

Année 2004

**LA GALE PSOROPTIQUE OVINE, UTILISATION DE  
LA DORAMECTINE**



THÈSE

Pour le

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

Présentée et soutenue publiquement devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE CRÉTEIL

par

**Mathilde, Nicole, Catherine BRYGOO épouse CHRISTOPHE**

Née le 24 février 1980, Les ULIS (Essonne)

JURY

**Président**

**Professeur à la Faculté de Médecine de CRETEIL**

**Membres**

**Directeur : M. Bruno POLACK**

**Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'ALFORT**

**Assesseur : M. Philippe BOSSE**

**Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'ALFORT**

## **LISTE DES MEMBRES DU CORPS ENSEIGNANT**

Directeur : M. le Professeur COTARD Jean-Pierre

Directeurs honoraires : MM. les Professeurs PARODI André-Laurent, PILET Charles

Professeurs honoraires: MM. BORDET Roger, BUSSIERAS Jean, LE BARS Henri, MILHAUD Guy, ROZIER Jacques, THERET Marcel, VUILLAUME Robert

### **DEPARTEMENT DES SCIENCES BIOLOGIQUES ET PHARMACEUTIQUES (DSBP)**

**Chef du département : M. BOULOUIS Henri-Jean, Professeur - Adjoint : M. DEGUEURCE Christophe, Professeur**

|                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>-UNITE D'ANATOMIE DES ANIMAUX DOMESTIQUES</b><br>Mme CREVIER-DENOIX Nathalie, Professeur*<br>M. DEGUEURCE Christophe, Professeur<br>Mlle ROBERT Céline, Maître de conférences<br>M. CHATEAU Henri, AERC | <b>- UNITE D'HISTOLOGIE , ANATOMIE PATHOLOGIQUE</b><br>M. CRESPEAU François, Professeur *<br>M. FONTAINE Jean-Jacques, Professeur<br>Mme BERNEX Florence, Maître de conférences<br>Mme CORDONNIER-LEFORT Nathalie, Maître de conférences |
| <b>-UNITE DE PATHOLOGIE GENERALE , MICROBIOLOGIE, IMMUNOLOGIE</b><br>Mme QUINTIN-COLONNA Françoise, Professeur*<br>M. BOULOUIS Henri-Jean, Professeur<br>Mme VIALE Anne-Claire, Maître de conférences      | <b>-UNITE DE BIOCHIMIE</b><br>M. BELLIER Sylvain, Maître de conférences*<br>M. MICHAUX Jean-Michel, Maître de conférences                                                                                                                |
| <b>-UNITE DE PHYSIOLOGIE ET THERAPEUTIQUE</b><br>M. BRUGERE Henri, Professeur *<br>Mme COMBRISON Hélène, Professeur<br>M. TIRET Laurent, Maître de conférences                                             | <b>- UNITE DE VIROLOGIE</b><br>M. ELOIT Marc, Professeur *<br>Mme ALCON Sophie, Maître de conférences contractuel                                                                                                                        |
| <b>-UNITE DE PHARMACIE ET TOXICOLOGIE</b><br>Mme ENRIQUEZ Brigitte, Professeur *<br>Mme HUYNH-DELERME, Maître de conférences contractuel<br>M. TISSIER Renaud, Maître de conférences                       | <b>-DISCIPLINE : PHYSIQUE ET CHIMIE BIOLOGIQUES ET MEDICALES</b><br>M. MOUTHON Gilbert, Professeur                                                                                                                                       |
|                                                                                                                                                                                                            | <b>-DISCIPLINE : BIOLOGIE MOLECULAIRE</b><br>Melle ABITBOL Marie, Maître de conférences contractuel                                                                                                                                      |
|                                                                                                                                                                                                            | <b>-DISCIPLINE : ETHOLOGIE</b><br>M. DEPUTTE Bertrand, Professeur                                                                                                                                                                        |

### **DEPARTEMENT D'ELEVAGE ET DE PATHOLOGIE DES EQUIDES ET DES CARNIVORES (DEPEC)**

**Chef du département : M. FAYOLLE Pascal, Professeur - Adjointe : Mme BEGON Dominique , Professeur**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>-UNITE DE MEDECINE</b><br>M. POUCHELON Jean-Louis, Professeur*<br>M. CLERC Bernard, Professeur<br>Mme CHETBOUL Valérie, Professeur<br>M. MORAILLON Robert, Professeur<br>M. BLOT Stéphane, Maître de conférences<br>M. ROSENBERG Charles, Maître de conférences contractuel<br>Melle MAUREY Christelle, Maître de conférences contractuel                                                  | <b>- UNITE DE PATHOLOGIE CHIRURGICALE</b><br>M. FAYOLLE Pascal, Professeur *<br>M. MAILHAC Jean-Marie, Maître de conférences<br>M. MOISSONNIER Pierre, Professeur<br>Mme VIATEAU-DUVAL Véronique, Maître de conférences<br>M. DESBOIS Christophe, Maître de conférences<br>Mlle RAVARY Béangère, AERC (rattachée au DPASP)<br>M. ZILBERSTEIN Luca, Maître de Conférences contractuel<br>M. HIDALGO Antoine, Maître de Conférences contractuel |
| <b>- UNITE DE CLINIQUE EQUINE</b><br>M. DENOIX Jean-Marie, Professeur *<br>M. TNIBAR Mohamed, Maître de conférences contractuel<br>M. AUDIGIE Fabrice, Maître de conférences<br>Mme DESJARDINS-PESSON Isabelle, Maître de confér..contractuel                                                                                                                                                 | <b>- UNITE DE RADIOLOGIE</b><br>Mme BEGON Dominique, Professeur*<br>M. RUEL Yannick, AERC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>-UNITE DE REPRODUCTION ANIMALE</b><br>M. MIALOT Jean-Paul, Professeur * (rattaché au DPASP)<br>M. NUDELMANN Nicolas, Maître de conférences<br>Mme CHASTANT-MAILLARD Sylvie, Maître de conférences (rattachée au DPASP )<br>M. FONTBONNE Alain, Maître de conférences<br>M. REMY Dominique, Maître de conférences (rattaché au DPASP)<br>Melle CONSTANT Fabienne, AERC (rattachée au DPASP) | <b>- UNITE DE PARASITOLOGIE ET MALADIES PARASITAIRES</b><br>M. CHERMETTE René, Professeur *<br>M. POLACK Bruno, Maître de conférences<br>M. GUILLLOT Jacques, Professeur<br>Melle MARIGNAC Geneviève, Maître de conférences contractuel                                                                                                                                                                                                       |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | M. PARAGON Bernard, Professeur (rattaché au DEPEC)<br>M. GRANDJEAN Dominique, Professeur (rattaché au DEPEC)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

### **DEPARTEMENT DES PRODUCTIONS ANIMALES ET DE LA SANTE PUBLIQUE (DPASP)**

**Chef du département : M. CERF Olivier, Professeur - Adjoint : M. BOSSE Philippe, Professeur**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>-UNITE DES MALADIES CONTAGIEUSES</b><br>M. TOMA Bernard, Professeur<br>M. BENET Jean-Jacques, Professeur*<br>Mme HADDAD HOANG XUAN Nadia, Maître de confér.contractuel<br>M. SANAA Moez, Maître de conférences                                                                        | <b>- UNITE DE ZOOTECHNIE, ECONOMIE RURALE</b><br>M. BOSSE Philippe, Professeur<br>M. COURREAU Jean-François, Professeur*<br>Mme GRIMARD-BALLIF Bénédicte, Maître de conférences<br>Mme LEROY Isabelle, Maître de conférences<br>M. ARNE Pascal, Maître de conférences<br>M. PONTER Andrew, Maître de conférences |
| <b>-UNITE D'HYGIENE ET INDUSTRIE DES ALIMENTS D'ORIGINE ANIMALE</b><br>M. BOLNOT François, Maître de conférences *<br>M. CARLIER Vincent, Professeur<br>M. CERF Olivier, Professeur<br>Mme COLMIN Catherine, Maître de conférences<br>M. AUGUSTIN Jean-Christophe, Maître de conférences | <b>- UNITE DE PATHOLOGIE MEDICALE DU BETAIL ET DES ANIMAUX DE BASSE-COUR</b><br>Mme BRUGERE-PICOUX Jeanne, Professeur<br>M. MAILLARD Renaud, Maître de conférences associé<br>M. MILLEMANN Yves, Maître de conférences*<br>M. ADJOU Karim, Maître de conférences                                                 |

Ingénieurs Professeurs agrégés certifiés (IPAC) :

Mme CONAN Muriel, Professeur d'Anglais

Mme CALAGUE, Professeur d'Education Physique

\* Responsable de l'Unité

AERC : Assistant d'Enseignement et de Recherche Contractuel

**A Monsieur le Professeur**

De la faculté de médecine de Créteil,

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

Hommage respectueux.

**A Monsieur Bruno POLACK,**

Maître de conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort,

Parasitologie et maladies parasitaires,

Qui a bien voulu diriger ce travail, avec disponibilité, patience et rigueur.

Qu'il trouve ici l'expression sincère de notre respectueuse gratitude et de notre profond respect.

**A Monsieur le Professeur Philippe BOSSE,**

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort,

Zootechnie et économie rurale,

Qui nous a fait l'honneur de participer à notre jury de thèse.

Sincères remerciements.

**A Monsieur Bruno BESOGNET,**

Docteur Vétérinaire et Responsable Technique Antiparasitaires du laboratoire Pfizer,  
Qui a participé à la réalisation de ce travail par ses lectures attentives,

Sincères remerciements.

**A Monsieur Francis PERSONNE,**

Responsable des maladies parasitaires pour l'OFIVAL et le Syndicat du Cuir et des Peaux,  
Qui a également collaboré à ce travail et à qui le sujet est cher,

Sincères remerciements

A mes parents,  
Pour tout leur amour, eux qui ont su me supporter et être à mes côtés à chaque instant.

A ma sœur, Fanny,  
La meilleure des frangines.

A mes grands-parents, oncles, tantes, cousins et cousines,  
Pour tous ces souvenirs partagés.

A Marie, Hugues, Solène et Olivier,  
Une seconde famille.

A tous ceux qui m'ont entourée durant ces 23 dernières années et avec qui j'ai partagé les  
meilleures années du lycée, puis de l'ENVT.

Toutes mes pensées et toute mon affection

A Jean-Damien,  
Pour le meilleur et pour le pire...

Avec tout mon amour.

# LA GALE PSOROPTIQUE OVINE, UTILISATION DE LA DORAMECTINE

NOM et Prénom : CHRISTOPHE Mathilde

## RESUME :

La gale psoroptique ovine est une ectoparasitose cosmopolite et grave. Cette dermatite prurigineuse délabrante est responsable de pertes économiques considérables. Ce travail bibliographique aborde, au fil d'une première partie, tous les aspects de cette maladie. La biologie de l'agent responsable, *Psoroptes ovis*, et l'épidémiologie de la parasitose déterminent certaines exigences concernant le traitement à mettre en place. Après établissement du diagnostic, les possibilités thérapeutiques sont nombreuses, aussi bien en terme de principes actifs que de modes d'applications, et sont exposées dans cette étude.

La seconde partie est consacrée à la doramectine, molécule de la classe des avermectines, qui présente certaines particularités de distribution et de rémanence dans l'organisme. Sa formulation originale lui permet en particulier d'être administrée par voie intramusculaire. Son efficacité face à *P. ovis* et son activité protectrice lui permettent d'être intégrée dans un programme de lutte raisonné face à la gale psoroptique ovine.

MOTS-CLES : Gale, gale psoroptique, *Psoroptes*, doramectine, ovins.

## JURY :

Président: Pr.

Directeur: Dr. Bruno POLACK

Assesseur: Pr. Philippe BOSSE

## Adresse de l'auteur :

Mathilde CHRISTOPHE

Le Rat Haut, 12600 BROMMAT

# PSOROPTIC MANGE OF SHEEP, USE OF DORAMECTIN

SURNAME and name: CHRISTOPHE Mathilde

## SUMMARY:

Psoroptic mange of sheep is a highly contagious and devastating worldwide parasitic disease, associated with important economic losses. A good knowledge of the biologic and epidemiologic features of the parasite *Psoroptes ovis*, presented in the first part of this bibliographic analysis, is essential to choose an effective method of treatment. After diagnosis, there are many recognized methods and molecules for the treatment of psoroptic mange. All therapeutic possibilities are exposed in this study.

In the second part doramectin, an avermectin compound, is presented. Observations of the pharmacokinetic profile help us to understand its particularities of distribution and persistence. Because of the formulation, intramuscular and subcutaneous administrations are bioequivalent. Its efficacy against *P. ovis* and its period of activity allow doramectin to be used in a control program of sheep scab.

KEYWORDS: mange, psoroptic mange, *Psoroptes*, doramectin, sheep.

## JURY:

President: Pr.

Director: Dr. Bruno POLACK

Assessor: Pr. Philippe BOSSE

## Author's address:

Mathilde CHRISTOPHE,

Le Rat Haut, 12600 BROMMAT

# TABLE DES MATIERES

|                                                                                                      |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| INTRODUCTION.....                                                                                    | 6  |
| PREMIERE PARTIE : LA GALE PSOROPTIQUE OVINE, ETUDE D'UNE PARASITOSE MAJEURE .....                    | 7  |
| 1.DEFINITION ET IMPORTANCE .....                                                                     | 7  |
| 1.1 Définition et synonymie .....                                                                    | 7  |
| 1.2 Des conséquences graves : .....                                                                  | 7  |
| 1.3 Répartition géographique .....                                                                   | 8  |
| 2.L'AGENT RESPONSABLE : UN ACARIEN DU GENRE <i>PSOROPTES</i> .....                                   | 8  |
| 2.1 Systématique : .....                                                                             | 9  |
| 2.2 Caractéristiques morphologiques de <i>P. ovis</i> .....                                          | 10 |
| 2.2.1 <i>P. ovis</i> présente les caractères généraux des acariens sarcoptiformes .....              | 10 |
| 2.2.2 <i>P. ovis</i> présente les particularités morphologiques des psoroptes.....                   | 10 |
| 2.3 Biologie et cycle de vie .....                                                                   | 11 |
| 2.3.1 Plusieurs espèces cibles pour <i>P.ovis</i> .....                                              | 11 |
| 2.3.2 Peu mobile, il vit et se nourrit à la surface de la peau.....                                  | 11 |
| 2.3.3 Un cycle biologique court, une multiplication rapide .....                                     | 11 |
| 2.3.4 Dynamique d'une population de <i>P. ovis</i> . .....                                           | 13 |
| 2.3.5 Survie et résistance d'un parasite obligatoire.....                                            | 14 |
| 3.PRINCIPAUX ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES.....                                                           | 15 |
| 3.1 Epidémiologie descriptive.....                                                                   | 15 |
| 3.1.1 Une parasitose cosmopolite.....                                                                | 15 |
| 3.1.2 Une maladie fréquente et d'actualité en France .....                                           | 16 |
| 3.1.3 Une maladie saisonnière.....                                                                   | 16 |
| 3.1.4 Une parasitose très contagieuse.....                                                           | 16 |
| 3.2 Epidémiologie analytique.....                                                                    | 17 |
| 3.2.1 Les sources de <i>P. ovis</i> sont nombreuses.....                                             | 17 |
| 3.2.2 Les modes d'infestation et de transmission au sein du troupeau sont directs ou indirects ..... | 17 |
| 3.2.2.1 <i>Transmission directe</i> .....                                                            | 17 |
| 3.2.2.2 <i>Transmission indirecte</i> .....                                                          | 18 |
| 3.2.2.3 <i>Conséquence : conduite à tenir</i> .....                                                  | 18 |
| 3.2.3 Il existe des conditions favorisantes.....                                                     | 18 |
| 3.3 Réceptivité et sensibilité.....                                                                  | 18 |
| 3.3.1 Facteurs intrinsèques .....                                                                    | 19 |
| 3.3.1.1 <i>La race</i> .....                                                                         | 19 |
| 3.3.1.2 <i>Le sexe</i> .....                                                                         | 19 |
| 3.3.1.3 <i>L'âge</i> .....                                                                           | 19 |
| 3.3.2 Facteurs extrinsèques .....                                                                    | 19 |
| 3.3.2.1 <i>La malnutrition</i> .....                                                                 | 19 |
| 3.3.2.2 <i>Les maladies intercurrentes</i> .....                                                     | 19 |
| 3.3.2.3 <i>Conditions d'élevage</i> .....                                                            | 19 |
| 3.4 Epidémiologie synthétique.....                                                                   | 19 |
| 3.4.1 A l'échelle de l'individu.....                                                                 | 19 |

|         |                                                                                                                               |    |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 3.4.2   | A l'échelle du troupeau .....                                                                                                 | 20 |
| 4.      | PATHOLOGIE.....                                                                                                               | 20 |
| 4.1     | Symptômes .....                                                                                                               | 20 |
| 4.2     | Effet de la maladie sur le bien-être et le comportement des animaux.....                                                      | 21 |
| 4.3     | Lésions .....                                                                                                                 | 22 |
| 4.4     | Pathogénie .....                                                                                                              | 23 |
| 4.5     | Diagnostic.....                                                                                                               | 24 |
| 4.5.1   | Critères cliniques et épidémiologiques .....                                                                                  | 24 |
| 4.5.2   | Examens de laboratoire .....                                                                                                  | 25 |
| 4.5.2.1 | Identification du parasite par examen du produit de raclage.....                                                              | 25 |
| 4.5.2.2 | Tests sérologiques .....                                                                                                      | 26 |
| 4.5.3   | Diagnostic thérapeutique.....                                                                                                 | 27 |
| 4.5.4   | Diagnostic différentiel.....                                                                                                  | 27 |
| 4.6     | Pronostic.....                                                                                                                | 31 |
| 5.      | TRAITEMENT ET PROPHYLAXIE.....                                                                                                | 31 |
| 5.1     | Des exigences relatives au mode de vie du mouton et aux caractéristiques de sa toison .....                                   | 32 |
| 5.1.1   | Une toison riche en suint pour des produits lipophiles .....                                                                  | 32 |
| 5.1.2   | Une vie en troupeau et des effectifs élevés .....                                                                             | 32 |
| 5.2     | Des principes actifs nombreux et des techniques d'application variées .....                                                   | 33 |
| 5.2.1   | Quelques traitements au fil de l'histoire .....                                                                               | 33 |
| 5.2.2   | Caractéristiques de l'antiparasitaire idéal .....                                                                             | 33 |
| 5.2.3   | Les principes actifs disponibles en France.....                                                                               | 35 |
| 5.2.4   | Les différentes techniques d'application des antiparasitaires .....                                                           | 36 |
| 5.2.4.1 | Quelques modalités d'application.....                                                                                         | 36 |
| 5.2.4.2 | Par voie externe : les méthodes aboutissant à la « saturation » de la toison .....                                            | 36 |
| 5.2.4.3 | Par voie parentérale.....                                                                                                     | 38 |
| 5.3     | Evaluation des différents protocoles de traitement .....                                                                      | 39 |
| 5.3.1   | Protocoles de traitement par voie locale ou externe.....                                                                      | 39 |
| 5.3.1.1 | Famille des organochlorés.....                                                                                                | 40 |
| 5.3.1.2 | Famille des formamidines : l'amitraz .....                                                                                    | 40 |
| 5.3.1.3 | Famille des organophosphorés .....                                                                                            | 40 |
| 5.3.1.4 | Les pyréthrinoïdes .....                                                                                                      | 42 |
| 5.3.2   | Protocoles de traitement par voie parentérale .....                                                                           | 43 |
| 5.3.2.1 | <b>L'ivermectine</b> .....                                                                                                    | 44 |
| 5.3.2.2 | <b>La doramectine</b> .....                                                                                                   | 45 |
| 5.3.2.3 | <b>La moxidectine</b> .....                                                                                                   | 45 |
| 5.3.3   | Apparition de résistances .....                                                                                               | 46 |
| 5.4     | Mise en œuvre d'un plan de maîtrise de la gale psoroptique ovine en France .....                                              | 47 |
| 5.5     | Principales causes d'échec des traitements ou des mesures de prophylaxie mises en œuvre, les recommandations à respecter..... | 48 |
| 5.6     | Des alternatives à la lutte chimique contre <i>P. ovis</i> .....                                                              | 50 |
| 5.6.1   | Lutte immunologique : la vaccination.....                                                                                     | 50 |
| 5.6.2   | Lutte biologique : l'utilisation de champignons entomopathogènes.....                                                         | 51 |

## DEUXIEME PARTIE : LA DORAMECTINE ET SON UTILISATION DANS LE TRAITEMENT DE LA GALE PSOROPTIQUE OVINE ..... 53

### 1.LA DORAMECTINE UNE NOUVELLE AVERMECTINE ENDECTOCIDE ..... 53

|         |                                                                                                                                     |    |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1.1     | Origine et classification.....                                                                                                      | 53 |
| 1.2     | Structure chimique .....                                                                                                            | 54 |
| 1.3     | Propriétés physico-chimiques .....                                                                                                  | 55 |
| 1.4     | Propriétés pharmacologiques : activité biologique .....                                                                             | 55 |
| 1.4.1   | Spectre d'activité et usage.....                                                                                                    | 55 |
| 1.4.2   | Mode d'action .....                                                                                                                 | 56 |
| 1.5     | Propriétés pharmacocinétiques.....                                                                                                  | 56 |
| 1.5.1   | Des propriétés intrinsèques de la doramectine à une formulation originale ....                                                      | 57 |
| 1.5.1.1 | <i>Profil pharmacocinétique intrinsèque.....</i>                                                                                    | 57 |
| 1.5.1.2 | <i>Effet de la formulation.....</i>                                                                                                 | 58 |
| 1.5.2   | Propriétés pharmacocinétiques de la doramectine en solution huileuse et comparaison avec les profils d'autres endectocides .....    | 60 |
| 1.5.2.1 | <i>Profils pharmacocinétiques de la doramectine et de l'ivermectine chez le mouton .....</i>                                        | 60 |
| 1.5.2.2 | <i>Comparaisons des paramètres pharmacocinétiques de la doramectine, de l'ivermectine et de la moxidectine chez des bovins.....</i> | 62 |
| 1.5.3   | Sous-cutanée ou intramusculaire : deux voies d'administration bio équivalentes .....                                                | 63 |
| 1.5.4   | Les perspectives de la voie intramusculaire chez le mouton .....                                                                    | 65 |
| 1.6     | Métabolisme : devenir dans l'organisme .....                                                                                        | 65 |
| 1.6.1   | Absorption.....                                                                                                                     | 65 |
| 1.6.2   | Distribution.....                                                                                                                   | 66 |
| 1.6.3   | Stockage .....                                                                                                                      | 67 |
| 1.6.4   | Elimination .....                                                                                                                   | 67 |
| 1.7     | Résidus de la doramectine.....                                                                                                      | 68 |
| 1.7.1   | Localisation des résidus .....                                                                                                      | 68 |
| 1.7.2   | Résidus et sécurité du consommateur .....                                                                                           | 69 |
| 1.8     | Toxicité.....                                                                                                                       | 70 |
| 1.8.1   | Toxicité iatrogène.....                                                                                                             | 70 |
| 1.8.1.1 | <i>Tolérance à l'administration de doramectine.....</i>                                                                             | 70 |
| 1.8.1.2 | <i>Tolérance à des administrations répétées de doramectine à des doses élevées .....</i>                                            | 71 |
| 1.8.2   | Toxicité environnementale.....                                                                                                      | 71 |
| 1.9     | Résistance.....                                                                                                                     | 72 |

### 2.EFFICACITE ET REMANENCE DE LA DORAMECTINE CONTRE *PSOROPTES OVIS*.. 73

|     |                                                                                                 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2.1 | Efficacité de la doramectine contre l.....Sè05PTfI2 0 0 12.....6oCTr-1 -1.15 TD0Tc15 Tw(1.9v... |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                                                                                                             |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 3.UTILISATION RAISONNEE DE LA DORAMECTINE DANS LE TRAITEMENT DE LA GALE PSOROPTIQUE.....                                                                    | 80 |
| 3.1 Confirmer le diagnostic de gale psoroptique.....                                                                                                        | 80 |
| 3.2 Traiter tous les animaux du troupeau .....                                                                                                              | 80 |
| 3.3 Peser les animaux .....                                                                                                                                 | 81 |
| 3.4 Une injection intramusculaire .....                                                                                                                     | 81 |
| 3.5 Après traitement, maintenir le troupeau en milieu non contaminé .....                                                                                   | 81 |
| 3.6 Procéder à une véritable quarantaine .....                                                                                                              | 81 |
| 3.7 Réaliser des contrôles après traitement .....                                                                                                           | 82 |
| 3.8 Savoir adapter le protocole d'application suivant les caractéristiques des élevages et des animaux : la réalisation de deux injections successives..... | 82 |
| CONCLUSION .....                                                                                                                                            | 84 |
| BIBLIOGRAPHIE .....                                                                                                                                         | 85 |
| ANNEXES .....                                                                                                                                               | 91 |
| I- Diagnostic différentiel des principales parasitoses externes.....                                                                                        | 92 |
| II- Principaux antiparasitaires commercialisés en France et utilisables chez le mouton contre la gale psoroptique (disposant d'une AMM fin 2002).....       | 93 |
| III- Tableau récapitulatif du programme technique du plan collectif de lutte contre la gale psoroptique ovine.....                                          | 95 |
| IV- Plan de baignoire rectiligne.....                                                                                                                       | 96 |
| V- Plan de baignoire circulaire.....                                                                                                                        | 97 |

## LISTE DES ILLUSTRATIONS

### FIGURES

|                                                                                                                                                                                              |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1- Vue ventrale d'une adulte femelle <i>Psoroptes ovis</i> (d'après D.S. Kettle, 1995)                                                                                                       | 10 |
| 2- Cycle biologique de <i>Psoroptes ovis</i>                                                                                                                                                 | 12 |
| 3- Aperçu au microscope électronique de <i>Psoroptes ovis</i> (d'après P. Bates, 2000b)                                                                                                      | 25 |
| 4- Structure chimique de la doramectine                                                                                                                                                      | 54 |
| 5- Profils pharmacocinétiques de la doramectine et de la DHAVM obtenus après injection intraveineuse en formulation aqueuse micellaire (200 µg/kg) (d'après Goudie <i>et al.</i> , 1993)     | 57 |
| 6- Profils pharmacocinétiques de la doramectine (DRM) et de l'ivermectine (IVM), obtenus après injection sous-cutanée chez le mouton (200 µg/kg) (d'après Atta et Abo-Shihada, 2000)         | 60 |
| 7- Concentrations plasmatiques moyennes de doramectine après administration IM et SC d'une dose de 300 µg/kg chez le mouton (d'après Gottschal <i>et al.</i> , 1997)                         | 64 |
| 8- Comparaison des valeurs des AUC mesurées dans les différents tissus cibles après injection sous cutanée d'une dose de 200 µg/ kg chez des bovins (d'après Lifschitz <i>et al.</i> , 2000) | 66 |

### TABLEAUX

|                                                                                                                                                                                  |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1- Principes actifs disposant d'une AMM pour le traitement de la gale psoroptique chez le mouton                                                                                 | 35 |
| 2- Classification des endectocides et origines                                                                                                                                   | 53 |
| 3- Paramètres pharmacocinétiques de la doramectine et de la DHAVM après injection intraveineuse en solution aqueuse micellaire (200 µg/kg) (d'après Goudie <i>et al.</i> , 1993) | 58 |
| 4- Paramètres pharmacocinétiques de la doramectine et de l'ivermectine après injection sous-cutanée chez le mouton (200 µg/kg) (d'après Atta et Abo-Shihada, 2000)               | 61 |
| 5- Paramètres pharmacocinétiques de la doramectine après administration IV, IM et SC d'une dose de 300 µg/kg chez le mouton (d'après Gottschal <i>et al.</i> , 1997)             | 64 |
| 6- LMR de la doramectine chez les ovins et les bovins (EMA, 1997)                                                                                                                | 69 |
| 7- Efficacité de deux administrations de doramectine à la dose de 200 µg/kg, à 7 jours d'intervalle (d'après McKenzie, 1997)                                                     | 76 |
| 8- Efficacité d'une administration de doramectine à la dose de 200 µg/kg (d'après McKenzie, 1997)                                                                                | 77 |
| 9- Efficacité d'une administration de doramectine à la dose de 300 µg/kg (d'après McKenzie, 1997)                                                                                | 77 |

## INTRODUCTION

Les infestations ectoparasitaires des petits ruminants sont fréquemment rencontrées en médecine vétérinaire et ont des conséquences économiques graves, associées le plus souvent à un impact marqué sur le bien être animal. Les principaux ectoparasites du mouton sont, par ordre d'importance décroissante : les agents des gales et des myiases, les poux, les tiques et le mélophage (ou faux pou du mouton). La gale psoroptique constitue cependant la parasitose la plus grave et la plus fréquente chez les ovins (B. Losson, 2002b). Par ailleurs la variabilité des réponses des animaux face à l'agent responsable, un acarien, les observations très divergentes qui ont pu être faites autour de la biologie et de la pathogénie de ce parasite, ainsi que le caractère relativement imprédictible de la période d'incubation, de l'évolution et des manifestations de cette parasitose, en font une maladie intrigante et complexe, difficile à maîtriser (D.J. O'Brien, 1999). Les connaissances relatives à cette parasitose et à son agent restent donc un vaste domaine à explorer, alors que les gales sont des affections déjà signalées dans la bible, et décrites dans certains textes de la Grèce et de la Rome antique. Véritable fléau pour l'élevage ovin, la gale psoroptique du mouton est responsable de pertes économiques considérables lorsqu'elle n'est pas maîtrisée et a donc fait depuis longtemps l'objet de véritables programmes collectifs de lutte dans de nombreux pays.

Aujourd'hui, le recours à des traitements acaricides est inévitable et les vétérinaires et les éleveurs disposent d'une large gamme de produits antiparasitaires pour lutter efficacement contre cette ectoparasitose. Cependant, les traitements et les systèmes de prophylaxie collective ont obtenu des résultats qui restent très variables du fait des exigences et des efforts considérables à fournir tout au long de ces traitements, qui doivent tenir compte aussi bien des caractéristiques de la maladie que des particularités zootechniques de l'élevage ovin. L'apparition d'une nouvelle classe de médicaments, les lactones macrocycliques, avait révolutionné le monde des antiparasitaires il y a une vingtaine d'années, en offrant une nouvelle et précieuse polyvalence d'action et d'utilisation. Devenues, depuis, des spécialités incontournables, elles n'ont cependant pas, elles non plus, permis la disparition de la gale psoroptique du mouton (comme d'autres parasitoses), n'étant pas, la plupart du temps, utilisée de façon raisonnée.

Au fil de cette étude, nous envisagerons donc dans un premier temps un rappel des connaissances actuelles concernant la gale psoroptique ovine, aussi bien en terme de biologie du parasite que d'épidémiologie et de pathologie de la maladie. Nous aborderons ensuite, au vu de tous ces éléments, les différentes possibilités de traitement existant à l'heure actuelle.

Dans une seconde partie, nous décrirons, au sein de la famille des avermectines, une molécule découverte en 1991, la doramectine. Nous déterminerons, alors qu'elle bénéficie de la plupart des propriétés de cette classe de produits, quelles en sont les qualités qui la distinguent et les conditions de son efficacité contre la gale psoroptique du mouton, afin de pouvoir l'intégrer dans un programme de lutte rationnel et efficace contre cette maladie.

# PREMIERE PARTIE : LA GALE PSOROPTIQUE OVINE, ETUDE D'UNE PARASITOSE MAJEURE

Face à toute maladie il est essentiel, avant d'envisager la mise en place d'un traitement, de disposer de tous les éléments qui détermineront un certain nombre d'exigences dans le choix de ce traitement. Ainsi, il est indispensable de disposer du maximum de connaissances relatives d'une part à l'agent pathogène : sa biologie, son cycle évolutif, son comportement sur et en dehors de son hôte, sa pathogénie ; et d'autre part à l'observation de la maladie : l'épidémiologie et la pathologie. Après l'établissement du diagnostic, ce sont toutes ces particularités qui seront à prendre en compte dans la mise en place du traitement : les choix en terme de mode d'action du principe actif et de modalités d'application en découleront directement.

## 1. DEFINITION ET IMPORTANCE

### 1.1 Définition et synonymie

La gale psoroptique du mouton est une parasitose hautement contagieuse et caractérisée par un prurit intense et un délabrement cutané marqué. Elle est le résultat de l'infestation par un acarien du genre *Psoroptes*. Cette infestation est à l'origine de dermatite superficielle chronique, exsudative et prurigineuse, de forte irritation, et peut concerner l'ensemble des zones lainées de l'animal atteint. Une diminution de la croissance chez les jeunes, un net affaiblissement de l'état général et même la mort peuvent être observés dans les cas les plus graves. Cosmopolite, la gale psoroptique ovine a ainsi des répercussions cliniques, économiques et environnementales considérables (B. Losson, 2002b). *Psoroptes ovis* est l'agent responsable de cette dermatose également dénommée gale du corps, de la toison ou de la laine, ou encore *ovine psoroptic mange*, *psoroptic scabies*, ou *psoroptosis*, en anglais.

### 1.2 Des conséquences graves

L'importance des gales n'est plus à démontrer et se situe à plusieurs niveaux, même si elle est encore souvent sous-estimée.

Sur le plan médical, la gale psoroptique est une dermatose très contagieuse : après l'introduction d'un animal atteint, l'ensemble du troupeau est rapidement conquis par les parasites. Par ailleurs, il s'agit d'une dermatose grave, responsable de mortalité (D. Mites, 1993) : sous sa forme généralisée, elle provoque le délabrement de l'état général des animaux et peut entraîner la mort chez certains individus. Dans certaines régions infestées, de 25 à 30 % des troupeaux ont pu être décimés.

L'importance économique est principalement marquée par les baisses de production qu'elle entraîne (B. Losson, 2002a ; P. Bourdeau, 1997). En effet, comme toutes les gales, la gale psoroptique, en raison du prurit, entraîne une forte agitation des animaux, responsable d'une baisse de consommation et de conversion alimentaire, d'où une perte de gain pondéral chez les adultes infestés jusqu'à de nets amaigrissements et des retards de croissance chez les plus jeunes (L.J. Pangui, 1994 ; P. Autef et L. Réhby, 1998 ; D. Mites, 1993 ; N. Sargison,

1995). Une augmentation des troubles métaboliques et des avortements a également pu être associée à cette parasitose. La gale psoroptique chez le mouton a enfin une incidence défavorable sur la production laitière : des chutes brutales atteignant jusqu'à 15 % de la production journalière ont pu être observées tant chez les ovins que chez les bovins (L.J. Pangui, 1994).

Un autre préjudice important de la gale psoroptique est la gravité des pertes pour l'industrie des peaux, du cuir et de la laine (L.J. Pangui, 1994 ; D. Mites, 1993). On constate une baisse spectaculaire de la production de laine, par ailleurs de moindre qualité (P. Autef et L. Rehby, 1998). Les lésions de gale endommagent la peau des animaux et sont donc responsables d'une forte dépréciation du cuir : c'est le plus grave défaut d'origine parasitaire rencontré par le mégissier. Enfin des surinfections ou l'apparition d'abcès sous-cutanés peuvent dévaloriser les carcasses et nécessiter des saisies.

Les retombées sont donc directes en terme de production mais doivent être additionnées au coût des traitements, de la prévention et des campagnes d'éradication, de la réparation des dégâts matériels consécutifs au prurit et aux pertes en temps et main d'œuvre dans leur réalisation. L'ensemble des pertes financières reste donc difficile à évaluer, en particulier dans les pays en voie de développement, mais on peut estimer la diminution de marge brute par brebis de 17 à 28%.

La gale psoroptique pénalise ainsi l'ensemble de la filière et dévalorise l'image de toute une production (P. Autef et L. Rehby, 1998)

### 1.3 Répartition géographique

La gale psoroptique du mouton est présente dans la plupart des pays d'élevage ovins du monde, à l'exception de l'Australie, du Canada, de la Nouvelle Zélande et des USA, pays où la production de laine fait l'objet d'une industrie importante et où les programmes d'éradication successifs ont porté leurs fruits, les cheptels étant aujourd'hui assainis. Elle reste une maladie d'actualité en Europe, au Moyen-Orient, en Asie, en Afrique et en Amérique du sud, et guette le moindre relâchement dans les programmes de lutte et de prophylaxie pour regagner des territoires où elle a été nouvellement éradiquée.

