



**INSTITUT DES SCIENCES VETERINAIRES**

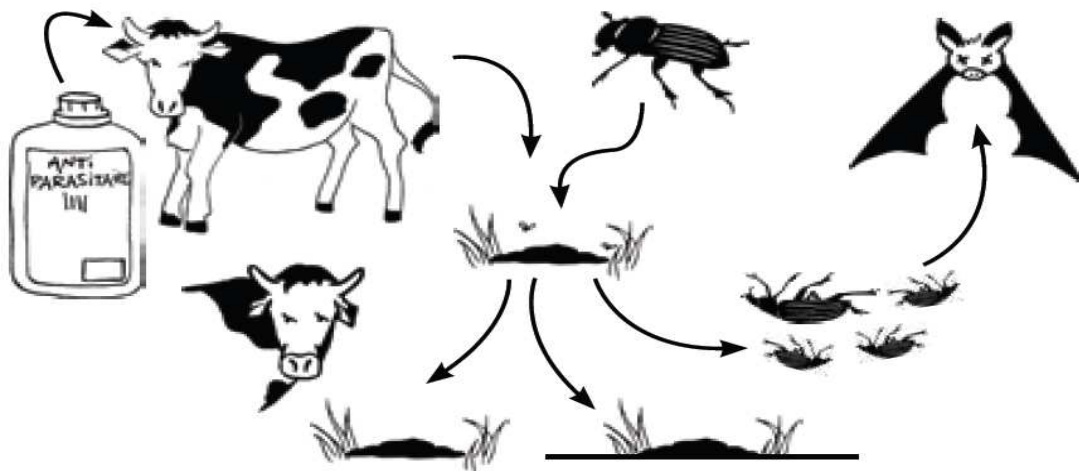
**Université des Frères Mentouri**

**Constantine**



# **Chapitre 9: Les antiparasitaires**

## **(Principales molécules à usage vétérinaire)**



## I. Objectifs du cours

- ✓ Identifier les principales molécules antiparasitaires à usage vétérinaire
- ✓ Connaître le mode d'action de chaque molécule
- ✓ Connaître le spectre d'activité antiparasitaire
- ✓ Savoir utiliser les antiparasitaires externes et internes

## II. Généralités

### II.1. Définition d'un antiparasitaire

Les Antiparasitaires sont des médicaments d'origine naturelle (Avermectines et Milbémycines) ou de synthèse (la plupart des composés) utilisés chez les animaux pour le traitement curatif ou préventif des infestations parasitaires.

### II.2. Importance :

#### ❖ Economique

- ✓ 34 % du marché du médicament vétérinaire
- ✓ Place presque plus importante que les ATB
- ✓ Pertes majeures en élevage (jeunes): retards de croissance, pertes de production et mortalités

#### ❖ Sanitaire:

- ✓ Transmission des maladies :
  - Toxoplasmose à partir des tiques et même certaines zoonoses (Leishmaniose).
  - L'aviculture moderne en poulailler n'a été permise que grâce aux anticoccidiens.
- ✓ Développement des résistances chez les parasites (moins problématique que celles dirigées contre les antibiotiques).

## III. Formes galéniques et modalités d'utilisations

La plupart des antiparasitaires externes sont disponibles sous formes topiques. Quelques principes actifs existent cependant sous forme injectable ou orale.

- **Présentations à usage externe à action locale:** solutions ou poudres hydrodispersibles, colliers, shampooings, sprays, pulvérisation, gouttes auriculaires.
- **Présentations à usage externe à action systémique:** Solutions pour on et spot on.
- **Présentations à usage interne:** Solutés ou poudres hydromiscibles buvables (arthropodes piqueurs : puces, tiques), Bolus.
- **Traitements des bâtiments et habitations:** Solutions ou poudres hydrodispersibles, Lanières en PVC ( contre la varroase des abeilles)

#### IV. Classification

On distingue parmi les antiparasitaires utilisés en médecine vétérinaire des produits destinés à l'élimination des parasites externes non fongiques (insectes et acariens), ceux destinés à l'élimination des parasites internes (nématodes, cestodes, trématodes, myiases, protozoaires), ceux destinés à l'élimination des parasites externes et les nématodes et enfin les antifongiques, principalement dirigés contre les agents des teignes.

##### IV.1. Médicaments antiparasitaires externes non fongiques

Les infestations des animaux de compagnie et de rente par les parasites externes sont courantes et font l'objet de traitements au coup par coup ou de programmes de prévention.

On distingue deux types d'antiparasitaires externes quant à leur mode d'action :

- 1) Les insecticides et acaricides
- 2) Les inhibiteurs de croissance des insectes

##### IV.1.1. Insecticides et acaricides

L'action des insecticides et acaricides est le plus souvent neurotoxique sur les arthropodes par pénétration au travers de la cuticule ou par ingestion.

Parmi les principales classes utilisées, on distingue : les Organo-phosphorés et Carbamates, les Organo-chlorés, les Pyréthriinoïdes, le Fipronil (Phénylpyrazolés), l'Amitraz (Formamidines) et Néonicotinoïdes.

##### 1) Organophosphorés et Carbamates

###### ❖ Définition

- ✓ Composés organiques artificiels
- ✓ Doués de propriétés anti-cholinestérasiques
- ✓ Puissantes propriétés antiparasitaires surtout insecticides et acaricides. Ils sont surtout exploités comme insecticides dans la lutte contre les arthropodes, ils sont très actifs contre les trématodes (les douves) mais leur utilisation est limitée en raison de leur toxicité relativement élevée.

###### ❖ Mécanisme d'action

Les organo-phosphorés et les carbamates sont des substances anticholinestérasiques: ils inhibent les l'acétylcholinestérase (AChE) au niveau des synapses cholinergiques des plaques musculaires.

Cette enzyme est normalement responsable de la destruction de l'acétyle choline (AChC) (neurotransmetteur).

Il en résulte chez le parasite une accumulation de l'acétylcholine qui exerce alors ses propres effets toxiques (Action antiparasitaire ou insecticide)

L'application des organophosphorés et des carbamates sur les parasites provoque des contractions musculaires spontanées suivies de paralysie puis la mort par épuisement.

#### **Remarque 1**

Le développement du système nerveux des insectes supérieur chez l'adulte à celui des larves explique l'action adulticide 2,5 fois plus prononcée que l'action larvicide.

Du fait de ce mécanisme d'action sur le système nerveux des parasites, les organo-phosphorés et les carbamates n'ont aucune action ovicide.

Ce sont des insecticides aussi bien par ingestion, par contact que par inhalation.

#### **Remarque 2**

1) Il y'a des différences structurales entre acétylcholinestérases des parasites et des mammifères =>Très forte affinité des organo-phosphorés et des carbamates pour l'acétylcholinestérase des parasites.

