

UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR

ECOLE INTER-ETATS DES SCIENCES ET MEDECINE VETERINAIRES
(E.I.S.M.V.)



ANNEE: 2007

N° 34

CINETIQUE PLASMATIQUE COMPAREE DE LA DORAMECTINE ET DE LA MOXIDECTINE DANS LE CADRE DE LA LUTTE CONTRE LES NEMATODOSES GASTRO-INTESTINALES ET RESPIRATOIRES CHEZ LE ZEBU GOBRA AU SENEGAL

THESE

Présentée et soutenue publiquement le **17 juillet 2007** devant la Faculté de Médecine, de
Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie de Dakar pour obtenir le Grade de

DOCTEUR EN MEDECINE VETERINAIRE

(DIPLOME D'ETAT)

Par

William-Arnaud LOUDY MOUKEDE

Né le 06 septembre 1979 à Paris (France)

JURY

-
- Président :** **M. Emmanuel BASSENE**
Professeur à la Faculté de Médecine, de
Pharmacie et d'Odonto - Stomatologie de Dakar
- Rapporteur de Thèse :** **M. Louis Joseph PANGUI**
Professeur à l'E.I.S.M.V. de Dakar
- Membres :** **M. Germain Jérôme SAWADOGO**
Professeur à l'E.I.S.M.V. de Dakar
- M. Yalacé Yamba KABORET**
Professeur à l'E.I.S.M.V. de Dakar
- M. Serge Niangoran BAKOU**
Maître de Conférence Agrégé à l'E.I.S.M.V de Dakar
- Directeur de thèse :** **M. Toussaint BENGONE-NDONG**
Maître-Assistant, Chercheur au CENAREST du GABON
- Co-Directeur de thèse:** **M. Oubri Bassa GBATI**
Maître-Assistant à l'E.I.S.M.V. de Dakar

« Par délibération, la faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto – Stomatologie et l'Ecole Inter – Etats des Sciences et Médecine Vétérinaires de Dakar ont décidé que les opinions émises dans les dissertations qui leurs sont présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elles n'entendent leur donner aucune approbation ni improbation. »

LISTE DES ABREVIATIONS

AUC : aire sous la courbe

C.R.Z. : Centre de Recherches Zootechniques de Dahra.

C_{max} : Concentration maximale.

E.I.S.M.V. : Ecole Inter-Etats de Sciences et Médecine Vétérinaires.

F : F de Fisher

I.S.R.A : Institut de Science et de Recherche Agronomique du Sénégal.

Iv : intraveineuse

K_a : constante d'absorption

M.R.T. : Temps Moyen de Résidence.

p: plus-value (probabilité).

Sc : sous-cutanée

t^{1/2} ab. : temps de demi-absorption.

t^{1/2} el. : temps de demi-élimination.

T_{max} : temps maximal.

LISTE DES FIGURES

	Pages.
FIGURE 1 : Tableau des lactones macrocycliques.....	13
FIGURE 2 : Structure chimique des principales avermectines.....	14
FIGURE 3 : Structure chimique des milbémécines (dont la moxidectine).....	15
FIGURE 4 : Influence de la voie d'administration de l'ivermectine.....	23
FIGURE 5 : Schéma de la biodisponibilité.....	26
FIGURE 6 : Paramètres Pharmacocinétiques.....	27
FIGURE 7 : Pharmacocinétique et thérapie.....	30
FIGURE 8 : Schéma récapitulatif thérapeutique.....	31
FIGURE 9 : Structure chimique de la doramectine.....	38
FIGURE 10 : Structure chimique de la moxidectine.....	40

CARTES

CARTE 1 : Situation géographique de Dahra.....	36
---	----

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Principaux antiparasitaires endectocides utilisés en médecine vétérinaire.....	12
Tableau II : Différents paramètres pharmacocinétiques utilisés.....	24
Tableau III : Cinétique plasmatique de la doramectine.....	48
Tableau IV : Cinétique plasmatique de la moxidectine.....	49
Tableau V : Paramètres pharmacocinétiques de la doramectine.....	51
Tableau VI : Paramètres pharmacocinétiques de la moxidectine.....	52
Tableau VII : Paramètres pharmacocinétiques comparés de la doramectine et de la moxidectine.....	52

SOMMAIRE

INTRODUCTION -----	1
PREMIERE PARTIE : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE -----	3
CHAPITRE I : PRINCIPES DE LUTTE CONTRE LES NEMATODOSES GASTRO-INTESTINALES ET RESPIRATOIRES -----	4
I. Principes de lutte -----	5
II. Choix des anthelminthiques -----	6
III. Caractéristiques des anthelminthiques -----	6
IV. Contrôle de l'efficacité -----	7
CHAPITRE II : UTILISATION DES MACROLIDES ENDECTOCIDES DANS LA LUTTE CONTRE LES NEMATODOSES GASTRO-INTESTINALES ET RESPIRATOIRES	
I. Présentation générale des macrolides endectocides -----	9
II. Structure -----	12
III. Relation structure-activité-----	14
IV. Mode d'action -----	15
V. Spectre d'activité -----	16
CHAPITRE III : Pharmacocinétique des endectocides -----	18
I. Pharmacocinétique-----	19
I.1. Absorption -----	19
I.2. Distribution et métabolisation -----	20
I.3. Excrétion -----	20
II. Facteurs modulant l'efficacité des endectocides -----	20
II.1. Influence de la formulation et de la voie d'administration -----	21
II.2. Paramètres pharmacocinétiques-----	23
III. Résistances aux Macrolides endectocides-----	28
III.1. Facteurs de détection -----	28
III.2. Méthodes de détection-----	29
III.3. Prévention du développement d'une résistance aux endectocides -----	29
DEUXIEME PARTIE : CINETIQUE COMPAREE DE LA DORAMECTINE ET DE LA MOXIDECTINE CHEZ LE ZEBU GOBRA	
PROBLEMATIQUE -----	33
I.1. Enjeux d'une médication antiparasitaire -----	33
I.2. Intérêt des endectocides dans le traitement des Nématodoses gastro-intestinales -----	33
I.3. Objectifs de l'étude -----	34
I.3.1. Objectif généra-----	34

I.3.2. Objectifs spécifiques-----	34
CHAPITRE I : MATERIEL ET METHODOLOGIE-----	36
I. Matériel et méthode -----	37
I.1. Présentation du cadre d'étude-----	37
I.2. Matériel -----	37
I.2.1. Les animaux -----	37
I.2.2. Les molécules -----	38
I.2.2.1. La Doramectine-----	38
I.2.2.1.1. Structure et propriétés physico-chimiques -----	39
I.2.2.1.2. Toxicité -----	40
I.2.2.2. La Moxidectine -----	40
I.2.2.2.1. Propriétés physico-chimiques -----	40
I.2.2.2.2 Toxicité-----	42
I.2.3. Matériel pour prélèvement de sang-----	42
I.2.4. Matériel d'analyse chromatographique -----	43
II. Méthodologie -----	43
II.1. Traitement des animaux-----	43
II.2. Les prélèvements de sang-----	43
II.3. Etude pharmacocinétique -----	44
II.3.1. Evaluation des concentrations plasmatiques -----	44
II.3.2. Analyse pharmacocinétique-----	46
II.4.1. Analyse statistique -----	47
CHAPITRE II : RESULTATS -----	48
I. Les concentrations plasmatiques-----	49
II. Les paramètres pharmacocinétiques -----	
CHAPITRE IV : DISCUSSION -----	54
I. Choix du lieu d'étude -----	55
II. Dosage -----	55
III. Paramètres pharmacocinétiques -----	56
PERSPECTIVES -----	59
CONCLUSION -----	62
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES -----	66

INTRODUCTION

Le développement de l'élevage dans les pays d'Afrique de l'Ouest et du Centre est freiné par de nombreuses contraintes. En plus des facteurs alimentaires, les pathologies en général et les parasitoses en particulier minent considérablement les productions animales du cheptel bovin de ces deux (2) sous régions.

Parmi ces maladies parasitaires, les nématodoses gastro-intestinales sont celles qui constituent un véritable casse-tête pour les éleveurs africains. En effet ces parasitoses sont parmi les causes qui expliquent que les performances zootechniques attendues de la part notamment du zébu Gobra au Sénégal, ne sont malheureusement presque jamais atteintes.

Le zébu de race Gobra au Sénégal est un animal bien adapté au climat sec et aride et constitue 54% du cheptel bovin (**HARELIMANA, 1997**). Cette race, même si elle possède de bonnes aptitudes bouchères, est malheureusement mauvaise laitière (**DENIS J.P. et VALENZA J., 1971 ; TINE M., 1989 ; CALVET M. et VALENZA J., 1976 ; NDIONE E.M., 1982**). Cette faiblesse de la production laitière, même si elle est génétique, est aggravée par le système d'élevage extensif dont il fait l'objet au Sénégal, conduite d'élevage qui est très favorable à l'installation des parasitoses.

La lutte contre les nématodoses gastro-intestinales et respiratoires chez le zébu Gobra, qui empêchent d'obtenir les performances zootechniques à la hauteur de ses potentialités génétiques, est donc plus que capitale.

La part des antiparasitaires utilisés dans la sous-région ouest africaine est estimée à 50 % des médicaments vétérinaires vendus dans la plupart de ces pays (**ABIOLA F.A., 2000**). Parmi ces médicaments, les macrolides

endectocides constituent la classe thérapeutique la plus largement utilisée en raison tant de leur large spectre d'action que de leur efficacité remarquable. Comme tous les médicaments vétérinaires, ces endectocides sont généralement commercialisés sur le marché africain après une procédure sommaire d'enregistrement dans le meilleur des cas.

Des actions doivent être menées pour sensibiliser les responsables sur la nécessité d'accorder un intérêt particulier à la qualité et à l'efficacité des macrolides endectocides importés, au sujet desquels des études ont été réalisées sur des espèces des pays développés (Europe et Amérique). Les actions à mener sont d'autant plus indispensables que de nombreux problèmes (résistance) associés à la défaillance de cette famille thérapeutique commencent à émerger à travers le monde et proviennent essentiellement de leur emploi excessif et des choix de traitement erronés. Il convient de donner aux antiparasitaires endectocides les meilleures conditions pour exercer leur action en milieu tropical africain en prenant en compte notamment les particularités des races locales et les contraintes environnementales.

Des études réalisées par l'E.I.S.M.V. de Dakar et l'INRA de Toulouse (**BENGONE-NDONG et ALVINERIE M., 2004 ; BENGONE-NDONG *et al.*, 2005**) ont permis de mettre en évidence des différences importantes en terme de biodisponibilité des endectocides entre le zébu Gobra et les bovins européens. Ces différences sont vraisemblablement la conséquence de différences physiologiques et métaboliques entre les races. Elles sont de nature à affecter les propriétés pharmacologiques des endectocides lorsque ces médicaments sont administrés aux doses retenues pour les bovins.

L'objectif général de cette étude est de contribuer à la sécurité alimentaire dans les pays d'Afrique de l'Ouest et du Centre par l'amélioration des schémas thérapeutiques des médicaments vétérinaires

en général, et des macrolides endectocides en particulier contre les nématodoses gastro-intestinales et respiratoires, en étudiant leur cinétique plasmatique pour justifier leur usage déjà très répandu à travers le continent et surtout au Sénégal.

Il s'agira plus spécifiquement de déterminer les différentes concentrations plasmatiques, à différents intervalles de temps, des molécules que nous allons étudier et aussi leurs paramètres pharmacocinétiques, pour les comparer et choisir la molécule qui satisferait nos choix thérapeutiques dans le contexte qui est le nôtre.



PREMIERE PARTIE :

SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE 1 :

PRINCIPES DE LUTTE CONTRE LES NEMATODOSES GASTRO- INTESTINALES ET RESPIRATOIRES : CHOIX ET UTILISATION DES ANTHELMINTHIQUES.

I. PRINCIPES DE LUTTE

En vue de la réussite des différentes stratégies thérapeutiques que l'on voudrait éventuellement mettre en place, la meilleure procédure serait d'intégrer les facteurs suivants :

- ajustement des densités de population ;
- utilisation optimale des pâturages sains ;
- traitement anthelminthique stratégique ;
- recours aux races ou génotypes résistants.

En effet, la surcharge des pâturages contribue non seulement à la dégradation des pâturages, mais force également l'animal à se nourrir à proximité des matières fécales, ce qui augmente aussi inévitablement le nombre de larves infestantes ingérées. La diminution des densités de population devrait ainsi permettre de réduire de façon significative la charge parasitaire des troupeaux au pâturage.

La notion de pâturage sain comprend les pâturages n'ayant pas servi (non pâturés), ceux qui sont utilisés pour la production de foin/ensilage ou ceux ayant servi auparavant à d'autres espèces animales. Dans certains pays, on crée ainsi des pâturages sains en laissant les bovins se servir d'abord, suivis des ovins et caprins. Si ces pâturages sains sont disponibles, il convient de traiter le jeune bétail avec un anthelminthique dès les premières pluies et le faire paître sur le pâturage sain.

Le traitement anthelminthique stratégique doit être administré et intégré dans les programmes de lutte, selon un calendrier établi en fonction des variations saisonnières du développement et de la survie des larves L3 dans les pâturages.

II. DEFINITION D'UN ANTHELMINTHIQUE

Un anthelminthique est un médicament qui détruit ou élimine les helminthes présents dans le tube digestif ou autres tissus et organes qu'ils occupent chez l'hôte.

III. CARACTERISTIQUES ET SELECTION DES ANTHELMINTHIQUES

L'anthelminthique idéal possède les propriétés suivantes :

- a. son spectre d'activité contre les larves et les helminthes adultes est large ;
- b. l'anthelminthique est rapidement métabolisé par l'organisme et n'est présent que transitoirement et à de faibles concentrations dans le lait et /ou les autres tissus ;
- c. la toxicité de l'anthelminthique chez les espèces cibles est faible. La marge de sécurité d'un anthelminthique doit être au moins de 6 ;
- d. l'anthelminthique ne doit présenter aucun effet indésirable pour l'animal ou l'opérateur ;
- e. l'anthelminthique doit pouvoir être intégré de façon pratique et économique dans divers systèmes d'exploitation (**HARELIMANA, 1997**).

IV. CONTROLE DE L'EFFICACITE DE L'ANTHELMINTHIQUE

Les médicaments commercialisés par les firmes pharmaceutiques internationales peuvent être administrés en toute sécurité conformément aux instructions du fabricant. Par contre, si le produit a une origine inconnue, il est conseillé de contrôler son efficacité avant d'entreprendre une utilisation à grande échelle. Une méthode rapide et peu onéreuse, permettant d'évaluer l'efficacité d'un anthelminthique détermine son effet sur les numérations des œufs avant et après traitement.

Nos recherches nous ont conduit à considérer plus particulièrement une classe d'anthelminthiques plus récente. Cette classe est celle des endectocides ou macrolides antiparasitaires.

Cette classe est homogène en raison du mode d'action unique et spécifique, glutaminergique, et de ses propriétés pharmacologiques. Ces substances ont un spectre d'activité étendu à de nombreux nématodes, ainsi qu'à de nombreux insectes et acariens et, du fait de leur structure et formations galéniques associées, présentent également une importante rémanence (**BENGONE-NDONG et ALVINERIE, 2004**).

CHAPITRE 2 :

UTILISATION DES MACROLIDES ENDECTOCIDES DANS LA LUTTE CONTRE LES NEMATODOSES GASTRO-INTESTINALES ET RESPIRATOIRES

I. PRESENTATION GENERALE DES MACROLIDES ENDECTOCIDES

Les détails que nous donnerons ici sont en complément des caractéristiques déjà énoncées plus haut, parmi celles des anthelminthiques actifs sur les nématodes gastro-intestinaux et respiratoires.

