence de la démodécie est encore possible après une année de rémission clinique. Enfin, pendant ce suivi, tout traitement immuno-modulateur devrait être évité si possible [188].

3.2. Traitement de la maladie intercurrente

Dans les études évaluées dans cette thèse, la recherche d'un dérèglement interne en cas de démodécie de l'adulte n'a pas été systématique. Aussi, faute d'un suivi à très long terme, certaines affections n'ont sans doute pas pu être diagnostiquées, et l'on a pu passer à côté de certaines maladies dont les symptômes étaient encore frustrés.

Or, la démodécie, chez le chien adulte plus particulièrement, évolue assez fréquemment en parallèle à une autre affection. En effet, dans une étude menée sur 22 cas de démodécie de l'adulte, une cause sous-jacente a été identifiée dans 77.3 % des cas : 31.8 % d'hyperadrénocorticisme spontané, 27.3 % de causes iatrogènes (principalement utilisation d'une corticothérapie à long terme), 18.2 % d'hypothyroïdie [74]. Le traitement de cette maladie intercurrente est, quand cela est possible, indispensable. Chez un chien, en effet, le traitement de la cause primaire a permis la guérison complète de la démodécie généralisée [86]. Dans une autre étude, 4/9 chiens chez qui la cause primaire était diagnostiquée et traitée ont répondu favorablement au traitement de la démodécie, tandis que ce n'était le cas que pour 3/25 chiens chez qui la cause primaire n'était pas évaluée [72].

Ainsi, dans la gestion d'un chien démodécique, il est recommandé de procéder à plusieurs examens complémentaires: hémogramme, bilan biochimique complet, dosage T4 et cortisol, analyse d'urine, voire radiographie et autres selon la pathologie suspectée. Toutefois, dans la grande majorité des cas, la guérison de la pathologie intercurrente ne suffit pas à régler seule le problème de *Demodex* et un traitement anti-démodécique doit être également instauré [47].

3.3. Traitement de la surinfection bactérienne

Lors de démodécies généralisées avec infection bactérienne secondaire, une bonne conduite de l'antibiothérapie générale est primordiale. Or, ce n'est pas le cas pour toutes les études évaluées dans cette thèse, où certains échecs thérapeutiques sont très certainement dus à l'absence d'une antibiothérapie adéquate [132] [153].

Le choix de l'antibiotique doit être adapté aux bactéries responsables de l'infection, et la durée du traitement doit être suffisamment longue. Aussi, une antiseptie lésionnelle est importante. Des baignades à l'aide de shampooings (peroxyde de benzoyle à 2.5 %) ou de solutions antiseptiques (chlorhexidine ou PVP iodée) sont particulièrement indiquées, parfois tous les jours si nécessaire [102].

3.4. Pronostic

Plusieurs auteurs notent que les chiens ayant une démodécie de l'adulte ont beaucoup moins de chance de guérir que ceux qui présentent une démodécie juvénile [72] [87] [125] [130] [175]. Aussi, le pronostic des formes localisées de démodécie est bien meilleur que celui des formes généralisées (tableau 20).

	Formes localisées	Formes généralisées
Yathiraj et al, 1991 [211]	10/14 (71.4 %)	7/13 (53.8 %)
Tarpataki et al, 2004 [197]	100 %	~55-60 %
Dimri et al, 2009 [45]	14/15 (93.3 %)	14/16 (87.5 %)
Murayama et al, 2010 [132]	7/9 (78 %)	18/29 (62 %)

Tableau 20 : Taux de rémission clinique en fonction de la forme localisée ou généralisée de la démodécie. Synthèse de plusieurs études [45] [132] [197] [211].

Par ailleurs, la présence de lésions podales de démodécie semble être un facteur augmentant la durée du traitement [87] [75].

Il semblerait enfin que le pronostic est plus sombre si le traitement acaricide systémique est précédé d'un long traitement (à base d'amezitraz ou autre) [121]. Cependant, la plupart des auteurs montrent le contraire, avec une bonne guérison atteinte même chez des chiens traités pendant longtemps sans succès [72] [142] [149] [168].

4. Gale sarcoptique

Concernant l'**ivermectine**, son administration peut se faire par injection, par voie orale ou encore par pour-on appliqué sur le dos de l'animal.

Si un protocole basé sur des injections sous-cutanées est choisi, bien que quelques études montrent l'efficacité d'une seule injection (200 ou 400 µg/kg), il est préférable de réaliser au moins deux injections sous-cutanées à 14 jours d'intervalle, notamment pour être sûr que les larves issues d'œufs insensibles au traitement soient aussi tuées par le traitement.

Si le propriétaire préfère une administration du médicament par voie orale, un protocole à base d'ivermectine (200-300 µg/kg), deux administrations à 2 semaines d'intervalle, peut être utilisé. Il faut néanmoins prévenir le propriétaire que peu d'études de bonne qualité prouvent l'efficacité de ce protocole, et que récemment des cas réfractaires ont été observés.

Enfin, pour des raisons pratiques et lorsque beaucoup d'animaux sont atteints (par exemple dans un refuge), l'ivermectine en pour-on peut être utilisé, avec une application de 500 µg/kg deux fois à 15 jours d'intervalle.

Concernant la **sélamectine**, bien que l'ensemble des études montre que son utilisation selon le protocole de l'AMM est efficace (deux applications à 30 jours d'intervalle), certains auteurs conseillent un protocole où au moins 3 applications sont réalisées, à 2-3 semaines d'intervalle [38].

Enfin, quel que soit le protocole utilisé, il faut rappeler au propriétaire que l'ensemble des animaux ayant été en contact avec l'animal affecté doivent être préférablement traités, et que l'environnement devrait être décontaminé pour éviter toute recontamination du chien après arrêt du traitement.

CONCLUSION

La médecine factuelle ou « *Evidence-Based Medicine* » (EBM) intervient dans un contexte où les progrès diagnostiques et thérapeutiques sont associés à la production d'une abondance de données de valeur inégale. Elle s'appuie sur un examen critique des preuves scientifiques pour fournir la meilleure information possible, ceci à travers une méthode explicite et une hiérarchie précise d'évaluation des données de la recherche.

Toutefois, avant de l'appliquer en pratique, il ne faut pas oublier que l'utilisation des médicaments vétérinaires est encadrée par une réglementation stricte, qui concerne la prescription vétérinaire et les médicaments utilisés. **Le praticien se doit de respecter la législation en vigueur**, et donc d'utiliser en première intention, lorsque cela est possible, un produit enregistré dans son pays d'exercice pour l'indication souhaitée et chez l'espèce en question.

Conséquences pour la pratique vétérinaire

Selon les critères définis dans la partie « Méthodologie » :

Pour la **démodicose canine**, il y a une :

- Bonne preuve pour l'administration quotidienne de la solution injectable d'ivermectine par voie orale, à une dose de 400-600 µg/kg. Bonne preuve également pour l'injection hebdomadaire d'ivermectine en sous-cutanée, à une dose de 300-400 µg/kg.
- Preuve insuffisante pour l'utilisation d'ivermectine en comprimés et en pour-on, de doramectine (injection ou voie orale) ou encore de sélamectine en spot-on (appliqué sur le dos de l'animal ou administré quotidiennement par voie orale).

Pour la **gale sarcoptique**, il y a une :

- Forte preuve pour l'utilisation d'ivermectine en injection sous-cutanée, à une dose de 200 à 400 µg/kg, à raison de deux injections à 14 jours d'intervalle.
- Bonne preuve pour l'utilisation de sélamectine spot-on, 6 à 12 mg/kg, à raison de deux applications à 30 jours d'intervalle.
- Preuve insuffisante pour ou contre l'utilisation de d'ivermectine en pour-on ou en solution injectable administrée par voie orale.

Pour la **cheyletiellose**, il y a une :

- Bonne preuve pour l'utilisation d'ivermectine en injection sous-cutanée, à une dose de 300 µg/kg, à raison de deux injections à 21 jours d'intervalle.
- Preuve insuffisante pour l'utilisation de sélamectine en spot-on.

Pour la **gale otodectique**, il y a une :

- Forte preuve pour l'utilisation de sélamectine en spot-on (6 à 12 mg/kg), à raison de deux applications à 30 jours d'intervalle.
- Bonne preuve pour l'utilisation d'une injection sous-cutanée unique d'ivermectine (400-600 µg/kg) ou de doramectine (300-900 µg/kg).

Pour l'infestation à *Pneumonyssoides caninum*, il y a une :

- Bonne preuve pour l'utilisation de sélamectine spot-on, à une dose supérieure ou égale à 6 mg/kg, à raison de trois applications à deux semaines d'intervalle.
- Preuve insuffisante pour l'utilisation d'injection(s) sous-cutanée(s) d'ivermectine.

Enfin, il y a une preuve insuffisante pour l'utilisation de tous les protocoles essayés contre la **straelensiose canine** et la **gale notoédrique** (injections sous-cutanées d'ivermectine et application de sélamectine en spot-on).

Conséquences pour la recherche

Dans l'ensemble, la qualité des études qui évaluent l'efficacité d'une avermectine contre une acariose du chien est faible. Voici quelques recommandations pour les études futures :

- Préférer la réalisation d'étude contrôlée, *in vivo*, randomisée et en double aveugle. Il est recommandé de suivre les directives du groupe CONSORT [36].
- Un biostatisticien devrait être consulté pour évaluer le nombre adéquat de sujets à recruter, la puissance de l'étude, et l'analyse statistique à utiliser. Un nombre adéquat de patient nécessite souvent une étude multicentrique en médecine vétérinaire.
- Les sujets inclus dans l'étude devraient être correctement diagnostiqués, suivant la méthode la plus adéquate pour chaque acariose. Aussi, une recherche systématique de pathologies autres que l'acariose étudiée devrait être mise en place. Les critères d'inclusion devraient minimiser les sujets affectés par plusieurs pathologies/acarioses, et la randomisation devrait être suffisamment robuste pour assurer une distribution homogène de ces sujets entre les groupes de traitement.
- Les protocoles thérapeutiques (voie d'administration, dose, fréquence d'administration) devraient être clairement décrits. Une évaluation clinique et expérimentale (notamment parasitaire, avec recherche de la présence/absence du parasite) sont recommandées.
- La durée de suivi devrait être suffisamment longue pour noter toute éventuelle récurrence de l'acariose après l'arrêt de traitement.
- Les patients devraient être surveillés de près pendant les premières heures qui suivent l'administration de l'ivermectine, et les propriétaires devraient surveiller le patient pendant toute la durée du traitement pour déceler tout signe d'intoxication. Tous les effets secondaires devraient être clairement précisés dans l'étude.

ANNEXES

Annexe 1 : GRILLE DE LECTURE D'UN ARTICLE THÉRAPEUTIQUE

Titre et auteur de l'article: _____

Revue/Année/Vol/Pages _____

	<u>Analytique, expérimentale</u>	<u>Analytique, observation</u>	<u>Descriptive</u>		
1. Type d'étude					
De quel type d'étude s'agit-il ? (entourer)	Randomisée Contrôlée non randomisée	Etude cas-témoin Etude transversale Autre	Cas clinique Série de cas Etude rétrospective Autre		
2. Population étudiée		OUI	+/-	NON	N.A
La distribution des patients dans les groupes a-t-elle été réalisée de manière aléatoire?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Les groupes étaient-ils comparables au début de l'étude (âge, sévérité de la maladie, etc.)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
La population de l'étude correspond-t-elle à la population habituellement traitée ?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Traitement/intervention					
En dehors de l'intervention thérapeutique, les groupes ont-ils été traités de manière identique ? (i.e. tests ou traitements supplémentaires pour certains ?)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Le suivi a-t-il été complet ?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Les effets secondaires du traitement ont-ils été précisés ?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Résultats					
Le critère de jugement principal était-il adapté à l'objectif de l'étude ?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A-t-il tous les critères de qualité ? i.e. unique, objectif (mesurable), reproductible (inter- et intra-observateur), utilisable en pratique (faisabilité) ?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Les cliniciens et propriétaires étaient-ils « aveugles » par rapport à l'effet du traitement ?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Validité statistique					
Les patients ont-ils été analysés indépendamment du groupe dans lequel ils ont été assignés de manière aléatoire (analyse en intention de traiter) ?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
La taille de l'échantillon est-elle adaptée pour l'étude ?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Le calcul de l'effectif est-il fait a priori ?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Quelle est la précision de la mesure de l'effet du traitement:					
<input type="checkbox"/> L'intervalle de confiance (IC) est-il précisé ?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> L'intervalle de confiance inclut-il la valeur où aucun effet n'est constaté ?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Annexe 2: Démodicose canine - analyse critique des études portant sur l'administration d'au moins une avermectine [94] [197].

	Jeong et al., 2003 [94]	Tarpataki et al., 2004 [197]
Type d'étude (qualité de la preuve)	Cas clinique (D4)	Etude prospective non contrôlée (C1)
Randomisation/Aveugle/Intention de traiter	N.A	N.A
Qualité de l'inclusion des sujets à l'étude	Bonne	Bonne
Nombre de chiens inclus dans l'étude	1	55
Nombre de chiens traités avec une avermectine	1	Non précisé
Traitement (principe actif, dose, fréquence)	Chronologiquement : [1] Ivermectine (solution injectable par voie orale) : 600 µg/kg PO SID [2] Sélamectine (spot-on, 30 mg/kg) : une application spot-on par jour [3] Amitraz (1000ppm) : bain hebdomadaire A chaque traitement acaricide est associée une antibiothérapie adaptée	Soit : - Amitraz (solution) - Cythioate (comprimés) - Sélamectine (spot-on) - Ivermectine (injection)
Durée du traitement	[1] 13 semaines [2] 2 semaines [3] 13 semaines	Non précisé
Durée du suivi (après arrêt du traitement)	Non précisé	12 mois
Evaluation de l'efficacité thérapeutique	Toutes les semaines : - Evaluation clinique - Evaluation parasitaire : raclages cutanés multiples	Non précisé
Résultats	[1] Ivermectine : pas d'amélioration clinique [2] Sélamectine : pas de réduction marquée des signes cliniques ni du nombre d'acariens pendant les 2 semaines de traitement [3] Amitraz : en 2 semaines, amélioration clinique marquée et réduction importante du nombre d'acariens. Guérison clinique et parasitaire en 9 semaines	- Démodicose localisée (23 %) : rémission clinique (guérison sans récurrence pendant la durée de suivi) chez 100 % des cas, pour tous les traitements - Démodicose généralisée (77 %) : rémission clinique chez 60 % des cas traités à l'ivermectine, 55 % à l'amitraz, 43 % à la Sélamectine, et 44 % quand combinaison amitraz + sélamectine.
Effets secondaires	Aucun	Non précisé
Commentaires	- Chien Epagneul Japonais avec une démodicose généralisée juvénile - L'échec du traitement à base de sélamectine est possiblement lié à : • Une durée de traitement trop courte (2 semaines) • Une voie d'administration inappropriée (spot-on tous les jours)	- Compte rendu de conférence (uniquement résumé) - En cas de dermatite atopique avérée, un traitement à base de glucocorticoïdes en parallèle du traitement acaricide permet d'améliorer le taux de rémission (41 %).

Annexe 3: Démodécie canine - injection(s) sous-cutanée(s) d'ivermectine: analyse critique des études [76] [96] [181] [211].

	Scott et al., 1985 [181]	Yathiraj et al., 1991 [211]
Type d'étude (qualité de la preuve)	Etude rétrospective (D4)	Etude prospective non contrôlée (C2)
Randomisation/Aveugle/Intention de traiter	N.A	N.A
Qualité de l'inclusion des sujets à l'étude	Plutôt bonne	Plutôt bonne
Nombre de chiens inclus dans l'étude	17	27
Nombre de chiens traités avec une avermectine	4	27
Traitement (principe actif, dose, fréquence)	Chronologiquement [1] : Amitraz : bain toutes les 2 semaines [2] : 4/17 cas : ivermectine (400 µg/kg) : une injection sous-cutanée par semaine pendant 8 semaines Une antibiothérapie adaptée est associée à chaque traitement acaricide	Ivermectine (400 µg/kg) : injection sous-cutanées tous les 14 jours (maximum 6 injections) + (pour les 13 cas de démodécie généralisée) : <ul style="list-style-type: none"> • Antihistaminique : chlorphéniramine maléate, 1-4 mg/kg IM • Antibiotiques : gentamycine sulfate, 2-4 mg/kg IM Arrêt du traitement lors de rémission clinique
Durée du traitement	[1] Amitraz : non précisé [2] Ivermectine : 8 semaines	Non précisé
Durée du suivi (après arrêt du traitement)	12 mois	
Evaluation de l'efficacité thérapeutique	- Evaluation clinique - Evaluation expérimentale <ul style="list-style-type: none"> • Evaluation parasitaire: 6 raclages cutanés toutes les semaines (pendant le traitement) puis tous les mois (pendant le suivi) • Analyses sanguines : hémogramme Avec l'amitraz	- Evaluation clinique : alopecie, érythème, prurit, œdème, pyodermite - Evaluation parasitaire: raclages cutanés tous les 14j
Résultats	- Guérison clinique et parasitaire chez 6/17 cas (35.3 %). - Cependant, récurrence de la démodécie chez ces 6 cas, entre 1-10 mois après arrêt du traitement => rémission clinique chez 0 % des cas. <u>Avec l'ivermectine</u> - Amélioration clinique marquée chez les 4 chiens (100 %) pendant la durée du traitement, mais dégradation clinique dès l'arrêt de celui-ci. - Pas de réduction marquée du nombre de demodex, même pendant le traitement. ⇒ Rémission clinique chez 1/4 cas (25 %)	- Démodécie localisée : guérison clinique et parasitaire, chez 10/14 cas (71.4 %) - Démodécie généralisée : guérison clinique et parasitaire chez 7/13 cas (53.8 %) ⇒ Efficacité globale de 63% (17/27)
Effets secondaires	- Avec l'amitraz : léthargie modérée chez 3 cas (17.7 %) - Avec l'ivermectine : aucun effet secondaire indésirable	- Dépression/anorexie (2 cas) 12h après la 1ere injection ; résolution spontanée en un jour - Réaction sévère (1 cas, Labrador) 1h après la 1ere injection, avec œdème de l'abdomen et de la face ; résolution 2h après injection de dexaméthasone. - Bonne diversité de cas (sexe, âge, races)
Commentaires	- 16/17 des cas sont des formes juvéniles (âge d'apparition < 12 mois) - Guérison parasitaire chez 15/15 cas (100 %) : 3 suite à 2 injections, 12 suite à 3 injections - Récurrence de la démodécie chez un cas, 2 mois après arrêt du traitement	- Fort taux de récurrence : 4/14 cas (démodécie localisée) et 2/7 cas (démodécie généralisée) ayant initialement répondu au traitement (guérison clinique et parasitaire) ont récidivé et n'ont pas pu être traités avec succès avec des injections supplémentaires d'ivermectine.

Type d'étude (qualité de la preuve)	Etude contrôlée, non « en aveugle » (B2)
Randomisation	Inadéquat
Etude en aveugle	Inadéquat
Analyse en intention de traiter	Adéquat
Qualité de l'inclusion des sujets à l'étude	Bonne
Nombre de chiens inclus dans l'étude	120
Nombre de chiens traités avec une avermectine	80
Traitement (principe actif, dose, fréquence)	<p>Groupe 1 (n=40) : groupe contrôle</p> <ul style="list-style-type: none"> - Amitraz : bain hebdomadaire (concentration 0.05 %) - Léвамisolé (pour une « stimulation immunitaire ») : 2 mg/kg PO 2x/semaine pendant 12 semaines - Diphénhydramine (antihistaminique H1) : 4 mg/kg TID quand prurit - Chlorhexidine (solution aqueuse, 1 %) : application topique BID jusqu'à résolution de la pyodermite <p>Groupe 2 (n=40)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ivermectine (300 µg/kg) : injection sous-cutanée, une fois par semaine <p>Groupe 3 (n=40)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ivermectine (300 µg/kg) : injection sous-cutanée, une fois par semaine - Même traitement de soutien que le groupe 1
Durée du traitement	12 semaines
Durée du suivi (après arrêt du traitement)	Aucun
Evaluation de l'efficacité thérapeutique	<p>Toutes les 3 semaines :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evaluation clinique : score de sévérité des signes cliniques : érythème, alopecie, squamosis, comédons, papules/pustules, folliculite - Evaluation parasitaire : raclages cutanés <p>- A 3 semaines : pas d'amélioration clinique marquée, tous les animaux ont des raclages positifs ; pas de différence significative entre les 3 groupes</p> <p>- A 6 semaines : plus de 50 % des chiens présentent une amélioration clinique légère</p> <p>- A 9 semaines : amélioration clinique marquée chez 60 % des cas du groupe 1 et 3 ; les groupes 1 et 3 sont significativement plus efficaces que le groupe 2 (p=0.004 et p=0.001 respectivement)</p> <p>- A 12 semaines :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Groupes 1 et 3 : rémission clinique (plus de lésions cutanées) chez 87.5 % et 92.5 % des cas respectivement. Pas de différence significative entre les deux groupes (p>0.05) • Groupe 2 : Efficacité clinique modérée, avec seulement 55 % des cas en rémission clinique
Résultats	
Effets secondaires	Aucun
Commentaires	<ul style="list-style-type: none"> - Tous les chiens ont entre 4 et 12 mois d'âge ; démodicose généralisée juvénile - Aucun chien de race Collie (ou croisé) n'est inclus dans l'étude - Pas d'antibiothérapie, uniquement chlorhexidine topique sur des formes généralisées de la démodicose. <p> - Pas de traitement antibactérien dans le groupe 2 - Différence significative entre les groupes 1/3 et 2 à partir de la 9^e semaine </p> <p> - Il n'y a pas de suivi après l'arrêt du traitement : les récurrences ne sont pas évaluées. </p>

Type d'étude (qualité de la preuve)	Etude prospective non contrôlée (C3)
Randomisation	Inadéquat
Etude en aveugle	Inadéquat
Analyse en intention de traiter	Non précisé
Qualité de l'inclusion des sujets à l'étude	Plutôt bonne
Nombre de chiens inclus dans l'étude	55
Nombre de chiens traités avec une avermectine	11
Traitement (principe actif, dose, fréquence)	<p>Groupe A (n=36) : Amitraz (0.05 %) application locale (éponge) toutes les semaines</p> <p>Groupe B (n=8) : Deltaméthrine (0.005 %) application en spray toutes les semaines</p> <p>Groupe C (n=11) : Ivermectine (400 µg/kg) : injection sous-cutanée toutes les semaines + antibiotiques pour les cas de pyodermite (après culture et sensibilité)</p>
Durée du traitement	Au moins 3 traitements. Arrêt du traitement quand rémission clinique, ou changement de traitement si inefficace après 3 semaines.
Durée du suivi (après arrêt du traitement)	Pas précisé
Evaluation de l'efficacité thérapeutique	<p>Toutes les semaines :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evaluation clinique - Evaluation parasitaire: raclages cutanés <p><u>Amitraz (groupe A)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Démodicie localisée (15 cas) : rémission clinique chez 14/15 cas (93.3 %) après 3 traitements. En moyenne, 1.73 traitements ont été nécessaires. - Démodicie généralisée (21 cas) : rémission clinique chez 19/21 cas (90.47 %) après 7 traitements. En moyenne, 4.85 traitements ont été nécessaires. <p><u>Deltaméthrine (groupe B)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Démodicie localisée (5 cas) : rémission clinique chez 4/5 cas (80 %) après 4 traitements. En moyenne, 1.8 traitements ont été nécessaires pour obtenir une guérison parasitaire. - Démodicie généralisée (3 cas) : aucune efficacité <p><u>Ivermectine (groupe C)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Démodicie localisée (7 cas) : guérison parasitaire chez 5/7 cas (71.4 %) après 2.71 traitements en moyenne. Guérison clinique après 28 jours en moyenne. - Démodicie généralisée (4) : guérison parasitaire chez 2/4 cas (50 %) après 4.85 traitements en moyenne. Guérison clinique après 25 jours en moyenne.
Résultats	
Effets secondaires	Effets indésirables notés uniquement dans le groupe A (amitraz) : Sédation modérée chez 5 chiens ; vomissement et diarrhée chez un chien. Résolution spontanée en 6-12 heures.
Commentaires	<ul style="list-style-type: none"> - Les groupes ne sont pas homogènes et donc difficilement comparables (nombre de chiens, proportion forme localisée/forme généralisée de la démodicie, etc.) - L'efficacité plus élevée de l'ivermectine par rapport à la deltaméthrine est sans doute liée à une différence de biodisponibilité entre les deux produits (voie systémique pour l'un, application topique en spray pour l'autre).