*C'est au regard de tous les éléments qui précèdent que réside l'intérêt de la lutte contre la gale psoroptique ovine, qui passe, dans un premier temps, par la connaissance des agents étiologiques de cette maladie et de leur épidémiologie.*

## 2 L'AGENT RESPONSABLE : UN ACARIEN DU GENRE *PSOROPTES*

La gale psoroptique chez le mouton préoccupe la communauté scientifique et fait l'objet de nombreuses investigations depuis de très nombreuses années. Les premières observations historiques de cette parasitose chez le mouton ont été réalisées par Salmon et Stiles en 1903, alors qu'en 1807 on associait déjà un acarien à cette maladie. Le parasite s'est vu être

dénommé *Psoroptes ovis* par Herring en 1835 et son cycle de vie était décrit par Gerlach en 1857 (D.J. O'Brien, 1999).

## 2.1 Systématique

L'agent responsable de la gale psoroptique chez le mouton est un acarien sarcoptiforme (ou astigmate), acaridié psorique, parasite dermatrope vivant dans l'épaisseur ou à la surface de l'épiderme, et qui déterminent une dermatose très prurigineuse et contagieuse. La famille des Psoroptidés (*Psoroptidae*) regroupe des ectoparasites non térébrants des mammifères, le genre *Psoroptes* étant à l'origine de la gale psoroptique ovine (D.S. Kettle, 1995).

Alors que la gale psoroptique ovine, ou encore gale de la toison, est associée à la colonisation du corps de l'animal par les acariens, les psoroptes peuvent se localiser aux conduits auditifs chez le mouton, sans occasionner de signes cliniques généraux de la maladie. Deux espèces de psoroptes ont donc été définies chez le mouton : *P. ovis*, que l'on retrouve sur l'ensemble du corps, et *P. cuniculi*, isolé uniquement dans le conduit auditif des animaux, sans induire de signes cliniques. *P. cuniculi* est par ailleurs isolé chez la chèvre, les chevaux et les lapins domestiques, colonisant le conduit auditif mais sans être infestant du reste du corps de ces espèces et des ovins (P. Bates, 2000b). Il semble cependant délicat de distinguer nettement ces deux espèces sur des critères morphologiques ou de spécificité d'hôte : en effet, *P. ovis* est également retrouvé dans le conduit auditif d'animaux infectés. Le problème est compliqué par le fait que des croisements entre *P. ovis* et *P. cuniculi* donnent naissance à des produits viables et fertiles (D.S. Kettle, 1995). *P. ovis* et *P. cuniculi* peuvent donc affecter en parallèle le même hôte, le mouton, et peuvent occuper le même habitat, le conduit auditif. En admettant que les populations de gales s'adaptent aux changements de l'environnement de la peau (modifications d'humidité et de température causées par l'inflammation ou les pertes de laine, hyperkératinisation de la peau limitant l'alimentation du parasite, augmentation de la réponse immunitaire avec la progression des lésions), il semble probable que la population de psoroptes s'ajuste face à ces contraintes par de constants changements des proportions d'un *P. ovis* pathogène et d'un variant moins pathogène, *P. cuniculi*, en adaptation à un nouvel environnement. Il est donc suggéré que les psoroptes infestant le mouton ne sont pas reproductivement ou écologiquement isolés mais sont des variants phénotypiques de la même espèce (P. Bates, 2000b ; N. Sargison, 1995). La proportion de variants déterminerait l'expression clinique de la maladie : cette population, quand elle est largement représentée par *P. cuniculi*, serait commensale du conduit auditif, alors qu'une forte proportion de *P. ovis* serait hautement pathogène, responsable de la gale. On pourrait ainsi réintroduire l'appellation de l'espèce *P. communis*, dont les deux variants agents de gale chez le mouton seraient *P. communis var ovis* et *P. communis var cuniculi* (P. Bates, 1999). Plusieurs récents travaux suggèrent de même que *P. cuniculi* soit un variant de *P. ovis* adapté à l'environnement auriculaire.

De nouvelles techniques, se basant sur les cartes d'identité génétiques de ces espèces, seraient nécessaires pour établir les différences entre les gales du corps et des oreilles et le nombre d'espèces ou de sous-espèces pouvant être distinguées au sein des deux groupes. Dans ce sujet, nous parlerons de l'espèce *P. ovis* comme agent responsable de la gale psoroptique ovine.

## 2.2 Caractéristiques morphologiques de *P. ovis*

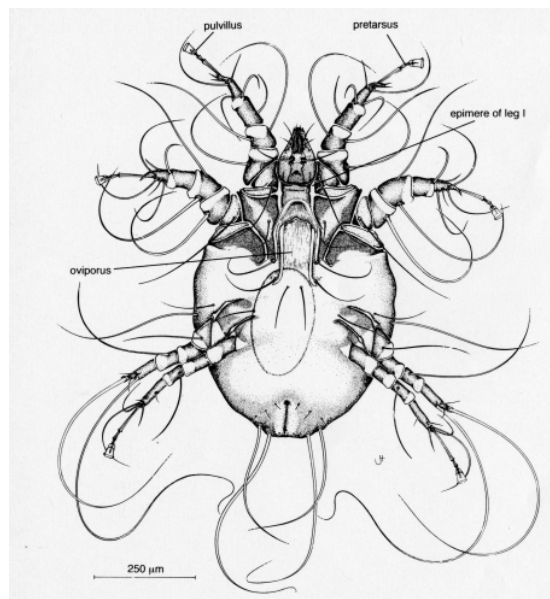
### 2.2.1 *P. ovis* présente les caractères généraux des acarïens sarcoptiformes

Comme tous les acaridiés (ou acarïens sarcoptiformes), *P. ovis* présente un corps ramassé, globuleux et non segmenté. Les pièces buccales composées de chélicères courts et larges forment avec les pédipalpes un tout appelé rostre, en forme de triangle isocèle (B. Losson, 2002b, 1997), situé à l'extrémité antérieure du corps. Ce sont des parasites de petite taille (0,2 à 1,5 mm), à peine visibles à l'œil nu, au tégument mince et peu sclérifié. Les formes adultes et les nymphes possèdent quatre paires de pattes insérées sur des épimères, tandis que les larves sont hexapodes (L.J. Pangui, 1994). Le dimorphisme sexuel est bien marqué. Ces parasites sont dépourvus de stigmate, la respiration étant assurée au travers de la cuticule.

### 2.2.2 *P. ovis* présente les particularités morphologiques des psoroptes

D'apparence blanc-nacrée et globuleuse, les Psoroptidés vivent à la surface de l'épiderme des mammifères et sont caractérisés par un corps ovalaire pourvu de pattes longues en deux groupes, toutes visibles sur la face dorsale. Les pattes sont terminées par une ventouse en forme de cornet de glace, portées par des pédicules longs et triarticulés, comme nous pouvons l'observer sur la figure 1. Les mâles portent à leur bord postérieur deux lobes abdominaux en avant desquels se trouvent sur la face dorsale deux ventouses copulatrices. Les femelles présentent des tubercules copulateurs (L.J. Pangui, 1994 ; P. Bates, 2000b). Les particularités morphologiques des différents stades évolutifs de *P. ovis* seront détaillées dans le paragraphe 2.3.3.

**Figure 1 : Vue ventrale d'une adulte femelle *Psoroptes ovis* (d'après D.S. Kettle, 1995)**



## 2.3 Biologie et cycle évolutif

### 2.3.1 Plusieurs espèces cibles pour *P. ovis*

*P. ovis* est un ectoparasite essentiellement des ovins et des bovins, mais peut être également parasite des chevaux (D.S. Kettle, 1995). Il n'est en revanche pas parasite de l'homme.

### 2.3.2 Peu mobile, il vit et se nourrit à la surface de la peau

Les psoroptes ne pénètrent pas dans les couches superficielles de la peau comme les sarcoptes : il vivent à la surface de l'épiderme, à la base des poils ou à l'abri sous les croûtes, en marge des lésions. (L.J. Pangui, 1994 ; D. Mites, 1993 ; C. Lewis, 1997)

Leur nutrition est assurée par les débris cellulaires disponibles à la surface de la peau (cellules kératinisées) et les fluides tissulaires (sang, lymphe) qui s'écoulent après ponction ou abrasion de l'épiderme par leur rostre (L.J. Pangui, 1994 ; O.M. Radostits *et al.*, 1994) : en effet, *P. ovis*, est muni de longs chélicères acérés capables de percer et d'irriter la peau, et de structures lui permettent d'aspirer l'exsudat cutané (B. Losson, 2002b). Alors qu'il avait été suggéré que l'acarien se nourrissait exclusivement de lipides cutanés chez le mouton (B. Losson, 2002b), il semble actuellement admis par de nombreux auteurs que *P. ovis* « broute » la peau au niveau de la périphérie humide des lésions, ingérant ainsi les exsudats séreux et sécrétions cutanées (B. Losson, 2002b). Les lipides de la couche cornée constitueraient notamment une source majeure de nutriments, en particulier dans les stades précoces de l'infestation, (certainement complétés par des exsudats séreux et hémorragiques inflammatoires pour les stades plus tardifs) (D. Mites, 1993). Ces lésions de l'épiderme sont suivies de la formation de croûtes, sous lesquelles vivent et se développent les parasites (O.M. Radostits *et al.*, 1994).

### 2.3.3 Un cycle biologique court, une multiplication rapide

Le cycle biologique de *P. ovis* est présenté sur la figure 2. Il est entièrement réalisé à la surface de l'hôte.

La femelle ovigère, de 750 µm de long, dépose ses œufs à la surface de la peau, en marge des croûtes épidermiques (L.J. Pangui, 1994). Ovaux, blancs et nacrés, les œufs mesurent environ 250 µm et éclosent en 1 à 3 jours (D.S. Kettle, 1995 ; R. Wall *et al.*, 1999). Cette durée d'éclosion est prolongée si les œufs ne sont pas en contact direct avec la peau (R. Wall *et al.*, 1999). Les larves qui en émergent, de 330 µm de long, sont hexapodes et présentent des ventouses aux extrémités des paires I et II, la paire III se terminant par deux longues soies. Ces larves muent alors en protonymphes puis en deutonymphes octopodes et aux caractéristiques morphologiques similaires aux femelles adultes : on observe une ventouse terminale sur les paires I, II et IV, la paire III présentant toujours deux longues soies. Les paires III et IV sont alors plus courtes et moins épaisses que les deux premières et on observe déjà les tubercules copulateurs. La dernière mue donne naissance aux adultes, le mâle étant nettement reconnaissable par sa paire de ventouses copulatrices et de lobes postérieurs pourvus de 2 longues et 3 plus courtes soies. La paire III est la plus longue, la IV est la plus courte et les paires I et II sont les plus robustes. Des ventouses coiffent les paires I, II et IV.

Chez les femelles les pattes sont de longueur

pourraient survivre jusqu'à presque 3 semaines (O.M. Radostits *et al.*, 1994) (ce point sera développé dans le paragraphe survie et résistance).

Les conditions idéales de développement exigent une certaine humidité et des températures douces à fraîches. Par ailleurs, ces acariens sont sensibles à la dessiccation : quand les conditions climatiques sont défavorables, c'est-à-dire à la saison chaude (tonte de fin de printemps et été), les psoroptes peuvent cependant survivre à l'abri dans des zones protégées : les zones périnéales, inguinales et interdigitées, dans les fosses infra-orbitaires, les conduits auditifs, à la base des cornes, ou encore dans les replis du scrotum (O.M. Radostits *et al.*, 1994 ; R. Wall *et al.*, 1999). Ces conditions détermineront ainsi le caractère saisonnier de cette maladie : la gale psoroptique se manifestera principalement en automne et hiver, liée non seulement à l'augmentation d'activité des acariens, mais aussi au développement plus rapide des parasites sur des animaux en milieu clos et confiné (O.M. Radostits *et al.*, 1994), alors qu'elle régressera spontanément en été, lorsque la population parasitaire est restreinte et occupe les refuges.

#### 2.3.4 Dynamique d'une population de *P. ovis*

On observe une croissance exponentielle de la population de *Psoroptes ovis* sur son hôte. La phase de début est discrète, la population initiale est réduite : on parlera de phase de latence pour la période de 20 à 25 jours pendant laquelle les femelles adultes arrivées sur l'hôte pondent, puis le temps que les premières larves écloses se développent et que ces nouveaux adultes pondent à leur tour. Durant les 10 premiers jours on assiste même à une diminution de la population, avec la mort d'un certain nombre d'adultes du groupe de départ avant le développement des premiers oeufs. La structure des âges est stabilisée après 20 à 30 jours. La population commence alors à croître progressivement (+ 11 % par jour, la population est multipliée par deux tous les 6,3 jours) et atteint un pic près de 40 à 50 jours après l'infestation initiale. Jusqu'aux trois quarts du corps de l'animal peuvent alors être atteints à ce stade, à partir duquel deux issues sont possibles pour l'animal touché : soit il meurt, trop affaibli par la maladie, soit sa réponse immunitaire est suffisante pour affecter la fécondité et la survie des acariens et est responsable du déclin de la population. Les psoroptes, dispersés sur le corps de l'animal, ne survivent que dans les sites protégés, comme la fosse infra-orbitaire ou le conduit auditif. Le mouton se rétablit et la laine repousse. La population d'acariens peut alors spontanément disparaître ou bien l'animal pourra abriter de petites populations survivantes jusqu'à deux ans après l'épisode initial, pendant lesquels la parasitose reste asymptomatique. Des variations considérables dans la chronologie rapportée ci-dessus peuvent évidemment être observées, suivant la réponse immunitaire de l'hôte, la pathogénicité des parasites, ou encore selon des facteurs environnementaux, comme les conditions de vie du mouton ou la longueur de la laine (R. Wall *et al.*, 1999).

La pathogénicité des parasites serait en effet très variable selon les souches de psoroptes : dans un essai de R. Wall *et al.* (1999), elle a été quantifiée par les différentes durées nécessaires aux lignées pour générer des lésions de taille prédéterminée sur des animaux infestés expérimentalement. S'il est supposé que les lésions de taille plus importante sont liées directement à la présence d'un plus grand nombre de parasites, les différences de pathogénicité sont sans doute liées soit à une meilleure fécondité, soit à de meilleures qualités de survie.

Cet essai, par la mise au point d'un modèle de croissance d'une population de psoroptes, a permis d'évaluer à 52 % la mortalité minimum nécessaire par période de deux jours pour stopper la croissance de la population parasitaire.

### 2.3.5 Survie et résistance d'un parasite obligatoire

Même si *P. ovis* est un parasite obligatoire des mammifères, il peut survivre et rester infectieux pendant des périodes relativement longues en dehors de son hôte. La connaissance de cette survie libre est essentielle dans la compréhension de l'épidémiologie de la gale chez le mouton, puis dans le développement d'essais acaricides. En effet, la difficulté majeure rencontrée lors de tentative de contrôle de cette parasitose, en particulier avec des produits non rémanents, est la possibilité de ré-infestation ou d'infestation d'animaux sains par des acariens présents dans l'environnement. La probabilité d'infection de moutons sains est donc nettement influencée si

La disponibilité de sérum augmente par ailleurs leur durée de survie : en l'absence de sérum ou d'eau, elle est en effet considérablement limitée (K.E. Smith *et al.*, 1999).

Néanmoins, malgré une durée de survie potentiellement longue, l'acarien ne conservera son caractère infestant que pendant des durées qui restent très inférieures à celle de sa survie possible en dehors de l'hôte : même si l'on considère qu'il peut survivre jusqu'à une quarantaine de jours, il perdra son caractère infestant après deux semaines et les risques de réinfestation seront alors minimes. On retiendra donc une période critique de survie de 12 à 16 jours, durée qui reste le plus fréquemment mentionnée dans la littérature scientifique.

*Tous les éléments précédents contribuent à notre compréhension de la vie et de la survie de P. ovis aussi bien sur son hôte qu'en vie libre, les derniers paramètres étant d'importance fondamentale dans la connaissance de l'épidémiologie de la gale du mouton, et en particulier dans l'évaluation de la transmission de cet acarien et de la probabilité d'une contamination à partir de l'environnement. Tous ces paramètres sont à prendre en compte dans la mise en place d'un contrôle efficace de cette parasitose.*

### 3 PRINCIPAUX ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES

Des informations les plus précises possibles concernant l'épidémiologie de cette maladie sont indispensables à la mise en place d'un traitement efficace, aussi bien selon la nature du produit à utiliser, que son mode, sa fréquence d'application et les mesures sanitaires à associer.

#### 3.1 Epidémiologie descriptive

##### 3.1.1 Une parasitose cosmopolite

La gale psoroptique a historiquement concerné la plupart des pays d'élevage ovin. Soumise à déclaration obligatoire et objet de campagnes successives d'éradication dans les pays où les intérêts de l'industrie lainière ou du cuir étaient mis en jeu, le fléau a nettement régressé, en particulier dans les pays industrialisés qui ont en effet pu déployer de larges moyens.

La gale psoroptique ovine a ainsi été éradiquée d'un certain nombre de pays, comme la Nouvelle Zélande, l'Australie (en 1884), le Canada (en 1924), la Scandinavie (en 1927), et les Etats-Unis (en 1973) mais elle est encore une maladie d'actualité dans nombre d'entre eux (D. Mites, 1993) : L'Europe, le Moyen Orient, l'Afrique et l'Amérique du sud y sont à l'heure actuelle encore confrontés (C. Laguerre, 2001). L'éradication n'est restée que temporaire en Hongrie, en 1965, puisque l'importation d'animaux galeux a réintroduit la maladie deux ans plus tard. La Grande Bretagne ne s'était, elle aussi, que pour un temps débarrassée de cette parasitose, de 1963 à 1973. Des moutons importés d'Irlande ont été identifiés comme responsable de la réintroduction de la gale sur le territoire anglais (D.J. O'Brien, 1999).

Aujourd'hui encore, la gale psoroptique est donc une maladie cosmopolite.

### 3.1.2 Une maladie fréquente et d'actualité en France

Alors que la gale psoroptique ovine en France n'est plus soumise aux réglementations relatives aux MRC (Maladies Réputées Contagieuses) depuis 1995 (B. Losson, 2002b), on ne dispose plus de données précises et récentes sur l'incidence de cette parasitose sur le territoire français. Avant 1995, l'enregistrement des déclarations, théoriquement obligatoires, rendait ces informations d'actualité plus ou moins disponibles.

Cependant, les programmes de lutte locaux et les données répertoriées par certains groupements, GDS et coopératives, permettent d'évaluer grossièrement les zones d'infestation préoccupantes aujourd'hui encore en France. Alors que le nombre de cheptels touchés est tout de même en forte régression par rapport à l'état des lieux il y a quelques dizaines d'années, les populations particulièrement touchées restent tous les troupeaux de plein air à concentration importante et en contact avec des animaux d'origines très variées au cours de la transhumance. Ainsi, on parlera de cas d'actualité dans la zone pyrénéenne, en région Provence-Alpes-Côte-d'Azur, dans le nord du département Rhône-Alpes, et enfin en régions Centre et Poitou-Charentes.

### 3.1.3 Une maladie saisonnière

La gale psoroptique est une maladie hivernale, diagnostiquée d'avantage en automne et en hiver (de septembre à avril) (B. Losson, 2002b). Durant l'été, alors que les conditions de survie du parasite sont moins favorables (temps chaud et sec), la maladie entre dans une phase de latence durant laquelle la peau cicatrise, l'animal se rétablit et paraît à nouveau sain. Cette latence peut s'expliquer en partie par les pertes de population élevées durant la tonte, qui expose les acariens à un environnement moins adapté et améliore la condition et donc la résistance de l'hôte. On observe alors un repos parasitaire, face à un microclimat de la toison qui n'est plus favorable à la prolifération : les populations de *P. ovis* sont alors les plus restreintes. Il n'y a cependant pas de stade de diapause, et en été, des psoroptes peuvent être mis en évidence partout à la surface du corps, les proportions des différents stades étant très variables (D.S. Kettle, 1993), et la transmission reste largement possible durant ces phases d'accalmie. Les parasites survivent en particulier dans des zones anatomiques protégées déjà évoquées précédemment (Cf Cycle biologique de *P. ovis*).

L'apaisement ne durera cependant que jusqu'à l'hiver suivant. Au retour de conditions de survie et de développement plus favorables, c'est-à-dire à la rentrée des moutons en bergerie, dans une atmosphère confinée, humide et chaude, et où les contacts étroits permettent une colonisation aisée de nouveaux hôtes, on observe une recrudescence de la maladie. En hiver, le cycle est plus court : les femelles ovigères vivent moins longtemps mais produisent d'avantage d'œufs, ce qui contribue à la constitution d'une population hivernale nombreuse et au retour des lésions (D.S. Kettle, 1993). Les cas cliniques seront les plus sévères chez des animaux par ailleurs en mauvais état général, déjà affaiblis par des conditions d'hygiène médiocres ou une alimentation insuffisante.

### 3.1.4 Une parasitose très contagieuse

La gale psoroptique est une parasitose très contagieuse, qui se propage rapidement au sein des troupeaux : le cycle de *P. ovis* étant relativement court, la croissance de la population

parasitaire est rapide sur son hôte. La transmission se fait le plus souvent par contact direct, facilitée par la promiscuité des animaux dans des troupeaux en général de gros effectif. Après l'introduction d'une population de psoroptes dans un cheptel, l'ensemble du troupeau peut être touché en quelques semaines : le taux de morbidité (nombre d'animaux malades par rapport au nombre total d'animaux en contact avec le parasite) est très élevé.

## 3.2 Epidémiologie analytique

### 3.2.1 Les sources de *P. ovis* sont nombreuses

Les animaux porteurs asymptomatiques ou présentant des signes cliniques seront les principales sources de parasites. Ces porteurs asymptomatiques seront de véritables « bombes » à retardement s'ils sont introduits dans un élevage indemne. Soit ces animaux sont des porteurs latents en phase subclinique (ils vont alors développer la maladie), soit, après un épisode clinique, ils abritent des psoroptes dans certains refuges de la peau de l'animal (plis cutanés) déjà évoqués précédemment.

*P. ovis* peut également être présent dans l'environnement, qui présente une multitude de refuges pour l'acarien. Alors que de nombreux auteurs ont pu présenter des résultats très divergents concernant sa durée de survie en vie libre, on considèrera que le parasite peut rester infestant de 12 à 15 jours en dehors de son hôte (voir paragraphe « survie et résistance d'un parasite obligatoire»). Tous les supports inertes du milieu ayant été en contact avec les animaux peuvent donc jouer le rôle de sources secondaires : les clôtures, les murs, les brins de laine répandus sur les aires de parcours des moutons, les véhicules de transport... (L.J. Pangui, 1994)

En terme d'animaux porteurs, il ne faudra pas oublier les autres espèces pouvant héberger *P. ovis*, en particulier les bovins. Cependant, la relation entre les infestations ovines et bovines n'est pas claire. Selon les auteurs, deux espèces (ou sous espèces) se distingueraient plus ou moins par leur spécificité d'hôte (D.S Kettle, 1995).

### 3.2.2 Les modes d'infestation et de transmission au sein du troupeau sont directs ou indirects

#### 3.2.2.1 *Transmission directe*

Les animaux se contaminent le plus souvent par contact direct avec des animaux porteurs (O.M. Radostits *et al.*, 1994 ; L.J. Pangui, 1994 ; B. Losson, 2002b). Les regroupements d'animaux d'origines différentes, lors de transhumance, de rassemblements commerciaux ou de transport, sont des occasions très propices à cette transmission. L'introduction d'un nouvel animal dans un cheptel peut évidemment être le point de départ d'une flambée de gale. La Grande Bretagne et la Hongrie sont deux exemples de la réintroduction accidentelle de la maladie par l'importation de quelques animaux porteurs, après des campagnes d'éradication pourtant couronnées de succès.

Comme nous l'avons d'ores et déjà évoqué, l'hypothèse de la transmission inter espèce reste controversée, certains auteurs évoquant des souches de *P. ovis* spécifiques aux ovins d'une part, aux bovins d'autre part.

### 3.2.2.2 *Transmission indirecte*

La contamination ou la transmission sont également possibles indirectement à partir d'objets qui ont été en contact avec les porteurs et donc souillés par des parasites (L.J. Pangui, 1994). Les bâtiments d'élevage (litière, enclos, murs...), tout le matériel en contact avec les animaux (matériel de tonte en particulier), tous les éléments du milieu extérieur, comme les clôtures, toutes les zones en contact avec des brins de laine souillés éparpillés par le vent (dissémination passive) (O.M. Radostits *et al.*, 1994), les véhicules de transport, sont autant de possibilités de transmission de la gale psoroptique chez les ovins.

L'intermédiaire peut également être un être vivant mais non réceptif au parasite : l'éleveur, le vétérinaire, mais aussi d'autres animaux comme le chien ou les oiseaux peuvent parfois véhiculer la maladie, d'un animal à l'autre ou d'un élevage à l'autre.

### 3.2.2.3 *Conséquence : conduite à tenir*

On comprend ici l'importance de l'assainissement du milieu où seront entreposés des animaux ayant subi un traitement contre la gale, les risques de nouvelles contaminations à partir de l'environnement étant déterminants dans l'échec ou le succès du programme de lutte. Il conviendra donc, d'une part de s'assurer que le milieu ne sera pas une nouvelle source de parasites, par désinfection ou logement dans des bâtiments indemnes, et d'autre part de traiter la totalité des animaux, même s'ils ne présentent pas de signes cliniques (portage asymptomatique). Selon O.M. Radostits *et al.* (1994), un vide sanitaire d'au moins une quinzaine de jours permettrait l'assainissement des locaux contaminés, compte tenu de la résistance de *P. ovis* en vie libre. La période de quarantaine doit en effet couvrir au moins la durée de survie (et du caractère infestant) du parasite en dehors de son hôte (12 à 16 jours).

### 3.2.3 Il existe des conditions favorisantes

Une forte densité d'animaux dans les bâtiments d'élevage, et ainsi la promiscuité entre animaux malades et sains favorise la transmission et donc la propagation rapide au sein du troupeau (L.J. Pangui, 1994). Toutes les occasions de rassemblements d'animaux (concours, foires, transhumance, achats, transports, clôture commune ou endommagée...) seront des conditions favorisantes du contact entre les animaux et donc de l'infestation.

De manière générale le manque d'hygiène des animaux et dans le milieu, la malnutrition et les maladies intercurrentes, seront des conditions fragilisantes pour les animaux, qui favoriseront le développement des acariens (L.J. Pangui, 1994). On rencontrera les cas les plus sévères chez des animaux présentant déjà un mauvais état général, de mauvaises conditions d'entretien et en conséquence, une immunité déficiente.

## 3.3 Réceptivité et sensibilité

L'évolution de *P. ovis* ne peut se réaliser que sur un hôte réceptif et sensible, la réceptivité et la sensibilité de cet hôte dépendant de plusieurs facteurs.

### 3.3.1 Facteurs intrinsèques

#### 3.3.1.1 *La race*

Les races à forte production lainière présenteraient des conditions de développement et de survie beaucoup plus favorables pour les acariens (humidité et température à la surface de la peau), la tonte mettant les parasites dans des conditions beaucoup plus défavorables.

Il a également été évoqué que les races à peau plus fine seraient plus sensibles à l'infestation.

Cependant on considère qu'il n'y a pas de prédispositions particulières en fonction de la race (L.J. Pangui, 1994).

#### 3.3.1.2 *Le sexe*

De même, aucune prédisposition liée au sexe n'est mise en évidence (L.J. Pangui, 1994).

#### 3.3.1.3 *L'âge*

Les individus de tout âge peuvent être infectés par *P. ovis*. Il semble cependant que les adultes soient plus fréquemment touchés, les agneaux présentant une toison très courte défavorable au développement des parasites. On rencontre également par ailleurs des cas très sévères chez les jeunes (description des agneaux « léopards »).

### 3.3.2 Facteurs extrinsèques

#### 3.3.2.1 *La malnutrition*

Une alimentation particulièrement déficiente en vitamine A et en sels minéraux favoriserait le développement des acariens sarcoptiformes sur les animaux (L.J. Pangui, 1994).

#### 3.3.2.2 *Les maladies intercurrentes*

Les dysendocrinies et d'autres maladies cutanées, telles que la phthiriose et les dermatomycoses, peuvent accentuer les lésions de gale (L.J. Pangui, 1994).

#### 3.3.2.3 *Conditions d'élevage*

Les animaux sont plus réceptifs et présenteront une expression plus sévère de la maladie dans des élevages mal entretenus (L.J. Pangui, 1994 ; O.M. Radostits *et al.*, 1994). En effet, les souillures par l'urine et les fèces, la mauvaise hygiène cutanée, sont de véritables sources d'irritation pour la peau : les animaux sont alors plus sensibles.

## 3.4 Epidémiologie synthétique

### 3.4.1 A l'échelle de l'individu

L'évolution de la maladie est continue (augmentation rapide du nombre de parasite) : après l'amorce des lésions, on est témoin d'une aggravation irréversible si les conditions restent favorables à la multiplication des acariens. Après un certain stade, la régression de la

population parasitaire est spontanée lorsque les conditions de survie ne sont plus optimales (une peau lichénifiée gêne la nutrition, surpopulation...) et on observe le rétablissement de l'animal : La guérison peut cependant n'être qu'apparente car l'hébergement d'une population de parasites survivants peut conditionner une recrudescence de la maladie, en profitant d'un retour à des conditions favorables pour coloniser à nouveau le corps de l'animal.

En fonction de la résistance des animaux (immunité, conditions d'entretien, alimentation, hygiène) les expressions cliniques peuvent être très variées, et vont de l'infection asymptomatique, où la réaction inflammatoire ne sera pas suffisante pour engendrer des lésions, à la maladie grave, chez des moutons déjà affaiblis, où les lésions seront très étendues, jusqu'à généralisation et mort de l'animal.

### 3.4.2 A l'échelle du troupeau

Dans un troupeau atteint, de nombreux animaux sont affectés étant donnée la contagiosité de cette parasitose et la tendance des élevages ovins à la très grande promiscuité entre les animaux. Dans certains troupeaux, où les animaux sont plus résistants, la maladie évolue de façon très discrète, jusqu'à l'apparition d'un événement (en général plusieurs) favorisant et déclencheur de l'expression clinique. On assiste alors à une flambée de gale psoroptique dans le troupeau.

Ainsi, dans la plupart des cas, on observe une évolution sur un mode épizootique, soit après l'introduction d'un porteur, soit après l'événement favorisant la résurgence de l'affection, jusqu'alors latente et asymptomatique.

Après la manifestation de la maladie dans un cheptel, des épisodes cliniques et de guérison apparente spontanée peuvent alors se succéder, au fil des années, des saisons, et de l'apparition de conditions plus ou moins favorables au développement de la population parasitaire toujours présente au sein du troupeau (climat, tonte, maladie intercurrente, carence alimentaire...).

## 4 PATHOLOGIE

### 4.1 Symptômes

La période d'incubation de la gale psoroptique varie de deux à huit semaines (N. Sargison, 1995), selon la période de l'année, le cycle complet étant de 10 à 14 jours dans des conditions idéales et les premiers signes cliniques pouvant apparaître dès l'amorce de croissance de la population parasitaire.

De façon typique, dans un troupeau atteint, de nombreux animaux sont affectés et présentent des démangeaisons et une toison dépouillée : le prurit peut affecter plus de 90% des individus (N. Sargison, 1995). Certains peuvent être très amaigris et faibles, la mort est même constatée dans certains cas. Par ailleurs, dans d'autres troupeaux, la maladie évolue de façon très discrète, avec un faible niveau d'incidence et des lésions minimales. C'est le cas dans des troupeaux où les animaux sont très résistants grâce à une très bonne alimentation ou dans des conditions climatiques défavorables au développement des psoroptes, ou encore dans les élevages où un traitement a été mis en place mais pas de façon optimum (survie d'une petite

population de parasites). Dans ces situations, la clinique est absente ou très fruste et la recherche des cas latents doit être attentive. (O.M. Radostits *et al.*, 1994)

La phase précoce de la maladie est caractérisée par une population restreinte d'acariens et des lésions très discrètes. Au début de l'affection, les moutons sont nerveux, se frottent les épaules et les flancs contre différents objets, et présentent une toison souillée et des mouvements fréquents de la tête. A ce stade, il n'est pas possible de différencier cette maladie d'autres affections ectoparasitaires, comme des myiases ou des phthyrioses, ou même non parasitaire (tremblante). Certains animaux infestés sont même cliniquement tout à fait normaux, et peuvent alors aisément introduire le parasite au sein d'un troupeau indemne.

La toison paraît humide et la laine est décolorée par endroits à force de léchage. Chez les plus jeunes, on parlera d'« agneaux léopards » : les agneaux peuvent présenter, dès l'âge de huit jours (d'où la difficulté de traitement), des tâches blanches à divers endroits du corps, liées à des plages de décoloration de la laine par léchage (laine blanchie par la salive). (C. Brard *et al.*, 1994)

Dans les cas plus avancés, le prurit s'intensifie, les lésions apparaissent : de larges portions de la toison commencent à tomber, la peau est à vif, souvent sanguinolente. Les croûtes caractéristiques, écailleuses et jaunâtres, ressemblent à des flocons de maïs et sont observées surtout à la périphérie des lésions. On retrouve des touffes de laine sur les clôtures suite au prurit, qui favorise l'apparition de plaies et d'abcès de surinfection. A ce stade, les animaux commencent à maigrir, on observe des crises épileptiformes. Les animaux s'affaiblissent, deviennent cachectiques. L'état des animaux peut alors rapidement se dégrader vers la mort.

Tous les tableaux cliniques peuvent exister au sein d'un même troupeau, depuis l'animal cliniquement normal jusqu'au mouton atteint d'une gale généralisée, selon le statut immunitaire et de résistance de la victime.

## 4.2 Effet de la maladie sur le bien-être et le comportement des animaux

Le développement des lésions de gale est associé à l'apparition d'un certain nombre de comportements anormaux, comme de l'agitation, des mouvements de frottement sur clôtures, des morsures des flancs, qui expliquent l'apparition de multiples éraflures sur l'ensemble du corps, en particulier les zones des lésions. Ces comportements s'accompagnent de la décoloration de certaines zones de la toison, de pertes de laine, qui concernent au départ des zones restreintes des épaules et des flancs, mais qui peuvent progresser et affecter une large partie du corps (M.J. Corke et D.M. Broom, 1999).

Le temps total consacré au pâturage ne semble pas significativement affecté par l'infestation. On note cependant une augmentation de la fréquence de pâture, expliquée par les multiples interruptions par les activités d'auto-traumatisme de l'animal : frottements, éraflures, morsures initiés par l'infestation et le prurit détournent le comportement normal des animaux atteints. Ces comportements d'automutilation sont observés exclusivement pendant la maladie, et le prurit peut persister jusqu'à 14 jours après l'application d'un premier traitement (M.J. Corke et D.M. Broom, 1999). Les pertes de laine peuvent être favorables à la victime des acariens dans la mesure où le parasite est exposé à des conditions de climat qui lui sont défavorables. Mais si les lésions et les parasites persistent, les pertes extensives de laine sont très préjudiciables à la survie du mouton et favorisent l'extension de la maladie aux autres animaux.

Des comportements réflexes de la bouche, caractérisés par des mordillements, le claquement des lèvres et accompagnés d'une protrusion de la langue, sont décrits. Cet état d'hyperesthésie et de réflexe de mordillement peut être associé ou non à des stimuli externes sensitifs comme le frottement des lésions (M.J. Corke et D.M. Broom, 1999 ; N. Sargison, 1995). L'observation de toutes ces réactions n'est cependant pas significative. On admettra par ailleurs que l'ensemble des comportements de stéréotypie parfois rencontré dans les cas de gale psoroptique est d'avantage un révélateur de la diminution du bien-être des animaux touchés qu'un élément du diagnostic de la parasitose (M.J. Corke et D.M. Broom, 1999).