Cette famille d'antiparasitaires a donc vu le jour à la suite de recherches, débutées en 1975, et qui ont conduit à découvrir des substances d'origine naturelle et novatrices, radicalement différentes de celles qui étaient alors utilisées en thérapeutique vétérinaire (**BENGONE-NDONG ET ALVINERIE,2004**). Ces recherches ont conduit à un vaste programme de criblage aléatoire des microorganismes telluriques collectés dans le monde entier et analysés en laboratoire.

Les premiers résultats ont été obtenus grâce à un bouillon de fermentation provenant d'un échantillon de sol collecté à Kawana (Ito city, Japon) par l'Institut Kitasato.

Cet institut montra une activité antiparasitaire remarquable dans un test *in vivo* sur des souris infestées par *Nematospiroides dubius*, un nématode dont certains isolats sont résistants aux anthelminthiques classiques, notamment aux Benzimidazoles (**EGERTON et al., 1979 ; HOSTON I.K., 1982 ; ROBIN B., 1983**).

Un agent inconnu fut alors isolé et son fort potentiel fut mis en évidence par son activité naturelle dans des proportions infimes : 1µg par gramme de nourriture distribuée, soit 1 ppm de la ration. Cette activité s'est révélée supérieure à celle des autres anthelminthiques connus (**EGERTON et al., 1979**).

Le nom de cette nouvelle famille de composés découla de ses propriétés acaricides, insecticides et nématocides (**SHOOP et al., 1995**): avermectines (*a* : anti ; *ver* : *verm* ; *ect* : ectoparasite).

De cette capacité à éliminer les endoparasites (nématodes) et les ectoparasites (arthropodes) est apparu le nouveau concept « d'end-ectocides ».

Les milbémycines constituent le deuxième groupe d'endectocides. Ce sont des composés acaricides et insecticides qui ont été découverts en 1973, mais dont le potentiel endectocide n'a été réalisé que lors de l'avènement des avermectines.

Les avermectines et les milbémycines sont issues de la culture de bactéries filamenteuses du genre *Streptomyces* ; elles ont été introduites en thérapeutique vétérinaire en 1981 (ivermectine) et ont succédé à la Phénothiazine, au Thiabendazole et à divers autres Benzimidazoles, en particulier chez les bovins. Leur activité s'exerce à une dose faible (0,2 mg/kg) en comparaison avec la Phénothiazine (600mg/kg), le Thiabendazole (50mg/kg) et l'Oxfendazole (5 mg/kg).

Ces deux familles ensemble constituent à ce jour la classe thérapeutique (les macrolides endectocides) la plus utilisée dans la lutte contre les parasites des bovins.

Le tableau 1 montre les principaux endectocides avec leurs spécialités.

Tableau I : Principaux antiparasitaires endectocides utilisés en médecine vétérinaire

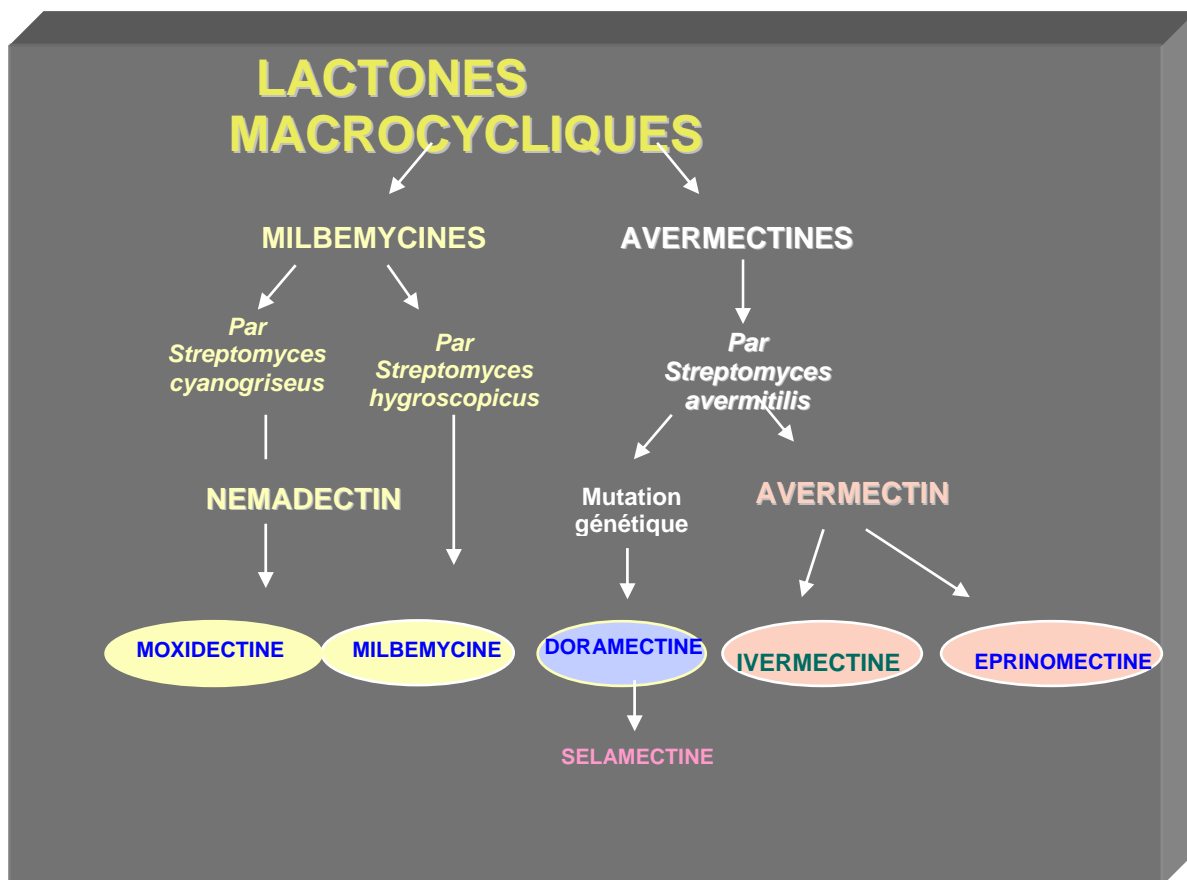
Endectocide	Nom commercial	Dose	Voie d'administration	Espèce cible
Ivermectine	Ivomec [®]	0,2 mg/Kg	Sous-cutanée	Bovin, ovin, porcin, caprin*
	Ivomec [®]	0,5 mg/Kg	Pour-on	Bovin
	Ivomec [®] (bolus)	8,6 mg/Kg	Orale	Bovin
	Oramec [®]	Ivomec [®]	0,2 mg/Kg	Ovin, caprin*
	Eqvalan [®] , Furexel [®]	0,2 mg/Kg	Orale	Equin
Abamectine	Enzec [®]	0,2 mg/Kg	Sous-cutanée	Bovin
Doramectine	Dectomax [®]	0,2 mg/Kg	Sous-cutanée	Bovin, ovin, caprin*
Eprinomectine	Eprinex [®]	0,5 mg/Kg	Pour-on	Bovin
Moxidectine	Cydectine [®]	0,5 mg/Kg	Sous-cutanée	Bovin, ovin, caprin*

Source : (BENGONE ET ALVINERIE, 2004).

*Pas d'autorisation de mise sur le marché spécifique

II. STRUCTURE

Les avermectines et les milbémycines présentent une même structure générale de lactone macrocyclique (figure 1). La différence structurale majeure entre les deux groupes consiste au groupement saccharidique (substituant bisoleandroxyloxy) sur le carbone 13 des avermectines. Les milbémycines en sont dépourvues ; ce sont donc des avermectines déglycosylées (aglycones des avermectines).



Source : INRA, 1997 (Facteurs modulant l'efficacité des endectocides).

Figure 1 : Lactones macrocycliques.

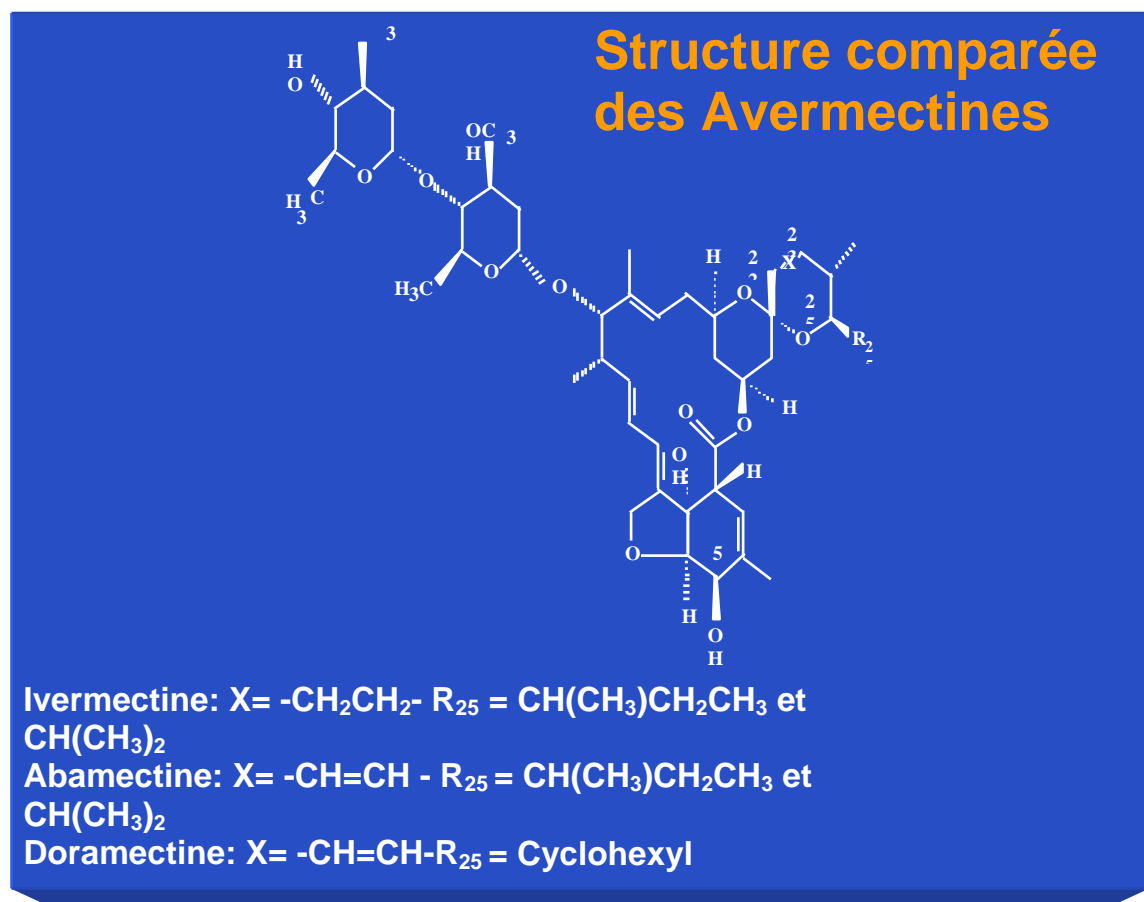
Les avermectines sont issues de la culture de *Streptomyces avermitilis*.

Huit composés naturels ont été isolés : A_{1a}, A_{1b}, A_{2a}, A_{2b}, B_{1a}, B_{1b}, B_{2a}, B_{2b}. Les composés A possèdent un groupement méthoxyle sur le carbone numéro 5, alors que les composés B portent un groupement hydroxyle. La liaison entre les carbone 22 et 23 est double dans les cas des composés 1 ;

elle est simple dans la structure des composés 2, les homologues a et b ont une activité presque identique. Les principales molécules dérivées sont :

- l'ivermectine (22,23-dihydro-avermectine B₁) a été la première avermectine commercialisée. Elle est obtenue par hydrolyse sélective de la double liaison 22-23 de l'avermectine B₁ ;
- l'abamectine (avermectine B₁) ;
- la doramectine (25-cyclohexyl-avermectine B₁) est un produit de fermentation d'une souche mutante de *S. avermitilis* ;
- l'éprinomectine (4' – épiacétylamino -4'-désoxy-avermectine B₁) est issu de la fermentation de *S. avermitilis* comme l'ivermectine et l'abamectine.

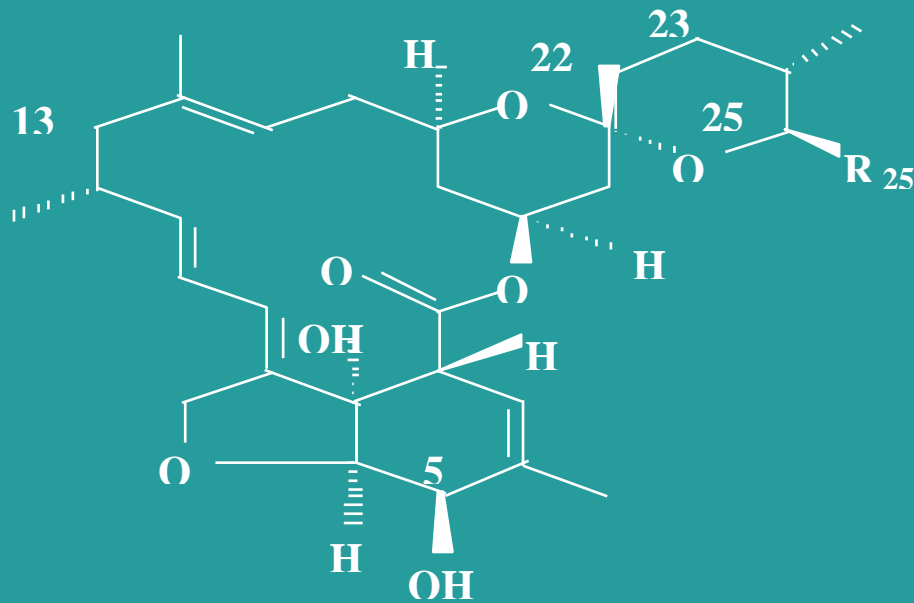
La figure 2 montre la structure chimique comparée des avermectines citées dans le paragraphe ci-dessus, et la figure 3 montre celle des milbémécines.



Source : ALVINERIE, 2007

Figure 2 : Structure chimique des principales avermectines.

Structure comparée des Milbémycines



Milbemycine D : $R_5 = \text{OH}$ $R_{25} = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$

Milbemycine A₃/A₄ : $R_5 = \text{OH}$ $R_{25} = \text{CH}_3$ et C_2H_5

Milbemycine A₃/A₄ 5-Oxime : $R_5 = =\text{NOH}$ $R_{25} = \text{CH}_3$ et C_2H_5

Moxidectine : $R_5 = \text{OH}$ $R_{25} =$ $R_{23} = =\text{NOCH}_3$

Source : ALVINERIE, 2007

Figure 3 : Structure chimique des milbémycines (dont la moxidectine).

III. RELATION STRUCTURE-EFFICACITE

Toutes les avermectines et les milbémycines ont un large spectre d'action, mais il existe des variations d'une série à l'autre, ce qui indique que l'activité est en étroite relation avec la structure. Des huit (8) composés obtenus à partir de *Streptomyces avermitilis*, seulement trois (3) sont produits en quantité lors de la fermentation : A_{2a}, B_{1a}, B_{2a} ; ils ont fait l'objet de nombreux travaux. Des études des relations entre la structure et l'activité des différentes molécules ont montré que l'homologue B₁ possède

un meilleur potentiel et spectre d'action contre les nématodes, alors que B₂ présente une meilleure sécurité d'emploi (**BENGONE-NDONG et ALVINERIE, 2004**).

