
INFLUENCE DU LECHAGE SUR LA PHARMACOCINETIQUE DE L'IVERMECTINE POUR-ON CHEZ LES BOVINS

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*présentée et soutenue publiquement en 2002
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

David, Didier, Joseph BRALET
Né, le 28 février 1973 à BESANCON (Doubs)

Directeur de thèse : M. le Docteur Alain BOUSQUET-MELOU

JURY

PRESIDENT :
M. Jean-Louis MONTASTRUC

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEUR :
M. Alain BOUSQUET-MELOU
M. Patrick VERWAERDE

Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de
TOULOUSE

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

Directeur par intérim	:	M.	G. BONNES
Directeurs honoraires.....	:	M.	R. FLORIO
		M.	R. LAUTIE
		M.	J. FERNEY
		M.	G. VAN HAVERBEKE
Professeurs honoraires.....	:	M.	A. BRIZARD
		M.	L. FALIU
		M.	C. LABIE
		M.	C. PAVAU
		M.	F. LESCURE
		M.	A. RICO
		M.	A. CAZIEUX
		Mme	V. BURGAT
		M.	D. GRIESS

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

- M. **CABANIE Paul**, *Histologie, Anatomie pathologique*
- M. **CHANTAL Jean**, *Pathologie infectieuse*
- M. **DARRE Roland**, *Productions animales*
- M. **DORCHIES Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
- M. **GUELFY Jean-François**, *Pathologie médicale des Equidés et Carnivores*

PROFESSEURS 1^{ère} CLASSE

- M. **AUTEFAGE André**, *Pathologie chirurgicale*
- M. **BODIN ROZAT DE MANDRES NEGRE Guy**, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*
- M. **BRAUN Jean-Pierre**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
- M. **DELVERDIER Maxence**, *Histologie, Anatomie pathologique*
- M. **EECKHOUTTE Michel**, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*
- 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. **MILON Alain**, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*
- M. **PETIT Claude**, *Pharmacie et Toxicologie*
- M. **REGNIER Alain**, *Physiopathologie oculaire*
- M. **SAUTET Jean**, *Anatomie*
- M. **TOUTAIN Pierre-Louis**, *Physiologie et Thérapeutique*

PROFESSEURS 2^e CLASSE

- Mme **BENARD Geneviève**, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*
- M. **BERTHELOT Xavier**, *Pathologie de la Reproduction*
- M. **CORPET Denis**, *Science de l'Aliment et Technologies dans les industries agro-alimentaires*
- M. **DUCOS DE LAHITTE Jacques**, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
- M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
- Mme **KOLF-CLAUW Martine**, *Pharmacie -Toxicologie*
- M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et Thérapeutique*
- M. **LIGNEREUX Yves**, *Anatomie*
- M. **PICAVET Dominique**, *Pathologie infectieuse*
- M. **SCHELCHER François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour*

PROFESSEUR ASSOCIE

- M. **HENROTEAUX Marc**, *Médecine des carnivores*
- M. **TAMZALI Youssef**, *Clinique équine*

PROFESSEURS CERTIFIES DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE

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

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

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

MAITRES DE CONFERENCES 1^{ère} CLASSE

- M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*
M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la Reproduction*
M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
Mme **BOUCRAUT-BARALON Corine**, *Pathologie infectieuse*
Mlle **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, Anatomie pathologique*
M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Physiologie et Thérapeutique*
Mme **BRET-BENNIS Lydie**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*
M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*
Mlle **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
M. **DUCOS Alain**, *Zootecnie*
M. **DOSSIN Olivier**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
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. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et Mathématiques*
M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **MESSUD-PETIT Frédérique**, *Pathologie infectieuse*
Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*
Mme **RAYMOND-LETRON Isabelle**, *Anatomie pathologique*
M. **SANS Pierre**, *Productions animales*
Mlle **TRUMEL Catherine**, *Pathologie médicale des Equidés et Carnivores*
M. **VALARCHER Jean-François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour*
M. **VERWAERDE Patrick**, *Anesthésie, Réanimation*

MAITRES DE CONFERENCES 2^e CLASSE

- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*
Mlle **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie*
Mlle **CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
Mme **COLLARD-MEYNAUD Patricia**, *Pathologie chirurgicale*
M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie du Bétail*
M. **GUERIN Jean-Luc**, *Productions animales*
Mlle **HAY Magali**, *Zootecnie*
M. **MARENDA Marc**, *Pathologie de la Reproduction*
M. **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants*

MAITRES DE CONFERENCES 2^e CLASSE

- M. **GRANDJEAN Christophe**, *Gestion de la santé en élevage des ruminants*

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

- Mme **MEYNADIER-TROEGELER Annabelle**, *Alimentation*
M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, Imagerie médicale*
M. **MONNEREAU Laurent**, *Anatomie, Embryologie*

Remerciements,

A notre président de thèse

Monsieur le Professeur Montastruc

Professeur des Universités

Praticien hospitalier

Pharmacologie médicale et clinique

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.

Hommage respectueux.

A notre jury de thèse

Monsieur le Docteur BOUSQUET-MELOU

Maître de conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Physiologie et thérapeutique

Qui a accepté de juger notre travail.

Sincères remerciements.

Monsieur le Docteur VERWAERDE

Maître de conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Anesthésie et réanimation

Qui a accepté de faire partie de notre jury de thèse.

Sincères remerciements.

A Claire
A ma famille
A mes amis

SOMMAIRE

Index des tableaux -----	p. 13
Index des figures -----	p. 15
Index des photographies-----	p. 17
Introduction -----	p. 19
PREMIERE PARTIE : LE LECHAGE CHEZ LES BOVINS -----	p. 21
1. Définition de l'activité de grooming -----	p. 23
1.1. Schémas comportementaux n'incluant pas le léchage -----	p. 23
1.1.1. Le grattage avec un sabot de derrière	p. 23
1.1.2. Le grattage avec les cornes	p. 23
1.1.3. Le secouement	p. 23
1.1.4. Le frappement d'une région du corps contre une autre	p. 24
1.1.5. Les frottements	p. 24
1.1.6. Le grattage du sol	p. 25
1.2. Schémas comportementaux incluant le léchage -----	p. 25
1.2.1. Le léchage individuel (ou self-grooming)	p. 25
1.2.2. Le grooming social (ou allogrooming ou toilettage social)	p. 25
2. Allogrooming -----	p. 26
2.1. Sollicitation du léchage -----	p. 26
2.1.1. Définition et description	p. 26
2.1.2. Choix du partenaire de léchage (Sambraus, 1969)	p. 26
2.1.3. Importance quantitative de la sollicitation (Sambraus, 1969)	p. 27
2.1.4. Rôle	p. 28
2.2. Quantification du léchage social -----	p. 28
2.2.1. Chez le veau	p. 28
2.2.2. Chez la vache	p. 30
2.3. Répartition des zones de léchage -----	p. 33
2.4. Facteurs environnementaux influençant l'allogrooming -----	p. 34
2.4.1. Chez le veau	p. 34
2.4.2. Chez la vache	p. 34

2.4.3. Conclusion	p. 37
2.4.3.1. Chez le veau	p. 37
2.4.3.2. Chez la vache	p. 37
2.5. Facteurs sociaux influençant l'allogrooming -----	p. 39
2.5.1. Chez le veau	p. 39
2.5.2. Chez la vache	p. 39
2.5.3. Conclusion	p. 42
2.5.3.1. Chez le veau	p. 42
2.5.3.2. Chez la vache	p. 42
2.6. Conclusions relatives à l'allogrooming -----	p. 44
3. Self-grooming -----	p. 45
3.1. Importance -----	p. 45
3.1.1. Durée	p. 45
3.1.2. Zones préférentielles de léchage	p. 45
3.2. Facteurs de variation -----	p. 46
3.2.1. Chez le veau	p. 46
3.2.2. Chez la vache	p. 47
3.3. Interprétation des résultats -----	p. 48
3.3.1. Chez le veau	p. 48
3.3.2. Chez la vache	p. 48
3.4. Conclusions relatives au self-grooming -----	p. 49
4. Conclusion : fonctions du léchage social -----	p. 49
DEUXIEME PARTIE : PHARMACOCINETIQUE DE L'IVERMECTINE -----	p. 51
1. Généralités sur l'ivermectine -----	p. 53
1.1. Historique et intérêts de l'ivermectine.....	p. 53
1.2. Mécanismes d'action.....	p. 54
2. Pharmacocinétique de l'ivermectine chez les bovins -----	p. 54
2.1. Précisions sur l'ivermectine -----	p. 54

2.2. Pharmacocinétiques de l'ivermectine chez les bovins -----	p. 54
2.2.1. Distribution.....	p. 55
2.2.2. Métabolisme hépatique.....	p. 55
2.2.3. Métabolisme dans les tissus adipeux.....	p. 56
2.2.4. Voies d'élimination.....	p. 57
2.3. Paramètres pharmacocinétiques de l'ivermectine chez les bovins -----	p. 57
2.4. Conclusion -----	p. 58
3. Problèmes causés par le rejet d'ivermectine dans l'environnement -----	p. 58
3.1. Milieu aquatique -----	p. 58
3.2. Milieu terrestre : cas de la prairie -----	p. 59
3.2.1. Conditions générales.....	p. 59
3.2.1.1. Estimation de la charge environnementale en ivermectine.....	p. 59
3.2.1.2. Estimation de l'impact de l'ivermectine sur les microorganismes du sol.....	p. 60
3.2.2. Effet des différentes formulations d'ivermectine sur la dégradation des bouses de vache.....	p. 61
3.2.2.1. Présentation de l'écosystème « bouse de vache ».....	p. 61
3.2.2.2. Effet de l'ivermectine sur les insectes.....	p. 61
3.2.2.3. Effet des différentes formulations d'ivermectine sur la dégradation des bouses de vache.....	p. 62
3.3. Apparition de résistances -----	p. 64
TROISIEME PARTIE : PARTIE EXPERIMENTALE -----	p. 65
1. Objectifs -----	p. 67
2. Matériel et méthode -----	p. 67
2.1. Le matériel -----	p. 67
2.1.1. Les animaux	p. 67
2.1.2. Hébergement, soins et alimentation des animaux	p. 68
2.1.2.1. Pendant la période d'acclimatation	p. 68
2.1.2.2. Pendant la première phase	p. 69
2.1.2.3. Pendant la seconde phase	p. 69
2.1.3. Le principe actif	p. 70
2.1.3.1. Voie percutanée	p. 70
2.1.3.2. Voie intraveineuse	p. 70

2.2. Le protocole expérimental	p. 70
2.2.1. Première phase	p. 70
2.2.2. Deuxième phase	p. 71
2.2.3. Recueil et traitement des échantillons de sang et de fèces	p. 71
2.3. Analyses	p. 71
2.3.1. Dosage de l'ivermectine	p. 71
2.3.2. Analyse pharmacocinétique	p. 72
2.3.3. Statistiques	p. 73
3. Résultats	p. 73
3.1. Plasma	p. 73
3.2. Fèces	p. 76
4. Discussion/Conclusion	p. 79
AGREMENTS ADMINISTRATIF ET SCIENTIFIQUE.....	p. 83
PHOTOGRAPHIES.....	p. 85
ANNEXES.....	p. 99
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	p. 101

TABLEAUX

Tableau 1 : Distribution des résidus (en ppb) dans différents organes après injection par voie sous-cutanée d'ivermectine à des veaux mâles à la dose de 300 µg/kg, d'après Chiu et Lu (1989).....	p. 55
Tableau 2 : Résidus radioactifs totaux (en ppb) et 22,23- ³ H-ivermectine présents dans le foie de veaux mâles ayant reçu une injection sous-cutanée de 300 µg/kg d'ivermectine tritiée, d'après Chiu et Lu (1989).....	p. 56
Tableau 3 : Résidus radioactifs totaux (en ppb) et 22,23- ³ H-ivermectine présents dans les tissus adipeux de veaux mâles ayant reçu une injection sous-cutanée de 300 µg/kg d'ivermectine tritiée, d'après Chiu et Lu (1989).....	p. 56
Tableau 4 : Profils d'excrétion et composition des résidus radioactifs dans les matières fécales de bovins traités avec de l'ivermectine marquée par un radio-isotope (ivermectine tritiée), d'après Halley et al. (1989).....	p. 57
Tableau 5 : Paramètres pharmacocinétiques de l'ivermectine après administration IV de 200 µg/kg d'ivermectine à des bovins, d'après Wilkinson <i>et al.</i> (1985).....	p. 57
Tableau 6 : Relevé des poids des 12 bovins participant à l'expérience au 17/09/1998....	p. 68
Tableau 7 : Paramètres pharmacocinétiques (moyenne ± SD) de l'ivermectine suite à l'administration de 200 et 500 µg/kg d'ivermectine aux 6 bovins jumeaux monozygotes « lécheurs » et à leur 6 jumeaux « non-lécheurs ».....	p. 75

FIGURES

- Fig. 1 : Exemples de postures de la tête (Schloeth, 1961)..... p. 27
- Fig. 2 : Temps médian passé par des vaches laitières à lécher leur veau durant les six premières heures post-partum (Edwards et Broom, 1982)..... p. 30
- Fig. 3 : Histogramme montrant la distribution du grooming social pendant la période diurne chez des vaches appartenant à deux troupeaux constitués d'animaux jumeaux monozygotes au Centre de Recherche Agricole de Ruakura (Wood, 1977)..... p. 31
- Fig. 4 : Fréquence avec laquelle les différentes régions du corps sont léchées lors du toilettage social (Sambraus, 1969)..... p. 33
- Fig. 5 : Distribution des actes de léchage au cours de la journée lorsque les bovins sont en permanence au pâturage, sans distribution de concentré en complément (Sambraus, 1969)..... p. 35
- Fig. 6 : Distribution des actes de léchage au cours de la journée lorsque les bovins sont logés en stabulation libre et reçoivent du fourrage deux fois par jour (Sambraus, 1969). p. 35
- Fig. 7 : Distribution des actes de léchage au cours de la journée avec des périodes limitées de sortie au pâturage (Sambraus, 1969)..... p. 36
- Fig. 8 : Associations de léchage entre 29 vaches sur une période de 3 ans (Reinhardt et Reinhardt, 1981)..... p. 40
- Fig. 9 : Exemple de distribution du léchage social chez une vache pendant un an (Reinhardt et Reinhardt, 1981)..... p. 40
- Fig. 10 : Section d'un sociogramme : structure cohésive entre et dans six familles en 1977 (Reinhardt et Reinhardt, 1981)..... p. 44
- Fig. 11 : Développement précoce de la fréquence des occurrences de quelques activités chez des veaux confinés dans des cases individuelles (Kerr et Wood-Gush, 1987)..... p. 46
- Fig. 12 : Développement précoce de la fréquence des occurrences de quelques activités chez des veaux au pâturage (Kerr et Wood-Gush, 1987)..... p. 47
- Fig. 13 : Schéma représentant la disposition des bovins lors de la phase pour-on..... p. 69
- Fig. 14 : Profil des concentrations plasmatiques moyennes de l'ivermectine au cours du temps pendant 31 jours chez les 6 paires de bovins jumeaux monozygotes ayant reçu 200 µg/kg d'ivermectine par voie IV..... p. 73

Fig. 15 : Comparaison des concentrations plasmatiques d'ivermectine au cours du temps chez les 6 bovins jumeaux monozygotes « lécheurs » et « non-lécheurs » pendant un période de 56 jours suivant l'administration d'une dose unique d'ivermectine pour-on de 500 µg/kg de poids vif.

Fig. 15a : Echelle arithmétique..... p. 74

Fig. 15b : Echelle semi-logarithmique..... p. 74

Fig. 16 : Profils comparatifs de l'excrétion d'ivermectine (vitesse d'élimination) sous forme inchangée dans les fèces des 6 bovins « lécheurs » et des 6 bovins « non-lécheurs » pendant une durée de 28 jours, suite à une administration unique d'ivermectine pour-on à la dose de 500 µg/kg de poids vif..... p. 76

Fig. 17 : Profils comparatifs de l'excrétion d'ivermectine (quantités cumulées) sous forme inchangée dans les fèces des 6 bovins « lécheurs » et des 6 bovins « non-lécheurs » pendant une durée de 28 jours, suite à une administration unique d'ivermectine pour-on à la dose de 500 µg/kg de poids vif..... p. 77

Fig. 18 : Clairance fécale de l'ivermectine les 4^{ème}, 7^{ème} et 14^{ème} jours suivant l'administration IV d'ivermectine à la dose de 200 µg/kg de poids vif et l'administration pour-on d'ivermectine à la dose de 500 µg/kg de poids vif.

Fig. 18a : Moyenne ± SD chez les « non-lécheurs »..... p. 78

Fig. 18b : Moyenne ± SD chez les « lécheurs »..... p. 78

PHOTOGRAPHIES

Photo. 1 : Vache se frottant contre le pilier d'un bâtiment.....	p. 86
Photo. 2 : Self-grooming. Vache se léchant la commissure des lèvres.....	p. 86
Photo. 3 : Self-grooming. Vache se léchant le bras.....	p. 86
Photo. 4 : Self-grooming. Vache se léchant le garrot.....	p. 88
Photo. 5 : Self-grooming. Vache se léchant la croupe.....	p. 88
Photo. 6 : Self-grooming. Vache se léchant le thorax.....	p. 88
Photo. 7 : Self-grooming. La vache de droite vient d'interrompre le léchage de son partenaire pour se lécher le thorax.....	p. 90
Photo. 8 : Self-grooming. Vache se léchant le ventre.....	p. 90
Photo. 9 : Self-grooming. Vache se léchant un membre postérieur.....	p. 90
Photo. 10 : Allogrooming. Léchage de l'œil.....	p. 92
Photo. 11 : Allogrooming. Léchage de l'auge.....	p. 92
Photo. 12 : Allogrooming. Léchage de la portion supérieure distale du cou.....	p. 92
Photo. 13 : Allogrooming. Léchage de la croupe.....	p. 94
Photo. 14 : Allogrooming. Léchage de la vulve.....	p. 94
Photo. 15 : Succion de la mamelle.....	p. 94
Photo. 16 à 18 : Sollicitation du léchage. La vache de gauche approche celle de droite tout en observant une posture de sollicitation (photo. 16). Après avoir sollicité l'autre animal à plusieurs reprises (photo. 17), elle se fait chasser (photo. 18). La vache de droite, dominante, n'a aucune envie de lécher l'animal qui l'a sollicité.....	p. 96

Introduction

Aussi bien chez les animaux de rente que chez les animaux de compagnie, de nombreuses molécules antiparasitaires différentes, incluant les pyréthriinoïdes, les organophosphorés et plus récemment les endectocides (tels que l'ivermectine, la doramectine, l'éprinomectine et la moxidectine) sont administrées par voie topique pour intervenir dans différentes conditions de parasitisme.

Les formulations pour-on d'endectocides limitent les risques de blessure tant pour l'utilisateur que pour l'animal et sont particulièrement commodes pour les éleveurs qui peuvent appliquer le produit facilement eux-mêmes (Hennessy, 1997). Pour l'ensemble de ces raisons, les formulations pour-on ont largement concurrencé les formulations injectables dont elles sont l'équivalent thérapeutique dans les pratiques agricoles et sont utilisées en routine pour traiter des millions de bovins chaque année dans le monde.

L'ivermectine et les endectocides apparentés sont largement excrétés dans les fèces des animaux traités sous forme parentale et sous forme de métabolites, et ce quelle que soit la voie d'administration (Campbell, 1985 ; Chiu *et al.*, 1990). Les composés inchangés (donc actifs) présents dans les fèces pourraient être toxiques vis-à-vis d'organismes non visés, tels que les insectes coprophages qui constituent la faune impliquée dans la dégradation des bouses de vaches dans les pâtures (Wall et Strong, 1987). Le problème de l'impact environnemental des endectocides utilisés à grande échelle est débattu depuis presque 20 ans (Schmidt et Kunz, 1980 ; Schmidt, 1983 ; Wall et Strong, 1987 ; Mc Keand *et al.*, 1988 ; Ridsdill-Smith, 1988 ; Fincher, 1992, 1996 ; Barth et al., 1993 ; Strong, 1993 ; Sommer *et al.*, 1993), et il y a encore peu de signes de consensus étant donné que différentes études ont montré des résultats contradictoires avec des degrés variés d'écotoxicité (Strong et Wall, 1994). Les données contradictoires sont partiellement expliquées par le fait que différentes voies d'administration (sous-cutanée, topique, orale) ont conduit à différents profils d'excrétion (Herd *et al.*, 1996).

Dans ce contexte, il a été décidé d'étudier l'influence du comportement de léchage chez les bovins domestiques sur le devenir de l'ivermectine lors d'administration pour-on. Le léchage fait partie d'un comportement plus complexe décrit par les anglo-saxons sous le nom de grooming. Ce comportement de grooming (terme désignant le toilettage largement utilisé par les éthologistes) consiste principalement pour un animal à se lécher soi-même ou à lécher ses congénères. Il s'inscrit dans d'importantes fonctions d'hygiène du pelage, peut être stimulé par la présence d'ectoparasites, et représente également un facteur d'établissement et

de maintien de la cohésion de la structure sociale du troupeau (Simonsen, 1979 ; Sato *et al.*, 1991 ; Krohn, 1994).

