

DONNÉES PHARMACOLOGIQUES POUR UNE MEILLEURE UTILISATION DES MÉDICAMENTS ANTIPARASITAIRES CHEZ LA CHÈVRE



Centre de Ressources
et Documentation Caprine

Les infections par des nématodes gastro-intestinaux continuent à jouer un rôle économique significatif en élevage caprin en limitant la possibilité d'exprimer tout le potentiel de production. Le traitement chimique par les anthelminthiques (AH) est, et reste, la pierre angulaire du contrôle de ce parasitisme ; cependant, le nombre de ces médicaments est faible et leurs performances futures seront limitées entre autre par la résistance.

La plupart des AH n'ont pas d'AMM* en caprin ; néanmoins il faut constater qu'ils sont malgré tout utilisés. Il est dorénavant bien établi que la biotransformation des AH diffère selon que l'on a à faire aux bovins, aux ovins ou aux caprins. Chez les caprins, les molécules sont souvent mal absorbées, rapidement métabolisées et éliminées par le sang. Des différences significatives dans la dose et l'activité d'enzymes de biotransformation chez les animaux de ferme suggèrent que

l'extrapolation de données pharmacocinétiques d'une espèce à l'autre pourrait être trompeuse (Figure).

Ainsi, le traitement des chèvres depuis plusieurs années avec des doses recommandées, pour les ovins ou les bovins, a eu pour conséquence de réduire l'efficacité du traitement en raison d'un sous-dosage. Ceci explique également la différence de prévalence dans les résistances aux AH entre les caprins et les ovins.

Ainsi, pour les chèvres, les doses d'AH recommandées sont supérieures à celles des ovins : double dose pour les benzimidazoles, une dose et demie pour le lévamisole.

Actuellement, les lactones macrocycliques (ML) (ivermectines, milbémycines) sont la principale famille d'AH utilisables chez les caprins pour le contrôle des nématodes, en raison de la haute fréquence de résistance aux benzimidazoles et de la restriction de l'utilisation du lévamisole chez les animaux laitiers.

Parmi les lactones macrocycliques, seule l'éprinomectine est autorisée dans les troupeaux bovins laitiers avec un délai d'attente nul pour le lait.

Les paramètres pharmacocinétiques de ces endectocides chez les caprins étant spécifiques, pour que ces produits aient le maximum de

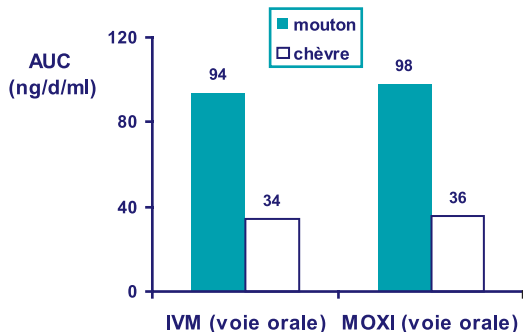
chance d'être efficaces, il faut tenir compte de certains facteurs : le type et la dose de médicament, la voie d'administration, la physiologie de l'hôte et le rôle des glycoprotéines P.

MÉDICAMENTS

Les lactones macrocycliques sont des composés actifs à la fois vis-à-vis des nématodes et des parasites externes ; ils sont donc aussi appelés endectocides. Ils possèdent les caractéristiques suivantes : large spectre, plus ou moins grande rémanence et sécurité d'utilisation. Cinq molécules sont commercialisées en France : 4 ivermectines (ivermectine, éprinomectine, doramectine et abamectine) et une milbémycine (moxidectine). Ces molécules possèdent différentes voies d'administration : voie injectable (sous-cutanée), voie orale ou application externe (*pour-on*). Ces molécules ne possèdent pas d'AMM chez les caprins et, à l'exception de l'éprinomectine et de la moxidectine buvable, sont interdites chez les femelles laitières.

En ce qui concerne l'administration par la voie sous-cutanée, la moxidectine montre une plus grande biodisponibilité que l'ivermectine et la doramectine, probablement due à une meilleure absorption, liée à une formulation aqueuse.