IV. MODE D'ACTION

L'action des endectocides est lente et reliée à la fois à l'action intrinsèque du médicament sur le parasite cible et à la présence de concentrations significatives en terme de niveau et de durée sur le site d'action.

De nombreuses études ont permis d'établir un mode d'action unique pour l'ensemble des macrolides endectocides. Ce mode d'action fait intervenir le système glutaminergique.

Les macrolides agissent sur la transmission nerveuse. Ils se fixent sur un récepteur au glutamate, au niveau des canaux chlore, à proximité d'un récepteur Gaba (acide gamma amino butyrique) et d'un récepteur aux benzodiazépines. Cette fixation provoque un blocage des canaux chlore en position ouverte et donc un flux entrant d'ions chlore au sein des cellules nerveuses des parasites (la glutamase n'ayant aucune action sur les avermectines et milbémycines). Il s'ensuit une hyperpolarisation cellulaire qui bloque toute activité nerveuse et entraîne une paralysie flasque (**ARENA et al., 1995 ; BLOOMQUIST J., 2003**).

Ces molécules sont en revanche inactives sur les plathelminthes (trématodes et cestodes). Les vers plats ont en effet un système nerveux moins développé et ne possèdent pas de récepteurs au glutamate similaires aux nématodes et aux arthropodes sur lesquels se fixent les macrolides antiparasitaires (**COURTNEY et al., 1985 ; JOHNSON E.G., 1991**).

V. SPECTRE D'ACTIVITE

Les endectocides présentent une grande efficacité à l'égard de nombreux parasites internes et externes des animaux domestiques et leur activité s'exerce à de nombreux stades parasitaires. Elle comprend une action nématocide et une action insecticide et acaricide.

- **Action sur les parasites externes** : les endectocides sont utilisés dans le traitement des ectoparasitoses des ruminants. Les formulations injectables sont actives sur les poux piqueurs (*Haematopinus*, *Linognathus* et *Solenoptes*), les mélanophages (*Melaphagus ovinus*) et les agents de gales du genre *Sarcoptes* ou *Psoroptes* (HEINZE-MUTZ E.M et al., 1993 ; JACKSON T.H., 1989). Les formulations pour-on, avec une distribution à la fois systémique et superficielle, ont un spectre d'activité élargi aux poux broyeur et aux agents de gales du genre *Chorioptes*. Une seule administration est généralement suffisante chez les bovins pour contrôler une phtiriose ou une gale. Les présentations orales sont insuffisamment actives sur les parasites externes et ne sont employées que pour les vermifugations des animaux.

- **Action sur les nématodes digestifs et respiratoires** : ils sont actifs sur la plupart des nématodes à localisation digestive et respiratoire. Ils sont particulièrement indiqués contre :
 - les strongles digestifs : *Haemonchus*, *Ostertagia*, *Teladorsagia*, *Trichostrongylus*, *Nematodirus*, *Cooperia*, *Bunostomum*, *Oesophagostomum*, *Trichuris* ;

 - les strongles respiratoires : *Dictyocaulus*, *Protostrongylus*, *Muellirius* ;

 - les anguilluloses : *Strongyloides* ;

Parmi ces nématodes, certains constituent des espèces limitantes car ils sont naturellement naturellement moins sensibles que d'autres. Il s'agit des *Cooperia spp* et de *Nematodirus spp* (**BISSET et al., 1992 ; RANJAN et al., 1992 ; WILLIAMS et al., 1997**).

CHAPITRE 3 :

PHARMACOCINETIQUE DES MACROLIDES ENDECTOCIDES

I. PHARMACOCINETIQUE

La pharmacocinétique est l'étude de la distribution dans le temps, d'un médicament et de ses métabolites dans les différents compartiments du corps (sang, liquide interstitiel, cellule), donc de son absorption, sa distribution, son métabolisme et son excrétion.

Le but étant donc d'asseoir le fait que la quantité dans le sang (par rapport au temps aussi) est un bon révélateur de l'efficacité du produit.

I.1 ABSORPTION

L'absorption est réputée complète si le médicament est administré par voie intraveineuse.

Cinq principaux macrolides endectocides sont actuellement présents sur le marché des médicaments vétérinaires : l'ivermectine, l'abamectine, l'éprinomectine, et les deux derniers qui font l'objet de notre travail, c'est-à-dire la doramectine et la moxidectine. Ces molécules présentent la faculté d'être facilement associées à plusieurs formes galéniques : préparations orales, formes injectables, formes orales, pour-on, diffuseurs.

Pour notre travail, la voie utilisée est la voie sous-cutanée, aussi, une étude a révélé un profil d'absorption similaire entre l'ivermectine et la doramectine tandis que la moxidectine se caractérisait par un processus d'absorption plus rapide (**LANUSSE et al., 1997**). Ainsi la formulation de la moxidectine est plutôt aqueuse.

En ce qui concerne la formulation par rapport au processus d'absorption, elle a été longuement documentée tant pour l'ivermectine (**LO P.K. et al., 1985**) que pour la doramectine (**WICKS et al., 1993**). Cela a justifié le choix d'une formulation huileuse par Pfizer (doramectine) et Merck

(ivermectine), tandis que Fort-Dodge (moxidectine), en raison du caractère lipophile plus marqué de la moxidectine, retenait un excipient aqueux afin de ne pas majorer l'importante rémanence résultant du stockage au niveau de la graisse.

I.2 DISTRIBUTION ET METABOLISATION

Les endectocides sont fortement lipophiles : ils sont distribués dans les tissus. Le stockage dans le tissu adipeux est particulièrement important ; ce dernier agit comme un réservoir ; il est à l'origine de la longue rémanence dans l'organisme. Leur métabolisation est faible et la quasi-totalité de la dose atteignant la circulation générale est éliminée dans les matières fécales sous forme du principe actif inchangé.

I.3 ELIMINATION

L'excrétion dans le lait constitue une composante majeure de ces composés (**BENGONE-NDONG et ALVINERIE, 2004**).

II. FACTEURS MODULANT L'EFFICACITE DES MACROLIDES ENDECTOCIDES

L'efficacité clinique des antiparasitaires est étroitement liée à leurs propriétés pharmacocinétiques.

L'activité anthelminthique des antiparasitaires est étroitement liée à l'action spécifique du médicament sur le parasite et la présence effective du pharmacophore sur le site d'action en termes de concentration et de durée.

La pharmacocinétique envisage l'action de l'organisme sur le médicament et son rôle dans l'estimation de l'efficacité des endectocides repose sur l'hypothèse selon laquelle le profil plasmatique reflète le profil du principe actif au niveau du site d'action. Il est de fait généralement admis

que l'effet antiparasitaire d'un médicament est plus étroitement lié à sa concentration plasmatique (mesurée par l'aire sous la courbe AUC) (**BENGONE-NDONG et ALVINERIE, 2004**).

II.1. INFLUENCE DE LA FORMULATION DU PRINCIPE ACTIF ET SA VOIE D'ADMINISTRATION

La voie d'administration est un déterminant majeur à prendre en compte dans la recherche d'une efficacité optimale des endectocides.

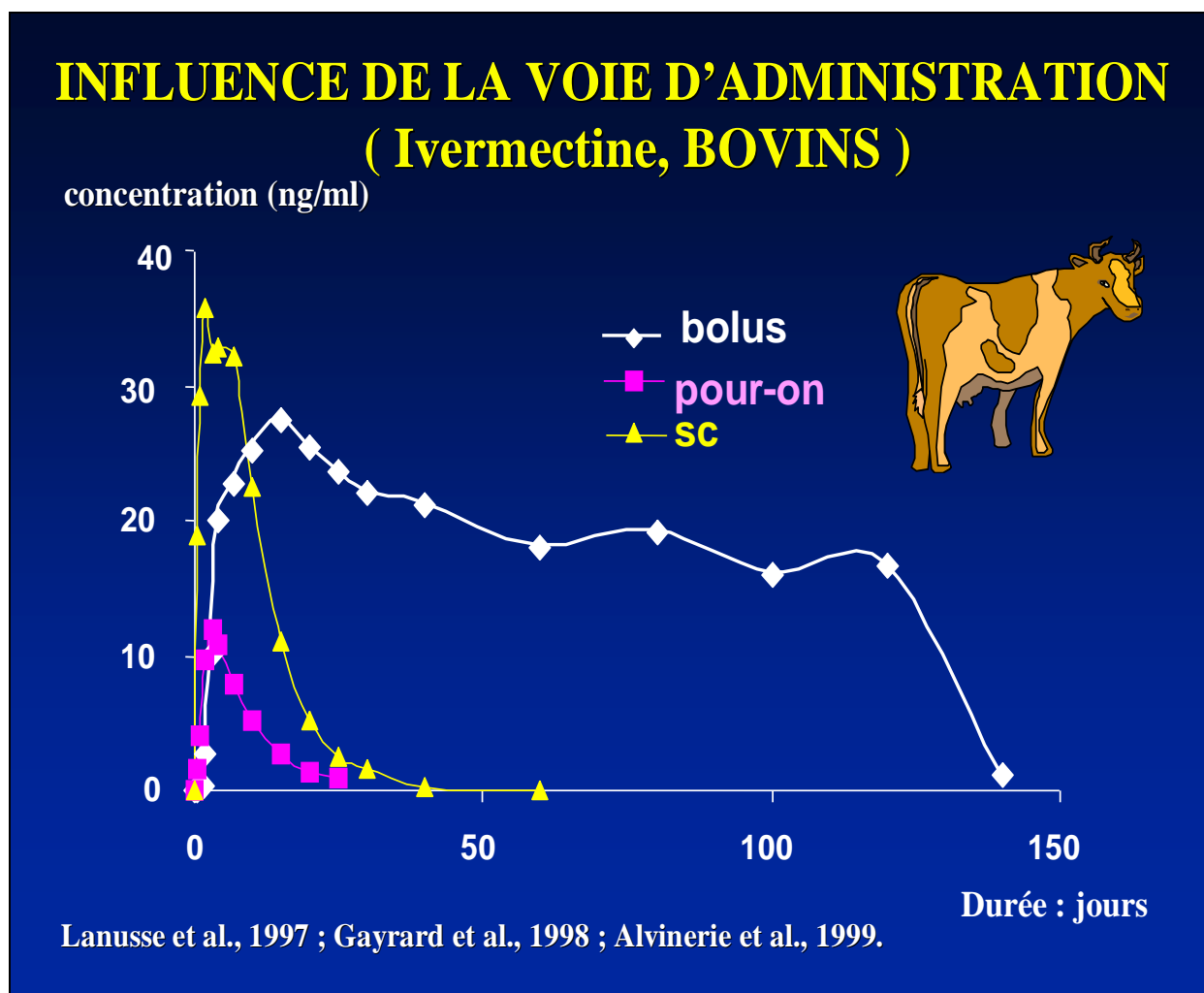
Une comparaison du profil pharmacocinétique des trois endectocides majeurs (ivermectine, doramectine, moxidectine) administrés par voie sous-cutanée, dans le cadre d'une étude standardisée, a révélé un profil similaire pour l'ivermectine et la doramectine tandis que la moxidectine se caractérisait par un processus d'absorption plus rapide et une rémanence plus longue. Cette différence est la résultante d'une formulation différente (aqueuse) pour la moxidectine et d'un stockage plus intense au niveau de la graisse.

L'usage de la voie *pour-on* génère plusieurs biais inhérents à ce type d'application : l'absorption percutanée est faible (biodisponibilité de 19 plus ou moins 5 pour cent); dès lors, on peut considérer qu'une administration par voie *pour-on* n'est pas aussi performante qu'une administration sous-cutanée (**LAFONT et al., 2001**) en termes de retour de la dose mise en jeu.

Elle risque de donner des niveaux de concentration subthérapeutique chez des animaux traités (**GAYRARD et al., 1999**) et des résidus inattendus chez des animaux traités (à cause du léchage des animaux entre eux).

La voie d'administration sous-cutanée aurait donc sur les autres voies (orale et pour-on) un avantage certain puisque la biodisponibilité qu'elle génère est presque de 100%. Il s'agit donc d'un argument pharmacologique majeur qui mérite d'être pris en compte par les thérapeutes (**BENGONE-NDONG et ALVINERIE, 2004**).

La figure 4 montre la comparaison entre les différentes voies d'administration et leur influence sur la pharmacocinétique.



Source : INRA, 1997 (Facteurs modulant l'efficacité des endectocides).

Figure 4 : Influence de la voie d'administration de l'ivermectine sur sa pharmacocinétique.

II.2. PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES

Grâce à la mesure du taux de médicament dans les différents compartiments de l'organisme (essentiellement le plasma), il est possible d'étudier la distribution de ce médicament, et de définir des modèles mathématiques pour essayer d'ajuster la prescription, et éviter ainsi un surdosage et une toxicité accrue.

Quelques termes reviennent régulièrement pour lesquels une définition paraît utile sont consignés dans le tableau II.

Tableau II : Différents paramètres pharmacocinétiques utilisés

Symbole	Définition
AUC	Aire sous la courbe traçant la concentration par rapport au temps.
C(t)	Concentration du médicament au temps t
$t_{1/2\ ab}$	Demi-vie : temps nécessaire pour observer une diminution de 50% du taux plasmatique.
$t_{1/2\ a}$	Demi-vie de la période initiale dans une modèle à plusieurs compartiments
$t_{1/2\ b}$	Demie vie de la période secondaire dans un modèle à deux (ou plus) compartiments
$t_{1/2\ g}$	Demi-vie de la troisième période dans un modèle à trois (ou plus) compartiments
Cl	Clairance du médicament (cumul de plusieurs clairances).

L'étude de la concentration d'un médicament dans le plasma peut être linéaire ou non.

Une relation linéaire (en concentration semi - logarithmique) traduit le fait que la demi-vie est constante et l'élimination ou la clairance est indépendante de la concentration. Ceci signifie qu'il n'y a pas de mécanismes d'élimination saturables.

Une relation non linéaire (en général deux ou trois termes existent) traduit des mécanismes de métabolisation saturables (transport actif transmembranaire, activation métabolique, liaisons aux protéines du plasma) ou de compartiments.

La demi-vie est variable, avec plusieurs valeurs tests appelées $t_{1/2a}$, $t_{1/2b}$ ou $t_{1/2g}$, suivant l'endroit sur la courbe.

L'un des paramètres qui sera parmi les plus fréquemment utilisés est l'aire sous la courbe (AUC), qui exprime comme énoncé plus haut la concentration plasmatique du principe actif par rapport au temps.