L'expérimentation présente a été conçue pour tester l'hypothèse selon laquelle une fraction significative de l'ivermectine administrée par voie topique aux bovins est en réalité ingérée au cours du léchage.

PREMIERE PARTIE :
LE LECHAGE CHEZ LES BOVINS

Le léchage, acte fréquent chez les bovins, est inclus dans un contexte comportemental beaucoup plus vaste : le grooming.

1. Définition de l'activité de grooming

Le grooming est le terme anglo-saxon désignant le toilettage. C'est un comportement complexe composé de nombreux schémas comportementaux dont les fonctions sont plus ou moins connues.

L'observation deux ans durant d'un groupe de bovins (croisés Charolais/Jersiaise) en semi-liberté (parqués dans un pré de 3.5 hectares) composé d'un taureau et de 5 à 7 vaches accompagnées de leur veau a permis à Simonsen (1979) de répertorier huit schémas comportementaux :

1.1. Schémas comportementaux n'incluant pas le léchage

1.1.1. Le grattage avec un sabot de derrière

Il permet d'atteindre toutes les parties de la tête et du cou.
Il assure l'élimination des salissures et des ectoparasites tels que les tiques.

1.1.2. Le grattage avec les cornes

Il concerne plus particulièrement la région du garrot.
Il assure l'élimination des salissures et des ectoparasites tels que les tiques.

1.1.3. Le secouement

Il consiste en de rapides mouvements de balancement selon l'axe du corps.
Il concerne la tête seule ou le corps tout entier.
Il permet de faire fuir les nuées de mouches posées sur la tête et le tronc.

1.1.4. Le frappement d'une région du corps contre une autre

On distingue quatre types de mouvements distincts :

- Les balancements de la tête

L'animal jette la tête en arrière le long du poitrail ou au-dessus du garrot et du dos. Ces mouvements sont souvent accompagnés de l'étirement de la langue, celle-ci pouvant parfois caresser la ligne de dos.

- Les balancements de la queue

L'animal balance sa queue le long de ses flancs ou au-dessus de son dos, ceci de façon isolée ou accompagnée de mouvements de la tête. Il s'agit généralement de chasser les mouches posées sur le dos et les flancs.

- Les coups de pied arrière

Un ou plusieurs rapides coups de pied arrière sont dirigés contre le ventre.

- Les coups de pied avant

Un ou plusieurs rapides coups de pied avant sont dirigés contre le poitrail.

Les coups de pied sont donnés quand les animaux ressentent de vives douleurs au niveau du ventre, généralement dues à de petites mouches piqueuses : les stomoxes.

1.1.5. Les frottements

Les bovins se frottent la tête ou le cou contre différents supports tels que des branches, des buissons, des poteaux de clôture ou le sol (photo. 1). Dans ce dernier cas, c'est généralement à genoux qu'ils s'exécutent.

Les frottements peuvent également concerner le ventre. Pour cela, l'animal doit être partiellement levé et effectuer des mouvements d'avant en arrière.

L'ensemble de ces mouvements permet de lutter contre les démangeaisons.

1.1.6. Le grattage du sol

L'animal gratte le sol alternativement avec chacun des membres antérieurs tout en baissant la tête. Ce faisant, de la terre est projetée sur le poitrail, le dos, le garrot et le cou. La poussière qui imprègne alors le pelage calme les démangeaisons et limite les piqûres des insectes.

1.2. Schémas comportementaux incluant le léchage

1.2.1. Le léchage individuel (ou self-grooming)

C'est le fait que l'animal procède à son propre toilettage par léchage. Il concerne toutes les parties du corps à l'exception de la tête et de la portion proximale du cou (photos 2 à 9). Les bovins utilisent surtout leur langue pour nettoyer leur pelage car c'est un organe très efficace du fait de son revêtement rugueux et de la salive dont elle est enduite. Entrent également dans cette catégorie l'introduction de la langue dans les naseaux et les jeux de langue sans contact avec le corps.

1.2.2. Le grooming social (ou allogrooming ou toilettage social)

Il s'agit d'une activité de léchage à caractère social entre deux animaux, l'un étant le lécheur et l'autre le léché. Le léché peut changer de position pour favoriser le léchage d'autres zones de son pelage.

Si toutes les parties du corps peuvent être concernées (hormis les extrémités des membres), ce sont la tête et les portions ventrales et dorsales du cou qui sont le plus souvent léchées (photos 10 à 14). Il a été rapporté par d'autres auteurs que le dos et la croupe sont des zones fréquemment léchées (Sato *et al.*, 1991).

On peut également inclure dans ce schéma comportemental les frottements de la tête et du cou d'un animal contre un partenaire inactif, mais en règle générale (sauf précision), on considérera comme synonymes les termes allogrooming, grooming social et léchage social. La succion de la mamelle (photo 15), quant à elle, n'est pas à inclure dans ce comportement.

2. Allogrooming

2.1. Sollicitation du léchage social

Le léchage social peut être précédé de sollicitations ou non.

2.1.1. Définition et description

Sato *et al.* (1991) ont défini la sollicitation du léchage comme étant un comportement selon lequel un animal pose sa joue près de la bouche d'un autre animal ou donne de petits coups ou pousse le mufle ou la joue d'un partenaire à l'aide de son mufle juste avant d'être léché.

Selon le même auteur, la sollicitation du léchage social est le fait aussi bien des dominants que des dominés. Il a été observé que selon qu'un veau est dominant ou dominé, il sollicite le léchage dans respectivement 34.8 % et 31.3 % des séquences où il est léché, cela représentant respectivement 44.8 % et 36.5 % du temps total de léchage.

Ces valeurs ne sont pas significativement différentes.

On constate aussi que la majorité (environ 60 à 65 %) des séquences de léchage social n'est pas précédée de sollicitation (différence hautement significative). Ceci est partiellement compensé par le fait que les séquences de léchage sont plus durables lorsqu'il y a sollicitation. Cela s'explique par le fait que le receveur sollicite à nouveau son partenaire lorsque ce dernier interrompt le léchage.

2.1.2. Choix du partenaire de léchage (Sambraus, 1969)

Un bovin prend une posture de sollicitation (photo 16 et 17) tout en s'approchant de l'animal choisi comme partenaire. Si le bovin sollicité n'est pas coopératif, alors il chasse le demandeur (photo 18) ou s'esquive (parfois après quelques ripostes sans conséquences), selon qu'il est de rang hiérarchique supérieur ou inférieur.

Un dominant peut renforcer ses sollicitations en frappant du mufle la partie inférieure du cou de son partenaire. Si plusieurs de ces sollicitations forcées restent infructueuses, alors le dominant peut jouer des cornes. Si le dominé refuse toujours d'obtempérer, alors le dominant peut le chasser à coups de cornes.

Il existe une autre possibilité d'approche pour amener un animal récalcitrant à lécher. Elle est pratiquée aussi bien par les dominants que par les dominés. Pour ce faire, l'animal solliciteur commence lui-même à lécher le partenaire désiré, puis il prend la posture de sollicitation du léchage de façon répétée. Si le partenaire ne veut toujours pas coopérer, alors il le chasse ou se détourne, conformément à l'ordre hiérarchique. Il peut ainsi essayer jusqu'à six membres du troupeau à la suite.

La figure 1 montre différentes attitudes prises par les bovins simplement à l'aide de jeux de tête.

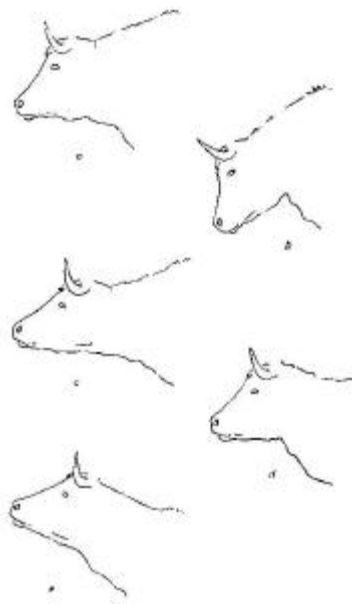


Fig. 1 : Exemples de postures de la tête :
a) Posture normale. b) Menace latérale. c) Posture d'approche.
d) Posture de fuite. e) Posture de flairage. (Schloeth, 1961).

2.1.3. Importance quantitative de la sollicitation (Sambraus, 1969)

Lors de l'étude effectuée par Sambraus (1969), les lécheurs ont commencé leur activité 173 fois après sollicitation par une autre vache et 143 fois de façon spontanée pour un total de 316 observations d'actes de léchage.

Le goût pour le léchage est très différent pour les membres d'un troupeau : certains lèchent très fréquemment et d'autres rarement (différence hautement significative). Mais en moyenne, la propension à lécher (léchage spontané) ou à être léché est à peu près identique.

Selon Sambraus (1969), l'initiative du léchage chez la vache est plus souvent le fait des dominants que des dominés (163 actes de léchage contre 85 actes ; différence hautement significative). Cependant, cette comparaison ne prend pas en compte le ratio dominants/dominés. Par ailleurs, Sato *et al.* (1991) ont montré que le critère dominant ou dominé n'a pas d'influence sur l'initiative du léchage chez le veau.

2.1.4. Rôle

L'efficacité de la sollicitation du léchage social suggère que le receveur en tire un bénéfice avec, en premier lieu une fonction de nettoyage des zones qui lui sont inaccessibles, et en deuxième lieu un effet calmant (Sambraus, 1969 ; Scheurman, 1975).

L'ensemble de ces conclusions permet d'affirmer l'importance de la sollicitation en ce qui concerne le léchage social.

2.2. Quantification du léchage social

La durée du léchage est le premier élément qui a attiré l'attention des chercheurs sur l'importance de ce comportement chez les bovins. Différentes études ont été réalisées aussi bien chez le veau que chez l'adulte.

2.2.1. Chez le veau

Stephens (1974) a relevé l'importance du grooming chez 8 groupes de 15 veaux Holstein allotés à l'âge de 1 à 2 semaines environ. Les observations ont été recueillies pendant les 6 semaines précédant le sevrage (celui-ci ayant été réalisé 6 semaines après l'allotement) et pendant 3 semaines après. Les veaux ont été observés deux fois par semaine pendant 3 heures (de 14 h à 17 h).

Malheureusement, cet auteur ne donne pas le détail des observations, celles-ci regroupant le léchage social, le self-grooming et les frottements contre les congénères et les installations. Néanmoins, cela permet d'avoir une idée sur le temps consacré à ces comportements, soit en moyenne 57 secondes par heure avant sevrage et 130 secondes par heure après sevrage (1.6 % et 3.6 % du temps de la période d'observation respectivement).

Sato (1984) a observé des veaux de races Japonaise Noire (JN) et Japonaise Shorthorn (JS) âgés d'environ un an (8 à 12 mois). Les mâles ont été castrés à l'âge de 5 mois. Un mois avant le début des observations, les veaux ont été placés dans deux box carrés de 9 mètres de côté, l'un contenant les mâles (10 JB, 11 JS et 2 croisés JB*JS) et l'autre les femelles (16 JB et 8 JS). Les observations ont été effectuées sur une période de 15 jours environ, uniquement pendant les périodes de repos ou d'alimentation par intermittence (périodes où le léchage social est fréquent). Les génisses ont été observées pendant 18.5 heures et les mâles pendant 10.5 heures. Les résultats (femelles/mâles) font état de 15/15.2 actes de léchage social par heure, chaque acte durant en moyenne 37.8/41 secondes.

Webster *et al.* (1985) ont obtenu des valeurs globalement similaires, à savoir entre 18 et 68 secondes par heure (soit 0.5 % à 1.9 % du temps d'observation), suite à l'observation de veaux dans différents systèmes d'élevage pendant 4 heures (réparties dans la journée) à 2, 6, 10 et 14 semaines d'âge. Ces auteurs ont également réalisé des observations sur 24 heures et en ont conclu que la réduction des observations quotidiennes à une durée de 4 heures était suffisamment représentative. Il semblerait que les actes de grooming comptabilisés dans cette étude soient majoritairement (voire uniquement) des actes de léchage.

Enfin, chez des veaux de 11 à 15 mois, Sato *et al.* (1991) ont dénombré en moyenne 4.8 périodes de léchage par heure, sachant qu'une interruption du léchage supérieure à 30 secondes est nécessaire pour comptabiliser deux périodes de léchage distinctes. La moyenne du temps de léchage de 210 secondes par heure observée par cet auteur est le résultat de séquences de léchage durant 1 à 343 secondes (43.3 secondes en moyenne), ce qui représente 5.8 % du temps d'observation.

Cela semble légèrement supérieur aux valeurs annoncées par Stephens (1974) et Webster *et al.* (1985), mais peut s'expliquer par des conditions expérimentales différentes. Notamment, Sato *et al.* (1991) ont réduit les périodes d'observation aux périodes où les animaux sont les plus actifs (les 2 heures précédant le coucher du soleil) et les veaux observés sont beaucoup plus âgés.

En conclusion, la durée du léchage est de 0.5 à 2 minutes par heure chez le jeune veau (moins de 4 mois) et d'environ 3.5 minutes par heure chez des animaux âgés d'un an. Cela représente respectivement 0.5 à 3.6 % et 5.8 % du temps d'observation. Mais ces valeurs peuvent être beaucoup plus élevées pendant certaines périodes de la journée (15.7 à 17.4 % de la période d'observation selon l'étude de Sato, 1984).

2.2.2. Chez la vache

Les vaches, comme la majorité des Mammifères, lèchent leurs nouveau-nés, et ce avec insistance (Fraser et Broom, 1980). Edward et Broom (1982) ont quantifié le léchage du nouveau-né et reporté leurs résultats dans la figure 2.

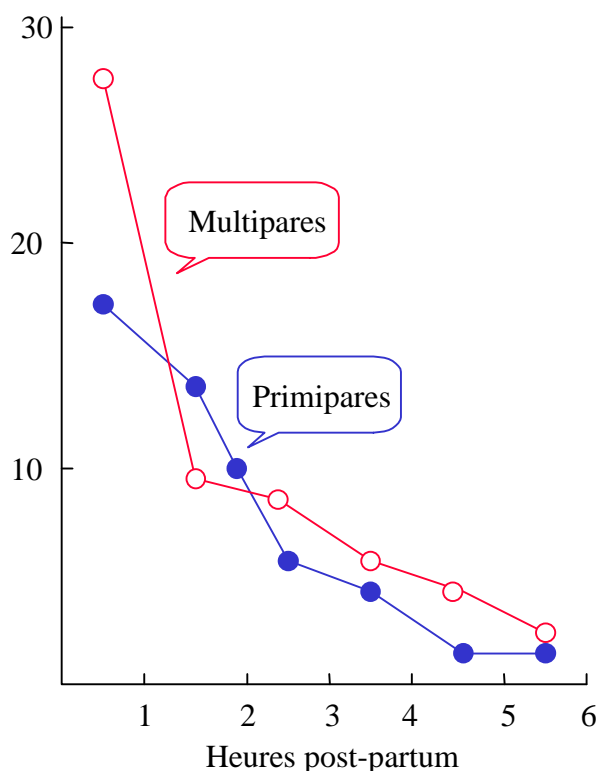


Fig. 2 : Temps médian passé par des vaches laitières à lécher leur veau durant les 6 premières heures post-partum. Cercles pleins, primipares ; cercles creux, multipares (Edwards et Broom, 1982).

Shake et Riggs (1966) ont observé, chez des vaches adultes de race Hereford, une moyenne de 158 actes de léchage par 24 heures, seulement 26 actes ayant lieu la nuit. Leur étude a été conduite pendant 5 mois consécutifs (d'avril à août), sur 3 groupes d'animaux. Un animal de chaque groupe a été observé pendant 24 heures chaque mois, les observations portant à chaque fois sur un animal différent. Shake et Riggs ne donnent pas de précisions sur la façon de distinguer les actes de léchage les uns des autres, ce qui laisse supposer que deux séquences de léchages très proches l'une de l'autre ont été considérées comme deux actes de léchage distincts.

Wood (1977) a collecté des données sur le léchage dans deux troupeaux composés d'individus jumeaux monozygotes. L'un est constitué de 104 vaches laitières âgées de 2 à 11 ans (50 paires de jumelles et 4 vaches dépariées), l'autre de 40 génisses. Les animaux, de race Jersiaise, Frisonne ou croisées (Jersiaise * Frisonne ou Ayrshire), ont été acheminés sur l'exploitation (centre de recherche animale de Ruakura en Nouvelle-Zélande) au cours de leur première semaine de vie. Les observations ont été réalisées pendant 5 jours consécutifs (du 12 au 16 février 1974) à partir de la fin de la traite du matin (7h) jusqu'au coucher du soleil (environ 19h30). La figure 3 donne une représentation de la distribution des actes de léchage comptabilisés.

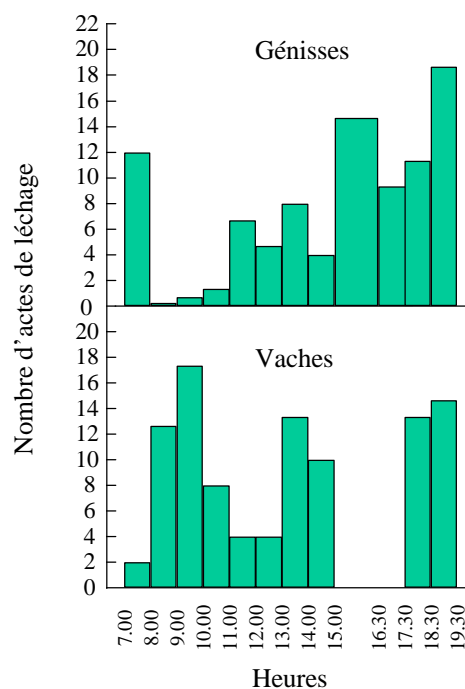


Fig. 3 : Histogramme montrant la distribution du grooming pendant la période diurne chez des vaches appartenant à 2 troupeaux constitués d'animaux jumeaux monozygotes au Centre de Recherche Agricole de Ruakura (Wood, 1977).

Au total, 735 interactions de léchage ont été observées chez les vaches (soit 1.4 acte par vache par jour), une vache léchant en moyenne sa jumelle 56 secondes par jour (période d'observation d'une douzaine d'heures environ) et un autre membre du troupeau 28 secondes par jour.

Chez les génisses, 196 actes de léchage (soit 1 acte par génisse par jour) ont été observés, une génisse léchant quotidiennement sa jumelle pendant 56 secondes et une autre génisse du troupeau pendant 38 secondes.

Ainsi, pendant la période diurne, la durée moyenne d'une séquence de léchage est 60 secondes pour les vaches $((56+28)/1.4)$ et 94 secondes pour les génisses $((56+38)/1)$.

L'étude de Sato *et al.* (1993), a quant à elle été réalisée sur deux troupeaux de taille et de structure sociale différente : un troupeau laitier de 20 Holstein et un troupeau allaitant de 25 vaches Japonaises Noires (JN). Ce dernier se différencie entre autre du troupeau Holstein par la stabilité de la composition du groupe (plus grande) et par la mise à disposition d'une étable plus petite (pour un nombre d'animaux plus grand). Chaque troupeau a été observé pendant les 2 heures précédant le coucher du soleil durant 54 jours (de juillet à décembre, troupeau Holstein) et 35 jours (de juillet à octobre, troupeau JN). Il a été montré que la durée du léchage variait fortement selon le troupeau, à savoir respectivement 20 et 45 secondes par heure pour le troupeau Holstein et pour le troupeau de vaches de race Japonaise Noire. Par contre, le nombre moyen d'actes de léchage est sensiblement identique, à savoir respectivement 14.9 et 16.7 actes par vache pendant la période d'observation. Cependant, les auteurs ont attribué les différences à la composition du troupeau sans que l'on puisse écarter l'effet de la génétique ou celui de la saison.

On peut remarquer que ces valeurs sont largement inférieures à celles observées chez le veau par Sato *et al.* (1991), mais aucune comparaison n'a été envisagée par les auteurs. Il est également difficile d'expliquer les différences observées par rapport aux résultats de Wood (1977) autrement que par la différence des conditions expérimentales et par celle de la race. Enfin, en ce qui concerne le nombre d'actes de léchage journalier, les différences entre les trois auteurs précités sont telles qu'il est quasiment impossible d'en tirer une conclusion : il est tout à fait vraisemblable que la définition d'un acte de léchage ne soit pas la même pour les trois études.

On pourra tout de même retenir que, chez la vache, le léchage survient 1 à 15 fois par jour (période nocturne non comprise) pour une durée totale de l'ordre de 1 à 1.5 minute en moyenne. Par ailleurs, si deux animaux sont jumeaux monozygotes, le léchage effectué par chacun est dirigé de façon privilégiée (les deux tiers du temps environ) vers son jumeau.

2.3. Répartition des zones de léchage

Il existe des zones de léchage électives (Sambraus, 1969 ; Scheurman, 1975 ; Sato, 1991). Celles-ci sont représentées dans la figure 4. Les photographies 10 à 14 en donnent quelques exemples.