Annexe 4: Démodécie canine - administration par voie orale de la solution injectable d'ivermectine: analyse critique des études [30] [59] [72] [75] [81] [121] [122] [130] [142] [147] [149] [153] [163] [168] [171] [195] [213].

O'Malley, 1994 [142]

Type d'étude (qualité de la preuve)	Cas clinique (D4)
Randomisation/Aveugle/Intention de traiter	N.A
Qualité de l'inclusion des sujets à l'étude	Bonne
Nombre de chiens inclus dans l'étude	1
Nombre de chiens traités avec une avermectine	1
Traitement (principe actif, dose, fréquence)	Chronologiquement : 1) Amitraz : bain tous les 14 jours 2) Milbémycine oxime : 46 mg PO SID 3) Ivermectine (solution injectable par voie orale) : 400 µg/kg par jour pendant 3 jours puis 200 µg/kg par jour pour la suite Avec chaque acaricide, un shampoing à base de peroxyde de benzoyle et une antibiothérapie adaptée sont utilisés.
Durée du traitement	1) Plusieurs mois (plus de 10 baigns) 2) 90 jours 3) 90 jours
Durée du suivi (après arrêt du traitement)	2 ans
Evaluation de l'efficacité thérapeutique	- Evaluation clinique - Evaluation parasitaire : raclages cutanés multiples - Amitraz : échec thérapeutique- détérioration de l'état clinique, effets secondaires importants, pas de guérison parasitaire. - Milbémycine oxime : amélioration clinique et parasitaire rapide après initiation du traitement – mais récidive de la démodécie 5 semaines après arrêt du traitement. - Ivermectine :
Résultats	<ul style="list-style-type: none"> • Signes cliniques : guérison clinique à la fin du traitement • Parasites : réduction importante du nombre d'acariens 30 jours après le début du traitement, mais jamais de guérison parasitaire (raclages encore positifs à 90 jours). <p>⇒ Efficacité de la milbémycine oxime et de l'ivermectine, avec une résolution quasi-complète des signes cliniques dès la 5^e semaine du traitement. ⇒ En revanche, la guérison parasitaire n'est jamais atteinte aux posologies utilisées.</p>
Effets secondaires	- Amitraz : léthargie pendant 3-5 jours après chaque bain, saignement des pattes. - Milbémycine oxime : aucun - Ivermectine : aucun
Commentaires	- Démodécie généralisée juvénile chez un Malamute de l'Alaska. - Le traitement à la milbémycine oxime coûtait environ 600\$ par mois, tandis que celui à l'ivermectine coûtait moins de 300 \$ par mois. - La dose d'ivermectine a été réduite à 200 µg/kg car le volume nécessaire pour obtenir 400 µg/kg était trop important (2mL) et le chien avait des difficultés à l'avaler. - Un traitement de « maintenance » à base d'ivermectine a été utilisé à la fin de l'étude pour éviter de nouvelles récurrences de la démodécie. La fréquence optimale d'administration de l'ivermectine à une dose de 200 µg/kg a été déterminée être une fois par semaine : <ul style="list-style-type: none"> • Plus fréquemment : réduction plus importante du nombre d'acariens, mais pas de guérison parasitaire • Moins fréquemment : récurrence des signes cliniques (érythème et alopecie) avec apparition de pyodermite secondaire en quelques jours. Plus de deux ans après initiation de ce « régime de maintenance », aucune récurrence de la démodécie ni effet secondaire n'ont été notés.

Type d'étude (qualité de la preuve)	Etude prospective non contrôlée (C3)
Randomisation	N.A
Qualité de l'inclusion des sujets à l'étude	Bonne
Nombre de chiens inclus dans l'étude	12
Nombre de chiens traités avec une avermectine	12
Traitement (principe actif, dose, fréquence)	- Ivermectine (solution injectable par voie orale) : 400 µg/kg PO SID - Antibiotiques : adaptés à la culture/sensibilité réalisés sur les cas de pyodermite
Durée du traitement	Arrêt du traitement 2 semaines après un seul raclage négatif
Durée du suivi (après arrêt du traitement)	14-23 mois
Evaluation de l'efficacité thérapeutique	- Evaluation clinique : examen clinique toutes les 2-4 semaines, puis suivi téléphonique après arrêt du traitement - Evaluation parasitaire : au moins 5 raclages cutanés, toutes les 2-4 semaines - La durée médiane de traitement de 15 semaines (de 5 à 21 semaines) ; la durée médiane pour obtenir des raclages négatifs est 12 semaines (de 5 à 13 semaines) ; la durée médiane pour obtenir une guérison clinique est de 7 semaines (de 4 à 10 semaines).
Résultats	- Efficacité thérapeutique chez 7/12 cas (42 %) : <ul style="list-style-type: none"> • 5 cas ont initialement répondu au traitement, mais ont récidivé entre 3 et 11.5 mois après arrêt du traitement. • 2 cas n'ont jamais atteint une guérison parasitaire <p>⇒ Rémission clinique chez 5/12 cas (41.7 %). Attention, ici le suivi n'est que téléphonique.</p> <p>Un cas (St Bernard de 8 ans) : tremblements/faiblesse musculaire 5 semaines après le début du traitement ; résolution spontanée après arrêt du traitement</p> <p>- Démodicose généralisée dans tous les cas étudiés ; 4 juvéniles, et 8 de l'adulte.</p> <p>- Avant l'étude, 7 chiens ont été traités sans succès avec une application locale d'amitraz 0.025 % toutes les une à deux semaines.</p> <p>- 5 chiens sur les 7 démodécie de l'adulte ont une maladie concomitante : colite (1 cas), hyperadrénocorticisme (1 cas), hypothyroïdisme (2 cas) et pemphigus foliacé (1 cas)</p> <p>- Sur les 7 cas d'échec thérapeutique, 2 ont une maladie concomitante dont le traitement a une possible répercussion sur le traitement utilisé dans cette étude (interaction médicamenteuse) : un cas de pemphigus foliacé, traité avec du méthylprednisone, et un cas de colite, traité avec du sulfasalazine.</p> <p>⇒ L'efficacité thérapeutique dans cette étude est possiblement plus élevée</p> <p>- Le suivi après arrêt du traitement n'est pas rigoureux (si le chien est considéré normal par le propriétaire, il n'est pas examiné par le vétérinaire).</p>

Guaguere, 1996 [75]

Type d'étude (qualité de la preuve)	Etude prospective non contrôlée (C2)
Randomisation/Aveugle/Intention de traiter	N.A
Qualité de l'inclusion des sujets à l'étude	Bonne
Nombre de chiens inclus dans l'étude	20
Nombre de chiens traités avec une avermectine	20
Traitement (principe actif, dose, fréquence)	- Ivermectine (solution injectable par voie orale) : 600 µg/kg PO SID - Shampoing au peroxyde de benzoyle à 2.5 % (19/20 cas) tous les 2-3 jours - Amoxicilline/acide clavulanique (15/20 cas) : 25 mg/kg PO SID pendant 2-4 mois
Durée du traitement	Arrêt du traitement après 2 raclages consécutifs négatifs à 4 semaines d'intervalle
Durée du suivi (après arrêt du traitement)	12 mois
Evaluation de l'efficacité thérapeutique	A J15 puis tous les mois : <ul style="list-style-type: none"> - Evaluation clinique - Evaluation parasitaire : raclages cutanés sur 3 sites

90 % des cas sont cliniquement améliorés après 6 semaines de traitement. 90 % des cas ont une diminution marquée du nombre de demodex après 8 semaines.

Résultats

Guérison clinique

- A 3 mois, 70 % des cas sont guéris ; à 6 mois, le taux de guérison est de 90 % ; à 8 mois, il est de 100 %
- Durée moyenne de traitement pour obtenir une guérison clinique de 110,7 jours
- Chez les cas sans pododémodicose, la guérison clinique est plus rapide que chez les cas avec pododémodicose (durée maximale : 5 mois contre 8 mois)

Guérison parasitaire (absence de demodex aux raclages)

- A 3 mois, 20 % des cas sont négatifs ; à 6 mois, le taux de négatification est de 75 % ; à 1 an, il est de 95 %.
- Le délai de négatification parasitologique est fonction du nombre moyen de demodex avant le début du traitement
- Persistance de demodex à 13 mois chez un cas traité avec une posologie plus faible (300 µg/kg/j, pour causes d'effets secondaires).
- Chez les cas sans pododémodicose, la guérison parasitaire est plus rapide que chez les cas avec pododémodicose (durée maximale : 5 mois contre 13 mois)

Le taux de rechute dans les 12 mois après la fin du traitement est de 26.3 % (5/19 cas).

La reprise du traitement à l'ivermectine pendant 2 mois à la même posologie a permis une guérison clinique et parasitologique.

⇒ Rémission clinique chez 14/20 cas (70 %)

Effets secondaires

1 cas (West Highland White Terrier) : abattement, hypersalivation, mydriase dès le 2^e jour du traitement. Résolution après arrêt du traitement pendant 8 jours.

Pas de nouveaux effets secondaires après reprise du traitement à 300 µg/kg

Commentaires

- Démodicose généralisée dans tous les cas ; l'âge moyen des animaux est 12 mois (de 6 à 27 mois) => tous les cas sont sans doute des formes juvéniles
- La présence de lésions podales (pododémodicose) semble être un facteur augmentant la durée du traitement

Mueller et al, 1999 [130]

Type d'étude (qualité de la preuve)

Randomisation/Aveugle/Intention de traiter N.A

Qualité de l'inclusion des sujets à l'étude Bonne

Nombre de chiens inclus dans l'étude 46

Nombre de chiens traités avec une ivermectine 46

Traitement (principe actif, dose, fréquence)

- Ivermectine (solution injectable par voie orale): 50 µg/kg PO le 1^{er} jour, puis 100 µg/kg PO le 2^e jour, puis 150 µg/kg PO le 3^e jour, puis 200 µg/kg PO le 4^e jour, et 300 µg/kg PO SID à partir du 5^e jour

- Antibiotiques : protocoles adaptés (molécules, posologie, durée)

- Shampoing hebdomadaire au peroxyde de benzoyl pendant 4-8 semaines

Arrêt du traitement un mois après 2 raclages consécutifs négatifs à 4 semaines d'intervalle

Durée du traitement

Durée du suivi (après arrêt du traitement) 12-24 mois

Evaluation de l'efficacité thérapeutique

- Evaluation clinique

- Tous les chiens ont initialement répondu avec succès au traitement

- 19 chiens ont été perdus du suivi.

- La durée moyenne de traitement est 21,4 semaines, et la durée moyenne pour obtenir des raclages négatifs est 13,4 semaines

- Sur les 27 cas suivis, un cas n'a pas répondu favorablement au traitement et de la milbémycine oxime a été utilisée, et 3 cas ont récidivé (entre 12 et 14 mois)

⇒ Rémission clinique chez 23/46 cas (50%) : 19/20 des démodicose juvéniles, 4/7 des démodicose de l'adulte.

Effets secondaires

- Léthargie sévère (1 cas, Chihuahua de 10 ans) 10 semaines après le début du traitement

- Ataxie (1 cas, Berger allemand de 2 ans) 10 jours après le début du traitement

Dans les deux cas, résolution spontanée des effets indésirables après arrêt du traitement

Commentaires	<ul style="list-style-type: none"> - Démodicose généralisée dans tous les cas étudiés ; 20 juvéniles, et 7 de l'adulte. - Les chiens avec une démodicose de l'adulte ont moins de chance de guérison (4/7) que les chiens avec démodicose juvéniles (19/20) ; cependant, le nombre de chiens examinés est trop faible pour tirer une telle conclusion. - Investigation adéquat des possibles causes sous-jacentes des démodicoses de l'adulte (analyses sanguines et urinaires, tests pour hypothyroïdisme et hyperadrénocorticisme, etc.) : 2 cas sont hypothyroïdites et 1 cas a un hyperadrénocorticisme hypophysaire - Seuls 12/23 cas en rémission clinique ont été suivi au-delà de 12 mois <ul style="list-style-type: none"> ⇒ le taux de récurrence est possiblement plus élevé - Sur ces 12 cas suivis après rémission clinique, 3 ont récidivé dans l'année suivante : deux chiens à 13 mois, et un chien à 18 mois <ul style="list-style-type: none"> ⇒ le suivi de 12 mois après arrêt du traitement est possiblement trop court - Efficacité thérapeutique de l'ivermectine chez un chien pour lequel un traitement à base de milbémycine oxime (2 mg/kg PO SID) a conduit à une guérison clinique et parasitaire en 12 semaines - Une chienne non stérilisée répondait bien au traitement à l'ivermectine, mais la démodicose récidivait après chaque chaleur <ul style="list-style-type: none"> ⇒ effets des hormones sexuelles
Ristic et al, 1995 [168]	
Type d'étude (qualité de la preuve)	Étude prospective non contrôlée (C2)
Randomisation/Aveugle/Intention de traiter	N.A
Qualité de l'inclusion des sujets à l'étude	Bonne
Nombre de chiens inclus dans l'étude	12
Nombre de chiens traités avec une ivermectine	12
Traitement (principe actif, dose, fréquence)	<ul style="list-style-type: none"> - Ivermectine (solution injectable par voie orale) : 600 µg/kg PO SID - Antibiotiques (quand pyodermite diagnostiquée) : protocole adapté cas par cas (culture et sensibilité) - Arrêt du traitement 2 semaines après un raclage négatif
Durée du traitement	12 mois (suivi téléphonique, puis évaluation clinique et parasitaire si des lésions cutanées se développent)
Durée du suivi (après arrêt du traitement)	Toutes les 2-4 semaines :
Évaluation de l'efficacité thérapeutique	<ul style="list-style-type: none"> - Évaluation clinique - Évaluation parasitaire : au moins 5 raclages cutanés, plus ou moins aux mêmes sites que précédemment. - A 6 semaines, guérison clinique sur 100 % des cas mais guérison parasitaire que sur 30 % des cas. - Rémission clinique chez 10/12 cas (83 %). - Chez ces 10 chiens, la durée médiane de traitement est de 10 semaines (de 6 semaines à 5 mois), la durée médiane pour obtenir une guérison clinique est de 4 semaines (de 3 à 6 semaines) et la durée médiane pour obtenir une guérison parasitaire est de 6.5 semaines (de 3 à 10 semaines). - Sur les deux cas d'échec thérapeutique : <ul style="list-style-type: none"> • 1 chien a récidivé 10 mois après l'arrêt du traitement. Une rémission clinique a été obtenue après un traitement supplémentaire à l'ivermectine pendant 3 mois (guérison clinique et pas de nouvelle récurrence pendant 1 an). • 1 chien a été euthanasié (pour cause de hémangiopericytome récidivant)
Résultats	
Effets secondaires	1 chien (Dalmatien) a présenté des signes de toxicité (mydriase, ataxie, désorientation) 6 semaines après le début du traitement. Résolution spontanée 2 jours après arrêt du traitement.
Commentaires	<ul style="list-style-type: none"> - Sur les 12 cas, 7 sont atteints de démodicose juvénile, 5 de démodicose de l'adulte. Avant le début de l'étude, tous les cas ont été traités sans succès avec l'application d'amitraz solution 0.025 % (toutes les 1-2 semaines, pendant 2 mois à 5,5 ans). - Un cas de démodicose juvénile présente une cellulite juvénile, et est donc traité en parallèle de l'ivermectine avec du prednisone (1 mg/kg PO SID) et du céphradine (20 mg/kg PO TID) pendant les 5 premières semaines. - Investigation adéquat des possibles causes sous-jacentes chez les cinq cas de démodicose de l'adulte. Un cas est atteint d'hyperadrénocorticisme endogène, et est traité en parallèle de l'ivermectine avec du mitotane. - Protocole d'antibiothérapie adapté pour lutter contre les pyodermites secondaires (pour chaque cas, culture et sensibilité).

Type d'étude (qualité de la preuve)	Essai contrôlé randomisé, en aveugle (A4)		
Randomisation	Adéquat		
Etude en aveugle	Adéquat		
Analyse en intention de traiter	Inadéquat : Seuls 35 des 50 chiens initialement inclus dans l'étude ont été pris en compte dans l'analyse statistique		
Qualité de l'inclusion des sujets à l'étude	Bonne		
Nombre de chiens inclus dans l'étude	50		
Nombre de chiens traités avec une avermectine	9		
Traitement (principe actif, dose, fréquence)	<p> Groupe 1 (n=9) : 'ADV1' Advocate® (moxidectine 2.5% + imidaclopride 10%) appliqué tous les mois (protocole de l'AMM)</p> <p> En plus du traitement acaricide, un traitement antibiotique (céphalosporines et/ou fluoroquinolones pendant 3-12 semaines) est mis en place pour les sujets atteints de pyodermite secondaire. Aussi, un shampooing thérapeutique est parfois utilisé (Oxydex®, Sulfoxydex®, Malaseb®).</p>	<p> Groupe 2 (n=8) : 'ADV2' Advocate® appliqué toutes les deux semaines</p>	<p> Groupe 3 (n=9) : 'ADV4' Advocate® appliqué toutes les semaines</p> <p> Groupe 4 (n=9) : 'Iverm' Ivermectine (solution injectable, voie orale) 500 µg/kg PO SID</p>
Durée du traitement	<p>Traitement pendant 4 mois ou (si c'est plus court) jusqu'à obtention de 2 raclages négatifs consécutifs à 4 semaines d'intervalle</p>		
Durée du suivi (après arrêt du traitement)	Aucun (sujet d'une autre étude)		
Evaluation de l'efficacité thérapeutique	<p>Tous les mois :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evaluation clinique : scores de sévérité et d'extension des lésions cutanées (érythème, alopecie, squames/croûtes, comédons/papules/pustules) - Evaluation parasitaire : raclages cutanés 		
Résultats	<p>Efficacité clinique</p> <ul style="list-style-type: none"> • A 4 mois, la réduction du score moyen de sévérité et d'extension des lésions cutanées est de 9 %, 24 % et 53 % pour ADV1, ADV2 et ADV4 respectivement, et de 79 % pour l'Ivermectine • L'Ivermectine est significativement plus efficace que ADV1 (p=0.003) et ADV2 (p=0.028) ; Il n'y a pas de différence significative entre le groupe Ivermectine et ADV4, mais la puissance de ce test est faible (environ 0.65). <p>Efficacité antiparasitaire A 4 mois, guérison parasitaire (absence de demodex aux raclages) chez uniquement 5/35 cas (14.3 %)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Réduction du nombre de demodex adultes vivants <ul style="list-style-type: none"> • A 4 mois, la réduction du nombre moyen de demodex adultes vivants est de 45 %, 64 % et 89 % pour ADV1, ADV2 et ADV4 respectivement, et de 98 % pour l'Ivermectine • L'Ivermectine est significativement plus efficace que ADV1 (p=0.003) - Réduction du nombre de formes juvéniles (larves, nymphes) <ul style="list-style-type: none"> • A 4 mois, la réduction du nombre moyen de demodex juvéniles est de 49 %, 93 % et 95 % pour ADV1, ADV2 et ADV4 respectivement, et de 97 % pour l'Ivermectine • Pas de différence significative entre les traitements - Réduction du nombre d'œufs <ul style="list-style-type: none"> • A 4 mois, la réduction du nombre moyen d'œufs est de 23 %, 87 % et 93 % pour ADV1, ADV2 et ADV4 respectivement, et de 93% pour l'Ivermectine • L'Ivermectine est significativement plus efficace que ADV1 (p=0.046) 		
Effets secondaires	<p>Aucun effet secondaire, ni pour Advocate® ni pour l'ivermectine</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sur 50 cas, 47 sont atteints d'une démodicose juvénile et 3 d'une démodicose de l'adulte - Parmi les 15 chiens qui n'ont pas terminé l'essai, 4 en ont été sortis en raison d'un manque d'efficacité du traitement proposé => biais d'exclusion - Investigation adéquat des possibles causes sous-jacentes chez les 3 cas de démodicose de l'adulte. 1 cas est atteint d'ehrlichiose, 1 d'hypercorticisme iatrogène - Protocole d'antibiothérapie peu clair, possiblement trop court dans certains cas (le traitement dure de 3 à 12 semaines) - Une pyodermite secondaire n'est pas présente chez tous les sujets inclus dans l'étude. Or, le score de sévérité et d'extension des lésions cutanées tient compte des papules/pustules, lésions liées à la pyodermite et non à la démodicose. - La plupart des cas étudiés présentent des cas chroniques et intenses de démodicose généralisée } L'efficacité thérapeutique est sans doute plus élevée que celle annoncée dans cette étude - Le suivi n'est que de 4 mois (pour des raisons éthiques) 		
Commentaires			