Dans certains cas, des syndromes épileptiformes sont également observés (M.J. Corke et D.M. Broom, 1999) : les animaux tombent en position sternale ou latérale, en opisthotonos par accès de 5 à 10 minutes (N. Sargison, 1995).

### 4.3 Lésions

Les lésions cutanées peuvent être observées sur toutes les parties du corps, et sont localisées aux zones particulièrement lainées (J. Kaufmann, 1996); l'atteinte des flancs, des épaules et du garrot semble cependant la plus caractéristique, et surtout la plus spectaculaire, lorsque les lésions sont très étendues (D. Mites, 1993). Les lésions débutantes sont de petites papules de quelques millimètres de diamètre (de 1 à 5-6 mm), d'aspect blanchâtre ou jaunâtre sur des zones érythémateuses, et laissant exsuder des sérosités qui agglomèrent les fibres de laine à proximité et qui, en se desséchant, constituent des croûtes jaunâtres (O.M. Radostits *et al.*, 1994). En tombant, ces croûtes entraînent la chute de la laine. La toison paraît alors déguenillée, la laine s'arrachant facilement par touffes entières. Lorsque la maladie évolue et progresse, les exsudations séreuses augmentent et les lésions s'étendent. Elles couvrent les épaules le cou, le thorax, la région dorsolombaire et les flancs (N. Sargison, 1995). Les principaux dommages à la surface de la peau seront en réalité causés par les nombreux auto-traumatismes et morsures que l'animal peut alors s'infliger pour se soulager : le prurit est violent, l'animal se frotte à tous les supports solides disponibles (clôtures, abreuvoirs, arbres...), s'arrache la laine, ce qui a pour effet d'accélérer la chute de la toison et d'augmenter l'irritation de la peau, siège d'inflammation, de contusions, d'éraflures, jusqu'à des lésions de nécrose superficielle (D. Mites, 1993). De larges zones peuvent être dénudées et sur des lésions plus anciennes, la peau s'épaissit et se plisse, elle peut être excoriée, lichénifiée et est nettement plus susceptible aux infections secondaires (R. Wall *et al.*, 1999 ; O.M. Radostits *et al.*, 1994 ; D. Mites, 1993 ; N. Sargison, 1995). La toison peut renfermer un grand nombre d'éléments parasitaires, qui peuvent alors agglutiner les fibres en masse.

Les lésions histologiques sont similaires chez toutes les espèces et sont compatibles avec une pathogénie d'hypersensibilité, avec une prédominance des éosinophiles, des mastocytes et des lymphocytes parmi les cellules inflammatoires présentes en superficie du derme. L'œdème est souvent marqué et on observe une hyperplasie des glandes sébacées (D. Mites, 1993). On parlera donc de dermatite superficielle, péri-vasculaire, avec prédominance de réaction d'hyperplasie et exsudative. Les parasites sont présents aussi bien sur et sous la surface de « desquamation » (D. Mites, 1993).

## 4.4 Pathogénie

La pathogénie observée dans la gale psoroptique est la conséquence des actions traumatiques, irritatives, phlogogène, antigénique et favorisant les infections, des psoroptes sur la peau des animaux infestés.

Les psoroptes migrent à la surface de la peau avec une préférence pour les zones couvertes et protégées par les poils ou la laine. Les adultes ponctionnent l'épiderme pour en aspirer la lymphe nourrissante et créent ainsi, par ces traumatismes, une inflammation locale à l'origine de démangeaisons et de l'exsudation de sérosité qui, en s'accumulant, forment des croûtes en séchant (L.J. Pangui, 1994). Les parasites sont plus actifs en marge des lésions croûteuses, qui s'étendent donc en périphérie (O.M. Radostits *et al.*, 1994). L'apparition des lésions cutanées n'est pas le résultat de l'activité proprement dite des acariens mais serait associée à une réaction d'hypersensibilité de type 1 (mécanisme des allergies) de l'hôte vis-à-vis d'antigènes de *P. ovis* (produits d'excrétion et de sécrétions parasitaires, comme la salive, les matières fécales qui sont riches en guanine) (R. Wall *et al.*, 1999 ; M.J. Corke et D.M. Broom, 1999 ; B. Losson, 2002b ; D. Mites, 1993 ; P. Bourdeau, 1997 ; N. Sargison, 1995 ; C. Lewis, 1997). L'inflammation qui en résulte augmente la température et l'humidité locale, favorable aux parasites qui se nourrissent des exsudats produits sur place. Ainsi, les acariens ne peuvent s'établir et proliférer sans réaction inflammatoire de la part de l'hôte (B. Losson, 2002b). Le prurit constant résultant de cet état d'allergie interrompt les périodes de pâturage, des surinfections bactériennes ou des myiases contribuent par ailleurs à la dégradation de l'état de l'animal (D. Mites, 1993).

Le contact initial de l'hôte avec *P. ovis* est suivi d'une période de latence d'environ 15-20 jours. Si les acariens sont peu nombreux et n'induisent pas de réaction inflammatoire, la maladie ne peut pas se développer. Dans le cas contraire, la lésion s'installe et s'étend. Les parasites se retrouvent en périphérie, où l'exsudat séreux est abondant. Lorsque toute la surface de la peau de l'animal est touchée, la phase de régression s'enclenche et les populations parasitaires déclinent rapidement, parfois jusqu'à leur extinction. En revanche quelques survivants continuent à habiter certaines zones protégées et parfois envahissent à nouveau le corps de l'animal lorsque les conditions redeviennent favorables.

Le développement de l'affection s'accompagne de l'apparition d'anticorps spécifiques. Les titres sont directement proportionnels à l'étendue des lésions. Après traitement, la décroissance est très lente, sans doute en raison de la persistance des antigènes au sein de la toison (B. Losson, 2002b). Cette réponse immunitaire de type humorale serait ainsi responsable d'une certaine résistance des animaux soumis à une seconde infestation une année après la première : les lésions semblent moins étendues, la croissance de la population est ralentie (la phase subclinique est prolongée). Il convient cependant de tenir compte des modifications des caractéristiques cutanées pendant cette année d'intervalle (croissance des animaux) et après la première infestation, ces modifications pouvant influencer et gêner également l'alimentation des nouveaux parasites (P. Bates, 2000b).

La gale psoroptique est donc une dermatite de type allergique et les conséquences pathogéniques de l'infestation seront :

- *le prurit* : premier signe de la gale, le prurit est dû, d'une part à l'action irritative des parasites sur les terminaisons nerveuses cutanées, et d'autre part à la réaction d'hypersensibilité provoquée par les substances antigéniques libérées par les acariens. Sévère, le prurit est responsable d'agitation et de comportements anormaux, de réduction de gain de poids chez les animaux en croissance.

- *l'altération cutanée et la perte de laine*: dues au grattage et aux morsures des animaux eux-mêmes à cause du prurit, mais aussi à la macération résultant de l'exsudation.

- *la favorisation des surinfections bactériennes* : la peau altérée devient perméable aux germes résidents ou accidentels entrant en contact avec la peau, tandis que la macération tégumentaire crée un milieu propice à la prolifération de divers germes.

- *une adénite* : concernant les nœuds lymphatiques drainant les zones les plus lésées (L.J. Pangui, 1994).

## 4.5 Diagnostic

L'établissement d'un diagnostic précis avec l'identification du parasite est essentiel, d'une part afin de pouvoir envisager une conduite à tenir adaptée, mais d'autre part afin que l'éleveur puisse être certain de l'origine de l'affection qui touche son troupeau, et s'implique pleinement dans un traitement souvent contraignant. La démarche diagnostique doit être rigoureuse et fondée sur la combinaison de l'observation des signes cliniques et de l'isolement de l'agent à proximité des lésions (C. Lewis, 1997).

### 4.5.1 Critères cliniques et épidémiologiques

L'examen du comportement des animaux est la première étape d'une suspicion clinique : en phase de début, lorsque les lésions sont encore très discrètes, on peut confondre la gale psoroptique avec une atteinte par des poux ou des agents de myiases. Ensuite, la laine tombe et les croûtes typiques sont faciles à observer. Prurit, pertes de laines, lésions croûteuses et exsudatives, papules et croûtes jaunâtres sont alors autant de signes évocateurs de gale psoroptique chez le mouton. Chez les plus jeunes, les « agneaux léopards » devront permettre de suspecter la parasitose (B. Losson, 2002b).

Certains préconisent de faire courir les brebis afin de repérer les animaux qui se grattent le plus et de sélectionner les moutons qui subiront un examen plus approfondi (recherche des lésions à la surface de la peau). Les prélèvements seront réalisés chez ces derniers, au niveau des zones périphériques des lésions. En observant bien les animaux, surtout si l'attaque de gale est récente, un praticien expérimenté peut repérer le parasite à l'œil nu en écartant les mèches de laine (B. Losson, 2002b).

La stimulation mécanique manuelle des zones touchées peut entraîner un mouvement réflexe caractéristique des lèvres (« rire du mouton » ou encore dénommé « *nibble reflex* » chez les anglais, littéralement « réflexe de grignotage ») et dans certains cas une crise d'épilepsie. Cependant ces observations ne constitueront pas des éléments spécifiques suffisant au diagnostic.

Dans les cas où la clinique est absente ou très fruste, la recherche des cas latents peut être facilitée en plaçant les animaux dans un espace confiné où les parasites retrouveront des conditions d'activité plus favorables, permettant ainsi l'apparition de cas cliniques de démangeaisons (O.M. Radostits *et al.*, 1994). Ces animaux devront être alors examinés individuellement, à la recherche de papules et de croûtes à la surface de la peau. Une attention spéciale devra également être portée aux conduits auditifs, à la base des cornes, aux fosses infra orbitaires, aux zones périnéale et scrotale (O.M. Radostits *et al.*, 1994).

On peut associer à l'observation des lésions des constats épidémiologiques : grande contagiosité, cas cliniques plutôt en saison hivernale lorsque les moutons sont en bergerie et

régression spontanée en été, introduction d'un nouvel animal ou contact lors d'un rassemblement.

## 4.5.2 Examens de laboratoire

### 4.5.2.1 Identification du parasite par examen du produit de raclage

Le diagnostic de certitude passe nécessairement par la mise en évidence du parasite. La recherche des acariens se fait sur un prélèvement par raclage cutané (à l'aide d'un bistouri à lame mousse ou d'une curette de Volkmann) réalisé à la périphérie des lésions exsudatives, et non aux endroits délainés, très croûteux et hyperkératosiques. Il convient de repérer des lésions récentes, éventuellement à des endroits où l'on provoque le phénomène de grattage, et de racler au niveau d'un pli de peau avec l'instrument jusqu'à la rosée sanguine (afin de pouvoir rechercher toutes les ectoparasites envisagés lors du diagnostic différentiel) (J-M. Gourreau et R. Chermette, 1997). Des échantillons doivent être prélevés au niveau de plusieurs sites. Certains manipulateurs préféreront appliquer préalablement un peu d'huile de paraffine à la surface de la peau avant de collecter le produit, directement sur les lames destinées à l'observation (N. Sargison, 1995). Le produit de raclage doit être examiné le plus rapidement possible après la collecte. Si l'expédition vers le laboratoire est nécessaire, le prélèvement doit être accompagné d'un morceau d'ouate humidifié. Lors de l'examen, l'échantillon peut être soumis à un réchauffement modéré (dans les mains ou sous une lampe) pour augmenter l'activité des acariens éventuellement présents (B. Losson, 2002a; B. Losson, 1997). Le prélèvement est alors examiné à la loupe binoculaire (observation globale de prélèvements de taille plus importante) ou au microscope entre lame et lamelle avec des objectifs X10 à X40, après avoir ajouté une goutte d'eau ou d'huile de paraffine qui permet de repérer les parasites en mouvement. Les acariens peuvent être récoltés pour être examinés plus en détail et identifiés. La définition du genre est en général aisée. Le produit de raclage peut également être éclairci dans une solution aqueuse de KOH à 10% ou de lactophénol. Cela facilite l'examen, mais ne permet pas d'évaluer la viabilité des parasites, ce qui est important lors du suivi de l'efficacité d'une thérapeutique (B. Losson, 2002b). Les adultes de *P. ovis* mesurent de 0,5 à 0,6 mm et sont en particulier caractérisés par la présence de pédicules triarticulés portant des ventouses en forme d'entonnoir sur la première et la seconde paire de membres (N. Sargison, 1995).

**Figure 3 : aperçu au microscope électronique à balayage de *Psoroptes ovis* (d'après P. Bates, 2000b)**



Un diagnostic négatif ne permet en aucun cas de conclure, les prélèvements et les observations devant être multipliés. La qualité et la localisation du prélèvement peuvent tout simplement être à l'origine de l'échec de la recherche. Il semble en effet plus difficile de mettre en évidence les parasites dans les cas associés à une forte réaction d'hypersensibilité cutanée. Une recherche positive, surtout si elle est orientée et étayée par des arguments cliniques et épidémiologiques, permet d'établir l'étiologie de l'affection. Cependant, la mise en évidence du parasite ne doit pas écarter la possibilité de la présence d'un autre agent. Il n'est en effet pas rare que plusieurs agents de gale soient associés (P. Bourdeau, 1997). Il ne faut donc pas hésiter à confirmer le résultat par de nouveaux examens sur le même animal ou sur d'autres animaux malades.

#### 4.5.2.2 Tests sérologiques

Le diagnostic d'une infestation de *P. ovis* est ainsi traditionnellement basé sur l'observation clinique et la détection microscopique des acariens. Nous avons cependant constaté que les symptômes cliniques ne sont que peu caractéristiques et que de nombreuses autres affections doivent être considérées dans le diagnostic différentiel. Par ailleurs, l'examen microscopique des produits de raclage cutané ne présente qu'une sensibilité faible (18 à 67 % selon la sévérité et l'extension des signes cliniques) et il convient de répéter le test afin d'en assurer le résultat. Ces méthodes classiques peuvent ainsi paraître insatisfaisantes. De plus, alors que les épisodes cliniques de gale sont observés le plus souvent au cours de l'hiver, les infestations se font beaucoup plus discrètes durant les mois d'été, lorsque les conditions sont moins favorables au développement, que les populations peu nombreuses se réfugient dans des sites anatomiques plus inaccessibles. Ces formes subcliniques de gale psoroptique peuvent alors jouer un rôle important dans l'épidémiologie de la parasitose et passent souvent inaperçues. Il semblerait ainsi intéressant de disposer de techniques diagnostiques plus fines : alors que des anticorps sériques spécifiques dirigés contre des extraits de psoroptes ont été mis en évidence, des tests ELISA pour la détection de ces anticorps ont été mis au point.

L'étude menée par H. Ochs *et al.* (2001) a permis d'évaluer la valeur diagnostique et l'intérêt d'une telle technique. Le test ELISA semble présenter une grande spécificité diagnostique, dans des troupeaux qui présentent souvent simultanément plusieurs affections parasitaires, bactériennes et fongiques entrant dans le diagnostic différentiel de la gale. Il existe cependant des réactions croisées chez des animaux présentant des infestations à *Chorioptes bovis*, mais aucune réaction croisée n'a été observée avec des sérums issus de moutons infestés par des poux, des tiques et des mélophages. Les résultats de l'ELISA doivent donc être interprétés avec prudence dans des régions où la fréquence des infestations chorioptiques est élevée (H. Ochs *et al.*, 2001). On ne dispose par ailleurs pas de données concernant d'éventuelles réactions croisées lors d'infestations sarcoptiques.

La sensibilité moyenne du test ELISA est élevée : 93,7 % (18 à 67 % pour la technique microscopique). Elle a été déterminée avec des sérums de moutons cliniquement atteints et originaires de troupeaux où des psoroptes vivants ont été observés. Il semble par ailleurs qu'il y ait une corrélation entre les titres en anticorps relevés et la progression des symptômes chez les animaux infestés. Par ailleurs, des niveaux détectables d'anticorps spécifiques chez des animaux infestés expérimentalement ont pu être mis en évidence deux semaines avant que les signes cliniques ne soient manifestes, et des moutons cliniquement sains peuvent présenter des titres en anticorps élevés, ce qui témoigne alors de l'existence d'infestations asymptomatiques. Ce test permet donc d'établir un diagnostic plus précoce et plus sensible. En revanche, la réponse en anticorps chez des animaux traités décline lentement et de façon

continue mais persiste également pendant plusieurs semaines après la disparition des signes cliniques. Ce phénomène devra être pris en compte dans les études séro-épidémiologiques et les valeurs être interprétées avec prudence (H. Ochs *et al.*, 2001).

Ainsi, l'ELISA peut-elle être une méthode pratique et plus sensible pour un diagnostic de routine de gale psoroptique dans des troupeaux avec présomption de signes cliniques. Au sein d'un même troupeau, elle peut être réalisée sur des échantillons d'animaux issus de différents lots : dans les lots où les signes cliniques évoquent déjà la gale, elle permettra d'établir un diagnostic de certitude, dans les lots où aucun signe n'est enregistré, elle peut permettre de faire un diagnostic précoce ou de révéler des atteintes asymptomatiques. La totalité des animaux des lots positifs ou ayant été en contact avec le même milieu devra, quoiqu'il en soit, être traitée. Il peut également être intéressant d'utiliser cette technique dans des études séro-épidémiologiques prospectives ou dans des programmes de surveillance et de lutte mais les valeurs devront toujours être interprétées avec prudence, en considérant les éventuelles réactions croisées et la prolongation de la réponse après guérison clinique (H. Ochs *et al.*, 2001).

La méthode d'immunoblot est également une méthode sérologique qui peut être intéressante dans le diagnostic précoce et différentiel de la gale (R. Grogono-Thomas *et al.*, 1999).

Ces méthodes diagnostiques ne sont cependant pas disponibles en France à l'heure actuelle.

#### 4.5.3 Diagnostic thérapeutique

Dans un second temps et dans les cas graves, on peut faire appel à un diagnostic thérapeutique, surtout si la suspicion est étayée par de nombreux arguments en faveur de cette affection, bien que l'on n'en ait pas la preuve absolue (B. Losson, 1997). Cependant, les traitements antiparasitaires n'étant pas spécifiques d'une affection, le succès du traitement mis en place ne sera pas une réelle confirmation de l'hypothèse diagnostique.

#### 4.5.4 Diagnostic différentiel

Il conviendra d'envisager le diagnostic différentiel avec toutes les maladies pouvant présenter du prurit, des pertes de laine, des lésions de dermatites exsudatives et croûteuses et des modifications comportementales. Le diagnostic de plusieurs maladies infectieuses et parasitaires, ainsi que certaines réactions allergiques ou de photosensibilisation devra être écarté.

La gale psoroptique devra en premier lieu être consciencieusement différenciée des autres infestations ectoparasitaires, autres gales et acarïoses ainsi que les affections dues aux insectes. Généralement la distinction est facile, le différentiel étant basé sur l'observation de la répartition et de l'apparence des lésions, puis sur la mise en évidence des agents parasitaires responsables.

*Parmi les gales et autres acarïoses :*

Les autres gales (sarcoptique et chorioptique) seront des éléments essentiels du diagnostic différentiel, les lésions cutanées (peau indurée et croûteuse) pouvant être très

proches macroscopiquement des lésions de gale psoroptique. L'identification des acariens sera donc l'argument essentiel du diagnostic différentiel.

**La gale sarcoptique ou gale du museau à *Sarcoptes scabiei*** (J. Brugère-Picoux, 1994 ; N. Sargison, 1995) : les lésions sont localisées aux zones dépourvues de laine, principalement à la tête, autour des yeux et au niveau des oreilles puis sur les pattes. Les acariens creusent des galeries dans les couches superficielles de l'épiderme, à l'origine d'un prurit intense. Les lésions cutanées exsudatives qui en résultent se recouvrent d'une croûte brunâtre (d'où la dénomination de « noir du museau »), et s'accompagnent d'hyperkératose et d'alopécie exacerbées par les excoirations auto infligées.

**La gale chorioptique ou gale des pattes à *Chorioptes bovis*** (J. Brugère-Picoux, 1994) : elle est essentiellement localisée aux pâturons, sous la forme d'une dermatite exsudative. La peau s'épaissit et devient plissée. Les lésions peuvent s'étendre à tous les membres et à la région inguinale, entraînant une chute de laine. L'atteinte du scrotum est fréquente chez le mâle et peut entraîner une stérilité. Cette affection est beaucoup moins contagieuse que les autres gales et circule souvent à bas bruit dans un troupeau. Elle reste rare.

**La trombiculose** (J. Brugère-Picoux, 1994 ; N. Sargison, 1995) : les larves de *Trombicula autumnalis* sont responsables d'un érythème automnal. L'irritation est le plus souvent localisée aux membres et à la face (zones en contact avec le sol et les herbes), mais peut affecter l'ensemble du corps, responsable d'excoiration et de pertes de laine. On peut aisément observer les parasites, petites taches orange de 0,2 à 0,4 mm de long.

**La psorergatose à *Psorergates ovis*** (N. Sargison, 1995) : ces acariens présentent des pièces buccales acérées qui leur permettent de pénétrer à la surface de la peau du tronc, causant là aussi un prurit sévère : la peau est squameuse et hyperkératosée. Les frottements incessants sont à l'origine d'excoiration et de pertes de laine. Cette affection n'est cependant pas rencontrée en France, elle n'est présente qu'en Australie, en Amérique et en Afrique.

**Les infestations par les tiques :** les tiques se localisent aux parties délainées du corps et ne pénètrent généralement pas la toison. Les moutons présentent du prurit, de l'anémie, parfois des retards de croissance si les individus sont jeunes. Les parasites sont visibles à l'oeil nu. (C. Brard *et al.*, 1994, N. Sargison, 1995)

*Parmi les affections dues aux insectes :*

**Les phtirioses** (N. Sargison, 1995) : depuis l'interruption des programmes de balnéations systématiques et obligatoires, on a pu observer une augmentation nette de l'incidence des phtirioses. Les principaux agents rencontrés sont *Bovicola ovis*, parmi les Mallophages (poux broyeur), et *Linognathus pedalis* parmi les Anoploures (poux piqueurs). L'infestation par *Linognathus pedalis* est limitée aux zones sans laine des membres. Une charge élevée en parasites peut être responsable d'une anémie et de débilitation. Les poux broyeur sont plus communément mis en évidence. Ils colonisent les zones couvertes de laine du dos et des flancs et se nourrissent de débris cutanés. Même de petites populations de poux broyeur peuvent alors causer un prurit intense et la morbidité dans un lot peut atteindre près de 100%, les animaux de tous âges étant affectés. Les individus atteints présentent donc des démangeaisons, du squamosis et des dépilations apparaissent suite à l'usure et à la cassure des

poils. Comme dans le cas de *P. ovis*, le cycle de développement complet du parasite se déroule sur l'hôte (14 à 21 jours) ; la transmission se faisant également essentiellement par contact direct, l'incidence est plus forte pendant les saisons froides où les animaux sont confinés et les populations parasitaires plus nombreuses dans une toison d'hiver plus longue. L'observation des colonies de poux permettra d'établir le diagnostic de certitude.

*B. ovis* est donc un élément important du diagnostic différentiel de la gale psoroptique puisque les deux parasitoses apparaissent chez des animaux non baignés, pendant les mois d'automne et d'hiver, et sont toutes deux responsables d'un prurit intense. Les zones d'alopécie sont cependant plus extensives dans le cas de la gale, où les lésions restent beaucoup plus caractéristiques. La confirmation du diagnostic de phthiriose est basée sur l'identification des poux. De type broyeur ou piqueur, toutes les espèces de poux sont visibles à l'œil nu mais leur identification précise nécessite généralement un examen microscopique.

**La mélophagose à *Melophagus ovinus*** ou « faux poux du mouton »: elle se traduit par des démangeaisons, une irritation cutanée et parfois des retards de croissance suite à l'inconfort des animaux. Cette parasitose est observée plutôt au printemps et en été. En écartant des mèches de laine, les parasites sont visibles à l'œil nu : on peut aisément observer les adultes et les pupes, en particulier en région du cou, des épaules, et sur la ligne du dos. (C. Brard *et al.*, 1994)

**Les myiases** : les animaux atteints de myiases peuvent présenter un prurit localisé. Attirées par les souillures de la toison (région postérieure et jarrets maculés par les excréments, l'urine, le liquide amniotique et les lochies) et les plaies, les mouches pondent et les larves nées de l'éclosion se développent, provoquant de larges plaies au dessus desquelles la laine est grisâtre et poisseuse. En écartant la laine dans ces zones, on observe les asticots (C. Brard *et al.*, 1994). Contrairement aux gales, ces parasitoses sont observées durant la belle saison.

Un schéma décisionnel du diagnostic différentiel des principales parasitoses externes ovines est proposé en annexe I.

*Parmi les maladies infectieuses :*

**La dermatophilose** (O.M. Radostits *et al.*, 1994 ; N. Sargison, 1995 ; C. Brard *et al.*, 1994 ; L. Rehby, 1994): il s'agit d'une affection commune et grave, causée par une bactérie de la famille des *Dermatophilaceae* (ordre des *Actinomycetales* et sous-ordre des *Micrococcineae*) : *Dermatophilus congolensis* (J.P. Euzéby, 2000). Parasite de l'épiderme fragilisé des mammifères *Dermatophilus congolensis* est à l'origine d'une dermite exsudative, parfois sévère, accompagnée de la formation de croûtes constituées à partir d'un exsudat séreux et responsables d'une coloration jaune de la laine.

Chez les ovins, deux formes cliniques prédominent : une forme se traduisant par des lésions siégeant sur les parties laineuses ("*lumpy wool disease*") et caractérisée par des croûtes diminuant la valeur marchande de la toison. La santé des animaux est peu altérée sauf si les lésions couvrent une vaste surface. Chez les agneaux, l'infection peut conduire à la mort. Une autre forme est caractérisée par de petites croûtes apparaissant sur les membres ("*strawberry footrot*"), augmentant de surface puis devenant verruqueuses (J.P. Euzéby, 2000).

Les croûtes formées par l'accumulation de l'exsudat humide sont aussi compactes que celle de la gale. Elles agglutinent les poils entre eux et peuvent être responsables de chute de laine et de l'apparition de zones alopeciques. Alors que les lésions peuvent paraître très

similaires, la maladie se différencie de la gale psoroptique par la répartition des lésions, le degré moindre de formation des croûtes et l'absence de prurit (sauf dans les cas les plus sévères). La peau reste par ailleurs souple et non indurée, même sous les croûtes. La coloration jaune et indélébile de la laine est par ailleurs assez caractéristique. Le diagnostic de dermatophilose est confirmé par recherche directe de la bactérie sur des échantillons de croûtes récoltés au niveau de lésions typiques et circonscrites, après broyage et coloration, ou éventuellement par culture et identification de l'actinomycète à partir de prélèvements de laine jaune et de croûtes.

**La tremblante** (J.P. Ganière, 2000) : appartenant au groupe des maladies dégénératives du système nerveux central dues à un « agent transmissible non conventionnel » dénommé prion, la tremblante des petits ruminants, à l'origine de troubles nerveux, peut se manifester par une forme prurigineuse : le prurit, modéré au début, et débutant à la tête et à la région dorsolombaire, s'intensifie peu à peu et s'étend à l'ensemble du corps. L'animal se gratte furieusement le dos et l'arrière train contre les mangeoires et les clôtures. La toison est très délabrée, la laine devient rêche et ébouriffée, puis est arrachée par plaques. L'issue est fatale et l'animal présente généralement d'autres troubles nerveux et locomoteurs caractéristiques (hyperexcitabilité, démarche ébrieuse, chutes au sol...). Le « rire » du mouton est là aussi observé lors de stimuli tactiles. Cette affection est plus rare : même si dans certaines régions d'élevage la tremblante peut concerner parfois une grande partie du troupeau, cet état ne sera observé que chez un petit nombre d'animaux simultanément ou ponctuellement dans un lot.

**Les teignes ovines** (N. Sargison, 1995): elles sont de plus en plus fréquentes et semblent être à l'origine transmise par les bovins. Les lésions siègent essentiellement au niveau de la face, des oreilles et des flancs : rondes à ovales, bien délimitées, grisâtres, en légère surélévation, elle peuvent parfois s'accompagner d'érythème, d'exsudation et de formations croûteuses et se développer sur l'ensemble du corps. La contagion peut être rapide. Les teignes ne causent cependant que très rarement du prurit et les prélèvements permettent de mettre en évidence des poils teigneux ou éventuellement de réaliser des cultures (la présence de nombreux contaminants fongiques peut cependant rendre très difficile et empêcher l'isolement des dermatophytes).

*Mais aussi :*

**La photosensibilisation** (N. Sargison, 1995; L. Rehby, 1994): le phénomène de photosensibilisation est une conséquence de la présence de substances photo-dynamisantes au niveau de la peau, qui, en présence de soleil, provoquent des dermatites sévères. Il peut être primaire, par introduction d'un pigment photodynamique dans la circulation sanguine, alimentaire par exemple (ingestion de Millepertuis ou de Sarrazin), ou secondaire à un processus hépatotoxique. La photosensibilisation se manifeste par des troubles rapides, comme de l'œdème des oreilles, de la face du dos, des pattes, du scrotum et du périnée (où la peau est fine). Les tuméfactions sont sévères, le prurit est permanent et intense. L'œdème est alors suivi de suintement de sérosités, qui, en séchant, forment des croûtes jaunâtres. Dans la plupart des cas, les signes cliniques sont restreints à des zones non pigmentées et dépourvues de laine, sur la tête ou les membres, et ne peuvent donc pas être confondus avec des lésions de gale psoroptique.

**Les réactions allergiques :** elles peuvent, elles aussi, être responsables de l'apparition de dermatites prurigineuses, lésions qui devront être différenciées de celles de la gale psoroptique. Ces réactions ne concernent par ailleurs que des cas isolés.

**La coccidiose :** Chez les agneaux d'aspect « léopard », il ne faudra pas oublier de faire le différentiel avec la coccidiose : en effet, ces mêmes taches peuvent être observées sur les flancs d'agneaux atteints de coccidiose, par succotement de la laine suite à des épisodes de coliques. Dans ce dernier cas, les taches sont cependant moins nombreuses et bien localisées au niveau des flancs. La coccidiose ne touche par ailleurs que les jeunes et est généralement associée à des diarrhées.

## 4.6 Pronostic

Le pronostic médical est grave, avec affaiblissement d'une grande partie des animaux atteints et parfois de la mortalité. Il faut mettre en place une thérapeutique et une prophylaxie rigoureuses sous peine de « blanchir » les animaux et non d'éradiquer définitivement la parasitose du troupeau.

Economiquement, le pronostic est par ailleurs très grave à l'échelle de l'élevage : pertes de croissance, diminution de lactation, avortements éventuels, mortalité par complication septique des plaies de grattage, saisie des carcasses, dévalorisation des peaux en mégisserie, pertes de production de laine, sans oublier le coût des traitements et de la prophylaxie à mettre en place (C. Brard *et al.*, 1994).

*Compte tenu de la gravité du pronostic, des mesures thérapeutiques doivent donc être mises en place aussi vite que possible afin d'enrayer le phénomène et de limiter les pertes.*

## 5 TRAITEMENT ET PROPHYLAXIE

Face à un diagnostic de gale psoroptique dans un troupeau, il est donc déterminant de mettre en place le plus précocement possible un traitement adapté. A l'heure actuelle on dispose d'un grand nombre de spécialités acaricides, aux modes d'action, aux formulations et modalités d'applications variés. La réussite d'un traitement dépendra évidemment de l'efficacité du principe actif contre *P. ovis* (mode d'action, métabolisme...), et devra tenir compte de la biologie et du mode de vie du parasite. Il faudra également considérer, d'une part, l'épidémiologie de la maladie et la résistance en dehors de l'hôte pour déterminer le nombre d'applications en fonction de la rémanence du produit, et d'autre part les exigences du mode de vie du mouton et des pratiques d'élevage, afin de pouvoir envisager une méthode d'application pratique et la moins contraignante possible pour l'éleveur. Il ne faudra pas oublier d'envisager la toxicité éventuelle du produit pour les animaux, l'environnement et les manipulateurs.

## 5.1 Des exigences relatives au mode de vie du mouton et aux caractéristiques de sa toison

La conception et l'utilisation des antiparasitaires externes doivent tenir compte des caractéristiques de la toison et du mode de vie du mouton.

### 5.1.1 Une toison riche en suint pour des produits lipophiles (M. Frank, 1988)

La toison du mouton est caractérisée par une enveloppe de suint composée essentiellement d'acides gras. Ce caractère lipophile déterminera l'affinité de la toison pour certains produits. La présence du suint à la surface de la peau et l'épaisseur de laine assurent ainsi une bonne rétention des produits chimiques liposolubles appliqués directement sur la toison et on observe une bonne imprégnation de la surface en antiparasitaire ainsi qu'un allongement de la période de protection. En conséquence, il sera même préférable d'attendre une production de suint et de laine suffisante, pour une imprégnation optimale. Il est donc contre-indiqué de traiter les animaux dans un délai bref après la tonte. L'imprégnation maximale sera obtenue 6 à 8 semaines après la tonte. La lipophilie de nombreux produits est ainsi mise à profit dans les formes galéniques à application externes : les bains et les douches, mais aussi les « *pour on* » de surface ou les sprays.

En terme d'application, il est ainsi important de tenir compte du type de préparation antiparasitaire :

- les produits très lipophiles qui se fixent sélectivement dans la toison : lorsqu'ils sont utilisés en bain ou en douche, on observe un appauvrissement rapide de la solution du bain en principe actif au fur et à mesure du passage des animaux. Il faudra alors veiller à compenser la perte progressive de produit en ajoutant des émulsions plus concentrées que la préparation initiale.

- les produits hydrosolubles et peu lipophiles, qui ne se fixent pas sélectivement dans la toison : la concentration du bain en principe actif ne diminue pas au fil des passages, en revanche la pluie pourra limiter l'activité du produit.

### 5.1.2 Une vie en troupeau et des effectifs élevés (M. Frank, 1988)

Les contacts étroits au sein du troupeau, les rassemblements d'animaux d'origines diverses lors de la transhumance, de transport ou d'allotement favorisent la contagion et la dissémination rapide au sein du groupe. Lors des chantiers d'application d'antiparasitaire, il est donc indispensable de traiter la totalité de l'effectif, puis d'éviter tout contact avec des cheptels non traités si les programmes de lutte ne sont pas collectifs. Un seul individu non traité ou mal traité suffit à assurer la pérennité de la maladie dans un troupeau.

Alors que l'élevage ovin est de plus en plus caractérisé par des effectifs de troupeau très élevés, il faudra par ailleurs, pour envisager le traitement d'un très grand nombre d'animaux, choisir une technique d'application rationnelle, commode et relativement rapide, mais dont les coûts restent abordables pour l'éleveur.

En fonction des types de production, il faudra également tenir compte des délais d'attente.

Enfin, la cohabitation dans un troupeau d'animaux de classes d'âges variées oblige à veiller, d'une part à la tolérance de tous les individus au principe actif et si besoin à

l'adaptation des posologies, d'autre part à l'application correcte des préparations à l'ensemble des animaux malgré des tailles et des conformations variées.

## 5.2 Des principes actifs nombreux et des techniques d'application variées

### 5.2.1 Quelques traitements au fil de l'histoire

Les éleveurs de moutons tentent depuis plusieurs siècles d'éradiquer les gales et ont dû redoubler d'ingéniosité au fil des échecs. En l'an 180 avant JC, on badigeonnait les brebis d'un mélange d'huile d'olive, de décoction de lupin et de lie de vin (C. Laguerre, 2002). Au XIXème siècle, des traitements à base de soufre ont été mis au point, sans succès, contre la gale ovine (D.J. O'Brien, 1999).

Des principes actifs variés ont été appliqués en douche, friction ou baignation : le mercure, l'hellébore, la térébenthine, ou encore le soufre, la nicotine ou l'arsenic, sont autant de substances qui ont pu s'avérer efficaces contre les gales. Agressifs, ces traitements étaient cependant responsable de l'endommagement important des toisons et d'effets secondaires sur les animaux traités (amaigrissement) (D.J. O'Brien, 1999). Les principes actifs majeurs, encore utilisés pour la plupart à l'heure actuelle, ont été commercialisés seulement au milieu du XXème siècle : les organochlorés (interdits depuis quelques années chez les animaux de rente), les organophosphorés, les pyréthrinoides. Les molécules à usage systémique et endectocides ont révolutionné le monde des antiparasitaires au début des années 80 avec l'apparition de l'ivermectine, première née commercialisée de la classe des lactones macrocycliques.