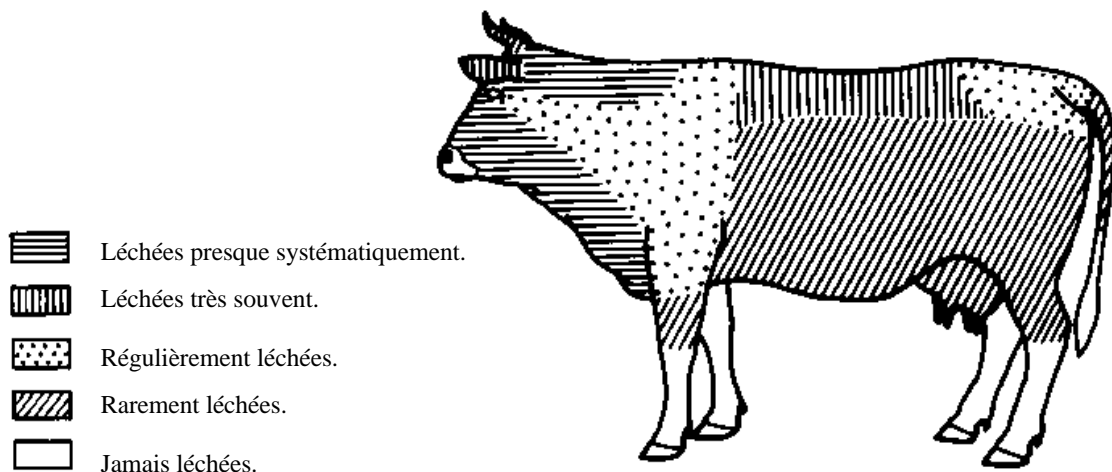


Fig. 4 : Fréquence avec laquelle les différentes régions du corps sont léchées lors du toilettage social (Sambraus, 1969).

Sato *et al.* (1991) ont subdivisé le corps en neuf parties dans leur étude chez la vache : tête, cou, garrot, membres de devant, dos, ventre, croupe, membres de derrière, queue. Cette cartographie du corps leur a permis de montrer qu'il existe des zones de prédilection du léchage social chez les bovins. Celles-ci diffèrent selon qu'il y a sollicitation du léchage ou non. Ainsi, lorsqu'il sollicite un partenaire, un animal est léché principalement au niveau du cou et de la tête (à hauteur de 78 % du temps total de léchage) alors que, quand il n'y a pas sollicitation, ces deux zones sont délaissées au profit du dos et de la croupe (respectivement 28 % et 47 % du temps total de léchage).

Outre la sollicitation, le stade physiologique d'un animal peut influencer sur les zones léchées. D'ailleurs, il est connu que les taureaux lèchent les vaches en oestrus et ce surtout au niveau du dos, de la croupe et des membres postérieurs (Kiley-Worthington et de la Plain, 1983 et Sato *et al.*, 1990, auteurs cités par Sato *et al.*, 1991). Sato *et al.* (1991) ont obtenu des résultats similaires : les veaux mâles ont consacré 39 % de leur temps de léchage à ces trois zones, ce qui est significativement plus élevé que chez les génisses (21 % du temps de léchage).

2.4. Facteurs environnementaux influençant l'allogrooming

L'environnement direct des animaux étant plus facilement contrôlable que les facteurs sociaux, il n'est pas surprenant que des études s'y sont intéressées en priorité.

2.4.1. Chez le veau

Webster *et al.* (1985) ont observé des veaux de 2 à 14 semaines d'âge selon différents modes d'élevage : veaux sous la mère, veaux de lait en cases individuelles (très étroites) ou collectives et veaux sevrés à 5-6 semaines en cases individuelles ou collectives. Dans leurs résultats, les auteurs mettent seulement en avant le fait que les veaux sous la mère lèchent les autres veaux moins souvent (0.2 % à 0.3 % du temps d'observation versus 0.5 % à 1.9 %) que ne le font les veaux des autres catégories. Webster *et al.* (1985) indiquent que le grooming entre les veaux et leurs mères n'a pas été comptabilisé, ce qui minore certainement le temps de toilettage social obtenu.

Sato *et al.* (1991) ont recherché le rôle de certains facteurs environnementaux chez le veau à l'aide d'une analyse de variance selon la méthode des moindres carrés. Ont ainsi été considérés la météorologie (pluie versus temps clair), l'état de propreté de l'étable (propre versus non curée depuis plus de trois jours) et les conditions d'alimentation (deux repas par jour versus un seul repas quotidien).

Seule la météorologie a une action significative sur la durée du léchage social, celui-ci diminuant (environ de moitié) les jours de pluie.

L'état de propreté de l'étable et le nombre de repas journaliers n'ont pas un impact significatif. Néanmoins, le temps de léchage tend à augmenter lorsque l'étable est sale et quand les animaux ne sont nourris qu'une fois par jour au lieu de deux.

2.4.2. Chez la vache

Chez les bovins adultes, les recherches ont porté principalement sur l'influence de la conduite d'élevage et plus précisément sur les conditions de logement.

Samraus (1969) a observé que la distribution des actes de léchage suit un rythme journalier calqué sur le rythme des phases d'alimentation. Les bovins se font lécher quand ils ne broutent pas ou ne ruminent pas, mais aussi pendant le dernier tiers d'une phase d'alimentation. Ainsi, tout ce qui peut modifier le rythme des phases d'alimentation des bovins peut modifier la répartition des actes de léchage :

- Chez des bovins qui pâturent toute la journée et qui ne reçoivent ni fourrage ni concentrés, on observe 4 phases de léchage (figure 5).

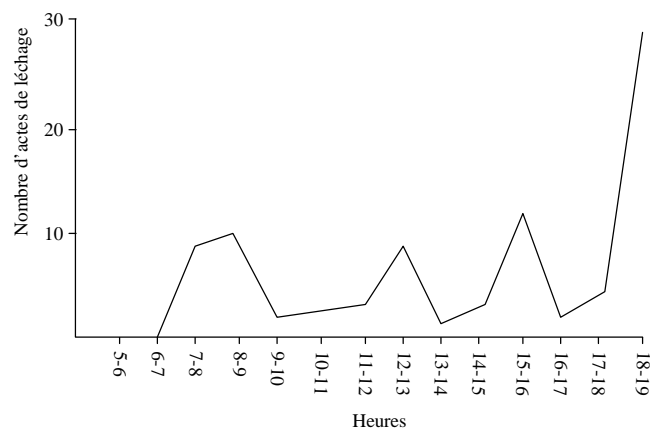


Fig. 5 : Distribution des actes de léchage au cours de la journée lorsque les bovins sont en permanence au pâturage, sans distribution d'aliment en complément (Samraus, 1969).

- Chez des bovins en stabulation libre qui sont alimentés deux fois par jour, on observe seulement 2 phases de léchage (figure 6). Celles-ci suivent les périodes d'alimentation imposées par l'éleveur.

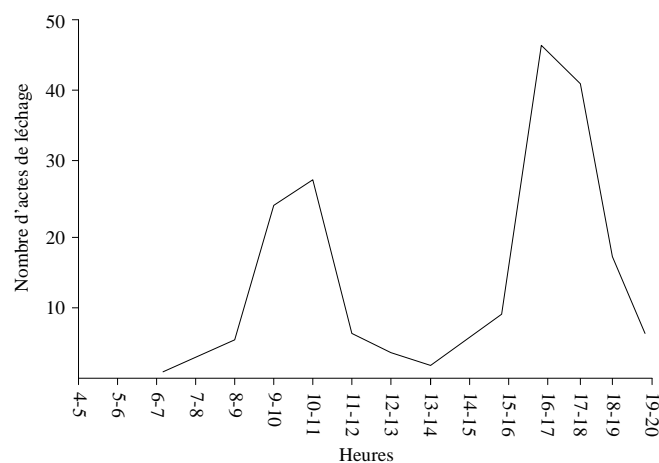


Fig. 6 : Distribution des actes de léchage au cours de la journée lorsque les bovins sont logés en stabulation libre et reçoivent du fourrage deux fois par jour (à 7h30 et 16h) (Samraus, 1969).

- Chez des vaches laitières logées dans une étable mais qu'on laisse sortir au pâturage toute la journée, on observe 3 phases de léchage 2, 5 et 8 heures après la sortie de l'étable. On retrouve partiellement la même répartition des actes de léchage que chez les bovins au pâturage toute la journée, mais la première phase est quantitativement plus importante (figure 7). Cela peut être dû au fait que les vaches sont alimentées avant leur sortie (mais cela n'est pas précisé par l'auteur) ou au fait que les bovins sont plus à même de se lécher après avoir été dérangés (traite, déplacement au pâturage) comme le suggère Sambraus dans cette même étude.

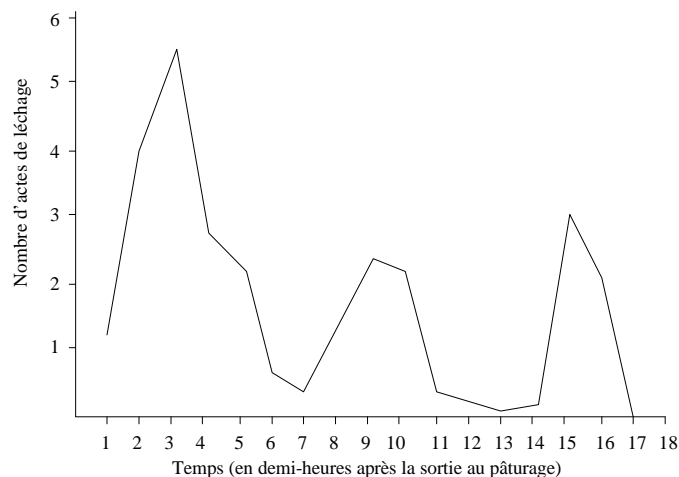


Fig. 7 : Distribution des actes de léchage au cours de la journée avec des périodes limitées de sortie au pâturage (Sambraus, 1969).

Krohn (1994) a réalisé une étude portant sur 24 paires de vaches jumelles monozygotes de races laitières. Cet auteur a relevé des différences notoires de la fréquence du léchage social en fonction de la zone de l'étable où se situe l'animal lors de l'observation :

- Chez des vaches laitières en stabulation libre disposant d'une aire paillée et d'une aire d'exercice, la fréquence du léchage social est très basse pendant les périodes où les vaches sont sur l'aire paillée par rapport aux périodes où elles sont sur l'aire d'exercice.

- Chez des vaches laitières détenues à l'attache et disposant d'une heure d'exercice quotidien, la fréquence du léchage est très élevée dans la cour par rapport à dans les stalles. Ceci est vraisemblablement le signe d'un certain degré de privation sociale chez les vaches attachées en permanence.

2.4.3. Conclusion

2.4.3.1. Chez le veau

Hurnik et Lehman (1985) (cités dans Sato *et al.*, 1991) donnent peut-être une clef permettant d’imaginer les raisons pour lesquelles certains facteurs environnementaux ont une influence plus marquée que les autres. Pour cela, ils subdivisent les besoins sociaux en trois catégories : les besoins permanents d’attitude (comme le léchage social), les besoins permanents de survie (comme l’alimentation) et les besoins permanents de santé (comme le comportement de recherche d’un abri). Lorsque les besoins de survie et de santé ont déjà été satisfaits, le léchage social est alors pratiqué fréquemment afin de remplir un besoin permanent d’attitude.

Ainsi, les jours de pluie, les veaux seraient plus souvent occupés à satisfaire les besoins permanents de santé et disposeraient par conséquent de moins de temps pour se lécher. Inversement, au crépuscule, les veaux ayant généralement satisfait les besoins de santé et de survie, ils seraient plus enclins à se lécher.

Le fait que le léchage social tende à être plus fréquent lorsque les veaux n’ont pas été nourris l’après-midi (*ie.* un seul repas distribué le matin) suggère que le léchage puisse être une activité de substitution à une situation conflictuelle comme le propose Wood-Gush (1983) (cité par Sato *et al.*, 1991), ce qui diffère peu de l’explication donnée par Hurnik et Lehman (1985).

On peut également supposer, comme le remarque Sambraus (1969), que le léchage social est plus fréquent quand les animaux sont perturbés.

Enfin, on peut associer l’influence (bien que faible) de la propreté de l’étable à la fonction de nettoyage du léchage social.

2.4.3.2. Chez la vache

L’étude de Sambraus (1969) montre que le mode de logement (étable entravée ou stabulation libre avec ou sans pâturage) ainsi que les rythmes de sortie au pâturage, de distribution des aliments et de la traite influencent le rythme des actes de léchage.

Selon Sambraus (1969), lécher et être léché sont des besoins de base comme l'alimentation et le repos. Quand ces besoins ne peuvent pas être satisfaits, la motivation augmente en proportion, ce qui se manifeste par un léchage amplifié à l'occasion suivante. Parfois, en effet, il survient une période de léchage intense indépendamment du rythme journalier. Après des phases de grande agitation parmi les animaux, par exemple après la bousculade qui a lieu lorsqu'un troupeau s'échappe, ou quand un animal est introduit dans le troupeau, de nombreux animaux profitent de la période d'apaisement qui suit pour s'adonner au léchage.

Quelques explications peuvent permettre d'éclairer les résultats de Krohn (1994).

La plus faible fréquence du léchage social sur l'aire paillée indique que le grooming social a lieu plus souvent après des périodes de repas et quand les vaches sont sans occupation. Cela va dans le sens des résultats de Sambraus (1969).

Le fait d'attacher les vaches réduit leur liberté de mouvement, ce qui influence les comportements sociaux, en particulier le grooming social. On pourrait croire que l'activité des vaches à l'attache est réduite à cause d'un manque de mobilité. Pourtant, il n'en est rien. En dépit du grand degré de liberté de mouvements des vaches en stabulation libre et de la mise à disposition d'une aire d'exercice spacieuse, la fréquence de l'allogrooming est moindre que quand elles sont attachées. Il en va de même pour le self-grooming. Ainsi, l'attache permanente des vaches laitières, sans un degré de liberté qui, ni ne donne à l'animal la possibilité d'avoir un comportement social ou un comportement de grooming normal, ni ne lui permet de satisfaire ses besoins d'investigation et d'expérience nouvelle, semble changer le schéma comportemental normal. A contrario, une heure d'exercice quotidien dans une cour augmente la fréquence d'un comportement social normal, du self-grooming et du comportement d'investigation, et diminue le mordillement des installations (bar-biting). L'ensemble de ces observations indique une privation chez la vache attachée en permanence.

De fait, l'état d'excitation des animaux lors de la distribution d'un repas et le fait que cet acte coïncide avec l'entrée du personnel soignant dans l'étable font que l'on peut assimiler la distribution d'aliment à un acte perturbant la quiétude du bétail, acte qui provoque une période de troubles suivie d'une période d'apaisement propice au grooming social.

2.5. Facteurs sociaux influençant l'allogrooming

2.5.1. Chez le veau

Dans l'étude de Reinhardt et Reinhardt (1981), aucune association de léchage préférentiel entre veaux n'a été détectée, pas même chez les veaux apparentés ou souvent associés au cours du pâturage (le détail de cette étude est précisé dans le paragraphe 2.5.2).

Sato *et al.* (1991) ont étudié l'influence des relations sociales sur le temps passé par un veau à lécher ses congénères. Les facteurs pris en compte étaient la différence de valeur de dominance (définie en annexe par Beilharz *et al.*, 1966), la relation dominant/dominé, la parenté, la familiarité (fait que les individus ont cohabité longtemps ensemble) et le sexe. Seule la familiarité est un facteur ayant un impact significatif, les échanges de léchage social étant d'autant plus longs que les animaux ont cohabité longtemps ensemble.

2.5.2. Chez la vache

Reinhardt et Reinhardt (1981) ont réalisé une vaste étude d'observation du comportement social chez le zébu (*Bos indicus*) : un troupeau ayant compté jusqu'à une centaine d'individus a été observé 4 à 12 heures par jour pendant 5 à 6 jours par semaine pendant 3 ans, puis environ 1 jour par semaine pendant 2 ans.

Il a été observé que 41 % des vaches ont eu des partenaires particuliers qu'elles ont préféré aux autres vaches pour pratiquer le léchage social, ce que les auteurs ont nommé « associations de léchage social ». Seulement 5 % de ces associations de léchage social étaient réciproques, les 95 % restant étant des relations unidirectionnelles. La figure 8 donne une bonne représentation de cette observation. Elle permet également de mettre facilement en évidence que les préférences de léchage social ne sont pas distribuées de façon égale. La figure 9 est d'ailleurs sans équivoque. Plus précisément, une seule et même vache (Daisy) est le partenaire préféré dans 25 % des associations de léchage (figure 8).

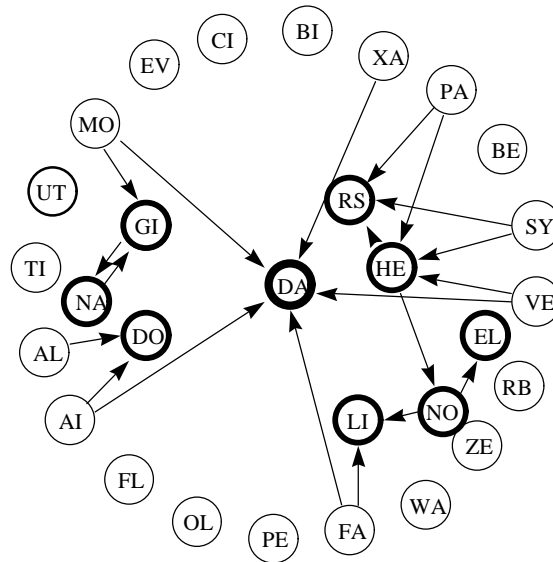


Fig. 8 : Associations de léchage entre 29 vaches. Chaque flèche indique une préférence pour une vache particulière sur une période de 3 ans de 1975 à 1977 (d'après Reinhardt et Reinhardt, 1981).

En ce qui concerne les associations entre vaches et veaux, 100 % des vaches ont formé des associations de léchage avec leur veau le plus âgé plus souvent qu'avec n'importe quel autre juvénile non apparenté au cours des trois premières années de l'étude. La figure 9 en donne d'ailleurs un exemple. 95 % des couples étaient toujours présents la quatrième année, permettant ainsi d'estimer que 43 % des associations ont été à nouveau confirmées (29 % étaient douteuses, 28 % étaient diminuées).

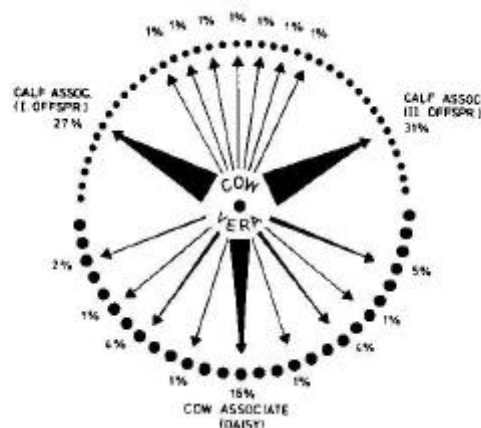


Fig. 9 : Exemple de distribution du léchage social chez une vache pendant un an (1977). La vache Vera a léché préférentiellement 18 animaux, en particulier ses deux veaux et la vache Daisy (Reinhardt et Reinhardt, 1981).

De plus, la naissance d'un second veau n'a pas interrompu la relation avec le premier né. Le plus âgé peut alors recevoir moins d'attention qu'auparavant, mais il en reçoit encore considérablement plus que les veaux non apparentés. Même la naissance d'un 3^{ème} ou d'un 4^{ème} veau n'a pas interrompu l'association d'une mère et de son descendant le plus vieux.

Par ailleurs, l'attachement des vaches était dirigé vers tous leurs descendants, quel que soit leur sexe ou leur âge. Ainsi, l'interruption des liens entre une vache et son veau dans les cinq premières années de vie de ce dernier est une exception.

Après les travaux effectués chez le veau, Sato *et al.* (1993) ont étudié l'impact de la relation dominant/dominé, de la proximité de naissance (facteur assimilé à la familiarité), de la parenté et de la différence de la valeur de dominance (valeur attribuée selon la méthode de Beilharz et Cox, 1967 : cette méthode est la même que celle décrite en annexe par Beilharz *et al.*, 1966).

L'allogrooming est plus fréquent entre les vaches qui ont été élevées ensemble depuis leur naissance (Sato *et al.*, 1993), ainsi qu'il l'a été observé chez le veau (Sato *et al.*, 1991).

Alors que les relations sociales n'ont pas d'effet mesurable chez le veau (hormis la familiarité), Sato *et al.* (1993) ont observé un léchage significativement plus fréquent chez les vaches apparentées.

Contrairement à ce qui a été observé chez le veau, Sato *et al.* (1993) ont relevé une légère tendance (non significative) des vaches dominées à lécher plus souvent que les vaches dominantes. Cette différence pourrait être due au fait que la hiérarchie est instable et change facilement chez le veau (Hook *et al.*, 1965) alors qu'elle est stable chez les vaches (Beilharz et Zeeb, 1982).

Enfin, aucun effet de la valeur de dominance n'a été observé sur les deux troupeaux de l'étude de Sato *et al.* (1993).