	Tani et al, 2000 [195]	Saridomichelakis et al, 1999 [171]	Prapasarakul et al, 2001 [163]
Type d'étude (qualité de la preuve)	Etude prospective non contrôlée (C4)	Cas clinique (D4)	Etude prospective non contrôlée (C4)
Randomisation/Aveugle/Intention de traiter	N.A	N.A	N.A
Qualité de l'inclusion des sujets à l'étude	Non précisé	Bonne (raclages cutanés, biopsie cutanée, etc.)	Plutôt bonne
Nombre de chiens inclus dans l'étude	6	1	7
Nombre de chiens traités avec une avermectine	6 (uniquement 5 sont suivis, 1 cas a été exclu de l'étude après surdosage accidentel en Ivermectine)	1	7
Traitement (principe actif, dose, fréquence)	Ivermectine (solution injectable par voie orale) 1) Trois cas : 600 µg/kg PO SID 2) Un cas : 400 µg/kg PO SID 3) Un cas : 600 µg/kg PO tous les deux jours	- Ivermectine (solution injectable par voie orale) : 600 µg/kg PO SID pendant 3 mois - Céphalexine : 20 mg/kg PO BID pendant 1 mois	- Ivermectine (solution injectable par voie orale) : 600 µg/kg PO SID - Antibiotiques (sulfadiazine, céphalexine ou amoxicilline) : protocole non précisé
Durée du traitement	Non précisé	3 mois	Arrêt 2 semaines après un raclage cutané négatif
Durée du suivi (après arrêt du traitement)	12 mois	6 mois	2-6 mois
Evaluation de l'efficacité thérapeutique	Non précisé	- Evaluation clinique - Evaluation parasitaire	- Evaluation clinique - Evaluation expérimentale • Evaluation parasitaire : raclages cutanés toutes les semaines sur au moins 3 sites différents. • Analyses sanguines (tous les mois) : hémogramme et profil biochimique
Résultats	- Amélioration clinique dans tous les cas - Au groupe 1 (600 µg/kg SID), la durée de traitement est de 7 semaines dans un cas, et 12 semaines dans deux cas - La cas traité à 400 µg/kg SID a initialement guéri après 8 mois de traitement, puis a récidivé 3 mois après arrêt du traitement. Un traitement supplémentaire de 2 mois était nécessaire pour contrôler la démodicé. - Le cas traité à 600 µg/kg tous les deux jours a nécessité 12 mois de traitement pour guérir. Administration accidentelle de 2.5 mg/kg d'ivermectine à un chien. Effets secondaires modérés, ayant disparu immédiatement après arrêt du traitement	- Guérison clinique et parasitaire en 8 semaines. - Pas de récurrence dans les 6 mois de suivi après arrêt du traitement	- A 4 semaines, amélioration clinique et diminution marquée du nombre de demodex chez les 7 chiens (100 %) - La durée moyenne de traitement pour obtenir une guérison clinique et parasitaire est de 6.7 semaines (de 5 à 9 semaines). - 2 cas ont récidivé après l'arrêt du traitement, et un cas a été euthanasié (pour une cause autre que la démodicé). ⇒ Rémission clinique chez 4/7 cas (57 %).
Effets secondaires	Administration accidentelle de 2.5 mg/kg d'ivermectine à un chien. Effets secondaires modérés, ayant disparu immédiatement après arrêt du traitement	Non précisé	Aucun effet secondaire (ni de modifications de l'hémogramme ou du bilan biochimique)
Commentaires	- Analyse de l'article de l'article uniquement (l'article est en japonais) - Le protocole le plus adapté paraît être 600 µg/kg PO SID	- Investigation adéquate des possibles causes sous-jacentes à cette démodicé de l'adulte. Le chien a un syndrome de Cushing. ⇒ démodicé généralisée de l'adulte, compliquée par une pyodermite à staphylocoque, avec hyperadrénocorticisme comme probable cause sous-jacente. - Le traitement de la démodicé était efficace malgré aucune prise en charge du syndrome de Cushing chez ce chien.	- Sur les 4 animaux déclarés être en rémission clinique, 3 cas ont été suivi pendant 3 mois et 1 cas a été suivi pendant 6 mois => trop court - L'un des chiens en rémission clinique est un chiot (6 mois) avec une forme localisée juvénile de la démodicé => guérison possiblement spontanée - Le protocole de l'antibiothérapie employée n'est pas précisé – est-il adéquat ?

	Ordeix et al, 2009 [147]	Zivicnjak, 2005 [213]	Hall et al, 2005 [81]
Type d'étude (qualité de la preuve)	Série de cas (D4)	Etude rétrospective (D2)	Cas clinique (D4)
Randomisation/Aveugle/Intention de traiter	N.A	N.A	N.A
Qualité de l'inclusion des sujets à l'étude	Plutôt bonne (faible nombre d'acariens mis en évidence malgré plusieurs tests diagnostiques : trichogramme +/- raclages profonds +/- biopsie cutanée)	Bonne	Bonne
Nombre de chiens inclus dans l'étude	8	517	1
Nombre de chiens traités avec une avermectine	8	48	1
Traitement (principe actif, dose, fréquence)	- Ivermectine (solution injectable par voie orale) : 300-400 µg/kg PO SID - Antibiotiques : céphalexine (20 mg/kg PO BID) + céfadraxil (20 mg/kg PO SID) - Bain hebdomadaire avec un shampoing à base de peroxyde de benzoyl 2.5 % - Pour un cas : prednisone 0.5 mg/kg PO tous les deux jours	Groupe A (n=265) : Amitraz 0.025 % topique tous les 14 jours Groupe B (n=199) : Amitraz 0.05 % topique tous les 7 jours Groupe C (n=48) : Ivermectine (solution injectable par voie orale) : 50 µg/kg à J1, puis 100 µg/kg à J2, puis 150 µg/kg à J3, puis 200 µg/kg à J4 puis 300 µg/kg à J5 puis 600 µg/kg PO SID dès J6.	- Ivermectine (solution injectable par voie orale). 50 µg/kg SID au 1 ^{er} jour, 120 µg/kg SID pendant 7 jours, 200 µg/kg SID pendant 7 jours puis augmentation de 100 µg/kg toutes les semaines jusqu'à atteindre la dose de 600 µg/kg PO SID. - Céphalexine : 30 mg/kg PO BID pendant 8-12 semaines - Shampoing hebdomadaire à base de peroxyde benzoyl
Durée du traitement	Arrêt du traitement quand guérison clinique et parasitaire	Arrêt du traitement quand guérison clinique et parasitaire (deux raclages négatifs consécutifs à 14j d'intervalle)	Environ 5 mois (réduction progressive de la dose sur 3 mois, à partir du 2 ^e mois)
Durée du suivi (après arrêt du traitement)	12 mois	12 mois	6 mois
Evaluation de l'efficacité thérapeutique	- Evaluation clinique - Evaluation parasitaire: trichogrammes et/ou raclages profonds	Toutes les deux semaines : - Evaluation clinique - Evaluation parasitaire: au moins 3 raclages cutanés profonds	Toutes les 4 semaines : - Evaluation clinique - Evaluation parasitaire: raclages cutanés multiples et trichogrammes
Résultats	- Guérison clinique chez 3/8 cas (37.5 %) - Guérison parasitaire chez 100 % des cas (trichogrammes et/ou raclages négatifs, 2x à 30j d'intervalle). La durée moyenne de traitement pour obtenir une guérison parasitaire est de 3.4 mois (de 2 à 7 mois). - 3 autres n'ont pas pu être suivi (1 cas euthanasié, 2 cas perdus de vue). ⇒ Rémission clinique chez 5/8 cas (62.5 %)	Dans le groupe C (Ivermectine): rémission clinique (guérison clinique et parasitaire sans récurrence pendant le suivi) chez 43/48 cas (89.6 %).	- Guérison clinique et parasitaire dès le premier contrôle (1 mois). - Pas de récurrence de la démodicose pendant la durée du suivi (6 mois)
Effets secondaires	Non précisé	Deux cas (un Doberman, un croisé) : mydriase et hypersalivation modérées.	Aucun
Commentaires	- 7/8 cas sont des démodicose de l'adulte. Tous les chiens sont de race terrier. - 4/8 cas (50 %) une dermatite atopique - Les acariens identifiés sont <i>Demodex injai</i> (et non <i>Demodex canis</i>)	- Etude rétrospective sur 10 ans (1993-2003). Pendant cette période, le nombre de cas résistants à l'amitraz ne cesse d'augmenter. - Parmi les 48 cas résistants à l'amitraz qui sont traités à l'ivermectine (groupe C), 5 n'ont pas pu être suivi correctement => l'efficacité thérapeutique est sans doute supérieure à 89.6 %	Chien Doberman de 10 mois

	Medleau et al, 1995 [122]	Guaguere, 1998 [72]	Chansiripornchai et al, 2008 [30]
Type d'étude (qualité de la preuve)	Etude prospective non contrôlée (C2)	Etude prospective non contrôlée (C2)	Cas clinique (D4)
Randomisation/Aveugle/Intention de traiter	N.A	N.A	N.A
Qualité de l'inclusion des sujets à l'étude	Bonne	Bonne	Bonne
Nombre de chiens inclus dans l'étude	32	38	1
Nombre de chiens traités avec une avermectine	32	38	1
Traitement (principe actif, dose, fréquence)	<p>Groupe 1 (n=20) : Ivermectine (solution injectable par voie orale) : 600 µg/kg PO SID</p> <p>Groupe 2 (n=12) : Ivermectine (solution injectable par voie orale) : 400 µg/kg PO SID</p>	<p>Ivermectine (solution injectable par voie orale) : 600 µg/kg PO SID</p>	<p>- Ivermectine (solution injectable par voie orale) : 300 µg/kg PO SID</p> <p>- Céphalexine : 25 mg/kg PO BID pendant 2 semaines</p> <p>- Vitamine E : 200 mg PO SID pendant 4 semaines</p>
Durée du traitement	Arrêt du traitement deux semaines après obtention de raclages négatifs	Arrêt du traitement quand deux raclages consécutifs sont négatifs, à un mois d'intervalle	Arrêt du traitement quand guérison clinique et parasitaire
Durée du suivi (après arrêt du traitement)	6 mois	12 mois	2 mois
Evaluation de l'efficacité thérapeutique	<p>Evaluation clinique et parasitaire (raclages cutanés)</p>	<p>- Evaluation clinique</p> <p>- Evaluation parasitaire raclages cutanés sur 3 sites différents, tous les mois</p>	<p>Toutes les deux semaines :</p> <p>- Evaluation clinique</p> <p>- Evaluation parasitaire : raclages cutanés</p>
Résultats	<p><u>Groupe 1 :</u></p> <p>- Rémission clinique chez 17/20 cas (85 %). Parmi les 3 échecs :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Un cas sans amélioration clinique • Deux chiens présentaient des effets secondaires importants => arrêt du traitement <p>- Durée médiane de traitement de 10 semaines</p> <p><u>Groupe 2 :</u></p> <p>- Rémission clinique chez 7/12 cas (58 %). Parmi les 5 échecs :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deux cas sans amélioration clinique • Trois chiens présentaient des effets secondaires importants <p>- Durée médiane de traitement de 14 semaines (de 5 à 20 semaines)</p>	<p>- A 10 mois, guérison clinique et parasitaire chez 33/38 cas (87 %). La durée moyenne de traitement pour obtenir une guérison clinique est de 3.8 mois.</p> <p>La durée moyenne de traitement pour obtenir une guérison parasitaire est de 4.4 mois.</p> <p>- Sur les 31 chiens suivis pendant 1 an, 8 cas ont récidivé (26 %).</p> <p>⇒ Rémission clinique chez 23/38 cas (60.5 %)</p>	<p>- Amélioration clinique marquée (repousse des poils, etc.) dès 3 semaines.</p> <p>- Guérison clinique et parasitaire à 6 semaines. Pas de récurrence pendant les 2 mois de suivi</p>
Effets secondaires	5 chiens (15.6 %). Effets secondaires pas décrits	Un cas : mydriase, hypersalivation, dépression	Non précisé
Commentaires	<p>- Compte rendu de conférence</p> <p>- 21/32 chiens ont été traités sans succès avec de l'amitraz avant le début de l'étude (seize du groupe 1, cinq du groupe 2)</p>	<p>- Avant le début de l'étude, 71 % des chiens ont déjà été traité avec des bains d'amitraz, sans succès.</p> <p>- Les pyodermites secondaires ne sont pas précisées.</p> <p>- La durée moyenne de traitement semble être corrélée au nombre initial de demodex (aux raclages cutanés) et à la forme clinique de la démodicose ; elle est plus longue quand :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Présence de lésions podales (pododémodicose) • Démodicose de l'adulte 	<p>- Dans le passé, ce chien (Caniche de 3 ans) a été traité de nombreuses fois avec des injections d'ivermectine, sans succès. A chaque fois, la démodicose récidivait 3-4 semaines après l'arrêt du traitement.</p> <p>- La vitamine E contribue sans doute à la guérison clinique (Figueroa et al, 1993 [56]). L'effet de l'ivermectine seule n'est pas complètement évaluable.</p>

Type d'étude (qualité de la preuve)	Cas clinique (D4)	Etude prospective non contrôlée (C3)
Randomisation/Aveugle/Intention de traiter	N.A	N.A
Qualité de l'inclusion des sujets à l'étude	Bonne	Bonne
Nombre de chiens inclus dans l'étude	1	10
Nombre de chiens traités avec une ivermectine	1	10
Traitement (principe actif, doss, fréquence)	Chronologiquement [1] Amitraz : bain toutes les 1-6 semaines [2] Ivermectine (solution injectable par voie orale) : 600 µg/kg PO SID pendant 7 mois puis 300 µg/kg PO SID (durée non précisée)	1) Initialement - Ivermectine (solution injectable par voie orale) : 350 µg/kg PO SID - Antibiotique (jusqu'à 6-8 semaines après guérison clinique) : céphalexine 30 mg/kg BID (8 cas) ou enrofloxacin 5 mg/kg BID (2 cas) 2) Après récurrence - Ivermectine : 350 µg/kg PO SID - Amitraz (solution 12.5 %) appliqué localement tous les 5 jours sur les lésions 1) Arrêt après 2 raclages négatifs consécutifs à 3 semaines d'intervalle 2) Arrêt après 2 raclages négatifs consécutifs à 4 semaines d'intervalle
Durée du traitement	[1] 2,5 ans [2] Plus de 7 mois	12 mois
Durée du suivi (après arrêt du traitement)	6 mois	
Evaluation de l'efficacité thérapeutique	- Evaluation clinique - Evaluation expérimentale : • Evaluation parasitaire : raclages cutanés multiples • Analyses sanguines (hémogramme et biochimie) - Echec thérapeutique avec l'amitraz, même avec un protocole adéquat : tonte de l'animal, antibiothérapie adéquate (précédée par une culture et susceptibilité), bains hebdomadaires à base d'amitraz (250 ppm). - Succès thérapeutique avec l'ivermectine • A 6 semaines : amélioration clinique marquée et forte réduction du nombre d'acariens • A 4 mois : guérison clinique, quelques demodex persistent • A 7 mois : guérison clinique et guérison parasitaire	- Evaluation clinique - Evaluation parasitaire : raclages cutanés tous les mois, sur au moins 3 sites lésionnels. Au premier traitement (traitement initial, avant récurrences) - Guérison clinique et parasitaire chez tous les cas - 7 cas ont récidivé dans les 12 mois après arrêt du traitement ⇒ Rémission clinique chez 3/10 cas (30 %). - La durée moyenne de traitement est de 4 mois (de 2.5-8.5 mois) et la durée moyenne pour obtenir des raclages négatifs est de 2,7 mois Au second traitement (cas récidivants) - 60 % des cas (3/5) sont en guérison clinique et parasitaire après arrêt du traitement (>6 mois confirmé pour un cas, et encore en étude pour les deux autres cas) - Durée moyenne de traitement de 3,5 mois (de 3 à 4 mois) Aucun avec l'ivermectine. Avec l'amitraz, avant le début de l'étude, 2 chiens ont présenté des effets secondaires cutanés (oedème, érythème et prurit des extrémités distales) et un propriétaire a développé des problèmes respiratoires. Lors de l'utilisation de l'ivermectine chez les cas récidivants, aucun effet secondaire n'a été noté. - Tous les cas sont des démodicose généralisées avec pyodermites secondaires juvéniles, 1 cas est adulte, et pour un cas l'âge d'apparition est inconnu - Investigation adéquate des possibles causes sous-jacentes de la démodicose de l'adulte (1 cas, diagnostiqué avec un hyperadrénocorticisme iatrogène). - Avant le début de l'étude, 5/10 cas ont été traités sans succès à l'amitraz (0.05-0.1 %, toutes les 1-2 semaines), combiné avec des antibiotiques et des shampooings.
Résultats		
Effets secondaires	Aucun avec l'ivermectine. Avec l'amitraz, après 6 mois de traitement, chaque bain entraînait une forte sédation (pendant 24-48h) et les pattes étaient enflées/douloureuses	
Commentaires	Cas sévère de démodicose généralisée (avec pyodermite profonde), évoluant pendant 6 ans. Très bonne réponse thérapeutique à l'ivermectine.	

Annexe 5: Démodécie canine - administration de comprimés d'ivermectine: analyse critique d'une étude [97].

Karakurum et al., 2007 [97]	
Type d'étude (qualité de la preuve) Randomisation	Etude prospective non contrôlée (C3) N.A
Qualité de l'inclusion des sujets à l'étude	Bonne ('très bonne' : les chiens avec maladie sous-jacente pouvant expliquer la démodécie ont été exclus ; une culture bactérienne et fongique et des raclages cutanés ont été réalisés sur tous les chiens)
Nombre de chiens inclus dans l'étude	16
Nombre de chiens traités avec une avermectine	16
Traitement (principe actif, dose, fréquence)	- Ivermectine (voie orale, comprimé) : augmentation progressive de la dose pour atteindre 600 µg/kg PO SID au 6 ^e jour : 50 µg/kg PO le 1 ^{er} jour, puis 100 µg/kg PO le 2 ^e jour, puis 150 µg/kg PO le 3 ^e jour, puis 200 µg/kg PO le 4 ^e jour, puis 300 µg/kg PO au 5 ^e jour, et ensuite 600 µg/kg PO SID à partir du 6 ^e jour - Antibiotique (i.e. amoxicilline/acide clavulanique, céphalexine) : antibiothérapie adaptée pour les cas de pyodermite (11/16)
Durée du traitement	Arrêt du traitement deux semaines après un seul raclage négatif
Durée du suivi (après arrêt du traitement)	12 mois
Evaluation de l'efficacité thérapeutique	- Evaluation clinique - Evaluation parasitaire: raclages cutanés sur au moins trois sites différents toutes les deux semaines (pendant le traitement et le suivi)
Résultats	3/16 cas ont répondu avec succès au traitement, puis ont récidivé après arrêt du traitement (à 5, 8 et 9 mois). Le même protocole a été répété, et a conduit à la rémission clinique de ces 3 cas.
Effets secondaires	⇒ Rémission clinique chez 13/16 cas (81.25 %) Aucun effet secondaire (ni anomalies biochimiques ou à l'hémogramme)
Commentaires	- Tous les cas sont des démodécie généralisées de l'adulte - Cette étude utilise de l'ivermectine en comprimé, et non en solution injectable (comme la plupart des autres études) ; cela conduit, selon l'auteur, à moins de difficultés d'administration car il n'y a pas de goût amer. - Les comprimés utilisés dans cette étude possèdent une AMM en Turquie pour la lutte contre les parasites internes chez les ovins (Efektin tablet® 10 mg, Sanovel)

Annexe 6: Démodicose canine - administration d'ivermectine en pour-on: analyse critique d'une étude [150].