### 5.2.2 Caractéristiques de l'antiparasitaire idéal

- **Efficacité** : la substance antiparasitaire doit être efficace contre *P. ovis*. Elle doit provoquer une mortalité suffisante au sein de la population parasitaire pour enrayer son développement, jusqu'à l'assainissement de la toison. Aucun parasite vivant ne doit pouvoir être retrouvé à la surface du corps de l'animal traité. En terme d'efficacité, la distribution de principe actif doit être maximale afin de pouvoir atteindre les acariens dans tous les refuges anatomiques, tels que les oreilles, les fosses infra orbitaires, les plis vulvaires ou périnéaux. Si le produit ne peut diffuser jusqu'à ces refuges, les quelques survivants seront suffisants pour assurer la pérennité de la maladie et l'échec du traitement.

- **Rémanence** : un autre critère primordial de l'efficacité du traitement à plus long terme sera l'activité protectrice du produit antiparasitaire. Il doit pouvoir séjourner suffisamment dans l'organisme traité pour pouvoir atteindre tous les stades parasitaires : en effet, le cycle complet de *P. ovis* demande 12 jours et les œufs peuvent nécessiter 7 jours jusqu'à éclosion. Comme c'est l'ingestion du principe actif au cours du repas de sérosités et de sang des adultes qui leur sera fatal, tous les stades ne peuvent pas être atteints au même moment. Le produit doit donc présenter une rémanence suffisante pour être ingéré par les adultes présents puis les nouveaux individus issus de l'éclosion des œufs de la population initiale. Dans un second temps, la protection doit être suffisante pour éviter les ré-infestations à partir du milieu

extérieur, les locaux et le matériel contaminé. Après fuite en dehors de l'hôte traité, les parasites peuvent survivre de 12 à 15 jours en vie libre, puis recoloniser un animal débarrassé de ses psoroptes mais qui n'est plus protégé par un traitement qui ne serait pas suffisamment rémanent. Pour assurer l'élimination complète des parasites et empêcher les rechutes, le principe actif doit présenter une rémanence dans l'organisme et à des concentrations thérapeutique durant au moins deux semaines (ou bien le traitement doit être répété après plusieurs jours).

- **Innocuité** : la substance utilisée doit être la moins toxique possible pour les animaux traités, même lors de surdosage ou de non respect du protocole d'utilisation. Elle doit également être sans danger pour les manipulateurs. Les répercussions environnementales devront par ailleurs être prises en compte dans l'évaluation de l'innocuité du produit. Les conséquences sur les populations d'espèces non cibles après élimination dans l'environnement doivent être minimales. Enfin, l'absence de toxicité des résidus retrouvés dans les tissus cibles est un critère important de l'innocuité d'une substance: l'établissement de délais d'attente suffisants seront une garantie pour la sécurité du consommateur.

- **Absence de résistance** : les parasites cibles peuvent développer des résistances contre certains antiparasitaires si leur efficacité n'est que partielle, en particulier lors d'utilisations qui ne sont pas en accord avec les recommandations mentionnées. Aucun produit n'est à l'abri de l'apparition de résistances.

- **Rapidité d'action** : la rapidité d'action du traitement antiparasitaire peut être un critère rattaché à l'efficacité. Un produit qui entre rapidement en contact avec sa cible permet un résultat d'action également plus rapide : la guérison clinique peut paraître plus spectaculaire. Ainsi, les substances systémiques auront un temps d'action supérieur, le temps de la distribution, de la répartition au sein des tissus cibles puis de l'atteinte de la cible, qui nécessite l'ingestion par le parasite de sang ou de sérosités. Ce critère reste cependant subjectif et ne remet pas en question l'efficacité réelle du produit antiparasitaire.

- **Facilité d'utilisation** : dans des troupeaux ovins de taille de plus en plus importante, il est nécessaire de pouvoir mettre en œuvre des protocoles de traitement pratiques et nécessitant le moins de matériel et de manipulations possibles. Il convient également de réaliser des traitements les moins traumatisants et stressants pour les animaux, toutes les catégories et classes d'âge demandant à être traités.

- **Coût** : enfin, le coût doit bien évidemment être pris en compte lorsque l'on traite des effectifs importants.

Tous ces critères doivent être pris en compte dans la mise au point d'un médicament contre la gale psoroptique ovine, ces arguments étant décisifs dans le choix de l'éleveur de mettre en place un protocole de traitement ou non, avec tel ou tel produit, mais aussi avec la motivation de l'appliquer avec rigueur pour assurer la réussite du traitement.

*Les épizooties de gale psoroptique ovine exigent ainsi la considération attentive à la fois du traitement sélectionné et de la gestion des locaux. Ces recommandations sont basées essentiellement sur la biologie du parasite, aussi bien sur son hôte, qu'en dehors. Le cycle de développement de P. ovis, œuf à œuf, est d'environ 12 jours dans les conditions optimales. Les psoroptes conservent viabilité et caractère infestant de 12 à 15 jours selon la saison, les*

*acariens survivant plus de 16 jours n'étant plus capables d'infecter un nouvel hôte. De plus les œufs conservent leur capacité d'éclosion plus de 7 jours. Ces informations relatives à la biologie de P. ovis doivent être prises en compte dans la mise en place de mesures de quarantaine et de périodes d'évacuation des locaux. Le manque de rigueur concernant ces périodes critiques est souvent responsable d'un présumé manque d'efficacité du traitement utilisé.*

### 5.2.3 Les principes actifs disponibles en France

Les principes actifs efficaces contre la gale psoroptique sont nombreux, présentés dans des formulations diverses. Les produits bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) sont présentés dans le tableau 1.

**Tableau 1: Principes actifs disposant d'une AMM pour le traitement de la gale psoroptique chez le mouton. B = bain, D = douche, P = pulvérisation, SC = sous cutanée, IM = intramusculaire (DMV, 2003)**

|                       | <i>Famille</i>   | <i>composé</i> | <i>Appli-<br/>cation</i> | <i>Mode d'action</i>                                                                                                                                                       | <i>indications</i>                                                                                                          |
|-----------------------|------------------|----------------|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Les topiques externes | Organophosphorés | diazinon       | BP                       | Composés neurotoxiques, inhibiteurs de l'acétylcholinestérase.                                                                                                             | Antiparasitaires externes polyvalents                                                                                       |
|                       |                  | phoxim         | BDP                      |                                                                                                                                                                            |                                                                                                                             |
|                       | Pyréthri-noïdes  | deltaméthrine  | BP                       | Neurotoxique par modification de la perméabilité membranaire des neurones.                                                                                                 |                                                                                                                             |
|                       |                  | fenvalerate    | BP                       |                                                                                                                                                                            |                                                                                                                             |
|                       | Formamidines     | amitraz        | BP                       | Responsable d'une incoordination motrice par dépolarisation des neurones.                                                                                                  | Essentiellement acaricide (faible activité insecticide)                                                                     |
| Les systémiques       | Avermectines     | ivermectine    | SC                       | Neurotoxiques par affinité aux canaux chlores des cellules nerveuses et musculaires : responsable d'une paralysie flasque par hyperpolarisation des membranes cellulaires. | -Strongyloses digestives et respiratoires<br>-Larves d' <i>Oestrus ovis</i> , mélophage<br>-Gale psoroptique et sarcoptique |
|                       |                  | doramectine    | SC, IM                   |                                                                                                                                                                            | -Strongyloses digestives et respiratoires<br>-Larves d' <i>Oestrus ovis</i><br>-Gale psoroptique                            |
|                       | Milbémycines     | moxidectine    | SC                       |                                                                                                                                                                            | -Strongyloses digestives et respiratoires<br>-Larves d' <i>Oestrus ovis</i><br>-Gale psoroptique                            |

## 5.2.4 Les différentes techniques d'application des antiparasitaires (P. Bourdeau, 1997, M. Franc, 1988)

Il existe différentes techniques d'application des acaricides : les topiques sont appliqués par voie externe, d'autres produits sont administrés par voie parentérale.

Le coût de la réalisation des différents traitements varie essentiellement avec les modes d'application qui peuvent exiger plus ou moins d'investissements. Ces critères entrent bien évidemment en compte dans le choix de l'éleveur de telle ou telle pratique. Il convient donc de mesurer aussi bien les possibilités matérielles de l'élevage (matériel collectif disponible, investissement possible...) que la motivation et la disponibilité de l'éleveur à mettre en place des protocoles plus ou moins commodes.

Un traitement trop contraignant ou traumatisant pour les animaux ne sera jamais appliqué rigoureusement, ce qui risque de compromettre son efficacité.

### 5.2.4.1 *Quelques modalités d'application*

En fonction du principe actif et de la technique d'application choisie, il est nécessaire de respecter les posologies et les recommandations mentionnées par le fabricant et de respecter également les conditions d'usage pour la sécurité des opérateurs et pour l'environnement (devenir des solutions antiparasitaires usagées).

Il faut traiter des animaux reposés et à jeun. Les moutons peuvent être rassemblés la veille, de l'eau à volonté doit alors être mise à leur disposition.

Il ne faut pas traiter par temps de pluie pour éviter le phénomène de lessivage.

Les brebis en gestation devront être manipulées avec précaution. Il est déconseillé de les baigner avant le premier mois (risque de résorption embryonnaire) et au cours du cinquième mois de gestation (risques d'avortement). Il est également déconseillé de baigner des brebis allaitantes durant le premier mois de lactation (perturbation de l'olfaction du couple mère-agneau et risque d'hypothermie pour les agneaux).

### 5.2.4.2 *Par voie externe : les méthodes aboutissant à la « saturation » de la toison*

#### 5.2.4.2.1 *Les bains*

**Principe de la balnéation :** chaque animal est entièrement immergé dans la préparation acaricide durant une trentaine de secondes au minimum, permettant une « saturation » de la toison en solution : l'ensemble de la toison est alors parfaitement imprégnée de la solution antiparasitaire.

**Matériel :** les baignoires utilisées peuvent être de type couloir (3 à 10m de longueur, 2 500 à 10 000L) ou circulaire (1 800 à 4 000L). En nageant d'une extrémité à l'autre ou en subissant les manèges du manipulateur qui leur fait faire plusieurs tours sur eux-mêmes dans la cuve, les moutons séjournent dans le bain une trentaine de secondes pour assurer une bonne imprégnation en acaricide. Leur tête est immergée de force à deux reprises. Les équipements, fixes ou mobiles, sont souvent onéreux, et leur coût les réserve généralement à un usage collectif (des plans de baignoires sont disponibles en annexe IV et V).

**Avantages de la baignation :** Les avantages majeurs sont l'obtention rapide (en 30 secondes) d'une « saturation » de la toison en antiparasitaire si la longueur de la laine et la teneur en suint sont suffisantes (6-8 semaines après la tonte) et le contrôle efficace possible de toutes les ectoparasitoses. En fonction de l'installation, circulaire ou rectiligne, la baignation convient respectivement aux petits ou aux grands effectifs.

**Inconvénients :** Les inconvénients majeurs seront les coûts d'installation et de maintenance (inférieurs pour la baignoire circulaire), l'utilisation de grands volumes d'antiparasitaires, et le stress infligé aux animaux. Ainsi, les manipulations très stressantes de la baignation faite sur des brebis pendant les 6 premières semaines de gestation peuvent gêner la nidation et être responsables de mortalité embryonnaire par des augmentations de température corporelle. De même, chez des brebis sous alimentées, en fin de gestation, le stress du bain peut induire des toxémies de gestation ou des crises d'hypocalcémie (N. Sargison, 1995). De façon générale, on peut observer l'émergence de diverses affections suite au stress de ces manipulations. En outre, le risque de transmission de germes au cours de la baignation n'est pas nul. Les opérateurs sont par ailleurs soumis à des risques d'intoxication. Enfin, l'écotoxicité des solutions antiparasitaires pose toujours le problème de leur devenir.

**Attention :** Il faut veiller à recharger le bain régulièrement en principe actif pour respecter la concentration initiale (chaque brebis emporte en moyenne 3 litres de solution dans la toison) : selon les recommandations des fabricants concernant chaque produit, il s'agit de compléter le niveau du bain, après diminution d'un certain volume, en ajoutant la quantité nécessaire de solution en respectant des concentrations recommandées en générales plus élevées. La concentration de départ est ainsi rééquilibrée. Il faut également prendre les précautions nécessaires pour l'évacuation de la préparation selon sa toxicité. Les animaux devront être abreuvés avant le bain, afin d'éviter les accidents consécutifs à l'ingestion du produit (G. Levasseur, 1993).

#### 5.2.4.2.2 *Les douches*

**Principe de la douche :** chaque animal reçoit 30 à 50 litres de la préparation antiparasitaire en projection à basse pression (4-5 kg/cm<sup>2</sup>) (G. Levasseur, 1993), dans une cabine fermée. Le temps d'application sera de 3-4 minutes pour une bonne imprégnation de la toison, qui doit par ailleurs être suffisamment développée. Les animaux doivent subir le cycle de traitement suivant : 1 minute d'aspersion dorsale, 1 minute d'aspersion ventrale, puis à nouveau 1 minute d'aspersion dorsale.

**Matériel :** Les installations peuvent être fixes ou mobiles. Le volume total d'insecticide disponible peut varier de 200 à 2000 L selon les dispositifs, l'excédent, récupéré et filtré après projection étant réutilisé. En fonction du système, le volume et la concentration en acaricide sont ajustés de façon périodique ou continue.

**Avantages :** Ce traitement induit moins de stress pour les animaux en comparaison avec la baignation. Il conduit à une bonne imprégnation en produit et permet un contrôle efficace possible de toutes les parasitoses. Le surplus de produit peut être utilisé en pulvérisation sur les murs et le matériel. Le coût est inférieur et le travail moins pénible pour les manipulateurs.

**Inconvénients :** Si le volume utilisé est faible, la solution se contamine rapidement (contamination bactérienne considérable) et les concentrations sont vite insuffisantes.

Certaines zones peuvent être difficiles à atteindre, comme la région de l'ars, les zones ventrale et inguinale et sont donc moins bien imprégnées. Ces zones seront alors le refuge des parasites. Les agneaux auront également tendance à se réfugier sous les mères et l'imprégnation sera alors là aussi insuffisante. Des ennuis mécaniques peuvent perturber le chantier. Les coûts de l'installation et de l'entretien ne sont, là encore, pas négligeables.

**Attention** : Il faut veiller au contrôle de la concentration en principe actif en particulier si le volume est faible (le volume et la concentration peuvent être réajustés de façon périodique ou en continu) ainsi qu'à l'imprégnation régulière de tous les animaux. Des régions moins imprégnées ou un seul agneau mal traité peuvent expliquer des échecs de contrôle de la gale.

*Quelques précautions d'emploi pour l'utilisation des douches et des bains (C. Mage, 1998 ; G. Levasseur, 1993) :*

Les personnes qui traitent les moutons doivent être équipées de vêtements imperméables, de gants, de masques pour limiter les inhalations de produits et un contact avec la peau. L'utilisation d'une perche pour immerger les moutons permet d'éviter le contact du produit et les inhalations des vapeurs.

Il est conseillé de laisser les animaux au calme et au repos avant le traitement, et de ne pas immerger des moutons excités ou fatigués.

Le déversement de la suspension de produit dans le milieu extérieur doit enfin être contrôlé obligatoirement, pour ne pas polluer les sources, les puits, les ruisseaux, les mares et les animaux qui boivent cette eau.

*Remarque : la pulvérisation et les pour-on sont des méthodes n'aboutissant pas à la saturation de la toison. Malgré les avantages certains que ces méthodes peuvent présenter face à celles évoquées précédemment, elles restent souvent inefficaces dans le traitement de la gale psoroptique ovine. En effet, malgré les volumes employés plus restreints aux concentrations constantes, la commodité d'application et le stress minime pour les animaux, les imprégnations sont le plus souvent hétérogènes et des concentrations insuffisantes seront responsables de l'échec du traitement. Ces méthodes sont donc à proscrire (B. Losson, 2002b).*

#### 5.2.4.3 Par voie parentérale

**Principe** : les lactones macrocycliques sont ingérées par les ectoparasites hématophages ou se nourrissant de sérosités, après administration par voie parentérale et distribution dans les tissus cibles. Les avermectines (ivermectine et doramectine) et les milbémycines (moxidectine) sont donc administrées par injection. La voie la plus fréquemment utilisée est la voie sous-cutanée, mais la voie intramusculaire est autorisée avec la doramectine. L'injection est en général réalisée au niveau de l'encolure, entre les épaules pour les sous cutanées et dans la musculature du cou pour les intramusculaires.

**Avantages** : Ce type de technique est très commode et rapide (moins pénible pour les opérateurs, il nécessite peu de main d'œuvre et aucun matériel particulier) comparé aux applications externes laborieuses. Les manipulations sont beaucoup moins stressantes pour les animaux. Le traitement est possible quels que soient le lieux et la saison. Il n'y a plus de

problèmes d'effluents à gérer, ni de risque d'intoxication par inhalation pour le manipulateur. On peut coupler le traitement avec des ateliers d'entretien, comme la tonte ou le parage. Les molécules sont également actives sur des endoparasites (strongles respiratoires et gastro-intestinaux, larves d'*Oestrus ovis*).

**Inconvénients** : - Des injections sous cutanées mal réalisées (dans la laine) peuvent être à l'origine de l'échec du traitement.

- La constitution d'un abcès, dans de rare cas, au niveau du site d'injection, peut freiner la diffusion du produit et ainsi, gêner son activité.

- Des sous dosages sont fréquents : il faut veiller à bien adapter la posologie recommandée au poids des animaux (se baser sur les animaux les plus lourds d'une catégorie).

- Il peut exister des risques de toxicité environnementale après élimination dans les fèces.

### 5.3 Evaluation des différents protocoles de traitement

Après avoir présenté l'ensemble des principes actifs et des modalités d'applications disponibles dans le traitement de la gale psoroptique ovine, nous allons envisager les différents protocoles de traitement afin d'en évaluer l'efficacité sur cette parasitose. L'ensemble des molécules bénéficiant d'une AMM en France est présenté en annexe II, avec leur nom déposé, les doses recommandées et les modalités d'applications.

Avant 1992, un produit agréé au Royaume-Uni pour la gale devait remplir des critères d'efficacité correspondant à une mortalité de 100 % des parasites sur l'ensemble de la toison, en une seule baignade d'une minute. Il devait également assurer une protection contre les ré-infestations durant 21 jours au minimum, pour des animaux présentant 1 cm de longueur de laine (L.D. Parker *et al.*, 1999). Parmi les traitements couramment utilisables aujourd'hui, seuls le diazinon, le propétamphos et la fluméthrine répondent à ces exigences : Les psoroptes pouvant survivre en vie libre durant 16 jours, les animaux traités avec ces produits peuvent être réintroduits dans des locaux ou sur des pâtures infestées immédiatement après administration sans risque de ré-infestation. Depuis 1992, les Autorisations de Mise sur le Marché sont accordées à des produits n'assurant que 90 à 95 % de mortalité parasitaire, associée à des périodes de protection résiduelle plus ou moins restreintes (et le plus souvent insuffisantes). Les recommandations d'usage devront donc être respectées rigoureusement pour ces produits (plusieurs administrations, mesures sanitaires associées...), afin de garantir les résultats.

#### 5.3.1 Protocoles de traitement par voie locale ou externe

Les traitements externes restent les plus couramment utilisés contre la gale psoroptique. Alors qu'ils ont déjà fait leurs preuves depuis des décennies, voyons quels sont à l'heure actuelle leurs atouts, mais aussi les inconvénients qui rendent leur utilisation laborieuse et parfois peu sûre.

Tous les composés présentés ici sont utilisables en bains ou en douche. Nous mettrons de côté la pulvérisation, pourtant préconisée de la même manière par les fabricants, mais dont

les résultats sont beaucoup moins satisfaisants du fait de la répartition souvent inégale du produit dans les conditions de terrain.

#### *5.3.1.1 Famille des organochlorés*

Nous citerons pour mémoire le lindane, qui est resté pendant de nombreuses années un traitement acaricide de choix : du fait de sa rémanence, il était efficace en une seule application. Son utilisation est aujourd'hui interdite en France chez les animaux de rente, comme celle des autres composés de la famille des organochlorés, en raison de sa rémanence et de la toxicité des résidus. Il était utilisé à des concentrations de 150 à 450 ppm en balnéation (30 secondes d'immersion) (M. Frank, 1988). En Angleterre, des balnéations d'une minute avec des concentrations de 50 ppm permettaient l'élimination des parasites et une protection de 8 semaines contre les ré infestations (M. Frank, 1988).

#### *5.3.1.2 Famille des formamidines : l'amitraz*

Les solutions d'amitraz sont utilisables en bain ou douche (ou pulvérisation), à la concentration de 500 ppm (DMV 2003 ; M. Frank, 1988). Cette substance est active sur les adultes et les formes larvaires des acariens, et reste efficace contre les psoroptes dans des cas connus de résistance aux organochlorés et aux organophosphorés. La durée de l'activité protectrice n'est pas connue (B. Losson, 2002b).

L'utilisation de telles solutions nécessite cependant de nombreuses précautions compte tenu de la toxicité de l'amitraz et des risques auxquels est exposé le manipulateur (ses propriétés sympathomimétiques chez les mammifères peuvent engendrer des dépressions du système nerveux central après inhalation prolongée et ses propriétés hyperglycémiantes en interdisent l'utilisation par des individus diabétiques), mais aussi de son écotoxicité (toxicité envers certains organismes aquatiques en particulier).

Les temps d'attente restent relativement élevés par rapport aux autres principes actifs (14 jours pour la viande et les abats, 2 traites pour le lait).

#### *5.3.1.3 Famille des organophosphorés*

Composés neurotoxiques, les organophosphorés font preuve d'une efficacité immédiate voisine de celles des organochlorés (M. Frank, 1988). Au Royaume-Uni, seuls des techniciens bénéficiant d'un certificat de capacité peuvent utiliser des solutions à base d'organophosphorés, qu'un vétérinaire aura pris soin de prescrire. Les opérateurs sont ainsi familiers de toutes les précautions de sécurité et recommandations requises pour un usage efficace et sans risque de produits présentant une certaine toxicité (C. Lewis, 1997).

##### **5.3.1.3.1 Le diazinon (ou dimpylate)**

Le diazinon a été le premier composé agréé de la famille des organophosphorés en Angleterre.

Les fabricants préconisent deux applications successives à 10-15 jours d'intervalle (DMV 2003) mais un seul traitement s'avère efficace et assure une protection relativement longue. Une balnéation de 1 minute dans une solution de 20 ppm assure en effet la destruction

de la totalité des parasites et assure la protection des animaux contre les ré-infestations durant 8 semaines (M. Frank, 1988).

Plusieurs formulations sont commercialisées en France, préconisées à des concentrations initiales de 200 à 250 ppm en bain (DMV 2003).

Sangwan *et al.* (1995) ont par ailleurs mis en évidence l'efficacité d'un spray à base de diazinon contre la gale psoroptique, traitement qui permet l'élimination des parasites chez un animal atteint, une semaine après la troisième application (trois applications à une semaine d'intervalle).

#### **5.3.1.3.2 Le propétamphos**

Le propétamphos est le second organophosphoré agréé en Angleterre pour le traitement de la gale psoroptique. Utilisé en balnéation de 1 minute, à une concentration de 125 ppm, il permet un traitement efficace et protège des ré-infestations durant 4 à 6 semaines (M. Frank, 1988 ; B. Losson, 2002b). Les fabricants préconisent cependant un temps d'immersion de 30 secondes à une minute et un deuxième passage une quinzaine de jours après en utilisant une concentration de 200 ppm, alors que l'utilisation d'une solution à 320 ppm permettrait de ne faire qu'une seule balnéation (DMV 2003). Une seule intervention à 320 ppm assure en effet une guérison clinique complète après un mois et fait preuve d'une efficacité protectrice jusqu'à 60 jours après la balnéation, du fait de la rémanence du principe actif (C. Laguerre, 2002).

Le propétamphos ne dispose cependant plus d'AMM en France et n'est plus commercialisé depuis quelques mois, en l'absence d'établissement de LMR.

#### **5.3.1.3.3 Le phoxim**

Le phoxim est recommandé à la concentration de 500 ppm en douche ou en bain et aurait alors une action rémanente pouvant aller jusqu'à 7 semaines (DMV 2003). A la concentration de 250 ppm, deux passages successifs à 10-15 jours d'intervalle assurent également l'élimination des parasites (C. Laguerre, 2002). Ce produit est interdit chez les laitières et le délai d'attente à respecter pour la viande est de 28 jours (DMV 2003).

*Les organophosphorés sont donc des composés puissants, capables d'éliminer les acariens puis d'assurer une protection très intéressante en une application unique, à condition que les moutons soient correctement immergés (à des concentrations suffisantes) et baignés durant 1 minute. Le diazinon et le phoxim fournissent une protection résiduelle plus longue que le propétamphos.*

*Avantages des organophosphorés : ils sont efficaces contre tous les ectoparasites rencontrés en routine, en une seule administration du fait de leur rémanence. Ces produits restent relativement bon marché.*

*Inconvénients : le principal inconvénient des organophosphorés serait leur caractère lipophile, responsable de la diminution rapide des concentrations dans les bains après le passage des brebis. L'équilibre du bain doit donc être régulièrement réajusté selon les recommandations des fabricants, au risque que les concentrations soient rapidement inappropriées pour une élimination et une protection efficaces (C. Lewis, 1997). Pour les mêmes raisons, les délais d'attente pour la viande et les abats sont relativement élevés (14 à 28 jours).*

*Par ailleurs ces substances font preuve d'une certaine toxicité, en particulier pour les manipulateurs qui devront prendre un certain nombre de précautions d'emploi contraignantes. Les déclarations d'utilisateurs souffrants de signes d'intoxication à la suite de la manipulation d'organophosphorés sont nombreuses (L.D. Parker et al., 1999). C'est pour faire face à ces risques qu'a été instauré au Royaume Uni le certificat de compétence obligatoire pour l'usage de composés de cette famille. L'utilisation de larges volumes au cours des balnéations constitue un risque potentiel pour l'environnement par pollution des cours d'eaux et la législation mentionne aujourd'hui des règles strictes d'utilisation et d'évacuation. Enfin, le développement de résistances à cette famille d'antiparasitaires tend à réduire leur emploi (C. Laguerre, 2002).*

#### **5.3.1.4 Les pyréthrinoïdes**

Les pyréthriodes de synthèse, ou pyréthrinoïdes, seront intéressants pour leur toxicité extrêmement faible pour l'homme et les autres mammifères, ainsi que pour les faibles concentrations de résidus relevés dans les tissus.

##### **5.3.1.4.1 Le fenvalérate**

Le fenvalérate sera le traitement de choix pour les laitières et les animaux destinés à la boucherie puisqu'il présente des temps d'attente nuls aussi bien pour le lait que pour la viande et les abats.

Un seul traitement suffit pour l'élimination de nombreuses parasitoses. Il est efficace contre la gale psoroptique en balnéation pour des émulsions de 150 ppm, et des pulvérisations à 204 ppm sont également recommandées par le fabricant, là aussi en un seul traitement. La durée d'activité du fenvalérate n'est pas connue (B. Losson, 2002b).

##### **5.3.1.4.2 La deltaméthrine**

Les doses recommandées sont de 50 ppm en balnéation, le traitement devant être répété une dizaine de jours plus tard en curatif. Une protection de 8 à 10 semaines est alors assurée (DMV).

La deltaméthrine formulée en *pour on* reste inefficace pour traiter la gale psoroptique (C. Laguerre, 2002).

L'évaluation d'une solution de deltaméthrine à 50 ppm au cours d'une étude menée par C. Laguerre (2002) a elle aussi mis en évidence une efficacité de 100 % pour un protocole de deux applications à 10 jours d'intervalle.

##### **5.3.1.4.3 La cyperméthrine**

Les essais expérimentaux de O'Brien *et al.* (1997) mettent en évidence qu'une nouvelle préparation en bain de CIS-cyperméthrine est efficace en un seul passage dans le traitement contre *P. ovis* si le bain est correctement réalisé. Elle fait également preuve d'un effet prophylactique d'au moins 4 semaines (L.D. Parker *et al.*, 1999). Cette solution de cyperméthrine présente l'avantage d'être également efficace contre les myiases : l'efficacité de la CIS-cyperméthrine en un seul bain contre ces deux affections en fait donc un produit très pratique à utiliser par les éleveurs. Les dilutions et les temps préconisés n'étant pas équivalents selon la cible recherchée, il convient d'utiliser les dilutions destinées à la gale pour le contrôle simultané des deux maladies.

#### 5.3.1.4.4 La fluméthrine

Utilisée depuis 1983, la fluméthrine est hautement efficace contre la gale psoroptique et permet au moins 7 semaines d'activité prophylactique (D.J. O'Brien, 1997). Elle est, comme la cyperméthrine, très fréquemment utilisée outre Manche (C. Laguerre, 2001), mais n'est pas disponible en France dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché.

Comme pour la cyperméthrine, la fluméthrine bénéficie de l'absence de délai d'attente (C. Lewis, 1997).

*Les pyréthrinoides sont donc des composés aux propriétés acaricides prouvées depuis de nombreuses années.*

*Avantages des pyréthrinoides : ils présentent ainsi l'avantage certain par rapport aux organophosphorés d'une très faible toxicité pour les mammifères et donc pour les manipulateurs qui mettent en œuvre les bains, mais aussi de ne nécessiter que des délais d'attente très faibles voire nuls compte tenu de la très faible teneur en résidus.*

*Ces composés gardent une efficacité et une activité prophylactique comparable aux organophosphorés.*

*Inconvénients : ces principes actifs sont instables et très sensibles à l'hydrolyse, en particulier dans les bains. Leur toxicité envers les organismes aquatiques (presque 100 fois supérieure à celle des organophosphorés (C. Lewis, 1997 ; L.D. Parker et al., 1999) reste préoccupante et implique de nombreuses précautions pour l'évacuation et le devenir des restes de préparation ou des eaux issus du traitement.*

*Les pyréthrinoides de synthèse ont tendance à se concentrer dans la partie distale des fibres de laine : il est donc essentiel de veiller au temps d'immersion afin de permettre que des niveaux de concentrations acaricides adéquats soient atteints au niveau de la peau (C. Lewis, 1997). Les concentrations initiales des préparations doivent pour cette raison être scrupuleusement respectées. Les résidus de pyréthrinoides dans la laine peuvent également être responsables de la contamination des cours d'eau après lessivage de la toison (L.D. Parker et al., 1999).*

*La découverte de résistances de certaines souches de *P. ovis* aux pyréthrinoides de synthèse (en particulier à la fluméthrine) encourage à ne pas sous doser ces substances dans le traitement de la gale psoroptique (D.J. O'Brien et al., 1997 ; L.D. Parker et al., 1999).*

*Enfin, cette famille de composés est généralement plus coûteuse que la précédente.*

De façon générale, les méthodes d'application externes (bains et douches) restent particulièrement stressantes pour les animaux, laborieuses et longues à mettre en œuvre, nécessitant de nombreux manipulateurs.

### 5.3.2 Protocoles de traitement par voie parentérale

La découverte des avermectines puis des milbémycines a révolutionné le monde des antiparasitaires et les perspectives de traitement de nombreuses parasitoses, externes ou internes. L'ivermectine, la doramectine, deux composés de la famille des avermectines, et la moxidectine, de la famille des milbémycines, disposent toutes les trois d'une AMM pour le

traitement de la gale psoroptique chez le mouton. Elles sont administrées par injection sous-cutanée (pour les trois composés) ou intram

### 5.3.2.2 *La doramectine*

Découverte au sein de la famille des avermectines en 1991 et commercialisé en France depuis 1995, la doramectine peut être administrée chez les ovins par voie sous-cutanée ou intramusculaire, dans la musculature du cou, à la dose préconisée de 200 µg/kg de poids vif. Une injection unique est mentionnée par le fabricant pour une guérison clinique de gale (DMV 2003).

L'efficacité d'une injection de doramectine à la dose de 200, 300 et 400 µg/kg a pu être mise en évidence dans de nombreux essais (P. Bates *et al.*, 1995 ; M.H. Jemli et N.B. Chakroun, 1999 ; données laboratoire Pfizer), cette avermectine faisant preuve, grâce à sa persistance prolongée dans l'organisme, d'une efficacité protectrice contre les nouvelles infestations psoroptiques pendant 14 jours.

### 5.3.2.3 *La moxidectine*

La moxidectine est une milbémycine de seconde génération. Composé de semi-synthèse obtenu en 1989, elle est commercialisée en France depuis 1995. Administrée par voie sous-cutanée à la dose de 200 µg/kg de poids vif, soit 1 mL pour 50 kg, la moxidectine est efficace en traitement curatif de la gale psoroptique en 2 injections à 10 jours d'intervalle selon les recommandations du laboratoire (une seule injection à la même dose en préventif). Les notices mentionnent un effet rémanent contre *P. ovis* de 5 semaines (DMV 2003).

De nombreuses études ont tenté d'évaluer l'activité thérapeutique et prophylactique de la moxidectine dans le contrôle de la gale ovine : une injection unique ou deux injections successives à 10 jours d'intervalle d'une dose de 200 µg/kg d'une solution de moxidectine semblent parfaitement efficaces pour le traitement de moutons cliniquement affectés, aussi bien lors d'essais expérimentaux que d'infestations naturelles. Pour la même dose, les animaux seraient protégés contre les infestations durant au moins 35 jours. Aucun effet indésirable, local (douloureux) ou systémique n'est observé après administration, même chez les femelles gravides (D.J. O'Brien *et al.*, 1997 ; H.G. Williams et L.D. Parker, 1996).

L'étude de Parker *et al.* (1999) confirme l'efficacité et l'activité protectrice de la moxidectine face à la gale psoroptique en mettant à nouveau en évidence que deux injections successives à 10 jours d'intervalle font preuve d'une efficacité de 100 % pour des infestations moyennes à hautement sévères, même s'il est suggéré que deux injections successives peuvent s'avérer nécessaires face à des infestations graves.

O'Brien *et al.* (2001) ont également montré que la moxidectine protège des ré-infestations pendant au moins 28 jours après le traitement, ce qui autorise les moutons atteints et traités à retourner en milieu infesté immédiatement après le traitement puisque cette période est supérieure aux 16 jours critiques de survie des acariens dans le milieu extérieur.

*Les produits systémiques injectables présentent ainsi l'avantage principal, par rapport aux antiparasitaires externes, d'être simples d'application (peu de main d'œuvre), rapides et sûrs d'utilisation, de ne causer qu'un stress minime comparé aux bains (ils peuvent donc être utilisés chez les femelles gravides), et de ne nécessiter aucun certificat de capacité pour leur utilisation. Ces composés sont par ailleurs efficaces contre un grand nombre d'endo et d'ectoparasites.*

*Leurs principaux inconvénients seront, d'une part leur activité limitée face à la plupart des autres ectoparasitoses (poux, tiques et mouches) (L.D. Parker et al., 1999) lorsque les cibles ne consomment pas de sang ou de lymphe, d'autre part les délais d'attente*

particulièrement longs. Les lactones macrocycliques sont des molécules puissantes qui doivent être utilisées avec précaution. Leur persistance prolongée est responsable de la durée des temps d'attente à respecter pour la viande et les abats (28 jours pour l'ivermectine injectable, 35 jours (IM) ou 56 (SC) pour la doramectine), ce qui limite leur utilisation chez des agneaux en finition et des animaux destinés à la boucherie. Excrétées dans le lait, ces substances sont interdites chez les femelles laitières en lactation et les brebis gravides futures productrices de lait de consommation, moins de 21 jours avant agnelage pour l'ivermectine, et dans les deux mois précédents la mise bas pour la doramectine (DMV 2003).