2) +++ déficience génétique des insectes en estérases

=> Ceci explique la très grande sensibilité des insectes à ces substances par rapport aux mammifères

#### ❖ **Principales molécules:**

Phoxim (SEBACIL), Coumaphos (ASUNTOL), Diazinan (GIFAGAL), Malathion, Diazinon, Fenthion, Trichlorfon (Collier)

#### ❖ **Pharmacocinétique**

- **Absorption:** Bien résorbés par toutes les voies
- **Distribution:** Une fois dans la circulation sanguine, ils se distribuent :
  - ✓ de manière assez homogène dans l'organisme
  - ✓ En priorité vers les tissus vascularisés et riches en lipides
  - ✓ SNC d'où leur mécanisme d'action et leur toxicité
  - ✓ Foie
- **Bio-transformations**
  - ✓ Intenses dans de nombreux tissus, essentiellement dans le foie, mais aussi dans le TD, le sang et le SNC
  - ✓ Surtout hydrolyses enzymatiques sous l'effet des estérases plasmatiques et les pseudo-cholinestérases. Ces hydrolyses surviennent également dans le rumen, ce qui concourt à la moindre toxicité de ces substances dans ces espèces animales
- **Elimination**
  - ✓ Assez rapide, +++ voie urinaire, en majeure partie sous forme de métabolites, à 90 % dans les 48 h suivant leur administration.
  - ✓ Ils s'éliminent également par le lait, mais assez rapidement

#### ❖ **Indications :**

- **Traitement / prévention des entomoses (insectes) :** Puces (carnivores), Poux (ruminants, équins, porcs), Hypodermose larvaire (bovins)
- **Traitement / prévention des acarioses :** Tiques (carnivores), Gales (efficacité moyenne)
- **Traitement / prévention des nématodoses :** Ascaris, oxyures

- **Traitement / prévention des entomoses larvaires digestives** : Gastrophiles (cheval), Œstres (moutons)
- ❖ **Effets indésirables ou toxiques**
- **Toxicité aiguë** : Intoxication par l'acétylcholine:
  - ✓ Signes muscariniques (hypersécrétion)
  - ✓ Nicotiniques (Tremblements musculaires)
  - ✓ Centraux (Convulsions)
- **Traitement** : Parasympatholytiques ex: Atropine, Glycopyrrolate
- ❖ **Résidus et temps d'attente**: variables selon formulation:
  - ✓ Généralement brefs pour le lait : quelques jours
  - ✓ Souvent longs pour la viande : 21-45 jours

## 2) Organochlorés

Ces composés sont moins utilisés en raison de leur rémanence dans l'environnement, de l'importance des résidus tissulaires et de leur toxicité non négligeable chez les animaux traités (chat surtout) et leurs propriétaires.

Seul le **Lindane** et le **Méthoxychlore** sont actuellement autorisés pour une utilisation sur ou autour du bétail.

### **Remarque**

Les préparations auriculaires, sont pour la majorité d'entre-elle à base de Lindane, souvent associé à un antibiotique et un anti-inflammatoire, dans l'objectif de calmer le prurit plus rapidement et de prévenir les complications inflammatoires ou infectieuses. Elles sont donc toxiques par ingestion (essuyer l'oreille après traitement).

## 3) Pyréthrinoïdes

- ❖ **Définition**
  - ✓ Composés organiques artificiels
  - ✓ Groupe majeur d'insecticides développé à partir des années 1970
  - ✓ Absence de rémanence dans le milieu extérieur
  - ✓ Toxicité aiguë normalement réduite
- ❖ **Classification**

Deux groupes de pyréthrinoïdes en fonction de l'alcool estérifiant :

1. **Pyréthrinoïdes de type I**
    - A. Pyréthrinoïdes de 1ère génération: Alléthrine, Bioalléthrine, Tétraméthrine
    - B. Pyréthrinoïdes de 2ème génération: Perméthrine, Phénothrine
  2. **Pyréthrinoïdes de type II**
    - A. Pyréthrinoïdes de 3ème génération
    - B. Pyréthrinoïdes de 4ème génération
- Ex: Cyperméthrine, Cyfluthrine , Cyhalothrine, Deltaméthrine, **Deltaméthrine**

**❖ Pharmacocinétique****• Résorption**

- ✓ Toutes les voies
- ✓ Détruits dans le tube digestif des mammifères
- ✓ Utilisation systémique dans des formes transdermiques: solutions “spot-on” ou “pour-on”

**• Distribution: homogène :**

- ✓ Tissus vascularisés et riches en lipides et SNC.

**• Biotransformations****✓ Mammifères :**

- Rapides et intenses : Plasma sanguin (estérases plasmatiques) et Foie (oxydations microsomales)
- Limitent leur puissance et brièveté d’action
- Moindre toxicité chez les mammifères.

**✓ Poissons et insectes :**

- Biotransformations beaucoup plus réduites
- Très forte toxicité pour ces espèces
- Usage comme insecticides
- Pour limiter ces oxydations chez l’insecte, on incorpore dans un certain nombre de préparations le **Pipéronylbutoxyde** (inhibiteur du Cyt. P450) pour potentialiser l’action insecticide.

**• Élimination**

- ✓ Dégradation rapide dans l’organisme => Métabolites ++
- ✓ Passage dans le lait des vaches laitières très faible

**❖ Mécanisme d’action**

Les Pyréthrinoïdes, induisent une fermeture des canaux sodiques voltage dépendants des axones de parasite ce qui provoque:

- ✓ Hyperactivité membranaire avec salves répétitives (Pyréthrinoïdes de type I)
- ✓ Dépolarisation prolongée (Pyréthrinoïdes de type II)

Chez l’insecte :

- ✓ Les pyréthrinoïdes de type I provoquent une hyperexcitabilité et des convulsions
- ✓ Les pyréthrinoïdes de type II une ataxie et de l’incoordination

Chez insecte adulte, les pyréthrinoïdes produisent selon la dose :

- ✓ Réflexe de fuite (Effet répulsif)
- ✓ Effet “knock-down”
- ✓ Effet létal (effet “kill”).
- ✓ Avantage dans la lutte contre les puces dans prévention des réactions allergiques aux piqûres de puces sur les animaux sensibles

**❖ Indications et contre-indications****• Spectre antiparasitaire :**

- ✓ Ectoparasites adultes : insectes, acariens.
- ✓ aucune action ovicide

Les pyréthriinoïdes sont employés en thérapeutique vétérinaire pour la lutte contre les parasitoses externes, surtout contre les entomoses : mouches (bovins) et moustiques, puces (carnivores), poux, phlébotomes, varroase des abeilles, accessoirement contre les acarioses : tiques (carnivores), gales de l'oreille (lapin)

Leur brièveté d'action limite leurs indications à des insectes externes facilement accessibles (mouches et puces)

Leur action sur les poux et les tiques est plus faible, voire médiocre sur les gales

Ils sont aussi utilisés dans le traitement des locaux d'élevage et habitations

**❖ Effets indésirables ou toxiques**

- Toxicité aiguë : très faible
- Pyréthriinoïdes 2ème génération : 10-100 x plus toxiques que composés naturels
- Sensibilité du chat :
  - ✓ Pseudo-aérosols (durée de pulvérisation)
  - ✓ Signes nerveux d'excitation : Troubles parasymphomimétiques=> pas d'antidote
- Ecotoxicité (Poissons)
- Toxicité pour le consommateur
- Risques pour l'environnement: très faible, cependant les poissons, les crustacés et autres animaux aquatiques sont très sensibles

**4) Phénylpyrazolés**

2 représentants :

1. Le fipronil
2. Le pyriprole

**❖ Importance**

- **Sur le plan sanitaire**, le fipronil est efficace sur plus de 250 insectes nuisibles => Insecticide à large spectre
- **Sur le plan économique**, le fipronil est le médicament vétérinaire **le plus vendu au monde**

**❖ Pharmacocinétique**

- L'application de fipronil ou de pyriprole est uniquement externe (formes spot-on et de spray) sans recherche d'effet systémique

- Grace à des excipients particuliers, ils pénètrent dans les follicules pileux et assurent une persistance locale (action prolongée) dans l'épiderme de plusieurs semaines (6-8). Ce qui permet d'espacer les administrations (environ 1 mois) et limiter grandement les risques de toxicité lors d'application cutanée.
- Résistance au lavage et au shampooing

#### ❖ Mécanisme d'action

La cible du Fipronil est le récepteur **GABA** (acide  $\gamma$ -aminobutyrique) des invertébrés (GABA = neurotransmetteur inhibiteur majeur dans le système nerveux moteur des invertébrés)

C'est un inhibiteur non compétitif de ce récepteur :

- Il bloque les canaux à chlorures en diminuant leur fréquence d'ouverture, ce qui supprime les courants induits par le GABA => Hyperexcitation du parasite arthropode, d'où sa mort.