2.5.3. Conclusion

2.5.3.1. Chez le veau

Selon les observations de Wood (1977), le léchage social chez les jumeaux monozygotes est important. Cela peut être dû aux conditions d'élevage ou aux ressemblances génétiques et/ou phénotypiques. Les conclusions de plusieurs études permettent de trancher. Selon Sato *et al.* (1987), cité par Sato *et al.* (1991), la cohabitation depuis le plus jeune âge influence plus tard les liens sociaux. Par ailleurs, Sato *et al.* (1991) montrent que la parenté n'a pas d'effet significatif au contraire de la familiarité, signifiant que parenté et familiarité ont certainement régulièrement été confondues par le passé. Ainsi, c'est le fait que les veaux jumeaux monozygotes naissent ensemble, et sont par conséquent élevés ensemble, qui explique probablement l'abondance des actes de léchage social entre eux.

Si la relation dominant/dominé n'a pas d'effet remarquable sur la durée du léchage social chez le veau, c'est certainement dû au fait que la hiérarchie est instable et change facilement chez les veaux (Hook *et al.*, 1965).

2.5.3.2. Chez la vache

Toutes les vaches ont préféré leurs descendants, mâles ou femelles, aux veaux non apparentés comme partenaires de léchage pendant plusieurs années. Cela contredit l'hypothèse émise par plusieurs auteurs selon laquelle l'affinité d'une vache pour son veau diminue après le sevrage (Gadow, 1965, Hünermund, 1969 et Müller, 1975 cités par Reinhardt et Reinhardt, 1981).

Comme cela était supposé, les jumeaux se sont montrés plus attachés l'un à l'autre. En fait, un seul couple de jumeau a pu être observé dans l'étude de Reinhardt et Reinhardt (1981). Leur relation a dépassé l'époque à laquelle leurs premiers veaux ont atteint la puberté. Cette observation corrobore celle de Wood (1977) qui a décrit de fortes cohésions entre des bovins jumeaux.

L'étude de Reinhardt et Reinhardt (1981) montre que les liens entre les vaches sont étonnamment stables, persistant pendant 3 à 5 ans, et même probablement plus longtemps. Ces liens sont étendus à la majorité du troupeau : en tout, 83 % des vaches étaient associées

les unes avec les autres d'une façon ou d'une autre (léchage ou proximité au pâturage) sur une période d'au moins 3 ans.

Le fait que certaines vaches sont plus populaires, préférées par un grand nombre de membres du troupeau en tant que partenaires de léchage (figure 8), n'a été étayé par aucune hypothèse explicative. Il n'y avait selon les auteurs « aucune autre caractéristique qui faisait de ces animaux des membres remarquables du troupeau ».

Selon Sato *et al.* (1993), l'impact de la familiarité peut s'expliquer par le fait que la cohabitation depuis la naissance supprime les comportements agonistiques (terme défini en annexe) comme le reportent Bouissou et Andrieu (1978) et favorise une proximité spatiale (Ewbank, 1967) qui semble favoriser le comportement de grooming. En effet, suite à leur expérience, Bouissou et Andrieu (1978) ont montré « après la réunion en un seul troupeau d'animaux élevés par groupes de quatre depuis la naissance, que les génisses parvenues à l'âge adulte étaient nettement moins agressives envers leurs compagnes d'élevage qu'envers celles rencontrées plus tard, recherchaient leur proximité tant lors de l'alimentation que lors du repos, et se montraient beaucoup plus tolérantes vis-à-vis d'elles dans une situation de compétition ». Quant à Ewbank (1967), il a montré que des animaux non apparentés, élevés par deux depuis la naissance, se comportent de la même manière quant à l'âge adulte ils sont placés au pâturage. La familiarité semble donc effectivement être un facteur prépondérant dans le choix des partenaires de léchage.

En ce qui concerne l'effet de la parenté observé par Sato *et al.* (1993), celui-ci a été mis en évidence alors que les vaches ont été séparées de leur mère dès la naissance et/ou sont apparentées de par leur père alors qu'elles ont été conçues par insémination artificielle. La reconnaissance de la parenté doit donc se faire par d'autres facteurs que la familiarité tels que la similarité génétique et phénotypique comme l'ont proposé Murphey et Duarte (1990).

Selon Beilharz et Zeeb (1982), la valeur de dominance reflète simplement les relations de respect et d'inhibition (sous-entendu inhibition du comportement d'un animal dominé par la présence d'un animal dominant) appris lors d'une expérience antérieure d'interactions d'agressivité. En ce sens, la dominance n'a nul besoin d'être synonyme de priorité dans toutes les situations. En l'occurrence, rien d'étonnant à ce qu'il n'y ait pas de relation entre la valeur de dominance et le léchage chez les bovins. Pour mieux cerner le rôle de la dominance, ces auteurs ajoutent que « dans un troupeau de vaches laitières, les animaux dominants pourraient

avoir un rôle de protecteurs du troupeau simplement parce que, en tant que les seuls animaux libres d'inhibitions provoquées par les autres membres du troupeau, ils ont plus de temps pour regarder et répondre à des stimuli provenant de l'extérieur du troupeau ».

2.6. Conclusions relatives à l'allogrooming

En conclusion, la structure sociale du troupeau observé par Reinhardt et Reinhardt (1981) était un réseau sociométrique stable et complexe. Les nuclei sont représentés par la mère associée à ses descendants, qui à leur tour sont attachés aussi bien les uns aux autres (figure 10). Chaque individu peut s'associer à un individu d'une autre famille. La cohésion inter-familiale résultante conduit à la formation de ce qu'on peut appeler un clan.

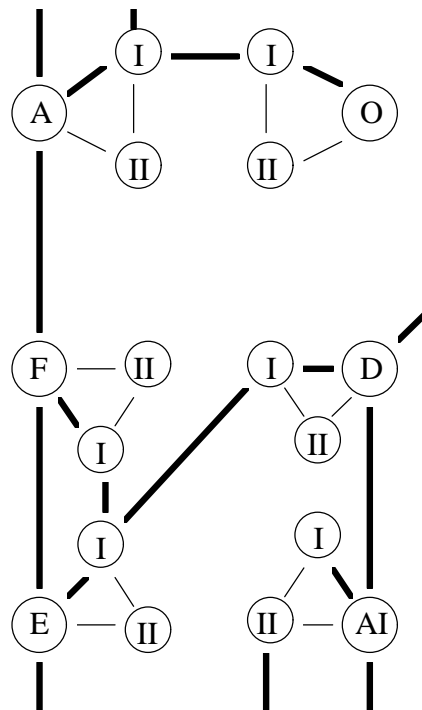


Fig. 10 : Section d'un sociogramme : structure cohésive entre et dans 6 familles en 1977. Les grands cercles représentent les mères et les petits cercles satellites leurs 1^{er} et 2^{ème} veau. Des traits plus ou moins épais représentent des liens plus ou moins forts (Reinhardt et Reinhardt, 1981).

La parenté joue un rôle primordial dans la constitution et la cohésion d'un troupeau, mais ce pourraient être les liens qui unissent une mère à son veau plus qu'un ensemble de gènes en commun qui s'abritent derrière le terme de parenté. En ce sens, il semble difficile de dissocier parenté et familiarité.

Le léchage est un des nombreux liens qui unissent les bovins d'un même troupeau entre eux. Il joue donc un rôle important dans l'établissement et le maintien de la cohésion d'un troupeau, et par conséquent, il en suit toutes les règles de conduite : le comportement maternel, dicté par le statut hormonal de la parturiente, en est le premier témoin.

3. Self-grooming

3.1. Importance

3.1.1. Durée

Le self-grooming survient pendant 2.8 min/h en moyenne (soit 4.7 % de la période d'observation) entre la naissance et 4.5 mois d'âge chez de jeunes veaux placés en cases individuelles et 1.25 min/h chez des veaux allaitant (Kiley, 1978).

Webster *et al.* (1985) ont obtenu des valeurs sensiblement voisines qui oscillent entre 5 % et 15 % de la période d'observation (soit 3 à 9 min/h) selon l'âge et le mode d'élevage.

3.1.2. Zones préférentielles de léchage

Il est évident que l'ensemble des zones inaccessibles (tête et partie proximale du cou) ne sont jamais léchées. Selon Simonsen (1979), hormis ces parties du corps, toutes les autres sont susceptibles d'être léchées (photos 2 à 9). Cependant, il existe des zones de léchage électives. Ainsi, le léchage du dos et des flancs (photos 4 à 8) représente 40-45 % de tous les comportements de self-grooming chez la vache laitière (Krohn, 1994).

3.2. Facteurs de variation

3.2.1. Chez le veau

Chez le veau, le self-grooming représente 5-6 %, 6-11 %, 7-15 % et 6-12 % du temps d'observation pour des veaux âgés respectivement de 2, 6, 10 et 14 semaines, plusieurs conditions d'élevage étant représentées (Webster *et al.*, 1985). Les auteurs ont observé que les veaux n'ayant que de l'aliment lacté à leur disposition (donc ni fourrage, ni aliment concentré de type « starter ») passent plus de temps à se lécher que les veaux élevés traditionnellement (sous la mère ou séparés mais alimentés en vue d'un sevrage précoce à 5-6 semaines), cette différence étant particulièrement importante lorsque les veaux sont âgés de 10 semaines.

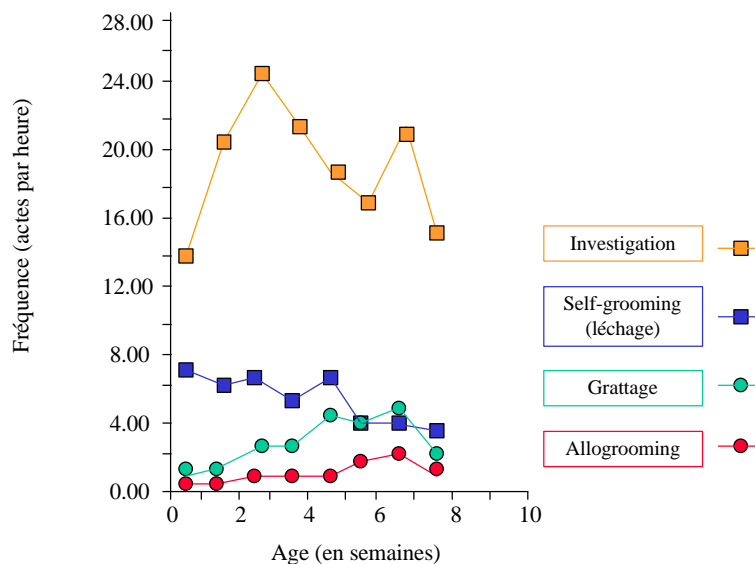


Fig. 11 : Développement précoce de la fréquence des occurrences de quelques activités chez des veaux confinés dans des cases individuelles, d'après Kerr et Wood-Gush (1987).

Au vu des résultats de l'étude de Webster *et al.* (1985), on note également que les veaux élevés en cases individuelles ont tendance à se lécher plus souvent que les veaux élevés en groupes pour un âge donné et lorsqu'on compare les groupes dont les conditions d'élevage ne diffèrent que par le mode de logement. Cependant, les auteurs ne font pas mention de cette remarque. Kiley (1978) trouvait déjà une différence très hautement significative dans la durée du self-grooming selon que les veaux sont en cases individuelles (2.8 min/h) ou sous la mère (1.25 min/h).

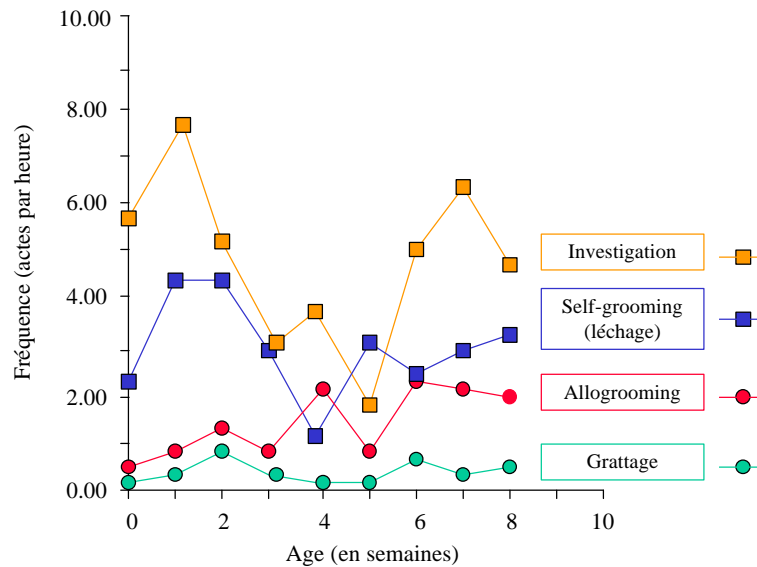


Fig. 12 : Développement précoce de la fréquence des occurrences de quelques activités chez des veaux au pâturage, d'après Kerr et Wood-Gush (1987).

Kerr et Wood-Gush (1987) ont observé pendant 8 semaines un groupe de 8 veaux (Angus * Frisonne * Hereford) au pâturage et un groupe de 20 veaux (race Frisonne) élevés en cases individuelles (1 m * 1.5 m). Les observations ont été réalisées à intervalles réguliers. Les graphiques 11 et 12 montrent la fréquence du self-grooming en comparaison à d'autres activités. De même que Kiley (1978) et Webster *et al.* (1985), Kerr et Wood-Gush(1987) ont observé que les veaux élevés en cases individuelles se lèchent plus souvent que les veaux élevés en groupes (4-8 actes/h versus 1-4 actes/h). Il semble par ailleurs que l'activité de self-grooming soit de moins en moins fréquente chez les veaux élevés en cases individuelles au cours du temps.

3.2.2. Chez la vache

A contrario, Krohn (1994) a observé que le temps accordé au self-grooming est à peu près égal quel que soit le mode de logement chez la vache laitière (détail de l'expérience énoncé dans le § 2.4.2.).

La fréquence du comportement de self-grooming est plus basse dans le groupe d'animaux en stabulation libre avec aire d'exercice et pâture par rapport aux groupes d'animaux maintenus à l'attache, sauf en ce qui concerne la succion de la mamelle.

Chez les animaux en stabulation libre, la durée moyenne de chaque séquence de léchage du dos est 3 à 4 fois plus longue que chez les animaux à l'attache, et malgré une

fréquence de léchage inférieure, le temps total de self-grooming est 2 à 3 fois plus long . Par contre, il n'y a pas d'incidence du mode de logement sur la durée moyenne de chaque séquence de léchage des membres avant, des membres arrières et du pis.

La fréquence du self-grooming est relativement plus élevée quand les animaux sont sur l'aire d'exercice que pendant la période où ils sont attachés, et concerne surtout les zones postérieures du corps (membres postérieurs, lombes, mamelle).

Enfin, lors de l'expérience, les animaux attachés mais n'ayant pas accès à une aire d'exercice n'ont pas montré de différence dans la fréquence du léchage des zones postérieures du corps aux horaires où les autres groupes d'animaux sont détachés.

3.3. Interprétation des résultats

3.3.1. Chez le veau

Selon Webster *et al.* (1985), les veaux de lait se lèchent plus que les veaux élevés selon un mode traditionnel parce qu'ils perdent typiquement leur pelage à cette période, fait probablement dû à un stress d'élevage beaucoup plus important que pour les autres modes d'élevage.

Fraser (1985) estime que les conditions d'élevage interdisant certains actes conduisent les bovins à augmenter la pratique de ceux qui leur sont possibles. En l'occurrence, les veaux élevés en cases individuelles seraient sujets au self-grooming plus souvent que les veaux élevés en groupe parce qu'ils n'ont pas de congénères à leur disposition pour pratiquer le toilettage social.

Kerr et Wood-Gush (1987) estiment que la diminution de la fréquence du self-grooming chez les veaux élevés en cases individuelles au cours du temps est due à une réduction de leur mobilité en relation avec leur croissance.

3.3.2. Chez la vache

Chez les vaches laitières, 53 % du self-grooming est dirigé sur les parties postérieures du corps dans la cour contre 25-27 % lorsque les animaux sont attachés. On peut donc penser que les animaux attachés ont plus de difficulté à lécher les zones postérieures de leur corps à

cause d'un lien physique. Cependant, ceci est à tempérer par le fait qu'un animal est plus à même de pratiquer le grooming après qu'il a été dérangé (Sambraus, 1979). Il est donc possible que la différence observée provienne du dérangement des animaux lorsqu'ils sont détachés.

Krohn (1994) cite Munksgaard et Krohn (1990), auteurs selon lesquels le fait d'attacher les vaches restreint leurs mouvements, accroît le temps passé à se lever et à se coucher et réduit par conséquent la fréquence du self-grooming des parties arrières du corps mais augmente le self-grooming des zones antérieures du corps.

En stabulation libre, la fréquence du léchage des zones postérieures du corps (lombes, pis, membres postérieurs) qui ne peuvent être atteintes qu'avec difficulté, représentent 14 % du self-grooming contre seulement 5 à 7 % chez les vaches à l'attache (Krohn, 1994). Quand les vaches attachées sont libérées dans la cour (une heure par jour), 56 % du léchage est dirigé contre les zones postérieures du corps. Le haut degré de self-grooming dans les stalles, pratiqué en de courtes périodes, peut indiquer la possibilité qu'il s'agisse d'un comportement de substitution. Cependant, cela peut aussi être influencé par des vaches ayant des difficultés à se lécher elles-mêmes les zones postérieures de leur corps et par conséquent incapables de satisfaire le self-grooming correctement.

3.4. Conclusions relatives au self-grooming

Le type de logement et le mode d'élevage (les deux étant souvent étroitement liés) influence donc nettement le self-grooming, que ce soit quantitativement (chez le veau) ou qualitativement (chez la vache).

4. Conclusion : fonctions du léchage social

D'une part, Simonsen (1979) accorde deux grandes fonctions au grooming :

- La première consiste à nettoyer le pelage des salissures et à se débarrasser des ectoparasites.

- La seconde, plus complexe, consisterait à établir et à maintenir une structure sociale au sein du troupeau, hypothèse largement renouvelée dans les publications ultérieures en ce domaine.

Par ailleurs, l'importance de l'activité de grooming pourrait être un indicateur du bien-être animal, le léchage étant de toute manière une constante chez les animaux en bonne santé : les bovins éprouvent un besoin quotidien de lécher et de se faire lécher.

D'autre part, le léchage accapare du temps dont disposent les bovins et peut concerner une grande partie du troupeau sur une courte période.

De plus, il apparaît clairement que le léchage chez les bovins varie en fonction de nombreux facteurs aussi divers que variés. Interviennent aussi bien des facteurs environnementaux (climat, mode de logement) que des facteurs sociaux (âge, sexe, familiarité, parenté, dominance) voire physiologiques (oestrus) ou pathologiques (un bovin malade se lèche moins voire pas du tout). Ces facteurs n'ont pas toujours une influence significative. Ils peuvent être à l'origine d'une modification de la fréquence du léchage et/ou du temps de léchage ou simplement modifier les zones léchées préférentiellement.

En conclusion, le léchage chez les bovins a un rôle majeur, il s'agit d'un acte omniprésent et son origine multifactorielle ainsi que son caractère aléatoire le rendent difficilement prévisible.

DEUXIEME PARTIE :
PHARMACOCINETIQUE DE L'IVERMECTINE

1. Généralités sur l'ivermectine

1.1. Historique et intérêts de l'ivermectine

L'ivermectine fait partie de la famille des avermectines. Ces molécules, très complexes, sont des lactones macrocycliques qui dérivent d'une structure de 16 cycles carbonés. Cette famille de molécules a marqué un tournant dans l'histoire de la lutte contre le parasitisme dans le monde avec la commercialisation de l'ivermectine en 1981. C'est sans nul doute son spectre inégalé, sa facilité d'emploi (formulations injectable, pour-on, bolus ou comprimé), sa rémanence et ses rares contre-indications qui ont contribué à son succès auprès des utilisateurs.

En effet, chez les bovins, une kyrielle de nématodes (*Cooperia oncophora*, *C. punctata*, *Trichostrongylus colubriformis*, *Nematodirus helvetianus*, *Haemonchus placei*, *Thelazia spp*, *Ostertagia ostertagi*, *Dictyocaulus viviparus...*), quelques insectes (*Hypoderma bovis*, *H. lineatum*), les poux piqueurs (*Haematopinus eurysternus*, *Linognatus vituli*, *Solenoptes capillatus*), certains acariens (*Sarcoptes scabiei bovis*, *Chorioptes bovis*) et certaines tiques (*Boophilus microplus*, *B. decoloratus*) sont sensibles à l'ivermectine (Benz *et al.*, 1989). Aucun effet indésirable n'a été décrit chez les bovins. La seule contre-indication dans cette espèce réside dans l'interdiction d'utilisation chez les vaches laitières, problème résolu avec l'arrivée sur le marché de l'éprinomectine (Eprinex[®] Pour-On Bovin). Des effets neurologiques ont été décrits uniquement chez certaines races de chiens (colleys, dogues et affines) aux doses recommandées et chez le cheval lors de l'utilisation de fortes doses par voie intramusculaire. De fait, il n'existe pas d'AMM sur le marché pour une formulation injectable d'ivermectine chez ces espèces.