Paradis et al, 1998 [150]

Type d'étude (qualité de la preuve)	Etude prospective non contrôlée (C3)
Randomisation/Aveugle/Intention de traiter	N.A
Qualité de l'inclusion des sujets à l'étude	Bonne
Nombre de chiens inclus dans l'étude	12
Nombre de chiens traités avec une avermectine	12
Traitement (principe actif, dose, fréquence)	Ivermectine : 1,5 mg/kg pour-on (ligne dorsale), trois fois par semaine pendant 3-6 mois +/- antibiotiques (céphalexine ou enrofloxacin) quand pyodermite
Durée du traitement	Arrêt du traitement 4 semaines après un raclage cutané négatif
Durée du suivi (après arrêt du traitement)	12 mois
Evaluation de l'efficacité thérapeutique	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluation clinique : érythème, alopecie, squamosis - Evaluation expérimentale : <ul style="list-style-type: none"> • Evaluation parasitaire : raclages cutanés multiples (4-6) tous les mois. • Analyses sanguines (5 chiens) : hémogramme et biochimie
Résultats	<ul style="list-style-type: none"> - Après 1-2 mois de traitement, tous les cas ont présenté une réduction marquée des signes cliniques (amélioration > 50 % de l'érythème, l'alopecie et le squamosis) et une réduction marquée du nombre de demodex (diminution >75% de tous les stades). - Après 3-5 mois de traitement, une guérison parasitaire n'est atteinte que sur deux chiens (16.7 %) - Récidive de la démodicose chez un des deux cas, 2 mois après l'arrêt du traitement. <ul style="list-style-type: none"> ⇒ Rémission clinique sur un seul cas (8.3 %)
Effets secondaires	<ul style="list-style-type: none"> Un seul cas : érythème et squamosis au site d'application du pour-on (ligne dorsale) - Uniquement forme généralisée de la démodicose (3 juvéniles, 8 adultes).
Commentaires	<ul style="list-style-type: none"> - Avant le début de l'étude, 10/12 des chiens ont été traités avec de l'amitraz (250 ppm toutes les 1-2 semaines) sans succès - Trois chiens chez qui le pour-on a été inefficace ont par la suite reçu de l'ivermectine par voie orale (300 µg/kg tous les jours pendant 5 mois) ; l'efficacité de ce dernier traitement est difficilement évaluable car un chien est décédé après 3 mois de traitement, un chien a récidivé après arrêt du traitement, et un chien était en cours de traitement lors de la rédaction de l'article. - Seulement 7 cas sur 12 ont reçu le protocole en entier (6 mois de traitement) : quatre chiens ont été euthanasiés et un chien est mort suite à un accident de la voie publique. - Traitement de la pyodermite non précisé (posologie, fréquence, durée ?) - Aucune investigation pour chercher une cause sous-jacente de la démodicose généralisée - Echec thérapeutique peut être lié à une faible biodisponibilité du pour-on, une demi-vie trop courte, une dose insuffisante en Ivermectine ou une combinaison de ces facteurs <p style="text-align: right;">} Cette formulation est peut être efficace, mais d'autres études doivent être conduites pour le prouver</p>

Annexe 7: Démodécie canine - efficacité de la doramectine: analyse critique des études [45] [95] [132].

Murayama et al, 2010 [132]

Type d'étude (qualité de la preuve)	Etude rétrospective (D2)
Randomisation/Aveugle/Intention de traiter	N.A
Qualité de l'inclusion des sujets à l'étude	Bonne
Nombre de chiens inclus dans l'étude	38
Nombre de chiens traités avec une avermectine	38
Traitement (principe actif, dose, fréquence)	Doramectine (solution injectable par voie orale) : 300 µg/kg puis 600 µg/kg toutes les semaines + Shampoing hebdomadaire à base d'acide salicylique et de soufre +/- Antibiotique (29/38) : céphalexime 20 mg/kg PO BID ou ofloxacine 5 mg/kg PO SID pendant 3 semaines +/- Autres traitements pour hypothyroïdisme (1 cas), hyperadrénocorticisme (2 cas), ou lymphome multicentrique (1 cas)
Durée du traitement	Traitement jusqu'à guérison clinique et absence de demodex
Durée du suivi (après arrêt du traitement)	12 mois
Evaluation de l'efficacité thérapeutique	- Evaluation clinique : guérison clinique - Evaluation parasitaire : raclages cutanés +/- trichogrammes tous les 2-4 semaines

- Forme généralisée : guérison clinique et parasitaire chez 21/29 cas (72.4 %). Rechutes chez 3 cas.

Durée moyenne de traitement de 11,4 semaines (de 4 à 35 semaines)
⇒ Rémission clinique chez 18/29 cas (62 %)

Résultats

- Forme localisée : guérison clinique et parasitaire chez 8/9 cas (88.9 %). Récidive de la démodécie sur 1 cas.

Durée moyenne de traitement de 7,8 semaines (de 6 à 12 semaines)
⇒ Rémission clinique chez 7/9 cas (78 %)

- 100 % de réussite du traitement dans la forme juvénile localisée

	Généralisée	Localisée	Total
Juvenile	10/13 (77 %)	5/5 (100 %)	15/18 (83 %)
Adulte	8/16 (50 %)	2/4 (50 %)	10/20 (50 %)
Total	18/29 (62 %)	7/9 (78 %)	25/38(66 %)

Nombre de chiens en rémission clinique après 12 mois de suivi (pourcentage entre parenthèses)

Effets secondaires sur un seul chien. Golden Retriever (ataxie) : résolution après arrêt du traitement et reprise à 300 µg/kg, deux fois par semaine

- Formes diverses de démodécie (29 formes généralisées/ 9 formes localisées ; 18 formes juvéniles, 26 formes adultes)

Commentaires

- Maladies concomitantes chez de nombreux chiens : pyodermite (26 cas), hypothyroïdisme (1 cas), hyperadrénocorticisme (2 cas), et lymphome multicentrique (1 cas)

- Traitement de la pyodermite inadéquat (trop court, posologie trop faible) => peut expliquer une part de l'échec thérapeutique

- Deux chiens sans rémission clinique ont présenté une amélioration clinique marquée avec deux doses de doramectine par semaine

- Une étude randomisée en double aveugle doit être réalisée pour confirmer les résultats de cette étude

Dimri et al, 2009 [45]

Johnstone, 2002 [95]

Type d'étude (qualité de la preuve)

Etude prospective non contrôlée (C2)

Etude prospective non contrôlée (C2)

Randomisation/Aveugle/Intention de traiter	N.A	N.A
Qualité de l'inclusion des sujets à l'étude	Bonne	Bonne
Nombre de chiens inclus dans l'étude	31	23
Nombre de chiens traités avec une avermectine	31	23
Traitement (principe actif, dose, fréquence)	- Doramectine (200 µg/kg) : injection intramusculaire, fréquence inconnue - Pour les cas de démodécie généralisée • Chlorphénaramine maléate (antihistaminique) : 1-4 mg/kg IM • Lincomycine (antibiotique) : 2 mg/kg Arrêt du traitement quand 4 raclages négatifs consécutifs, à une semaine d'intervalle	- Doramectine (600 µg/kg) : injection sous-cutanée toutes les semaines - Céphalexine : 15 mg/kg PO BID pendant minimum 6 semaines Arrêt du traitement quand guérison parasitaire (absence de parasite aux raclages). Quand cela est possible, le traitement est continué jusqu'à 3 injections supplémentaires.
Durée du traitement	12 mois	7-54 mois
Durée du suivi (après arrêt du traitement)	Toutes les semaines : - Evaluation clinique - Evaluation parasitaire : raclages cutanés	Chaque semaine : - Evaluation clinique - Evaluation parasitaire : raclages cutanés multiples et/ou trichogrammes - Guérison clinique et parasitaire chez les 23 cas (100 %)
Évaluation de l'efficacité thérapeutique	Démodécie localisée (n=15) : - Guérison parasitaire chez 15/15 cas (100 %) : 3 suite à 2 injections, 12 suite à 3 injections - Récidive de la démodécie chez un cas, 2 mois après arrêt du traitement Démodécie généralisée (n=16) : - Guérison parasitaire chez 15/16 cas (93.7 %) : 7 après 3 injections, 3 après 4 injections et 5 après 5 injections. - Récidive de la démodécie chez 2 cas, 2-3.5 mois après arrêt du traitement	- 6 chiens n'ont pas pu être suivis. Sur les 17 cas suivis (pendant 12 mois ou plus) : • 14/17 cas (83 %) n'ont pas récidivé dans l'année • 10/17 cas (59 %) n'ont pas récidivé après 12 mois (de 15 mois à 5 ans de suivi) - La durée médiane de traitement pour obtenir une guérison parasitaire est de 8 semaines (de 5 à 20 semaines). ⇒ Rémission clinique chez 14/23 chiens (61 %) à un an, et chez 10/23 (43.5 %) au-delà de un an.
Résultats	Rémission clinique chez 14/15 cas (93.3 %)	Rémission clinique chez 14/16 cas (87.5 %)
Effets secondaires	Effets secondaires modérés chez un cas. Résolution une heure après injection de dexaméthasone en intraveineuse.	Aucun
Commentaires	La fréquence d'injection de doramectine n'est pas précisée - Entre le début et la fin du traitement, amélioration de la réponse immunitaire à médiation cellulaire et de l'activité phagocytaire des neutrophiles chez les animaux ayant été guéri de la démodécie.	- Tous les chiens inclus dans l'étude présentent des cas très sévères de démodécie, avec des traitements antérieurs sans succès à base d'ivermectin et/ou d'ivermectine pendant des mois à des années. - La durée de rémission clinique n'est pas corrélée à la durée de traitement nécessaire pour obtenir une guérison parasitaire. - La guérison clinique est observée 4-6 semaines avant la guérison parasitaire - Quatre chiens ont récidivé après la durée de suivi de 12 mois ⇒ Durée de suivi trop courte ?

Annexe 8: Démodicose canine - administration de selamectine en spot on: analyse critique d'une étude [175].

Schnabl et al, 2010 [175]

Type d'étude (qualité de la preuve)	Etude prospective non contrôlée (C2)
Randomisation	Adéquat : distribution suivant une table de randomisation, et groupes similaires avant le début du traitement (analyse statistique)
Étude en aveugle	Pas clair
Analyse en intention de traiter	Inadéquat : les 5 cas de démodicose de l'adulte ont été exclus de l'analyse statistique
Qualité de l'inclusion des sujets à l'étude	Bonne
Nombre de chiens inclus dans l'étude	44
Nombre de chiens traités avec une avermectine	44
Traitement (principe actif, dose, fréquence)	- Selamectine (voie orale : spot-on déposé sur du pain) : 24-48 mg/kg PO toutes les semaines (groupe 1 : 22 chiens) ou toutes les deux semaines (groupe 2 : 22 chiens) - Antibiotiques (quand pyodermite confirmée) : antibiotique adapté, administré jusqu'à guérison clinique ; culture et sensibilité réalisés si réponse insuffisante au traitement
Durée du traitement	Arrêt du traitement quand guérison clinique et deux raclages consécutifs négatifs
Durée du suivi (après arrêt du traitement)	12 mois
Evaluation de l'efficacité thérapeutique	- Evaluation clinique : score lésionnel (érythème, comédons/papules/pustules, alopecie, croûtes/squames) - Evaluation parasitaire: raclages cutanés tous les mois, sur au moins 3 sites différents - Rémission clinique chez 9 chiens (20 %), avec une moyenne de 10,2 semaines de traitement (de 4 à 24 semaines)
Résultats	- Aucune démodicose de l'adulte n'a répondu au traitement - Pas de différence significative entre les deux groupes de traitement - Réponse thérapeutique significativement meilleure ($p=0.0015$) chez les chiens ayant un score lésionnel initial < 65 par rapport à ceux dont le score lésionnel initial est > 65 11 chiens (25 %) ont présenté des effets indésirables : <ul style="list-style-type: none"> • Troubles neurologiques (2 cas) <ul style="list-style-type: none"> - Agressivité (après 1ere dose) suivie de mydriase + tête penchée (après 2^e dose) - Frissons/grelotements deux à trois jours après la 1ere dose • Changements comportementaux non spécifiques : 2 cas • Signes digestifs (vomissement, diarrhée) : 6 cas • Urticaire (1 cas) immédiatement après la 2^e dose, durant 2 jours
Effets secondaires	- Pas de groupe contrôle et biais d'exclusion - Posologie variable (de 24 à 48 mg/kg) - Les effets secondaires neurologiques sont possiblement liés à une interaction médicamenteuse : un des deux chiens était sous anti-histamines (hydroxyzine/chlorphéniramine) et l'autre était sous métronidazole.
Commentaires	- De nombreux chiens n'ont pas apprécié le goût de la selamectine ⇒ difficulté pour certains propriétaires de respecter le protocole : observance ? - Le score lésionnel tient compte aussi de l'intensité de la pyodermite (papules/pustules/comédons) ⇒ non spécifique à la démodicose - Investigation adéquat pour identifier la cause sous-jacente des démodicose adultes (4 cas sur 5) - Pas de corrélation entre la fréquence d'application et le succès du traitement : il est possible que l'administration de selamectine toutes les deux semaines (groupe 2) ait aussi menée à une concentration plasmatique en selamectine supérieure à la limite thérapeutique.

Annexe 9: Gale sarcoptique - analyse critique des études portant sur l'administration d'au moins une avermectine [1] [159] [198].

	Albanese et al, 2004 [1]	Terada et al, 2010 [198]	Pin et al, 2006 [159]
Type d'étude (qualité de la preuve)	Etude prospective non contrôlée (C1)	Etude rétrospective (D1)	Série de cas (D3)
Randomisation	N.A	N.A	N.A
Qualité de l'inclusion des sujets à l'étude	Bonne	Plutôt bonne	Bonne
Nombre de chiens inclus dans l'étude	120	86	10
Nombre de chiens traités avec une avermectine	120	64	9
Traitement (principe actif, dose, fréquence)	<p>Groupe 1 : Ivermectine (300µg/kg), injection sous cutanée, 3x/15j d'intervalle</p> <ul style="list-style-type: none"> Voie orale pour 48 chiens Injection sous-cutanée pour 9 chiens <p>Groupe 2 : Sélamectine (spot-on) 6-12 mg/kg tous les 15 jours</p>	<p>Ivermectine (57 cas): 300 µg/kg 3x/14j d'intervalle</p> <ul style="list-style-type: none"> Voie orale pour 48 chiens Injection sous-cutanée pour 9 chiens <p>Doramectine (7 cas) : 300 µg/kg PO 3x/14j d'intervalle</p>	<p>[1 cas] Ivermectine (400 µg/kg) une seule injection sous-cutanée</p> <p>[3 cas] Ivermectine (400 µg/kg) : 2 injections/14j d'intervalle</p> <p>[2 cas] Ivermectine (300 µg/kg) : 2 injections/14j d'intervalle</p> <p>[3 cas] Sélamectine (spot-on, dose inconnue) : 3x/14j d'intervalle</p>
Durée du traitement	30 jours	1 mois	2-6 semaines
Durée du suivi (après arrêt du traitement)	15 jours	Non précisé	Un mois
Evaluation de l'efficacité thérapeutique	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluation clinique : J15 et J30 - Evaluation parasitaire : raclages cutanés multiples à J30 et J45 	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluation clinique : sévérité du prurit - Evaluation parasitaire : raclages cutanés 	Evaluation clinique
Résultats	<ul style="list-style-type: none"> - A J30, guérison clinique et parasitaire chez 60/60 (100 %) des cas du groupe 2, et chez 58/60 (96%) du groupe 1. - A J45, guérison clinique et parasitaire chez tous les chiens 	<ul style="list-style-type: none"> - Très grande efficacité de l'Ivermectine • Amélioration clinique dans 96,5 % des cas • Raclages cutanés négatifs dès la seconde administration 	Guérison clinique en 2 semaines dans 8/9 cas, en 4 semaines dans 1/9 cas (sélamectine).
Effets secondaires	Non précisé	Non précisé	Non précisé
Commentaires	<ul style="list-style-type: none"> - Compte rendu de conférence (uniquement résumé) - Pas de suivi sur le long terme ⇒ récurrences possibles. 	<ul style="list-style-type: none"> - Efficacité modérée de la Doramectine : 71,4 % (5 chiens sur 7) - Maladies concomitantes dans plusieurs cas : <ul style="list-style-type: none"> - Pyodermite (14) - Hypothyroïdisme (2) - Dermatite à <i>Malassezia</i> (1) - Alopecie des couleurs diluées (1) 	<ul style="list-style-type: none"> - Dans le cas traité avec une seule injection d'Ivermectine, récurrence de l'infestation après 3 semaines ⇒ deux injections ont été nécessaires. - 9/10 cas ont déjà reçu un traitement acaricide avant l'étude, soit régulièrement soit occasionnellement (fipronil ou perméthrine) - Possible infestation de certains cas par <i>S. scabiei var. vulpus</i> (et non var. canis)

Annexe 10: Gale sarcoptique - injection(s) sous-cutanée(s) d'ivermectine: analyse critique des études [26] [165] [173] [201] [212].

	Rai et al, 1988 [165]	Carlofti et al, 1997 [26]	Varghese et al, 1994 [201]
Type d'étude (qualité de la preuve)	Etude prospective non contrôlée (C2)	Etude rétrospective (D2)	Etude prospective non contrôlée (C3)
Randomisation/Aveugle/Intention de traiter	N.A	N.A	N.A
Qualité de l'inclusion des sujets à l'étude	Bonne	Bonne	Bonne
Nombre de chiens inclus dans l'étude	42	38	14
Nombre de chiens traités avec une ivermectine	42	28	14
Traitement (principe actif, dose, fréquence)	Ivermectine (200 µg/kg) : Une à trois injections sous-cutanées, à 14 jours d'intervalle	- Ivermectine : 400 µg/kg injection sous-cutanée, 2x/15j d'intervalle - Acaricide environnement : Tiquanis® habitat ou Acarovet®	Ivermectine (800 µg/kg) : une injection sous-cutanée toutes les semaines
Durée du traitement	<28 jours	15 jours	Arrêt quand guérison clinique et parasitaire obtenues
Durée du suivi (après arrêt du traitement)	Aucun	3 mois	Aucun
Evaluation de l'efficacité thérapeutique	- Evaluation clinique - Evaluation parasitaire : raclages cutanés toutes les semaines jusqu'à un mois post-traitement	Evaluation clinique : intensité du prurit	Chaque semaine : - Evaluation clinique - Evaluation parasitaire : raclages cutanés
Résultats	- Signes cliniques : amélioration clinique marquée chez tous les chiens, dès la 1ère injection. Au bout d'une semaine, guérison clinique chez 37/42 chiens (88.10 %) - Evaluation parasitaire : guérison parasitaire chez 100 % des chiens : <ul style="list-style-type: none"> • 37/42 (88.1 %) après une seule injection • 4/42 (9.5 %) après deux injections • 1/42 (2.4 %) après trois injections 	- A J15, diminution du prurit de plus de 75% dans 76% des cas - A J30, diminution du prurit de plus de 80% chez 100 % des cas	- Tous les cas ont répondu favorablement au traitement - Le nombre d'injections nécessaire pour obtenir une guérison clinique et parasitaire est dépendant de la sévérité initiale de la gale sarcoptique : cas peu sévères (1 injection), cas modérés (2-3 injections), cas sévères (4 injections). - La durée moyenne de traitement est de 2,5 semaines (de 2 à 4 semaines) - Une semaine après la fin du traitement, une guérison parasitaire est notée chez 12/14 des cas (85.7 %).
Effets secondaires	Quatre chiens (9.5 % des cas) - 3 cas : dépression et anorexie 8-10 heures après l'injection, durant pendant 18-20 heures. - 1 cas : érythème et œdème du ventre, de la face et des oreilles – 3 heures après injection, durant pendant 12 heures.	Aucun	Aucun
Commentaires	- La plupart des cas n'ont nécessité qu'une seule injection d'ivermectine (88.1 %). - Les cas nécessitant plus d'une injection sont des chiens ayant déjà été traité contre la gale sarcoptique (en utilisant d'autres acaricides), sans succès.	- Grande diversité d'âge (4 mois à 9 ans) et de race (19 races différentes) - Des dermatoses secondaires ont été diagnostiquées dans 34 % des cas : folliculite bactérienne (neuf cas), dermatite par allergie aux piqûres de puces, dermatite atopique (deux cas) et dermatose améliorée par le zinc (un cas).	- Aucun suivi ⇒ les récurrences ne sont pas monitorées - Un chien a été euthanasié au milieu du traitement à la demande du propriétaire. Son état clinique et parasitologique n'est pas précisé.

Type d'étude (qualité de la preuve)	Essai contrôlé randomisé, non « en aveugle » (B3)	Essai contrôlé randomisé, non « en aveugle » (B4)
Randomisation	Inadéquat	Pas clair
Etude en aveugle	Inadéquat	Inadéquat
Analyse en intention de traiter	Adéquat	Adéquat
Qualité de l'inclusion des sujets à l'étude	Plutôt bonne : seulement 42/298 cas sont examinés	Plutôt bonne
Nombre de chiens inclus dans l'étude	298	25
Nombre de chiens traités avec une ivermectine	298 (d'abord 276 puis tous)	20
Traitement (principe actif, dose, fréquence)	<p>Groupe A (n=20) : Ivermectine (200 µg/kg), injection sous-cutanée, 2x/14j d'intervalle</p> <p>Groupe B (n=12) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • A J0 : excipient du produit sans ivermectine • A J14 : Ivermectine (200 µg/kg), injection sous-cutanée, 2x/14j d'intervalle <p>Groupe C (n=10) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • A J0 : 0,9 % NaCl • A J14 : Ivermectine (200 µg/kg), injection sous-cutanée, 2x/14j d'intervalle <p>Groupe D (n=256) : comme le groupe A, mais les chiens ne sont ni examinés ni suivis</p>	<p>Groupe témoin (n=5) : excipient sans principe actif</p> <p>Groupe 1 (n=5) : Ivermectine 50 µg/kg une injection sous-cutanée</p> <p>Groupe 2 (n=5) : Ivermectine 100 µg/kg une injection sous-cutanée</p> <p>Groupe 3 (n=5) : Ivermectine 200 µg/kg une injection sous-cutanée</p> <p>Groupe 4 (n=5) : Ivermectine 400 µg/kg une injection sous-cutanée</p>
Durée du traitement	Un mois	Une seule injection
Durée du suivi (après arrêt du traitement)	14-28 jours	28 jours
Evaluation de l'efficacité thérapeutique	<p>Sur les 42 cas examinés/suivis :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evaluation clinique - Evaluation parasitaire : raclages cutanés sur 3 sites différents, tous les 14 jours. - Amélioration clinique marquée chez tous les cas (298) 	<p>A J0, J1, J3, J7, J14, J21 et J28 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evaluation clinique - Evaluation parasitaire : raclages cutanés sur 4 sites différents - Pas de guérison clinique ou parasitaire dans le groupe témoin
Résultats	<ul style="list-style-type: none"> - Guérison clinique et parasitaire chez tous les cas suivis: <ul style="list-style-type: none"> • A J14 : guérison parasitaire chez 19/20 cas du groupe A. - Pas d'amélioration pour les groupes B et C. • A J28 : guérison parasitaire chez tous les cas du groupe A (deux traitements), chez 21/22 cas (95,5 %) des groupes B et C (un traitement) • A J42 : plus aucun raclage positif. <p>Douleur à l'injection chez 10 % des cas</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les contrôles (B et C) ne sont pas traités à l'ivermectine que pendant les 14 premiers jours (raisons éthiques) - Seulement 42/298 (14,1 %) des cas sont examinés et suivis (examens cliniques, raclages cutanés) 	<ul style="list-style-type: none"> - A J3 : réduction marquée du nombre de parasites pour les 4 groupes, amélioration clinique marquée pour les groupes 3 et 4 - A J7 : guérison clinique et parasitaire pour les groupes 3 et 4 - A J21 : guérison clinique et parasitaire pour les 4 groupes
Effets secondaires	Aucun	Aucun
Commentaires	Certains cas sont infestés par la gale de l'oreille et la gale sarcoptique	

Annexe 11: Gale sarcoptique - administration par voie orale de la solution injectable d'ivermectine: analyse critique des études [42] [123] [198].