Le Fipronil inhibe également les récepteurs au **glutamate** qui contrôlent les canaux à chlorures et bloqueraient leur ouverture. Ces récepteurs n'étant présents que chez les invertébrés,

Cette propriété supplémentaire du Fipronil explique sa grande spécificité d'action vis-à-vis des invertébrés.

Cependant, le Fipronil possède une affinité supérieure pour ceux des invertébrés => **Affinité 50 fois plus élevée chez le cafard que chez le rat** (Absence de tout effet secondaire).

Son effet insecticide moins rapide que celui produit par les organophosphorées, les carbamates ou les pyréthrinoides.

Après application, les phénylpyrazolés n'empêchent pas immédiatement la puce de piquer pour se nourrir, d'où un certain délai d'action pour prévenir les dermatites allergiques => Action surtout

#### **Adulticide**

##### ❖ Spectre antiparasitaire :

- Ectoparasites adultes : insectes (sauf les mouches chez les carnivores), acariens
- aucune action ovicide

##### ❖ Indications

- ✓ Simplicité d'emploi, remarquable efficacité => 1 seule application :
  - Toutes les 4 semaines chez le chat sur les puces
  - Toutes les 8 semaines chez le chien
- ✓ Succès malgré un prix élève !!!

Tolérance exceptionnelle due à la spécificité des canaux à chlorures des insectes/mammifères d'où indications quel que soit l'âge (chiot, chaton) ou l'état : femelles gestantes.



## 5) Formamidines (Amitraze)

### ❖ Définition

- ✓ L'amtiraz est un composé artificiel, de la famille des Formamidines (Base faible, liposoluble et volatil)
- ✓ Temps d'attente bref
- ✓ C'est un agoniste octopaminergique à propriétés insecticides mais surtout acaricides. Son efficacité s'opère par le biais d'un mode d'action particulier qui lui a valu le nom «d'agent détachant» ou «inhibiteur du repas»

### ❖ Importance

- ✓ C'est un composé issu de l'industrie phytopharmaceutique, utilisé en agriculture contre les pucerons des arbres fruitiers
- ✓ En médecine vétérinaire, il est utilisé comme antiparasitaire du bétail et des animaux domestiques en usage externe sous forme de préparation topique et de collier imprégné.

### ❖ Pharmacocinétique

- ✓ L'amtiraz du fait de sa liposolubilité est bien résorbée aussi bien par voie orale que transcutanée.
- ✓ Sa résorption parentérale est également excellente.
- ✓ Sa distribution intracellulaire lui facilite sa pénétration également dans les cellules du parasite.
- ✓ L'amtiraz est converti dans le foie en un métabolite actif .

### ❖ Mécanisme d'action

Agoniste des récepteurs de l'octopamine (Principal neurotransmetteur adrénérgique des acariens et des insectes) => Action octopaminergique => Troubles de la conduction nerveuse => Hyperexcitabilité, convulsions, vol permanent de l'insecte

### ❖ Indications et contres indications

Elle est active sur les acariens résistants aux organophosphorés

- ✓ Ruminants: gales (résistantes aux organo-phosphorés), poux
- ✓ Chien : tiques, démodécie (usage externe ou hors AMM en injection SC)
- ✓ Abeilles : varroase

L'amtiraz est formellement contre-indiquée chez le cheval pour lequel elle présente une toxicité majeure (occlusion du colon mortelle)

Elle est également contre-indiquée chez le chat et le chien de races chihuahuas.

### ❖ Effets indésirables ou toxiques

- ✓ Bonne tolérance générale aux doses normales (DL50 per os = 100 mg/kg chez le chien).
- ✓ Indications quel que soit l'état : même femelles gestantes.

L'amitraz est l'un des antiparasitaires le plus souvent incriminé dans des accidents thérapeutiques :

- ✓ Ingestion du collier par chien
- ✓ Port d'un collier par un chat
- ✓ Surdosages (erreurs de dilution)
- ✓ Usage hors AMM (injection S/C de solutions)

Manifestations toxiques => Troubles type  $\alpha$ 2-sympathomimétiques (Syndrome en **hypo (bradycardie, prostration)**)

=> Traitement : Antagonistes :  $\alpha$ 2-sympatholytiques (**Atipamézole, Yohimbine**)

## 6) Néonicotinoïdes

Deux principes actifs appartenant à cette famille sont disponibles en médecine vétérinaire :

1. le **Nitenpyram** (CAPSTAR®).
2. l'**Imidaclopride** (BIOCANISPOT®, ADVANTAGE®)

### ❖ Mécanisme d'action

Les Néonicotinoïdes sont des cholinomimétiques qui agissent comme la Nicotine.

Se fixent sur les récepteurs nicotiques post-synaptiques de l'acétylcholine, activant ainsi un canal ionique (sodium, calcium), d'où la dépolarisation de la membrane post synaptique.

L'action est durable par rapport à celle de l'acétylcholine car l'imidaclopride est insensible à l'action des cholinestérases

Ils provoquent ainsi des troubles de la conduction nerveuse, se traduisant au début par une hyperexcitabilité, puis par une paralysie. Il s'ensuit une stimulation des synapses cholinergiques dont il résulte une hyperexcitation, des convulsions, une paralysie et la mort de l'insecte.

Cette action est adulticide, mais également larvicide.

**Ils tuent ainsi 98-100 % des puces en 24 h.**

### ❖ Indications

Action très supérieure chez les insectes par rapport aux mammifères, d'où leur index thérapeutique très élevé.

Les Néonicotinoïdes sont en théorie aussi bien insecticides qu'acaricides, mais sont présentés commercialement uniquement comme insecticides. Leur utilisation est ciblée essentiellement sur les puces adultes

Du fait de leur mécanisme d'action sur le système nerveux, ils n'ont aucune action ovicide.

### ❖ Effets indésirables ou toxiques

La tolérance de l'imidaclopride et du Nitenpyram est très bonne.

Elle résulte d'une affinité 1 000 fois supérieure de ces molécules pour les récepteurs nicotiques des insectes que pour ceux des mammifères.

Il est néanmoins conseillé de ne pas traiter les chiots avant l'âge de 2 mois.

Les oiseaux sont en revanche beaucoup plus sensibles

#### IV 1.2. Inhibiteurs de croissance des insectes

Les inhibiteurs de croissance des insectes; encore appelés IGR (*Insect Growth Regulators*), constituent un groupe de composés chimiques qui ne tuent pas le parasite cible directement, mais interfèrent avec sa croissance et son développement.

Les IGR agissent sur la croissance des insectes, plus précisément sur les stades larvaires et pour certains sur les œufs. Ils interrompent ainsi le cycle de reproduction de l'insecte.

En raison de cette action, ce ne sont pas des insecticides adulticides curatifs, mais des **insecticides de prévention**

Ils présentent une excellente tolérance locale et générale. On distingue :

- les inhibiteurs de synthèse de la chitine (**Benzoylphenylurées**)
- les analogues de l'hormone juvénile (**Méthoprène, Pyriproxyfène, Dicyclanil**)

##### 1) Inhibiteurs de synthèse de la chitine

###### ❖ Mode d'action

Ces composés bloquent la chitine-synthétase empêchent la formation de la cuticule (la chitine est un complexe d'aminopolysaccharide et un composant majeure de la cuticule de l'insecte) => blocage de la polymérisation

En l'absence de chitine, la cuticule est fine et fragilisée, incapable de soutenir l'insecte.