L'excrétion de la moxidectine dans le lait est très importante chez les chèvres (ratio lait/plasma=7,5) et par opposition, très faible pour l'éprinomectine (ratio=0,1). L'excrétion de ces endectocides dans le lait est un phénomène



Comparaison de la biodisponibilité des ML par voie orale entre mouton et chèvre
AUC : aire sous la courbe (biodisponibilité)

IVM : ivermectine 6

MOXI : moxidectine

*AMM : Autorisation de mise sur le marché

complexe et la moindre modification de la structure de ces molécules peut modifier leur solubilité et les interactions avec les membranes.

L'éprinomectine offre une bonne opportunité de traitement, due au fait qu'il n'y a pas de délai d'attente pour le lait. Une expérimentation a montré que la dose de 0,5 mg/kg en "pour-on" (dose de l'AMM) peut être considérée comme suboptimale chez la chèvre. Il a également été démontré que l'utilisation d'une double dose (1 mg/kg) était totalement efficace et que, dans cette configuration, le niveau de résidus dans le lait ne dépassait pas la limite autorisée de 20 ng/l chez les animaux laitiers.

En outre, une expérimentation a montré que l'efficacité de l'éprinomectine était plus grande lors d'administration sous-cutanée comparativement à l'administration "pour-on". Finalement, en utilisant une formulation originale, et une voie d'administration adaptée pour les chèvres, il est possible de faire en sorte que l'éprinomectine soit efficace.

VOIES D'ADMINISTRATION

L'administration des ML peut se faire par voie orale, sous-cutanée ou transcutanée. Il est dorénavant clairement établi que l'injection sous-cutanée est la voie la plus efficace pour les ML en terme de biodisponibilité du médicament chez les ovins, caprins, et bovins, comparativement aux voies orale et trans-cutanée. Cependant, les données expérimentales ont montré que l'ivermectine a une activité similaire contre *Trichostrongylus colubriformis* chez la

Nombreux strongles (*Haemonchus*) dans la caillette



chèvre quand il est administré par voie orale, ou par voie sous-cutanée.

PHYSIOLOGIE DE L'HÔTE

Le statut physiologique de l'hôte peut affecter considérablement la distribution de ces composés anthelminthiques lipophiles. En ce qui concerne l'éprinomectine, la biodisponibilité chez les animaux en lactation est plus faible que pour les animaux taris. Cela est probablement dû au statut physiologique des animaux en lactation qui présentent une diminution importante des graisses corporelles.

Des états corporels faibles, et une charge parasitaire forte, peuvent affecter la biodisponibilité du médicament. Des différences liées au sexe et à la race ont récemment été rapportées pour l'ivermectine chez la chèvre. Ces différences peuvent entraîner une diminution de l'efficacité en raison de la sous exposition au médicament.

IMPLICATION DE LA GLYCOPROTÉINE P

Cette protéine membranaire qui élimine les médicaments de l'organisme, joue un rôle essentiel dans le devenir des ML dans l'organisme et dans les parasites. Une des voies pour améliorer la performance pharmacocinétique des médicaments est d'explorer les interactions entre médicaments

et d'évaluer les influences de l'association des inhibiteurs d'efflux, dont les inhibiteurs de la glycoprotéine P. Cela permettrait une augmentation de la concentration des composés actifs dans l'hôte et dans le parasite. Une telle combinaison apparaît intéressante pour rendre réversible la résistance du parasite aux lactones macrocycliques.

Cependant, peu de travaux ont été effectués chez les caprins et, étant donné leur spécificité vis-à-vis de la bio-transformation et de l'élimination des AH, il serait intéressant de tester des inhibiteurs de la glycoprotéine P chez la chèvre.

EN CONCLUSION

Le contrôle du parasitisme chez la chèvre (Photo), au moins dans un futur proche, dépendra largement de l'utilisation des composés antiparasitaires actuels.

D'un point de vue pharmacologique, les principales conditions pour une utilisation raisonnée et durable des anthelminthiques dépendent des connaissances sur :

- les doses et les voies d'administration (spécifiques aux chèvres),
- la fréquence et la période de mise en œuvre des traitements,
- l'utilisation de traitements ciblés sélectifs.

Michel ALVINERIE, Anne LESPINE,
Christophe CHARTIER
et pour la traduction

Geneviève FREUND, Pascale MERCIER, Carine PARAUD