Les produits systémiques paraissent également résoudre moins vite le tableau clinique de gale (le prurit est observé encore plusieurs jours après administration) que les produits externes, qui atteignent rapidement les acariens et « lessivent » la surface du corps des antigènes parasites, et en particulier les matières fécales, qui restent responsables d'irritation malgré l'extermination de la population parasitaire par le traitement par voie parentérale (L.D. Parker et al., 1999 ; C. Lewis, 1997).

Ces substances restent relativement coûteuses si l'effectif à traiter est grand et si deux injections sont nécessaires.

Les canaux chlore contrôlés par le glutamate qui sont les cibles des avermectines et des milbémycines sont spécifiques des invertébrés. La toxicité des lactones macrocycliques est donc bien sélective pour les parasites et n'affectera pas les mammifères hôtes. Elles peuvent cependant également être nocives pour les poissons et certains organismes aquatiques et ne devront donc pas être jetées dans les cours d'eau. Enfin, leur activité après excrétion dans les fèces sur les populations aquatiques et d'insectes coprophages responsables de la dégradation des crottes et bouses reste préoccupante et fait actuellement l'objet de nombreuses investigations.

### 5.3.3 Apparition de résistances

Le potentiel d'apparition de résistances des psoroptes face à un certain nombre de substances (familles des organophosphorés, pyréthrinoïdes, avermectines...) est réel et de nombreux cas sont d'ores et déjà confirmés (G.C. Coles, 1995). Le cycle de vie court de ces acariens, leur niveau de reproduction élevé, ainsi que leur exposition fréquente à des doses modérées de principe actif (mauvaise diffusion du produit jusqu'aux refuges, utilisation des substances face à d'autres affections et dans des cas où la gale n'est pas diagnostiquée, méthodes d'utilisation inappropriées), sont favorables à l'émergence rapide de résistances (G.C. Coles, 1995). Des cas de résistance aux pyréthrinoïdes synthétiques ont été confirmés en 1995 puis durant l'hiver 1996-1997 (20 cas). C'est en 1996 qu'ont été déclarés des cas de résistance au propétamphos. Ces résistances ont été confirmées par l'observation de parasites vivants sur des animaux atteints et traités avec les doses et temps d'immersion recommandés par les fabricants (G.C. Coles et K.A. Stafford, 1999). Le traitement des helminthoses digestives avec les lactones macrocycliques et l'application de doses uniques de principe actif favorisent le développement de résistances face aux lactones macrocycliques (C. Lewis, 1997).

L'usage des antiparasitaires, aussi bien externes que injectables, doit donc être toujours envisagé avec prudence, selon les recommandations strictes des fabricants, mais aussi tout en considérant les données scientifiques les plus récentes qui font état de la situation. Il faudra cependant considérer les suspicions de résistance avec prudence et ne pas confondre chimiorésistance et échec de traitement (J. Gevrey, 1988).

*Comme l'avons constaté au fil de ces paragraphes, les éleveurs disposent aujourd'hui d'une large gamme de produits antiparasitaires, aux principes actifs et techniques d'applications variées. Chaque protocole de traitement présente certains avantages (activité rémanente, innocuité...) et inconvénients (toxicité pour le manipulateur, écotoxicité...) qui pourront orienter le choix d'une spécialité plutôt qu'une autre au sein d'une même famille. Mais la décision de la méthode de contrôle dépendra en pratique en particulier :*

*- De la taille du troupeau : la balnéation sera meilleure marché pour des effectifs très grands (organophosphorés, pyréthrinoïdes et formamidines).*

*- Du stade physiologique des animaux : les traitements systémiques seront beaucoup moins stressants pour les animaux, en particulier pour les femelles en gestation ou en allaitement (ivermectines et milbémycines).*

*- Du type de production : si les animaux sont destinés à la boucherie, il est préférable d'utiliser un produit présentant un délai d'attente réduit (pyréthrinoïdes). Les produits systémiques sont interdits chez les femelles productrices de lait destiné à la consommation humaine.*

*- De la disponibilité de matériel et structures particulières : des élevages faisant partie de groupements disposeront dans certains cas de matériel collectif pour les douches et bains (organophosphorés, pyréthrinoïdes, formamidines).*

*- Du temps et de la situation géographique: il faudra éviter de traiter les animaux à l'extérieur par temps de pluie avec des traitements externes. Il est alors préférable d'utiliser des produits injectables (lactones macrocycliques). Selon les régions et pays, les conditions climatiques peuvent également rendre l'utilisation de traitements externes difficile, à cause du froid par exemple.*

*- De la présence d'autres parasites : la gale psoroptique est souvent associée à d'autres parasitoses. Il est alors intéressant de pouvoir lutter contre l'ensemble de ces maladies avec un seul produit. Les « endectocides » permettront ainsi de lutter contre de nombreux insectes, acariens et nématodes digestifs et pulmonaires.*

## **5.4 Mise en œuvre d'un plan de maîtrise de la gale psoroptique ovine en France (L. Rehby et F. Personne, 1998 ; P. Autef et L. Rehby, 1998)**

La gale psoroptique ovine n'est plus soumise aux réglementations relatives aux MRC (Maladies Réputées Légalement Contagieuses) depuis 1995 (Décret n° 95-218 du 27 février 1995, JO du 01.03.1995). Pourtant cette maladie d'importance majeure est encore bel et bien présente et constitue un véritable fléau dans certains troupeaux de quelques départements du territoire français. Malgré les protestations des organisations professionnelles agricoles, aucun décret n'est venu modifier cette radiation. C'est pour faire face à cette situation toujours préoccupante dans certaines régions qu'a été mis en place un plan de contrôle collectif, programme proposé par le Conseil spécialisé cinquième quartier de l'OFIVAL (Office National Interprofessionnel des Viandes de l'Elevage et de l'Aviculture) en 1997. Ce plan de contrôle, adopté par les éleveurs volontaires des départements adhérents officiellement au programme, a pour objectif une meilleure valorisation de la viande et de la peau par un contrôle de l'infestation des animaux dans les troupeaux sur une période de trois années. Dans chacun de ces départements, un comité pilote, réunissant les groupements de producteurs, les représentants des GTV (Groupements Techniques Vétérinaires) et des interlocuteurs de la DSV, tous sous la tutelle d'un maître d'œuvre départemental ou régional représenté le plus souvent par le GDS (Groupement de Défense Sanitaire) du département, supervisent la bonne

marche du plan, en veillant au respect de l'ensemble des règles mises en place. Tous les aspects techniques sont contrôlés par le maître d'œuvre sous autorité d'une Commission régionale pour le respect du document guide. Une dizaine de départements environ, partiellement ou en totalité (Haute Vienne, Vienne, Charente, Aude, Lot, Indre, Ile et Vilaine, Moselle, Haute Garonne, Manche...) s'est alors engagée dans cette démarche collective, couronnée de succès dans de nombreux cas malgré une mise en œuvre longue, laborieuse et contraignante. La mise en place d'une prophylaxie et d'un plan de contrôle efficace nécessite une lutte collective dans tous les cheptels présents dans une zone déterminée. La mise en place d'arrêtés préfectoraux pour action obligatoire permet actuellement de pallier les carences de la nouvelle réglementation ; dans les zones où les traitements volontaires contre la gale psoroptique concernent plus de 60 % des troupeaux, tous les élevages peuvent être contraints d'adhérer au plan et de répondre aux recommandations de traitement selon leur statut sanitaire. Ce programme passe tout d'abord par le recensement des élevages infestés afin de disposer d'un état des lieux de la situation en France aujourd'hui, et des campagnes de sensibilisation et de formation technique pour les éleveurs avant la mise en application proprement dite. Au cours de la visite de contrôle réalisée par un vétérinaire, des prélèvements sont réalisés afin de pouvoir établir un diagnostic précis et de classer les élevages en fonction de leur statut.

Un tableau récapitulatif de la réalisation du programme technique proposé par l'OFIVAL est disponible en annexe III.

Sur une même zone, l'ensemble des traitements doit se faire sur une période limitée à 6 semaines pour éviter tous les risques de contamination d'un troupeau à l'autre en raison de l'efficacité limitée dans le temps des produits utilisés. Les élevages de statut 1, considérés comme infestés de gale récente ou chronique se verront recevoir :

- Deux bains ou douches contrôlés à 14 jours d'intervalle avec un produit possédant une AMM pour la gale du corps et recommandé par la commission nationale spécialisée, ou bien deux injections d'endectocide à 8 jours d'intervalle aux doses préconisées par le fabricant.

- Une intervention thérapeutique supplémentaire (bain, douche ou injection) dans le courant de l'année est réalisée.

- Ce protocole de traitement antiparasitaire est associé à l'élimination des « grands galeux » et à la désinfection et désinsectisation soigneuses des bâtiments et matériels d'élevage contaminés, pendant que les animaux sont mis à l'herbe.

Chaque année, le bilan de la situation sur une zone est fait avec l'évolution des statuts des cheptels concernés. Au terme des trois ans, l'ensemble des cheptels du secteur doit être indemne de gale psoroptique.

Ce type de plan collectif de lutte exige toute la coopération de l'ensemble des acteurs de la filière ovine d'une même zone et il peut être très prometteur si chacun respecte et applique avec rigueur les règles de traitement mais aussi les mesures sanitaires imposées par le programme, comme le montrent les rapports d'activité où plusieurs départements français sont désormais, grâce à leurs efforts, indemnes de gale psoroptique.

## 5.5 Principales causes d'échec des traitements ou des mesures de prophylaxie mises en œuvre, les recommandations à respecter

Les cas d'installation de gales psoroptiques chroniques dans certains troupeaux malgré la mise en œuvre d'un traitement sont nombreux. Ces situations d'échec sont souvent attribuées à la nature du produit employé, alors que les laboratoires préconisent déjà des

concentrations largement supérieures aux concentrations actives démontrées expérimentalement. Pourtant, ces insuffisances sont le plus souvent dues à un manque de rigueur dans la mise en œuvre du traitement ou à un non respect des recommandations d'utilisation qui sont responsables du maintien et de la pérennité de la maladie dans un troupeau.

Si les règles suivantes ne sont pas respectées avec rigueur, le succès du traitement mis en place contre la gale psoroptique n'est pas garanti.

#### *Quel que soit le principe de traitement*

- Tous les animaux du troupeau ou en contact avec celui-ci (toutes les catégories ou classes d'âge) doivent être traités sans exception le même jour.
- Les animaux traités doivent être ensuite isolés et maintenus à l'écart des locaux et du matériel souillés, ainsi que d'autres animaux n'ayant pas subi de traitement antiparasitaire afin d'éviter les nouvelles infestations (en particulier pour les produits non rémanents)
- Les bâtiments et les véhicules de transport où ont séjourné les moutons galeux doivent être traités au moyen d'un acaricide de surface avant d'accueillir à nouveau les animaux traités.

#### *Pour les traitements de type topiques externes*

- Les modes de traitement topiques n'aboutissant pas à la saturation de la toison sont à proscrire chez les ovins. L'ensemble du corps n'étant pas uniformément protégé le plus souvent, ces traitements s'avèrent inefficaces.
  - Il est contre-indiqué de traiter les animaux juste après la tonte, l'insuffisance de suint et de laine ne permettent pas la rétention suffisante de principe actif. Une laine trop longue peut également gêner et limiter la diffusion du produit jusqu'à la surface de la peau. Lors de gales anciennes, les croûtes, la laine feutrée, peuvent par ailleurs être des obstacles à la diffusion du produit.
  - Le manipulateur doit s'assurer que la totalité du corps est imprégné d'acaricide : dans le cas des bains, veiller à immerger suffisamment longtemps les animaux, sans oublier la tête. Dans les cas des douches, surveiller les individus de gabarits différents qui pourraient échapper à une bonne imprégnation de produit. Au Royaume-Uni, la durée de balnéation préconisée est de 1 minute. En France, on recommande le plus souvent un bain de trente secondes et des douches de 3 minutes, en évitant de trop serrer les animaux qui seront regroupés en lots de taille identique
  - Recharger régulièrement les bains -en suivant les recommandations du fabricant-, qui s'appauvrissent progressivement en produit antiparasitaire au fil du passage des animaux, afin que la concentration en principe actif soit toujours suffisante et efficace.
  - Eviter de traiter les troupeaux les jours de pluie ou maintenir les animaux au sec afin que d'empêcher la dilution ou le lessivage de la solution acaricide.
- Bien qu'avec la plupart des produits une seule application permette de traiter la gale psoroptique du mouton, il est préférable pour pallier certaines défaillances de traiter deux fois à 12-15 jours d'intervalle.

#### *Pour les traitements systémiques*

- Réaliser minutieusement les injections sous-cutanées, en veillant à ne pas répandre le produit dans la laine. Préférer pour cette raison la zone située entre les épaules pour cette injection ou les administrations par voie intramusculaire dans l'encolure. La réalisation de deux injections successives à 7 à 10 d'intervalle peut permettre de pallier ce risque pratique.
- Respecter la posologie recommandée en pesant les animaux et en adaptant les doses sur les animaux les plus lourds.

*Un seul animal oublié ou seulement partiellement traité peut rester réservoir d'une population de parasites et assurer le maintien de la maladie dans le troupeau. Une fois les moutons débarrassés des populations parasitaires initiales, les mesures sanitaires associées au traitement seront déterminantes pour le succès du programme de lutte à long terme et permettrons d'éviter les rechutes.*

## 5.6 Des alternatives à la lutte chimique contre *P. ovis*

La sécurité du manipulateur, les conséquences écologiques, les résidus toxiques et la menace de l'émergence de résistances sont autant de particularités indésirables du contrôle chimique et d'arguments qui donnent tout son élan à la recherche de méthodes alternatives aux substances habituellement employées.

La vaccination et les méthodes de lutte biologique sont des pistes aujourd'hui largement explorées et prometteuses.

### 5.6.1 Lutte immunologique : la vaccination (W.D. Smith *et al.*, 2001)

Les découvertes récentes concernant une immunité acquise puissante contre *P. ovis* et la protection partielle pouvant être induite par l'inoculation d'extraits parasitaires associés à un adjuvant sont très encourageantes pour les perspectives de vaccination. Indépendamment de la réponse immunitaire naturelle, il semble en effet en théorie possible de diriger une réponse en anticorps ayant pour but de neutraliser des protéines parasitaires essentielles, comme des enzymes digestives majeures ou des protéines membranaires intestinales (W.D. Smith *et al.*, 2001). Les systèmes immunitaires des hôtes sont en effet naïfs à la majorité des composés ectoparasitaires à l'exception de ceux sécrétés et présents à leur surface, certainement responsables de la pathologie typique associée à ces infestations (réaction d'hypersensibilité). Ces antigènes induisent rarement une immunité protectrice. Des extraits de structures internes présentent en revanche des antigènes « dissimulés », auquel l'hôte n'est en temps normal pas exposé : De tels éléments peuvent donc constituer de candidats intéressants pour l'immunisation des hôtes (A.J. Nisbet et P.F. Billinsley, 1999). L'ingestion des immunoglobulines dirigées contre ces cibles au rôle physiologique essentiel interfèrera avec la fonction de l'antigène par des dommages importants causés aux parasites : retards de croissances, baisse de fécondité ou mort. Ce principe a déjà été exploité avec succès pour lutter contre des nématodes digestifs.

A l'heure actuelle au niveau pratique, plusieurs groupes de recherche ont déjà rapporté des résultats d'essais d'induction d'immunité par injection d'extraits parasitaires. Un groupe argentin a mis en évidence des réductions de la taille des zones de lésions ainsi que le nombre de parasites à la suite de la vaccination des moutons avec des extraits bruts de *P. ovis*. Dans une autre série d'expérimentations, des groupes d'animaux ont été immunisés avec un antigène soluble de *P. ovis* puis mis en contact avec une population parasitaire. Sans conclusion statistique possible, le traitement tendrait à réduire les symptômes. Dans différentes séries d'essais, des ovins ont été immunisés avec des extraits de psoroptes enrichis soit avec des protéines membranaires intactes, soit des protéines solubles. Une protection statistiquement significative, qui correspond à une réduction du nombre d'acariens associée à une réduction de l'étendue des lésions cutanées est mise en évidence dans deux groupes d'animaux immunisés avec des extraits solubles. Il semble, au vu de ces données, que les

extraits solubles d'acariens soient une source plus importante d'antigènes protecteurs que les préparations membranaires, ce qui suggère qu'une approche vaccinale basée sur les membranes intestinales est inappropriée pour ce parasite (W.D. Smith *et al.*, 2001).

A.J. Nisbet et P.F. Billinsley (1999) ont tenté de caractériser les enzymes digestives présentes chez les psoroptes et de comparer leurs activités chez différents hôtes dans l'espoir d'évaluer leur potentiel comme candidates pour un vaccin.

L'isolement d'antigènes protecteurs reste une étape essentielle avant le développement possible d'un vaccin. Lorsque ces précieux antigènes seront purifiés, on peut espérer que leur effet protecteur sera multiplié. Une fois les candidats sélectionnés, il s'agira d'établir des cartes d'ADNc de *P. ovis* en vue du clonage et du séquençage des gènes codant pour les protéines ciblées et enfin de pouvoir les exprimer en protéines recombinantes fonctionnelles pour l'utilisation dans un vaccin (W.D. Smith *et al.*, 2001). A. J. Lee *et al.* (1999) a ainsi obtenu une banque d'ADNc de *P. ovis* afin de faciliter la recherche et l'obtention des antigènes, mais aussi de contourner le besoin d'une grande quantité de matériel parasitaire pour entreprendre les essais d'immunisation.

La route reste cependant longue avant qu'un vaccin contre la gale psoroptique devienne une réalité et que le niveau de protection induit par cette immunisation soit suffisamment élevé pour contrôler efficacement la parasitose et donc être commercialement intéressant.

#### 5.6.2 Lutte biologique : l'utilisation de champignons entomopathogènes (K. E. Smith *et al.*, 2000)

L'observation d'épizooties majeures de champignons pathogènes dans des populations d'insectes ou autres arthropodes a motivé l'utilisation d'espèces fongiques entomopathogènes comme agent de lutte biologique contre les acariens parasites. Les acariens des hôtes vertébrés constituent en effet une cible idéale pour de tels agents, qui trouveront des conditions appropriées à la germination puis à la croissance du mycélium dans les microhabitats occupés par les parasites et maintenus à des relativement hauts niveaux d'humidité et de température sur l'hôte. De plus, les acariens astigmates tel que les psoroptes présentent une cuticule particulièrement susceptible à la pénétration des filaments.

Le contrôle d'infestations ectoparasitaires par des champignons pathogènes peut présenter un certain nombre d'avantages. Sur l'hôte, le champignon peut proliférer sur les cadavres d'insectes préalablement infectés et constitue des sources continues et prolongées de conidies infectantes pour les autres parasites encore intacts. Atteints, les acariens peuvent disperser l'agent à la surface de la peau de l'hôte, puisque la mortalité n'est pas immédiate, et assurent ainsi le transport des sources d'infection avant la libération de nouvelles conidies après leur mort : on aura donc une efficacité croissante alors qu'elle est décroissante avec des produits insecticides classiques. Les effets sur les organismes non ciblés sont par ailleurs minimes puisqu'en dehors de l'hôte les conditions de température et d'humidité seront inadéquates.

L'espèce fongique *Metharhizium anisopliae*, clairement démontrée comme hautement pathogène pour plusieurs espèces de tiques, semble pouvoir constituer également un agent biologique efficace dans la lutte contre la gale psoroptique. Des essais *in vivo* sont encore nécessaires afin de déterminer les effets quantitatifs sur la fécondité et la mortalité mais le niveau de contrôle déjà mis en évidence contre des infestations de *P. ovis* semble très encourageant. Par ailleurs les champignons peuvent persister plus de trois semaines sur l'hôte parasité, ce qui pourrait permettre de prévenir les ré-infestations à partir de l'environnement

pendant la durée de survie des acariens en milieu extérieur. En revanche, l'espèce *Hirsutella thompsonii* n'a pas d'effet sur le niveau de survie des adultes femelles *P. ovis*.

Nous avons ainsi constaté que la gale psoroptique reste une maladie fréquente et grave et qu'il existe un certain nombre de méthodes efficaces pour lutter contre ces infestations. Les traitements les plus classiquement mis en œuvre restent les baignades dans des formulations d'organophosphorés ou de pyréthrinoïdes, qui peuvent conférer, aux concentrations recommandées, une protection contre les ré infestations pendant au moins trois semaines chez un animal présentant une toison d'1 cm. A la suite des déréglementations qui rendaient ces programmes de lutte obligatoires au Royaume Uni, on a pu assister à une recrudescence de la gale psoroptique ovine et les animaux ont exigé des traitements à toutes les périodes de l'année, en particulier en hiver. La baignade présente cependant de nombreux inconvénients et n'est en particulier pas recommandée durant les périodes d'agnelage, où elle peut gêner l'adoption ou provoquer de l'hypothermie chez les agneaux. L'utilisation de substance à effet systémique après administration parentérale propose de nets avantages, comparée à l'usage des traitements externes classiques. De la classe des avermectines ou des milbémycines, les lactones macrocycliques présentent des mécanismes d'action et des spectres d'activités comparables. Malgré leur lien de parenté, chacun de ces composés présente des propriétés pharmacologiques chimiques particulières, qui détermineront des nuances en terme d'efficacité et d'activité protectrice.

La doramectine, une avermectine récemment commercialisée en France, présente des particularités qui rendent son usage original et prometteur. Nous découvrirons donc, en seconde partie, toutes les propriétés de cette molécule, ses particularités physico-chimiques, puis les qualités et limites de son activité acaricide, afin de

# DEUXIEME PARTIE : LA DORAMECTINE ET SON UTILISATION DANS LE TRAITEMENT DE LA GALE PSOROPTIQUE OVINE

## 1 LA DORAMECTINE UNE NOUVELLE AVERMECTINE ENDECTOCIDE

### 1.1 Origine et classification

Deux familles se distinguent parmi les lactones macrocycliques : les avermectines et les milbémycines, dont tous les composés sont les fruits d'espèces variées d'actinomycètes. La doramectine est une nouvelle substance de la classe chimique des avermectines : les molécules de cette famille sont le produit d'une fermentation aérobie d'une espèce sélectionnée d'actinomycète du sol, *Streptomyces avermitilis* (W.L. Shoop *et al.*, 1995).

**Tableau 2 : Classification des lactones macrocycliques et origines (D'après F. Beugnet *et al.*, 1997 ; C. Carles, 2001, W.L. Shoop *et al.*, 1995)**

|                         | FAMILLE      | ORIGINE                                  | Etapas et composés intermédiaires         | MOLECULE ET ESPECES                         |
|-------------------------|--------------|------------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Lactones macrocycliques | Avermectines | <i>Streptomyces avermitilis</i>          | avermectines B1 et <b>abamectine (BV)</b> | <b>eprinomectine (BV)</b>                   |
|                         |              |                                          |                                           | <b>ivermectine (BV, OV, CP, PO, CN, EQ)</b> |
|                         |              | <i>Streptomyces avermitilis</i> (mutant) | biosynthèse mutationnelle                 | <b>doramectine (BV, OV, CP)</b>             |
|                         |              |                                          |                                           | <b>sélamectine (CN, CT)</b>                 |
|                         | Milbémycines | <i>Streptomyces cyanogriseus</i>         | némadectine                               | <b>moxidectine (BV, OV, CP, CN, CV)</b>     |
|                         |              | <i>Streptomyces aureolacrymosus</i>      |                                           | <b>milbémycine oxime (CN)</b>               |

Jusqu'à très récemment, cette classe ne comptait que des substances chimiquement dérivées des produits de fermentation originaux, aucune nouvelle avermectine ne venant s'ajouter à ces membres. Cependant, un nouveau groupe de molécules a été mis au point en 1991 dans les laboratoires, par biosynthèse mutationnelle (W. Treadler, 1994 ; EMEA, 1997 ; A.C. Goudie *et al.*, 1993). Chacun de ces nouveaux composés a été soumis à de nombreux tests et évalué face à un grand nombre de parasites, au cours d'essais *in vitro* dans un premier

temps, puis *in vivo* sur des animaux de laboratoire pour les plus prometteurs. Le profil des meilleurs d'entre eux a par la suite été estimé sur des bovins. Sur ces bases pharmacocinétiques et biologiques, c'est la doramectine qui s'est distinguée de l'ensemble de ces composés et qui a été désignée pour faire l'objet d'investigations plus poussées (A.C. Goudie *et al.*, 1993). Au terme de ces essais la doramectine est commercialisée en France depuis 1995.

Voyons ainsi comment cette avermectine originale se distingue, en découvrant sa structure et ses propriétés physico-chimiques puis pharmacologiques, qui détermineront toutes ses qualités biologiques.

## 1.2 Structure chimique

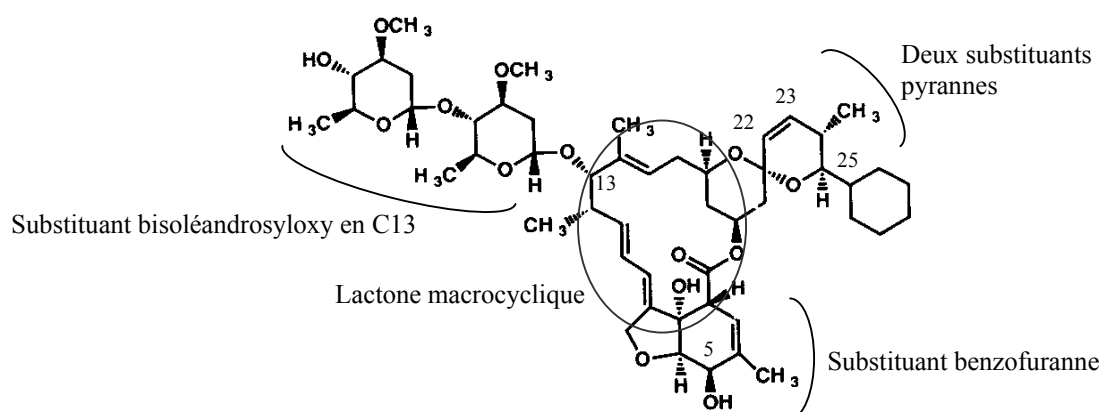
Les avermectines sont des hétérosides, c'est-à-dire que leur structure générale comprend une grosse structure cyclique non osidique elle-même substituée par des oses variés. Elles sont ainsi constituées :

- d'une lactone macrocyclique : longue chaîne carbonée comprenant un acide carboxylique et un hydroxyle, cyclisée pour former un ester. Sa taille lui autorise sa dénomination de lactone « macro »cyclique.
- de deux pyranes et d'un benzofuranne fixés sur la lactone
- de deux oléandroses : substituant bisoléandrosyloxy (disaccharidique) lié au C13 du cycle macrolide (les milbémycines ne possèdent pas ce substituant en C13 : ce sont des avermectines aglycones).
- de groupements supplémentaires variés.

Elles sont produites sous la forme d'un mélange de 8 composés par des fermentations de *Streptomyces avermitilis* : A1a, A1b, B1a, B1b, A2a, A2b, B2a, B2b. Pour les composés en « A », on trouve un groupement méthoxy en 5 (OCH<sub>3</sub>), pour les composés « B », un groupement hydroxy en 5 (OH). Les « 1 » présentent une double liaison entre C22 et C23, alors que les « 2 » ne présentent pas la double liaison et ainsi un hydroxy en C23. Enfin les composés « a » portent une chaîne secondaire butyle en 25, les « b », une chaîne isopropyle sur le même carbone.

La doramectine est obtenue par biosynthèse mutationnelle à partir d'une souche modifiée de *Streptomyces avermitilis*, incubée dans un milieu contenant de l'acide cyclohexane carboxylique comme précurseur, et que l'on retrouvera dans sa structure chimique, substitué en C25. Ainsi, la doramectine ou (25-cyclohexyl-5-0-déméthyl-25 de (1-méthyl-propyl avermectine A1a)) possède une double liaison entre C22 et C23, et un constituant cyclohexyl lipophile en C25.

**Figure 4: Structure chimique de la doramectine**



## 1.3 Propriétés physico-chimiques

La doramectine, comme toutes les avermectines, est une molécule de poids moléculaire élevé et très volumineuse. Elle ne possède pas de groupement polaire, il s'agit donc d'une molécule neutre et très lipophile, insoluble dans l'eau mais soluble dans les solvants organiques. Sa liposolubilité lui permettra une large distribution dans l'organisme.

Les deux insaturations en position trans lui confèrent sa capacité d'absorption dans les UV (245 nm), alors responsables de son épimérisation, du fait de la présence de nombreux carbones asymétriques. Cette sensibilité aux rayons UV la conduira à devoir être conservée à l'abri de ceux-ci, afin d'éviter son inactivation (dans des flacons opaques ou plastique faisant barrière). De par sa structure, elle peut, par ailleurs, être l'objet de nombreuses autres réactions responsables là aussi d'apparition de métabolites inactifs (hydrolyse, oxydation, estérification...)

La doramectine se caractérise également par une volatilité très faible.

Elle a enfin une forte capacité de liaison aux particules du sol et aux bouses de par sa lipophilie. Comme nous l'avons vu précédemment, elle est dégradée par le soleil et biodégradable dans l'environnement.

## 1.4 Propriétés pharmacologiques : activité biologique

### 1.4.1 Spectre d'activité et usage

Les macrolides antiparasitaires sont des molécules actives vis-à-vis de nombreux endoparasites (les nématodes) et des ectoparasites (les arthropodes), d'où leur dénomination d'« endectocides ». Ainsi la doramectine présente-elle un spectre d'activité étendu, avec une action anthelminthique (strongles gastro-intestinaux et respiratoires, ascarides, trichures, spirures et filaires ...) et une action insecticide-acaricide (certains acariens agents de gale, diptères agents de myiases).

La spécialité vétérinaire à base de doramectine est commercialisée par les laboratoires Pfizer sous le nom déposé de DECTOMAX®. On trouve deux sortes de présentations commerciales de cette spécialité : en solution injectable (doramectine : 1g, excipient huileux QSP : 100 mL) et en préparation *pour-on* (doramectine : 5g, octanoate de cétéaryle : 160 mg, thriéthanolamine : 0,5 mg, isopropanol QSP : 1 mL). Chez les ovins, la doramectine est utilisée uniquement sous forme injectable : administrée par voie sous-cutanée ou intramusculaire, les notices d'utilisation préconisent une injection unique à la posologie de 200 µg/kg de poids vif par animal (soit 1 mL pour 50 kg).

Chez les ovins, la doramectine permet le traitement curatif et préventif des infestations par les parasites suivants (données laboratoire Pfizer) :

- nématodes gastro-intestinaux : *Haemonchus contortus* (larves L4 et adultes), *Teladorsagia circumcincta* (larves L4 et adultes), *Trichostrongylus axei* (adultes), *Trichostrongylus vitinus* (adultes), *Trichostrongylus colubriformis* (larves L4 et adultes), *Cooperia oncophora* (adultes), *Nematodirus spathiger* (adultes), *Nematodirus filicollis* (adultes), *Oesophagostomum venulosum* (adultes), *Trichuris ovis* (adultes), *Chabertia ovina* (adultes).

- nématodes de l'appareil respiratoire : *Dictyocaulus sp* (adultes).

- larves d'*Oestrus ovis* (larves L1, L2, L3).

- acariens responsables de la gale psoroptique, *Psoroptes ovis*.

### 1.4.2 Mode d'action

Le mode d'action de la doramectine est celui de toutes les lactones macrocycliques. L'application de ces composés est responsable d'une réduction de l'activité puis de paralysie chez les arthropodes et les nématodes (R.J. Martin *et al.*, 2002).

Lorsque l'ivermectine est apparue sur le marché des antiparasitaires au début des années 80, les premières observations électrophysiologiques chez les parasites cibles ont révélé que la relaxation musculaire chez les invertébrés était associée à une augmentation de la conductance membranaire liée au chlore. La première hypothèse fut donc que l'ivermectine, comme l'ensemble des lactones macrocycliques, jouerait le rôle d'un agoniste du GABA (Acide Gamma Amino Butyrique), neurotransmetteur modulant les échanges transmembranaires de chlorure au niveau du système nerveux, et ainsi responsable de l'activité électrique de certaines catégories cellulaires. Cette hypothèse, longtemps confortée par de nombreux essais et articles, doit cependant aujourd'hui faire face à de nouvelles observations qui la rendent incohérente : des catégories cellulaires insensibles au GABA répondent également à la présence de l'ivermectine par des modifications de conductance membranaire, et dans certaines espèces, l'effet observé sera un effet antagoniste du GABA (R.J. Martin *et al.*, 2002).

Selon de récents travaux, les lactones macrocycliques auraient un effet potentiel sur un groupe de canaux chlorure contrôlés par le glutamate présent uniquement chez les invertébrés, (R.J. Martin *et al.*, 2002). La doramectine, comme toutes les avermectines et milbémycines, interagirait de manière stéréospécifique et avec une haute affinité pour les récepteurs au glutamate présents sur ces canaux chlore (spécifiques des invertébrés), au niveau des cellules nerveuses chez les nématodes et des cellules nerveuses et musculaires chez les arthropodes (C. Carles, 2001). Les canaux ciblés sont ici différents de ceux contrôlés directement par le GABA. C'est la sous unité  $\alpha$  des récepteurs au glutamate de ces canaux qui semble sensible à l'action de l'ivermectine (R.J. Martin *et al.*, 2002).

De manière générale les lactones macrocycliques modifient donc l'activité de la chaîne de modulation des échanges transmembranaires de chlorure et provoque un flux entrant d'ions (augmentation de la perméabilité membranaire) au sein des cellules nerveuses (neurones excitateurs) des nématodes et des arthropodes, mais également des cellules musculaires des arthropodes (W. Traeder, 1994). On observe par conséquent une hyperpolarisation membranaire de ces catégories cellulaires et donc une élimination du signal de transmission: l'activité électrique est inhibée. Les effets sont rapides : on obtient un blocage de toute activité nerveuse (et musculaire chez les arthropodes) qui entraîne une paralysie flasque. Le parasite ne peut alors plus s'alimenter et meurt (F. Beugnet *et al.*, 1997 ; W. Traeder, 1994).

## 1.5 Propriétés pharmacocinétiques

L'activité d'un composé est liée aussi bien à son mode d'action sur l'organisme cible qu'à sa disponibilité et sa capacité à atteindre le parasite, c'est-à-dire la présence de concentrations significatives sur le site d'action. Il est donc essentiel de considérer les propriétés pharmacocinétiques de la doramectine dans l'évaluation de son potentiel d'action. Il semble par ailleurs intéressant de pouvoir comparer ces propriétés à celles d'autres avermectines afin de mettre en évidence les particularités (et les qualités) de cette molécule face aux autres macrolides antiparasitaires.

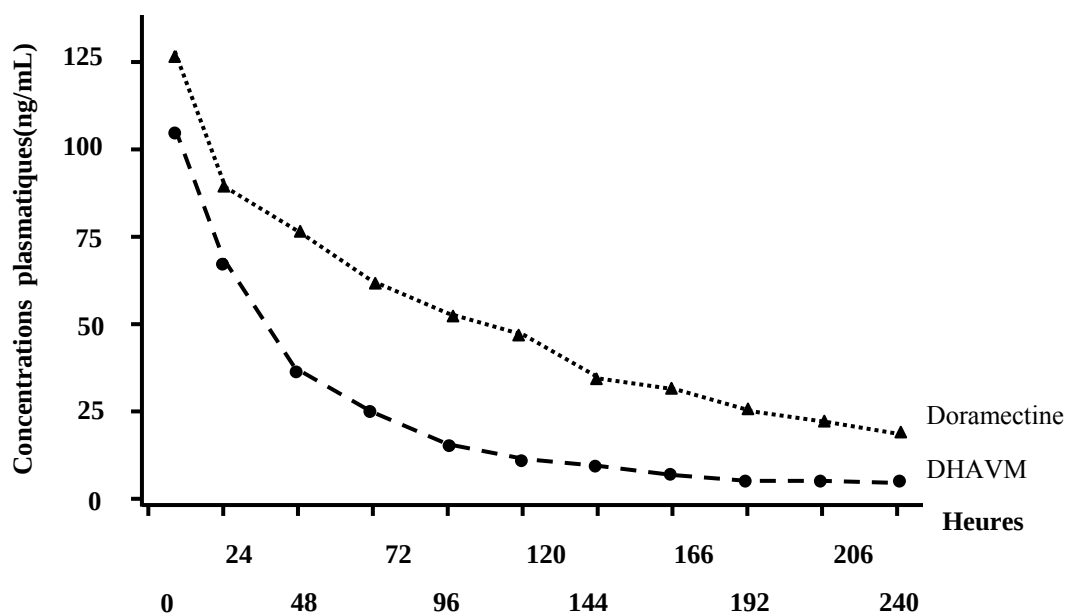
### 1.5.1 Des propriétés intrinsèques de la doramectine à une formulation originale

#### 1.5.1.1 Profil pharmacocinétique intrinsèque

A.C. Goudie *et al.* (1993) ont réalisé la première évaluation *in vivo* de l'activité antiparasitaire de la doramectine. Tous les essais ont été réalisés avec une solution aqueuse micellaire, cette formulation expérimentale permettant de révéler les caractéristiques de libération rapide de cette nouvelle avermectine : elle optimise en effet les capacités du composé tout en minimisant les effets de la formulation. Cette préparation semble donc la plus appropriée pour évaluer l'activité biologique intrinsèque de nouveaux composés *in vivo*, aussi bien en terme de spectre d'activité que de comportement cinétique dans l'organisme. Ainsi cette étude qui avait pour objectif premier d'évaluer l'efficacité de la doramectine face à un certain nombre de parasites a permis d'en décrire le profil pharmacocinétique plasmatique après injection intraveineuse, profil comparé avec celui de la dihydroavermectine B1a (DHAMV), composant majeur (supérieur à 80 %) de l'ivermectine.