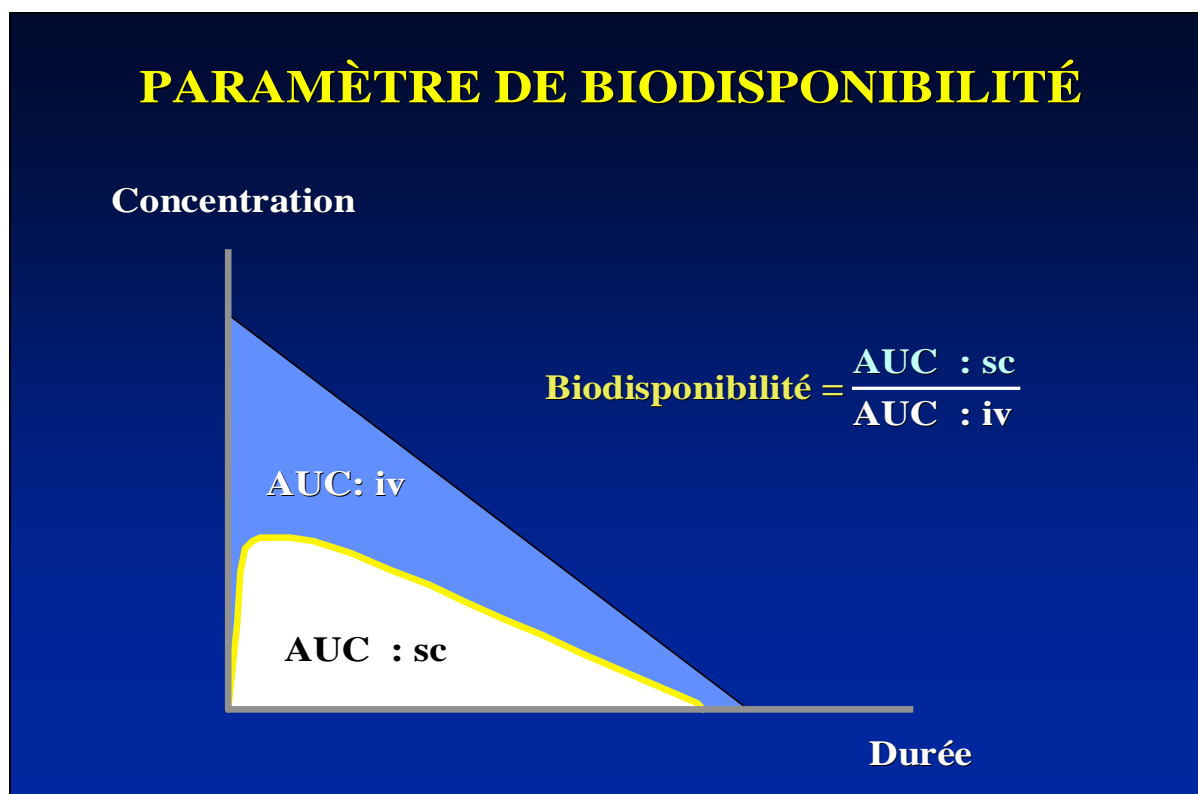
De façon plus pratique, elle correspond à l'intégrale de la concentration plasmatique sur un intervalle de temps défini. On utilise ainsi l'approximation : $AUC = \sum (C \cdot \Delta t)$ avec C : concentration mesurée et Δt : intervalle de temps entre deux mesures.

La précision de l'AUC augmente avec le nombre de mesures de concentration effectuées. L'AUC s'exprime en masse (mg, g, ng) par litre et par heure.

Son intérêt principal est de mesurer la **biodisponibilité** d'un médicament (figure 5). Celle-ci est la mesure de la vitesse d'absorption et de la quantité de médicament absorbée, à savoir, la fraction d'une dose de médicament qui atteint la circulation sanguine. C'est un outil essentiel en

pharmacocinétique, car la biodisponibilité doit être prise en considération lors du calcul des doses pour des voies d'administration autres qu'intraveineuse.

En mesurant l'absorption du médicament selon des méthodes de dosages spécifiques, on obtient un graphique de la concentration en fonction du médicament (la concentration diminue en fonction du temps) et en comparant l'aire sous la courbe d'un médicament absorbé par voie sous-cutanée, orale ou rectale par rapport à l'administration par voie IV (qui est maximale) on obtient la biodisponibilité absolue soit B.A. = AUC_{sc}/AUC_{iv} . Dans notre étude, elle sera déterminée par rapport à la voie sous-cutanée.



Source : INRA, 1997 (Facteurs modulant l'efficacité des endectocides).

Sc= voie sous-cutanée ; **iv**= voie intraveineuse.

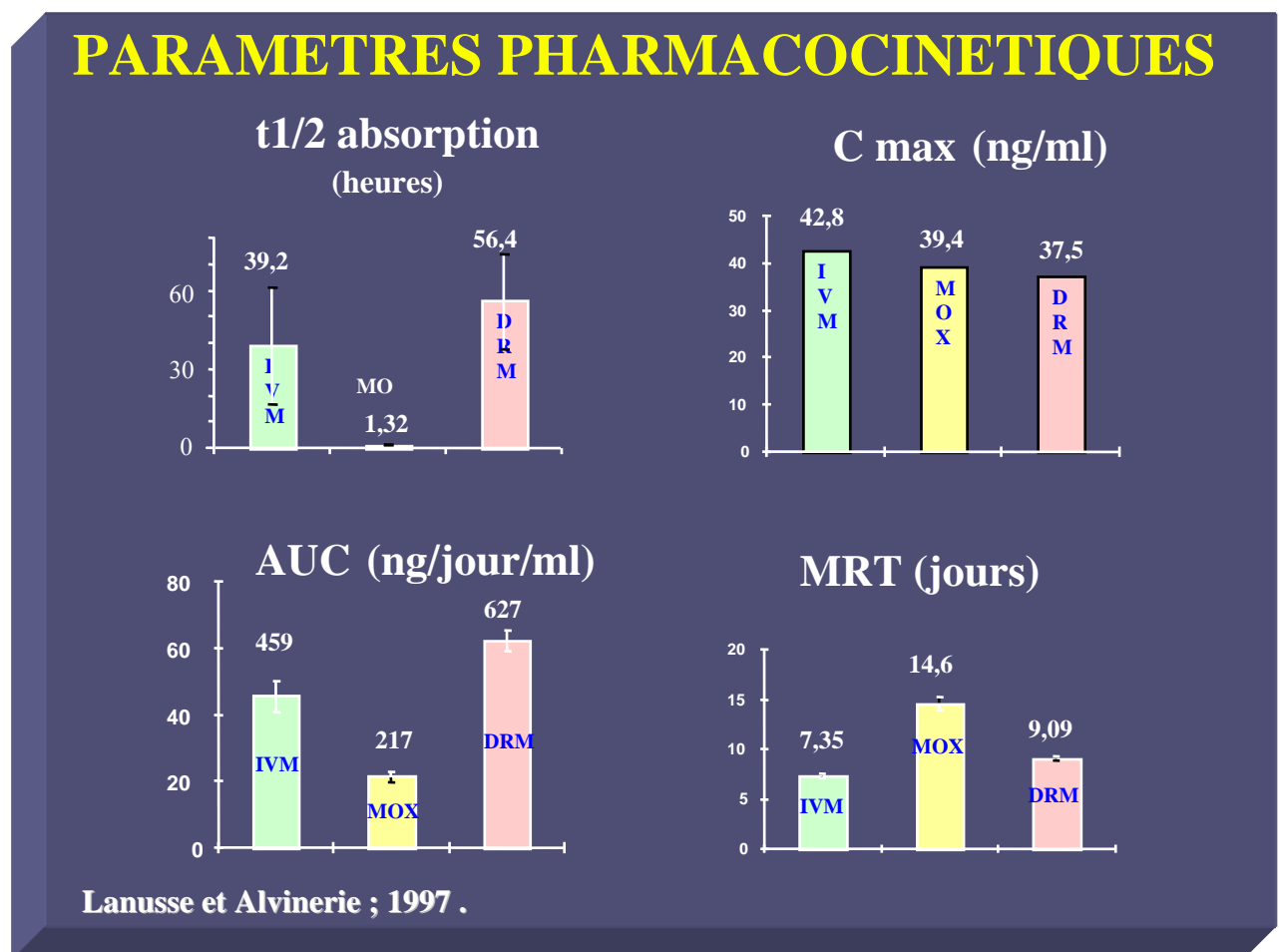
Figure 5 : Schéma de la biodisponibilité.

Enfin nous déterminerons aussi **la rémanence** (en rappelant aussi que le caractère lipophile est une composante majeure pour la rémanence des

endectocides) en utilisant son paramètre le plus adéquat pour notre étude, c'est à dire le Temps Moyen de Résidence (MRT).

Celui-ci mesure la durée de séjour de chaque molécule du principe actif dans le système.

Les différents paramètres énoncés ci-dessus et représentés par la figure 6 seront donc ceux qui nous permettront d'analyser précisément et objectivement la cinétique et prévoir l'efficacité des endectocides étudiés.



IVM=Ivermectine ; **MOX**=Moxidectine ; **DRM**=Doramectine ; **t^{1/2} absorption**= temps de demi-absorption ; **Cmax**=concentration maximale ; **AUC**= aire sous la courbe ; **MRT**= temps moyen de résidence.

Figure 6 : Paramètres pharmacocinétiques comparés de l'ivermectine, la doramectine et de la moxidectine.

III. RESISTANCES AUX MACROLIDES ENDECTOCIDES

L'introduction des formulations génériques a facilité un usage massif et répétitif susceptible de contribuer à des échecs thérapeutiques. Il convient de donner à ces antiparasitaires les meilleures conditions pour exercer leur action en milieu tropical africain, en prenant en compte notamment les particularités des races locales.

Dans le contexte africain, des défaillances de cette famille thérapeutique, notamment des problèmes de résistances ont émergé du fait de leur emploi excessif et des choix de traitement erronés (**BENGONE-NDONG et ALVINERIE, 2004**).

III.1 FACTEURS DE DETECTION

C'est lorsqu'on est confronté à un échec de traitement qu'une résistance aux anthelminthiques est souvent évoquée. Cependant, il faut noter que d'autres facteurs peuvent être à l'origine du manque d'efficacité d'un médicament. Ce sont notamment les facteurs ci-après :

- **sous dosage** : il arrive que les éleveurs se servent du poids moyen pour établir la dose à administrer, ce qui conduit immédiatement à un sous dosage ;
- **réinfestation rapide** : si les animaux sont mis à pâturer sur des prairies fortement contaminées, il se produit immédiatement une réinfestation qui donne l'impression d'un échec de traitement ;
- **inefficacité contre les larves inhibées** : si l'anthelminthique employé n'exerce aucun effet sur les larves inhibées, ces dernières peuvent reprendre leur évolution immédiatement après l'arrêt du traitement ;
- **présence de parasites résistants** : les traitements répétés consistant à administrer le même anthelminthique à faibles

doses pendant une longue période prédispose à l'acquisition d'une résistance (**HARELIMANA, 1997**).

III.2. METHODE DE DETECTION

La méthode que nous allons décrire ici est une invention de chercheurs de l'Université de McGill (Montréal, Canada) qui ont utilisé le génie de la biologie moléculaire pour détecter les résistances parasitaires.

Selon cette méthode, des molécules d'acide nucléique sont extraites à partir des parasites, arthropodes ou nématodes, celles-ci codent **les homologues de Glycoprotéine** et règlent la résistance aux macrolides endectocides.

La présente méthode est également destinée aux méthodes et aux compositions pour augmenter l'efficacité des macrolides endectocides contre les nématodes ou les arthropodes résistants.

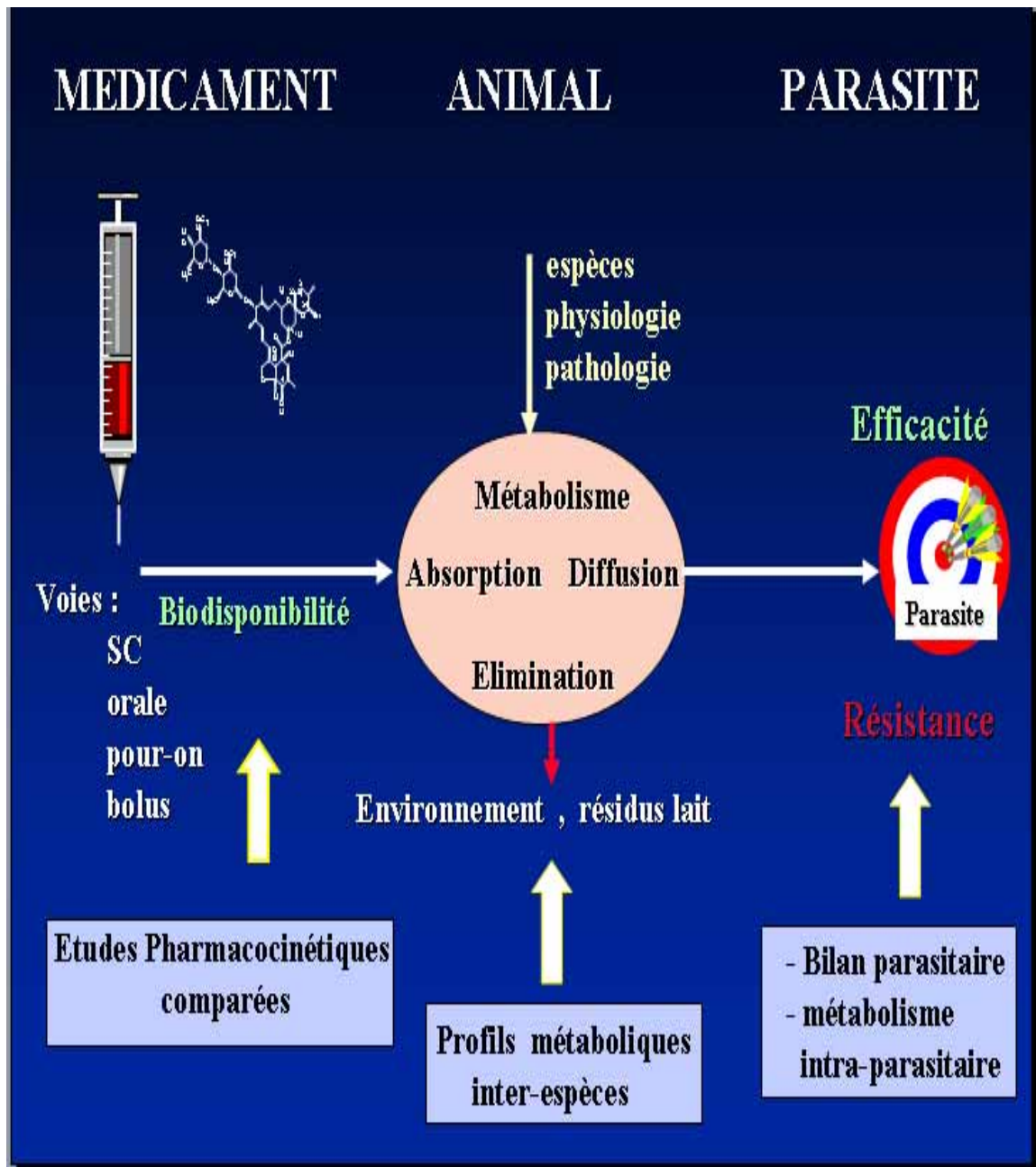
III.3. PREVENTION DU DEVELOPPEMENT D'UNE RESISTANCE AUX MACROLIDES ENDECTOCIDES

Il est urgent d'adopter des stratégies permettant d'éviter la propagation du phénomène de résistance aux anthelminthiques, en particulier en ce qui concerne les nématodes. Dans la pratique, il convient de prendre les mesures ci-après :

- utiliser la dose correcte ;
- entretenir le matériel de distribution des doses ;
- diminuer la fréquence des traitements ;
- instaurer un traitement et une quarantaine pour tous les animaux introduits dans l'élevage.
- alterner les anthelminthiques.