C'est aussi pour l'ensemble de ces raisons que de nombreux travaux sont publiés, tant pour améliorer l'utilisation de cette famille de molécules que pour conserver intact le bénéfice d'un tel outil de lutte. Il va de soi que l'apparition de résistances systématiques chez les nématodes serait une catastrophe économique pour l'agriculture de nombreux pays, sachant que les autres familles d'anthelminthiques dont on dispose connaissent déjà ce problème. D'ailleurs, cette crainte est déjà une réalité pour le mouton dans certains pays d'Amérique du Sud (Waller *et al.*, 1996 ; Eddi *et al.*, 1996 ; Echevarria *et al.*, 1996 ; Maciel *et al.*, 1996 ; Nari *et al.*, 1996).

1.2. Mécanismes d'action de l'ivermectine

L'ivermectine se fixe sur les canaux chlore dépendants du glutamate au niveau de sites de liaison spécifiques de forte affinité (10^{-10} M), ce qui augmente la perméabilité membranaire aux ions chlorures Cl^- . Les canaux chlore GABA-dépendants peuvent également interagir avec l'ivermectine, mais à des concentrations plus élevées (10^{-7} M). Par ailleurs, il existe certainement d'autres sites d'action à l'origine de son action chez l'hôte ou l'organisme cible (Turner et Schaeffer, 1989).

L'hyperpolarisation qui en résulte conduit à la paralysie des organismes cibles.

2. Pharmacocinétique de l'ivermectine chez les bovins

2.1. Précisions sur l'ivermectine

L'abamectine (ou avermectine B_1), produite par *Streptomyces avermitilis*, sert de matériel de départ pour la semi-synthèse de l'ivermectine (ou 22,23-dihydroavermectine B_1). La différence réside dans l'ouverture de la double liaison existant entre les carbones C_{22} et C_{23} de l'abamectine. On obtient un mélange composé à 80 % par la 22,23-dihydroavermectine B_{1a} (ou H_2B_{1a}) et à 20 % par la 22,23-dihydroavermectine B_{1b} (ou H_2B_{1b}). Les composés B_{1b} possèdent un groupement méthyl $-\text{CH}_3$ en C_{26} au lieu du groupement éthyl $-\text{C}_2\text{H}_5$ présent dans les composés B_{1a} . Ces deux molécules étant difficilement séparables et ayant un niveau d'activité similaire, ce mélange est utilisé sous le nom générique d'ivermectine (Fisher et Mrozik, 1989).

Ces précisions permettent d'appréhender plus facilement les résultats des dosages des concentrations d'ivermectine dans les tissus animaux.

2.2. Pharmacocinétique de l'ivermectine chez les bovins

L'absorption, la distribution, l'élimination et le métabolisme de l'ivermectine marquée au tritium ont été étudiés chez de nombreuses espèces.

2.2.1. Distribution

Les plus fortes concentrations tissulaires sont retrouvées dans le foie et les tissus adipeux, alors que les niveaux les plus bas sont observés dans le cerveau (tab. 1). Ces données pourraient permettre d'expliquer la rémanence de l'ivermectine, celle-ci s'accumulant dans les tissus adipeux d'où elle est libérée progressivement. Les faibles concentrations cérébrales peuvent être mises en parallèle avec l'innocuité de l'ivermectine chez la très grande majorité des Vertébrés.

Temps (en jours)	J ₊₇	J ₊₁₄	J ₊₂₁	J ₊₂₈
plasma	45	11	6	3
foie	782	55	68	11
graisse	270	83	69	29
cerveau	4	1	0	0

Tableau 1 : Distribution des résidus (en ppb) dans différents organes après injection par voie sous-cutanée d'ivermectine à des veaux mâles à la dose de 300 µg/kg, d'après Chiu et Lu (1989).

2.2.2. Métabolisme hépatique (Chiu et Lu, 1989)

Le principal métabolite hépatique chez le bétail est le 24-hydroxyméthyl-H₂B_{1a}, lequel est conjugué aux acides gras sous forme d'esters et déposé dans les tissus adipeux.

Plus précisément, trois métabolites polaires : 24-OH-H₂B_{1a}, 24-OH-H₂B_{1a}-MS et 24-OH-H₂B_{1b} représentent 50 % du total des métabolites présents dans le foie des bovins (tab. 2).

Le complément est formé par une mixture complexe de métabolites mineurs présents en des concentrations bien inférieures. Le temps de demi-vie dans le foie est de 4.8 jours pour les résidus totaux, 4.7 jours pour H₂B_{1a} et 4 jours pour H₂B_{1b}.

Foie	Pourcentage des résidus totaux			
Temps (en jours)	Résidus totaux (en ppb)	H ₂ B _{1a} (en %)	H ₂ B _{1b} (en %)	Total des résidus sous forme parentale
7	622 ± 223	56	7.7	63.7
14	104 ± 43	49	3.4	52.4
21	48 ± 17	36	3.9	39.9
28	31 ± 18	37	2.5	39.5

Tableau 2 : Résidus radioactifs totaux (en ppb) et 22,23-³H-ivermectine présents dans le foie de veaux mâles ayant reçu une injection sous-cutanée de 300 µg/kg d'ivermectine tritiée, d'après Chiu et Lu (1989).

2.2.3. Métabolisme dans les tissus adipeux (Chiu et Lu, 1989)

Les molécules parentales représentent au moins 50 % des résidus tissulaires totaux durant les 14 jours qui suivent l'administration d'ivermectine (tab. 3). Le pourcentage de molécules parentales décroît rapidement par la suite. Le temps de demi-vie dans les tissus adipeux est de 7.6 jours pour les résidus totaux, 4.3 jours pour H₂B_{1a} et 3.3 jours pour H₂B_{1b}.

TA	Pourcentage des résidus totaux			
Temps (en jours)	Résidus totaux (en ppb)	H ₂ B _{1a} (en %)	H ₂ B _{1b} (en %)	Total des résidus sous forme parentale
7	220 ± 58	61	5.9	66.9
14	88 ± 6	50	2.3	52.3
21	45 ± 21	18	0.9	18.9
28	33 ± 9	18	1.1	19.1

Tableau 3 : Résidus radioactifs totaux (en ppb) et 22,23-³H-ivermectine présents dans les tissus adipeux de veaux mâles ayant reçu une injection sous-cutanée de 300 µg/kg d'ivermectine tritiée, d'après Chiu et Lu (1989).

Un groupe de métabolites moins polaires que l'ivermectine est présent dans les tissus adipeux des bovins, comptant pour 60 à 70 % des résidus totaux pendant 28 jours après l'administration. Ces métabolites sont proches des métabolites hépatiques polaires. En effet, leur traitement par saponification ou par estérification régénère des métabolites polaires dont le profil chromatographique ressemble à celui des métabolites hépatiques polaires (24-OH-H₂B_{1a}). C'est d'ailleurs l'ensemble de ces résultats qui conduit à l'hypothèse selon laquelle les métabolites polaires de l'ivermectine produits dans le foie sont estérifiés en esters d'acides gras et accumulés dans les tissus adipeux sous forme d'entités apolaires.

2.2.4. Voies d'élimination

L'excrétion fécale est la principale voie d'élimination chez toutes les espèces étudiées. En effet, en utilisant de l'ivermectine marquée, Chiu et Lu (1989) ont observé que 96 % de la radioactivité était excrétée dans les fèces alors que seulement 0.5 à 2 % était excrétée dans les urines.

Les principaux composants retrouvés dans les fèces sont les molécules parentales (tab. 4), le reste étant composé de métabolites variés (Halley *et al.*, 1989).

voie	Dose administrée	Dose recommandée	Pourcentage de la dose excrétée		Radio-activité excrétée dans les fèces (en %)		
			urines	fèces	Ivermectine	Métabolites polaires	Molécules apparentées
SC	300 µg/kg	200 µg/kg	1.5	62	39-45	54	5
IR	300 µg/kg		0.5	80	ND	ND	ND

SC = sous-cutanée ; IR = intra-ruminale ; ND = non déterminée.

Tableau 4 : Profils d'excrétion et composition des résidus radioactifs dans les matières fécales de bovins traités avec de l'ivermectine marquée par un radio-isotope (ivermectine tritiée) pendant les 7 jours suivant le traitement, d'après Halley *et al.* (1989).

2.3. Paramètres pharmacocinétiques de l'ivermectine chez les bovins

Un récapitulatif des différents paramètres pharmacocinétiques les plus utilisés est donné dans le tableau 5.

Ivermectine IV		Moyenne
Volume de distribution	Vd	2.2 l/kg
Temps de demi-vie	t ^{1/2}	2.3 j
Aire sous la courbe	AUC	254 ng.j/ml
Clairance	Cl	0.79 l/kg/j

Tableau 5 : Paramètres pharmacocinétiques de l'ivermectine après administration IV de 200 µg/kg d'ivermectine à des bovins, d'après Wilkinson *et al.* (1985).

2.4. Conclusion

L'ivermectine est une molécule de haut poids moléculaire, ce qui lui confère un caractère lipophile marqué. Cela a des conséquences majeures sur sa pharmacocinétique. En particulier, l'ivermectine dispose d'un grand volume de distribution, ce qui témoigne de sa large répartition dans l'organisme, limitant le phénomène d'élimination. Ce caractère lipophile est également en faveur d'une résorption lente depuis le site d'injection (lors d'administration sous-cutanée) et d'une accumulation dans les tissus adipeux, ces facteurs concourant tous à augmenter le temps de demi-vie de l'ivermectine, et par là même sa durée d'action.

Les modalités de son excrétion (tableau 4) sont par ailleurs à l'origine d'une élimination importante de molécules actives dans le milieu extérieur. Il est donc nécessaire de se pencher sur les conséquences de ces rejets pour l'environnement.

3. Problèmes causés par le rejet d'ivermectine dans l'environnement

De nombreuses études ont été menées afin de mesurer les propriétés physiques de l'ivermectine ainsi que sa mobilité, sa distribution et sa stabilité dans le sol et dans l'eau. D'autres études ont cherché à mettre en évidence les effets de l'ivermectine sur divers organismes ayant une grande importance pour l'environnement. Combinées aux schémas d'utilisation de l'ivermectine chez les animaux de rente, ces études permettent d'estimer son impact environnemental (Halley *et al.*, 1989).

3.1. Milieu aquatique (Halley *et al.*, 1989)

Des études ont montré que l'ivermectine a une très faible toxicité envers une algue unicellulaire d'eau douce (*Chlorella pyrenoidosa*), même à des concentrations relativement élevées (10 ppm).

Par contre, les organismes animaux sont beaucoup plus sensibles. Par exemple, la LC₅₀ (concentration à laquelle 50 % des organismes sont détruits) est de 3 ppb pour la truite arc-en-ciel (*Salmo gairdneri*) et de 0.025 ppb pour une daphnie (*Daphnia magna*). Cependant, uniquement de faibles quantités d'ivermectine devraient se retrouver dans les eaux douces du fait de sa forte liaison à la terre. Par ailleurs, les faibles quantités d'ivermectine atteignant le milieu aquatique devraient aisément être immobilisées par les particules en suspension.

Si on tient également compte de la photodégradation de l'ivermectine qui survient dans le milieu extérieur, sa toxicité vis-à-vis des organismes aquatiques devrait être très réduite dans leur milieu naturel.

3.2. Milieu terrestre : cas particulier de la prairie

3.2.1. Considérations générales

3.2.1.1. Estimation de la charge environnementale en ivermectine

(Halley *et al.*, 1989)

La charge environnementale est déterminée par la dose, la fréquence d'utilisation, le profil d'excrétion et la répartition des rejets (bouses, fumiers...). Les auteurs ont choisi les conditions les plus défavorables afin d'estimer par excès les concentrations maximales d'ivermectine qu'on pourrait retrouver dans le sol, à savoir :

- les concentrations animales les plus importantes qui sont rencontrées en élevage,
- la non prise en compte qu'une part d'ivermectine est rejetée sous forme de métabolites, alors que ceux-ci sont bien moins actifs,
- la non prise en compte de la dégradation de l'ivermectine dans le milieu extérieur.

La concentration du sol en ivermectine a alors été estimée à 0.20 ppb pour un lot de taurillons à l'engrais (engraissement pendant 130 jours de jeunes bovins mâles pesant initialement 270 kg) dont les fumiers ont été appliqués à raison de 27 tonnes par hectare et enfouis à une profondeur de 15 cm. Ces valeurs sont estimées suite à une injection sous-cutanée unique d'ivermectine à la dose recommandée de 200 µg/kg.

Selon le même principe, il a été estimé que le traitement de taurillons au pâturage (3 bovins par hectare pendant 130 jours) conduit à rejeter de l'ivermectine dans l'environnement à raison de 0.016 mg/m².

Cette étude ne prend donc pas en compte la multiplication des traitements par l'éleveur, ni l'utilisation d'ivermectine pour-on (celle-ci conduit à utiliser 2.5 fois plus d'ivermectine). Les valeurs obtenues sont toutefois très faibles.

Par ailleurs, il existe une forte liaison de l'ivermectine aux matières organiques du sol. Cette dernière est si intense que l'eau de percolation de colonnes de 30 cm de terre sur lesquelles ont été déposées des matières fécales de bovins traités avec de l'ivermectine marquée ne contient pas un niveau détectable d'ivermectine. Ceci montre bien que l'ivermectine est immobile dans le sol, qu'elle reste dans les couches superficielles et ne rejoint pas les eaux souterraines. Elle ne s'y accumule pas pour autant car elle se dégrade plus ou moins rapidement. En effet, il a été mesuré que le temps de demi-vie de l'ivermectine est de 3 heures lorsqu'elle est exposée au soleil sur une plaque de verre, 7 à 14 jours dans le sol ou dans un mélange fèces/sol pendant la période estivale, 91 à 217 jours dans le sol ou dans un mélange fèces/sol en hiver et 93 à 240 jours dans le sol ou dans un mélange fèces/sol placé dans un local sombre et tempéré (Halley *et al.*, 1989)..

On peut donc raisonnablement estimer que le sol contient de l'ivermectine à un taux maximum de l'ordre du ppb.

3.2.1.2. Estimation de l'impact de l'ivermectine sur les microorganismes du sol (Halley *et al.*, 1989)

Une étude de la toxicité pour les micro-organismes du sol a été réalisée avec une concentration de 30 ppb en ivermectine. Aucune modification de la respiration et de la nitrification n'a été observée, ce qui laisse penser que l'impact de l'ivermectine est négligeable à cette concentration.

Une étude de toxicité chez le ver de terre *Eisenia foetida* a permis d'estimer que, pour cette espèce, la LC₅₀ est de 315 ppm et le NOEL (NO Effect Level : seuil au-dessous duquel il n'y a pas d'effet) de 12 ppm. Cela indique que le ver de terre est très résistant à l'ivermectine.

Ainsi, ces études suggèrent qu'il n'y a pas de conséquences sur la faune du sol. Cependant, les concentrations en ivermectine sont nettement supérieures au niveau des bouses de vache disséminées dans les pâtures (forte liaison de l'ivermectine aux matières organiques). C'est pourquoi il est nécessaire d'étudier les conséquences de l'utilisation de l'ivermectine sur la faune vivant dans les bouses de vache.

3.2.2. Effet des différentes formulations d'ivermectine sur la dégradation des bouses de vache

3.2.2.1. Présentation de l'écosystème « bouse de vache »

(Roncalli *et al*, 1989)

Le rôle des bouses de vache dans l'écosystème est incontestable. La faune qu'on y trouve est très variée, comptant parmi elle des arthropodes, des nématodes, des bactéries, des levures et des champignons. La dégradation des bouses dépend de nombreux facteurs incluant la saison, le microclimat, l'écosystème et le contrôle artificiel de la faune. A cela s'ajoutent des facteurs physiques tels que la pluie, la neige, le froid (White, 1960) et les perturbations occasionnées par les animaux (en particulier par les oiseaux). Par exemple, les insectes coprophages (bousiers) ont un rôle capital dans les régions tropicales, alors que dans les régions tempérées c'est le processus de décomposition qui semble primer (White, 1960).

3.2.2.2. Effet de l'ivermectine sur les insectes (mouches, bousiers)

(Roncalli *et al*, 1989)

En raison des pertes économiques colossales causées aux éleveurs de bétail par les mouches (les retards de croissance et les maladies transmises par les mouches occasionnent plusieurs centaines de millions de dollars de pertes annuelles aux Etats Unis d'Amérique), des études ont été conduites afin d'évaluer l'intérêt de l'ivermectine pour la lutte contre ces insectes. Roncalli (1989) donne le détail d'un certain nombre d'études. Toutes confirment qu'une injection sous-cutanée d'ivermectine à la dose de 200 µg/kg inhibe le développement des larves de mouches en adultes pendant 2 à 4 semaines selon l'espèce considérée. Cela est probablement lié à une grande variation de la sensibilité des différentes espèces de mouches à l'ivermectine.

Schmidt et Kunz (1980) ont déterminé les concentrations létales pour les larves de différentes espèces de mouches :

- pour le stomoxe (*Stomoxys calcitrans*), la LC₅₀ est de 0.048 ppm et la LC₉₀ de 0.186 ppm,
- pour la mouches des cornes (*Haematobia irritans*), la LC₅₀ est de 0.003 ppm et la LC₉₀ de 0.006 ppm.

La plus grande sensibilité de la mouche des cornes vis-à-vis de l'ivermectine est confirmée par l'étude de Miller *et al.* (1981) : une dose orale quotidienne de 1 µg/kg tue toutes les larves d'*Haematobia irritans*, une dose orale quotidienne de 5 µg/kg tue toutes les larves de *Musca autumnalis*, 90 % des larves de *Musca domestica* et 60 % des larves de *Stomoxys calcitrans* et une dose de 20 µg/kg/j détruit plus de 90 % des larves de *S. calcitrans*. Par ailleurs, une injection unique par voie sous-cutanée de 200 µg/kg permet de contrôler le développement de *H. irritans* pendant plus de 4 semaines.

La sensibilité à l'ivermectine varie fortement d'une espèce de mouche à une autre et laisse craindre qu'il en va de même pour l'ensemble des insectes, en particulier les bousiers.

Quelques études ont mesuré l'effet de l'ivermectine sur les bousiers en Australie. Roncalli (1989), d'après des résultats non publiés de J. Picton et R. W. Butler, assure qu'une dose de 300 µg/kg d'ivermectine par voie sous-cutanée n'a pas d'effet sur les bousiers adultes de l'espèce *Ontophagus gazella*, mais que le développement larvaire peut être inhibé pendant 3 semaines. Ridsdill-Smith (1988) a étudié une autre espèce australienne de bousier : *Ontophagus binodis*. Le développement larvaire est inhibé pendant 4 semaines, mais les adultes ne sont pas détruits. Par contre, l'activité des adultes est modifiée pendant 2 semaines. En raison de la biologie de ce coléoptère, cet effet est notable de septembre à octobre et négligeable pendant les autres périodes de l'année dans le sud-ouest australien.

3.2.2.3. Effet des différentes formulations d'ivermectine sur la dégradation des bouses de vache

Plusieurs auteurs ont étudié la dégradation des bouses de vache, considérant qu'il s'agit d'un indicateur de l'activité de la faune y résidant.

Schmidt (1983) a collecté des bouses de vache provenant d'animaux traités avec 200 µg/kg d'ivermectine par voie intra-musculaire et d'animaux témoins non traités. Il a réalisé des moulages qu'il a disposé sur une aire empierrée et a observé leur consistance et leur forme un mois plus tard. N'ayant détecté aucune différence, il a conclu que les fèces ne devraient pas polluer les pâturages suite à l'utilisation de l'ivermectine. L'inconvénient de cette étude est de ne pas avoir pris en compte les paramètres climatiques. Par ailleurs, les bousiers présents en grand nombre dans les prés voisins où vaquent des animaux non traités ont pu sans peine coloniser les fèces étudiées sans que l'on puisse préjuger de leur origine. Tout au

plus peut-on conclure que traiter ponctuellement quelques animaux avec de l'ivermectine par voie parentérale à la dose préconisée n'a pas de conséquences sur la faune des bouses de vache lorsque les animaux présents dans les environs ne sont pas traités.

Mc Keand *et al.* (1988) ont étudié l'effet d'une formulation topique d'ivermectine utilisée à la dose recommandée de 500 µg/kg sur des veaux au pâturage dans l'ouest de l'Ecosse. Le traitement a été réalisé 3, 8 et 13 semaines après un changement de pâture. Une semaine après le dernier traitement, les auteurs ont repéré des bouses fraîches et les ont identifiées. Neuf semaines plus tard, ils n'ont observé aucune différence entre les fèces émises par les animaux traités et celles des animaux, non traités, du lot témoin. Les auteurs suggèrent que, même si la faune impliquée dans la dégradation des bouses a été affectée par l'ivermectine, ces dernières ont été recolonisées rapidement. On peut faire les mêmes remarques pour cette étude que pour celle de Smith (1983).

Wall et Strong (1987) ont étudié l'effet d'une voie d'administration différente : un bolus intra-ruminal relarguant de l'ivermectine à raison de 40 µg/kg/j. Ces auteurs ont observé des moulages de fèces émises depuis moins de 12 h qu'ils ont déposés dans une parcelle enherbée enclose. Ils ont observé que les bouses des bovins traités sont solides et intactes 100 jours après leur émission, alors que celles de bovins non traités sont bien décomposées après 40 jours et ont pour la plupart disparu après 100 jours. Strong et Brown (1987) ont associé ce résultat à l'absence de coléoptères dans les fèces des animaux traités.