Huit génisses Hereford, réparties en deux groupes, ont donc été soumises à l'administration intraveineuse d'une solution de doramectine ou de DHAMV en solution micellaire, à la dose de 200 µg/kg de poids vif, dans la veine jugulaire. Des échantillons de sang prélevés régulièrement (tous les jours pendant 10 jours) ont ensuite permis le dosage des concentrations des deux composés et l'établissement de leur profil pharmacocinétique, présenté en figure 5.

**Figure 5: profils pharmacocinétiques de la doramectine et de la DHAMV obtenus après injection intraveineuse en formulation aqueuse micellaire (200 µg/kg) chez des bovins (d'après Goudie *et al.*, 1993)**



Les autres paramètres pharmacocinétiques enregistrés sont présentés dans le tableau 3.

**Tableau 3: Paramètres pharmacocinétiques de la doramectine et de la DHAVM après injection intraveineuse en solution aqueuse micellaire (200 µg/kg) chez des bovins (d'après Goudie *et al.*, 1993)**

| Traitement  | Clairance (mL/min/kg) | Volume de distribution (L/kg) | Demi-vie (h) |
|-------------|-----------------------|-------------------------------|--------------|
| DHAVM       | 0,59±0,16             | 2,4±0,6                       | 47±5         |
| Doramectine | 0,22±0,04             | 1,7±0,2                       | 89±12        |

Durant l'ensemble des 10 jours d'essai, les concentrations plasmatiques de la doramectine restent nettement plus élevées que celles de la DHAVM : après 48h, elles atteignent plus du double des concentrations du second composé.

Trois paramètres pharmacocinétiques majeurs ont été choisis afin de caractériser ce profil cinétique : la clairance, qui mesure la capacité d'un organisme à éliminer une substance ; le volume de distribution, qui correspond au volume occupé par la matière active si elle était uniformément répartie à l'état d'équilibre ; et le temps de demi-vie plasmatique, qui reflète le temps nécessaire pour que les concentrations plasmatiques soient divisées par deux lorsque l'équilibre de pseudo-distribution est atteint. Ici, la doramectine présente un temps de demi-vie plasmatique (89h) presque deux fois supérieur à celui de la DHAVM (47h) : les quantités de doramectine persistantes sont plus grandes et son élimination est plus lente. La clairance de la doramectine (0,22 mL/min/kg) est en effet nettement inférieure à celle de la DHAVM (0,59 mL/min/kg) et plus la clairance est élevée, plus le composé est éliminé rapidement. Enfin, le volume de distribution nous permet enfin d'observer que la doramectine se répartit largement dans l'organisme, mais dans une moindre mesure que le DHAVM.

Toutes ces données confirment donc que les concentrations plasmatiques de doramectine, après injection intraveineuse, sont plus élevées et se prolongent plus longtemps que celles de la DHAVM pour le même modèle. On retrouve ces différences notables de comportement pharmacocinétique au travers de l'activité biologique des deux substances. Ces variations sont en effet largement responsables des différences conséquentes d'activité parasitaire observée (aussi bien en terme d'efficacité thérapeutique que prophylactique), et en particulier concernant la rémanence évaluée pour les deux produits dans certaines espèces. La persistance d'efficacité observée de la doramectine (supérieure à celle de la DHAVM) est liée en effet à sa rémanence plus longue dans l'organisme. Ainsi, le profil pharmacocinétique plasmatique est un bon révélateur des caractéristiques intrinsèques de ce composé.

Alors que dès ces premiers essais, la doramectine s'est révélée la meilleure candidate parmi le nouvel échantillon d'ivermectines, et présente un meilleur profil biologique que l'ivermectine face à de nombreux parasites, il convient de faire quelques nuances. La formulation en solution aqueuse micellaire générerait un profil pharmacocinétique qui rehausserait son activité puisque n'intervient aucun effet de la formulation dans la disponibilité du principe actif. Il est donc essentiel de poursuivre les investigations en se rapprochant d'avantage des conditions d'utilisation pratique, même si l'on peut d'ores et déjà s'attendre à des qualités particulières de la doramectine (en terme d'activité et de profil) dans une formulation commerciale optimale.

#### 1.5.1.2 Effet de la formulation

Les propriétés pharmacocinétiques d'un composé, et par ce biais son efficacité (puisqu'elle est également déterminée par sa disponibilité et sa concentration au niveau du site

d'action), sont cependant modifiées par la formulation : celle-ci contrôle en particulier la proportion de principe actif absorbée à partir du site d'injection et libérée dans l'organisme. Ces facteurs, ainsi susceptibles d'influer sur l'activité de la doramectine, sont donc à prendre en compte dans la mise au point d'une formulation commerciale, sensée permettre à la substance active de révéler tout son potentiel. Alors que les premières études ont été menées avec une solution aqueuse micellaire de doramectine, respectant son activité biologique intrinsèque sans l'effet d'une formulation particulière, les formulations à associer doivent d'une part être bien tolérées et d'autre part autoriser la molécule à exprimer la meilleure combinaison d'activité thérapeutique et de rémanence au dosage alors prévu de 200µg/kg de poids vif.

Les avermectines sont des molécules très lipophiles, donc très peu solubles dans l'eau : elles exigent donc un excipient aux propriétés de solvant appropriées. Les substances lipophiles sont solubles dans des surfactants aqueux et des solvants miscibles à l'eau, mais leur solubilisation dans des huiles est également possible. La libération du composé est par ailleurs fonction de la diffusion de l'excipient au niveau du site de dépôt ainsi que de son affinité pour celui-ci. Wicks *et al.* (1993) ont ainsi entrepris d'évaluer plusieurs formulations de doramectine en solution huileuse après injection parentérale afin d'explorer les effets précédents et d'optimiser une formulation adaptée.

Après administration des différentes solutions de doramectine à des bovins par voie sous-cutanée, à la dose de 200 µg/kg, Wicks *et al.* (1993) ont ainsi pu constater, au travers des profils pharmacocinétiques relevés, que les concentrations plasmatiques moyennes, peuvent être maintenues de façon prolongée grâce à l'utilisation de formulations à base de solution huileuse, le pic de concentration étant plus tardif en comparaison avec la formulation micellaire de référence. Cette étude a donc clairement mis en évidence que le profil pharmacocinétique de la doramectine est étroitement lié à la formulation avec laquelle elle est administrée, car, probablement, la nature de l'excipient utilisé modifie la part d'absorption de la substance active à partir du site d'injection sous-cutané. Bien que les solutions huileuses soient de bons solvants pour la doramectine et permettent de prolonger les niveaux des concentrations plasmatiques, la part de relargage de la substance dépend de l'huile sélectionnée pour la formulation, qui peut donc affecter de façon significative la biodisponibilité. Cette dernière est en effet sensiblement pénalisée car le niveau d'absorption est différé et prolongé durant les premiers jours du traitement; alors que la solution micellaire permet une libération rapide du composé, l'affinité de la doramectine pour l'excipient en diffère la libération et donc en diminue l'absorption à partir du site d'injection sous-cutané. Par ailleurs, l'activité biologique de la doramectine n'est pas affectée par les différentes formulations huileuses : la réduction de la concentration maximale ne semble pas compromettre l'efficacité thérapeutique, et le relargage prolongé permet en revanche une durée de persistance et une activité protectrice nettement plus intéressantes.

Ainsi la sélection de l'huile sera-t-elle la première étape d'une stratégie d'optimisation de la formulation. Parmi les huiles testées (huile de sésame et Miglyol 840), les formulations à base d'huile de sésame semblent moins pénaliser la biodisponibilité, en permettant une libération moins lente de la doramectine en comparaison avec le Miglyol 840. Elle semble donc la formulation la plus adaptée pour mettre en valeur cette substance. L'addition d'oléate d'éthyle à l'huile de sésame afin d'en réduire la viscosité peut par ailleurs légèrement affecter le profil pharmacocinétique, en permettant d'augmenter sensiblement la rémanence tout en conservant l'efficacité thérapeutique pour un ratio 90 :10 concernant les volumes d'huile de sésame et d'oléate d'éthyle.

Alors que toutes les formulations évaluées sont parfaitement tolérées au site d'injection (observation quotidienne des sites d'injection et examen post-mortem), il semble ainsi que les formulations parentérales à base d'huile de sésame et d'oléate d'éthyle permettent à la

doramectine d'exprimer son haut potentiel d'efficacité thérapeutique et de rémanence, tout en étant commode à administrer et très bien tolérée au site d'injection.

### 1.5.2 Propriétés pharmacocinétiques de la doramectine en solution huileuse et comparaison avec les profils d'autres endectocides

Les profils pharmacocinétiques des avermectines sont bien plus étroitement liés à leur formulation galénique que d'autres composés.

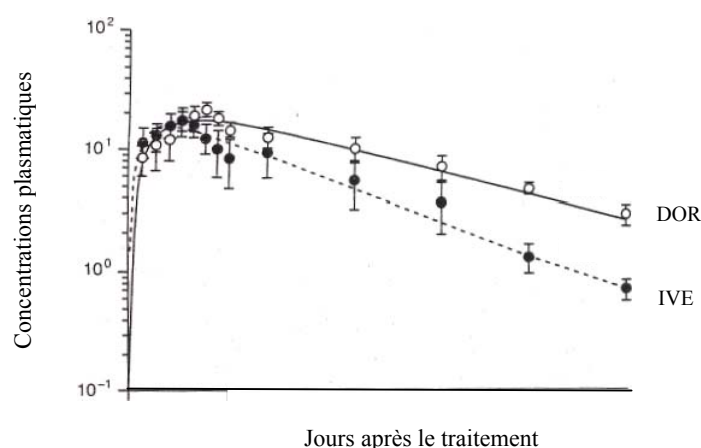
#### 1.5.2.1 Profils pharmacocinétiques de la doramectine et de l'ivermectine chez le mouton

Les propriétés pharmacocinétiques de la doramectine ont été largement étudiées chez les bovins et comparées à celles de différents endectocides. Par ailleurs, le profil pharmacocinétique de l'ivermectine a également été exploré lors de nombreuses études après injection parentérale chez de nombreuses espèces. Ces études ont ainsi mis en évidence qu'il existe de larges variations interspécifiques et interindividuelles des profils pharmacocinétiques des avermectines et que ces variations contribuent aux différences d'efficacité clinique du produit. Il convient donc de considérer l'ensemble de ces paramètres. Pour la doramectine chez le mouton, ces observations nous permettant de caractériser précisément son profil cinétique et ainsi son potentiel d'activité antiparasitaire dans cette espèce. En effet, les moutons présentent des particularités physiologiques qui détermineront le profil d'évolution des concentrations plasmatiques en doramectine.

A.H. Atta et M.N. Abo-Shihada (2000) ont ainsi étudié les propriétés pharmacocinétiques de la doramectine (DOR) et de l'ivermectine (IVE) chez le mouton, après injection sous-cutanée. Les profils pharmacocinétiques et les différents paramètres associés sont présentés en figure 6 et dans le tableau 4.

Dès les premiers jours suivant le traitement, les concentrations plasmatiques moyennes de DOR sont plus élevées que celles d'IVE et restent nettement supérieures tout au long des 40 jours de l'étude. Ces valeurs peuvent être associées à l'activité antiparasitaire plus performante et plus prolongée de la DOR face à l'IVE, comme l'avait observé l'essai de Goudie *et al.* (1993), cité précédemment.

**Figure 6 : Profils pharmacocinétiques de la doramectine (DOR) et de l'ivermectine (IVE), obtenus après injection sous-cutanée chez le mouton (200 µg/kg) (d'après Atta et Abo-Shihada, 2000)**



**Tableau 4: Paramètres pharmacocinétiques de la doramectine et de l'ivermectine après injection sous-cutanée chez le mouton (200 µg/kg) (d'après Atta et Abo-Shihada, 2000)**

| Paramètres                  | Doramectine | Ivermectine |
|-----------------------------|-------------|-------------|
| Tps de demi absorption (j)  | 2,71        | 1,21        |
| Cmax (ng/mL)                | 22,7        | 16,3        |
| Tmax (j)                    | 5,4         | 2,6         |
| AUC (ng.j/mL)               | 404         | 281         |
| Tps de demi élimination (j) | 11,4        | 7,02        |

La DOR atteint de la même façon une concentration plasmatique maximale supérieure à celle de l'IVE, cependant plus tardive. L'absorption de la DOR et de l'IVE est lente après leur administration sous-cutanée, comme le prouve la durée du temps de demi-absorption (2,71 jours pour la doramectine et 1,21 pour l'ivermectine). Le temps de demi absorption est le temps au terme duquel la moitié de la quantité administrée est absorbée. La vitesse d'absorption des avermectines après injection sous-cutanée peut être attribuée au relargage lent du composé par la formulation non aqueuse. La différence de temps de demi-absorption entre la DOR et l'IVE peut être attribuée à la différence de composition de la formulation huileuse. Pour ces travaux, ce sont les formulations commerciales qui ont été utilisées : la DOR est associée à un excipient huileux à base d'huile de sésame et d'oléate d'éthyle (ratio 90 :10), l'IVE est présentée dans une formulation non aqueuse de 60% de propylène glycol et 40% de glycérol. La formulation de la DOR dans une combinaison d'huile de sésame et d'oléate d'éthyle permet une persistance d'activité prolongée du principe actif au site d'injection, ce phénomène ayant été mis en évidence chez des bovins par Wicks *et al.* (1993). De grandes variations interindividuelles concernant le temps de demi absorption ont par ailleurs été observées et de telles variations ont souvent été constatées pour les concentrations plasmatiques d'avermectine après administration parentérale. La durée du temps de demi-absorption reporté ici chez le mouton (2,71j) est plus élevée que celle observée chez les bovins (1,3j) (Nowakowski *et al.*, 1992). Cette durée est corrélée à la concentration plasmatique maximale plus faible relevée ici (Cmax = 22,7 ng/mL), alors qu'elle est de 37,5 ng/mL chez les bovins. Des observations similaires ont été faites chez le mouton pour l'IVE, avec un Cmax de 16,3 ng/mL, comparée à celle chez les bovins de 42,8 ng/mL (Lanusse *et al.*, 1997). Il a ainsi été suggéré que la grande solubilité des avermectines, liée à leur caractère lipophile, peut accroître leur destination dans le tissu graisseux. La forte affinité et solubilité dans les graisses ainsi que le large réservoir adipeux du mouton contribueraient donc à la persistance des avermectines à de plus faibles concentrations dans le plasma chez le mouton, après une absorption plus lente jusqu'au compartiment sanguin et le tissu adipeux étant par ailleurs plus faiblement vascularisé. Les observations concernant la distribution de la doramectine, en particulier les niveaux élevés de concentration relevés dans les graisses sont en accord avec cette hypothèse (*cf* partie Métabolisme et distribution). Cette absorption retardée de la DOR est également corrélée au temps nécessaire pour atteindre le pic de concentration correspondant, lui aussi retardé (tmax = 5,4j), et au temps de résidence moyen élevé (MRT = 6,49j) (le temps moyen de résidence est le temps passé en moyenne par une molécule dans l'organisme), ces dernières valeurs étant supérieures à celle de l'IVE (tmax = 2,6j et MRT = 5,88j).

Le paramètre « Aire sous la courbe » ou AUC mesure la surface délimitée par la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps, qui exprime le niveau d'exposition de l'organisme au médicament. Il est admis que l'effet antiparasitaire d'une molécule est

étroitement lié à ce niveau d'exposition mesuré chez l'animal. L'AUC pour la DOR après injection sous-cutanée chez le mouton de 200 µg/kg est inférieure à celle reportée chez les bovins après une administration équivalente. Cette différence est également à mettre en relation avec les concentrations plasmatiques plus faibles chez le mouton que chez les bovins et confirme l'hypothèse selon laquelle la composition du tissu sous cutané du mouton est un important facteur limitant pour la biodisponibilité des avermectines dans cette espèce. Il a d'ailleurs été constaté que les bovins présentaient les plus hauts titres plasmatiques en IVE comparés à ceux de toutes les autres espèces testées et bénéficient ainsi de la meilleurs biodisponibilité ou du plus faible métabolisme de l'IVE. L'AUC nettement supérieure pour la DOR que pour l'IVE chez le mouton est à rapprocher à nouveau des temps de résidence moyens (MRT = 6,49j pour la DOR et 5,88 pour l'IVE) et de demie élimination plus longs pour la DOR (11,4j pour la DOR, 7,02j pour l'IVE. Ce dernier paramètre évalue en effet le temps au bout duquel la moitié de la quantité absorbée est éliminée. Le temps de demie élimination est là aussi plus long que celui relevé chez les bovins, certainement à nouveau à cause du réservoir adipeux qui lie d'avantage les avermectines, très lipophiles. L'élimination finale plus lente de la DOR et les concentrations terminales plus élevées sont les témoins de la persistance prolongée de la DOR et signifient son efficacité protectrice en persistant dans l'organisme à des concentrations subthérapeutiques (cette persistance exigera en revanche l'établissement d'un délai d'attente adapté et prolongé afin d'éviter la persistance de résidus dans les tissus destinés à la consommation, comme nous le détaillerons ultérieurement dans le paragraphe consacré au sujet).

Ainsi, cette étude a à nouveau mis en évidence des profils pharmacocinétiques très différents entre la DOR et l'IVE chez le mouton, malgré leur appartenance à la même famille de composés, ces différences rappelant celles observées chez les bovins (Toutain *et al.*, 1997 ; Lanusse *et al.*, 1997) ; ces nuances sont par ailleurs marquées par les particularités de l'espèce ovine. Ces différences peuvent être expliquées par les variantes au sein de la structure même de ces deux substances, mais également par la différence de formulation de la DOR. L'ensemble des paramètres pharmacocinétiques relevés et comparés à ceux de l'IVE, les concentrations plasmatiques moyennes et maximales supérieures, les temps de demi absorption inférieurs, les temps de résidence moyens et de demi élimination supérieurs, la surface de l'aire sous la courbe plus élevée, sont autant d'arguments allant dans le sens d'une meilleure efficacité et d'une persistance plus prolongée de la DOR. Cette persistance exigera par ailleurs des délais d'attente adaptés pour éviter la présence de résidus dans les tissus destinés à la consommation humaine.

*Toutes les observations faites dans l'espèce ovine sont cohérentes avec toutes les nombreuses études des profils pharmacocinétiques de la doramectine et de l'ivermectine chez les bovins : la demi-vie plasmatique de la DOR est deux fois supérieure à celle de l'IVE, ce qui lui fait bénéficier d'une durée d'activité deux fois plus longue (W. Traeder, 1994). La tolérance au site d'injection avait également été mise en évidence chez les bovins.*

#### 1.5.2.2 Comparaisons des paramètres pharmacocinétiques de la doramectine, de l'ivermectine et de la moxidectine chez des bovins

Comme nous l'avons déjà évoqué précédemment, la persistance de l'activité antiparasitaire des composés endectocides est liée directement à leur profil pharmacocinétique et aux modalités d'échange plasma-tissus chez l'hôte. Lanusse *et al.* (1997) ont comparé les profils cinétiques des concentrations plasmatiques de trois endectocides, l'ivermectine (IVE), la doramectine (DOR) et la moxidectine (MOX), chez des bovins traités avec des

formulations commerciales injectables (injection SC à la dose de 200 µg/kg) et durant 80 jours après le traitement. L'absorption de la MOX à partir du site d'injection est significativement plus rapide (temps de demi absorption = 1,32 h) que celle de l'IVE (39,2 h) et de la DOR (56,4 h). Le pic de concentration plasmatique de MOX est en conséquence atteint également plus rapidement (en 8 h pour la MOX, 4 et 6 jours pour l'IVE et la DOR respectivement). Il n'y a cependant pas de différence significative de valeur pour cette C<sub>max</sub>. L'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps est cependant plus élevée pour la DOR (627 ng.j/mL) et l'IVE (459 ng.j/mL) comparée à celle de la MOX (217 ng.j/mL). Le temps de résidence plasmatique moyen de la MOX reste le plus long (14,6 j ; 7,35 et 9,09 jours pour l'IVE et la DOR respectivement).

Ces résultats sont donc en partie en accord avec les conclusions précédentes, qui faisait état d'une plus longue persistance et ainsi une période d'activité prolongée d'avantage pour la DOR que pour l'IVE. Ici, même si les AUC enregistrées pour la DOR restent supérieures à celle se rapportant à la MOX, cette dernière fait preuve de la persistance la plus longue, comparée à celle de l'IVE et de la DOR.

Il semble raisonnable de supposer que ces observations seraient similaires dans l'espèce ovine. Cet avantage de la MOX sur les deux autres endectocides étudiés expliquera sa durée d'activité supérieure, comme nous le verrons dans les paragraphes suivants.

### 1.5.3 Sous-cutanée ou intramusculaire : deux voies d'administration bio équivalentes

Alors que nous avons vu précédemment que la formulation pouvait modifier de façon significative le profil pharmacocinétique d'un composé, et ainsi la rémanence de son efficacité, le choix de la voie d'administration doit également être étudié attentivement : le site de dépôt de la substance influe en effet également directement sur sa biodisponibilité, en fonction des caractéristiques des tissus et des propriétés physico-chimiques, qui détermineront la vitesse d'absorption et de diffusion du produit. On appelle en effet biodisponibilité la fraction ou le pourcentage de principe actif qui, après résorption, atteint la circulation générale ; ainsi la voie intraveineuse génère-t-elle une biodisponibilité de 100%. La tolérance au site d'injection de la formulation utilisée selon la voie d'administration sera également importante à considérer dans la commodité et le respect de l'animal pour l'application pratique du traitement.

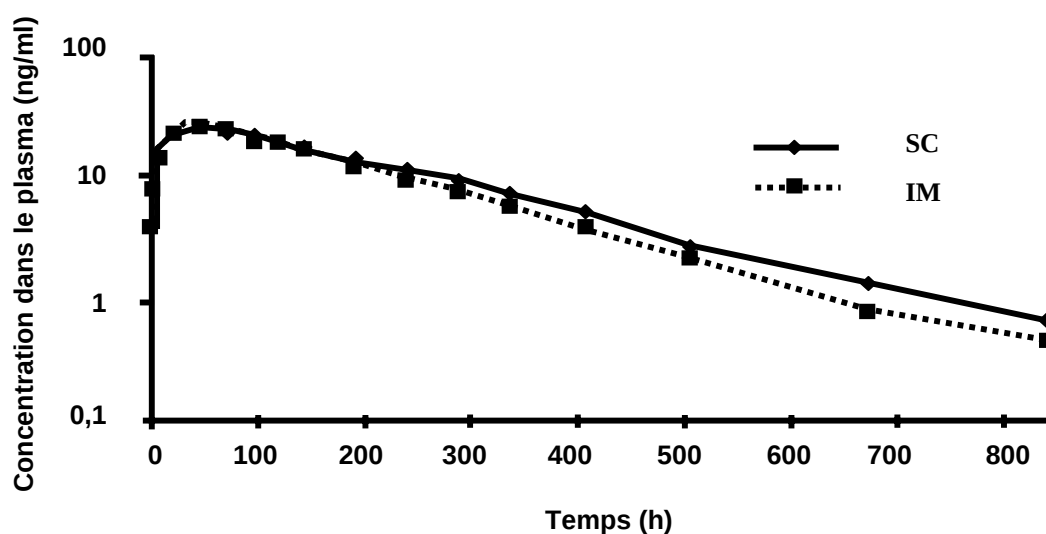
Gottschal (1997) a établi au terme d'une série d'études les profils pharmacocinétiques de la doramectine après administration intraveineuse (IV), sous cutanée (SC) et intramusculaire (IM) chez le mouton, d'une dose de 300µg/kg. Les concentrations plasmatiques en fonction du temps après injections intramusculaire et sous-cutanée sont présentées en figure 7. Le tableau 5 présente les valeurs des paramètres pharmacocinétiques évalués après administration IV, IM et SC.

Deux formulations pharmaceutiques sont dites équivalentes, lorsque statistiquement leurs similitudes pharmacocinétiques sont démontrées. Deux formulations bioéquivalentes sur le plan pharmacocinétique sont alors considérées comme équivalentes sur le plan thérapeutique.

Les administrations SC et IM permettent d'atteindre une biodisponibilité relative en doramectine de près de 100% : en effet, pour ces deux voies d'administration, les valeurs de AUC (6,342 ng.h/mL en voie SC et 5,722 ng.h/mL en voie IM) ne sont pas significativement différentes de celles correspondant à l'injection IV (5,546 ng.h/mL) (Ratios : SC/IV = 1,14 et IM/IV = 1,03). Il est donc raisonnable de conclure que les concentrations plasmatiques de

doramectine, et ainsi son efficacité, seront toujours atteintes quelle que soit la voie d'administration utilisée. Les analyses des concentrations maximales révèlent également une bioéquivalence des deux voies d'administration. Les différences légères relevées concernant les temps nécessaires pour atteindre les concentrations maximales et la demi élimination, n'ont à priori pas d'effet clinique majeur.

**Figure 7: Concentrations plasmatiques moyennes de doramectine après administration IM et SC d'une dose de 300 µg/kg chez le mouton (d'après Gottschal *et al.*, 1997)**



**Tableau 5: Paramètres pharmacocinétiques de la doramectine après administration IV, IM et SC d'une dose de 300 µg/kg chez le mouton (d'après Gottschal *et al.*, 1997)**

| Paramètres       | Voie d'administration |       |       |
|------------------|-----------------------|-------|-------|
|                  | SC                    | IM    | IV    |
| AUC (ng.h/mL)    | 6,342                 | 5,722 | 5,546 |
| Cmax (ng/mL)     | 26,3                  | 25,4  | 737,2 |
| Tmax (h)         | 43,2                  | 55,8  | ND    |
| Tps demi vie (h) | 112,2                 | 106,6 | 92,1  |
| Vd (L/kg)        | ND                    | ND    | 7,6   |
| Cl (L/kg/d)      | 1,19                  | 1,31  | 1,44  |

AUC = Aire sous la courbe (biodisponibilité), Cmax = concentration plasmatique maximale, Tmax = temps nécessaire pour atteindre la Cmax, Tps demi vie = temps nécessaire pour l'élimination de la moitié de la concentration plasmatique initiale, Vd = volume de distribution, Cl = clairance ; SC = sous-cutanée ; IM = intramusculaire ; IV = intraveineuse.

Théoriquement, l'absorption serait plus rapide et facilitée lors d'une injection dans du tissu musculaire, la circulation sanguine y étant plus développée que dans le tissu sous-cutané, plus riche en graisses. Il aurait donc été logique d'observer des concentrations plasmatiques supérieures après injection intramusculaire. Cependant, lors d'une injection sous-cutanée, le produit se répand dans l'ensemble de l'espace sous-cutané disponible, alors que le site d'absorption intramusculaire sera limité, grossièrement, au site d'injection. Ainsi, l'aire de dépôt sous-cutané étant augmentée, l'aire d'absorption l'est aussi et compense la circulation sanguine moins développée.

D'un point de vue pratique, les voies d'administration intramusculaire et sous-cutanée sont donc considérées comme bio équivalentes chez le mouton.

De la même façon, Nowakowsky *et al.* (1995) avaient également mis en évidence que ces deux voies d'administration étaient bioéquivalentes chez les bovins : d'un point de vue statistique, les valeurs de Cmax et de AUC sont en effet équivalentes.

L'ensemble des études réalisées n'a par ailleurs mis en évidence aucun problème de tolérance du produit, quel que soit le site d'injection, et ces observations autorisent donc l'usage des ces voies d'administration de façon équivalente.

#### 1.5.4 Les perspectives de la voie intramusculaire chez le mouton

Alors que chez les bovins, la voie d'administration recommandée reste la voie d'injection en sous-cutané, l'établissement de la bioéquivalence des voies SC et IM permet de ne pas compromettre l'utilisation de la doramectine en cas d'injection IM « accidentelle ».

Chez le mouton, le problème est inverse : la laine est souvent un réel handicap pour la réalisation d'injection sous-cutanées « vraies ». Le grand nombre d'animaux à traiter amène irrémédiablement le manipulateur à opérer de façon sans doute précipitée, qui chez quelques animaux, n'atteint pas le tissu sous cutané et ne fait que répandre le produit dans la laine (« intra-laine ») ou bien n'injecte qu'une partie du produit sous la peau. Un certain nombre d'animaux ne sont donc en réalité pas ou partiellement traités et ces quelques individus suffisent pour être responsables de l'échec de l'ensemble du traitement et de la persistance de la maladie dans le troupeau.

La bioéquivalence des voies SC et IM autorise donc un mode d'administration beaucoup moins aléatoire : d'un geste sûr, le manipulateur peut réaliser une injection dans le muscle du cou, sans risque d'échec de son administration. La voie IM sera donc une garantie supplémentaire pour la réussite du traitement, aucun animal ne pouvant alors échapper à la dose recommandée de doramectine.

La doramectine présente de plus l'avantage d'être parfaitement tolérée au site d'injection, alors que la formulation utilisée pour l'ivermectine rend le produit très irritant au site d'injection et en interdit l'administration par voie intramusculaire.

### 1.6 Métabolisme : devenir dans l'organisme

#### 1.6.1 Absorption

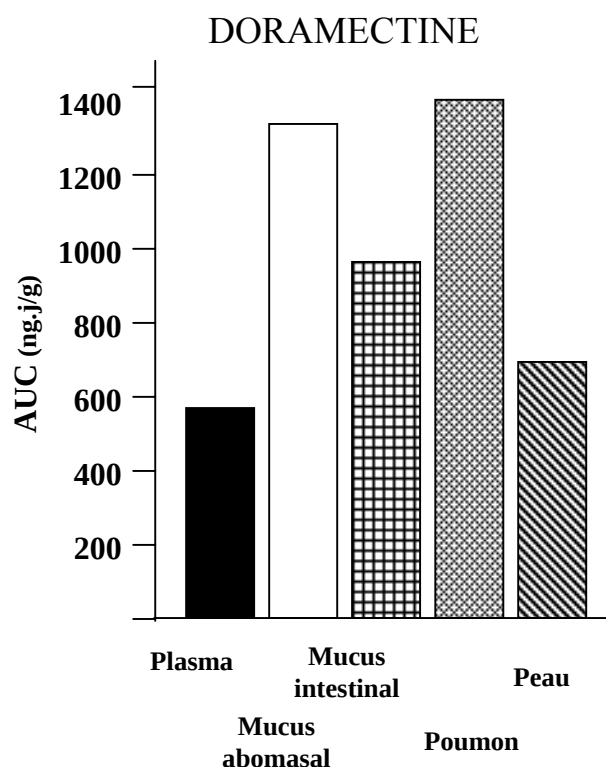
Comme nous l'avons évoqué précédemment, l'absorption de la doramectine en solution huileuse est plus lente qu'en solution aqueuse micellaire.

L'absorption de la doramectine après injection IM et SC est équivalente, les valeurs des concentrations plasmatiques moyennes ainsi que les biodisponibilités évaluées étant équivalentes.

### 1.6.2 Distribution

Les avermectines sont des molécules très lipophiles et se distribuent donc largement dans l'organisme à partir du compartiment sanguin et c'est cette persistance dans les tissus où se localisent les parasites cibles qui permettra de comprendre le spectre d'activité de ces endectocides.

**Figure 8 : comparaison des valeurs des AUC mesurées dans les différents tissus cibles après injection sous cutanée d'une dose de 200 µg/kg chez des bovins (d'après Lifschitz *et al.*, 2000)**



Lifschitz *et al.* (2000) ont tenté d'évaluer la distribution de la doramectine et de l'ivermectine dans un certain nombre de tissus après une injection sous-cutanée (tissus cibles relatifs aux sites d'action recherchés par rapport à la localisation des parasites). Ils ont ainsi mis en évidence que les concentrations en doramectine relevées dans les tissus cibles sont supérieures à celles évaluées dans le plasma. Par ailleurs, ils ont démontré l'étroite corrélation qui lie les profils des concentrations plasmatiques à celui des concentrations observées dans les tissus cibles. Les AUC mesurées pour la doramectine, après injection sous cutanée à la dose de 200 µg/kg, dans le plasma et différents tissus tels que le mucus abomasal, le mucus

intestinal, les poumons et la peau, sont présentées en figure 8 et révèlent que les taux d'exposition pour ces tissus sont nettement supérieurs à ceux du plasma. Les concentrations les plus élevées sont retrouvées dans le mucus abomasal et les poumons, le mucus intestinal et la peau présentant des concentrations moindres mais qui restent tout à fait intéressantes. Ces tissus sont donc des sites d'action privilégiés par rapport à la localisation d'un certain nombre de parasites. La distribution large de la doramectine, puis sa persistance prolongée à des concentrations significatives dans les tissus cibles (concentrations supérieures à 1 ng/mL jusqu'à 48 jours après administration du traitement), détermine le large spectre d'activité ainsi que l'efficacité thérapeutique et prophylactique de la molécule (*Dictyaucaulus* sp. dans le poumon, les nématodes gastro-intestinaux dans l'intestin et la caillette, les ectoparasites, au niveau de la peau).

Les concentrations enregistrées au niveau du tissu cutané mettent donc en évidence le potentiel d'activité thérapeutique de la doramectine contre les ectoparasites, et en particulier contre *P. ovis*. Ce parasite consomme aussi bien des débris cutanés que des sérosités et absorbe ainsi une quantité suffisante de principe actif pour y être sensible. En revanche, les concentrations minimales efficaces en doramectine contre *P. ovis* afin d'en inhiber l'établissement ou le développement ne sont pas connues à l'heure actuelle.

### 1.6.3 Stockage

Atta et Abo-Shihada (2000), au travers de l'étude du profil pharmacocinétique de la doramectine après injection sous-cutanée chez des moutons, ont suggéré que la molécule était largement stockée dans le tissu adipeux, en raison de son caractère lipophile. La graisse constitue donc certainement un réservoir, à partir duquel est relarguée progressivement la doramectine. Cette affinité explique dans un premier temps l'absorption lente de la molécule des territoires sous-cutanés au compartiment vasculaire, puis la large distribution dans l'organisme et sa persistance prolongée à des concentrations notables, qui déterminent une activité protectrice sur des périodes étendues contre un certain nombre de parasites.