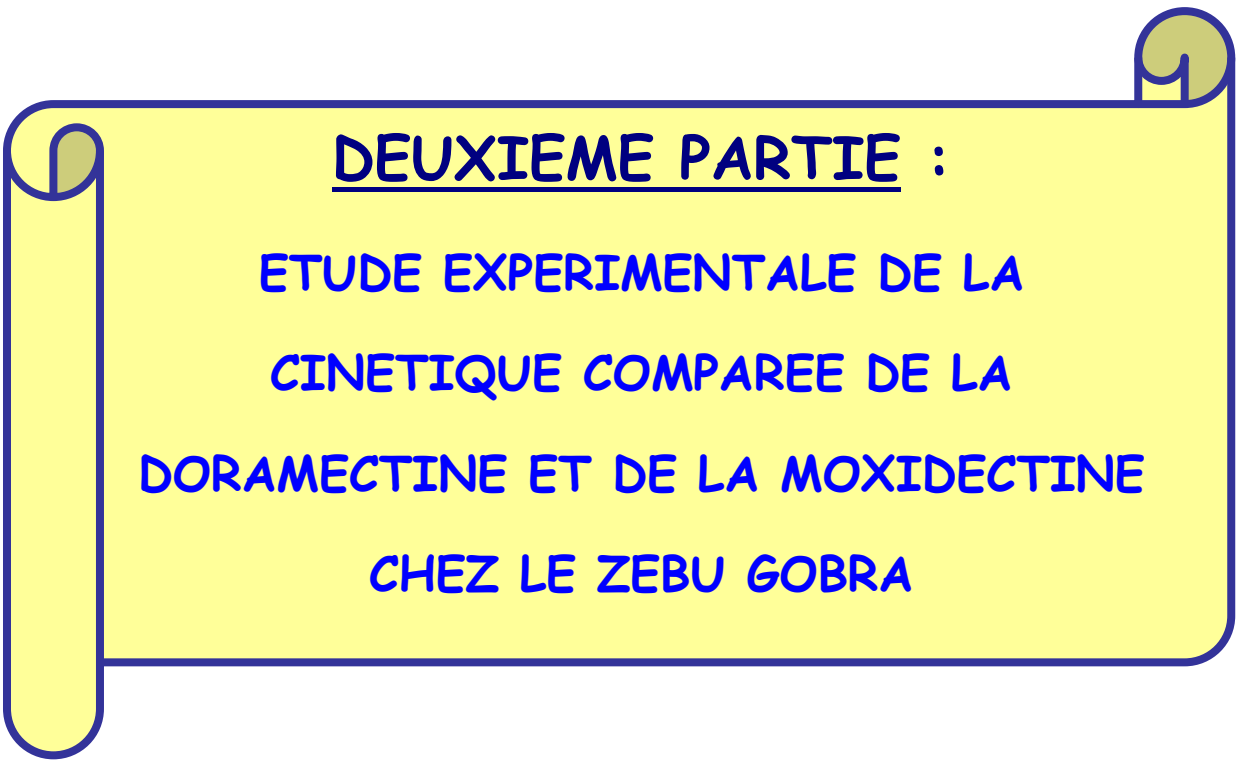
La réussite de notre thérapeutique par les macrolides endectocides dépendra donc forcément d'une bonne connaissance et d'une meilleure

prise en compte de tous les facteurs et paramètres que nous avons brièvement présentés plus haut tout ceci étant consigné dans le schéma récapitulatif de la figure 8.



Source : INRA (Facteurs modulant l'efficacité des endectocides).

Figure 8 : Schéma récapitulatif thérapeutique.

A yellow scroll graphic with a dark blue outline, featuring a rolled-up edge on the left and a small circular detail on the top right. The text is centered on the scroll.

DEUXIEME PARTIE :
ETUDE EXPERIMENTALE DE LA
CINETIQUE COMPAREE DE LA
DORAMECTINE ET DE LA MOXIDECTINE
CHEZ LE ZEBU GOBRA

I. OBJECTIFS DE L'ETUDE

Des études avaient déjà été menées par l'E.I.S.M.V. de Dakar et l'I.N.R.A de Toulouse (**BENGONE-NDONG ET ALVINERIE M.**, 2004 ; **BENGONE-NDONG** et *al.*, 2005) et elles ont permis de mettre en évidence des différences importantes en terme de biodisponibilité des endectocides entre le zébu Gobra et les bovins européens.

Ces différences sont vraisemblablement la conséquence des différences physiologiques et métaboliques entre les races. Elles sont de nature à affecter les propriétés pharmacologiques des endectocides lorsque ces médicaments sont administrés aux doses retenues pour les bovins.

I.1. OBJECTIF GENERAL

L'objectif général de notre étude est de contribuer à la sécurité alimentaire dans les pays de l'Afrique de l'Ouest et du Centre par l'amélioration des schémas thérapeutiques des antiparasitaires vétérinaires, en particulier des endectocides, en étudiant la cinétique plasmatique de deux molécules parmi les plus utilisées dans la lutte contre les nématodoses gastro-intestinales et respiratoires.

I.2. OBJECTIFS SPECIFIQUES

De façon spécifique, il s'agira de :

- déterminer les niveaux de concentration plasmatique et déterminer les paramètres pharmacocinétiques de différentes formulations des deux endectocides :
 - la moxidectine, (CYDECTINEND),
 - la doramectine (DECTOMAXND),chez le zébu Gobra après administration sous cutanée à la dose recommandée pour les bovins (0,200 mg/kg) ;

- Prévoir l'efficacité de ces deux formulations dans la lutte contre les nématodoses, grâce à l'analyse pharmacocinétique.
- Déterminer la période de protection des animaux ;
- Développer une stratégie d'utilisation optimale de ces deux formulations.

CHAPITRE I :

MATERIEL ET METHODES

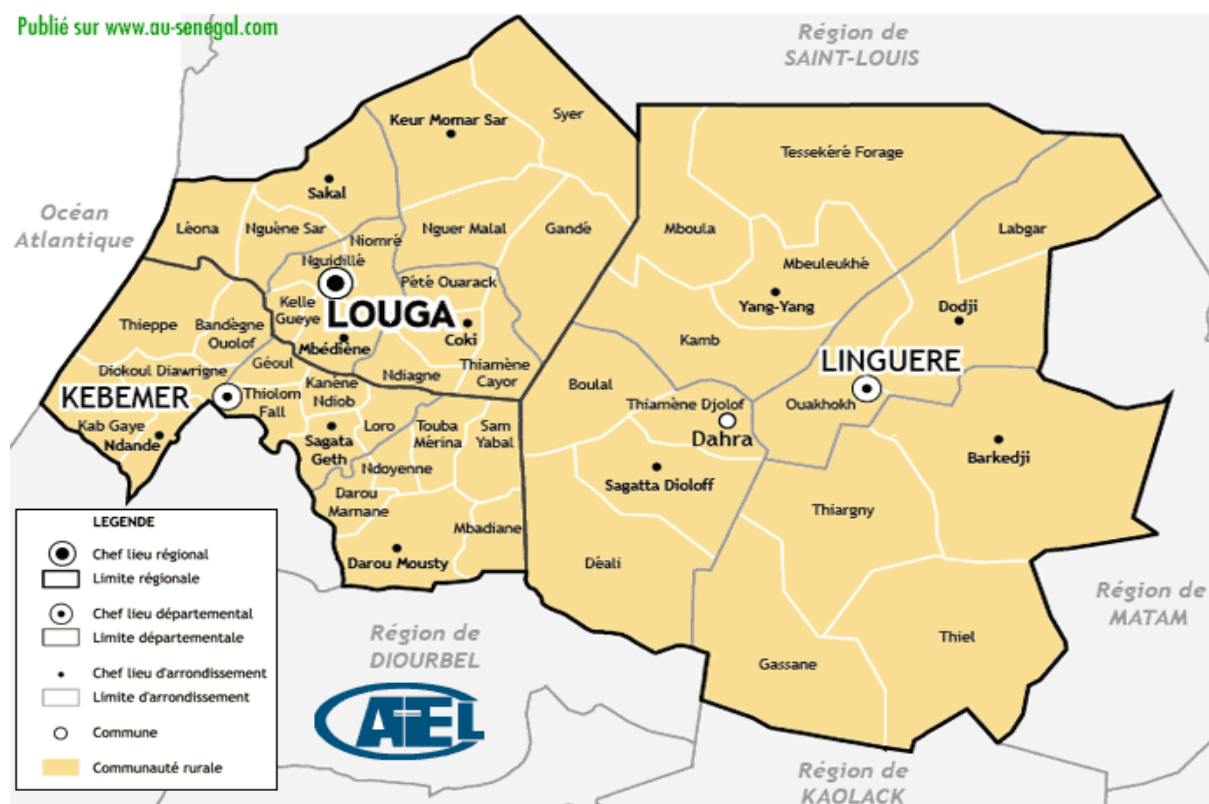
I. MATERIEL ET METHODES

I.1. PRESENTATION DU CADRE D'ETUDE

Notre étude a été menée au Centre de Recherches Zootechniques (CRZ) de Dahra dans le Département de Linguère (Carte 1). Cette zone fait partie de la zone sylvo-pastorale du Sénégal. L'élevage bovin y est très développé et le cheptel bovin est composé essentiellement de zébus Gobra.

La zone sylvo-pastorale du Sénégal est située dans la région de Louga qui couvre une superficie de 24.847 km². Elle occupe, en terme de superficie, le troisième rang sur le plan national, après les régions de Tambacounda (59.602 km²) et Matam (29.424 km²).

L'étude s'est déroulée sur une période d'un mois (30 jours), de mi-octobre à mi-novembre, juste après la saison des pluies.



Source : [http:// www.ausenegal.com](http://www.ausenegal.com)

Carte 1 : situation géographique de la commune de Dahra.

I.2. MATERIELS

I.2.1. LES ANIMAUX

L'étude a porté sur 14 zébus Gobra âgés de 6 ans. Il s'agissait de femelles adultes dont le poids était compris entre 280 et 380 kg. Ces animaux sont élevés sur un mode extensif. En effet, ils sont envoyés au pâturage tôt le matin, après la traite et ne reviennent au parc de stabulation que le soir. Ils ne recevaient aucune complémentation alimentaire et leur abreuvement était assuré en partie au niveau des points d'eau, mais également au CRZ, après le retour du pâturage.

Le choix de ces vaches a été guidé par un examen clinique préalable. Ainsi les animaux qui ont été retenus pour notre expérimentation étaient des vaches dont l'état d'embonpoint était assez moyen. De plus, la plupart des vaches faisant la diarrhée ou ayant des matières fécales molles ont été privilégiées dans notre choix.

Elles ont été identifiées par marquage sur le flanc et réparties en deux lots de sept animaux relativement homogènes :

- Lot 1 : 7 vaches de poids moyen de 305 kg traitées à la doramectine à la dose de 0,2 mg/kg.
- Lot 2 : 7 vaches d'un poids moyen de 315 kg traitées à la moxidectine à la dose de 0,2 mg/kg.

I.2.2. LES MOLECULES

La Cydectine® et le Dectomax®, solutions injectables à base de moxidectine pour la première et de doramectine pour la deuxième ont été utilisées au cours de cette étude. La Cydectine® est distribuée sous forme d'une solution aqueuse à 1 % par Fort-Dodge Santé Animale (Tours, France). Le Dectomax® a été fourni par le laboratoire Pfizer (Pocé-sur-Cisse, France) sous forme d'une solution huileuse à 1 %.

I.2.2.1. LA DORAMECTINE (DECTOMAX®)

I.2.2.1.1. STRUCTURE ET PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

La doramectine (25-cyclohexyl-ivermectine B1) est un produit de fermentation d'une souche mutante de *Streptomyces avermitilis* en présence de l'acide cyclohexane carboxylique.

Son spectre d'activité se rapproche de celui de l'ivermectine B1, ce qui s'explique par leurs structures très proches qui ne diffèrent que par un radical cyclohexyle en position 25 comme l'indique la figure 9.

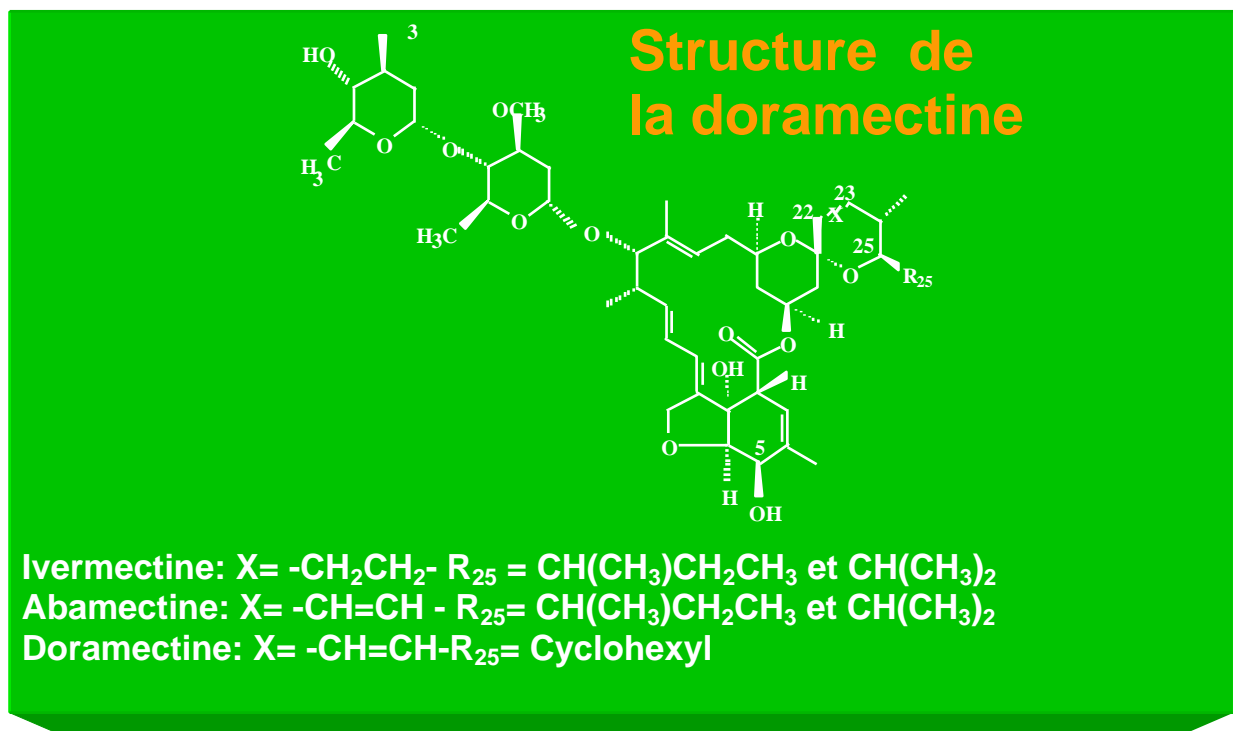


Figure 9 : Structure de la doramectine.

La doramectine, comme d'ailleurs les autres macrolides endectocides, a un poids moléculaire élevé. Elle est insoluble dans l'eau et est très lipophile, cela fait que la demi-vie tissulaire de la doramectine soit assez longue.

La doramectine se dose par la chromatographie HPLC :

- détection UV 1ng/mL
- détection spectrophotométrique : 0,05ng/mL

I.2.2.1.2 TOXICITE

La dose d'administration de la doramectine est de 0,2mg/kg. Néanmoins elle présente une grande marge de sécurité chez les bovins. En effet, les signes de toxicité (symptômes nerveux) chez ceux-ci ne se manifestent que lorsqu'on atteint des doses dépassant 8 mg/kg, soit 40 fois la dose normalement administrée.

Il existe notamment un risque majeur chez les bovins atteints d'hypodermose de manifester des signes d'hypersensibilité de type III liées à la destruction des larves de *d'Hypoderma bovis* dans le canal rachidien (formation d'hématome).

Le délai d'attente de la doramectine est de :

- 42 jours dans les viandes et abats pour la voie sous-cutanée
- 35 jours en pour-on (**ALVINERIE M., 2007**).

Cependant, il est recommandé de ne pas administrer la doramectine chez les femelles en lactation à cause de l'élimination importante de ce produit dans le lait.