Barth *et al.* (1993) ont comparé les fèces de veaux ayant reçu un bolus intra-ruminal délivrant 12 mg/j d'ivermectine à celle d'animaux témoins non traités présents dans la même pâture. Les bouses ont été sélectionnées 21, 70 et 119 jours après l'ingestion du bolus et ont été observées en place 3, 7, 14 et 28 jours après leur émission. Aucune différence de composition de la matière organique n'a été relevée. Le nombre et la fréquence des coléoptères adultes n'ont pas été modifiés. Par contre, une diminution du nombre de larves de coléoptères, de larves de diptères et de nématodes spécifiques des bouses a été relevée dans les fèces issues des animaux traités. Par ailleurs, les auteurs ont évalué la vitesse de dégradation des bouses par la mesure de leur surface. Celle-ci tend à être plus lente pour les fèces des animaux traités, mais la différence n'est pas significative.

Ces dernières études aboutissent à des conclusions divergentes et ne permettent donc pas de conclure définitivement à la toxicité ou à l'innocuité de l'ivermectine vis-à-vis de la faune résidant dans les bouses de vache. Les diptères, particulièrement sensibles à l'ivermectine, montrent une large gamme de réponses allant de la mort larvaire à des anomalies de développement. Les larves et les adultes immatures de l'ordre des Coléoptères montrent une certaine mortalité dans les fèces d'animaux traités récemment et des effets retard sur la reproduction et la physiologie ont été observés chez les adultes se nourrissant des excréments d'animaux traités (Strong, 1993).

3.3. Apparition de résistances

Rares sont les données disponibles concernant le phénomène de résistance à l'ivermectine chez les nématodes parasites du bétail. Par contre, ce problème est connu déjà depuis plusieurs années chez les ovins.

Ainsi, les conditions propices au parasitisme en Amérique du Sud ont conduit un certain nombre de chercheurs à rassembler des données dans cette zone (Waller *et al.*, 1996). Eddi *et al.* (1996) ont observé qu'en Argentine les parasites les plus courants (*Haemonchus contortus*, *Ostertagia spp.* et *Trichostrongylus spp.*) sont moins souvent résistants aux avermectines (6 %) qu'aux benzimidazoles (40 %) ou au lévamisole (22 %). Au Brésil, Echevarria *et al.* (1996) mettent en évidence une plus grande fréquence du phénomène de résistance avec respectivement 90 %, 84 % et 13 % de résistance. Au Paraguay, Maciel *et al.* (1996) ont observé des taux de résistance de 73 %, 68 % et 47 à 73 % respectivement. Enfin, Nari *et al.* (1996) ont obtenu des valeurs de 80 %, 71 % et 1.2 %.

Ces auteurs montrent que les différences dans la fréquence des résistances dépendent principalement des conditions d'utilisation des antiparasitaires, voire de leur voie d'administration (Maciel *et al.*, 1996), conditions largement inféodées à l'espèce ovine mais aussi à des facteurs commerciaux et économiques.

Les avermectines commencent à rencontrer de fortes résistances vis-à-vis des parasites des ovins dans certaines régions du globe et les bovins pourraient connaître le même problème.

TROISIEME PARTIE :
PARTIE EXPERIMENTALE

1. Objectifs

Les études de l'élimination de l'ivermectine chez les bovins ont mis en évidence des profils d'excrétion fécale variables selon les voies d'administration. En particulier, de plus grandes concentrations fécales d'ivermectine ont été observées suite à une application pour-on qu'après une injection sous-cutanée (Herd *et al.*, 1996), ce qui est inattendu au vu des concentrations plasmatiques d'ivermectine qui sont plus faibles lors de l'application pour-on. En effet, si on suppose que la concentration plasmatique d'ivermectine est la seule force motrice pour l'excrétion de l'ivermectine dans les fèces, de plus faibles concentrations fécales de molécules parentales devraient être attendues après une administration pour-on.

Pour expliquer cette incohérence apparente, nous avons testé l'hypothèse selon laquelle une fraction significative de l'ivermectine administrée par voie topique aux bovins est en réalité ingérée au cours du léchage.

2. Matériel et méthodes

2.1. Le matériel

2.1.1. Les animaux

L'expérimentation a fait appel à 12 bovins mâles (6 paires de jumeaux monozygotes) de race Prim'Holstein (567 ± 24 kg de poids vif à l'âge de 3 ans).

Ces veaux jumeaux ont été produits à Jouy-en-Josas par micro-manipulation (Ozil *et al.*, 1982) et ont été élevés dans des conditions identiques. Ils sont nés entre le 13/07/1997 et le 05/08/1997.

Ils sont arrivés à l'ENVT le 04/02/1998. Ils ont reçu les traitements adéquats (vaccination,...) au cours de la période d'acclimatation. Ils ont été pesés régulièrement (environ une fois par mois) et leur courbe de croissance a été normale au cours de la période d'habitation. Pendant cette période, la ration alimentaire a été contrôlée de telle façon que les différences de poids au sein d'une même paire s'estompent. Ainsi, la différence de poids intra-paires au 17/09/1998 a été comprise entre 2 et 8 kg (tab. 6).

Nom	Numéro	Poids (kg)	Différence de poids intra-paire	Date de naissance
David	7822	370	6	13/07/97
Goliath	7823	364		
Castor	7826	367	4	16/07/97
Polux	7827	371		
Tintin	7828	345	6	17/07/97
Milou	7829	347		
Laurel	7832	364	8	01/08/97
Hardy	7833	372		
Starsky	7834	368	7	04/08/97
Hutch	7835	375		
Lucky	7838	341	8	05/08/97
Lucke	7839	349		

Tableau 6 : Relevé des poids des 12 bovins participant à l'expérience au 17/09/1998.

2.1.2. Hébergement, soins et alimentation des animaux

2.1.2.1. Pendant la période d'acclimatation

Les veaux ont été logés dans le hangar du service de Physiologie. Chacun a été attaché à l'aide d'une chaîne dans une stalle individuelle. Les deux veaux d'une même paire ont été disposés l'un à côté de l'autre. Les stalles, formées d'une simple tubulure en métal, ont autorisé un contact étroit (léchage) entre les veaux juxtaposés.

Les conditions d'ambiance du bâtiment (température, éclairage) ont été naturelles.

La nourriture a été à base de granulés pour jeunes bovins en croissance (4 kg par jour en septembre 1998), de foin et de paille.

L'eau a été mise à disposition uniquement par intermittence (3 périodes par jour, à heures fixes à partir du mois d'août 1998) afin d'éviter les arrosage ludiques en dehors des périodes d'abreuvement.

Des traitements à visée thérapeutique ont été utilisés si nécessaire, mais uniquement après accord du directeur de l'étude.

2.1.2.2. Pendant la première phase

Cette phase correspond à l’administration d’ivermectine par voie intraveineuse. Les conditions de détention des animaux ont été identiques à celles de la phase d’acclimatation.

2.1.2.3. Pendant la seconde phase

Cette phase correspond à l’administration d’ivermectine par voie topique. Les conditions d’ambiance ont été identiques à celles de la période d’acclimatation pour l’ensemble des bovins. Par contre, chaque paire de jumeaux a été séparée en vue d’obtenir deux lots de 6 animaux de façon aléatoire. Dans un groupe (les « lécheurs »), les animaux ont été détenus à l’attache, chacun étant attaché avec une chaîne assez longue pour qu’il puisse se lécher lui-même ainsi que ses voisins immédiats. Dans l’autre groupe (les « non-lécheurs »), chaque animal a été isolé de ses deux voisins immédiats par des emplacements laissés vacants et a été équipé d’un collier de bois l’empêchant de se lécher lui-même (fig. 13). Ainsi, les « non-lécheurs » n’ont pas eu la possibilité de se lécher ou de lécher un congénère pendant toute la conduite de l’essai. Par ailleurs, une grande attention a été accordée à la vérification de l’intégrité des colliers, chaque barre de bois les constituant étant remplacé dès qu’il était fracturé. Les colliers ont été retirés volontairement 44 jours après l’administration de l’ivermectine pour-on.

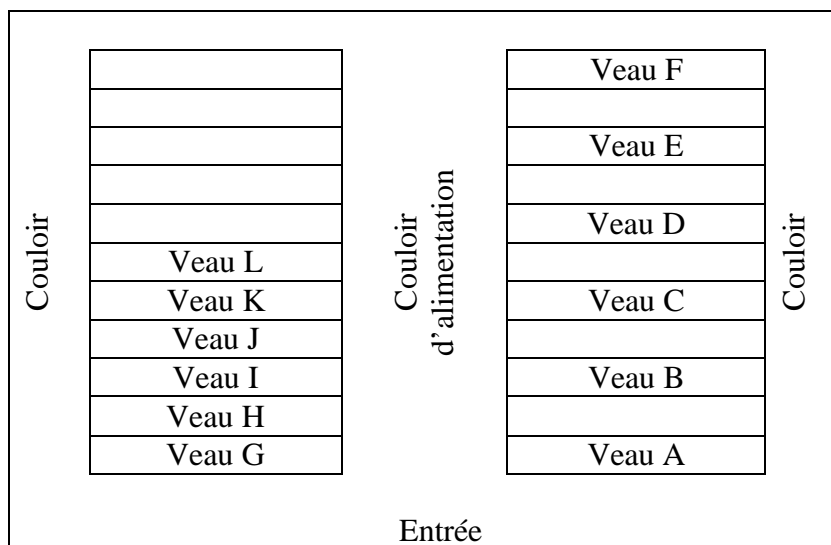


Fig. 13 : Schéma représentant la disposition des bovins lors de la phase pour-on. Une stalle a été laissée vide entre les bovins A, C, E, G, I et K (non-lécheurs) alors que les bovins B, D, F, H, J et L (lécheurs) ont été placés dans des stalles contiguës. Les « non-lécheurs » sont par ailleurs pourvus de colliers en bois leur interdisant de se lécher eux-mêmes.

2.1.3. Le principe actif

2.1.3.1. Voie percutanée

La spécialité Ivomec[®] pour-on bovin (Merial) a été utilisée. Il s'agit d'une solution à 0.5 % d'ivermectine dont la formulation permet une application topique.

Les flacons ont été stockés à température ambiante et à l'abri de la lumière.

La dose utilisée a été celle prévue par l'AMM, soit 0.5 mg/kg, ce qui représente 1 mL pour 10 kg de poids vif.

2.1.3.2. Voie intraveineuse

La spécialité Ivomec[®] bovin solution injectable a été utilisée. Il s'agit d'une solution à 1 % d'ivermectine dont la formulation permet une injection parentérale.

Les flacons ont été stockés à température ambiante et à l'abri de la lumière.

La dose utilisée a été celle prévue par l'AMM pour la voie sous-cutanée (0.2 mg/kg), ce qui représente 1 mL pour 50 kg de poids vif.

2.2. Le protocole expérimental

L'expérimentation a été composée de deux phases séparées par une période de 5 mois.

2.2.1. Première phase :

Les 12 bovins ont reçu une injection intraveineuse (IV) unique d'ivermectine injectable (Ivomec[®] injectable Merial ; 200 µg/kg) dans la veine jugulaire droite, un cathéter intraveineux ayant été posé à cet effet chez chaque animal.

Des échantillons de sang de 10 mL ont été collectés par ponction directe au niveau de la veine jugulaire gauche et recueillis dans des tubes héparinés pendant 31 jours suivant l'administration.

La totalité des fèces a été récoltée sur 24 heures les 4^{ème}, 7^{ème} et 14^{ème} jours après administration IV, la collecte se faisant immédiatement après chaque émission afin de limiter les pertes de matières fécales.

2.2.2. Deuxième phase :

Les 12 bovins ont reçu une administration unique d'ivermectine topique (Ivomec[®] pour-on bovin Merial ; 200 µg/kg). Deux lots (un groupe « lécheurs » et un groupe « non-lécheurs ») ont été créés selon les modalités spécifiées dans le § 2.1.2.3.

Des échantillons de sang ont été collectés (au niveau de la jugulaire gauche) pendant 44 jours suivant l'administration. Un prélèvement supplémentaire a été recueilli chez les 12 bovins le 56^{ème} jour suivant l'application pour-on, soit 12 jours après le retrait des colliers de bois.

De même que pour la première phase, la collecte des fèces a été réalisée immédiatement après chaque émission afin de limiter les pertes de matières fécales. Les fèces ont été collectées pendant 6 heures (de 9 h à 15 h) les 1^{er}, 2^{ème}, 3^{ème}, 4^{ème}, 7^{ème}, 14^{ème}, 18^{ème}, 22^{ème} et 28^{ème} jours après l'application.

2.2.3. Recueil et traitement des échantillons de sang et de fèces

Une fois collectés, les échantillons de sang ont été refroidis aussitôt dans de la glace pilée et rapidement centrifugés (4000 g, 4 °C, 10 min). Trois fractions aliquotes ont été prélevées et stockées dans des tubes Ependhorf à -20 °C jusqu'à l'analyse.

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

2.3. Analyses

2.3.1. Dosage de l'ivermectine

Les concentrations d'ivermectine (22,23-dihydroavermectine B_{1a}) du plasma et des fèces ont été mesurées en utilisant une technique HPLC (Alvinerie *et al.*, 1987). La limite inférieure de quantification de l'ivermectine était de 0.05 ng/mL pour le plasma et 0.5 ng/g pour les échantillons de fèces. Sensibilité et précision (variation intra-échantillon) exprimés en déviation standard relative ont été inférieures à 8 % et 6 % respectivement.

2.3.2. Analyse pharmacocinétique

Les résultats ont été analysés à l'aide d'une approche non compartimentale. Les aires sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps $AUC_{0-tlast}$ du 1^{er} jour au jour du dernier prélèvement (le 31^{ème} jour pour la phase IV et le 44^{ème} jour pour la phase pour-on) ont été calculées en utilisant la méthode des trapèzes.

La clairance totale (plasmatique) de l'ivermectine a été calculée en divisant la dose administrée par l' $AUC_{0-tlast}$ obtenue pour la voie IV (Eq. 1) :

$$Cl_{tot} = \frac{Dose^{IV}}{AUC_{0-tlast}^{IV}} \quad \text{Eq. 1}$$

La biodisponibilité systémique pour l'ivermectine topique a été calculée en utilisant le rapport des $AUC_{0-tlast}$ obtenues après administrations topique ($AUC_{0-tlast}^{pour-on}$) et IV ($AUC_{0-tlast}^{IV}$), corrigé par le ratio des doses administrées (Eq. 2) :

$$F(\%) = \frac{AUC_{0-tlast}^{pour-on}}{AUC_{0-tlast}^{IV}} * \frac{Dose^{IV}}{Dose^{pour-on}} * 100 \quad \text{Eq. 2}$$

La vitesse d'excrétion fécale de l'ivermectine à chaque temps considéré (t) a été obtenue en divisant la quantité totale d'ivermectine parentale éliminée dans les fèces dans l'intervalle de collecte ($Q_{fèces,\hat{o}}$) par la durée de collecte \hat{o} (6 h ou 24 h) (Eq. 3) :

$$\text{Vitesse d'excrétion fécale (t)} = \frac{Q_{fèces,t}}{t} \quad \text{Eq. 3}$$

où $Q_{fèces,\hat{o}}$ est le produit du poids des fèces et de la concentration fécale en ivermectine ($\mu\text{g/g}$) pendant la période de collecte.

La quantité totale d'ivermectine parentale éliminée dans les fèces au cours des 28 jours suivant l'administration topique a été estimée par l'intégration du profil de la vitesse d'excrétion fécale en fonction du temps entre 0 et 28 jours en utilisant la règle des trapèzes.

La clairance fécale a été calculée à chaque temps considéré (t) suivant l'équation 4 :

$$Cl_{fécale}(t) = \frac{\text{Vitesse d'excrétion fécale (t)}}{C_{plasma,\hat{o}}} \quad \text{Eq. 4}$$

où $C_{plasma,\hat{o}}$ est la concentration plasmatique correspondante sur l'intervalle \hat{o} .

2.3.3. Statistiques

Les moyennes arithmétiques et les déviations standard (SD) des différents paramètres ont été calculées. Pour la demi-vie plasmatique, les moyennes harmoniques et les déviations standard ont été calculées en utilisant la technique de Jackknife (Lam *et al.*, 1985). La comparaison entre le groupe « lécheurs » et le groupe « non-lécheurs » a été menée en utilisant le test de t pour séries appariées pour les demi-vies, les $AUC_{0-t_{last}}$, les clairances totales (plasmatiques) et les C_{max} , et en utilisant le test de Wilcoxon (test non paramétrique pour séries appariées) pour les T_{max} et les biodisponibilités F% (SYSTAT® 8.0, SPSS Inc., Chicago, IL).

Un $p < 0.05$ a été considéré comme significatif.

3. Résultats

3.1. Plasma

Les profils des concentrations plasmatiques au cours du temps obtenus chez les bovins suite aux administrations IV et pour-on sont présentés dans les figures 14 et 15 :

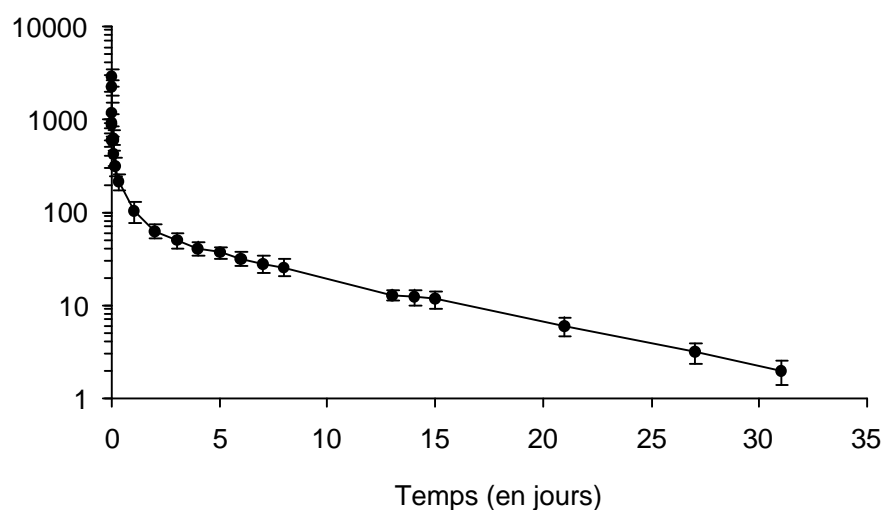


Fig. 14 : Profil des concentrations plasmatiques moyennes de l'ivermectine au cours du temps pendant 31 jours chez les 6 paires de bovins jumeaux monozygotes ayant reçu 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ d'ivermectine par voie IV (échelle semi-logarithmique). Chaque point représente la moyenne \pm SD obtenue chez les 12 animaux.

Fig. 15a :

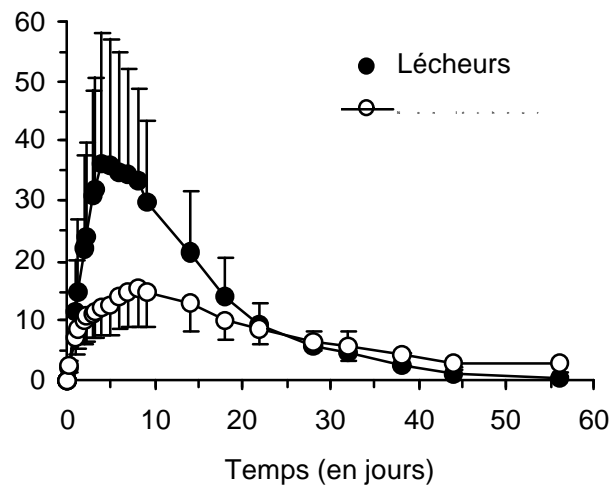


Fig. 15b :

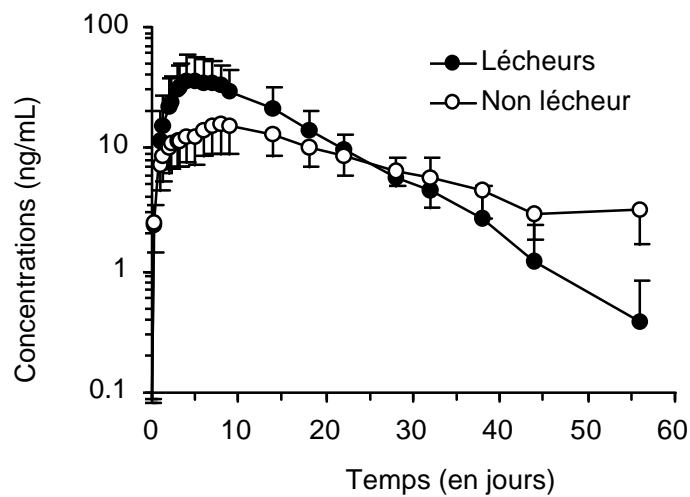


Fig. 15 : Comparaison des concentrations plasmatiques d'ivermectine au cours du temps chez les 6 bovins jumeaux monozygotes « lécheurs » (symboles pleins) et « non-lécheurs » (symboles creux) pendant un période de 56 jours suivant l'administration d'une dose unique d'ivermectine pour-on de 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de poids vif. Chaque point de cinétique représente la moyenne \pm SD obtenue chez les 6 animaux de chaque groupe.