###### ❖ Propriétés pharmacologiques (Benzoylphenylurées)

- ✓ Insecticides larvicides
- ✓ Aucun effet sur puces adultes,
- ✓ Activité antiparasitaire prolongée => Chien : 4 semaines
- ✓ Parfaite tolérance générale

###### ❖ Indications

- ✓ Prévention « puces » : traitement de l'animal
- ✓ Prévention « mouches » : traitement des litières

##### 2) Analogues de l'hormone juvénile

Ils miment l'action de l'hormone juvénile et inhibent donc le développement des stades immatures des puces, menant à des anomalies létales.

- Action ovicide : Interruption du cycle de reproduction de la puce => Aucun effet sur puces adultes, pupes et adultes pré émergées (dans cocons)

###### ❖ Usages

- ✓ antiparasitaires d'environnement
- ✓ excellente stabilité chimique

- ✓ activité 6-12 mois à l'intérieur
- ✓ action seulement préventive (aucun effet curatif)
- ✓ innocuité pour les animaux supérieurs

### Remarque

Le **Dicyclanil** (classé comme antiparasitaire externe disponible chez les ruminants : CLIK®) est un inhibiteur de croissance des insectes, utilisé pour la prévention des myiases ovines. Il bloque la mue du stade larvaire 1 au stade larvaire 2 de *Lucilia spp.*

Ce produit est interdit chez les femelles laitières dont le lait est destiné à la consommation humaine.

Une application permet une protection durant 16 semaines.

## IV.2.Médicaments antiparasitaires internes

### IV.2.1.Anthelminthiques

Les anthelminthiques constituent, au même titre que les antibiotiques ou les antiparasitaires externes, une classe thérapeutique majeure.

Il en existe deux catégories principales selon les parasites visés :

- 1) **Nématodocides**, médicaments actifs contre les nématodes « vers ronds » comme *Ascaris*, *Oxyuris*, *Strongyloïdes*, *Strongylus*, *Spirocerca*, *Paraflaria*, *Dirofilaria*, *Tricuris*, ...
- 2) **Plathelminthocides**, médicaments actifs contre les cestodes et les trématodes «vers plats » :
  - Cestodocides (cestode : corps segmenté) comme: *Tænia*, *Moniezia*, *Echinococcus*
  - Trématodocides (trématode : corps non segmenté) => les douvicides, médicaments actifs contre les douves comme *Fasciola hepatica*, *Dicrocoelium lanceolatum*

Chez les helminthes, les médiateurs chimiques de la transmission neuromusculaire sont :

- l'acétylcholine : excitateur chez les nématodes, inhibiteur chez les plathelminthes (trématodes et cestodes),
- le GABA (acide gamma-amino-butyrique) : inhibiteur chez les nématodes et les arthropodes,
- la Dopamine : excitateur chez les plathelminthes.

#### IV.2.1.1. Nématodocides

##### 1) Benzimidazoles

###### ❖ Définition -Importance

- ✓ Composés organiques artificiels
- ✓ Structure de base qui dérive du noyau Benzimidazole
- ✓ Anthelminthiques, essentiellement nématodocide
- ✓ Toxicité faible
- ✓ Large utilisation chez les animaux (large spectre d'activité) => Faible coût
- ✓ Facilité d'emploi => Certains composés sont utilisés chez la femelle en lactation : temps d'attente nul pour le lait.

❖ **Principales molécules**

Les plus intéressantes sont: **Albendazole, Fenbendazole, Oxibendazole, Oxfenbendazole, Mébendazole, Thiobendazole, Flubendazole, Thiophanate, Fébantel, Nétobimin et Triclabendazole.**

❖ **Pharmacocinétique**• **Résorption**

- ✓ Faible solubilité : administration orale +++ => **Absence de préparations injectables**
- ✓ Résorption orale : Lente et faible (10-15%) => Traitement des parasites digestifs +++  
Elle est variable selon :
  - Espèce animale=> Résorption digestive plus élevée chez les ruminants que chez les carnivores => Une dissolution progressive dans le rumen associée à un transit plus lent l'explique.
  - Molécule
    - Résorption meilleure pour certaines molécules => Traitement des parasites respiratoires, hépatiques; Ex : Albendazole
    - Vitesse de résorption variable (Le pic de concentration plasmatique (2 -30h)) => 2 à 4h : Mébendazole et 15 à 30h : Albendazole
    - Pro-benzimidazoles => Bonne résorption (Pics de concentrations plasmatiques du Fébantel en 12 à 24 heures)

• **Distribution**

- ✓ Large distribution dans l'organisme
- ✓ Fixation aux protéines plasmatiques faible < 50%
- ✓ Ne traversent pas ou peu la barrière hémato-méningée
- ✓ Franchissent la barrière placentaire => Effet embryotoxique

• **Biotransformations**

- ✓ Au niveau du tube digestif: les pro-drogues subissent après administration orale, des métabolisations microbiennes avant résorption
- ✓ Au niveau du foie : (phase I et II)
  - Phase I:
    - Décarbamilations
    - Hydroxylation => composés inactifs
    - Oxydations sur l'atome d'azote ou de soufre => sulfoxydes et sulfones (composés actifs)
  - Phase II => Glucurono-conjugaisons et sulfo-conjugaisons

• **Elimination**

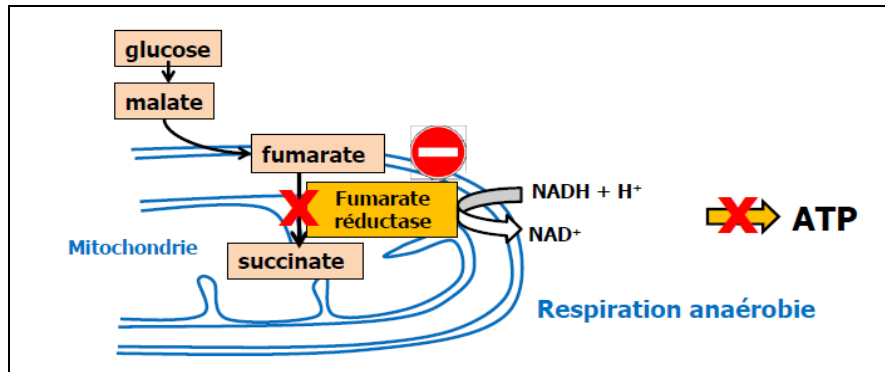
- ✓ Fécale (50-95%) : majeure partie de la fraction non résorbée
- ✓ Biliaire : métabolites (après biotransformations)
- ✓ Urinaire (<10%)
- ✓ Lait : faible (<1%)=> Temps d'attente => Interdiction de certains composés (Albendazole)

❖ **Mécanisme d'action**

Pénétration dans le parasite par voie orale

Deux principaux mécanismes :

1. Interférence avec la fonction microtubulaire
2. Blocage du métabolisme énergétique de la cellule par inhibition de la fumarate-réductase mitochondriale (figure.1)



**Figure.1:** Blocage du métabolisme énergétique de la cellule parasitaire

\*\*\* **Microtubules**

- Architecture de la cellule=> Constituant majeur du cytosquelette & exosquelette
- Capture des nutriments (glucose) => Constituant majeur des cellules absorbantes du TD
- Formation du fuseau mitotique (division cellulaire)

L'administration de ces composés provoque une perturbation du métabolisme énergétique des helminthes à deux niveaux :

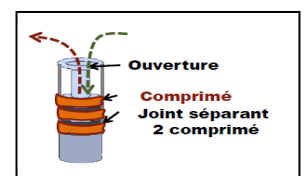
- 1) Perturbation de la division cellulaire
  - Fragilité du parasite
  - ↓ **Absorption du glucose**
- 2) ↓↓ **Production d'ATP (par inhibition de fumarate réductase)**

Les parasites s'adaptent :