I.2.2.2 LA MOXIDECTINE (CYDECTINE®)

II.2.2.2.1. STRUCTURE ET PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

La moxidectine (dérivé méthoxime de la milbémycine) contient un cycle lactonique semi-synthétique. Son mode d'action est comparable à celui de l'ivermectine et de la doramectine, à quelques différences près. Cela est d'autant plus vrai que l'effet rémanent de la moxidectine est plus long que celui de la doramectine.

Issue de la fermentation de *Streptomyces cyanogriseus*, la liaison entre les atomes de carbone 22 et 23 est toujours une liaison simple, comme dans le cas des avermectines 2.

Le carbone 25 porte un groupement méthyle, éthyle ou une chaîne latérale substituée. La figure 10 montre la structure chimique de la moxidectine.

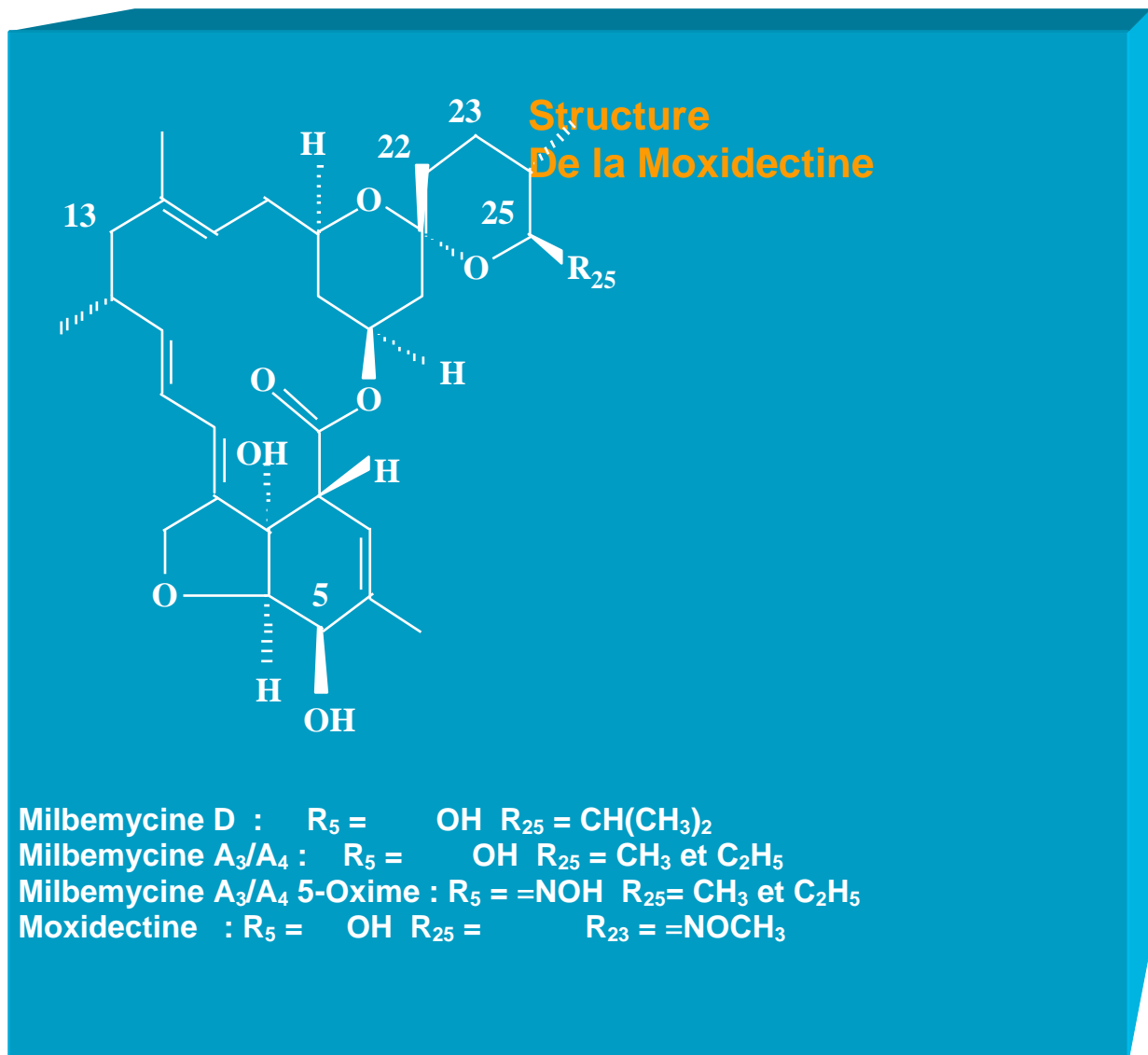


Figure 10: Structure chimique de la moxidectine.

Comme la doramectine, la moxidectine est dosée par la méthode HPLC.

I.2.2.2.2 TOXICITE

La toxicité de la moxidectine résulte aussi de son action sur le système glutaminergique, notamment par le système GABA.

I.2.3. LE MATERIEL POUR PRELEVEMENTS DE SANG

Le matériel de prélèvement de sang et de conservation des plasmas comprenait :

- des tubes héparinés ;
- des seringues de 5 ml ;
- des tubes à hémolyse de 5 ml ;
- des aiguilles ;
- des portes aiguilles ;
- une micropipette ;
- des embouts ;
- un portoir ;
- une centrifugeuse (Hettich Universal) ;
- de l'alcool à 90°.

I.2.4. MATERIEL D'ANALYSE CHROMATOGRAPHIQUE

Le système HPLC pour l'analyse de la moxidectine et de la doramectine plasmatique était composé de :

- un centrifugeur et un agitateur ;
- une pompe : JASCO PU 980 ;
- une colonne : SUPELCOSIL LC-18 25 cm x 4,6 mm, 5 µm ;
- un passeur d'échantillons : KRONTON HPLC autosampler 360 ;
- un détecteur de fluorescence : SHIMADZU RF-551 ;
- un programme informatique : KROMA SYSTEM 2000.

II. METHODOLOGIE

II.1. TRAITEMENT DES ANIMAUX

La Cydectine® et le Dectomax® ont été administrées aux animaux par injection en sous-cutanée d'une dose unique de 0,200 mg/kg, dose supposée suffisante pour la protection des animaux pendant une période de 30 jours au moins.

II.2. LES PRELEVEMENTS

Les prélèvements de sang ont été effectués par ponction de la veine jugulaire à 0, 1, 2, 4, 8, 12, 24 et 36 heures, ensuite 2, 4, 6, 8, 10, 15, 20, 25 et 30 jours après l'administration des produits.

Le sang a été recueilli dans des tubes contenant de l'héparinate de lithium comme anticoagulant. Ces prélèvements ont été centrifugés à 3000 tours par minute pendant 15 minutes et les plasmas conservés à -18°C jusqu'à l'analyse.

II.3. ETUDE PHARMACOCINETIQUE

II.3.1. EVALUATION DES CONCENTRATIONS PLASMATIQUES

La mesure des concentrations plasmatiques de moxidectine et de doramectine a été réalisée grâce à une technique de chromatographie liquide haute performance (HPLC) après formation d'un dérivé fluorescent selon le protocole décrit par **DE MONTIGNY** *et al.* (1990).

L'analyse requiert quatre étapes successives :

1° Extraction – purification

Dans un tube Eppendorf de 2 ml, on prélève pour chaque échantillon :

- 1 ml de plasma
- 0,25 ml eau (agitation 20 minutes puis au vortex pendant 30 secondes)
- 0,75 ml d'acétonitrile

Les tubes sont ensuite centrifugés pendant 4 minutes à 13000 tours par minute et à 4° C.

Les surnageants sont déposés sur une colonne d'extraction en phase solide (Supelclean C18, 100 mg) et élués par 1 ml de méthanol après conditionnement et rinçage de la colonne par, successivement 2 ml d'eau et 2 ml d'un mélange eau/méthanol (75 : 25)

2° Dérivatisation

L'éluât est évaporé à 60 °C sous azote et on y ajoute successivement :

- 100 µl d'un mélange de N-méthylimidazole-acétonitrile (1 : 1) ;
- 150 µl d'un mélange d'anhydride trifluoroacétique-acétonitrile (1 : 2).

Après la réaction de fluorescence (30 secondes), une fraction aliquote est injectée dans le chromatographe.

3° Conditions chromatographiques

Phase mobile

Elle est composée d'un mélange de trois solvants :

- Acide acétique 0,2 % - méthanol – acétonitrile (4 : 40 : 56).

Cette phase mobile était injectée à travers la colonne à un débit égal à 1,5 ml/mn.

Détection de fluorescence

- Longueur d'excitation : 355 nm ;
- Longueur d'onde d'émission : 465 nm.

4°- Validation de la méthode analytique

Le dosage de chaque cinétique s'est effectué sur la base d'une courbe d'étalonnage comprenant les concentrations suivantes : 0 ; 0,5 ; 1 ; 2,5 ; 5 ; 10 ; 25 ; 50 ng/ml. La limite de quantification de la méthode a été établie à

0,10 ng.ml⁻¹ pour les deux endectocides. Le coefficient de variation mesuré sur les points dosés en duplicata a toujours été inférieur à 1 %.

II.3.2. ANALYSE PHARMACOCINETIQUE

Les données plasmatiques de la doramectine et de la moxidectine ont fait l'objet d'une analyse pharmacocinétique à l'aide d'un modèle monocompartmental décrit par l'équation suivante :

$$C(t) = A_1^{-\lambda t} - A_2^{-k_{at}}$$

A_1 et A_2 sont les interceptions, C la concentration plasmatique à un temps t , k_a la constante d'absorption et λ la constante d'élimination. L'aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps (AUC) et le temps moyen de résidence (MRT) ont été calculés en utilisant la méthode des trapèzes. La concentration maximale (C_{max}) et le temps nécessaire pour atteindre cette concentration (t_{max}) ont été déterminés directement à partir du profil de concentrations.

Notre étude a utilisé une analyse monocompartmentée, nous n'utiliseront ainsi que le temps de demi-absorption ($t_{1/2 ab}$) et le temps de demi-élimination ($t_{1/2 el}$).

II.3.3. ANALYSE STATISTIQUE

Un test de Student a été réalisé pour déterminer les différences de moyennes et préciser les degrés de signification pour chaque paramètre pharmacocinétique. Le seuil de signification de ce test a été limité à une probabilité p inférieure ou égale à 5 %.

CHAPITRE II :

RESULTATS

I. LES CONCENTRATIONS PLASMATIQUES

Les concentrations plasmatiques de moxidectine et de doramectine sont données dans les tableaux III et IV. La figure 10 représente, en coordonnées semi-logarithmiques, l'évolution des concentrations plasmatiques de ces deux molécules après administration sous-cutanée de 0,2 mg par kilogramme de poids vif. Chaque courbe représente les valeurs moyennes \pm écart-type pour 7 animaux.

Tableau III: Cinétique plasmatique de la doramectine chez le zébu**Gobra**

Temps	Concentration (ng/ml)							Moyenne
	Zébu 1	Zébu 2	Zébu 3	Zébu 4	Zébu 5	Zébu 6	Zébu 7	
30 mn	0,30	0,04	0,12		0,34	0,26	1,75	0,47 ± 0,63
1 h	0,65	0,07	3,33	0,53	0,72	0,52	0,44	0,90 ± 1,09
2 h	1,27	1,19	6,50	1,17	1,05	0,97	1,09	1,89 ± 2,03
4 h	2,88	3,21	15,11	2,56	2,64	2,29	2,41	4,44 ± 4,71
8 h	6,17	5,85	28,43	5,37	6,17	4,20	4,82	8,72 ± 4,72
12 h	8,39	7,66	36,66	7,20	8,18	6,33	6,94	11,62 ± 4, 06
24 h	14,27	12,61	54,46	13,48	17,41	13,03	14,49	19,97 ± 8,29
36 h	18,63	14,59	52,09	16,80	21,97	17,89	17,39	22,77 ± 7,62
2 J	23,30	18,84	50,51	20,10	27,98	23,25	23,71	26,81 ± 10,84
3 J	24,03	27,81	48,84	30,48	37,65	32,93	30,95	33,24 ± 8,06
4 J	26,52	34,04	45,16	37,90	41,48	41,11	37,62	37,69 ± 6,05
6 J	33,03	48,57	37,38	54,80	54,42	47,10	46,54	45,98 ± 8,15
8 J	30,55	43,36	24,98	51,62	50,39	39,01	43,38	40,47 ± 9,83
10 J	21,90	40,88	22,07	42,28	42,97	24,48	37,97	33,22 ± 9,89
15 J	12,16	24,88	11,37	28,32	29,29	18,33	26,76	21,59 ± 7,59
20 J	8,68	9,96	9,13	16,25	13,06	8,72	12,76	11,22 ± 2,87
25 J	6,66	5,17	4,41	9,25	6,66	4,18	7,53	6,26 ± 1,81
30 J	5,50	2,25	3,29	6,11	4,23	2,00	4,92	4,04 ± 1,58

Tableau IV : Cinétique plasmatique de la moxidectine chez le zébu Gobra

Temps	Concentration en ng/ml							Moyenne
	Zébu 1	Zébu 2	Zébu 3	Zébu 4	Zébu 5	Zébu 6	Zébu 7	
30mn		0,48		0,84	0,06	0,12	1,10	0,52 ± 0,45
1 h	2,11	1,33	1,83	2,45	0,49	3,46	3,52	2,18 ± 1,19
2 h	4,7	3,06	4,38	4,26	2,27	6,96	7,06	4,66 ± 1,97
4 h	10,99	6,97	12,22	11,16	4,12	16,91	16,24	11,27 ± 5,04
8 h	15,04	18,27	28,09	29,74	10,57	28,45	20,64	21,54 ± 7,43
12 h	43,55	29,08	58,54	43,65	35,05	50,27	37,36	42,50 ± 9,84
24 h	63,31	41,33	58,29	38,01	51,92	35,32	42,53	47,24 ± 10,69
36 h	53,11	36,18	54,98	49,00	53,76	50,61	52,73	50,05 ± 6,43
2 J	40,55	28,85	42,17	32,13	29,15	37,44	33,53	34,83 ± 5,32
3 J	28,44	16,85	43,28	39,82	28,76	35,80	21,56	30,64 ± 9,58
4 J	22,50	14,58	31,95	26,45	21,20	31,08	17,78	23,65 ± 6,53
6 J	18,64	12,01	20,09	18,95	14,48	24,38	15,93	17,78 ± 4,05
8 J	14,91	10,00	16,25	14,84	10,24	17,40	11,24	13,55 ± 3,01
10 J	13,81	7,58	12,02	12,95	9,27	15,99	9,39	11,57 ± 2,96
15 J	9,69	4,11	8,67	9,59	5,94	10,51	6,34	7,84 ± 2,38
20 J	7,48	2,77	6,56	7,18	4,72	7,55	5,08	5,90 ± 1,78
25 J	5,81	2,42	4,01	5,18	3,27	4,52	4,11	4,19 ± 1,13
30 J	3,75	2,28	3,96	4,63	2,55	3,55	2,25	3,28 ± 0,92