	De Jaham et al, 1995 [42]	Medleau, 1994 [123]	Terada et al, 2010 [198]
Type d'étude (qualité de la preuve)	Cas clinique (D4)	Cas clinique (D4)	Série de cas (D4)
Randomisation/Aveugle/Intention de traiter	N.A	N.A	N.A
Qualité de l'inclusion des sujets à l'étude	Plutôt bonne	Bonne	Plutôt bonne (uniquement suspicion clinique pour un des deux chiens)
Nombre de chiens inclus dans l'étude	2	1	2
Nombre de chiens traités avec une avermectine	1	1	2
Traitement (principe actif, dose, fréquence)	- Ivermectine (solution injectable par voie orale) : 250 µg/kg 3x/10j d'intervalle - Amoxicilline-acide clavulanique : 13 mg/kg PO BID pendant 3 semaines	- Ivermectine (solution injectable par voie orale) : 200 µg/kg PO 2x/14j d'intervalle	Chronologiquement : [1] Ivermectine (solution injectable, voie orale) : 300 µg/kg PO, 2x/14j d'intervalle (J0 et J14) puis injection sous-cutanée (J28) + autres médicaments (céphalexine, hydroxyzine, prednisolone, levothyroxine sodium). [2] Fipronil (spray et spot-on) à J35
Durée du traitement	1 mois	2 semaines	[1] : un mois [2] : un mois
Durée du suivi (après arrêt du traitement)	3 mois	1 an	2 mois
Evaluation de l'efficacité thérapeutique	Evaluation clinique : intensité du prurit	- Evaluation clinique - Evaluation parasitaire : raclages cutanés sur site 5 différents, tous les jours pendant 2 semaines	- Evaluation clinique : prurit, alopecie, érythème, squamosis, papules - Evaluation parasitaire : raclages cutanés
Résultats	- Amélioration clinique considérable 5 jours après la 1ere administration (selon propriétaires) - Aucune lésion cutanée au contrôle à 3 mois	A J5 : guérison parasitaire (absence de sarcoptes adultes vivants) et résolution du prurit. Sarcopte adulte mort retrouvé à J10, d'où la seconde dose d'Ivermectine à J14.	- Echech thérapeutique avec l'ivermectine : <ul style="list-style-type: none"> • Détérioration de l'état clinique des chiens, développement de lésions sur les propriétaires (papules prurigineuses sur thorax, abdomen et bras). • Raclages cutanés positifs (présence de sarcoptes) à J35
Effets secondaires	Non précisé	Non précisé	- Succès thérapeutique avec le fipronil : <ul style="list-style-type: none"> • En une semaine, amélioration clinique considérable des chiens et des propriétaires • Aucune lésion cutanée n'est présente après la 3° dose de fipronil
Commentaires	Le chien cohabite avec un Border Collie, aussi atteint de la gale sarcoptique ⇒ le traitement des deux animaux a été nécessaire	- Chiot de 8 semaines - En parallèle de la gale sarcoptique, l'ivermectine a permis la négativation de <i>Toxocara spp.</i> (analyse fécale)	Non précisé - Nombreux traitements utilisés avant l'ivermectine (antibiotiques, glucocorticoïdes, etc.) - Anomalies hématologiques et biochimiques chez l'un des deux cas : anémie non-régénérative, diminution de TT4, augmentation de ALP => peut être lié à une maladie chronique et/ou à l'administration antérieure de glucocorticoïdes.

Annexe 12: Gale sarcoptique - administration d'ivermectine en pour-on: analyse critique d'une étude [148].

Paradis et al, 1997 [148]

Type d'étude (qualité de la preuve)	Etude prospective non contrôlée (C1)
Randomisation/Aveugle/Intention de traiter	N.A
Qualité de l'inclusion des sujets à l'étude	Mauvaise : raclages que sur 3 chiens sévèrement atteints
Nombre de chiens inclus dans l'étude	120
Nombre de chiens traités avec une avermectine	120
Traitement (principe actif, dose, fréquence)	- Ivermectine (pour-on) : 500 µg/kg, 2x/15j d'intervalle - Antibiotiques (quand pyodermite) : céphalexine 30 mg/kg PO BID pendant 3 semaines
Durée du traitement	15 jours
Durée du suivi (après arrêt du traitement)	4,5 mois
Evaluation de l'efficacité thérapeutique	- Evaluation clinique : évolution du prurit et des lésions cutanées chez tous les chiens à J1, J15, J30 et J150 - Evaluation expérimentale : <ul style="list-style-type: none">• Evaluation parasitaire : raclages cutanés chez 3 chiens à J1 et J30• Analyse fécale de 20 échantillons prélevés aléatoirement dans les enclos à J15, J30 et J150. - A J15, amélioration clinique marquée chez tous les chiens
Résultats	- A J30, guérison clinique chez tous les cas sauf deux chiens avec pyodermite superficielle -A J150, aucun signe de gale sarcoptique dans le refuge (pas de récurrence) Aucun adulte ou œuf de Sarcopite n'est retrouvé dans les échantillons de fèces.
Effets secondaires	Aucun
Commentaires	- Qualité d'inclusion des sujets à l'étude très approximative. Les signes cliniques sont plus ou moins compatibles sur l'ensemble des chiens, mais les raclages cutanés ne sont effectués que sur 3 chiens sévèrement atteints. - La majorité des chiens de l'étude sont des croisés, essentiellement avec du Berger allemand ou du Retriever. - Pendant l'étude, environ 4 chiens entrent et 4 chiens sortent du refuge. Ces cas sont traités avec deux injections d'Ivermectine (300 µg/kg) à 14 jours d'intervalle. ⇒ 120 chiens sont traités initialement mais seuls 90 chiens sont suivis jusqu'à la fin de l'étude (J150) à cause des départs du refuge. Quelle est l'évolution clinique de ces chiens ? - Les échantillons de fèces sont prélevés aléatoirement dans les enclos ⇒ peuvent être issus d'animaux nouvellement introduits au refuge (et non des sujets de l'étude)

Annexe 13: Gale sarcoptique - administration de sélamectine en spot on: analyse critique des études [62] [143] [184] [191].

Six et al, 2000 [191]

Type d'étude (qualité de la preuve)	Essai contrôlé randomisé, non « en aveugle » (B1)
Randomisation	Adéquat
Etude en aveugle	Inadéquat (simple aveugle): le propriétaire est au courant du produit qu'il donne à son chien (forme galénique différente, etc.)
Analyse en intention de traiter	Inadéquat : analyse statistique effectuée sur 301 chiens (étude globale, incluant <i>Otodectes</i>) alors que 342 chiens ont été traités
Qualité de l'inclusion des sujets à l'étude	Bonne
Nombre de chiens inclus dans l'étude	178
Nombre de chiens traités avec une avermectine	122 (54 aux Etats-Unis, 68 en Europe)
Traitement (principe actif, dose, fréquence)	<u>Groupe traité</u> : Sélamectine (spot-on, 6-12 mg/kg) : 2x/30j d'intervalle
Durée du traitement	Sélamectine : 30 jours Groupe contrôle : 1-56 jours
Durée du suivi (après arrêt du traitement)	30 jours
Evaluation de l'efficacité thérapeutique	- Evaluation clinique : prurit, alopecie, érythème, squamosis/croutes, papules, pyodermite - Evaluation parasitaire : raclages cutanés profonds aux sites d'infestation les plus probables (coudes, bord libre des oreilles) et aux sites lésionnels
Résultats	- Signes cliniques : diminution de la sévérité et de la prévalence des signes cliniques dans les deux groupes. Certains chiens présentent encore quelques signes cliniques à la fin du traitement (J60). - Présence de parasites vivants : aucun parasite n'est détecté à J60 dans les deux groupes. Il n'y a pas de différence significative entre groupe sélamectine et groupe contrôle dans le % de chiens sans sarcoptes (raclages cutanés négatifs), ni à J0, J30 ou J60.
Effets secondaires	Décoloration des poils au site d'application à J18 après spot-on de sélamectine. Résolution spontanée à J60.
Commentaires	- Bonne représentativité de la population générale : patients de cliniques vétérinaires, nombreuses races différentes, âges variés. - Méthode standardisée entre opérateurs pour repérer les acariens : limite le biais de détection - Autres médicaments autorisés pendant l'étude (hors acaricides) => tous les patients ne sont pas traités de façon identique - Deux chiens du groupe sélamectine ont été retirés de l'étude à la demande des propriétaires car le prurit persistait. - Beaucoup de chiens inclus dans l'étude cohabitent avec des animaux non traités, hors la gale sarcoptique est contagieuse. De plus, l'environnement n'est pas traité => possible recontamination après traitement. - Administration des médicaments réalisée la plupart du temps par les propriétaires : observance douteuse (surtout pour les produits contrôle, où le protocole est parfois difficile à respecter à la lettre), certains chiens ont été baignés (ou ont nagé) après application de sélamectine en spot-on, etc.

Shanks et al, 2000 [184]	
Etude aux Etats-Unis	
Etude en Italie	
Type d'étude (qualité de la preuve)	Essais contrôlés randomisés, en aveugle (A3)
Randomisation	Adéquat
Etude en aveugle	Adéquat
Analyse en intention de traiter	Adéquat
Qualité de l'inclusion des sujets à l'étude	Bonne
Nombre de chiens inclus dans l'étude	30
Nombre de chiens traités avec une avermectine	15

<p>Traitement (principe actif, dose, fréquence)</p>	<p>Groupe traité : Sélamectine (spot-on, 6-12 mg/kg) : 2x/30j d'intervalle Groupe contrôle : même formulation (excipients et volume identiques) sans le principe actif</p>	
<p>Durée du traitement</p>	<p>30 jours</p>	
<p>Durée du suivi (après arrêt du traitement)</p>	<p>8 mois</p>	
<p>Évaluation de l'efficacité thérapeutique</p>	<p>- Évaluation clinique : prurit, érythème, squames/croutes, papules, alopecie, pyodermite - Évaluation parasitaire : raclages cutanés profonds à J14, J29 ou J30, J44 et J60</p>	
<p>Résultats (communs aux deux études)</p>	<p>Réduction du nombre d'acariens de plus de 93 % après la 1^{ere} application de sélamectine, et de 100% après la seconde</p>	
<p>Résultats (étude par étude)</p>	<p><u>Évaluation clinique:</u> globalement, il y a une réduction marquée de la prévalence et de la sévérité des signes cliniques dans le groupe Sélamectine, avec quelques particularités : - Un phénomène similaire est observable dans le groupe témoin (bien que moins marqué). - A la fin de l'étude (J60), 43 % des chiens du groupe Sélamectine présentent encore un certain degré d'alopecie, et un chien (7.1 %) est encore légèrement prurigineux.</p> <p><u>Évaluation parasitaire:</u> - Le décompte d'acariens est significativement plus faible dans le groupe sélamectine que dans le groupe témoin à J14, J30, J44 et J60 (p=0.0008, p=0.0100, p=0.0363 et p=0.0391 respectivement) - Le nombre de chiens ayant un raclage cutané positif (présence d'au moins un sarcopte vivant) est significativement plus faible dans le groupe sélamectine que dans le groupe témoin à J14 et J30 (p=0.002 et p=0.014 respectivement), mais pas à J44 et J60 (p=0.100).</p>	<p><u>Évaluation clinique:</u> on note une amélioration clinique des chiens au fur et à mesure de l'étude, avec des différences entre les groupes Sélamectine/témoin plus marquées par rapport à l'étude aux Etats-Unis : à la fin de l'étude (J60), 100 % des animaux du groupe témoin présentent encore tous les signes cliniques (prurit, érythème, squames/croutes, papules, alopecie, pyodermite) alors qu'aucun signe clinique n'est décelable chez les animaux traités avec la Sélamectine.</p> <p><u>Évaluation parasitaire:</u> - Le décompte d'acariens est significativement plus faible dans le groupe Sélamectine que dans le groupe témoin (p=0.0160 à J14 et p=0.0001 à J29, J44 et J60) - Le nombre de chiens ayant un raclage cutané positif (présence d'au moins un sarcopte vivant) est significativement plus faible dans le groupe Sélamectine que dans le groupe témoin à J29, J44 et J60 (p=0.002, p=0.002 et p=0.005 respectivement)</p>
<p>Effets secondaires</p>	<p>Aucun</p>	
<p>Commentaires (communs aux deux études)</p>	<p>- Les groupes sont similaires en terme de nombre d'acariens avant le début du traitement (pas de différence significative, p=0.5575) - D'autres traitements (hors acaricides) ont pu être administrés aux sujets de l'étude (pour des raisons éthiques), sans être précisément notés.</p>	
<p>Commentaires (étude par étude)</p>	<p>- L'évaluation de l'efficacité thérapeutique combine une évaluation parasitaire (présence ou absence de parasites) et une évaluation clinique - A tout moment, si la gale sarcoptique est présente, l'intervalle de 14 jours entre les évaluations est suffisant pour que se manifestent le signes cliniques et les acariens adultes aux raclages cutanés (durée de développement d'un œuf en sarcopte < 14j) - Les raclages cutanés sont réalisés sur 4 à 10 sites différents</p> <p><u>Entre l'étude américaine et l'étude italienne :</u> - L'origine des chiens est différente (Italie : chenil privé de chiens de chasse ; USA : plusieurs chenils différents) - Les populations de chiens sont différentes (Italie : uniquement chiens de race ; USA : chiens de race et chiens croisés) - La prévalence de pyodermite avant le début de l'étude est différente (Italie : prévalence nulle ; USA : environ 80% des chiens) - La méthodologie expérimentale est différente : opérateurs différents, méthodes différentes d'analyse des raclages cutanés</p>	<p>Le protocole utilisé dans les deux études suit une approche rigoureuse, en accord avec les données scientifiques sur la gale sarcoptique</p> <p>Les études ne sont pas comparables</p>

Type d'étude (qualité de la preuve)	Essais contrôlés randomisés, en aveugle (A3)	Essais contrôlés randomisés, non « en aveugle » (B1)
Randomisation	Adéquat	Adéquat
Etude en aveugle	Adéquat	Pas clair
Analyse en intention de traiter	Adéquat	Pas clair
Qualité de l'inclusion des sujets à l'étude	Bonne	Bonne
Nombre de chiens inclus dans l'étude	30	227 (dont 113 cas de gale sarcoptique)
Nombre de chiens traités avec une avermectine	15	114
Traitement (principe actif, dose, fréquence)	<p> Groupe 1: Advocate® (imidaclopride 10 % + moxidectine 2,5 %) : 2x/28j d'intervalle</p> <p> Groupe 2 (traitement comparatif) : Sélamectine (spot-on, 6 mg/kg) : 2x/28j d'intervalle</p>	<p> Groupe traité : Sélamectine (spot-on, 6-12 mg/kg) 2x/30j d'intervalle</p> <p> Groupe témoin : contrôle positif (molécule non précisée)</p>
Durée du traitement	1 mois	30 jours
Durée du suivi (après arrêt du traitement)	22-34 jours	30 jours
Evaluation de l'efficacité thérapeutique	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluation clinique : quantification du prurit, résolution de l'alopécie (repousse des poils), autres signes cliniques - Evaluation parasitaire : décompte du nombre d'acariens sur 5 raclages cutanés à J-3, J8, J22, J36, J50 et J64. - <u>Amélioration clinique</u> : <ul style="list-style-type: none"> • A J50, une repousse de poils de plus de 80 % est présente chez 80 % des chiens traités avec la sélamectine (11/15), contre 100 % des chiens traités avec l'Advocate® (14/14). • Diminution importante du prurit chez tous les chiens, sans différence significative entre les deux groupes ($p=0.29$; $-0.87 \leq IC_{90\%} \leq 3.91$) • Globalement, amélioration clinique significative dès J36 (diminution des papules, squames/croutes, appétit et comportement normalisés, etc.) 	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluation clinique - Evaluation parasitaire: raclages cutanés - Guérison parasitaire chez 95 % des cas à J30, et 100 % des cas à J60. Le groupe contrôle présente des résultats similaires. - Pas d'amélioration clinique marquée pendant la durée de l'étude.
Résultats		
Effets secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - Présence/absence de parasites: guérison parasitaire dès J22 dans les deux groupes <p>⇒ Guérison clinique et parasitaire chez 100 % des cas</p>	<p>Non précisé</p> <ul style="list-style-type: none"> - Compte rendu de conférence (uniquement résumé) - Pas de résolution des signes cliniques en parallèle de a guérison parasitaire.
Commentaires	<p>Aucun</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le nombre d'acariens décompté par raclages cutanés n'est pas corrélé à l'étendue et la sévérité des signes cliniques - Persistance de certains signes cliniques au-delà de J50 chez 5 chiens (1 du groupe Advocate, 4 du groupe sélamectine). - Analyses supplémentaires (biopsies, raclages) sur ces 5 chiens mettent en évidence soit une réaction d'hypersensibilité soit une infestation concomitante par <i>Demodex spp.</i> <p>Persistance de signes cliniques modérés ne signifie pas un échec thérapeutique contre la gale sarcoptique !</p>	

Annexe 14: Cheylétiellose canine - injection(s) d'ivermectine: analyse critique des études [151] [187].

	Paradis et al, 1988 [151]	Shin, 1996 [187]
Type d'étude (qualité de la preuve)	Etude contrôlée non « en aveugle » (B2)	Cas clinique (D4)
Randomisation	Inadéquat	N.A
Etude en aveugle	Inadéquat	N.A
Analyse en intention de traiter	Pas clair	N.A
Qualité de l'inclusion des sujets à l'étude	Bonne : 3 tests diagnostiques (brossage, tests à la cellophane adhésive et raclage cutané) réalisés une a deux fois à J0	Bonne
Nombre de chiens inclus dans l'étude	69	1
Nombre de chiens traités avec une avermectine	20	1
Traitement (principe actif, dose, fréquence)	Groupe traité : Ivermectine (300 µg/kg) : injection sous-cutanée, 2x/21j d'intervalle Groupe témoin : aucun traitement	Ivermectine (300 µg/kg) : une injection intramusculaire + amitraz (shampooing) : 3x/7j d'intervalle
Durée du traitement	21 jours	3 semaines
Durée du suivi (après arrêt du traitement)	21 jours	Aucun
Evaluation de l'efficacité thérapeutique	- Evaluation clinique : séborrhée, papules, prurit) - Evaluation parasitaire : comparaison quantitative du nombre d'acariens (œufs et adultes) à J0, J21 et J42	Evaluation clinique
Résultats	Dès J21, une guérison clinique et parasitaire est obtenue chez l'ensemble des chiens traités, alors que le groupe témoin non traité présente encore de nombreux acariens et divers signes cliniques.	Guérison clinique (résolution de tous les signes cliniques)
Effets secondaires	Aucun	Non précisé
Commentaires	- Les groupes ne sont pas homogènes <ul style="list-style-type: none"> • Groupe ivermectine : 20 adultes • Groupe témoin : 35 adultes + 14 chiots <p>- Le groupe traité à l'ivermectine n'est pas représentatif de a population généralement traitée :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uniquement des chiens adultes (1-6 ans), dont 19/20 sont des femelles intactes • Uniquement deux races représentées : 11/20 sont des Cockers spaniels, 9/20 sont des caniches 	- Le traitement de la cheylétiellose suit un long traitement (2 mois) à base d'enrofloxacin (75 mg PO SID) et de prednisolone acétate (20 mg PO SID) - Le traitement combine deux acaricides, donc l'efficacité de chaque séparément est discutable.

Annexe 15: Cheylétiellose canine - administration de sélamectine en spot on: analyse critique des études [129] [152].

	Parlier, 2005 [152]	Mueller et al, 2002 [129]
Type d'étude (qualité de la preuve)	Thèse vétérinaire – Etude prospective non contrôlée (C2)	Etude prospective non contrôlée (C2)
Randomisation/Aveugle/Intention de traiter	N.A	N.A
Qualité de l'inclusion des sujets à l'étude	Bonne	Plutôt bonne
Nombre de chiens inclus dans l'étude	~50	37
Nombre de chiens traités avec une avermectine	~50	37
Traitement (principe actif, dose, fréquence)	Sélamectine (spot-on, 6-12 mg/kg) : 3x/30j d'intervalle	Sélamectine (spot-on, 6-12 mg/kg) : 4x/ 2 semaines d'intervalle + traitement de l'environnement dans un élevage : spray de méthoprène et pyréthrine
Durée du traitement	3 mois	8 semaines
Durée du suivi (après arrêt du traitement)	3 mois	12 mois
Evaluation de l'efficacité thérapeutique	- Evaluation clinique : prurit, squamosis, alopecie, croûtes/excoriation - Evaluation parasitaire : peignage, brossage, vidéo-otoscopie. - Signes cliniques : forte diminution du squamosis dès la 1ere administration	Juste avant le début du traitement et après la fin du traitement : - Evaluation clinique - Evaluation parasitaire : test à la cellophane adhésive, raclage cutané superficiel et brossage. - Guérison clinique chez tous les chiens dès 2-4 semaines de traitement
Résultats	- Présence d'acariens : • La prévalence de cheylétiellose dans l'élevage passe de 58.8 % à 7.9 % après la 1ere administration (J0 et J30). • Guérison parasitaire chez tous les cas atteints dès la fin du traitement (J60) - Les chiots nés pendant la période de l'étude sont indemnes.	- A la fin du traitement, tous les tests diagnostiques effectués pour rechercher les acariens sont négatifs. - Pas de récidence pendant la durée du suivi (12 mois)
Effets secondaires	Non précisé	Non précisé
Commentaires	- Pendant la durée de l'étude, 3 animaux sont décédés, 4 ont été vendus, et de nouveaux chiots ont été inclus - L'environnement n'est pas traité	- Etude effectuée dans 2 élevages distincts ; 3 races sont représentées : Cavalier King Charles (n=9), Pékinois (n=8), Epagneul japonais (n=20) - Dans un élevage, les chiens ont été traités dans le passé avec de l'ivermectine et de la milbémycine oxime, sans succès. - Avant le début de l'étude, mise en évidence des acariens chez seulement 4/37 cas (10.8 %). Cependant, de nombreux chiens présentent des signes cliniques compatibles avec la cheylétiellose. - Le traitement est administré par un vétérinaire => bonne observance

Annexe 16: Otacariose canine - analyse critique des études portant sur l'administration d'au moins une avermectine [143] [185] [191] [209] [212].