- ✓ ↓ dépenses énergétiques
- ✓ bloquent la production d'œufs
- ✓ Utilisent leurs réserves
- ✓ Lors de l'épuisement des réserves => Mort

❖ **Formes pharmaceutiques : ORALES**

- Poudre orale -Suspensions buvables
- Formes d'action brève : Pré-mélanges médicamenteux, Pâtes orales, Comprimés, Granulés
- **Formes à libération prolongée** : Dispositifs intraruminaux = « Bolus » ex: Repidose® (Oxfendazole) : 1 Bolus = 3 à 5 comprimés (Débite 1 comprimé / 21 jours)=>Ouverture laisse passer le jus ruminal

❖ **Activité antiparasitaire**

- **Spectre d'activité**

- Activité nématocicide assez large => Adulticide, larvicide, ovicide
- Particularités : => Tous sont nématocides, mais:
  - ✓ Albendazole et le Nétobimin : également trématocicide : parasite adulte seulement (si dose ↑↑ de 50%)
  - ✓ Albendazole, Oxfendazole, Mébendazole : également cestodocides
  - ✓ Thiabendazole: également antifongique et antibactérien

### Remarque

Le **triclabendazole** (ND: Triclazole 5% et 10%) appartient au groupe des Benzimidazoles, n'est pas nématocicide, mais il est unique par son action **exclusivement fasciolicide (douve)** aussi bien sur les adultes que sur les formes larvaires.

### La chimiorésistance : il existe 3 mécanismes de résistance :

- 1) Diminution de l'affinité des Benzimidazoles pour la tubuline des parasites=> Changement de conformation de la  $\beta$ -tubuline
- 2) Réduction du métabolisme glucidique => Parasite est moins demandeur en glucides
- 3) L'élimination des Benzimidazoles des cellules du parasite par transport actif => Mécanisme d'efflux => Résistances croisées

### ❖ Indications et contre indications

- Traitement et la prévention des nématodoses
  - ✓ Ruminants : Strongles digestifs et respiratoires
  - ✓ Chien : Ascaris, Trichures
  - ✓ Cheval : Ascaris, Oxyures
  - ✓ Volaille : Heterakis, Capillaria, Syngamus

L'albendazole, sa pro-drogue : le **Nétobimin** sont indiqués dans la prévention et le traitement de la douve:

- Posologie habituelle : 5 à 20 mg/kg
- Spectre d'activité : Nétobimin :
  - ✓ Dose nématocicide : 7,5 mg/kg
  - ✓ Dose trématocicide : 20 mg/kg

**Tous les anthelminthiques dérivés du Benzimidazoles sont contre indiqués chez la femelle gestante au 1<sup>er</sup> tiers de gestation => Effet tératogène**

### ❖ Effets indésirables et toxiques

- ✓ Toxicité aigüe faible => L'espèce ovine est généralement la plus sensible
- ✓ Pouvoir tératogène : il est variable en fonction de la dose et de la molécule ex: L'albendazole et Nétobimin => Pouvoir tératogène mais à des doses ↑↑
- ✓ Pourrait s'expliquer par une atteinte des microtubules des cellules de l'hôte lors de la formation du fuseau mitotique => Risque pour l'animal traité et pour le consommateur des denrées alimentaires d'origine animale (DAOA)

## 2) Imidazothiazoles

- ✓ Les Imidazothiazoles ont un seul représentant, le Lévamisole, (ou autrefois le mélange des deux isomères, le Tétramisole)
- ✓ Le Lévamisole a constitué dans les années 70 le 1er antiparasitaire interne injectable.
- ✓ Toxicité aigue non négligeable.

### ❖ Pharmacocinétique

Bases faibles liposolubles.

- **La résorption** digestive des formes traditionnelles est rapide et complète avec des pics de concentrations entre 2 et 6 h.

La résorption intramusculaire des solutions injectables est encore plus rapide (pics de concentrations atteints en 1 heure environ).

La résorption à partir des formulations "pour on" ou des formulations à libération ruminale programmée, est au contraire progressive conférant un effet prolongé important.

- **Diffusion excellente**, notamment dans le mucus bronchique
- **Biotransformations importantes** dans le foie
- **Élimination** à plus de 90 % sous forme de métabolites, principalement dans l'urine.

### ❖ Mécanisme d'action

Deux principaux mécanismes :

1. Lévamisole = substance cholinomimétique (agoniste cholinergique nicotinique) => Provoque une paralysie musculaire contracturante à l'origine de la paralysie rapide mais pas la mort immédiate du ver => élimination
2. Blocage de la fumarate-réductase=> Inhibition du métabolisme énergétique

### ❖ Indications

Spectre antiparasitaire interne => Nématocicide: adulticide, larvicide, ovicide

Traitement/prévention des nématodoses

- ✓ Ruminants : Strongles digestifs et respiratoires
- ✓ Chien : Ascaris, Trichures, Trichostrongylus
- ✓ Cheval : Ascaris, Oxyures
- ✓ Volaille : Heterakis, Capillaria

Pour l'élargissement du spectre aux cestodes et trématodes, il y'a des associations avec : Bithionol sulfoxyde, Oxyclozanide, Triclabendazole.

### ❖ Effets indésirables ou toxiques pour l'animal

Tolérance générale faible :



1. Accidents de surdosage => Effets cholinomimétiques : Signes muscariniques, nicotiniques et centraux
2. Intolérances locales au point d'injection (solutés acides à base de chlorhydrate) => addition d'anesthésiques locaux (lidocaïne) : carnivores
3. Accidents de photosensibilisation => possibles chez ruminants au pâturage

Temps d'attente brefs => lait : 2-4 traites, viande : quelques jours.

### 3) Tétrahydropyrimidines

- ✓ Composés hétérocycliques dérivés de la pyrimidine
- ✓ Excellente tolérance
- ✓ Ils sont disponibles sous forme de sels de citrate, de tartrate (Exhelm ND), d'embonate ou de pamoate (Strongid ND).

#### ❖ Formes galéniques

- Formes orales
  - Formes d'action brève ("classiques"): pâtes orales (carnivores, chevaux) et comprimés
  - Formes à libération prolongée diffuseur intraruminal, Bolus non métallique (ex: PARATEC Flex) (Tapis de polyéthylène enroulé sur PA pris en sandwich)

#### ❖ Pharmacocinétique

- ✓ Base faible liposoluble
- ✓ Résorption orale très faible
- ✓ Intenses biotransformations hépatiques
- ✓ Élimination urinaire (métabolites)

#### ❖ Mécanisme d'action

- ✓ Agonistes de l'acétylcholine sur récepteurs nicotiniques (action cholinomimétique)
- ✓ 100 x plus puissant que le Lévamisolé pour les nématodes => Paralyse spastique du ver (détachement)

#### ❖ Indications

- Spectre antiparasitaire: Nématocide (Ascaris, Nématodes digestifs et pulmonaires) surtout adulticide et ovicide.

### 4) La Pipérazine

#### ❖ Pharmacocinétique

- ✓ Composé base faible liposoluble, rapidement absorbée par voie digestive
- ✓ peut être décelée dans l'urine 30min après administration
- ✓ L'élimination est maximale à 1-8h, et l'excrétion est pratiquement totale en 24h

**❖ Mode d'action:**

1. Antagoniste nicotinique de l'acétylcholine
2. Agoniste du GABA : paralysie flasque réversible => élimination de vers vivants par le péristaltisme intestinal => Ascaridiose (toutes espèces), Oxyurose (cheval), Heterakis (volaille)

**➤ Avantage : très bon marché****➤ Inconvénient**

- ✓ Spectre étroit: Ascaris, oxyures, Heterakis
- ✓ Administration pendant plusieurs jours de suite
- ✓ Vers vivants (élimination des selles sous risque de réinfestation)
- ✓ Intolérances générales si surdosage : vomissement, diarrhée, hyperesthésie, incoordination motrice

**5) Organophosphorés**

Un certain nombre d'Organophosphorés ont été utilisés comme anthelminthiques; cependant leur utilisation est en déclin, de par leur toxicité relative, leur efficacité limitée contre les stades immatures, leur faible marge de sécurité et la contamination de l'environnement par l'élimination fécale.