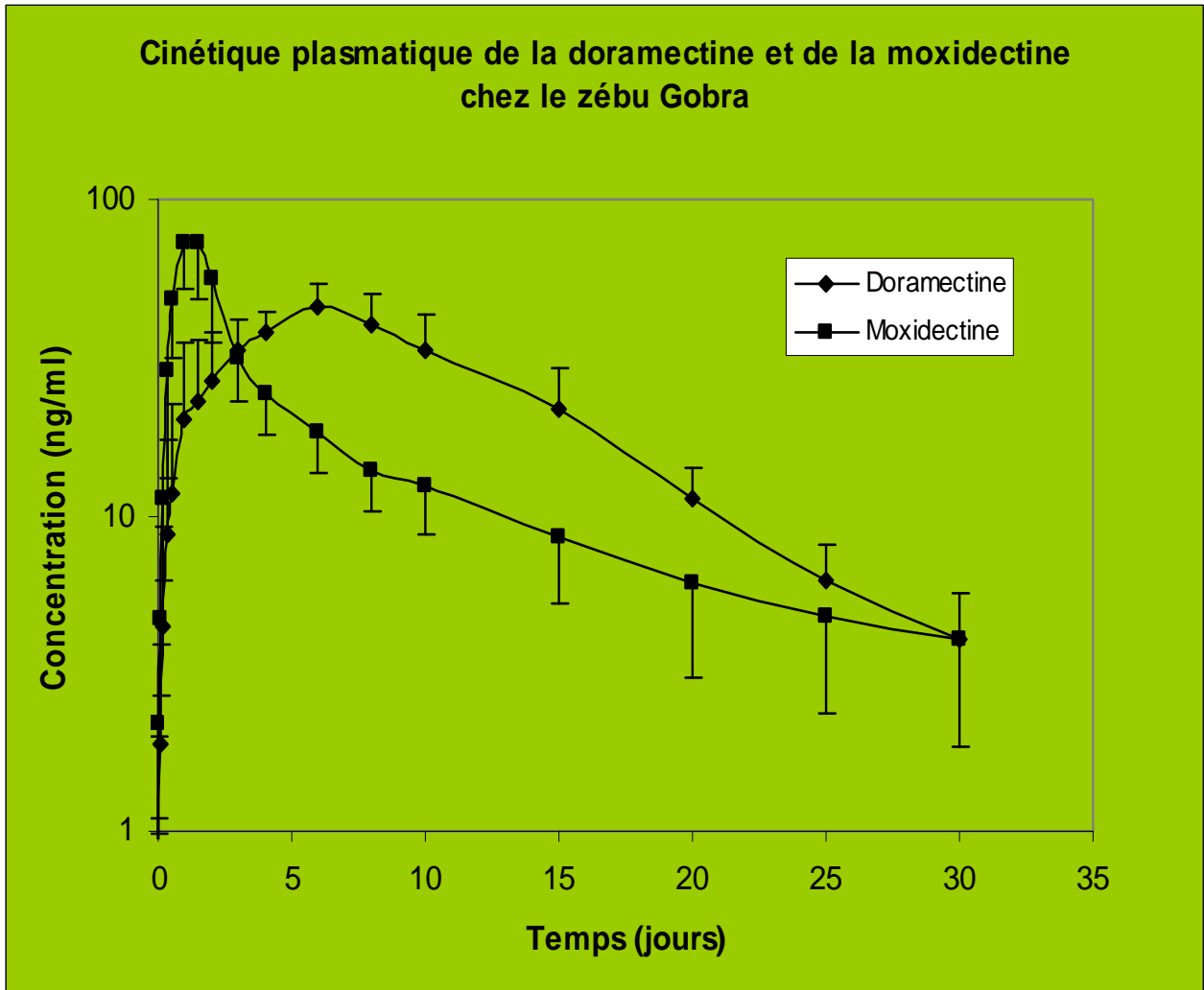


Figure 10 : Evolution des concentrations plasmatiques de moxidectine et de doramectine après administration d'une dose unique de 0,2 mg/kg.

II. LES PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES

Les tableaux V et VI donnent les valeurs individuelles des paramètres pharmacocinétiques calculés respectivement pour la moxidectine et la doramectine.

Les résultats du test *t* de Student sont donnés dans le tableau VII. L'examen des valeurs moyennes des paramètres pharmacocinétiques

montre quelques différences entre la moxidectine et la doramectine chez le zébu Gobra. On constate une absorption très rapide de la moxidectine, caractérisée notamment par un $t_{1/2\text{ ab}}$ et un t_{max} très courts. L'exposition, mesurée par l'aire sous la courbe (AUC), est plus importante avec la doramectine alors que la moxidectine semble plus rémanente.

Tableau V: Paramètres pharmacocinétiques de la doramectine

Paramètres	Zébu 1	Zébu 2	Zébu 3	Zébu 4	Zébu 5	Zébu 6	Zébu 7	Moyenne
t_{1/2 ab} (heures)	0,24	3,92	0,32	4,35	4,26	3,80	4,54	3,06 ± 1,91
C_{max} (ng/ml)	33,03	48,57	54,46	54,80	54,42	47,10	46,54	48,42 ± 7,69
t_{max} (jours)	6,00	6,00	1,00	6,00	6,00	6,00	6,00	5,29 ± 1,88
AUC (ng.j/ml)	472	643	562	766	760	549	684	634 ± 111
AUC tot (ng.j/ml)	591	655	594	810	786	560	717	673 ± 99
t_{1/2el} (jours)	13,81	3,93	6,80	5,04	4,25	3,83	4,59	6,04 ± 3,57
MRT (jours)	11,37	10,45	8,46	11,35	10,58	9,76	11,02	10,43 ± 1,03
MRT total (jours)	19,13	10,97	10,16	12,77	11,42	10,27	12,18	12,41 ± 3,11

Tableau VI : Valeurs individuelles des paramètres pharmacocinétiques de la moxidectine chez le zébu Gobra après administration sous-cutanée de 0,2 mg/kg.

Paramètres	Zébu1	Zébu 2	Zébu 3	Zébu 4	Zébu 5	Zébu 6	Zébu 7	Moyenne
t_{1/2 ab} (heures)	0,23	0,49	0,44	0,61	0,72	0,23	0,36	0,44 ± 0,18
C_{max} (ng/ml)	49,11	41,33	58,29	49,00	53,76	50,61	52,73	50,69 ± 5,23
t_{max} (jours)	1,50	1,00	1,00	1,50	1,50	1,50	1,50	1,36 ± 0,24
AUC (ng.j/ml)	375	233	430	390	299	432	313	353 ± 74
AUC tôt (ng.j/ml)	484	264	517	451	337	527	381	423 ± 98
t_{1/2a} (jours)	0,87	1,80	2,17	0,66	0,81	5,09	1,51	1,84 ± 1,53
t_{1/2 el} (jours)	14,35	11,78	15,28	10,75	10,11	18,51	14,52	13,61 ± 2,9
MRT (jours)	10,15	7,66	8,25	9,35	8,32	9,06	8,75	8,79 ± 0,82
MRT total (jours)	19,25	12,34	15,65	14,21	12,32	17,64	16,30	15,39 ± 2,61

T $\frac{1}{2}$ **ab**=temps de demi-absorption ; **t** $\frac{1}{2}$ **el**=temps de demi-élimination.

Tableau VII: Comparaison des paramètres pharmacocinétiques de la moxidectine et de la doramectine après administration sous-cutanée de 0,2 mg/kg.

Paramètres	Moxidectine	Doramectine	Valeur de <i>p</i>
t _½ ab (jours)	0,44 ± 0,18	3,06 ± 1,19	0,0036
C _{max} (ng/ml)	50,69 ± 5,23	48,42 ± 7,69	0,09
t _{max} (jours)	1,36 ± 0,24	5,29 ± 1,89	0,0001
t _½ el (jours)	13,61 ± 2,9	6,04 ± 3,57	
AUC (ng.j/ml)	353 ± 74	634 ± 111	
MRT (jours)	15,39 ± 2,61	10,42 ± 1,03	0,0005

CHAPITRE III :

DISCUSSION

Le développement de l'élevage, tel que souhaité par les pouvoirs publics, va s'accompagner au Sénégal et en Afrique de l'usage de plus en plus important de médicaments vétérinaires et notamment des antiparasitaires. Pour permettre une meilleure utilisation de ces produits dans nos systèmes d'élevage, des travaux visant à sensibiliser les pouvoirs publics sur la nécessité d'accorder un intérêt particulier à la qualité et à l'efficacité des médicaments vétérinaires importés ont été entrepris depuis peu au Sénégal (**BENGONE NDONG** et **ALVINERIE**, 2004 ; **BENGONE NDONG** *et al*, 2005 ; **BENGONE NDONG** *et al* 2006). Le travail présenté dans cette thèse représente la première étude de pharmacocinétique réalisée avec la moxidectine et la doramectine chez zébu Gobra au Sénégal ; avant d'en discuter les résultats, des précisions sur la conduite de l'essai nous paraissent nécessaires.

I. CHOIX DU SITE D'ETUDE

Notre étude a été menée au Centre de Recherches Zootechniques (CRZ) de Dahra dans le Département de Linguère. Le choix de ce lieu s'explique pour deux raisons essentiellement. La raison objective réside dans le fait que ce centre de recherche dispose d'un effectif bovin important et des installations adaptées à un travail de recherche sur le terrain ; son expertise dans ce domaine n'est plus à démontrer. La deuxième raison (subjective) est liée à l'intérêt manifesté par les responsables de l'ISRA à l'égard de notre projet de thèse. Leur accueil ainsi que celui du personnel du CRZ a grandement facilité notre travail.

La phase animale (expérimentation) a été réalisée de mi-octobre à mi-novembre, soit pendant une période de 30 jours, juste après la saison des pluies.

II. DOSAGE

La moxidectine et la doramectine ont été détectées chez tous les animaux pendant toute la durée de l'étude (30 jours). La technique de dosage utilisée, tant au niveau de l'extraction, de la dérivation que de la chromatographie a été parfaitement validée comme en attestent les coefficients de corrélation (0,990 – 0,999) dans la gamme de concentrations allant de 0,50 à 50 ng/ml. Le pourcentage d'extraction moyen s'est établi à 95 % pour les deux molécules.

III. LES PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES

L'analyse des paramètres pharmacocinétiques démontre une grande différence entre la moxidectine et la doramectine chez le zébu Gobra lorsque ces molécules sont administrées par voie sous-cutanée. Elle permet de dégager quelques points d'intérêt :

1°- L'aire sous la courbe (AUC) obtenue avec la moxidectine (autour de 353 ng.jour/ml) est 1,79 fois inférieure (presque 2 fois) à celle qui a été obtenue dans les mêmes conditions avec la doramectine (633 ng.jour/ml). La biodisponibilité de la doramectine est donc supérieure à celle de la moxidectine chez le zébu Gobra.

2°- La comparaison des paramètres d'absorption ($t_{1/2\text{ ab}}$, k_a , t_{max}) traduit une absorption plus rapide de la moxidectine chez le zébu Gobra.

3°- La comparaison des paramètres d'élimination ($t_{1/2\text{ el}}$, MRT) démontre par contre une rémanence plus importante de la moxidectine par rapport à la doramectine.

Ces différences ont été décrites par de nombreux auteurs chez la plupart des espèces (**LANUSSE et al.**, 1997). Elles peuvent être expliquées par un certain nombre de propriétés physiques et chimiques propres à chaque

médicament, associant des propriétés intrinsèques des macrolides antiparasitaires à celles des excipients. Il a notamment été montré que la cinétique des endectocides est largement influencée par la formulation (**LO et al.**, 1985 ; **WICKS et al.**, 1993). Ainsi, la comparaison du profil pharmacocinétique des trois endectocides majeurs (ivermectine, doramectine, moxidectine) administrés par voie sous-cutanée, dans le cadre d'une étude standardisée a révélé un profil similaire pour l'ivermectine et la doramectine tandis que la moxidectine se caractérisait par un processus d'absorption plus rapide et une rémanence plus longue (**LANUSSE et al.**, 1997). Cette différence est la résultante d'une formulation différente (aqueuse) pour la moxidectine et d'un stockage plus intense au niveau graisseux.

Cet effet de la formulation sur le processus d'absorption a été longuement documenté tant pour l'ivermectine (**LO et al.**, 1985) que pour la doramectine (**WICKS et al.**, 1993). Cela a justifié le choix d'une formulation huileuse par *Pfizer* (doramectine) et *Merck* (ivermectine) tandis que *Fort-Dodge* (moxidectine), en raison du caractère lipophile plus marqué de la moxidectine retenait un excipient aqueux afin de ne pas majorer l'importante rémanence résultant du stockage au niveau de la graisse.

Les résultats de notre étude, en terme de biodisponibilité et de rémanence de la moxidectine et de la doramectine, sont comparables à ceux qui ont été obtenus par **LANUSSE et al.** (1997). Ils montrent que ces molécules peuvent être utilisées avantageusement dans la lutte contre les parasites externes et internes chez le zébu Gobra.

Aussi, les résultats montrent des différences importantes entre la moxidectine et la doramectine sur le plan de la biodisponibilité et de la rémanence.

Selon le contexte épidémiologique, l'une des molécules sera donc préférée à l'autre. La moxidectine peut notamment être préférée à la

doramectine dans le traitement de nématodoses gastro-intestinales et respiratoires en phase aiguë à cause de son absorption très rapide et sa rémanence plus importante. La doramectine par contre, conviendrait dans les cas de nématodoses gastro-intestinales et respiratoires chroniques du fait de sa biodisponibilité et son aire sous la courbe largement supérieures à celles de la moxidectine.

Cette étude mérite d'être complétée par une étude de l'efficacité de ces deux molécules sur les parasitoses internes et externes du zébu Gobra. . Pour évaluer la période de protection des animaux, un essai s'étendant sur 60 jours est nécessaire compte tenu de la rémanence des endectocides, notamment de la moxidectine.

PERSPECTIVES



Une adaptation des schémas thérapeutiques tenant compte des particularités physiologiques et pharmacocinétiques des différentes races africaines et des contraintes environnementales est nécessaire étant donné l'importance des endectocides dans la lutte contre les nématodoses gastro-intestinales et les ectoparasitoses.

L'appréciation de l'effet du parasitisme et notamment d'une infestation par des nématodes gastro-intestinaux sur la productivité du bétail et du développement de mesures de lutttes appropriées et durables nécessite une bonne connaissance de leur inventaire, leur épidémiologie et leurs effets pathologiques (**BENGONE-NDONG et ALVINERIE, 2004**).

Les régions intertropicales d'Afrique présentent une gamme très étendue de milieux : forêts denses équatoriales, savanes arborées, steppes sahéliennes, grandes étendues dunaires des zones sahariennes.

De nombreux parasites sont présents dans ces milieux et ont développé des adaptations très performantes pour leur survie et leur maintien dans des zones aussi déshéritées que le Sahel et le Sahara.

La zone humide offre des conditions favorables à l'évolution des stades libres pendant toute l'année, la zone soudano-sahélienne, en revanche ne permet cette évolution que quatre à cinq mois au plus par an. Elle peut même être réduite à deux mois dans certains endroits.

Le bon sens impliquerait donc une maîtrise de tous ces paramètres pour une thérapeutique de plus en plus efficiente dans nos régions, qu'elles soient soudano-sahélienne comme au Sénégal ou équatoriale humide.

Nous recommanderons donc la poursuite de telles études non seulement en les étendant à tous les pays, mais aussi à tous les endectocides qui existent sur le marché africain, en commençant

notamment par une étude de l'efficacité de ces deux molécules sur les parasitoses internes et externes du zébu Gobra. Pour obtenir des résultats plus précis sur la période de protection des animaux, un essai s'étalant sur 60 jours est nécessaire compte tenu de la rémanence des endectocides, notamment celle de la moxidectine.

CONCLUSION



L'élevage des animaux de rente tient une place importante dans l'économie nationale des pays africains. Aussi, dans le souci de voir notre continent assurer et assumer son autosuffisance alimentaire, il devient de plus en plus urgent de mettre cet élevage dans les conditions optimales pour permettre son plein épanouissement.