Shanks et al. 2000 [185]

Yazwinski et al. 1981 [212]

Type d'étude (qualité de la preuve)	Essai contrôlé randomisé, en aveugle (A2)	
Randomisation	Adéquat	
Etude en aveugle	Adéquat	
Analyse en intention de traiter	Adéquat	
Qualité de l'inclusion des sujets à l'étude	Bonne	
Nombre de chiens inclus dans l'étude	48	
Nombre de chiens traités avec une avermectine	24	
Traitement (principe actif, dose, fréquence)	Sélamectine (spot-on, 6-12 mg/kg) : 1x (12 chiens) ou 2x (12 chiens) à 30j d'intervalle	Groupe contrôle : même formulation (excipients et volume identiques) sans le principe actif (sélamectine)
Durée du traitement	1 jour ou 30 jours	
Durée du suivi (après arrêt du traitement)	30 jours	
Evaluation de l'efficacité thérapeutique	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluation clinique - Evaluation parasitaire : 30 jours après la fin du traitement, décompte des acariens après récupération des débris des deux oreilles sous anesthésie générale - Réduction de 100 % du nombre d'acariens entre le groupe traité et le groupe témoin. - Dès J30 : aucun acarien vivant dans le groupe traité à la sélamectine (guérison parasitaire), alors que dans le groupe contrôle, 10/11 sont positifs à J30 et 12/12 sont positifs à J60). - Chez tous les animaux et à chaque évaluation, le nombre d'acariens détecté est significativement plus faible ($p \leq 0.0015$) dans le groupe traité par rapport au groupe contrôle. - Au premier jour de traitement, oreille prurigineuse chez 4 cas témoins et 7 cas traités - Aucune autre effet indésirable - Suivi complet pendant le déroulement de l'étude mais pas au-delà 	
Résultats	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluation clinique - Evaluation parasitaire: examen microscopique du cérumen des deux oreilles - Guérison parasitaire dès J7 pour le groupe 4 - Guérison parasitaire dès J14 pour le groupe 3 - Pas de guérison parasitaire pendant les 28 jours de suivi pour les groupes 1 et 2. 	
Effets secondaires	Aucun	
Commentaires	Certains cas sont infestés par la gale de l'oreille et la gale sarcoptique	

Type d'étude (qualité de la preuve)	Essai contrôlé randomisé, non « en aveugle » (B2)
Randomisation	Adéquat
Etude en aveugle	Inadéquat (simple aveugle): le propriétaire est au courant du produit qu'il donne a son chien (forme galénique différente, etc.)
Analyse en intention de traiter	Inadéquat : analyse statistique effectuée sur 301 chiens (étude globale, incluant sarcoptes) alors que 342 chiens ont été traités
Qualité de l'inclusion des sujets à l'étude	Bonne
Nombre de chiens inclus dans l'étude	123
Nombre de chiens traités avec une avermectine	83 (ratio 2 : 1 pour les groupes sélamectine/contrôle)
Traitement (principe actif, dose, fréquence)	<u>Groupe traité</u> : Sélamectine (spot-on, 6-12 mg/kg) : 2x/30j d'intervalle <u>Groupe contrôle</u> (produit dont l'efficacité est approuvée aux Etats-Unis contre l'otacariose canine) : Otomite® (pyréthrine 0.05 % + piperonyl butoxide 0.5 %) : 4-15 gouttes/oreille pendant 10j + 10j si jugé nécessaire par le vétérinaire
Durée du traitement	Sélamectine : 30 jours
Durée du suivi (après arrêt du traitement)	30 jours
Evaluation de l'efficacité thérapeutique	- Evaluation clinique : secouement de la tête, prurit de l'oreille, alopecie de l'oreille, érythème/ulcération/débris dans le conduit auditif - Evaluation parasitaire: recherche directe via otoscope +/- examen au microscope des débris/exsudats si nécessaire - Signes cliniques : diminution de la sévérité et de la prévalence des signes cliniques dans les deux groupes
Résultats	- Présence de parasites vivants dans l'oreille : <ul style="list-style-type: none"> • Guérison parasitaire chez 65/84 cas (77.4 %) à J30, et 75/83 cas à J60 (90.4 %). • Pas de différence significative entre sélamectine et produit contrôle à J0, J14 et J30 ; différence significative à J60 (p=0.002) Aucun
Effets secondaires	- Bonne représentativité de la population générale : patients de cliniques vétérinaires, nombreuses races différentes, âges variés.
Commentaires	- Méthode standardisée entre opérateurs pour repérer les acariens : limite le biais de détection - Nettoyage de l'oreille réalisé dans le groupe contrôle, et non dans le groupe sélamectine - Autres médicaments autorisés pendant l'étude (hors acaricides) - Beaucoup de chiens inclus dans l'étude cohabitent avec des animaux non traités, hors l'otacariose est contagieuse. De plus, l'environnement n'est pas traité ➤ possible recontamination après traitement - Administration des médicaments réalisée la plupart du temps par les propriétaires : observance douteuse (surtout pour le produit contrôle, où le protocole est parfois difficile à respecter à la lettre), certains chiens ont été baignés (ou ont nagé) après application de sélamectine en spot-on, etc. Tous les patients ne sont pas traités de façon identique Biais d'exécution

Type d'étude (qualité de la preuve)	Essai prospective contrôlée (B3)	
Randomisation	Essais contrôlés randomisés, non « en aveugle » (B1)	
Etude en aveugle	Adéquat	
Analyse en intention de traiter	Pas clair	
Qualité de l'inclusion des sujets à l'étude	Pas clair	
Nombre de chiens inclus dans l'étude	Bonne	
Nombre de chiens traités avec une avermectine	227 (dont 114 cas de gale de l'oreille)	
Traitement (principe actif, dose, fréquence)	114 Groupe traité : Sélamectine (spot-on, 6-12 mg/kg) 2x/30j; d'intervalle	
Durée du traitement	Groupe témoin : Contrôle positif (molécule non précisée) 30 jours	
Durée du suivi (après arrêt du traitement)	30 jours	
Evaluation de l'efficacité thérapeutique	A J14, J30 et J60 : - Evaluation clinique - Evaluation parasitaire: méthode non précisée - Guérison parasitaire chez 100% des cas à J60.	

Résultats

	J7	J14	J21
Contrôle négatif (Solution saline)	0/10 (0%)	0/10 (0%)	0/10 (0%)
Contrôle positif (Ivermectine 600 µg/kg)	5/10 (50%)	7/10 (70%)	8/10 (80%)
Doramectine 900 µg/kg	12/15 (80%)	15/15 (100%)	-
Doramectine 600 µg/kg	15/20 (75%)	17/20 (85%)	20/20 (100%)
Doramectine 300 µg/kg	9/15 (60%)	11/15 (73%)	13/15 (87%)

Efficacité thérapeutique 7 jours après l'injection (J7), 14 jours (J14) et 21 jours (J21)

Effets secondaires

Non précisé

Commentaires

- Article en chinois (toutes les informations ne sont pas claires)
- L'efficacité de la doramectine semble être dose dépendante

Non précisés

Compte rendu de conférence (uniquement résumé)

Annexe 17: Straelensiose canine - analyse critique des études portant sur l'administration d'au moins une avermectine [43] [91] [107] [166] [183].

		Ramirez et al, 2009 [166]	Degorce-rubiales et al, 2008 [43]
Type d'étude (qualité de la preuve)	Etude rétrospective (D4)		Série de cas (D4)
Randomisation/Aveugle/Intention de traiter	N.A		N.A
Qualité de l'inclusion des sujets à l'étude	Bonne		Bonne
Nombre de chiens inclus dans l'étude	19		20
Nombre de chiens traités avec une avermectine	8		5
Traitement (principe actif, dose, fréquence)	[4 cas] Aucun traitement [7 cas] Ivermectine injection sous-cutanée (dose non précisée), deux à trois fois, tous les 10-15 jours + antibiotique + fipronil (dans 3 cas). [1 cas] Sélamectine + fipronil spray + antibiotiques		[2 cas] Sélamectine (spot-on, dose inconnues) : 3x/15j d'intervalle [3 cas] Ivermectine (200 µg/kg) : injection sous-cutanée, 2x/30j d'intervalle [Autres] Aucun traitement ou : fipronil spray, amitraz, lindane
Durée du traitement	Variable		Variable
Durée du suivi (après arrêt du traitement)	Non précisé		Non précisé
Evaluation de l'efficacité thérapeutique	Evaluation clinique		A J30 et J60 : - Evaluation clinique : score lésionnel (érythème et croûtes) + comptage des papules et pustules par cm ² de peau - Evaluation parasitaire : raclages cutanés incisionnels et biopsies cutanées
Résultats	- Ivermectine (+antibiotiques +/- fipronil) : 5/7 (71,4 %) des cas montrent une guérison complète ou partielle des signes cliniques. Les meilleurs résultats sont obtenus quand association de l'ivermectine avec le fipronil : guérison clinique des 3 cas. - Sélamectine : inefficace (chiot de 3 mois, euthanasie après 1 mois) - Une rémission spontanée a été observée chez 3 chiens sur 19.		- Aucun traitement : durée d'évolution spontanée de 5 à 9 mois - Sélamectine : durée d'évolution de la dermatose de 7 mois - Ivermectine : durée d'évolution de la dermatose de 5 à 9 mois ⇒ Les traitements à base d'ivermectine ont peu d'influence sur l'évolution clinique de la dermatose
Effets secondaires	Non précisé		Non précisé
Commentaires	- Anamnèse/comémoratifs et suivi imprécis (obtenus par conversation téléphonique avec les vétérinaires) - Le suivi des animaux est trop partiel (nombreux cas perdus de vue, délai non précisé entre les premiers signes cliniques et la date d'évaluation finale). - Les femelles sont surreprésentées (13/19 cas) - Le cycle sexuel des femelles (chaleurs, gestation) a induit dans certains cas une recrudescence des signes cliniques.		- Amitraz : guérison clinique en 2 mois. Lindane : partiellement efficace. Fipronil spray : sans effets après un mois de traitement - Tous les cas vivent dans le sud de la France, en milieu rural - La parasitose guérit lentement sans traitement en 5 à 9 mois

	Seixas et al, 2006 [183]	Hubert et al, 2001 [91]	Le Net et al, 2002 [107]
Type d'étude (qualité de la preuve)	Cas clinique (D4)	Série de cas (D4)	Etude rétrospective (D4)
Randomisation/Aveugle/Intention de traiter	N.A	N.A	N.A
Qualité de l'inclusion des sujets à l'étude	Bonne	Bonne	Bonne
Nombre de chiens inclus dans l'étude	1	3	12
Nombre de chiens traités avec une avermectine	1	3	9
Traitement (principe actif, dose, fréquence)	<ul style="list-style-type: none"> - Ivermectine (injection sous-cutanée) : 5x/1 semaine d'intervalle (1 dose à 1000 µg/kg puis 4 doses à 500 µg/kg) + amoxicilline/ acide clavulanique: 22 mg/kg PO BID pour 2 semaines 5 semaines 	<ul style="list-style-type: none"> - Ivermectine (400 µg/kg) : injection sous-cutanée, 2x/10j d'intervalle puis - Fipronil spray : 2 pulvérisation/kg, 2x/30j d'intervalle 2,5 mois 12 mois 	<ul style="list-style-type: none"> [9 cas] Avermectine (molécule, posologie, fréquence inconnues) [3 cas] Aucun traitement
Durée du traitement			Non précisé
Durée du suivi (après arrêt du traitement)	Aucun (euthanasie)		Non précisé
Evaluation de l'efficacité thérapeutique	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluation clinique - Evaluation parasitaire : histopathologie - Pas d'amélioration clinique : papules et crottes toujours présentes, chien toujours prurigineux. - Amélioration parasitaire : l'analyse histologique à un mois montre que les follicules ne sont plus dilatés et ne renferment plus d'acarien 	<ul style="list-style-type: none"> - A 3 mois, aucune transformation lésionnelle n'est remarquée - A 12 mois, l'ensemble des lésions a disparu dans les 3 cas <p>La guérison est observée avec une résorption lente des parasites au sein des lésions (de 6 à 12 mois).</p>	<ul style="list-style-type: none"> Non précisé Non précisé Evaluation clinique Réduction significative du nombre de nodules cutanés
Résultats			
Effets secondaires	<ul style="list-style-type: none"> ⇒ résolution de l'acariose ? 	Non précisé	Non précisé
Commentaires	<ul style="list-style-type: none"> Durée du traitement antibiotique trop courte ⇒ peut expliquer l'échec thérapeutique 	<ul style="list-style-type: none"> - La guérison semble acquise entre six mois et un an d'évolution dans les 3 cas : aucune amélioration significative et rapide - Les acaricides systémiques (Ivermectine) ou topiques (fipronil) ont peut-être facilité la lyse plus précoce du parasite 	<ul style="list-style-type: none"> - Guérison spontanée de la dermatose chez 3 cas non traités. - L'étude ne précise pas si l'utilisation d'ivermectine a permis une réduction de la durée d'évolution naturelle de l'acariose.
		⇒ Echec relatif du traitement	

Annexe 18: Infestation à *Pneumonyssoides caninum* - administration de sélamectine en spot on: analyse critique des études [3] [9] [77] [208].

		Wills et al, 2008 [208]	Bergeaud, 2001 [9]
Type d'étude (qualité de la preuve)	Anchorri et al, 2002 [3]	Série de cas (D4)	Cas clinique (D4)
Randomisation/Aveugle/Intention de traiter		N.A	N.A
Qualité de l'inclusion des sujets à l'étude		Bonne	Bonne
Nombre de chiens inclus dans l'étude		1	1
Nombre de chiens traités avec une avermectine		1	1
Traitement (principe actif, dose, fréquence)		Sélamectine (spot-on, 5.45 mg/kg) : 3x / 15j d'intervalle + Actifed® : un comprimé BID	Sélamectine (spot-on, 120 mg) : 3 application/ 1 mois d'intervalle
Durée du traitement		4 semaines	3 mois
Durée du suivi (après arrêt du traitement)		Aucun	Aucun
Evaluation de l'efficacité thérapeutique		Evaluation clinique et parasitaire (rhinoscopie rétrograde + lavage broncho-alvéolaire)	Evaluation clinique
Résultats		Pas d'amélioration clinique ni lésionnelle (parasites encore présents 1 mois après début du traitement)	Guérison clinique dans les jours qui suivent la 1ere administration
Effets secondaires		Non précisé	Non précisé
Commentaires		- Faible dose de sélamectine (5,45 mg/kg) : pourrait expliquer son manque d'efficacité dans ce cas clinique - Le même chien a par la suite été traité avec succès en utilisant de la milbémycine oxime à 0.5-1,0 mg/kg (3x/15j d'intervalle) - Guérison complète nécessite parfois un court traitement anti-inflammatoire en plus de l'acaricide (cas du 2° chien de cette étude) - Récurrence avant 2° application : nécessité de raccourcir l'intervalle entre les applications ?	- Le chien (Pointer de 14 mois) a été traité dans le passé avec des antibiotiques et des corticoïdes, sans succès. - Dose de sélamectine inconnue
Gunnarsson et al, 2004 [77]			
Type d'étude (qualité de la preuve)		Essai contrôlé non « en aveugle » (B3)	
Randomisation		Inadéquat	
Etude en aveugle		Inadéquat	
Analyse en intention de traiter		Pas clair	
Qualité de l'inclusion des sujets à l'étude		Plutôt bonne	
Nombre de chiens inclus dans l'étude		12	
Nombre de chiens traités avec une avermectine		6	
Traitement (principe actif, dose, fréquence)		Groupe traité (n=6): Sélamectine (spot-on), 3x/14j d'intervalle <ul style="list-style-type: none"> • 24 mg/kg pour 4 chiens • 6 mg/kg pour 2 chiens Groupe contrôle (n=6) : aucun traitement	
Durée du traitement		4 semaines	
Durée du suivi (après arrêt du traitement)		1 semaine : euthanasie pour nécropsie 5-7 jours après la dernière application de sélamectine	
Evaluation de l'efficacité thérapeutique		Evaluation clinique et évaluation parasitaire (histopathologie, nécropsie)	
Résultats		- Chez tous les chiens, pas de signes cliniques compatibles avec une infestation à <i>Pneumonyssoides caninum</i> , ni de lésions macroscopiques.	
Effets secondaires		- En post-mortem, aucun acarien n'est retrouvé chez les animaux traités, alors que plusieurs acariens (4 à 23 selon l'animal) sont retrouvés dans le sinus/cavité nasale de 5/6 chiens non traités. La différence entre les deux groupes est significative (p=0.015) Sélamectine 24 mg/kg : 2 cas sur 4 ont développés une alopecie modérée au site d'application.	

Commentaires

- Infection expérimentale : ne reflète pas les conditions réelles
 - Petite taille des échantillons : affecte la puissance de l'étude et la représentativité de l'étude sur la population générale
- } Biais de sélection
- Tous les sujets sont des chiots de 4 mois d'âge : non représentatif de la population généralement touchée
 - Attribution des chiens aux groupes au fur et à mesure des inoculations, cad dans une période de 8 semaines (et pas le même jour).
 - Pas de description des groupes une fois constitués (sexe, jour d'inoculation, jour d'euthanasie/nécropsie)
 - Viabilité du protocole expérimental discutable (pas de lésion macroscopique dans le groupe témoin, aucun acarien retrouvé dans un chien non traité)

Annexe 19: Infestation à *Pneumonyssoides caninum* - injection(s) sous-cutanée(s) d'ivermectine: analyse critique des études [17] [19] [131].

	Brandt, 1988 [17]	Mundell et al, 1990 [131]	Bredal, 1998 [19]
Type d'étude (qualité de la preuve)	Série de cas (D4)	Cas clinique (D4)	Etude rétrospective (D1)
Randomisation/Aveugle/Intention de traiter	N.A	N.A	N.A
Qualité de l'inclusion des sujets à l'étude	Plutôt bonne	Bonne	Mauvaise (seuls 1,8 % des cas ont été correctement diagnostiqués)
Nombre de chiens inclus dans l'étude	4	1	2392
Nombre de chiens traités avec une ivermectine	4	1	1867
Traitement (principe actif, dose, fréquence)	Ivermectine (200µg/kg) : une injection sous-cutanée	Ivermectine (200 mg/kg) : injection sous-cutanée, 2x / 3 semaines d'intervalle	Ivermectine Concentration : 100, 200, 300 ou 400 µg/kg Nombre d'injections : 1, 2 ou 3 Intervalle entre injections : 7, 10-14 ou 21 jours La posologie la plus fréquemment utilisée est 200 µg/kg, deux injections à 10-14 jours d'intervalle (37 % des cas)
Durée du traitement	Une seule injection (1 jour)	3 semaines	Variable
Durée du suivi (après arrêt du traitement)	12 mois	2 ans	Non précisé
Evaluation de l'efficacité thérapeutique	Evaluation clinique	Evaluation clinique et évaluation parasitaire (rhinoscopie)	Evaluation clinique
Résultats	Amélioration clinique rapide (3 jours), sans récurrence de l'infestation pendant les 12 mois après le traitement	- Amélioration clinique rapide (6 jours) après la première injection d'ivermectine - 5 semaines après la 2 ^e injection, la rhinoscopie de contrôle ne montre aucune anomalie	97 % des vétérinaires sont satisfaits par l'effet du traitement employé
Effets secondaires	Non précisé	Dépression et vomissements rétrocédant vite et sans gravité	4 cas (0,2 % des cas traités à l'ivermectine) : léthargie et inappétence durant 2 à 10 jours, s'améliorant sans traitement.
Commentaires	Un seul chien présentait des signes cliniques compatibles avec une infestation à <i>Pneumonyssoides caninum</i>	Amélioration clinique marquée dès la 1 ^{ere} injection, mais une 2 ^e injection a été réalisée (cycle du parasite inconnu)	Un suivi complet n'a pas systématiquement été réalisé Il est difficile de savoir si la satisfaction des vétérinaires reflète vraiment l'efficacité thérapeutique du traitement