15a. Echelle arithmétique. Elle montre une biodisponibilité de l'ivermectine plus élevée et plus variable chez les « lécheurs » que chez les « non-lécheurs ».

15b. Echelle semi-logarithmique. Elle montre une pente différente pour la portion terminale de décroissance des concentrations plasmatiques chez les « lécheurs » et chez les « non-lécheurs ».

Le tableau 7 donne les valeurs moyennes des paramètres pharmacocinétiques de l'ivermectine pour les administrations IV et pour-on chez les « lécheurs » et les « non-lécheurs ».

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

* (p<0.05), ** (p<0.005), *** (p<0.001) indiquent des différences significatives entre les groupes « lécheurs » et « non-lécheurs » (même voie).

indique que la demi-vie plasmatique est significativement différente entre les voies IV et pour-on chez les « non-lécheurs ».

Tableau 7 : Paramètres pharmacocinétiques (moyenne ± SD) de l'ivermectine suite à l'administration d'ivermectine aux 6 bovins « lécheurs » et à leur 6 jumeaux monozygotes « non-lécheurs ».

La clairance totale (plasmatique) de l'ivermectine suite à l'administration IV a été homogène parmi les 12 bovins et égale à 270 ± 57.4 mL/kg/j (n = 12).

Le temps de demi-vie plasmatique a été similaire pour les deux voies d'administration (IV et pour-on) chez le groupe « lécheurs », mais a été beaucoup plus long après l'administration pour-on (363 ± 16.2 h) qu'après l'administration IV (144 ± 3 h) chez le groupe « non-lécheurs ».

La biodisponibilité systémique de l'ivermectine topique a été supérieure et plus variable pour le groupe « lécheurs » que pour le groupe « non-lécheurs » (33 ± 18.5 % versus 19 ± 4.9 %).

A la fin des 44 jours de l'essai, les colliers de bois ont été retirés du cou des 6 bovins du groupe « non-lécheurs » et une mesure de la concentration plasmatique a été effectuée 12 jours plus tard. Un phénomène de rebond manifeste a alors été observé chez 3 des 6 animaux (fig. 15b). Chez ces 3 bovins, les concentrations plasmatiques au 56^{ème} jour ont en effet été augmentées de 39 %, 56 % et 135 % par comparaison aux concentrations plasmatiques

mesurées le 44^{ème} jour chez ces mêmes animaux. Cela ne peut en aucun cas être attribué à la variabilité de la méthode analytique.

3.2. Fèces

La comparaison des profils d'excrétion fécale (fig. 16) montre une différence majeure entre le groupe « lécheurs » et le groupe « non-lécheurs ». Le 4^{ème} jours après administration, par exemple, la vitesse d'élimination fécale de l'ivermectine chez le groupe « lécheurs » a été 33 fois supérieure à celle du groupe « non-lécheurs » ($825 \pm 227.5 \mu\text{g/h}$ versus $25 \pm 10.0 \mu\text{g/h}$) et 10 fois supérieure à celle obtenue après l'administration IV ($83 \pm 10.4 \mu\text{g/h}$).

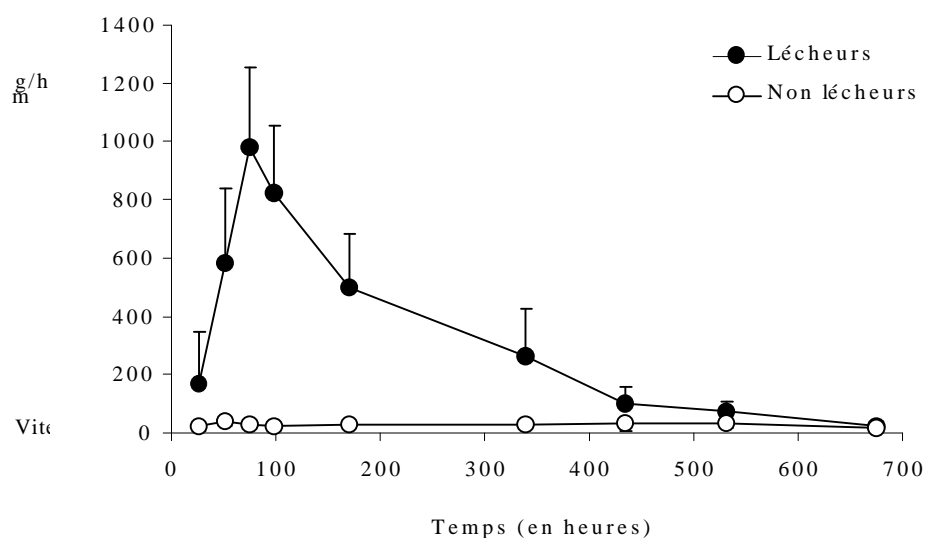


Fig. 16 : Profils comparatifs de l'excrétion d'ivermectine sous forme inchangée dans les fèces des 6 bovins « lécheurs » (symboles pleins) et des 6 bovins « non-lécheurs » (symboles ajourés) pendant une durée de 28 jours, suite à une administration unique d'ivermectine pour-on à la dose de $500 \mu\text{g/kg}$ de poids vif. Le graphique représente la **vitesse d'élimination fécale** (moyenne \pm SD) de l'ivermectine sous forme parentale au cours du temps.

Les quantités estimées d'ivermectine éliminée dans les fèces durant les 28 premiers jours ont été de $346 \pm 60.5 \mu\text{g/kg}$ de poids vif pour le groupe « lécheurs » contre seulement $33 \pm 11.7 \mu\text{g/kg}$ de poids vif pour le groupe « non-lécheurs », ce qui représente respectivement 69 % et 6.6 % de la dose administrée (fig. 17).

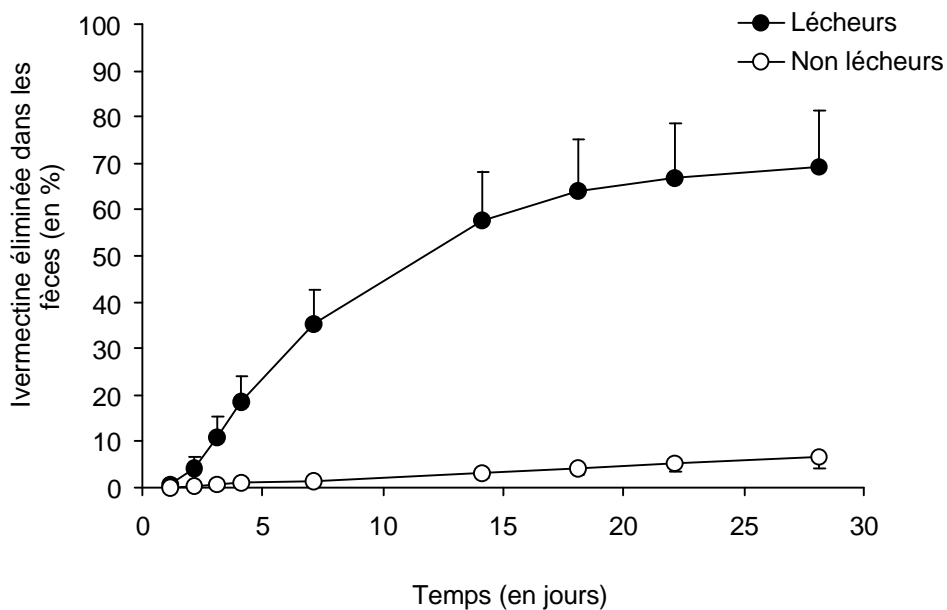


Fig. 17 : Profils comparatifs de l'excrétion d'ivermectine sous forme inchangée dans les fèces des 6 bovins « lécheurs » (symboles pleins) et des 6 bovins « non-lécheurs » (symboles ajourés) pendant une durée de 28 jours, suite à une administration unique d'ivermectine pour-on à la dose de 500 µg/kg de poids vif. Le graphique représente les **quantités cumulées d'ivermectine éliminée dans les fèces**, exprimées en pourcentage de la dose administrée (moyenne ± SD), au cours du temps.

Chez le groupe « non-lécheurs » (fig. 18a), les clairances fécales moyennes de l'ivermectine ont été similaires après administration pour-on (moyenne pour les 3 périodes : 89 ± 24.5 mL/kg/j) et administration IV (moyenne pour les 3 périodes : 102 ± 23.5 mL/kg/j). Par contre, chez le groupe « lécheurs » (fig. 18b), les clairances fécales individuelles apparentes de l'ivermectine suivant l'administration pour-on (s'étendant de 203 ± 170.6 à 1671 ± 724.1 mL/kg/j) ont été largement supérieures aux clairances fécales obtenues par la voie IV (106 ± 33.5 mL/kg/j) sur toute la durée de la période d'investigation (28 j). Les valeurs de la clairance fécale de l'ivermectine obtenue chez les 12 bovins les 4^{ème}, 7^{ème} et 14^{ème} jours après administration intraveineuse ont été homogènes (104 ± 28.6 mL/kg/j ; n = 12), représentant 38 % (intervalle de confiance à 95 % : [36%;40.5%]) de la clairance (totale) plasmatique (270 ± 57.4 mL/kg/j ; n = 12).

Fig. 18a :

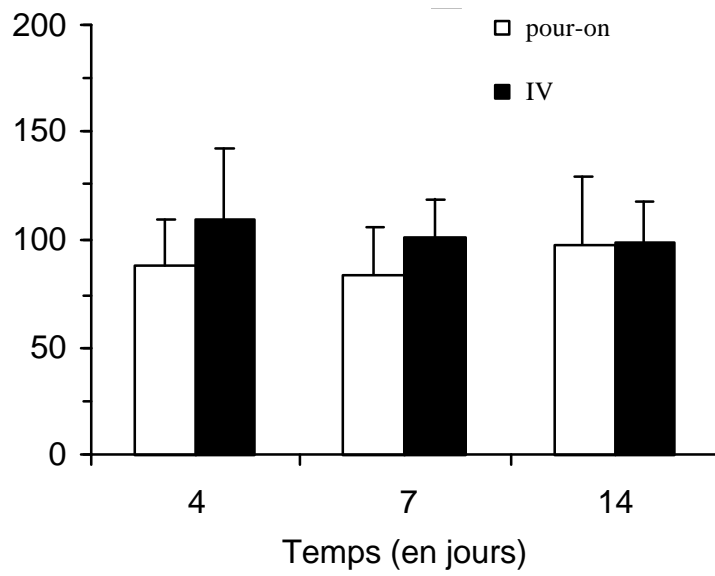


Fig. 18b :

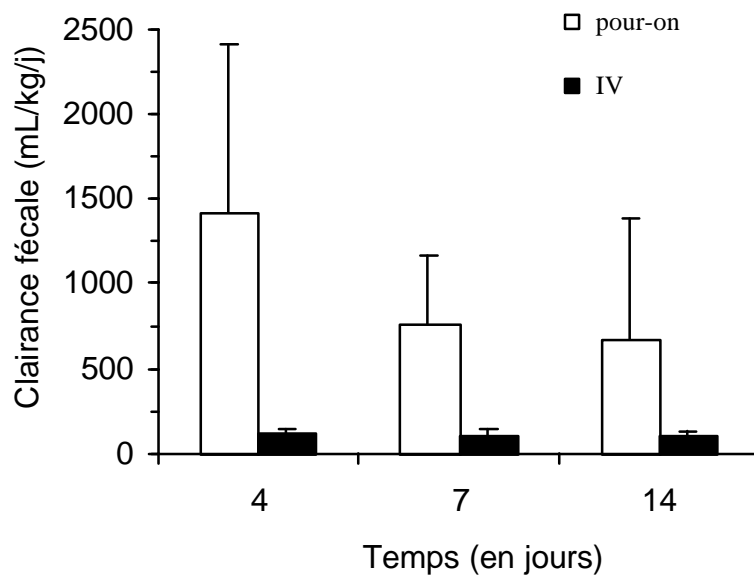


Fig. 18a et 18b : Clairance fécale de l'ivermectine les 4^{ème}, 7^{ème} et 14^{ème} jours suivant l'administration IV d'ivermectine à la dose de 200 µg/kg de poids vif (colonne pleine) et l'administration pour-on d'ivermectine à la dose de 500 µg/kg de poids vif (colonnes vides).

Fig. 18a : Moyenne ± SD chez les « non-lécheurs ».

Fig. 18b : Moyenne ± SD chez les « lécheurs ».

4. Discussion/Conclusion

Les résultats obtenus après administration IV d'ivermectine ont permis d'établir que la clairance fécale compte pour 38 % de la clairance totale de l'ivermectine, ce qui revient à dire que 38 % de la quantité qui atteint la circulation générale se trouve excrétée sous forme parentale dans les fèces. Ce résultat est en accord avec celui de l'étude réalisée chez des bovins avec un radio-isotope de l'ivermectine par Halley *et al.* (1989). Ces derniers ont montré que l'excrétion fécale est constituée pour 39 à 45 % de molécules parentales et pour 59 % de métabolites après une administration par voie sous-cutanée.

Après l'administration pour-on, une différence marquée a été observée entre le groupe « lécheurs » et le groupe « non-lécheurs » aussi bien pour les concentrations plasmatiques que pour les concentrations fécales d'ivermectine.

Chez le groupe « non-lécheurs », la clairance fécale de l'ivermectine après administration pour-on a été similaire à la clairance fécale obtenue après administration IV. Le pourcentage de la dose administrée éliminé dans les fèces à partir de la circulation systémique peut être théoriquement estimé comme étant le produit du rapport de la clairance fécale sur la clairance totale (0.38) par la fraction biodisponible.

Chez le groupe « non-lécheurs », ce pourcentage théorique est de 7 % (0.38×0.19), ce qui est très proche de la valeur estimée obtenue par intégration du profil de la vitesse d'excrétion au cours du temps (6.6 %).

Chez le groupe « lécheurs », cette estimation de la dose éliminée dans les fèces sous forme d'ivermectine parentale serait de 13 % (0.38×0.33). Or, il a été observé que presque 70 % de la dose pour-on (500 µg/kg) a été éliminée sous forme inchangée dans les fèces. De plus, la clairance fécale après administration pour-on chez le groupe « lécheurs » a été de beaucoup supérieure à celle obtenue par la voie IV au cours des 28 jours de la période d'investigation. Ainsi, elle a été jusqu'à neuf fois supérieure à la clairance plasmatique (totale) obtenue lors de la phase IV chez un même animal. Sous l'hypothèse que l'ivermectine fécale provient du plasma, il est impossible que la clairance fécale soit supérieure à la clairance totale.

Ces résultats démontrent que pendant toute la période d'investigation une large fraction de l'ivermectine qui a été éliminée dans les fèces des animaux « lécheurs » ne peut pas provenir du plasma. Cette fraction représente 57 % de la dose administrée et 80 % de la quantité éliminée dans les fèces. Les résultats obtenus dans le groupe « non lécheurs » (clairances fécales similaires après administrations IV et pour-on) permettent de conclure

qu'une quantité importante de l'ivermectine administrée par voie topique est en réalité ingérée par les « lécheurs » et transite directement dans le chyme au travers du tractus digestif.

La biodisponibilité systémique de l'ivermectine topique a été très variable pour le groupe « lécheurs » (le coefficient de variation -écart-type * 100 / moyenne- : CV = 56 %), ce qui va dans le sens des études précédentes (Gayrard *et al.*, 1999). La prévention du léchage a conduit à une biodisponibilité systémique plus basse et moins variable (CV = 26 % chez les « non-lécheurs ») et a une augmentation du temps de demi-vie plasmatique (363 h chez les « non-lécheurs » versus 154 h chez les « lécheurs »).

Le temps de demi-vie plasmatique chez les « non-lécheurs » a été également très supérieur à celui obtenu après administration IV (144 h). Cela indique que l'absorption d'ivermectine au travers de la peau est un processus extrêmement lent, limitant par la même l'élimination plasmatique de l'ivermectine. Par contre, la demi-vie plasmatique de l'ivermectine chez les « lécheurs » a été très proche de celle observée après l'administration IV.

Ces résultats démontrent de façon concluante que la vitesse et l'intensité de l'absorption de l'ivermectine diffèrent entre les « lécheurs » et les « non-lécheurs ». Cela implique l'existence de mécanismes d'absorption différents entre les deux groupes. Puisqu'une grande quantité d'ivermectine a transité par le tractus digestif des « lécheurs », cela suggère fortement qu'une large fraction de l'ivermectine topique gagne la circulation systémique par la voie orale plus que par absorption percutanée à cause du comportement de léchage. Il a été trouvé une biodisponibilité systémique relativement élevée chez les « lécheurs » (33 %). Par comparaison avec la voie sous-cutanée, la biodisponibilité relative de la voie orale a été estimée à 12.5 % lors de l'utilisation de bolus intra-ruminaux à relargage progressif (Alvinerie *et al.*, 1998) et à 26 % lors de l'administration intra-ruminale de bolus d'ivermectine (Chiu *et al.*, 1990). Enfin, on ne peut pas écarter une éventuelle absorption perlinguale de l'ivermectine chez les bovins « lécheurs ».

Le rebond manifeste de la concentration plasmatique observé chez 3 des 6 animaux du groupe des « non-lécheurs » (obtenu 12 jours après le retrait des colliers de bois) suggère qu'une partie de l'ivermectine était toujours présente sur la peau des animaux et était accessible au léchage. Cela impliquerait que l'ivermectine ne subit pas de dégradation complète au cours d'une période de 44 jours, ce qui est surprenant compte-tenu de la photolabilité supposée de cette molécule.

Les résultats présents corroborent des observations reportées par d'autres auteurs (Sommer *et al.*, 1992 ; Herd *et al.*, 1993, 1996). Ces résultats montrent à l'évidence que le comportement de grooming naturel des bovins a une influence majeure sur l'absorption de l'ivermectine topique.

Self-grooming et allo-grooming sont gouvernés par des facteurs sociaux, nutritionnels, physiologiques, pathologiques, environnementaux et de conduite d'élevage (management) aussi divers que variés (voire synthèse bibliographique), ce qui rend la biodisponibilité systémique de l'ivermectine topique plus variable et moins prévisibles.

Plus important encore est le fait que l'allogrooming pourrait aboutir à des contaminations croisées chez les animaux, avec le risque d'avoir des résidus d'ivermectine inattendus dans des tissus consommables chez des animaux non traités et des concentrations subthérapeutiques au niveau du tube digestif chez les animaux non traités, ce qui pourrait contribuer au développement de résistances.

Finalement, cette étude démontre que la prévention du léchage peut conduire à diminuer d'un facteur 10 les quantités d'ivermectine parentale éliminées dans les fèces (sous les conditions expérimentales de cette étude). Cela suggère que le comportement de léchage des bovins devrait être pris en considération dans l'estimation de l'exposition de l'environnement aux endectocides.

Il devrait être aussi souligné que la faible biodisponibilité ainsi que l'irrégularité de la biodisponibilité des formulations pour-on a conduit à augmenter les doses recommandées d'ivermectine, de doramectine et de moxidectine par un facteur de 2.5 par comparaison aux formulations injectables. Ainsi, avec approximativement 70 % de la dose retrouvée dans les fèces des bovins « lécheurs », l'administration d'ivermectine topique augmente grandement la charge environnementale d'ivermectine parentale. Par comparaison, la formulation injectable équivalente est à l'origine d'une élimination fécale largement inférieure d'ivermectine. Par exemple, l'excrétion fécale maximale d'ivermectine parentale suite à une administration sous-cutanée (200 µg/kg) est d'environ 78 µg/kg versus 346 ± 60.5 µg/kg chez les « lécheurs » qui ont reçu l'ivermectine par voie topique (valeurs estimées en utilisant la clairance fécale IV calculée grâce à cette étude).

En conclusion, les implications du phénomène mis en évidence, dans les domaines de l'exposition de l'environnement et des résidus, pourraient conduire à s'interroger sur l'usage des formulations pour-on pour l'administration des avermectines chez les bovins.

Des études supplémentaires devront être réalisées afin de déterminer si ce phénomène peut être identifié dans des conditions expérimentales différentes, en particulier si des contaminations croisées peuvent survenir avec des animaux en pâture et avec d'autres formulations pour-on d'ivermectines.

AGREMENT ADMINISTRATIF

Je soussigné, M. BONNES, Directeur par intérim de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, certifie que
M. BRALET David, Didier, Joseph
 a été admis(e) sur concours en : 1996
 a obtenu son certificat de fin de scolarité le : 9 juillet 2001
 n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.