Le **Dichlorvos** est utilisé comme anthelminthique chez le cheval (Gastérophiles), le chien et le chat (Ascaris, oxyures, trichures), le **Coumaphos**, le **Crufomate**, **L'Haloxone**, et la **Nafralofos** chez les ruminants (Oestres des moutons par exemple)

**IV.2.1.1. Plathelminthicides**

Chez les Plathelminthes ("vers plats") les organismes sont plus primitifs que les nématodes :

- ✓ S.N. très rudimentaire
- ✓ Métabolisme énergétique
- ✓ Métabolisme glucidique souvent anaérobie avec phosphorylation oxydative spécifique
- ✓ Découpleurs de la phosphorylation oxydative, ex : Phénols

**1) Halogénophénols**

- ✓ Composés phénoliques halogénés: chlorés ou iodés
- ✓ Cestodocides et trématocides
  - Adultes, larves, oeufs
  - Ténias, Douves
- ✓ Découpleurs de la phosphorylation oxydative
- ✓ Toxicité aiguë assez élevée
- ✓ Les halogénophénols comprennent trois types de molécules :

- Nitroxylnil (DOVENIX)
- Bithionol sulfoxyde (Brotianide, Clioxanide, , Oxyκλοζανide)
- Salicylanilides (Niclosamide, Closantel)

#### ❖ Pharmacocinétique

- ✓ Les Halogénophénols, selon les molécules, sont diversement résorbés par voie orale.
- ✓ Celles qui sont résorbées sont très fortement fixées aux protéines plasmatiques (95 %) et se concentrent ainsi dans le sang
- ✓ Elles sont alors ingérées en grande quantité par les parasites hématophages telles que les douves adultes et certaines larves aux derniers stades
- ✓ Cycle entéro-hépatique => élimination biliaire
- ✓ Leur élimination de l'organisme est assez lente. Ce qui explique des temps d'attente assez prolongés => 10 traites pour le lait, jusqu'à 30 jours pour la viande

#### ❖ Mécanisme d'action

- ✓ Pénétration dans le ver par voie orale
- ✓ Les Halogénophénols sont des découpleurs de la phosphorylation oxydative mitochondriale

\*\* La phosphorylation oxydative est une voie métabolique qui utilise l'énergie libérée par l'oxydation des nutriments pour la production d'adénosine triphosphate (ATP).

#### ❖ Indications

- ✓ Ce mécanisme d'action non spécifique rend l'ensemble des halogénophénols actifs sur :
  - les vers digestifs (cestodes et nématodes)
  - les trématodes (biliaires)
  - les insectes (larves d'œstres, larves d'hypoderme)
- ✓ Action conditionnée par leur comportement pharmacocinétique
- ✓ Ils sont actifs sur les nématodes hématophages (*Haemonchus*)
- ✓ Ils sont également actifs sur les larves, mais leur action est inconstante, dépendant des modes de nutrition des formes immatures.
- ✓ Ils ne sont pas ovicides car le métabolisme énergétique des œufs est quasiment nul

#### ❖ Effets indésirables et toxiques

- Tolérance générale moyenne
- Toxicité limitée expliquée par :
  - ✓ Faible résorption intestinale
  - ✓ Ou forte fixation aux protéines plasmatiques

Les effets toxiques résultent de leur action découplante sur la phosphorylation oxydative et sont en rapport avec l'hyperthermie qu'ils provoquent => Production de chaleur au lieu d'ATP

En raison de leur toxicité globalement supérieure à celle des nématodocides d'action spécifique, on réserve les halogénophénols au traitement des cestodoses digestives ou des fascioloses, pour lesquelles on ne dispose que d'un nombre restreint de substances

## 2) Praziquantel

C'est une pyrazino-isoquinoléine basique liposoluble => On en prépare une solution organique injectable dans du propylène glycol.

### ❖ Pharmacocinétique

- ✓ Per os le praziquantel est rapidement et complètement résorbé chez les carnivores. Pics de concentrations plasmatiques entre 30 et 60 mn
- ✓ Subit un important effet de premier passage hépatique
- ✓ Diffuse largement dans l'organisme. Il franchit la barrière hémato-méningée
- ✓ Biotransformations hépatiques
- ✓ Elimination urinaire assez rapide avec une  $\frac{1}{2}$  vie d'élimination de 3 h environ. Éliminé en partie par les sécrétions digestives, ce qui contribue à son excellente action sur les larves d'*Echinococcus granulosus* présentes dans la muqueuse intestinale

### ❖ Activité antiparasitaire

- ✓ Perturbe le transport transmembranaire du  $Ca^{++}$
- ✓ Provoque une contraction tétanique immédiate des cestodes qui ne peuvent plus continuer de se fixer sur la muqueuse digestive
- ✓ Cet effet est suivi de la lyse du tégument des cestodes => Mort et élimination
- ✓ Spectre d'activité antiparasitaire étroit, exclusivement dirigé contre les cestodes (*Taenia spp*, *Dipylidium caninum*, *Echinococcus spp.*)
- ✓ Il est surtout actif sur les formes adultes. Il agit sur les formes larvaires, mais seulement à triple dose et après de multiples administrations

## 3) Disulfamide

- ✓ Le Clorsulon est un disulfamide chloré
- ✓ Spectre d'activité étroit => Fasciolicide
- ✓ Index thérapeutique élevé, tolérance générale est très bonne, y compris chez les vaches en gestation

Le Clorsulon est employé uniquement en association avec l'ivermectine (IVOMEC-D, IVERMECTYL- F) pour élargir son spectre aux douves (*Fasciola*) des ruminants. Il est présenté sous forme de solution aqueuse injectable.

#### IV.2.2.Médicaments antiprotozoaires

Les principales protozooses rencontrées chez les animaux domestiques sont la toxoplasmose, la piroplasmose, la leishmaniose et la coccidiose.

##### 1) Traitement antiparasitaire de la toxoplasmose

La thérapeutique systémique fait appel aux antibactériens à activité antiparasitaire. Les antibiotiques les plus couramment utilisés sont la **Clindamycine** (ANTIROBE®) ou l'association **Sulfamide-Triméthoprime** (BORGAL®). Dans le cas d'atteinte toxoplasmique oculaire, un traitement topique anti-inflammatoire sera associé.

##### 2) Traitement antiparasitaire de la piroplasmose

La piroplasmose est une maladie transmise par les tiques. L'Imidocarbe (CARBESIA®) est un principe actif efficace contre la piroplasmose et disposant d'une AMM vétérinaire. Ce puissant inhibiteur des cholinestérases doit être administré par voies sous-cutanée ou intramusculaire. L'injection peut être douloureuse et provoquer des réactions de défense des animaux traités.

##### 3) Médicaments anti- leishmaniens

Les sels d'antimoine constituent les principaux médicaments utilisés dans le traitement de cette protozoose, ex: l'**Antimoniote de Méglumine** (GLUCANTIME®)

##### 4) Médicaments anticoccidiens

Les **Sulfamides**, l'**Amprolium** et les **Triazines** (**Diclazuril** et **Toltrazuril**) sont particulièrement indiqués contre les coccidies.

Les Sulfamides sont actifs contre *Eimeria spp.* aussi bien dans le colon que dans l'intestin grêle. Ils présentent cependant une efficacité moindre contre *E. tenella* (caecum).