Ainsi beaucoup d'Etats Africains, les éleveurs, les zootechniciens et les vétérinaires, ayant pris conscience de ce fait, à cause des enjeux socio-économiques et politiques inhérents à l'élevage, mettent en place des stratégies pour l'essor et la pérennité de notre élevage si cher.

En plus des paramètres comme les conditions environnementales, les systèmes de production pas toujours très bien adaptés, et la mauvaise alimentation qui ont tendance à freiner le développement de l'élevage, l'échec de la thérapeutique vétérinaire contre les pathologies en général et les parasitoses en particulier constitue actuellement un problème, soit à cause du sous dosage dans l'utilisation des médicaments, ou encore à cause de la résistance développée par les microorganismes et les parasites vis-à-vis de certaines molécules. C'est ainsi que, pendant très longtemps, l'échec des traitements des maladies animales a constitué un boulet qui freine considérablement la lutte contre les pathologies animales, ce qui de facto, se répercute négativement sur l'épanouissement de l'élevage de nos pays africains.

Dans le cadre de la lutte contre les parasitoses, qui constituent près de 80% des pathologies animales sur le continent et même au Sénégal, nous avons étudié la classe thérapeutique antiparasitaire qui est la plus utilisée en Afrique à cause de son efficacité : les macrolides antiparasitaires.

Il a donc fallu se pencher sur deux molécules très en vogue sur le marché africain pour en étudier la cinétique, les comparer entre elles par leurs paramètres pharmacocinétiques, pour optimiser leur utilisation et leur

efficacité, puis réduire les phénomènes de résistances qui deviennent de plus en plus fréquents.

Le Centre de Recherches Zootechniques de Dahra, pour son travail scientifique qui n'est plus à démontrer et son cadre qui se prête bien à ce genre d'étude, nous a permis de mener à bien notre étude.

Nous avons donc choisi de travailler sur quatorze (14) zébus de race Gobra, dominante dans l'élevage bovin au Sénégal. Nos animaux d'expérimentation sont des femelles réparties de façon aléatoire en deux lots de sept zébus chacun, à qui nous avons administré les deux molécules endectocides antiparasitaires :

- CYDECTINE ® (Fort-Dodge) qui est une spécialité de la moxidectine.
- DECTOMAX ® (Pfizer) qui est une spécialité de la doramectine.

Le dosage de ces médicaments dans le plasma, après administration, nous a permis de déterminer les paramètres pharmacocinétiques, ceci nous a permis de faire des comparaisons, dans le but d'améliorer leur schéma thérapeutique.

C'est ainsi qu'après les analyses pharmacocinétiques faites par Chromatographie Liquide à Hautes Performances (HPLC), nous avons obtenu les résultats suivants :

1°- l'aire sous la courbe (AUC) obtenue avec la moxidectine (autour de 353 ng.jour/ml) est 1,79 fois inférieure (presque 2 fois) à celle qui a été obtenue dans les mêmes conditions avec la doramectine (633 ng.jour/ml). La biodisponibilité de la doramectine est donc supérieure à celle de la moxidectine chez le zébu Gobra.

2°- la comparaison des paramètres d'absorption ($t_{1/2\text{ ab}}$, k_a , t_{max}) traduit une absorption plus rapide de la moxidectine chez le zébu Gobra.

3°- la comparaison des paramètres d'élimination (K_{10} , $t_{1/2}$ el, MRT) démontre par contre une rémanence plus importante de la moxidectine par rapport à la doramectine.

Ces différences peuvent être expliquées par un certain nombre de propriétés physiques et chimiques propres à chaque médicament, associant des propriétés intrinsèques des macrolides antiparasitaires à celles des excipients. Il a notamment été montré dans des travaux antérieurs que la cinétique des endectocides est largement influencée par la formulation. Ainsi, la comparaison du profil pharmacocinétique des trois endectocides majeurs (ivermectine, doramectine, moxidectine) administrés par voie sous-cutanée, dans le cadre d'une étude standardisée a révélé un profil similaire pour l'ivermectine et la doramectine tandis que la moxidectine se caractérisait par un processus d'absorption plus rapide et une rémanence plus longue. Cette différence est la résultante d'une formulation différente (aqueuse) pour la moxidectine et d'un stockage plus intense au niveau graisseux.

Aussi, nos résultats corroborent ceux qui avaient déjà été observés dans les études précédentes chez les races européennes.

Tous ces résultats pharmacocinétiques justifient le choix d'une formulation huileuse par *Pfizer* (doramectine) et tandis que *Fort-Dodge* (moxidectine), en raison du caractère lipophile plus marqué de la moxidectine retenait un excipient aqueux afin de ne pas majorer l'importante rémanence résultant du stockage au niveau du tissu adipeux.

Les résultats de notre étude, en termes de biodisponibilité et de rémanence de la moxidectine et de la doramectine, montrent donc que ces molécules peuvent être utilisées avantageusement dans la lutte contre les parasites internes, mais aussi externes (pour leur caractère endectocide) chez le zébu Gobra.

Globalement, notre étude a montré des différences importantes entre la moxidectine et la doramectine sur le plan de la biodisponibilité et de la rémanence.

Elle mérite d'être complétée par une étude de l'efficacité de ces deux molécules sur les parasitoses internes et externes du zébu Gobra. Pour évaluer la période de protection des animaux, un essai s'étendant sur 60 jours est nécessaire compte tenu de la rémanence des endectocides, notamment de la moxidectine.

L'une ou l'autre des molécules sera donc préférée à l'autre en tenant compte d'abord de certains paramètres pharmacocinétiques (notamment la biodisponibilité et l'aire sous la courbe pour la doramectine, et pour la moxidectine la rémanence, l'absorption et le temps maximal) mais aussi des facteurs épidémiologiques et cliniques, pour la réussite du traitement des nématodoses gastro-intestinales et respiratoires chez le zébu Gobra au Sénégal.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. ABIOLA F.A., 2000.

Un laboratoire de contrôle des médicaments vétérinaires à l'E.I.S.M.V. de Dakar.
In : Actes 4^{ème} séminaire sur les médicaments vétérinaires en Afrique, Dakar,
Sénégal. Paris, France, OIE.

2. ALVINERIE M., 2007.

Avermectines et Milbémycines.
Toulouse : INRA.

3. ALVINERIE M., SUTRA J.F., GALTIER P., MAGE C., 1999.

Pharmacokinetics of eprinomectin in plasma and milk following topical
administration to lactating dairy cattle.
Res. Vet. Sci., **67**: 229-232.

**4. ARENA J.P., LIU K.K., PARESS P.S., FRAZIER E.G., CULLY D.F.,
MROZIK H., SCHAEFFER J.M., 1995.**

The mechanism of action of avermectins in *Caenorhabditis elegans*: correlation
between activation of glutamate sensitive chloride current, membrane binding, and
biological activity.
J. Parasitol., **81**:286-294.

5. BENGONE-NDONG T., ALVINERIE M., 2004.

Macrolides antiparasitaires : propriétés pharmacologiques générales et
recommandations d'usage dans le contexte vétérinaire africain.
Rev. Elev. Méd. Vet. Pays Trop. **57** (1-2) : 49-58.

**6. BENGONE-NDONG T., BA M.A., KANE Y., SANE Y., SUTRA J.F.,
ALVINERIE M., 2005.**

Pharmacokinetics of ivermectin in zebu Gobra (*Bos Indicus*).
Vet. Parasitol. (in press).

**7. BENGONE-NDONG T., BA M.A., KANE Y., SUTRA J.F., ALVINERIE
M., 2006.**

Eprinomectin in dairy zebu Gobra cattle (*Bos Indicus*): plasma kinetics and
excretion in milk.
Parasitol. Res., **98**(6): 501. Epub.
PMID: 16416124 [PubMed – in process]

**8. BISSET S.A., VLASSOF A., MCMURTY L.W., ELLIOT D.C., COBB
R.M., KIERAN P.J., WOOD I.B., 1992.**

An evaluation of an oral administration of moxidectin against selected
anthelmintic-resistant and susceptible strains of nematodes in lambs.
N. Z. vet. J., **40** : 97-100.

9. BLOOMQUIST J., 2003.

Chlorid channel as tools for developing selective insecticides.
Arch. Insect. Biochem. Physiol., **54**: 145-156.

10. CALVET M., VALENZA J., 1976.

Embouche intensive du zébu Peulh Sénégalais à base de paille de riz.
Rev. Elev. Méd. Vét. des pays tropicaux ; **26** (1) : 105-116.

11. COURTNEY C.H., SHEARER J.K., PLUE R.E., 1985.

Efficacy and safety of clorsulon used concurrently with ivermectin for control of *Fasciola hepatica* in Florida USA beef cattle.
Am. J. vet. Res. **16** : 1245-1246.

12. DENIS J.P., VALENZA J., 1976.

Exteriorisation des potentialités du zébu Peulh Sénégalais (Gobra).
Rev. Elev. Méd. Vét. des pays tropicaux, 24 (3) : 409-418.

13. EGERTON J.R., OSTLIND D.A., BLAIR L.S., EARY C.H., SUHAYDA D., CIFELLI S., RIEK R.F., CAMPBELL W.C., 1979.

Avermectins, new family of potent anthelmintic agents: efficacy of B_{1a} component.

14. GAYRARD V., ALVINERIE M., TOUTAIN P.L., 1999.

Comparison of pharmacokinetic profiles of doramectin and ivermectin pour-on formulation in cattle.
Vet. Parasitol., **81** : 47-55.

15. HARELIMANA A., 1997.

Contribution à la lutte contre le parasitisme gastro-intestinal (Nématodoses) chez les bovins au Sénégal : utilisation de la Doramectine (DECTOMAX®).
Thèse : Méd. Vét. Dakar ; 23.

16. HEINZE-MUTZ E.M., PITT S.R., BAIRDEN K., BAGGOT D.G., ARMOUR J., BARTH D., CRAMER L.G., 1993.

Efficacy of abamectin against nematode in cattle.
Vet. Rec., **132**: 455-457.

17. HOTSON I.K., 1982.

The avermectins : a new family of antiparasitic agents.
J. S. Afr. Vet. Assoc., **53** :87-90.
Vet. Rec., **132** : 455-457.

18. JACKSON H.C., 1989.

Ivermectin as a systemic insecticid.
Parasitol. Today, **5**: 145-146.

19. JOHNSON E.G., 1991.

Effect of liver flukes on feedlot performance.

Agri-Pract. **12**: 33-34.

20. LAFONT C.M., ALVINERIE M., BOUSQUET-MELOU A, TOUTAIN P.L., 2001.

Licking behaviour and environmental contamination arising from pour-on ivermectin in cattle.

Int. J. Parasitol., **31** : 1687-1692.

21. LANUSSE et ALVINERIE, 1997.

Pharmacocinétique comparée de la doramectine, la moxidectine et de l'ivermectine. Facteurs modulant l'efficacité des endectocides. Toulouse : INRA.

22. LANUSSE C., LIFSCHITZ A., VIRKEL G., ALVAREZ L., SANCHEZ S., SUTRA J.F., ALVINERIE M., 1997.

Comparative plasma disposition kinetics of ivermectin, moxidectin and doramectin in cattle.

J. Vet. Pharmacol. Ther., **20**: 91-99.

23. LO P.K., FINK D.W., WILLIAMS J.B., BLODINGER J., 1985.

Pharmacokinetic studies of ivermectine: effect of formulation.

Vet. Res. Commun., **9** : 251-268.

24. NDIONE E.M., 1982.

Quelques données relatives à la production de viande bovine à partir du zebu Gobra.

Thèse : Méd. Vét. : Dakar ; 6.

25. RANJAN S., TRUDEAU C., PRICHARD R.K., VON KUTZLEBEN R., CARRIER R., 1992.

Efficacy of moxidectin against naturally acquired nematodes infections in cattle.

Vet. Parasitol. **41** : 227-241.

26. ROBIN B., 1983.

Ivermectine : 22, 23 dihydroavermectine B₁ : un nouvel antiparasitaire à très large spectre.

Revue Méd. vét., **134** : 495-498.

27. SHOOP W.L., MROZIK H., FISHER M.H., 1995.

Structure and activity of avermectins and milbemycins in animal health.

Vet. Parasitol., **59**: 139-156.

28. TINE M., 1989.

Utilisation des sous-produits agricoles et agro-industriels de la région de Saint-Louis en embouche intensive.

Thèse : Méd. Vét.: Dakar ; 33.

29. WICKS S.R., KAYE B., WEAYHERLY A.J., SMITH D.G., 1983.

Effect of formulation on the pharmacokinetics and efficacy of doramectin.

Vet. Parasitol., **49**: 17-26.

30. WILLIAMS J.C., STUEDEMANN J.A., BAIRDEN K., KERBOEUF D., GIODIA H., HUBERT J., BROUSSARD S.D., PLUE R.E., ALVA-VALDES R., BAGGOT D.G., PINKALL N., EAGLESON J.S., 1997.

Efficacy of a pour-on administration of eprinomectin (MK-397) against nematodes parasites of cattle with emphasis on inhibited fourth-stage larvae of *Ostertagia* spp.

Am. J. vet. Res., **58**: 379-383.

CINETIQUE PLASMATIQUE COMPAREE DE LA DORAMECTINE ET DE LA MOXIDECTINE DANS LA LUTTE CONTRE LES NEMATODOSES GASTRO-INTESTINALES ET RESPIRATOIRES CHEZ LE ZEBU GOBRA AU SENEGAL

RESUME

Ce travail a porté sur l'étude de la cinétique de deux macrolides endectocides, administrés à quatorze (14) zébus Gobra répartis en deux(2) lots de sept (7) animaux qui ont reçu chacun la dose de 0,02mg/kg de produit : il s'agit de la doramectine (DECTOMAX®) et de la moxidectine (CYDECTINE®).

Ces macrolides endectocides sont en effet très largement répandus sur le marché africain à cause de leur efficacité avérée sans pour autant qu'à l'instar des études faites sur les races bovines européennes, il y en ait qui ait justifié un tel usage chez nos races locales en Afrique.

Aussi, les schémas thérapeutiques ne sont pas toujours les meilleurs chez nous, ce qui provoque de plus en plus de résistances, à cause notamment des sous-dosages médicamenteux qui sont monnaie courante.

Ainsi en déterminant la cinétique plasmatique de la doramectine et ce la moxidectine, puis en les comparant entre elles, nous notons que :

1°- L'aire sous la courbe (AUC) obtenue avec la moxidectine (autour de 353 ng.jour/ml) est 1,79 fois inférieure (presque 2 fois) à celle qui a été obtenue dans les mêmes conditions avec la doramectine (633 ng.jour/ml). La biodisponibilité de la doramectine est donc supérieure à celle de la moxidectine chez le zébu Gobra.

2°- La comparaison des paramètres d'absorption ($t_{1/2\text{ ab}}$, k_a , t_{max}) traduit une absorption plus rapide de la moxidectine chez le zébu Gobra.

3°- La comparaison des paramètres d'élimination ($t_{1/2\text{ el}}$, MRT) démontre par contre une rémanence plus importante de la moxidectine par rapport à la doramectine.

La moxidectine est donc meilleure que la doramectine au regard de plusieurs paramètres, néanmoins, il serait plus judicieux de prendre en compte les facteurs épidémiologiques et environnementaux avant d'opter pour une molécule plutôt que l'autre, vu qu'il y a des paramètres pour lesquels la doramectine est meilleure.

Mots-clés : Cinétique-Bovins-Doramectine-Moxidectine-Gobra

Adresse de l'auteur : William-Arnaud LOUDY MOUKEDE,

Tel : +221 636 7025/ +241 07 51 9512

E-mail : titep002@yahoo.fr/ titep002@gmail.com/ titep002@caramail.com/
titep002@jubii.fr.