REFERENCES

- [1] Albanese F, Leone F, Ghibaud G. The therapeutic effect of selamectin and ivermectin regimens in canine sarcoptic mange. *Veterinary Dermatology*. 2004. Volume 15(0) : p 34
- [2] Amann RP. Weaknesses in reports of « fertility » for horses and other species. *Theriogenology*. 2005. Volume 63(3): p 698-715
- [3] Anchiéri A, Chauve CM, Reynaud MC et al. Rhinite à *Pneumonyssoides caninum* chez un chien. *Pratique Médicale and Chirurgicale de l'Animal de Compagnie*. 2002. Volume 37(5): p 421-426
- [4] Ard JW. Successful treatment of generalized demodicosis. *Modern Veterinary Practice*. 1975. Volume 56(7): p 482
- [5] Arena JP, Liu KK, Paresse PS et al. The mechanism of action of avermectins in *Caenorhabditis elegans*: correlation between activation of glutamate-sensitive chloride current, membrane binding, and biological activity. *Journal of Parasitology*. 1995. Volume 81(2): p 286-294
- [6] Baker KP. Observations on the epidemiology, diagnosis and treatment of demodicosis in dogs. *Veterinary Record*. 1970. Volume 86(4): p 90-91
- [7] Basáñez MG, Pion SD, Boakes E et al. Effect of single-dose ivermectin on *Onchocerca volvulus*: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2008. Volume 8(5): p 310-322
- [8] Bensignor E. Comparaison de trois techniques diagnostiques de démodécie à *Demodex canis* chez le chien. *Pratique Médicale et Chirurgicale de l'Animal de Compagnie*. 2003. Volume 38: p 167-171
- [9] Bergeaud P. Deux cas rares de rhinite parasitaire. *Action Vétérinaire*. 2001. 1568: p 13-15
- [10] Bergvall KE. Clinical efficacy of milbemycin oxime in the treatment of canine scabies: a study of 56 cases. *Veterinary Dermatology*. 1998. Volume 9(4): p 231-233
- [11] Beugnet F. La démodécie canine. *Action Vétérinaire*. 1997. Volume 1400: p 16-26
- [12] Bishop BF, Bruce CI, Evans NA et al. Selamectin: a novel broad-spectrum endectocide for dogs and cats. *Veterinary Parasitology*. 2000. Volume 91(3-4): p 163-176
- [13] Bissonnette S, Paradis M, Daneau I et al. The ABCB1-1Delta mutation is not responsible for subchronic neurotoxicity seen in dogs of non-collie breeds following macrocyclic lactone treatment for generalized demodicosis. *Veterinary Dermatology*. 2008. Volume 20(1): p 60-66
- [14] Bordeau W. Atlas des parasites cutanés du chien et du chat. *Editions Med'com, Paris*. 2000. 134 p.
- [15] Bourdeau P. Les gales et pseudo-gales des carnivores domestiques. *L'action vétérinaire*. 2000. Volume 1519: p 14-20
- [16] Boy MG, Six RH, Thomas CA et al. Efficacy and safety of selamectin against fleas and heartworms in dogs and cats presented as veterinary patients in North America. *Veterinary Parasitology*. 2000. Volume 91(3-4): p 233-250
- [17] Brandt RW. *Pneumonyssus caninum* (nasal mite) in four golden retrievers. *Canadian Veterinary Journal*. 1988. Volume 29(9): p 741
- [18] Bredal W. Use of milbemycin oxime in the treatment of dogs with nasal mite (*Pneumonyssoides caninum*) infection. *Journal of Small Animal Practice*. 1998. Volume 39(3): p 126-130
- [19] Bredal WP. An epidemiological survey of therapy and diagnostic procedures used by Norwegian small animal practitioners in cases of nasal mite (*Pneumonyssoides caninum*) infection in dogs. *Veterinary Research Communications*. 1998. Volume 22(6): p 389-399
- [20] Burrows AK. Generalised demodicosis in the dog: the unresponsive or recurrent case. *Australian Veterinary Journal*. 2000. Volume 78(4): p 244-246

- [21] Bussieras J, Chermette R. Quelques parasitoses canines exceptionnelles en France. I. Infestation par *Pneumonyssoides caninum*. *Pratique Médicale et Chirurgicale de l'Animal de Compagnie*. Volume 30(3): p 427-430
- [22] CAB Thesaurus 2010. Disponible sur <http://www.cabi.org/cabthesaurus/>. Accédé le 12 Janvier 2011
- [23] Cadiergues MC, Franc M. La démodécie canine. *Recueil de Médecine Vétérinaire*. 1995. Volume 171(6-7): p 383-389
- [24] Campbell A, Chapman M. Ivermectin. In *Handbook of poisoning in dogs and cats*. Blackwell Science. 2000: p 167-173
- [25] Campbell WC, Benz GW. Ivermectin: a review of efficacy and safety. 1984. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 1984. Volume 7(1): p 1-16
- [26] Carlotti DN, Bensignor E. La gale sarcoptique : étude rétrospective de 38 cas. *Pratique Médicale and Chirurgicale de l'Animal de Compagnie*. 1997. Volume 32(2) : p 117-127
- [27] Carlotti DN, Bourdeau P, Guaguere E et al. Therapy of generalised demodicosis with variable oral doses of milbemycin oxime in 88 dogs. *Advances in veterinary dermatology. Proceedings of the Third World Congress of Veterinary Dermatology, Edinburgh*. 1996.
- [28] Chabala JC, Mroziak H, Tolman RL et al. Ivermectin, a new broad-spectrum antiparasitic agent. *Journal of Medicinal Chemistry*. Volume 23(10): p 1134-1136
- [29] Chandler WL, Ruhe DS. *Pneumonyssus caninum* n. sp., a mite from the frontal sinus of the dog. *Journal of Parasitology*. 1940. Volume 26: p 59-67
- [30] Chansiripornchai P, Chansiripornchai N. Treatment of generalized demodicosis in a dog using oral ivermectin. *Indian Veterinary Journal*. 2008. Volume 85(3): p 315-316
- [31] Charach MG. Systemic therapy for generalized canine demodicosis. *Canadian Veterinary Journal*. 1995. Volume 36(11): p 721
- [32] Chesney CJ. Short form of *Demodex* species mite in the dog: occurrence and measurements. *Journal of Small Animal Practice*. 1999. Volume 40(2): p 58-61
- [33] Clark JN, Pulliam JD, Daurio CP. Safety study of a beef-based chewable tablet formulation of ivermectin and pyrantel pamoate in growing dogs, pups, and breeding adult dogs. *American Journal of Veterinary Research*. 1992. Volume 53(4): p 608-612
- [34] Cochrane Library. Disponible sur : <http://www.cochrane.org/cochrane-reviews>. Accédé le 12 Janvier 2011
- [35] Commission nationale de pharmacovigilance vétérinaire (CNPV). Etude des effets indésirables liés à l'utilisation chez les carnivores de médicaments contenant des principes actifs de la famille des avermectines destinés à d'autres espèces et leurs conditions d'apparition. *Rapport d'expertise de pharmacovigilance*. 2005
- [36] CONSolidated Standards Of Reporting Trials (CONSORT). Disponible sur : <http://www.consort-statement.org>. Accédé le 12 Janvier 2011
- [37] Courtney CH, Parker CF, McClure KE et al. Resistance of exotic and domestic lambs to experimental infection with *Haemonchus contortus*. *International Journal of Parasitology*. 1985. Volume 15(1): p 101-109
- [38] Curtis CF. Current trends in the treatment of *Sarcoptes*, *Cheyletiella* and *Otodectes* mite infestations in dogs and cats. *Veterinary Dermatology*. 2004. Volume 15(2): p 108-114
- [39] Das SS. Effect of a herbal compound for treatment of sarcoptic mange infestation on dogs. *Veterinary Parasitology*. 1996. Volume 63(3-4): p 303-306
- [40] Daurio CP, Cheung EN, Jeffcoat AR et al. Bioavailability of ivermectin administered orally to dogs. *Veterinary Research Communications*. 1992. Volume 16(2): p 125-130
- [41] Daurio CP, Gilman MR, Pulliam JD. Reproductive evaluation of male beagles and the safety of ivermectin. *American Journal of Veterinary Research*. 1987. Volume 48(12): p 1755-1760

- [42] De Jaham C, Henry CJ. Treatment of canine sarcoptic mange using milbemycin oxime. *Canadian Veterinary Journal*. 1995. Volume 36(1): p 42-43
- [43] Degorce-rubiales F, Poujade A, Connefroy D et al. Etude de 20 cas de Straelensiose canine : clinique, diagnostic et traitement. *Nouveau Praticien Vétérinaire*. 2008. Volume 8(supplément dermatologie) : p 32-38
- [44] Desch CE, Hillier A. *Demodex injai*: a new species of hair follicle mite (Acari: Demodecidae) from the domestic dog (Canidae). *Journal of Medical Entomology*. 2003. Volume 40(2): p 146-149
- [45] Dimri U, Singh SK, Sharma MC et al. Efficacy of doramectin against canine demodicosis. *Indian Veterinary Journal*. 2009. Volume 86 (11) : p 1127-1128
- [46] Drexler G, Sieghart W. Properties of a high affinity binding site for [3H]ivermectin B1a. *European Journal of Pharmacology*. 1984. Volume 99(4): p 269-277
- [47] Duclos DD, Jeffers JG, Shanley KJ. Prognosis for the treatment of adult onset demodicosis in dogs : 34 cases (1979-1990). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1994. Volume 204(4): p 616-619
- [48] Dupuy J, Derlon AL, Sutra JF et al. Pharmacokinetics of selamectin in dogs after topical application. *Veterinary Research Communications*. 2004. Volume 28(5): p 407-413
- [49] Egerton JR, Birnbaum J, Blair LS et al. 22, 23--dihydroivermectin B1, a new broad-spectrum antiparasitic agent. *The British Veterinary Journal*. 1980. Volume 136(1): p 88-97
- [50] Eraslan G, Kanbur M, Liman BC et al. Comparative pharmacokinetics of some injectable preparations containing ivermectin in dogs. *Food and Chemical Toxicology*. 2010. Volume 48(8-9) : p 2181-2185
- [51] European Medicine Agency (EMA). Committee for veterinary medical products – Stronghold. Disponible sur <http://www.ema.europa.eu>. Accédé le 8 Mai 2011
- [52] Euzéby J. Les dermatoses parasitaires d'origine zoonosique dans les environnements de l'homme. *Editions Médicales Internationales, Cachan*. 2003. 240 p.
- [53] Fassler PE, Tranquilli WJ, Paul AJ et al. Evaluation of the safety of ivermectin administered in a beef-based formulation to ivermectin-sensitive Collies. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1991. Volume 199(4): p 457-460
- [54] Fellowes RA, Maule AG, Marks NJ et al. Nematode neuropeptide modulation of the vagina vera of *Ascaris suum*: in vitro effects of PF1, PF2, PF4, AF3 and AF4. *Parasitology*. 2000. Volume 120(1): p 79-89
- [55] Fieschi M, Giorgi R, Gouvernet J, et al. Introduction à la lecture critique d'articles médicaux et scientifiques. *LERTIM. Université de la Méditerranée - Faculté de Médecine*. 2006
- [56] Figueiredo C, Viana JA, Curi PR. Clinical evaluation of the effect of vitamin E in the treatment of generalized canine demodicosis. In: *Ihrke, P.J., Mason, I.S., White, S.D., eds. Advances in Veterinary Dermatology. Pergamon Press, Oxford*. 1993. p 247–261
- [57] Fisher MA, Shanks DJ. A review of the off-label use of selamectin (Stronghold®/Revolution®) in dogs and cats. *Acta Veterinaria Scandinavica*. 2008. Volume 50(1) : 46
- [58] Fondati A, De Lucia M, Furiani N et al. Prevalence of *Demodex canis*-positive healthy dogs at trichoscopic examination. *Veterinary Dermatology*. 2009. Volume 21(2): p 146-151
- [59] Fondati A. Efficacy of daily oral ivermectin in the treatment of 10 cases of generalized demodicosis in adult dogs. *Veterinary Dermatology*. 1996. Volume 7(2): p 99-104

- [60] Font A. Straelensiosis in a dog in Spain. *Veterinary Dermatology*. 2007. Volume 18(1): p 67-68
- [61] Fourie LJ, Du Rand C, Heine J. Evaluation of the efficacy of an imidacloprid 10 %/moxidectin 2.5 % spot-on against *Sarcoptes scabieivar canis* on dogs. *Parasitology Research*. 2003. Volume 90(Suppl 3): p 135-136.
- [62] Fourie LJ, Heine J, Horak IG. The efficacy of an imidacloprid/moxidectin combination against naturally acquired *Sarcoptes scabiei* infestations on dogs. *Australian Veterinary Journal*. 2006. Volume 84(1-2): p 17-21
- [63] Friesen KJ, Suri R, Kaufman WR. Effects of the avermectin, MK-243, on ovarydevelopment and salivary gland degeneration in the ixodid tick, *Amblyomma hebraeum*. *Pesticide Biochemistry and Physiology*. 2003. Volume 76(3): p 82-90
- [64] Gabriel A, McKiernan B, Fettman M et al. Efficacy of ivermectin treatment and the effect of routine heartworm preventative on nasal mite infestation in dogs. *14th ECVIM-CA Congress*. 2004
- [65] Garfield RA, Reedy LM. The use of oral milbemycin oxime (Interceptor®) in the treatment of chronic generalized canine demodicosis. *Veterinary Dermatology*. 1992. Volume 3(6): p 231-235
- [66] Garlic NL. Canine pulmonary acariasis. *Canine Practice*. 1977. Volume 4 : p 42-47
- [67] Geyer J, Döring B, Godoy JR et al. Frequency of the nt230 (del4) MDR1 mutation in Collies and related dog breeds in Germany. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 2005. Volume 28(6): p 545-551
- [68] Gokbulut C, Karademir U, Boyacioglu M et al. Comparative plasma dispositions of ivermectin and doramectin following subcutaneous and oral administration in dogs. *Veterinary Parasitology*. 2006. Volume 135(3-4) : p 347-354
- [69] González Canga A, Sahagún Prieto AM, José Díez Liébana M et al. The pharmacokinetics and metabolism of ivermectin in domestic animal species. *The Veterinary Journal*. 2009. Volume 179(1) : p 25-37
- [70] Goudie AC, Evans NA, Gratton KA et al. Doramectin- a potent novel endectocide. *Veterinary Parasitology*. 1993. Volume 49(1): p 5-15
- [71] Griffin CE, Rosenkrantz, WS. Skin Disorders of the Shar-Pei. *Current Veterinary Therapy XI, W.B. Saunders Co*. 1992 : p 519-522
- [72] Guaguere E. Efficacy of daily oral ivermectin treatment in 38 dogs with generalized demodicosis: a study of relapse rates. In: *Kwochka, K.W., Willemse, T., Von Tscharner, C., (eds): Advances in Veterinary Dermatology. Oxford, Butterworth Heinemann*. 1998. p 453-454
- [73] Guaguere E. La démodécie canine : Stratégie thérapeutique. *Pratique Médicale et Chirurgicale de l'Animal de Compagnie*. 1995. Volume 30: p 295-307
- [74] Guaguère E. La démodécie du chien adulte : à propos de 22 cas. *Pratique Médicale et Chirurgicale de l'Animal de Compagnie*. 1991. Volume 26: p 411 -419
- [75] Guaguere E. Traitement de la démodécie généralisée du chien par l'ivermectine : a propos de 20 cas. *Pratique Médicale et Chirurgicale de l'Animal de Compagnie*. 1996. Volume 31: p 33-40
- [76] Guerra Y, Mencho JD, Edelmiro M et al. Eficacia terapeutica de la ivermectina por via subcutanea frente a la demodicosis canina generalizada humeda [Article en espagnol]. *Rev Salud Anim*. 2010. Volume 32 (2) : p 106-111.

- [77] Gunnarsson L, Zakrisson G, Christensson D et al. Efficacy of selamectin in the treatment of nasal mite (*Pneumonyssoides caninum*) infection in dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 2004. Volume 40(5): p 400-404
- [78] Gunnarsson LK, Zakrisson G, Egenvall A et al. Prevalence of *Pneumonyssoides caninum* infection in dogs in Sweden. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 2001. Volume 37(4): p 331-337
- [79] Gunnarsson L, Zakrisson G, Lilliehook I et al. Experimental infection of dogs with the nasal mite *Pneumonyssoides caninum*. *Veterinary Parasitology*. 1998. Volume 77(2-3): p 179-186
- [80] Hadrick MK, Bunch SE, Kornegay JN. Ivermectin toxicosis in two Australian shepherds. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1995. Volume 206(8): p 1147-1150
- [81] Hall JA, Keirstead N. Diagnostic dermatology. Demodicosis. *Canadian Veterinary Journal*. 2005. Volume 46(10): p 949-50, 95
- [82] Haynes RB, Wilczynski N, McKibbin KA et al. Developing optimal search strategies for detecting clinically sound studies in MEDLINE. *Journal of American Medical Informatics Association*. 1994. Volume 1(6): p 447-458
- [83] Healey MC, Gaafar SM. Immunodeficiency in canine demodectic mange. II. Skin reactions to phytohemagglutinin and concanavalin A. *Veterinary Parasitology*. 1977. Volume 3(2) : p 133-140
- [84] Hennessy DR, Alvinerie MR., Pharmacokinetics of the macrocyclic lactones: conventional wisdom and new paradigms. In : *Macrocyclic lactonein antiparasitic therapy - Edited by Vercruyse J and Rew RS*. CABI Publishing 2002.
- [85] Héripret D. Démodécie canine. *Dépêche Technique*. 1996. Volume 52 : 4p.
- [86] Hillier A, Desch CE. Large-bodied Demodex mite infestation in 4 dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2002. Volume 220(5): p 623-627
- [87] Holm BR. Efficacy of milbemycin oxime in the treatment of canine generalized demodicosis: a retrospective study of 99 dogs (1995-2000). *Veterinary Dermatology*. 2003. Volume 14(4): p 189-195
- [88] Hopper K, Aldrich J, Haskins SC. Ivermectin toxicity in 17 collies. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2002. Volume 16(1): p 89-94
- [89] Houston DM, Parent J, Matushek KJ. Ivermectin toxicosis in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1987. Volume 191(1): p 78-80
- [90] Hovda LR, Hooser SB. Toxicology of newer pesticides for use in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 2002. Volume 32(2): p 455-467
- [91] Hubert B, Pin D, Carlotti DN et al. Dermatite a *Straelensia cynotis* : à propos de trois cas. *Pratique Médicale et Chirurgicale de l'Animal de Compagnie*. 2001. Volume 36 : p 689-693
- [92] Hugnet C, Bentjen SA, Mealey KL. Frequency of the mutant MDR1 allele associated with multidrug sensitivity in a sample of collies from France. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 2004. Volume 27 (4) : p 227-229
- [93] International Veterinary Information Service (IVIS). Disponible sur <http://www.ivis.org>. Accédé le 12 Janvier 2011

- [94] Jeong HH, Jeong AY, Hoh WP et al. Efficacy of weekly 0.1 % amitraz dip with 4 % chlorhexidine shampoo on juvenile onset generalised pyodermatitis unresponsive to ivermectin therapy in Japanese Chin Dog. *Journal of Veterinary Clinics*. 2003. Volume 20: p 237-241
- [95] Johnstone IP. Doramectin as a treatment for canine and feline demodicosis. *Australian Veterinary Practitioner*. 2002. Volume 32(3): p 98-103
- [96] Kamboj DS, Singh KB, Avtar S et al. Studies on the therapeutic efficacy of amitraz, deltamethrin and ivermectin on canine demodicosis. *Indian Veterinary Journal*. 1993. Volume 70: p 61-64
- [97] Karakurum MC, Ural K, Cingi CC et al. Evaluation of ivermectin tablets in the treatment of generalized canine demodicosis. *Revue de médecine vétérinaire*. 2007. Volume 158(7): p 380-383
- [98] Kenny PJ, Vernau KM, Puschner B et al. Retinopathy associated with ivermectin toxicosis in two dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2008. Volume 233(2): p 279-284
- [99] Kinga G. Update on Canine Demodicosis. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 2006. Volume 36(1): p 229-241
- [100] Kojima K, Yamamoto K, Katae H et al. Bioavailability of oral ivermectin in dog. *Nippon Juigaku Zasshi*. 1987. Volume 49(5): p 899-900
- [101] Koutz FR. The internal phase of canine demodectic mange. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1973. Volume 131 : p 45-48
- [102] Kwochka KW. Demodicosis. In *Griffin (G.E) Kwochka (K.W), Mac Donald (J.M). Current Veterinary Dermatology. Mosby Year Book, St Louis*. 1993. p 72-84.
- [103] Laffort C. Straelensiose canine: étude rétrospective. *Point vétérinaire*. 2009. Volume 40(297) : p 12-13
- [104] Laffort C. Traitement comparatif de la démodécie généralisée. *Point Vétérinaire*. 2010. Volume 41 (302) : p 14-15
- [105] Lankas GR, Gordon LR. Ivermectin and Abamectin. Toxicology. In *W.C. Campbell (ed.). New York: Springer-Verlag*. 1989.
- [106] Larkin AD, Gaillard GE. Mites in cats ears, a source of cross antigenicity with house dust mites. Preliminary report. *Annals of Allergy*. 1981. Volume 46: p 301-303
- [107] Le Net JL, Fain A, George C et al. Straelensiosis in dogs: a newly described nodular dermatitis induced by *Straelensia cynotis*. *Veterinary Record*. 2002. Volume 150(7): p 205-209
- [108] Lemarié SL, Horohov DW. Evaluation of interleukin-2 production and interleukin-2 receptor expression in dogs with generalized demodicosis. *Veterinary Dermatology*. 1996. Volume 7(4) : p 213-219
- [109] Leonard T, Williams H, Delamere F. Cochrane skin group. *The Cochrane Library, Volume 4. Update Software, Oxford*. 2002
- [110] Leone F, Albanese F, Fileccia I. La gale notoédrique du chat: à propos de 22 cas. *Pratique Médicale et Chirurgicale de l'Animal de Compagnie*. 2003. 38(5): p 421-427
- [111] Leone F. Canine notoedric mange: a case report. *Veterinary Dermatology*. 2007. Volume 18(2): p 127-129
- [112] Little C. Medical treatment of otitis externa in the dog and cat. *In Practice*. 1996. Volume 18(2): p 66-71
- [113] Lo PK, Fink DW, Williams JB et al. Pharmacokinetic studies of ivermectin: effects of formulation. *Veterinary Research Communications*. 1985. Volume 9 : p 251-268
- [114] Losson B. Traitement insecticides et acaricides: progrès récents et mise au point sur la problématique des résistances. *Annales de Médecine Vétérinaire*. 1997. Volume 141: p 71-75