Le médicament à base d'Amprolium est indiqué dans le traitement des coccidioses chez les poulets et les dindes.

Le Toltrazuril, utilisé chez la volaille et le porc, est actif contre différents stades intracellulaires du cycle d'*Eimeria* et *Isospora*.

Le Diclazuril, utilisé chez les ovins et les bovins, est également actif contre différents stades intracellulaires d'*Eimeria*.

#### IV.3.Macrolides antiparasitaires

Ce sont des **ENDO-ECTO PARASITICIDES = ENDECTOCIDES**

Les endectocides, composés des Avermectines (**Ivermectine**, **Abamectine**, **Doramectine**, **Eprinomectine** et la **Sélamectine**) et les Milbémycines (**Moxidectine**, **Milbemycine-oxime**) sont des antibiotiques de la famille des macrolides (lactones macrolytiques "LM"), ce sont respectivement des produits de la fermentation de *Streptomyces avermilitis* et *Streptomyces cyanogriseus*.

Ils représentent une classe d'antiparasitaires de plus en plus utilisée pour leurs nombreux avantages comme leur large spectre d'activité contre les parasites internes et externes (insecticides, acaricides et nématodocides), leurs formulations galéniques et leurs propriétés pharmacologiques. Toxicité en général réduite pour mammifères.

**En revanche, ils n'ont aucune activité sur les trématodes (*Fasciola hepatica*, *Dicrocoelium lanceolatum*, *Paramphistomum spp.*) et les cestodes (ténias).**

#### IV.3.1. Pharmacocinétique

##### ❖ Résorption

Les macrolides antiparasitaires sont des molécules liposolubles, leur résorption est variables selon la voie: orale, SC, cutanée

##### ➤ Voie orale

- ✓ Per os, la résorption est bonne mais inférieure à la voie sous cutanée
- ✓ Rapide: Tmax : 1-2 heures
- ✓ Biodisponibilité : 20-60%
- ✓ On utilise cette voie surtout pour traiter les vers gastro-intestinaux

##### ➤ Voie Sous cutanée

- ✓ La biodisponibilité est meilleure que par voie orale, complète mais lente et progressive.
- ✓ Taux plasmatiques plus durables
- ✓ Effet retard obtenu allonge la durée d'action de 4 à 5 j par voie sous-cutanée
- ✓ L'action antiparasitaire est persistante si l'excipient est huileux
- ✓ On utilise cette voie surtout pour traiter les parasitoses générales

##### ➤ Voie cutanée

- ✓ Par voie cutanée, la biodisponibilité est inférieure à celle obtenue par la voie SC
- ✓ Formes galéniques transdermiques: Solutions "spot on et pour on "

##### ❖ Distribution (Liposolubilité et Neutralité)

- ✓ Large ( $V_d \approx 2 \text{ l/kg PV}$ )
- ✓ Tissus richement vascularisés et/ou riches en lipides (Foie et tissu adipeux, système nerveux central des insectes). Son administration chez les animaux cachectiques est très peu efficace et sa durée d'action devient très courte.
- ✓ Tissus peu vascularisés (peau) => Atteindre les larves localisées dans les tissus les plus profonds
- ✓ Traversent barrière hémato-méningée => Immédiatement rejetés par un système de pompes à efflux

**❖ Biotransformations**

Faible => Persistance assez longue dans l'organisme

**❖ Élimination**

Lente

- ✓ Voie biliaire sous forme inchangée ++ => Cycle entéro-hépatique => Persistance dans l'organisme
- ✓ Lait => Problème de résidus
  - Temps d'attente est de 4-5 jours
  - Sauf Eprinomectine Temps d'attente nul (Lait)
- ✓  $\frac{1}{2}$  vies plasmatiques : plusieurs jours => 3 jours (Ruminants)

**IV.3.2. Mécanisme d'action**

- ✓ Action sur la transmission nerveuse
- ✓ Action sur le cycle du parasite

**1) Action sur la transmission nerveuse**

Les macrolides, antiparasitaires interfèrent avec les canaux à chlorures

- ✓ Glutamate-dépendants ++
- ✓ GABA-dépendants des synapses

Provoquant leur ouverture

- ✓ Perméabilité des membranes neuronales aux ions chlorures
- ✓ Blocage de la transmission du signal nerveux vers :
  - Les neurones moteurs pour les nématodes
  - Les cellules musculaires pour les arthropodes
- ✓ Cela provoque : une paralysie flasque de l'organisme suivi de l'expulsion du parasite

**\*\*\* Principal mécanisme**

Les endectocides se fixent sur un récepteur au glutamate couplé à des canaux chlore de la membrane des cellules nerveuses

- ✓ Blocage des canaux chlore en position ouverte
  - Flux entrant d'ions chlore au sein des cellules nerveuses des parasites
    - ✓ Hyperpolarisation de la cellule
    - ✓ Non transmission du signal d'action qui donne au final une incoordination motrice

**\*\*\* Autre mécanisme :**

- ✓ Les macrolides antiparasitaires favorisent la production de GABA (GABA = principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central)
- ✓ Favorise l'ouverture du canal Cl<sup>-</sup>

- ✓ Hyperpolarisation de la cellule
- ✓ Non transmission du signal d'action qui donne au final une incoordination motrice

Action surtout adulticide

- ✓ Paralysie spastique et irréversible
- ✓ Mort du parasite dans un délai de 24 h

## 2) Action sur le cycle du parasite

Les Avermectines action négative sur :

- ✓ Ponte chez les femelles adultes
- ✓ Organes reproducteurs femelles
- ✓ Mue pour les stades nymphaux
- Diminution de l'expulsion des œufs chez les filaires (*Dirofilaria immitis*), comme un arrêt du développement embryonnaire
- Effet délétère sur les organes de reproduction comme un dysfonctionnement du développement des ovaires, provoquant ainsi une stérilité chez la femelle *Ascaris spp*
- Inhibition de la ponte chez les acariens du genre psoroptes ou de la mue des stades nymphaux par l'Ivermectine

### IV.3.3.Spectre antiparasitaire

- Très large (parasites externes et internes)
- Le spectre dépend de la voie d'administration (biodisponibilité)
- Aucune activité sur les cestodes et les trématodes :
  - Système nerveux n'est pas développé
  - Absence de récepteurs GABA-ergiques chez les plathelminthes
  - Résistance naturelle aux endo-ecto-parasitocides

### IV.3.4.Indications et contre indications

Les macrolides antiparasitaires permettent en un seul traitement de détruire à la fois les parasites externes (acariens et insectes) et internes.

❖ **Maladies parasitaires externes** => Larges et variées ex :

- ✓ Entomoses : puces, varron, poux, tique
- ✓ Acarioses
- ✓ Gale des oreilles
- ✓ Démodécie canine (Hors AMM)



❖ **Maladies parasitaires internes** => Traitement des nématodoses ex: Strongles gastro intestinaux, Strongles pulmonaires, Ascarides. Trichiures, Myiases sous cutanées (hypodermoses) et des cavités naturelles (sinus) : oestroses.

Prévention de la Dirofilariose (microdose = 6µg/kg)

- *Ascaris* digestives des BV, OV et CNV
- Posologie : 200- 300 µg/kg
- **Associations**

Associations possibles avec des cesto-trématocides : Clorsulon, Closantel et Praziquantel  
des inhibiteurs de la chitine: Lufenuron

Ses contre indications sont les suivantes :

- ✓ A proscrire chez l'espèce canine (spécialement les races dites anglaises: le colley, le bobtail, le shetland, le bearded colley et le berger australien).
- ✓ Ne pas utiliser entre octobre et février dans le traitement de l'hypodermose car il y a un risque de choc anaphylactique par lyse massive des hypodermes lors d'infestations importantes.