### 1.6.4 Elimination

La doramectine est excrétée essentiellement dans les fèces (A. H. Atta et M.N. Abo-Shihada, 2000) (un total de 61,3% de la dose), moins de 2% de la dose administrée étant retrouvée dans les urines chez le mouton. Dans l'urine, les concentrations descendent en dessous des limites de détection dès 5 jours après administration. L'excrétion dans les fèces est maximale entre le deuxième et le cinquième jours (6,2-10,9% de la dose) puis décline progressivement (1,6 à 2,9% de la dose 14 jours après injection) (D.W. Gottschal, 1997 ; Données laboratoire Pfizer). Chez les bovins, 14 jours après une administration sous-cutanée de doramectine, 87% de la dose sont éliminés par la bile et les fèces et seulement 1% par les urines (C. Carles, 2001 ; W. Traeder, 1994). Le métabolisme chez le mouton est relativement similaire à celui observé chez les bovins et c'est sous forme inchangée que la doramectine est essentiellement éliminée dans les fèces : 33% de la dose 7 jours après une injection sous-cutanée, 80% au terme de 12 jours et 87 % au jour 14. Des métabolites ont toutefois été détectés dans le foie et les fèces (3''-O-desméthyldoramectine principalement) (C. Carles, 2001 ; W. Traeder, 1994). Enfin, la doramectine est aussi excrétée dans le lait, jusqu'à 30 jours après administration SC d'une dose de 200 µg/kg (Imperial *et al.*, 2003).

## 1.7 Résidus de la doramectine

Après administration d'un médicament, ce dernier subit le plus souvent une métabolisation qui a pour objectif de favoriser son élimination et, dans une très large mesure, sa détoxification. Les résidus sont donc les composés pharmacoactifs et les métabolites associés issus du métabolisme de la substance originale et sont excrétés par l'urine, les matières fécales, mais également le lait. Ces composés peuvent persister dans les denrées alimentaires telles que le lait et la viande. Les niveaux de résidus sont en général faibles et pour exprimer ces niveaux on utilisera les unités de concentration suivante : ppm (partie par million) = 1 mg/kg, ppb (partie par billion) = 1 µg/kg, ppt (partie par trillion) = 1 ng/kg (A.G. Rico, 1988).

Alors que les crises alimentaires se sont succédées depuis quelques années, la garantie de la sécurité des consommateurs face à des aliments issus d'un contexte d'élevage où les traitements, antibiotiques et antiparasitaires, se font de plus en plus nombreux, est indispensable pour l'opinion publique.

C'est dans cette optique de garantie de la sécurité alimentaire que deux études (Données laboratoire Pfizer) ont exploré la réduction de la concentration en résidus totaux et intacts dans les tissus ovins comestibles et destinés à la consommation humaine, à la suite de l'administration de la dose maximum recommandée de doramectine, c'est-à-dire 300 µg/kg. Dans l'une, une seule injection par voie sous-cutanée d'une dose de 300 µg/kg est mise en œuvre ; dans la seconde, ce sont deux administrations successives par voie intramusculaire et à 7 jours d'intervalle qui sont réalisées.

### 1.7.1 Localisation des résidus

La molécule d'origine et certains composés apparentés constituent la majorité des résidus mis en évidence au niveau des tissus, la quantité de métabolites détectés restant très variable et mineure : la substance initiale représente ainsi une large portion des dérivés de doramectine dans l'ensemble des tissus comestibles et reste donc le composé le plus approprié comme marqueur dans la recherche de ces résidus. Il semble, selon les données concernant les teneurs tissulaires enregistrées, que le foie et la graisse soient les tissus les plus sensibles au captage des résidus de doramectine. La proportion relative de résidus totaux présents dans chacun des tissus comestibles étudiés après une injection unique sous-cutanée de 300 µg /kg de doramectine peut être exprimée comme suit : 1 :4 :2 :6 pour les muscles, le foie, les reins et la graisse respectivement. Chez un animal subissant deux injections intramusculaires de doramectine à la dose de 300 µg/kg à 7 jours d'intervalle, l'élimination des résidus de la première administration n'est pas affectée par la seconde dose ; les deux sites d'injections, distincts, présentent les mêmes profils de réduction des concentrations dans le temps. Là encore, après analyse statistique, les concentrations en résidus relevées sont plus importantes dans le foie et la graisse, les muscles et les reins présentant des concentrations plus faibles (Données laboratoire Pfizer).

Des résidus de doramectine ont été mis en évidence dans le lait de brebis jusqu'à 30 jours après administration d'une dose de 200 µg/kg SC (Imperial *et al.*, 2003). Cependant en l'absence de LMR enregistrée pour la doramectine dans le lait de brebis, il est interdit d'utiliser la doramectine chez les femelles laitières, en lactation ou en période de tarissement, productrice de lait de consommation, ni chez les femelles gravides futures productrices de lait de consommation, dans les deux mois précédents la mise bas.

### 1.7.2 Résidus et sécurité du consommateur

La Limite Maximale de Résidus (LMR) est la concentration maximale de résidus acceptable dans les denrées alimentaires issues d'animaux traités. C'est la EMEA, European Medicines Evaluation Agency, qui a récemment établi les recommandations de LMR pour la doramectine dans les tissus ovins : elles sont de 50, 30, 20 et 100 µg/kg pour le foie, les reins, les muscles et la graisse respectivement. Les LMR pour les principaux tissus cibles chez les bovins et les ovins sont présentées dans le tableau 6.

**Tableau 6: LMR de la doramectine chez les ovins et les bovins (EMEA, 1997)**

| Substance pharmacologiquement active | Substance marqueur des résidus | Espèces animales | LMR                                            | Tissus cible                       | Autres instructions                                                                            |
|--------------------------------------|--------------------------------|------------------|------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Doramectine                          | Doramectine                    | BV               | 150 µg/kg<br>100 µg/kg<br>30 µg/kg<br>10 µg/kg | Graisse<br>Foie<br>Reins<br>Muscle | Utilisation interdite chez des femelles productrices de lait destiné à la consommation humaine |
| Doramectine                          | Doramectine                    | OV, PC           | 100 µg/kg<br>50 µg/kg<br>30 µg/kg<br>20 µg/kg  | Graisse<br>Foie<br>Reins<br>Muscle |                                                                                                |

La consommation d'une barquette de viandes du commerce comprenant 300 g de muscle, 100 g de foie, 50 g de rein et de la graisse correspond donc, si chacune des pièces présente des concentrations en résidus à la LMR recommandée, à l'ingestion d'une quantité de 22,7 µg de résidus totaux de doramectine, soit 76% de la Dose Ingérée Acceptable (0,5 µg/kg soit 30 µg pour un individu de 60 kg) ; également établie par l'EMEA, cette dose tient déjà compte d'un facteur de sécurité de 200. La consommation accidentelle de telles quantités étant par ailleurs exceptionnelle, il semble que le consommateur soit loin de pouvoir être exposé à de telles doses, encore inoffensives.

Le risque relatif à la consommation des résidus au niveau du site d'injection a également été évalué et la concentration en résidus de doramectine au niveau de la zone d'administration chez un animal traité ne sera pas responsable d'une exposition suffisante pour une toxicité aiguë (calcul de la valeur totale maximale de résidus potentiellement ingérés avec la même approche que précédemment, considérant la consommation d'une barquette de marché).

Les concentrations de doramectine dans ces mêmes tissus sont en dessous des LMR recommandées chez tous les animaux recevant une seule dose de 300 µg/kg de doramectine après une période de 14 jours. Lorsque les animaux sont soumis à deux injections successives à 7 jours d'intervalle, les tissus analysés présentent des concentrations inférieures aux LMR après 28 jours. Après analyse de la courbe de réduction des concentrations en résidus, il semble qu'une période de 35 jours soit appropriée pour permettre aux valeurs, chez les animaux traités, de revenir en dessous des LMR recommandées. Puisque les données ont pu mettre également en évidence, comme nous l'avons déjà évoqué précédemment, qu'une seconde dose n'affecte pas de façon significative le profil de réduction des concentrations

dans les tissus, un délai d'attente approprié peut être établi, relatif à la dernière dose administrée.

La conclusion de ces études semble donc que la réduction des résidus dans tous les tissus jusqu'à des concentrations déterminées comme sûres pour la consommation humaine est assurée après une période de 35 jours post traitement. Les critères de calculs concernant l'établissement de la quantité maximale de résidus admise pour chaque tissu comestible vis-à-vis des prévisions des consommations quotidiennes maximales potentielles pouvant être très différents, le délai d'attente imposé pour la viande et les abats et mentionné par le fabricant varie selon les pays ; ces temps d'attente sont, pour une formulation injectable de doramectine, de 35 jours après administration par voie intramusculaire et de 56 jours après administration sous-cutanée en France (42 jours en injectable et 35 jours pour les *pour-on* chez les bovins).

## 1.8 Toxicité

### 1.8.1 Toxicité iatrogène

#### 1.8.1.1 Tolérance à l'administration de doramectine

Contrairement aux formulations d'ivermectine dont l'excipient très irritant rend l'injection relativement douloureuse pour l'animal traité si elle n'est pas strictement sous-cutanée, la doramectine est parfaitement tolérée au site d'injection et aucune réaction inflammatoire ou douloureuse n'est à craindre à l'administration du produit, aussi bien par voie sous-cutanée qu'intramusculaire.

Deux études (Données laboratoire Pfizer) ont été conduites afin d'explorer la tolérance du mouton et la toxicité du produit suite à un surdosage de doramectine au cours d'un programme de traitements antiparasitaires. Une formulation de doramectine injectable a été administrée par voie sous-cutanée ou intramusculaire à la dose de 3 mg/kg, c'est-à-dire 15 fois la dose recommandée au cours d'un traitement classique (200 µg/kg). Dans chacune des études, chaque animal issu des groupes de traitement test reçoit une injection de doramectine à la dose de 3mg/kg de poids vif le jour 0, les animaux témoins recevant une injection de soluté salé. Les moutons sont par la suite examinés au moins deux fois par jour pendant 14 jours afin de détecter tout signe clinique de toxicité, locale ou générale (mauvais état de l'animal, lésions au site d'injection, ou tout autre anomalie consécutive au traitement). Le jour même de l'administration, les animaux sont évalués quelques heures après la réalisation de l'injection. Ces observations consistent en l'examen et la palpation des sites d'injection ainsi qu'un examen clinique complet de l'animal : fréquence cardiaque, respiratoire, et température rectale et poids de l'animal sont relevés régulièrement. La consommation alimentaire est reportée chaque jour, des examens d'urines sont réalisés et des échantillons de sang sont prélevés à plusieurs reprises jusqu'au jour de l'abattage pour être soumis à des explorations hématologiques et biochimiques. Enfin, le jour du sacrifice à la fin de l'étude, un examen post-mortem macroscopique est détaillé avant le prélèvement d'organes sélectionnés (cerveau, cœur, foie, rate, thymus, prostate, utérus, reins, thyroïde, glandes surrénales et ovaires).

Aucun signe de toxicité, d'atteinte de l'état général ou aucune autre anomalie ne sont observés au cours de ces deux études. Aucune réaction au traitement n'est notée au niveau du site d'injection, qu'il soit sous-cutané ou intramusculaire. Durant la période de l'étude, aucune observation n'est considérée comme associée à l'administration de doramectine, pour aucun des signes et paramètres explorés (fréquence cardiaque et respiratoire, poids, consommation

alimentaire, données hématologiques et biochimiques...). Aucun élément attribuable au traitement n'est relevé au cours des examens post-mortem. Il a ainsi été conclu qu'une formulation injectable de doramectine peut être administrée à une dose accidentelle équivalente à 15 fois la dose recommandée de 200 µg/kg sans aucun effet indésirable, local ou général, pour l'animal.

Il a aussi été démontré que l'administration SC ou IM de doramectine, jusqu'à une dose de 900 µg/kg n'entraînait aucun effet secondaire néfaste attribuable au traitement chez des brebis allaitantes traitées 24 à 48 heures après la mise bas, ni chez leurs agneaux consommant leur lait, ainsi que chez des agneaux nouveaux nés traités à l'âge de 5 jours. (Données laboratoire Pfizer)

#### *1.8.1.2 Tolérance à des administrations répétées de doramectine à des doses élevées*

Deux autres études (Données Laboratoire Pfizer) ont également été entreprises afin d'évaluer la toxicité d'administrations répétées de doses élevées de doramectine. Une formulation injectable de doramectine a ainsi été administrée par injection sous-cutanée ou intramusculaire trois jours consécutifs à des doses de 0,3 mg/kg/j, 0,9 mg/kg/j ou 1,5 mg/kg/j, ce qui représente trois fois la durée d'application recommandée (fréquence de traitement) et des doses qui correspondent jusqu'à 7,5 celle précisée par l'AMM en France. Durant 16 jours et au moins deux fois par jours, le moindre signe clinique de toxicité a été guetté à l'occasion d'examens minutieux des animaux traités, chaque animal ayant par ailleurs été examiné chaque jour d'administration : chacun des signes et paramètres enregistrés étant les mêmes que ceux des études de tolérance détaillées au cours du paragraphe précédent. Aucun signe clinique de toxicité locale ou générale n'a pu ainsi être mis en évidence, aucune réaction indésirable et attribuable au traitement n'ayant été enregistrée.

Chez des bovins, l'administration de trois fois la dose thérapeutique (200 µg/kg par voie parentérale) à des taureaux, des vaches en gestation et des veaux à la naissance n'affecte ni la fertilité, la gestation, la parturition ou le développement post natal.

Enfin, chez le rat, la Dose Létale 50 (DL 50) (dose dont l'administration est responsable de la mort de 50% des sujets traités) de doramectine est de 50 à 100 mg/kg par voie orale ou intrapéritonéale (EMA, 1997 ; Carles, 2001). Les signes d'intoxication chez le rat sont : diminution de l'activité, de la fréquence respiratoire, tremblements et ataxie.

### 1.8.2 Toxicité environnementale

La doramectine, comme les autres avermectines endectocides, a fait l'objet d'investigations poussées afin d'en déterminer, au vu de ses propriétés physico-chimiques, son devenir dans l'environnement et son potentiel à causer des effets nuisibles sur des organismes non cibles de l'environnement. Les facteurs influençant les aspects pratiques d'une toxicité potentielle de la doramectine utilisée chez le mouton, en relation avec la contamination environnementale seront : dans un premier temps les quantités de résidus excrétés dans les crottes de mouton, mais aussi dans un second temps, le comportement des animaux et les pratiques agricoles, ainsi que les protocoles de réalisation des traitements selon les saisons (S.M. Taylor, 1999).

La doramectine est principalement excrétée dans les fèces des moutons traités, en faible concentration et essentiellement sous forme inchangée. Ses caractéristiques

physicochimiques, c'est-à-dire sa faible solubili

d'antiparasitaires n'a pas été explorée. Plusieurs rapports décrivent des cas de résistance de *Haemonchus contortus* à l'ivermectine. La résistance de *Trichostrongylus columbriformis* a également été reportée. La doramectine, comme membre de la même classe de composés que l'ivermectine, les avermectines, présente vraisemblablement des prédispositions similaires pour le développement de résistances comme il l'a été démontré pour l'ivermectine.

Nous pouvons en effet par ailleurs évoquer que la persistance de faibles concentrations d'IVE chez le mouton a été mise en parallèle avec l'émergence notable de nématodes résistants. Ce phénomène pourrait être également observé pour la doramectine, son élimination finale étant plus lente que celle de l'IVE (temps de demi élimination supérieur et concentrations terminales plus élevées)

*Les propriétés intrinsèques de la doramectine ont été mises en évidence par l'étude des profils pharmacocinétiques après injection intraveineuse chez les ovins et les bovins. Il a ainsi été démontré que la doramectine atteignait une concentration plasmatique significativement ( $P > 0,05$ ) plus élevée et plus prolongée que la dihydroavermectine B1a (DHAVM) lorsque ces deux produits, en formulation micellaire, sont administrés par voie IV (Goudie et al., 1993). Les comparaisons successives, chez les bovins, des formulations commerciales injectables disponibles d'ivermectine et de doramectine (Toutain et al., 1997), et d'ivermectine, doramectine et moxidectine (Lanusse et al., 1997), indiquent également que les propriétés pharmacocinétiques plasmatiques de la doramectine permettent d'obtenir une aire sous la courbe (AUC) significativement supérieure. Plus récemment, Lifschitz et al. (1998) ont démontré que la biodisponibilité totale de la doramectine dans la peau d'un bovin (comme exprimée par l'AUC) était de 657 ng.j/g, alors qu'elle est de 412 ng.j/g et de 387 ng.j/g pour l'ivermectine et la moxidectine respectivement. Toutes ces données sont ainsi les premières indications directes que la part de doramectine réellement disponible au niveau cutané est plus importante que celle des autres lactones macrocycliques habituellement utilisées dans le traitement de la gale.*

*La formulation de doramectine est par ailleurs unique parmi celles des autres substances endectocides, et telle que l'administration par voie sous cutanée et intramusculaire chez les bovins et les ovins sont bioéquivalentes (Nowakowski et al., 1995 ; Gottshall, 1997). Cette flexibilité de voie d'administration permet une meilleure assurance que la quantité de doramectine réellement administrée à chaque mouton traité contre la gale psoroptique soit suffisante.*

*Après avoir considéré toutes les particularités, les qualités et les failles, de cette avermectine originale, il s'agit à présent d'en évaluer le pouvoir acaricide face à P. ovis.*

## 2 EFFICACITE ET REMANENCE DE LA DORAMECTINE CONTRE PSOROPTES OVIS

L'efficacité thérapeutique et protectrice de la doramectine chez les bovins face à de nombreuses ectoparasitoses est déjà largement documentée (B.C. Clymer *et al.*, 1997 ; N.B. Logan *et al.*, 1993), mais les évaluations réalisées dans l'espèce ovine sont moins nombreuses. Nous disposons cependant d'ores et déjà d'un certain nombre d'études au cours

desquelles la doramectine a fait preuve d'une excellente efficacité contre des infestations ovines naturelles et expérimentales, de modérées à sévères, lorsqu'elle est administrée par voie sous-cutanée ou intramusculaire, aussi bien dans des conditions expérimentales que dans des conditions de terrain.

## 2.1 Efficacité de la doramectine contre les psoroptes

### 2.1.1 Evaluation de l'efficacité d'une injection de doramectine contre des infestations expérimentales de gale psoroptique

Un ensemble d'études a été entrepris en Europe et en Amérique latine afin d'évaluer l'efficacité de la doramectine en formulation injectable contre des infestations de gale psoroptique et de déterminer la dose optimale de produit à utiliser (données laboratoire Pfizer). Estimée au cours d'études de laboratoires durant lesquelles étaient induites des infestations expérimentales, elle est exprimée selon le pourcentage d'animaux assainis le dernier jour des observations.

Bates *et al.* (1995) ont ainsi exploré l'efficacité d'une seule injection de doramectine dans le contrôle d'une infestation expérimentale de gale psoroptique ovine. Au cours du premier essai, un groupe de 15 animaux choisis parmi les trente individus les plus sévèrement atteints d'un lot de 50 moutons infestés expérimentalement par des populations de femelles ovigères de *P. ovis*, reçoit une injection sous-cutanée de 200 µg/kg de doramectine entre les épaules. Chaque semaine, l'infestation parasitaire est évaluée, le nombre d'adultes femelles visibles étant comptabilisé sur la zone des lésions, dont la taille est également évaluée à chaque examen. 45 jours après les premières estimations, les animaux témoins non traités présentent des populations moyennes de parasites de l'ordre de 960 femelles ovigères par animal et les lésions ont des surfaces moyennes de 2908 cm<sup>2</sup> et des parasites sont détectables dans les conduits auditifs de tous les témoins. En revanche, 14 des 15 moutons traités à la doramectine sont complètement assainis et guéris, aucun acarien n'est mis en évidence sur les lésions d'origine et aucune lésion secondaire n'est observée. Le dernier mouton présente cependant une population parasitaire de 14 adultes femelles de *P. ovis*. Les conduits auditifs de tous les animaux après examen post mortem au jour 45 ne présentent aucun psoropte. La doramectine à la dose de 200 µg/kg a ainsi fait preuve d'une efficacité de 93,3 % dans la lutte contre la gale psoroptique, alors qu'elle est de 90 % après 10 jours pour une seule injection d'ivermectine contre une souche moins pathogène d'acarien.

Au cours d'une seconde expérience menée par la même équipe, des doses plus élevées de doramectine ont été utilisées. Deux groupes de 15 animaux infestés ont été respectivement traités avec une injection sous-cutanée de doramectine aux doses de 300 et 400 µg/kg. Aucune réaction secondaire n'est observée au site d'injection à la suite de ces traitements. Aucun parasite n'est isolé d'aucun animal après 7 jours et aucun n'est par la suite observé durant les 42 jours de l'essai, la colonisation des conduits auditifs étant également restée nulle. Les animaux traités sont en excellente condition, avec une repousse de laine dense même sur les animaux les plus sévèrement atteints. Cette seconde étude confirme donc que la doramectine, en injection unique sous-cutanée, fait preuve d'une efficacité de 100 % à la dose de 300 µg/kg.

Une série d'études en laboratoires menée par ailleurs en Argentine et en Uruguay (données laboratoire Pfizer) a également tenté d'évaluer l'efficacité d'une injection unique de doramectine contre des infestations expérimentales (selon le même modèle) par une souche virulente de *P. ovis*, aux doses de 200 et 300 µg/kg. Durant 6 semaines chaque animal soumis

à l'étude a été examiné régulièrement, chaque semaine, afin de contrôler la progression ou la régression de l'infestation parasitaire et des lésions. Ces deux essais ont ainsi mis en évidence une efficacité de 100 % pour les deux doses.

Les lignes de conduite du CVMP (Committee for Veterinary Medical Products) pour l'évaluation des ectoparasitiques reconnaît qu'une réduction supérieure de 90 % du nombre de parasites est exigée pour réaliser une demande d'AMM concernant la gale psoroptique. Le profil d'efficacité global contre la gale psoroptique ovine est ainsi bien supérieur à 90 % dans toutes les études expérimentales réalisées (100 % dans la plupart des essais cliniques, mais légèrement inférieur dans certains cas sévères et pour des souches de *P. ovis* très virulentes). Alors que les connaissances de l'épidémiologie de la maladie nous indiquent bien que des populations très restreintes de parasites maintenues sur un animal peuvent assurer la pérennité de la maladie dans un troupeau, ce pourcentage semble cependant insuffisant pour assurer l'éradication du psoropte dans certains cas sévères, l'éradication de la maladie exigeant une réduction de 100 % de la population parasitaire. Ce pourcentage atteint autorise donc, au travers de l'AMM, la mention d'une injection *unique* dans un programme de lutte contre la gale psoroptique, mais il pourra sembler plus prudent, dans certaines conditions de terrain (souvent moins bien maîtrisées quant au contact entre les animaux et avec un milieu encore infesté) de réaliser deux injections successives à 8 jours d'intervalle (comme nous l'aborderons dans la partie 3).

### 2.1.2 Evaluation de l'efficacité d'une injection de doramectine au cours d'études de terrain (Données Laboratoire Pfizer, McKenzie, 1997)

Les résultats des essais expérimentaux nous ont indiqué que, excepté dans le cas d'une infestation exceptionnellement sévère, une injection de doramectine à la dose de 200 µg/kg était un traitement de routine efficace de la gale psoroptique. Face aux pertes considérables occasionnées à l'industrie ovine par cette maladie hautement contagieuse, plusieurs pays ont instauré des programmes d'éradication systématiques après déclaration obligatoire des cas constatés aux organismes gouvernementaux. Ces efforts collectifs, au travers du respect strict des protocoles de traitement et des mesures de quarantaine mises en place, ont permis l'éradication de la gale psoroptique en Australie notamment. Au cours de ces programmes un certain nombre de produits a pu être testé et approuvé dans les troupeaux traités avec succès. La doramectine (formulation injectable) a pu de cette façon être évaluée selon les conditions de terrain, face à des épisodes réels de gale, pour une dose unique de 200 µg/kg, une dose de 300 µg/kg et enfin deux doses successives de 200 µg/kg à 7 jours d'intervalle. 15 essais ont pu ainsi être menés dans 6 pays : Argentine, France, Maroc, Afrique du Sud, Uruguay et Royaume Uni. Tous les animaux traités ont été sélectionnés dans des troupeaux atteints de gale psoroptique confirmée puis répartis selon l'étendue de leurs lésions et la taille de la population parasitaire dans certains cas. Selon ces données, les infestations sont qualifiées de modérées, moyennes ou sévères dans chacun des sites d'étude. Après administration du traitement, les moutons sont maintenus isolés de tout autre animal et examinés à intervalles réguliers tout au long de la période d'essai (recherche des parasites vivants). L'efficacité du traitement est là aussi exprimée selon la proportion d'animaux traités assainis (absence d'acarien vivant) au dernier jour d'observation. L'ensemble des résultats est présenté dans les tableaux 7, 8 et 9. Dans toutes les études, on relève une efficacité de 100 % de la doramectine pour une injection à la dose de 200 µg/kg, dans le traitement d'infestations de gale modérées à sévères. A la dose de 300 µg/kg, une seule étude ne met pas en évidence une efficacité de 100 % : un animal, parmi le groupe de 47 traités, présente en effet des parasites vivants le dernier

jour de la période d'observation. Alors que les conditions de quarantaine au pâturage sur ce site étaient peu rigoureuses, il est probable que cet animal ait été réinfecté d'une source extérieure (autres moutons potentiellement atteints). Le protocole de deux doses de 200 µg/kg a été par ailleurs parfaitement efficace sur l'ensemble des infestations et dans toutes les études.

Cette série d'études a donc permis de mettre à nouveau en évidence l'efficacité de la doramectine dans le traitement de la gale psoroptique, pour les trois programmes de traitements proposés, les animaux devant subir une période de quarantaine adéquate après l'administration du produit.

M. H. Jemli et N.B. Chakroun (1999) ont également évalué la doramectine dans le traitement d'un épisode de gale psoroptique en Tunisie, auprès de 30 ovins cliniquement galeux et infestés naturellement (infestations modérées). Un groupe de 15 animaux a reçu une injection de doramectine en intramusculaire à la dose de 200 µg/kg. Ce traitement a présenté une efficacité de 100 % contre la gale à partir du 28<sup>ème</sup> jour. Les moutons ont été estimés guéris cliniquement à partir de la deuxième semaine (repousse de la laine et disparition du prurit). L'activité remarquable de la doramectine contre les parasites externes mais également internes a permis aux animaux traités de valoriser au maximum l'aliment ingéré : des différences significatives de poids et de GMQ sont en effet par ailleurs enregistrées.

*L'efficacité de la doramectine dans le traitement de la gale psoroptique ovine a donc déjà été mise en évidence au cours de nombreux essais et a fait ses preuves à plusieurs reprises sur le terrain, une seule administration semblant être suffisante pour lutter contre une infestation à P. ovis. Cette efficacité n'est cependant qu'une condition partielle d'élimination de la maladie. Les conditions de réussite totale d'un programme de lutte exigent également des qualités d'efficacité protectrice, qui détermineront les exigences en terme de mesures sanitaires à associer au traitement médical.*

**Tableau 7 : Efficacité de deux administrations de doramectine à la dose de 200 µg/kg, à 7 jours d'intervalle chez le mouton (d'après McKenzie, 1997)**

| Administration double à la dose de 200 µg/kg |                           |                       |                          |                                   |                |
|----------------------------------------------|---------------------------|-----------------------|--------------------------|-----------------------------------|----------------|
| Localisation de l'étude                      | Sévérité de l'infestation | Voie d'administration | Nombre d'animaux traités | Durée de la période d'observation | % d'efficacité |
| Argentine                                    | Modérée                   | IM                    | 25                       | 42 j                              | 100            |
| Argentine                                    | Sévère                    | IM                    | 30                       | 42 j                              | 100            |
| RU                                           | Sévère                    | IM                    | 35                       | 70 j                              | 100            |
| RU                                           | Moyenne                   | IM                    | 37                       | 82 j                              | 100            |

**Tableau 8 : Efficacité d'une administration de doramectine à la dose de 200 µg/kg chez le mouton (d'après McKenzie, 1997).**

| Administration unique à la dose de 200 µg/kg |                           |                       |                          |                                   |                |
|----------------------------------------------|---------------------------|-----------------------|--------------------------|-----------------------------------|----------------|
| Localisation de l'étude                      | Sévérité de l'infestation | Voie d'administration | Nombre d'animaux traités | Durée de la période d'observation | % d'efficacité |
| Argentine                                    | Modérée                   | IM                    | 15                       | 35 j                              | 100            |
| Uruguay                                      | Moyenne                   | IM                    | 15                       | 61 j                              | 100            |
| France                                       | Moyenne                   | IM                    | 22                       | 63 j                              | 100            |
| Maroc                                        | Moyenne                   | IM                    | 12                       | 21 j                              | 100            |
| Afrique du Sud                               | Sévère                    | SC                    | 25                       | 42 j                              | 100            |
| Afrique du Sud                               | Modérée                   | SC                    | 23                       | 48 j                              | 100            |

**Tableau 9 : Efficacité d'une administration de doramectine à la dose de 300 µg/kg chez le mouton (d'après McKenzie, 1997).**

| Administration unique à la dose de 300 µg/kg |                           |                       |                          |                                   |                |
|----------------------------------------------|---------------------------|-----------------------|--------------------------|-----------------------------------|----------------|
| Localisation de l'étude                      | Sévérité de l'infestation | Voie d'administration | Nombre d'animaux traités | Durée de la période d'observation | % d'efficacité |
| Argentine                                    | Modérée                   | IM                    | 15                       | 35 j                              | 100            |
| Uruguay                                      | Moyenne                   | IM                    | 15                       | 61 j                              | 100            |
| RU                                           | Moyenne                   | IM                    | 53                       | 70 j                              | 100            |
| RU                                           | Modérée                   | SC                    | 32                       | 70 j                              | 100            |
| RU                                           | Sévère                    | SC                    | 47                       | 69 j                              | 97,7           |
| Afrique du Sud                               | Moyenne                   | SC                    | 26                       | 42 j                              | 100            |
| Afrique du Sud                               | Modérée                   | SC                    | 20                       | 56 j                              | 100            |

## 2.2 Activité persistante de la doramectine contre les psoroptes : durée de la période de protection contre *P. ovis*

### 2.2.1 Evaluation de l'activité protectrice de la doramectine

Après avoir exploré et évalué l'efficacité de la doramectine contre l'acarien *P. ovis*, il convient par ailleurs d'estimer la durée de son efficacité protectrice contre le parasite, puisque c'est la rémanence du produit dans l'organisme traité qui va permettre, après l'éradication de la population adulte primitive, d'éliminer les acariens éclos fraîchement après le repas de doramectine des adultes et d'éviter les nouvelles infestations à partir de l'environnement: en effet, le cycle de vie complet de ces acariens étant de 12 jours dans des conditions optimales et les psoroptes pouvant survivre et rester infestant de 12 à 15 jours en dehors de leur hôte (les acariens survivant au-delà de 16 jours ne pouvant plus infecter un nouvel hôte), les animaux doivent pouvoir bénéficier d'une protection suffisamment longue pour que l'antiparasitaire puisse tout d'abord atteindre tous les stades, puis éviter les nouvelles colonisations à partir du milieu contaminé, jusqu'à ce que l'environnement soit considéré comme « assaini ».

L'expérience de l'utilisation de la doramectine contre des épizooties de gale nous permet d'ores et déjà de dire qu'une seule administration est suffisante pour tuer les parasites présents aussi bien que ceux issus de l'éclosion des œufs de la population initiale, dans des mesures de quarantaine réelles (M.E. McKenzie, 2000).

Dans l'étude de Eddi *et al.* (1999), 5 groupes de 6 animaux, d'origine commune et n'ayant subi aucun traitement parasitaire au cours des deux mois précédents, sont soumis à un traitement à base de doramectine sous la forme d'une injection par voie intramusculaire d'une dose de 200 µg/kg. Ils reçoivent respectivement cette administration 14, 9, 7, 5 et 3 jours avant leur infestation expérimentale par une population de *P. ovis*. Au jour 14 après l'infestation, aucun parasite n'est mis en évidence sur chacun des animaux traités à la doramectine, contrairement au groupe d'animaux témoins, qui présentent de nombreux psoroptes vivants. Cette différence est tout à fait significative. Aucun effet secondaire défavorable et dû au traitement n'est constaté. Cette étude nous permet de conclure que l'efficacité persistante d'une injection unique de doramectine prévient une infestation de *P. ovis* pendant une période de 14 jours.

Quatre autres études (Données laboratoire Pfizer) ont par ailleurs évalué l'efficacité protectrice de l'injection d'une dose unique de doramectine de 200 ou 300 µg/kg contre une infestation induite de *P. ovis*, en comparaison de traitements de contrôle « placebos », au cours de protocoles sensiblement différents. Les groupes d'animaux testés reçoivent un traitement injectable de doramectine à la dose de 200 ou 300 µg/kg selon les essais au premier jour de la période d'observation. Les différents groupes de mouton, constitués au sein de chaque étude, sont par la suite mis en contact avec une population d'acariens, le nombre de jours séparant le traitement et l'exposition parasitaire augmentant au fil des groupes : ainsi, selon les études, les animaux sont infestés en différents sites prédéterminés (épaules, ligne du dos, membres...) les jours 3, 5, 7, 9, 10, 14, 19 ou 21 jours après le protocole de traitement. Les animaux sont enfin consciencieusement examinés tout au long des cinq semaines qui suivent l'infestation expérimentale, alors caractérisée par les signes comportementaux, les lésions et les populations de parasites vivants observées, au niveau des sites d'infestation et à la surface du corps. Tous les animaux témoins au cours de ces études ont présenté des infestations plus ou moins sévères par des populations de *P. ovis* (observation de parasites vivants, lésions croûteuses caractéristiques...) durant toute la période d'observation. En ce qui concerne les traitements à base de doramectine, l'ensemble des résultats a pu montrer qu'une seule dose de doramectine de 200 µg/kg évitait toute infestation de gale psoroptique pendant

un minimum de 14 jours. Dans les trois études évaluant l'efficacité de la dose de 300 µg/kg, les données mettent en évidence une période de protection légèrement plus longue : selon les essais, des périodes de protection jusqu'à 19 et 21 jours après l'administration du traitement ont pu être observées, les animaux infestés 19 et 21 jours après l'injection de doramectine ne développant aucune lésion ou tout autre signe de gale, alors que les témoins étaient par ailleurs évidemment tous positifs. Ainsi, ces résultats mettent-ils en évidence une efficacité protectrice de 14 à 21 jours pour une injection unique d'une dose de 200 à 300 µg/kg.

### 2.2.2 Comparaison de la rémanence et de l'activité protectrice de la doramectine avec les autres lactones macrocycliques

O'Brien *et al.* (2001) ont évalué l'activité protectrice de divers endectocides injectables contre des infestations de *P. ovis*. En considérant que dans des conditions naturelles dans les îles britanniques, les psoroptes peuvent survivre en vie libre de 12 à 15 jours et qu'une infestation peut être initiée par seulement une femelle ovigère, il est essentiel que les animaux infestés et recevant un traitement non persistant soit consécutivement déplacés et maintenus dans une zone saine afin d'éviter toute ré-infestation, ou que le traitement administré présente une rémanence protectrice pendant toute la durée de cette phase critique (au moins 15 jours). Alors que la moxidectine est connue aux RU pour avoir une activité persistante d'au moins 28 jours à la suite d'une seule injection, aucune prétention de ce genre n'est faite pour des préparations de doramectine et d'ivermectine. Peu d'études comparatives ayant été publiées sur la persistance relative de ces trois endectocides actuellement sur le marché, cette étude a permis d'évaluer la période de protection assurée par l'ivermectine (Ivomec®, Merial), la doramectine (Dectomax®, Pfizer) et la moxidectine (Cydectine®, Fort Dodge).

Au jour 0, 35 des 41 moutons sélectionnés pour l'étude reçoivent une injection d'un des trois endectocides selon les voies et doses d'administration recommandées : 200 µg/kg d'ivermectine en SC, 300 µg/kg de doramectine en IM, 200 µg/kg de moxidectine en SC. Les groupes d'animaux sont logés dans des parcs séparés après administration du traitement. A des temps variables après l'injection, des petits groupes d'animaux de chaque lot de traitement sont mis en contact avec une souche moyennement virulente de *P. ovis* (mise en place sur chaque animal d'une population de femelles ovigères et logement en milieu confiné avec des animaux préalablement infestés). Durant une période d'environ 6 mois les moutons sont observés et examinés attentivement à l'apparition de tout signe de gale.