AGREMENT SCIENTIFIQUE

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

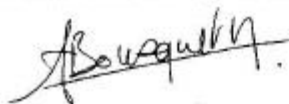
M. BRALET David, Didier, Joseph

intitulée :

"Influence du léchage sur la pharmacocinétique de l'ivermectine pour-on chez les bovins"

**Le Professeur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse**

Docteur Alain BOUSQUET-MELOU



**Vu :
Le Président de la thèse :**



Professeur Jean-Louis MONTASTRUC

**Pr Jean-Louis MONTASTRUC
Laboratoire de Pharmacologie
Médicale et Clinique
FACULTE DE MEDECINE
37, Allées Jules-Guesde
31073 TOULOUSE Cedex**

**Vu :
Le Directeur par intérim
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse**



Professeur Gilbert BONNES

**Vu le : 30 avril 2002
Le Président
de l'Université Paul Sabatier**



Professeur Raymond BAUDOUIN



PHOTOGRAPHIES*

* L'ensemble des photographies rassemblées dans cet ouvrage ont été produites par l'auteur.

Photo. 1 : Vache se frottant contre le pilier d'un bâtiment.

Photo. 2 : Self-grooming. Vache se léchant la commissure des lèvres.

Photo. 3 : Self-grooming. Vache se léchant le bras.



Photo. 4 : Self-grooming. Vache se léchant le garrot.

Photo. 5 : Self-grooming. Vache se léchant la croupe.

Photo. 6 : Self-grooming. Vache se léchant le thorax.



Photo. 7 : Self-grooming. La vache de droite vient d'interrompre le léchage de son partenaire pour se lécher le thorax.

Photo. 8 : Self-grooming. Vache se léchant le ventre.

Photo. 9 : Self-grooming. Vache se léchant un membre postérieur.



Photo. 10 : Allogrooming. Léchage de l'œil.

Photo. 11 : Allogrooming. Léchage de l'auge.

Photo. 12 : Allogrooming. Léchage de la portion supérieure distale du cou.



Photo. 13 : Allogrooming. Léchage de la croupe.

Photo. 14 : Allogrooming. Léchage de la vulve.

Photo. 15 : Succion de la mamelle.



Photo. 16 à 18 : Sollicitation du léchage. La vache de gauche approche celle de droite tout en observant une posture de sollicitation (photo. 16). Après avoir sollicité l'autre animal à plusieurs reprises (photo. 17), elle se fait chasser (photo. 18). La vache de droite, dominante, n'a aucune envie de lécher l'animal qui l'a sollicitée.



ANNEXES

*** Valeur de dominance**

Méthode de calcul de la valeur de dominance par Beiharz *et al.* (1966) :

Au cours d'observations préliminaires, on relève les signes indiquant la dominance ou la soumission (coups de tête au dominé par le dominant, menaces de coups de tête par des mouvements de la tête et mouvements des dominants sur les dominés les forçant à s'éloigner). Seuls les actes sans ambiguïté sont comptabilisés. Généralement, pour une paire donnée, on obtient des valeurs proches de 0 ou 1. Ainsi, la moyenne des proportions donne approximativement le nombre de vaches dominées par l'animal considéré. Mais il arrive que deux animaux montrent des signes de dominance l'un envers l'autre (relation bidirectionnelles). On regarde alors le pourcentage de victoires de chacune.

Pour obtenir la valeur de dominance d'une vache, on calcule l'arc sinus de la racine carrée de la moyenne des pourcentages des victoires de cette vache. La valeur de dominance est donc comprise entre 0 et 90.

Le but de cette transformation est d'obtenir une courbe de distribution qui suit une loi normale et qui peut donc aisément être analysée à l'aide de tests statistiques. Les auteurs ont également décrit deux autres méthodes de transformation de cette valeur, toutes deux donnant des résultats similaires.

*** Comportement agonistique**

Un comportement agonistique est tout comportement associé à un conflit entre deux ou plusieurs individus (attaque, soumission, fuite...). Plus précisément, les interactions agonistiques sont les luttes, les affrontements, les coups, les menaces, les fuites et les évitements. Les interactions non agonistiques sont les flairements, les léchages, les éléments de comportement sexuel –positions tête sur croupe et chevauchement-, les jeux de tête, les poussées, les frottements, les appuis de la tête et les positions tête sous le pis. (Bouissou et Andrieu, 1978)

REFERENCES

ALVINERIE, M., SUTRA, J.F., GALTIER, P., TOUTAIN, P.L.

Determination of ivermectin in milk by high performance liquid chromatography.

Vet. Res., 1987, **18** : 269-274.

ALVINERIE, M., SUTRA, J.F., GALTIER, P., LIFSCHITZ, A., VIRKEL, G., SALLOVITZ, J., LANUSSE, C.

Persistence of ivermectin in plasma and faeces following administration of a sustained-release bolus to cattle.

Vet. Res. Sci., 1998, **66** : 57-61.

BARTH, D., HEINZE-MUTZ, E.M., RONCALLI, R.A., SCHLÜTER, D., GROSS, S.J.

The degradation of dung produced by cattle treated with an ivermectin slow-release bolus.

Vet. Parasitol., 1993, **48** : 215-227.

BEILHARZ, R.G., BUTCHER, D.F., FREEMAN, A.E.

Social dominance and milk production in Holsteins.

J. Dairy Sci., 1966, **49**, 887-892.

BEILHARZ, R.G., COX, D.F.

Social dominance in swine.

Anim. Behav., 1967, **15**, 117-122.

BEILHARZ, R.G., ZEEB, K.

Social dominance in dairy cattle.

Appl. Anim. Ethol., 1982, **8**, 79-97.

BENZ, G.W., RONCALLI, R.A., GROSS, S.J.

1989

Use of ivermectin in Cattle, Sheep, Goats, and Swine.

In : CAMPBELL, W.C. Editor

Ivermectin and abamectin.

New-York : Springer-Verlag, 1989, 215-229.

BOUISSOU, M.F., ANDRIEU, S.,

Etablissement des relations préférentielles chez les bovins domestiques.

Behaviour, 1978, **54**, 148-157.

CAMPBELL, W.C.

Ivermectin : an update.

Parasitol. Today, 1985, **1** : 10-16.

CHIU, L., GREEN, M.L., BAYLIS, F.P., ELINE, D., ROSEGAY, A., MERIWETHER, H.,
JACOB, T.A.

Absorption, tissue distribution, and excretion of tritium-labeled ivermectin in cattle, sheep,
and rat.

J. Agric. Food Chem., 1990, **38** : 2072-2078.

CHIU, S.H.L., LU, A.Y.H.

1989

Metabolism and Tissue Residues.

In : CAMPBELL, W.C. Editor

Ivermectin and abamectin.

New-York : Springer-Verlag, 1989, 131-143.

ECHEVARRIA, F., BORBA, M.F.S., PINHEIRO, A.C., WALLER, P.J., HANSEN, J.W.

The prevalence of anthelmintic resistance in nematode parasites of sheep in Southern Latin
America : Brazil.

Vet. Parasitol., 1996, **62** : 199-206.

EDDI, C., CARACOSTANTOGOLO, J., PEÑA, M., SCHAPIRO, J., MARANGUNICH, L.,
WALLER, P.J., HANSEN, J.W.

The prevalence of anthelmintic resistance in nematode parasites of sheep in Southern Latin
America : Argentina.

Vet. Parasitol., 1996, **62** : 189-197.

EDWARDS, S.A., BROOM, D.M.

Behavioural interactions of dairy cows with their new-born calves and the effects of parity.

Anim. Behav., 1982, **30** : 525-535.

EWBANK, R.

Behavior of twin cattle.

J. Dairy Sci., 1967, **50**, 1510-1512.

FINCHER, G.T.

Injectable ivermectin for cattle : effects on some dung-inhabiting insects.

Environ. Entomol., 1992, **21** : 871-876.

FINCHER, G.T.

Ivermectin pour-on for cattle : effects on some dung-inhabiting insects.

Southwest. Entomol., 1996, **21** : 445-450.

FINK, W.D., PORRAS, A.G

1989

Pharmacokinetics of Ivermectin in Animals and Humans.

In : CAMPBELL, W.C. Editor

Ivermectin and abamectin.

New-York : Springer-Verlag, 1989, 113-130.

FISHER, M.H., MROZIK, H.

1989

Chemistry.

In : CAMPBELL, W.C. Editor

Ivermectin and abamectin.

New-York : Springer-Verlag, 1989, 1-23.

FRASER, A.F.

1985

Body care.

In : FRASER, A.F.

Ethology of farm animals. A comprehensive study of the behavioural features of the common farm animals (Volume A 5 : Basic information).

Amsterdam : Elsevier, 1985, 215-231.

FRASER, A.F., BROOM, D.M.

1980

Female sexual behaviour.

In : FRASER, A.F., BROOM, D.M.

Farm animal behaviour and welfare. Third edition.

London : Baillière Tindall, 1980, 175-184.

GAYRARD, V., ALVINERIE, M., TOUTAIN, P.L.

Comparison of pharmacokinetic profiles of doramectin and ivermectin pour-on formulations in cattle.

Vet. Parasitol., 1999, **81** : 47-55.

HALLEY, B.A., NESSEL, R.J., LU, A.Y.H.

1989

Environmental aspects of ivermectin usage in livestock : general considerations.

In : CAMPBELL, W.C. Editor

Ivermectin and abamectin.

New-York : Springer-Verlag, 1989, 162-172.

HENESSY, D.R.

Modifying the formulation or delivery mechanism to increase the activity of anthelmintic compounds.

Vet. Parasitol., 1997, **72** : 367-390.

HERD, R., STRONG, L., WARDHAUGH, K.

Research recommendations.

Vet. Parasitol., 1993, **48** : 337-340.

HERD, R.P., SAMS, R.A., ASHCRAFT, S.M.

Persistence of ivermectin in plasma and faeces following treatment of cows with ivermectin sustained-release, pour-on or injectable formulations.

Int. J. Parasitol., 1996, **26** : 1087-1093.

HOOK, S.L., DONALDSON, S.L., ALBRIGHT, J.L.

A study of social dominance behavior in young cattle.

Am. Zool., 1965, **5**, 714-721.

KERR, S.G.C., WOOD-GUSH, D.G.M.

A comparison of the early behaviour of intensively and extensively reared calves.

Anim. Prod., 1987, **45** : 181-190.

KILEY, M.

The development of behaviour in veal calves.

Appl. Anim. Ethol., 1978, **4**, 286.

KROHN, C.C.

Behaviour of dairy cows kept in extensive (loose housing/pasture) or intensive (tie stall) environment. III. Grooming, exploration and abnormal behaviour.

Appl. Anim. Behav. Sci., 1994, **42**, 73-86.

LAM, F.C., HUNG, C.T., PERRIER, D.C.

Estimation of variance for harmonic mean half-life.

J. Pharm. Sci., 1985, **74** : 229-231.

LO, P.K.A., FINK, D.W., WILLIAMS, J.B., BLODINGER, J.

Pharmacokinetic studies of ivermectin : effects of formulation.

Vet. Res. Commun., 1985, **9**(4) : 251-268.

MACIEL, S., GIMENEZ, A.M., GAONA, C., WALLER, P.J., HANSEN, J.W.

The prevalence of anthelmintic resistance in nematode parasites of sheep in Southern Latin America : Paraguay.

Vet. Parasitol., 1996, **62** : 207-212.

MC KEAND, J., BAIRDEN, K., IBARRA-SILVA, A.M.

The degradation of bovine fecal pats containing ivermectin.

Vet. Rec., 1988, **122** : 587-588.

MILLER, J.A., KUNZ, S.E., OEHLER, D.D., MILLER, R.W.

Larvicidal activity of Merck MK-933, an avermectin, against the horn fly, stable fly, face fly and house fly.

J. Econ. Entomol., 1981, **74** : 608-611.

MURPHEY, R.M., DUARTE, F.A.M.

Social aggregations in cattle. II. Contributions of familiarity and genetic similarity.

Behav. Genet., 1990, **20**, 355-368.

NARI, A., SALLES, J., GIL, A., WALLER, P.J., HANSEN, J.W.

The prevalence of anthelmintic resistance in nematode parasites of sheep in Southern Latin America : Uruguay.

Vet. Parasitol., 1996, **62** : 213-222.

OZIL, J.P., HEYMAN, Y., RENARD, J.P.

Production of monozygotic twins by micromanipulation and cervical transfer in the cow.

Vet. Rec., 1982, **110** : 126-127.

REINHARDT, V., REINHARDT, A.

Cohesive relationships in a cattle herd (*Bos indicus*).

Behaviour, 1981, **77**, 121-151.

RIDSDILL-SMITH, T.J.

Survival and reproduction of *Musca vetustissima* Walker (Diptera : Muscidae) and a scarabaeine dung beetle in dung of cattle treated with avermectin B1.

J. Aust. Entomol. Soc., 1988, **27** : 175-178.

RONCALLI, R.A.

1989

Environmental Aspects of Use of Ivermectin and Abamectin in Livestock : Effects on Cattle Dung Fauna.

In : CAMPBELL, W.C. Editor

Ivermectin and abamectin.

New-York : Springer-Verlag, 1989, 173-181.

SAMBRAUS, H.H.

Das soziale Lecken des Rindes.

Zeitschr. Tierpsychol., 1969, **26**, 805-810.

SATO, S.

Social licking pattern and its relationships to social dominance and live weight gain in weaned calves.

Appl. Anim. Behav. Sci., 1984, **12**, 25-32.

SATO, S., SAKO, K., MAEDA, A.

Social licking patterns in cattle (*Bos taurus*) : influence of environmental and social factors.

Appl. Anim. Behav. Sci., 1991, **32**, 3-12.

SATO, S., TARUMIZU, K., HATAE, K.

The influence of social factors on allogrooming in cows.

Appl. Anim. Behav. Sci., 1993, **38**, 235-244.

SCHEURMANN, E.

Observations on the behaviour of the Mithan (*Bibos frontalis* Lambert 1837) in captivity.

Appl. Anim. Ethol., 1975, **1**, 321-355.

SCHLOETH, R.

Das Sozialleben des Camargue-Rindes.

Z. Tierpsychol., 1961, **18**(5), 574-627.

SCHMIDT, C.D.

Activity of an avermectin against selected insects in aging manure.

Envir. Entomol., 1983, **12** : 455-457.

SCHMIDT, C.D., KUNZ, S.E.

Testing immature laboratory-reared stable flies and horn flies for susceptibility to insecticides.

J. Econ. Entomol., 1980, **73** : 702-703.

SHAKE, L.M., RIGGS, J.K.

Diurnal and nocturnal activities of lactating beef cows in confinement.

J. Anim. Sci., 1966, **25**, 254.

SIMONSEN, H.B.

Grooming behaviour of domestic cattle.

Nord. Vet. Med., 1979, **31**, 1-5.

SOMMER, C., STEFFANSEN, B., OVERGAARD NIELSEN, B., GRØNVOLD, J., VAGN JENSEN, K.M., BRØCHNER JESPERSEN, J., SPRINGBORG, J., NANSEN, P.

Ivermectin excreted in cattle dung after subcutaneous injection or pour-on treatment : concentrations and impact on dung fauna.

B. Entomol. Res., 1992, **82** : 257-264.

SOMMER, C., GRONVOLD, J., HOLTER, P., NANSEN, P.

Effects of ivermectin on two afrotropical dung beetles, *Onthophagus gazella* and *Diastellopalpus quinquegens* (Coleoptera : Scarabaeidae).

Vet. Parasitol., 1993, **48** : 171-179.

STEPHENS, D.B.

Studies on the effect of social environment on the behaviour and growth rates of artificially-reared British Friesian male calves.

Anim. Prod., 1974, **18**, 23-34.

STRONG, L.

Overview : the impact of avermectins on pastureland ecology.

Vet. Parasitol., 1993, **48** : 3-17

STRONG, L., BROWN, T.A.

Avermectins in insect control and biology : a review.

Bull. Entomol. Res., 1987, **77** : 357-389.

STRONG, L., WALL, R.

Effects of ivermectin and moxidectin on the insects of cattle dung.

B. Entomol. Res., 1994, **84** : 403-409.

TURNER, M.J., SCHAEFFER, J.M.

1989

Mode of Action of Ivermectin.

In : CAMPBELL, W.C. Editor

Ivermectin and abamectin.

New-York : Springer-Verlag, 1989, 73-88.

WALL, R., STRONG, L.

Environmental consequences of treating cattle with the antiparasitic drug ivermectin.

Nature, 1987, **327** : 418-421.

WALLER, P.J., ECHEVARRIA, F., EDDI, C., MACIEL, S., NARI, A., HANSEN, J.W.

The prevalence of anthelmintic resistance in nematode parasites of sheep in Southern Latin America : General overview.

Vet. Parasitol., 1996, **62** : 181-187.

WEBSTER, A.J.F., SAVILLE, C., CHURCH, B.M., GNANASAKTHY, A., MOSS, R.

The effect of different rearing systems on the development of calf behaviour.

Br. Vet. J., 1985, **141**, 249-264.

WHITE, E.

The distribution and subsequent disappearance of sheep dung on Pennine mootland.

J. Anim. Ecol., 1960, **29** : 243-250.

WILKINSON, P.K., POPE, D.G., BAYLIS, F.P.

Pharmacokinetics of Ivermectin Administered Intravenously to Cattle.

J. Pharm. Sci., 1985, **74**, 1105-1107.

WOOD, M.T.

Social grooming patterns in two herds of monozygotic twin dairy cows.

Anim. Behav., 1977, **25**, 635-642.

Toulouse, 2002

NOM : BRALET

PRENOM : David

TITRE : INFLUENCE DU LECHAGE SUR LA PHARMACOCINETIQUE DE L'IVERMECTINE POUR-ON CHEZ LES BOVINS

RESUME : Les formulations pour-on d'endectocides sont largement utilisées pour traiter et contrôler les maladies parasitaires des bovins dans le monde. L'objet de cette étude a été d'estimer l'influence du comportement de léchage naturel des bovins sur les profils des concentrations plasmatiques et fécales d'ivermectine administrée par voie topique. Douze bovins de race Holstein ont reçu une injection IV (200 ug/kg) et une application topique (500 ug/kg) d'ivermectine à 5 mois d'intervalle. Pour l'administration pour-on, les animaux ont été répartis en deux groupes : un lot témoin (lécheurs) et un lot pour lequel le léchage a été empêché (non-lécheurs).

La clairance plasmatique de l'ivermectine (270 +/- 57.4 ml/kg/j) a été très homogène parmi les 12 bovins. Par contre, des différences majeures ont été observées entre les deux groupes après l'application pour-on.

La prévention du léchage a conduit à une augmentation du temps de demi-vie plasmatique (363 +/- 16.2 h VA 154 +/- 7.4 h) et à une biodisponibilité systémique plus faible et moins variable (19 +/- 4.9 % vs 33 +/- 18.5 %). De plus, 69.2 +/- 12.1 % de la dose administrée a été retrouvé sous forme parentale dans les fèces des lécheurs contre seulement 6.6 +/- 2.3 % chez les non-lécheurs. Ces résultats indiquent que l'ivermectine a été absorbée massivement par voie orale plutôt que percutanée chez les bovins témoins. L'ingestion a contribué pour environ 80 % à la fraction retrouvée dans les fèces.

Les conséquences du léchage sur l'élimination de l'ivermectine pour-on sont discutées en termes d'environnement (écotoxicité) et de contaminations croisées. En effet, le léchage entre bovins pourrait conduire à la présence chez des animaux non traités de résidus inattendus dans les tissus destinés à la consommation humaine et à la possibilité de concentrations sub-thérapeutiques, facteur de résistance. Il semble donc légitime de s'interroger sur l'utilisation des formulations pour-on d'endectocides chez les bovins.

MOTS-CLES :

PHARMACOCINETIQUE/IVERMECTINE/TOPIQUE/BOVIN/FECES/LECHAGE/RESIDU/+TOILETTAGE

ENGLISH TITLE : STUDY OF DIFFERENT VOLUMES EFFECT OF PHENYL BUTAZONE SOLUTION ADMINISTERED INTRAMUSCULARLY ON POSTINJECTION MUSCLE DAMAGE IN SHEEP

ABSTRACT :

Pour-on formulations of endectocides are extensively used to treat and control systemic parasitic diseases in cattle, worldwide. The purpose of this study was to assess the influence of the natural licking behaviour of cattle on the plasma and faecal disposition of topically-administered ivermectin. Twelve Holstein cattle received an IV (200 µg/kg) and a topical (500 µg/kg) administration of ivermectin at a 5-month interval. For the pour-on, cattle were divided in two groups (n=6) : one control group (lickers) and one group were licking was prevented (non-lickers).

Ivermectin plasma clearance (270 +/- 57.4 mL/kg/day) was very homogeneous between the twelve cattle. On the contrary, large differences were observed following pour-on administration between the two groups. Indeed, prevention of licking led to an extended terminal plasma half-life (363 +/- 16.2 h *versus* 154 +/- 7.4 h) and to a lower and less variable systemic availability of ivermectin (19 +/- 4.9 % *versus* 33 +/- 18.5 %). Moreover, 69.2 +/- 12.1 % of the pour-on dose was eliminated as parent drug in the faeces of lickers *versus* only 6.6 +/- 2.3 % in non-lickers. These results corroborate an oral rather than percutaneous absorption of topical ivermectin in the control group. The ingested fraction of ivermectin provided a major contribution (80 %) to the drug faecal output.

KEY WORDS : pharmacokinetics, ivermectin, topical, licking, cattle, residue, grooming, feces.