#### IV.3.5. Formes pharmaceutiques

- Présentations injectables : Solutés hydro-alcooliques et Solutés Huileux => Abamectine, Ivermectine, Doramectine, Moxidectine
- Présentations à usage externe et action systémique
  - ✓ Solutions « pour on »: Ivermectine, doramectine, moxidectine et eprinomectine
  - ✓ Solutions «Spot on » : Selamectine
- Présentations orales
  - ✓ Pates orales (chevaux)
  - ✓ Solutés hydro-alcooliques buvables
  - ✓ Comprimés (carnivores): Milbemycine-oxime

#### IV.3.6. Effets indésirables et toxiques

##### 1. Toxicité pour animal

La toxicité de ces molécules est très largement liée aux dosages. En effet, à dose thérapeutique, la toxicité est relativement faible.

- Faible chez mammifères :
  - ✓ L'absence de récepteurs au glutamate chez les mammifères
  - ✓ La localisation des récepteurs GABA dans le système nerveux central des mammifères
  - ✓ Absence de diffusion de ces molécules dans le SNC

**La multidrug-resistance-P-glycoprotein (MDRP- glycoprotéine)** protège le SNC des mammifères

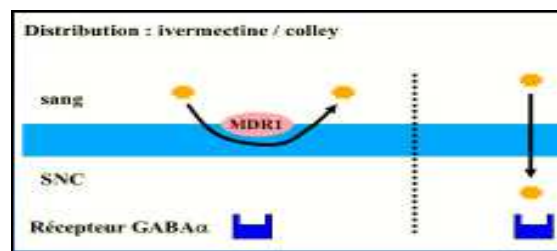
Elle est présente dans de nombreuses cellules de l'organisme, mais en forte concentration au niveau de la barrière hémato-encéphalique.

Elle contribue au maintien de l'intégrité de l'organisme par un mécanisme de capture et d'excrétion active.

La multidrug-resistance-P-glycoprotein (MDRP- glycoprotéine) protège donc l'accès aux Récepteurs GABA.

En cas de dysfonctionnement, les macrolides endectocides peuvent devenir toxiques pour l'hôte :

- Les races de chiens pour lesquels les endectocides s'avèrent toxique, comme les Colley, ont montre une **mutation sur le gène MDR1 codant pour la MDR-glycoprotéine**



- Utilisation hors AMM chez le chien de spécialités pharmaceutiques injectables à base d'Ivermectine Doses > 50 µg/kg
- Accidents de toxicité graves, voire mortels (Colley, Races brachycéphales )
  - ✓ Perméabilité inhabituelle de la barrière hémato-méningée
  - ✓ Absence d'un système de pompe à efflux (glycoprotéine P)
- Ce risque est inexistant dans le traitement de la Dirofilariose canine car la dose d'emploi n'est que de **6 µg/kg**
- Les signes d'intoxication chez les **carnivores domestiques** => Troubles nerveux en **hyper**: Tremblements musculaires, Opisthotonos, Mydriase, Nystagmus, Hypersalivation
- Les signes d'intoxication chez les **bovins** => Troubles nerveux en **hypo**: Prostration, ataxie et troubles d'équilibre

## 2. Toxicité pour consommateur (Résidus)

- Développement résistances parasitaires
- Tératogénicité chez le rat
  - Interdiction chez la vache laitière dont le lait est destinée à la consommation humaine
  - Au contraire pour l'Eprinomectine => le temps d'attente pour le lait est nul

## 3. Toxicité pour l'environnement

- Elimination des macrolides antiparasitaires est surtout fécale sous forme inchangée
- Ivermectine (par la voie orale) => Problème majeur
- Existence d'une faune sensible

- ✓ Coléoptères coprophages (Bousiers)
- ✓ Insectes pollinisateurs
- ✓ Vers de terre
- ✓ Poissons et les organismes aquatiques

#### IV.4.Médicaments antifongiques

Nombre de champignons (*Candida*, *Aspergillus*, *Microsporum*, *Trichophyton*..), sont responsables d'infections locales sur la peau et les phanères ou sur les muqueuses (buccale, digestive, ruminale). Le conduit auditif externe et la cornée peuvent également envahies avec des levures et des champignons opportunistes. Les antifongiques par voie systémique ou localement actifs sont utilisés pour traiter de telles infections. Parmi les molécules douées d'une activité antifongiques on trouve:

- ✓ **Les Imidazoles**
- ✓ **Antibiotiques et antiseptiques**

##### III.3.1.Imidazoles

Les imidazoles peuvent avoir une activité antibactérienne, antifongique, antiprotozoaire et anthelminthiques. Plusieurs phénylimidazoles différents sont des agents thérapeutiques antifongiques utiles avec larges spectres contre les levures et les champignons filamenteux responsables d'infections superficielles ou systémiques. Le **Thiabendazole**, un anthelminthique est également un imidazole avec des propriétés antifongique. Le **Clotrimazole**, le **Miconazole**, l'**éconazole**, le **Kétoconazole**, l'**Itraconazole**, et du **Fluconazole** sont les membres les plus importants de ce groupe.

##### III.3.3.Antibiotiques et antiseptiques à activité antifongique

Certains antibiotiques possèdent des propriétés antifongiques : il s'agit des antibiotiques polyéniques (**Natamycine**, **Nystatine**) et de la **Griséofulvine**.

##### \*\*\*Amphotéricine B et Nystatine.

Ces molécules sont douées d'une activité antimycosique vis-à-vis de *Candida* et *Aspergillus*, cependant leur faible résorption orale fait qu'ils sont surtout utilisés localement dans le traitement des candidoses externes cutanéomuqueuses et digestives.

##### \*\*\*Griséofulvine

La **Griséofulvine** (DERMOGINE®.), administrée oralement, reste aujourd'hui encore la molécule de référence chez les animaux domestiques (chien, chat, veau, cheval, ovin, bovin). Son activité antifongique est dirigée principalement contre les Dermatophytes. Ce fongistatique perturbe les mitoses cellulaires en empêchant la synthèse des acides nucléiques. Généralement bien tolérée, ses effets secondaires sont principalement digestifs (vomissements, diarrhée).

\*\*\* D'autres molécules pour la plupart des Antiseptiques sont utilisées comme antimycosiques :

Les **préparations iodées** (la teinture d'iode, l'alcool iodé, les Iodophores), les **préparations cuivrées** (sulfate de cuivre), les **phénols** (phénol, l'huile de cade, thymol), les **acides organiques** (acide benzoïque, acide salicylique), les **Colorants** (Violet de Gentiane, Bleu de Méthylène), **Crésol**, et **Permanganate de Potassium**, etc.

Ces molécules sont actives contre les mycoses externes, de contact et sont réservés à l'usage local.

### Références bibliographiques

- 1) Benoit M, A., Serrurier L, B., Yermian L, 2005: Création d'un stock de médicaments vétérinaires en clientèles canine, rurale et équine. Thèse pour le doctorat vétérinaire. Alfort.
- 2) Benseguini Tounsi, 2013-2014: Antibiothérapie en MV. Cours 3<sup>ème</sup> année DV. ISVK Constantine.
- 3) Ben youssef S.2016-2015 : Les antiparasitaires en MV. Ecole nationale de MV de Sidi Thabet. Tunisie.
- 4) Cynthia M, Khan B.A, 2008: Le manuel du vétérinaire Merck. Partie: l'antiparasitaire 9 ème édition, France.
- 5) Hadiji, R.2016-2015 : Les macrolides antiparasitaires. Ecole nationale de MV de Sidi Thabet. Tunisie
- 6) Gustin P., 2013: Répertoire Commenté Des Médicaments A Usage Vétérinaire. Centre Belge D'information Pharmaco-thérapeutique.