Les animaux traités à l'ivermectine 17 jours avant l'infestation présentent une infestation clinique de gale psoroptique. Ceux traités à la doramectine et infestés à J17 présentent également des signes cliniques mais plus tardifs. En revanche, tous les animaux traités à la moxidectine restent sains, même lorsque l'infestation a été induite 29 jours après l'administration. Les résultats de cette étude confirment les précédents montrant que la moxidectine présente une activité persistante durant au moins 28 jours. En revanche, ivermectine et doramectine ne semblent pas fournir une protection suffisante contre les ré-infestations durant la période de 15 jours durant laquelle *P. ovis* peut survivre en dehors de son hôte. L'activité protectrice de la doramectine peut cependant sembler partielle, suffisante pour prévenir dans certains cas, et pour retarder le développement de la maladie dans d'autres.

En conclusion de cette étude, on retiendra que, dans une situation où la gale est présente, les animaux recevant une injection de moxidectine peuvent être en toute sécurité réintroduits en zone souillée, alors que ceux traités à la doramectine ou à l'ivermectine devront être déplacés en milieu assaini afin d'éviter leur ré-infestation par l'environnement.

*La doramectine a donc largement fait ses preuves en terme d'efficacité contre P. ovis, aussi bien dans les espèces ovine que bovine, et peut donc entrer dans un programme de lutte contre la gale psoroptique ovine sur le terrain.*

*Cependant, l'association de mesures sanitaires strictes et rigoureuses à la réalisation des administrations de doramectine dans un plan de lutte reste indispensable à la bonne marche du traitement, la durée de protection assurée par une injection de doramectine pouvant être, selon les conditions climatiques, tout juste suffisante pour garantir la protection contre les ré infestations par les parasites dont la survie libre peut excéder 14 jours.*

*Dans les cas où les conditions sanitaires ne pourront être parfaitement maîtrisées, il conviendra d'adapter le protocole de traitement afin que la période critique soit couverte par l'activité protectrice.*

### 3 UTILISATION RAISONNEE DE LA DORAMECTINE DANS LE TRAITEMENT DE LA GALE PSOROPTIQUE (F. Personne, 2000)

Alors que nous avons pu apprécier, au fil des paragraphes précédents, toute l'efficacité de la doramectine contre les psoroptes, il convient d'en faire un usage raisonné dans un programme de lutte sur le terrain, un simple manque de rigueur dans la mise en œuvre du traitement pouvant être à l'origine d'échecs cuisants. Un aspect important de la lutte contre la gale reste ainsi la gestion du troupeau affecté : les particularités de la conduite d'élevage selon les éleveurs devront être associées à des mesures sanitaires strictes et adaptées.

Nous proposons donc dans cette dernière partie de récapituler un certain nombre d'étapes et de points essentiels à la bonne marche d'un traitement contre la gale psoroptique à base de doramectine.

#### 3.1 Confirmer le diagnostic de gale psoroptique

Alors que les symptômes observés (prurit, lésions associées caractéristiques...) peuvent être fortement évocateurs pour le clinicien, il semble recommandé de réaliser une confirmation du diagnostic par examen microscopique de raclages cutanés (réalisés sur un échantillon d'animaux du troupeau). Le diagnostic de certitude sera ainsi plus parlant pour l'éleveur, qui se trouvera devant l'évidence. Il est alors plus facile de faire admettre la nécessité d'un traitement, devant une maladie souvent négligée et aux répercussions économiques sous estimées. La visualisation de l'agent responsable facilite le dialogue et fournit une motivation supplémentaire à l'éleveur.

#### 3.2 Traiter tous les animaux du troupeau

Il est essentiel de traiter tous les animaux du troupeau sans exception le même jour, ainsi que tous les animaux pouvant être en contact avec les lots atteints (animaux fréquentant les mêmes pâtures par exemple). Un seul animal échappant au traitement peut en effet être une source de ré-infestation pour les autres et assurer la pérennité de la maladie dans le

troupeau. Même sans signe clinique de gale, un mouton peut héberger une population d'acariens.

### 3.3 Peser les animaux

Il s'agit également de déterminer la quantité nécessaire de doramectine à utiliser, les lots pouvant être très hétérogènes et les races pouvant présenter des caractéristiques morphologiques et ainsi des poids très différents. Dans chaque élevage, quelques animaux de différentes catégories sont donc pesés et les doses sont adaptées au poids le plus élevé relevé pour chaque catégorie d'animaux. Pour une posologie de 0,2 mg/kg de poids vif (200 µg/kg), soit 1 mL pour 50 kg, les quantités nécessaires

### 3.7 Réaliser des contrôles après traitement

Un contrôle associant examen clinique et examen du produit de raclages cutanés réalisé sur plusieurs animaux peut être envisagé quelquefois.

- *En traitement préventif systématique pour des animaux nouvellement introduits dans un troupeau et de statut sanitaire inconnu, en association avec une quarantaine*
- *Dans le cadre d'une prophylaxie obligatoire, les mesures d'un plan de lutte exigeant des traitements systématiques de tous les troupeaux sur une période restreinte à quelques semaines chaque année, mais aussi avant tous les rassemblements d'animaux (transhumance par exemple) puis le retour en bergerie.*

## CONCLUSION

La gale psoroptique du mouton est donc une parasitose d'importance majeure. Grave et très contagieuse, elle concerne et préoccupe la majorité des pays d'élevage ovine dans le monde, pénalisant de façon coûteuse chaque année toute la filière. Malgré l'introduction des traitements systémiques injectables au début des années 80, le contrôle de cette maladie reste le plus souvent basé sur des traitements antiparasitaires externes laborieux à mettre en œuvre pour les éleveurs (baignade, douche...) et dont le coût les réserve encore trop souvent à un usage communautaire ou pour de grands effectifs. Cette perspective les dissuade souvent d'intervenir, malgré les pertes considérables engendrées et d'ailleurs trop souvent sous-estimées. La doramectine, molécule de la famille des avermectines mise au point en 1991 et disponible sur le marché français depuis 1995, offre des possibilités de traitement qui répondent à tous les objectifs exigés d'efficacité, d'effet prolongé, mais aussi de polyvalence et de facilité d'utilisation. Toutes les observations réalisées ont pu en effet mettre en évidence une efficacité qui avoisine les 100 % contre des infestations de *P. ovis* pour une administration unique d'une dose de 200 µg/kg de poids vif. L'activité rémanente de cette avermectine assure par ailleurs une protection de l'animal traité contre les nouvelles infestations durant 14 jours. La bioéquivalence des formulations sous-cutanée et intramusculaire en font sa principale originalité. Une seule injection mal réalisée suffit en effet à l'échec de tout un traitement et peut être responsable du maintien de la maladie dans un troupeau. La voie intramusculaire sera ainsi plus fiable et sûre, une garantie de la réussite de l'application du produit, face à des injections sous-cutanées beaucoup plus aléatoires. Très commode à administrer, la doramectine peut donc être utilisée aussi bien dans une perspective curative que préventive de cette parasitose et constitue ainsi une alternative très prometteuse aux substances classiques en attendant le développement de techniques vaccinales dans la lutte contre la gale.

En plus d'avoir fait ses preuves dans le traitement de la gale psoroptique ovine, cet endectocide est efficace contre un large spectre de nématodes digestifs et pulmonaires. En effet, alors que le polyparasitisme est souvent de règle dans les élevages ovins, la gale s'associe souvent aux helminthoses digestives et pulmonaires pour altérer la santé des animaux et diminuer de façon catastrophique leur production. C'est donc là aussi que réside l'intérêt de l'utilisation d'une telle molécule, à effet antiparasitaire polyvalent et prolongé. Elle entrera facilement dans un programme de prévention ou de lutte contre l'ensemble de ces parasitoses sur le terrain, en toute saison et avec une grande facilité d'application.

La gale psoroptique reste un problème COLLECTIF, d'actualité mondiale ; il est donc essentiel de ne plus négliger cette parasitose et crucial que l'ensemble des acteurs de la filière ovine s'associent pour faire face à ce fléau et l'éradiquer.

## BIBLIOGRAPHIE

- APPLEYARD B., BAILIE H. (1991), Parasitic skin diseases of sheep (19), Mites, *In* : BODEN E., *Sheep and Goat practice 1*, London: Bailliere Tindal, 215-219.
- ATTA A.H., ABO-SHIHADA M.N. (2000), Comparative pharmacokinetics of doramectin and ivermectine in sheep, *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, **23**, 49-52.
- AUTEF P., REHBY L. (1998), Document guide pour la mise en oeuvre dans les régions d'un plan de maîtrise de la gale psoroptique des ovins, *Bulletin des GTV*, **3**, **179**, 41-45.
- BATES P. (2000a), Differences between primary and secondary infestations with the sheep scab mite, *Psoroptes ovis*, *Veterinary Record*, **146**, 528-529.
- BATES P. (2000b), Sheep scab (Diseases of skin, wool and eyes), *In* : MARTIN W.B., AIKTEN I.D. Editors, *Diseases of sheep*, Third Edition, Ed. Moredun, 281-286.
- BATES P.G., GROVES B.A., COURTNEY S.A., COLES G.C. (1995), Control of sheep scab (*Psoroptes ovis*) on artificially infested sheep with a single injection of doramectin, *Veterinary Record*, **137**, 491-492.
- BATES P.G., GROVES B.A. (1991), Failure of a single treatment with ivermectine to control sheep scab on artificially infested sheep, *Veterinary Record*, **128**, 250-253.
- BATES P.G. (1999), Inter and intra-specific variation within the genus *Psoroptes* (Acari: Psoroptidae), *Veterinary Parasitology*, **83**, 201-217.
- BERRIATUE E., FRENCH N.P., WALL R., SMITH K.E., MORGAN K.L. (1999), Within flock transmission of sheep scab in naïve sheep housed with single infested sheep, *Veterinary Parasitology*, **83**, 277-289.
- BEUGNET F., GEVREY J., KERBOEUF D. (1997), Les endectocides, mode d'action et d'utilisation, *Le Point Vétérinaire*, **28**, 133-137.
- BOURDEAU P. (1997), La lutte contre les agents de gales et les tiques des ruminants, *Le Point Vétérinaire*, **28** volume spécial Parasitologie des Ruminants, 155-166.
- BRARD C., GIRARD J-C., REHBY L. (1994), Les maladies parasitaires externes du mouton, *Bulletin des GTV*, **3**, 213-219.
- BRUGERE-PICOUX J. (1994), Maladies de la peau et de la laine, *In* : *Maladies des moutons*, Paris : Editions France Agricole, 221-231.
- CARLES C. (2001), *La doramectine et son utilisation contre les strongles chez les bovins*, Thèse de médecine vétérinaire, Toulouse.

CLYMER B.C., JANES T.H., McKENZIE M.E. (1997), Evaluation of the therapeutic and protective efficacy of doramectin against psoroptic scabies in cattle, *Veterinary Parasitology*, **72**, 79-89.

COLES G.C. (1995), Controlling sheep scab, *The Veterinary Record*, Nov **18**, 547-548.

COLES G.C. (1999), STAFFORD K.A., The in vitro response of sheep scab mite to pyr  thrino   insecticides, *Veterinary Parasitology*, **83**, 327-330.

CORKE M.J., BROOM D.M. (1999), The behaviour of sheep with sheep scab, *Psoroptes ovis* infestation, *Veterinary Parasitology*, **83**, 291-300.

DMV 2003, Dictionnaire des M  dicaments V  t  rinaires et des Produits de Santé Animale, diagnostic, di  t  tique, hygiène, petit matériel, Maison Alfort : Editions du Point Vétérinaire.

EDDI C.S., CARACOSTANTOGOLO J., MOLTEDO H., DEROSIER C., CUTULLE C., SCHAPIRO J. (1999), Persistent efficacy of doramectin against *Psoroptes ovis* infestations in sheep, In : *Proceeding of the 17<sup>th</sup> International Conference of the World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology*, 15-19 August.

EMA (1997), The European Agency for the Evaluation of Medical Products- Committee for Veterinary Medical Products: doramectine, summary report 1 and 3, London (England), February 1997.

EUZEBY J.P. (2000), Dictionnaire de bact  riologie vétérinaire, Dermatophilus, mise    jour le 26 mai 2000, <http://www.bacterio.cict.fr/bacdico/dd/dermatophilus.html>, (consult   le 10 Décembre 2003).

FORBES A.B., PITT S.R., BAGGOTT D.G., REHBEIN S., BARTH D., BRIDI A.A., CARVALHO L.A., O'BRIEN D.J. (1999), A review of the use of a controlled-release formulation of ivermectine in the treatment and prophylaxis of *Psoroptes ovis* infestations in sheep, *Veterinary Parasitology*, **83**, 319-329.

FRANC M. (1988), Le traitement des ectoparasites du mouton, *Revue de Médecine Vétérinaire*, **139**, 1, 13-20.

GANIERE J.P (2000), Tremblante du mouton et de la chèvre, In : *Maladies des animaux réputées contagieuses ou    déclaration obligatoire*, Polycopié de cours de Maladies réputées contagieuses,   dit   par M  rial, Septembre 2000, 3-9.

GEVREY J. (1988), Résistance aux insecticides et acaricides, *Revue de Médecine Vétérinaire*, **139**, 27-33.

GOTTSHALL D.W. (1997), A comparison of the pharmacokinetics and tissue residues of doramectin after intravenous, subcutaneous, and intramuscular administration to sheep, *Proceeding of Pfizer symposium, 16<sup>th</sup> International Conference of the World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology*, Sun City in South Africa, 13 August 1997, 9-19.

GOUDIE A.C., EVANS N.A., GRATION K.A.F., BISHOP B.F., GIBSON S.P., HOLDOM K.S., KAYE B., WICKS S.R., LEWIS D., WEATHERLEY A.J., BRUCE C.I., HERBERT

- A., SEYMOUR D.J. (1993), Doramectin, a potent novel endectocide, *Veterinary Parasitology*, **49**, 5-15.
- GOURREAU J-M., CHERMETTE R. (1997), Conduite à tenir devant une suspicion d'ectoparasitose : éléments du diagnostic différentiel, *Le Point Vétérinaire*, **28** volume spécial Parasitologie des Ruminants, 101-105.
- GROGONO-THOMAS R., JAYAWARDENA K.G.I., HELLER-HAUPT A., VARMA M.G.R., WOODLAND R.M. (1999), Immunoblot technique for early diagnosis of sheep scab, *Veterinary Record*, **145**, 254-256.
- IMPERIALE F.A., MOTTIER L., SALLOVITZ J.M., LIFSCHITZ A.L., LANUSSE C.E. (2003), Disposition of doramectin milk residues in lactating dairy sheep, *J. Agric. Food. Chem.*, **52** (10), 3185-3190.
- JEMLI M.H., CHAKROUN N.B. (1999), Essai de la doramectine dans le traitement de la gale psoroptique et des strongyloses digestives et pulmonaires du mouton en Tunisie, *Revue de Médecine Vétérinaire*, **150**, 10, 819-926.
- KAUFMANN J. (1996), Parasites of sheep and goat, Stage on the body surface, Arthropods – Mites, *Psoroptes ovis*, In: *Parasitic Infections of Domestic Animals, a Diagnostic Manual*, Basel: Birkhauser verlag, 191-192.
- KETTLE D.S. (1995), Insects and acarines of medical and veterinary importance (Part II), Acari, Astigmata and Oribatidae (20), In: *Medical Veterinary Entomology*, Second edition, Wallingford: Cab International, 383-398.
- LAGUERRE C. (2002), *La gale psoroptique du mouton : essai de traitement par balnéation dans une solution à 50 ppm de deltaméthrine (Butox 50®)*, Thèse de médecine vétérinaire, Toulouse.
- LANUSSE C., LIFSCHITZ A., VIRKEL G., ALVAREZ L., SANCHEZ S., SUTRA J.F., GALTIER P., ALVINERIE M. (1997), Comparative plasma disposition kinetics of ivermectin, moxidectin and doramectin in cattle, *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, **20**, 91-99.
- LEE A.J., ISAAC R.E., COATES D. (1999), Construction of a cDNA expression library for the sheep scab mite *Psoroptes ovis*, *Veterinary Parasitology*, **83**, 241-252.
- LEVASSEUR G. (1993), Les acariens parasites des ruminants – les agents des gales et des tiques, *Bulletin des GTV*, **5**, 9-22.
- LEWIS C. (1997), Update on sheep scab, *In Practice*, Nov/Dec 1997, 558-564.
- LIFSCHITZ A., VIRKEL G., SALLOVITZ J., SUTRA J.F., GALTIER P., ALVINERIE M., LANUSSE C. (2000), Comparative distribution of ivermectine and doramectin to parasite location tissues in cattle, *Veterinary Parasitology*, **87**, 327-338.

LOGAN N.B., WEATHERLEY A.J., PHILLIPS F.E., WILKINS C.P., SHANKS D.J. (1993), Spectrum of activity of doramectine against cattle mites and lice, *Veterinary Parasitology*, **49**, 67-73.

LOSSON B. (2002a), Le parasitisme externe des petits ruminants, *Le Point Vétérinaire*, Volume spécial Pathologie Ovine et Caprine, 124-129.

LOSSON B. (2002b), Les gales du mouton et de la chèvre, *Le Point Vétérinaire*, Volume spécial Pathologie Ovine et Caprine, 130-134.

LOSSON B. (1997), Identification et biologie : Acariens, *Le Point Vétérinaire*, **28** volume spécial Parasitologie des Ruminants, 27-28.

MAGE C. (1998), Les maladies parasitaires externes – La Gale, *In : Parasites des moutons, Prévention, Diagnostic, Traitement*, Paris : Editions France Agricole, 69-72.

MARTIN R.J., ROBERTSON A.P., WOLSTENHOLME A.J. (2002), Mode of Action of the Macrocylic Lactones, *In : VERCUYSSSE J., REW R.S., Macrocylic Lactones in Antiparasitic Therapy*, CABI publishing, 125-140.

McKENZIE M.E. (1997), Efficacy of doramectine against field outbreaks of *Psoroptes ovis* in sheep, *Proceeding of Pfizer symposium, 16<sup>th</sup> International Conference of the World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology*, Sun City in South Africa, 13 August 1997, 21-26.

MITES D. (1993), The skin and appendages (chapter 5), Arthropodes ectoparasites (XVI), *In: JUBB K.V.F, KENNEDY P.C., PALMER N., Pathology of domestics animals*, fourth edition, vol I, Orlando: Academic Press, 683-685.

NISBET A.J., BILLINSLEY P.F. (1999), Immunological control of scab mites: digestive enzymes as candidate compounds, *Veterinary Parasitology*, **83**, 231-239.

NOWAKOWSKI M.A., LYNCH M.J., SMITH D.G., LOGAN N.B., MOUZIN D.E., LUKASZEWICZ J., RYAN N.I., HUNTER R.P., JONES R.M. (1995), Pharmacokinetics and bioequivalence of parenterally administrated doramectine in cattle, *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, **18**, 290-298.

O'BRIEN D.J., BROWN D., PARKER L.D., McAULIFFE A., PIKE K., MURPHY T.M. (2001), Evaluation of the persistent activity of injectable endectocides against *Psoroptes ovis*, *Veterinary Record*, **149**, 522-523.

O'BRIEN D.J., GRAY J., O'REILLY P.F. (1993), Control of sheep scab by subcutaneous injection of ivermectin, *Irish Veterinary Journal*, **46**, 99-101.

O'BRIEN D.J., MORGAN J.P., LANE M.L., O'REILLY P.F., O'NEILL S.J. (1997), Treatment and prophylaxis of psoroptic mange of sheep by a 10% w/w dip formulation of high CIS-cypermethrin, *Veterinary Parasitology*, **69**, 125-131.

O'BRIEN D.J. (1999), Treatment of psoroptic mange with reference to epidemiology and history, *Veterinary Parasitology*, **83**, 177-185.

OCHS H., LONNEUX J-F., LOSSON B.J., DEPLAZES P. (2001), Diagnosis of psoroptic sheep scab with an improved enzyme-linked immunosorbent assay, *Veterinary Parasitology*, **96**, 233-242.

PANGUI, L.J. (1994) – Gale des animaux domestiques et méthodes de lutte, *Revue Scientifique Technique de l'Office International des Epizooties*, **13** (4), 1227-1947.

PARKER L.D., O'BRIEN D.J., BATES P.G. (1999), The use of moxidectine for the prevention and treatment of psoroptic mange (scab) in sheep, *Veterinary Parasitology*, **83**, 301-308.

PERSONNE F. (2000), Gale ovine, un nouveau concept de traitement, *La Semaine Vétérinaire*, Semaine du 30 septembre, **987**.

RADOSTITS O.M., BLOOD D.C, GAY C.C. (1994), Diseases caused by arthropod parasites (Chapter 27), Psoroptic mange (sheep-scab, body mange, ear mange), *In: Veterinary medicine, a textbook of the diseases of cattle, sheep, pigs, goats and horses*, Eight edition, London: Bailliere Tindal, 1306-1308.

REHBY L. (1994), Les maladies de la peau et de la laine, *Bulletin des GTV*, **3**, 197-211.

RHEBY L., PERSONNE F. (1998), Gale psoroptique des ovins – Seule la rigueur du traitement permet d'en venir à bout, *La Semaine Vétérinaire*, Semaine du 18 avril, **892**.

RICO A.G. (1988), Antiparasitaires externes et environnement, *Revue de Médecine Vétérinaire*, **139**, 35-38.

SANGWAN A.K., CHAUDHRI S.S., SANGWAN N., GUPTA R.P. (1995), Comparative efficacy of ivermectin, diazinon and malathion against sheep scab, *Indian Veterinary Journal*, **72**, 503-506.

SARGISON N. (1995), Differential diagnosis and treatment of sheep scab, *In Practice*, Jan 1995, 3-10.

SHOOP W.L., MROZIK H., FISHER M.H. (1995), Structure and activity of avermectins and milbemycins in animal health, *Veterinary Parasitology*, **59**, 139-156.

SMITH K.E., WALL R., BERRIATUE E., FRENCH N.P. (1999), The effects of temperature on the off-host survival of *Psoroptes ovis* and *Psoroptes cuniculi*, *Veterinary Parasitology*, **83**, 265-275.

SMITH K.E., WALL R., FRENCH N.P. (2000), The use of entomopathogenic fungi for the control of parasitic mites, *Psoroptes* spp, *Veterinary Parasitology*, **92**, 97-105.

SMITH W.D., VAN DEN BROEK A., HUNTLEY J., PETIT D., MACHELL J., MILLER H.R.P., BATES P., TAYLOR M. (2001), Approaches to vaccines for *Psoroptes ovis* (sheep scab), *Research in Veterinary Science*, **70**, 87-91.

TAYLOR S.M. (1999), Sheep scab – environmental considerations of treatment with doramectin, *Veterinary Parasitology*, **83**, 309-317.

TOUTAIN P.L., UPSON D.W., TERHUNE T.N., McKENZIE M.E. (1997), Comparative pharmacokinetics of doramectin and ivermectine in cattle, *Veterinary Parasitology*, **72**, 3-8.

TRAEDER V.W. (1994), Das pharmacologische Verhalten von Doramectin, einem neuen makrolytischen Laktonderivat aus der Gruppe der Avermectine, *Tierärztl. Umschau*, **49**, 465-469.

WALL R., SMITH K.E., BERRIATUE E., FRENCH N.P. (1999), Simulation analysis of the population dynamics of the mite, *Psoroptes ovis*, infesting sheep, *Veterinary Parasitology*, **83**, 253-264.

WICKS S.R., KAYE B., WEATHERLEY A.J., LEWIS D., DAVISON E., GIBSON S.P., SMITH D.G. (1993), Effects of formulation on the pharmacokinetics and efficacy of doramectin, *Veterinary Parasitology*, **49**, 17-26.

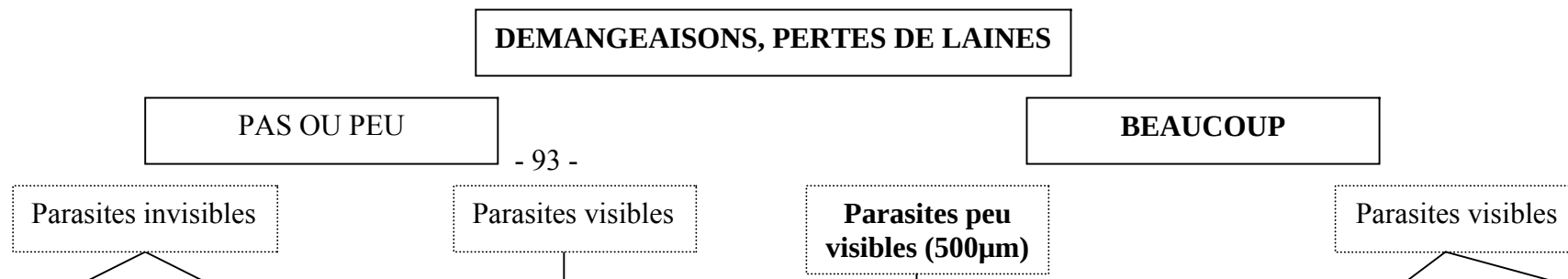
WILLIALS A.G., PARKER L.D. (1996), Control of sheep scab (*Psoroptes ovis*) by a single prophylactic injection of moxidectine, *Veterinary Record*, **139**, 598-599.

# **ANNEXES**



Nodules

ANNEXE I : diagnostic différentiel des principales parasitoses externes



|

ANNEXE II - Principaux antiparasitaires commercialisés en France et utilisables chez le mouton contre la gale psoroptique (disposant d'une AMM fin 2002). B = bain, D = douche, P = pulvérisation.

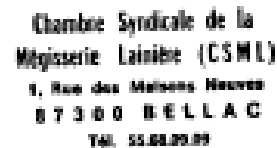
| Traitements par voie externe |                                                                           |                   |                        |                                                                                                                        |                                                           |                  |           |
|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-------------------|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|------------------|-----------|
| Famille Chimique             | Principe actif                                                            | Nom déposé        | Laboratoire            | Modalités d'application                                                                                                |                                                           | Délais d'attente |           |
|                              |                                                                           |                   |                        |                                                                                                                        |                                                           | Viande et abats  | Lait      |
| Organophosphorés             | Diazinon ou dimpylate                                                     | Diazadip®         | Schering-Plough        | B : 200 ppm (571 en recharge) soit 10 mL pour 8 L d'eau (1 pour 350 en recharge)<br>P : 250 ppm (10 mL pour 8 L d'eau) | 2 applications à 10-14 jours d'intervalle                 | 14 j             | 0         |
|                              |                                                                           | Dimpygal®         | Noé                    | B : 250 ppm (320 en recharge) soit 1L pour 400L d'eau<br>P : 555 ppm (1L pour 180)                                     | Si gale grave, 2 applications à 10-15 j d'intervalle      | 14 j             | 4 traites |
|                              | Phoxim                                                                    | Sébacil solution® | Bayer Pharma           | BPA : 500 ppm (1000 en recharge) soit 1L pour 1000 L d'eau                                                             | 1 application                                             | 28 j             | Int       |
|                              |                                                                           |                   |                        | BPA : 250 ppm                                                                                                          | 2 applications à 10-15 j d'intervalle                     |                  |           |
|                              | Propétamphos<br>(En l'absence de LMR, retiré du marché depuis début 2003) | Blotic®           | Noé                    | B : 200 ppm (recharge à 320) 1L pour 500L d'eau (1 pour 300 en recharge)                                               | 1 application                                             | 14 j             | 4 traites |
|                              |                                                                           |                   |                        | B : 320 ppm (533 en recharge) soit 1L pour 800L d'eau (1 pour 500 en recharge)                                         | 2 applications à 15 jours d'intervalle                    |                  |           |
|                              |                                                                           |                   |                        | (PA : 200 ppm soit 2,5 mL pour 2L d'eau)                                                                               |                                                           |                  |           |
| Pyréthri-noïdes              | Fenvalerate                                                               | Acadrex 60®       | Novartis Santé Animale | B : 150 ppm (192 en recharge) soit 1L pour 400 L d'eau<br>P : 204 ppm soit 34 mL pour 10 L d'eau                       | Si gale sévère, 2 applications à 10-15 jours d'intervalle | 3 j              | 0         |
|                              | Deltaméthrine                                                             | Butox50‰<br>®     | Intervet SA            | BP : 50 ppm (150 en recharge) soit 100 mL pour 100L d'eau                                                              | 2 applications à 10 jours d'intervalle                    | 0                | 0         |
| Formamidines                 | Amitraz                                                                   | Taktic®           | Intervet SA            | BP : 500 ppm (recharge à 906 ppm) soit 1L pour 250L d'eau et 2,5L pour 400 en recharge                                 | 1 application                                             | 14 j             | 2 traites |

| Traitement par voie parentérale |                |                                     |               |                                                                                    |                                                     |                          |      |
|---------------------------------|----------------|-------------------------------------|---------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------|------|
| Famille Chimique                | Principe actif | Nom déposé                          | Laboratoire   | Modalités d'application                                                            |                                                     | Délais d'attente         |      |
|                                 |                |                                     |               |                                                                                    |                                                     | Viande et abats          | Lait |
| Avermectines                    | Doramectine    | Dectomax injectable®                | Pfizer SA     | Injection sous-cutanée ou intramusculaire Unique                                   | Dose de 200 µg/kg de poids vif soit 1 mL pour 50 kg | 35 j en IM<br>56 j en SC | Int  |
|                                 | Ivermectine    | Ivomec ovin solution injectable®    | Merial SA     | Injection sous-cutanée stricte 2 administrations à 7 jours d'intervalle en curatif |                                                     | 28 j                     | Int  |
| Milbémécine                     | Moxidectine    | Cydectine solution injectable ovin® | Fort Dodge SA | Injection sous-cutanée 2 administrations à 10 jours d'intervalle                   |                                                     | 40 j                     | Int  |

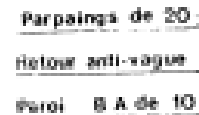
ANNEXE III – Tableau récapitulatif du programme technique de mise en œuvre du plan collectif de lutte contre la gale psoroptique ovine proposé par l’OFIVAL.

| Classement | Définition                                                                                              | Mesures préalables                                         | Traitements annuels                                                                                                                                                                                                     | Contraintes                                                                                                                            | Mesures sanitaires                                                                                                                 | Mesures de contrôle                                                                                                                                                                                                                         |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Statut I   | Elevage infesté de gale récente (moins d’un an)<br><br>Elevage infesté de gale chronique (plus d’un an) | Visite par :<br>- vétérinaire de l’élevage<br>- technicien | - 2 bains ou douches à 14 jours d’intervalle ou 2 injections d’endectocide à 8 jours d’intervalle, avec un produit possédant l’AMM gale psoroptique<br><br>- + 1 intervention thérapeutique supplémentaire dans l’année | Traitement à effectuer le plus rapidement possible après le diagnostic<br><br>A effectuer sous le contrôle du vétérinaire de l’élevage | Elimination des animaux incurables, « grands galeux »<br><br>Désinfection et désinsectisation des bâtiments et matériels d’élevage | Visite de contrôle obligatoire effectuée par le vétérinaire entre le 2 <sup>ème</sup> et le 3 <sup>ème</sup> mois suivant la dernière intervention<br><br>Observation de 20 à 30% des animaux, avec possibilité de prélèvement pour analyse |
| Statut II  | Elevage mitoyen d’un élevage en statut I                                                                |                                                            | - 1 bain ou douche contrôlé<br><br>- + 1 intervention thérapeutique non contrôlée                                                                                                                                       | Traitement à effectuer dans les 6 semaines suivant les élevages en statut 1                                                            | Désinfection et désinsectisation des bâtiments et matériels d’élevage                                                              | Visite aléatoire                                                                                                                                                                                                                            |
| Statut III | Elevage cliniquement indemne mais exposé géographiquement aux risques                                   |                                                            | - 1 bain ou douche ou intervention thérapeutique sous contrôle du vétérinaire<br><br>- pulvérisation autorisée pour les élevages à faible effectif                                                                      | Traitement à effectuer si possible fin été / début septembre                                                                           |                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                             |

**RECTILIGNE**



**COUPE AA**



## LÉGENDE

- 1 Parc d'attente
- 2 Système anti-recul
- 3 Couloir d'arrivée
- 4 Mise à l'eau
- 5 Emplacement animal attaché
- 6 Baignoire
- 7 Sortie escalier
- 8 Parc d'égouttage (2 à 3 brebis/m<sup>2</sup>)

**COUPE BB**

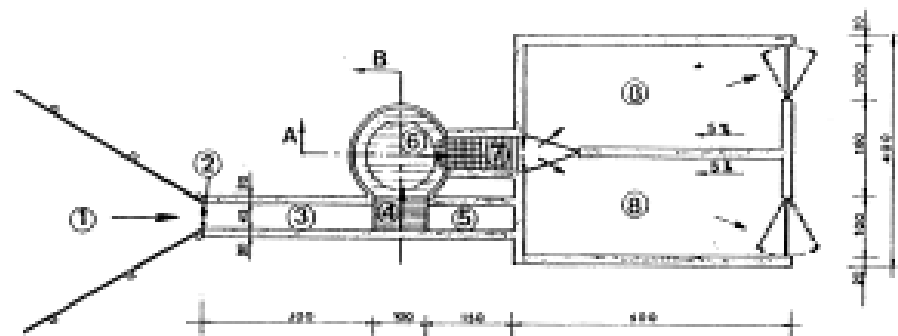


## BAIGNOIRE CIRCULAIRE FIXE

POUR OVINS

Chambre Syndicale de la  
Mégisterie Lainière (CSML)

1, Rue des Maisons, Neuves  
87300 BELLAC  
TEL. 03.54.09.09



— Vue de dessus —

**BAIGNOIRE  
CIRCULAIRE  
FIXE POUR OVINS**

Plans réalisés par :

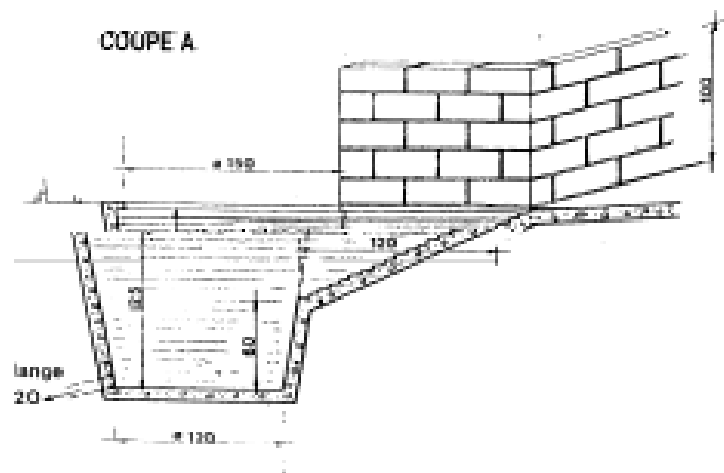
ITOVIC - G. BRICE

ENVY - M. FRANC

CSML - F. PERSONNE

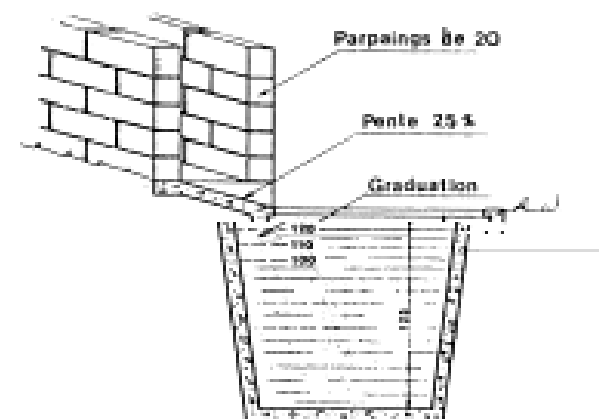
## COUPE B

**COUPE A**



## LÉGENDE

- 1 Parc d'attente
- ~~2~~ 2 Aire d'attente
- 3 Couloir d'arrivée
- 4 Mise à l'eau
- 5 Emplacement animal attaché
- 6 Baignoire
- 7 Sortie escalier
- 8 Parc d'égouttage (2 à 3 brebis/m<sup>2</sup>)



## ANNEXE V : Exemple de plan de baignoire circulaire