- [115] Lovell RA. Ivermectin and piperazine toxicoses in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 1990. Volume 20(2) : p 453-468
- [116] Lower KS, Medleau LM, Hnilica K et al. Evaluation of an enzyme-linked immunosorbant assay (ELISA) for the serological diagnosis of sarcoptic mange in dogs. *Veterinary Dermatology*. 2001. Volume 12(6) : p 315-320
- [117] Marignac G. Atlas des otites chez les carnivores domestiques. *Editions Med'com, Paris*. 2000. 118 p.
- [118] Mason, K.V. A new species of *Demodex* mite with *D. canis* causing canine demodicosis. In: *Proceedings of the Annual Members' Meeting of the American Academy of Veterinary Dermatology and the American College of Veterinary Dermatology*. San Diego, California. 1993. p 92
- [119] Mealey KL, Bentjen SA, Gay JM et al. Ivermectin sensitivity in collies is associated with a deletion mutation of the *mdr1* gene. *Pharmacogenetics*. 2001. Volume 11(8): p 727-733
- [120] Mealey KL, Munyard KA, Bentjen SA. Frequency of the mutant MDR1 allele associated with multidrug sensitivity in a sample of herding breed dogs living in Australia. *Veterinary Parasitology*. 2005. Volume 131(3-4): p 193-196
- [121] Medleau L, Ristic Z, McElveen DR. Daily ivermectin for treatment of generalized demodicosis in dogs. *Veterinary Dermatology*. 1996. Volume 7(4): p 209-212
- [122] Medleau L, Ristic Z, Paradis M et al. Efficacy of daily ivermectin therapy for generalised demodicosis in dogs - a comparison of two dosages. In: *Proceedings of the Association of American Veterinary Dermatologists/American College of Veterinary Dermatologists Annual Meeting, Santa Fe*. 1995 : p 50
- [123] Medleau L. Using ivermectin to treat parasitic dermatoses in small animals. *Veterinary Medicine*. 1994. Volume 89(8): p 770-774
- [124] Merola V, Khan S, Gwaltney-Brant S. Ivermectin toxicosis in dogs: a retrospective study. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 2009. Volume 45(3): p 106-111
- [125] Miller WH, de Jaham C, Scott DW et al. Treatment of canine scabies with milbemycin oxime. *Canadian Veterinary Journal*. 1996. Volume 37(4): p 219-221
- [126] Movassaghi AR, Mohri M. Nasal mite of dogs *Pneumonyssus (Pneumonyssoides) caninum* in Iran. *Veterinary Record*. 1998. Volume 142(20): p 551-552
- [127] Mueller RS. Treatment protocols for demodicosis: an evidence-based review. *Veterinary Dermatology*. 2004. Volume 15(2): p 75-89
- [128] Mueller RS, Bettenay SV. A proposed new therapeutic protocol for the treatment of canine mange with ivermectin. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 1999. Volume 35(1): p 77-80
- [129] Mueller RS, Bettenay SV. Efficacy of selamectin in the treatment of canine cheyletiellosis. *Veterinary Record*. 2002. Volume 151(25): p 773
- [130] Mueller RS, Hastie K, Bettenay SV. Daily oral ivermectin for the treatment of generalised demodicosis in 23 dogs. *Australian Veterinary Practitioner*. 1999. Volume 29, 132-136.
- [131] Mundell AC, Ihrke PJ. Ivermectin in the treatment of *Pneumonyssoides caninum*: a case report. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 1990. Volume 26(4) : p 393-396
- [132] Murayama N, Shibata K, Nagata M. Efficacy of weekly oral doramectin treatment in canine demodicosis. *Veterinary Record*. 2010. Volume 167(2): p 63-64
- [133] Murphy SA. Research methodology search filters: are they effective for locating research for evidence-based veterinary medicine in PubMed?. *Journal of the Medical Library Association*. 2003. Volume 91(4): p 484-489

- [134] Murphy SA. Searching for veterinary evidence : strategies and resources for locating clinical research. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 2007. Volume 37(3) : p 433-445
- [135] National Center for Biotechnology Information. National Library of Medicine. National Institutes of Health. Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. Accédé le 12 Janvier 2011
- [136] Nayak DC, Tripathy SB, Dey PC et al. Therapeutic efficacy of some homeopathic preparations against experimentally produced demodicosis in canines. *Indian Veterinary Journal*. 1998. Volume 75: p 342-344
- [137] Neff MW, Robertson KR, Wong AK et al. Breed distribution and history of canine mdr1-1, a pharmacogenetic mutation that marks the emergence of breeds from the collie lineage. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2004 : p 11725–11730
- [138] Negre A, Bensignor E, Guillot J. Evidence-based veterinary dermatology: a systematic review of interventions for *Malassezia* dermatitis in dogs. *Veterinary Dermatology*. 2009. Volume 20(1): p 1-12
- [139] Neuber AE. What is your diagnosis? Juvenile-onset generalised demodicosis. *Journal of Small Animal Practice*. 2004. Volume 45(11): p 575-576
- [140] Novotny MJ, Krautmann MJ, Ehrhart JC et al. Safety of selamectin in dogs. *Veterinary Parasitology*. 2000. Volume 91(3-4) : p 377-391
- [141] Nuttall T, Cole LK. Evidence-based veterinary dermatology: a systematic review of interventions for treatment of *Pseudomonas* otitis in dogs. *Veterinary Dermatology*. 2007. Volume 18(2): p 69-77
- [142] O'Malley KS. Oral use of ivermectin in the treatment and prophylaxis of generalized canine demodicosis. *Canine Practice*. 1994. Volume 19(5): p 23-29
- [143] Oh TH, Oh WS, Kim SR et al. Efficacy of selamectin in canine scabies and ear mite infestation in Korea. *Veterinary Dermatology*. 2004. Volume 15 : p 48
- [144] Olivry T, Mueller RS. Evidence-based veterinary dermatology: a systematic review of the pharmacotherapy of canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*. 2003. Volume 14(3): p 121-146
- [145] Omura S, Crump A. The life and times of ivermectin - a success story. *Nature reviews. Microbiology*. 2004. Volume 2(12): p 984-989
- [146] Opmeer RJ. How the Similia principle of homeopathy resolved an emergency. Case history of ivermectin poisoning in a Collie [Article en allemand]. *Tijdschr Diergeneeskd*. 1997. Volume 122(2) : p 36-39
- [147] Ordeix L, Bardagi M, Scarampella F et al. *Demodex injai* infestation and dorsal greasy skin and hair in eight wirehaired fox terrier dogs. *Veterinary Dermatology*. 2009. Volume 20(4): p 267-272
- [148] Paradis M, de Jaham C, Page N. Topical (pour-on) ivermectin in the treatment of canine scabies. *Canadian Veterinary Journal*. 1997. Volume 38(6): p 379-382
- [149] Paradis M, Laperriere E. Efficacy of daily Ivermectin treatment in a dog with Amitraz-resistant, generalized demodicosis. *Veterinary Dermatology*. 1992. Volume 3(2): p 85-88
- [150] Paradis M, Page N. Topical (pour-on) ivermectin in the treatment of chronic generalized demodicosis in dogs. *Veterinary Dermatology*. 1998. Volume 9(1): p 55-59
- [151] Paradis M, Villeneuve A. Efficacy of Ivermectin against *Cheyletiella yasguri* infestation in dogs. *Canadian Veterinary Journal*. 1988. Volume 29(8): p 633-635
- [152] Parlier C. Efficacité de la sélamectine dans le traitement de la cheylétiellose du chien en élevage. *Thèse Vétérinaire, Alfort*. 2005
- [153] Paterson TE, Halliwell RE, Fields PJ et al. Treatment of canine-generalized demodicosis: a blind, randomized clinical trial comparing the efficacy of Advocate (Bayer Animal Health) with ivermectin. *Veterinary Dermatology*. 2009. Volume 20(5-6): p 447-455

- [154] Paul A.J., Tranquilli W.J., Seward R.L., et coll. Clinical observations in collies given ivermectin orally. *American Journal of Veterinary Research*. 1987. Volume 48(4) : p 684-685
- [155] Paul AJ, Tranquilli WJ. Ivermectin. In *Current Veterinary Therapy. Small Animal Practice, 10th edition*. WB Saunders, Philadelphia. 1989 : p 140-142
- [156] Paul AJ, Hutchens DE, Firkins LD et al. Effects of dermal application of 10.0 % imidacloprid-0.08 % ivermectin in ivermectin-sensitive Collies. *American Journal of Veterinary Research*. 2004. Volume 65(3): p 277-278
- [157] Pfizer. *Efficacy of 6 mg/kg UK-. 124114 against Demodex canis on dogs. Study number 1062E-60-97-235*. 1999
- [158] Pillai UA, Millas WJ, Stukenbrok HA, et al. Distribution of [3H]-selamectin on dog skin following a single topical application. *Proceedings of the American Association of Veterinary Parasitologists, 44th meeting*. 1999
- [159] Pin D, Bensignor E, Carlotti DN, Cadiergues MC. Localised sarcoptic mange in dogs: a retrospective study of 10 cases. *Journal of Small Animal Practice*. 2006. Volume 47(10): p 611-614
- [160] Plumb DC. *Veterinary Drug Handbook, 4th edition*. Iowa State University Press, Ames. 2002: p 454-459
- [161] Portelli C. Les dermatozoonoses d'origine parasitaire: étude bibliographique. *Thèse de doctorat vétérinaire, Université Paul Sabatier, Toulouse*. 1999. 130 p.
- [162] Pony SS, Wang CC, Fritz LC. Studies on the mechanism of action of avermectin B1a: stimulation of release of gamma-aminobutyric acid from brain synaptosomes. *Journal of Neurochemistry*. 1980. Volume 34(2): p 351-358
- [163] Prapasarakul N, Arya N, Tarnrattana C et al. Treatment of canine demodicosis with the oral application of ivermectin. *Thai Journal of Veterinary Medicine*. 2001. Volume 31 (2) : p 21-26
- [164] Pulliam JD, Seward RL, Henry RT et al. 1985. *Investigating ivermectin toxicity in collies*. *Veterinary Medicine*. 1985. Volume 80: p 33-40
- [165] Rai TM, Yathiraj S. Clinical evaluation of ivermectin for treatment of scabies in canines. *Indian Veterinary Journal*. 1988. Volume 65: p 626-628
- [166] Ramírez GA, Altimira J, García B et al. Clinical, histopathological and epidemiological study of canine straelensiosis in the Iberian Peninsula (2003-2007). *Veterinary Dermatology*. 2009. Volume 20(1): p 35-41
- [167] Richard WB, Brinton MM, Edward EB et al. Avermectins, new family of potent anthelmintic agents: producing organism and fermentation. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1979. Volume 15(3): p 361-367
- [168] Ristic Z, Medleau L, Paradis M et al. Ivermectin for treatment of generalized demodicosis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1995. Volume 207(10): p 1308-1310
- [169] Roulet A, Puel O, Gesta S et al. MDR1-deficient genotype in Collie dogs hypersensitive to the P-glycoprotein substrate ivermectin. *European Journal of Pharmacology*. 2003. Volume 460(2-3): p 85-91

- [170] Sarasola P, Jernigan AD, Walker DK et al. Pharmacokinetics of selamectin following intravenous, oral and topical administration in cats and dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapy*. 2002. Volume 25: p 265-272
- [171] Saridomichelakis M, Koutinas A, Papadogiannakis E et al. Adult-onset demodicosis in two dogs due to *Demodex canis* and a short-tailed demodectic mite. *Journal of Small Animal Practice*. 1999. Volume 40(11): 529-532
- [172] Schaeffer JM, Haines HW. Avermectin binding in *Caenorhabditis elegans*. A two-state model for the avermectin binding site. *Biochemical Pharmacology*. 1989. Volume 38(14): p 2329-2338
- [173] Scheidt VJ, Medleau L, Seward RL et al. An evaluation of ivermectin in the treatment of sarcoptic mange in dogs. *American Journal of Veterinary Research*. 1984. Volume 45(6): p 1201-1202
- [174] Schmidt PL. Evidence-based veterinary medicine: evolution, revolution or packaging of veterinary practice?. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 2007. Volume 37(3): p 409-417
- [175] Schnabl B, Bettenay S, Glos N et al. Oral selamectin in the treatment of canine generalised demodicosis. *Veterinary Record*. 2010. Volume 166(23): p 710-714
- [176] Schneider T, Heidemann R, Epe C et al. Investigations into the efficacy of doramectin on reactivated somatic larvae of *Ancylostoma caninum* Ercolani 1859 (Ancylostomatidae) in pregnant bitches. *Zentralblatt für Veterinärmedizin. Reihe B. Journal of veterinary medicine. Series B*. 1994. Volume 41(9): p 603-607
- [177] Scott DW. Canine demodicosis. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 1979. Volume 9 : p 79-82
- [178] Scott DW, Miller WH, Griffin CE. Canine demodicosis. In : *Muller and Kirk's Small Animal Dermatology*. Philadelphia, W.B. Saunders. 2001 : p 457- 474
- [179] Scott DW, Miller WH, Griffin CE. Cheyletiellosis. In : *Muller and Kirk's Small Animal Dermatology*. Philadelphia, W.B. Saunders. 2001 : p 453-457
- [180] Scott DW, Schultz RD, Baker E. Further studies on the therapeutic and immunologic aspects of generalized demodectic mange in the dog. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 1976. Volume 12: p 203-213
- [181] Scott DW, Walton DK. Experiences with the use of amitraz and ivermectin for the treatment of generalized demodicosis in dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 1985. Volume 21: p 535-541
- [182] Seixas F, Travassos P, Pinto M et al. Straelensiosis in a dog in Portugal. *Veterinary Record*. 2003. Volume 153(5): p 156
- [183] Seixas F, Travassos PJ, Pinto ML et al. Dermatitis in a dog induced by *Straelensia cynotis*: a case report and review of the literature. *Veterinary Dermatology*. 2006. Volume 17(1): p 81-84
- [184] Shanks DJ, McTier TL, Behan S et al. The efficacy of selamectin in the treatment of naturally acquired infestations of *Sarcoptes scabiei* on dogs. *Veterinary Parasitology*. 2000. Volume 91(3-4): p 269-281
- [185] Shanks DJ, McTier TL, Rowan TG et al. The efficacy of selamectin in the treatment of naturally acquired aural infestations of *Otodectes cynotis* on dogs and cats. *Veterinary Parasitology*. 2000. Volume 91(3-4): p 283-290
- [186] Shaw SE, Foster AP. Treatment of canine adult-onset demodicosis. *Australian Veterinary Journal*. 2000. Volume 78(4): p 243-244

- [187] Shin SS. A case report of Cheyletiella infestation on a Whippet dog in Korea. *Korean Journal of Parasitology*. 1996. Volume 34(4): p 267-271
- [188] Shipstone M. Generalised demodicosis in dogs, clinical perspective. *Australian Veterinary Journal*. 2000. Volume 78(4) : p 240-242
- [189] Shoop WL, Mrozik H, Fisher MH. Structure and activity of avermectins and milbemycins in animal health. *Veterinary Parasitology*. 1995. Volume 59 (2) : p 139-156
- [190] Shoop WL, Ostlind DA, Rohrer SP. Avermectins and milbemycins against *Fasciola hepatica*: in vivo drug efficacy and in vitro receptor binding. *International Journal of Parasitology*. 1995. Volume 25(8): p 923-927
- [191] Six RH, Clemence RG, Thomas CA, et al. Efficacy and safety of selamectin against *Sarcoptes scabiei* on dogs and *Otodectes cynotis* on dogs and cats presented as veterinary patients. *Veterinary Parasitology*. 2000. Volume 91(3-4): p 291-309
- [192] Smith EK. How to detect common skin mites through skin scrapings. *Veterinary Medicine*. 1988. Volume 83: p 165-170
- [193] Smith RA, Stronski EJ, Beck BE et al. Death of a Rough Collie exposed to an ivermectin based paste. *Canadian Veterinary Journal*. 1990. Volume 31(3) : p 22
- [194] Steffan J, Favrot C, Mueller R. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of cyclosporin for the treatment of atopic dermatitis in dogs. *Veterinary Dermatology*. 2006. Volume 17(1): p 3-16
- [195] Tani K, Hayashiya S, Taura Y. Treatment of generalized canine demodicosis in 6 dogs with oral ivermectin. *Journal of the Japan Veterinary Medical Association*. 2000. Volume 53(2) : p 71-74
- [196] Tapp T, Muse R, Rosenkrantz WS. Efficacy of alternate day oral ivermectin in the treatment of generalized demodicosis. *Proceedings of the 14th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology and American College of Veterinary Dermatology, San Antonio*. 1998. p 25
- [197] Tarpataki N, Kadocsa E, Vörös K. New aspects of canine demodicosis and the possibility of treatment with selamectin. *Veterinary Dermatology*. 2004. Volume 15(0): p 49
- [198] Terada Y, Murayama N, Ikemura H et al. *Sarcoptes scabiei* var. *canis* refractory to ivermectin treatment in two dogs. *Veterinary Dermatology*. 2010. Volume 21(6): p 608-612
- [199] Tranquilli WJ, Paul AJ, Seward RL et al. Response to physostigmine administration in collie dogs exhibiting ivermectin toxicosis. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 1987. Volume 10(1) : p 96-100
- [200] Van Tellingen O. The importance of drug-transporting P-glycoproteins in toxicology. *Toxicology letters*. 2001. Volume 120(1-3): p 31-41
- [201] Varghese M, Jagadish S, Bhalerao DP. Treatment of scabies in canines with ivermectin. *Indian Journal of Animal Health*. 1994. Volume 33(1) : p 17-18
- [202] Veterinary Information Network, Inc. Disponible sur <http://www.vin.com>. Accédé le 12 Janvier 2011
- [203] Wagner R, Wendlberger U. Field efficacy of moxidectin in dogs and rabbits naturally infested with *Sarcoptes spp.*, *Demodex spp.* and *Psoroptes spp.* mites. *Veterinary Parasitology*. 2000. Volume 93(2): p 149-158
- [204] White ME. Consultant. Disponible sur <http://www.vet.cornell.edu/consultant/consult.asp>. Accédé le 12 Janvier 2011

- [205] White S, Rosychuck R, Fieseler K. Clinicopathological findings, sensitivity to house dust mites and efficacy of milbemycin oxime treatment of dogs with *Cheyletiella sp.* infestation. *Veterinary Dermatology*. 2001. Volume 12: p 13-18
- [206] Whitney GD. Treatment of *Pneumonyssoides caninum* infestation. *Modern Veterinary Practice*. 1973. Volume 54(7): p 44
- [207] Wicks SR, Kaye B, Weatherley AJ et al. Effect of formulation on the pharmacokinetics and efficacy of doramectin. *Veterinary Parasitology*. 1993. Volume 49 : p 17-26
- [208] Wills SJ, Arrese M, Torrance A, et al. Pneumonyssoides species infestation in two Pekingese dogs in the UK. *Journal of Small Animal Practice*. 2008. Volume 49(2): p 107-109
- [209] Xu XG, Xiao X, Li ZM et al. Diagnosis and therapy of canine *Otodectes* and the curative effects of doramectin on it [Article en chinois]. *Chinese journal of veterinary drug*. 2006. Volume 40(5) : p 55-57
- [210] Yas-Natan E, Shamir M, Kleinbart S et al. Doramectin toxicity in a collie. *Veterinary Record*. 2003. Volume 153(23) : p 718-720
- [211] Yathiraj S, Rai MT, Reddy NRJ. Treatment of demodicosis in canines with ivermectin. *Indian Veterinary Journal*. 1991. Volume 68: p 784-786
- [212] Yazwinski TA, Pote L, Tilley W et al. Efficacy of ivermectin against *Sarcoptes scabiei* and *Otodectes cynotis* infestations of dogs. *Veterinary Medicine, Small Animal Clinician*. 1981. Volume 76(12): p 1749-1751
- [213] Živičnjak T. A retrospective evaluation of efficiency in therapy for generalized canine demodicosis. *Veterinary Archives*. 2005. Volume 75(4): p 303-310

Toulouse, 2011

NOM : SEBBAG

Prénom : Lionel

TITRE : EFFICACITE DES AVERMECTINES CONTRE LES ACARIOSES DU CHIEN : REVUE SYSTEMATIQUE

RESUME : Les formulations à base d'ivermectine sont couramment utilisées en médecine vétérinaire. Cependant, dans la lutte contre les acarioses du chien, beaucoup de ces produits sont utilisés hors AMM.

A travers une analyse critique de la littérature scientifique vétérinaire, le but de cette thèse est d'accompagner le praticien dans une démarche scientifique fondée sur la preuve, et de fournir ainsi une synthèse raisonnée sur l'utilisation des avermectines contre les acariens du chien. Les acariens concernés par cette étude sont : *Demodex spp.*, *Sarcoptes scabiei*, *Cheyletiella spp.*, *Otodectes cynotis*, *Notoedres spp.*, *Straelensia cynotis* et *Pneumonyssoides caninum*.

MOTS-CLES : ACARIEN, CHIEN, TRAITEMENT, AVERMECTINE, IVERMECTINE, SELAMECTINE, DORAMECTINE, GALE, DEMODEX, SARCOPTES, CHEYLETIELLA, OTODECTES, NOTOEDRES, STRAELENSIA, PNEUMONYSSOIDES

ENGLISH TITLE: EFFICIENCY OF AVERMECTINS AGAINST MITES IN DOGS: A SYSTEMATIC REVIEW

ABSTRACT : Avermectins are commonly used in veterinary medicine. In the treatment of dog mites, however, they are often used « off-label ».

The aim of this study is to help the general practitioner to get the best available evidence on the use of avermectins against mites in dogs, through a critical evaluation of veterinary scientific literature. The mites concerned by this study are : *Demodex spp.*, *Sarcoptes scabiei*, *Cheyletiella spp.*, *Otodectes cynotis*, *Notoedres spp.*, *Straelensia cynotis* and *Pneumonyssoides caninum*.

KEY WORDS : MITE, DOG, TREATMENT, AVERMECTIN, IVERMECTIN, SELAMECTIN, DORAMECTIN, MANGE, SCABIES, DEMODEX, SARCOPTES, CHEYLETIELLA, OTODECTES, NOTOEDRES, STRAELENSIA, PNEUMONYSSOIDES