

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE, AGROALIMENTAIRE ET DE L'ALIMENTATION –
ONIRIS

ANNEE 2020

PHARMACOCINETIQUE DE L'EPRINOMECTINE EN VOIE INJECTABLE CHEZ LA CHEVRE EN LACTATION

THESE

pour le

diplôme d'Etat de

DOCTEUR VETERINAIRE

présentée et soutenue publiquement

le 8 décembre 2020

devant la Faculté de Médecine de Nantes

par

Florian KARL

Né le 23/11/1994 à Grasse (06)

JURY

Président : Monsieur Christian LABOISSE, Professeur Emérite, Service d'Anatomie Pathologique,
Faculté de Médecine de Nantes

Membres :

Madame Anne LESPINE, PhD, Directrice de Recherche INTHERES-UMR 1436 INRA/ENVT

Monsieur Christophe CHARTIER, Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire Agroalimentaire et de
l'Alimentation Nantes Atlantique-Oniris

Monsieur Antoine ROSTANG, Maître de Conférence à l'Ecole Nationale Vétérinaire
Agroalimentaire et de l'Alimentation Nantes Atlantique-Oniris



ECOLE NATIONALE VETERINAIRE, AGROALIMENTAIRE ET DE L'ALIMENTATION –
ONIRIS

ANNEE 2020

PHARMACOCINETIQUE DE L'EPRINOMECTINE EN VOIE INJECTABLE CHEZ LA CHEVRE EN LACTATION

THESE

pour le

diplôme d'Etat de

DOCTEUR VETERINAIRE

présentée et soutenue publiquement

le 8 décembre 2020

devant la Faculté de Médecine de Nantes

par

Florian KARL

Né le 23/11/1994 à Grasse (06)

JURY

Président :

Président : Monsieur Christian LABOISSE, Professeur Emérite, Service d'Anatomie Pathologique,
Faculté de Médecine de Nantes

Membres :

Madame Anne LESPINE, PhD, Directrice de Recherche INTHERES-UMR 1436 INRA/ENVT

Monsieur Christophe CHARTIER, Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire Agroalimentaire et de
l'Alimentation Nantes Atlantique-Oniris

Monsieur Antoine ROSTANG, Maître de Conférence à l'Ecole Nationale Vétérinaire
Agroalimentaire et de l'Alimentation Nantes Atlantique-Oniris



UNIVERSITÉ DE NANTES

Département **BPSA** Biologie, Pathologie et Sciences de l'Aliment

Responsable : **Hervé POULIQUEN** - adjoint : **Emmanuel JAFFRES**

Nutrition et endocrinologie	Patrick NGuyen* (Pr)	
Pharmacologie et Toxicologie	Jean-Claude Desfontis (Pr) Yassine Mallem (Pr) Antoine Rostang (MCC)	Martine Kammerer (Pr) Hervé Pouliquen* (Pr)
Physiologie fonctionnelle, cellulaire et moléculaire	Jean-Marie Bach (Pr) Lionel Martignat (Pr)	Julie Herve (MC) Grégoire Mignot (MC)
Histologie et anatomie pathologique	Jérôme Abadie* (MC) Laetitia Jaillardon* (MC)	Marie-Anne Colle* (Pr) Frédérique Nguyen* (MC)
Pathologie générale, microbiologie et immunologie	François Meurens (Pr) Jean-Louis Pellerin* (Pr)	Emmanuelle Moreau (MC HDR) Hervé Sebbag (MC)
Biochimie alimentaire industrielle	Clément Cataneo (MC) Laurent Le Thuaut (MC) Thierry Serot (Pr)	Joëlle Grua (MC) Carole Prost (Pr) Florence Texier (MC)
Microbiotech	Géraldine Boue (MC) Emmanuel Jaffres (MC) Raouf Tareb (MCC) Bénédicte Sorin (IE)	Nabila Haddad (MC) Mathilde Mosser (MC) Hervé Prevost (Pr)

Département **SAESP** Santé des Animaux d'Élevage et Santé Publique

Responsable : **Alain CHAUVIN** - adjoint : **Raphaël GUATTEO**

Hygiène et qualité des aliments	Jean-Michel Cappelier* (Pr) Michel Federighi (Pr) Catherine Magras* (Pr) Fanny Renois -Meurens (MC)	Eriic Dromigny (MC HDR) Bruno Le Bizec (Pr) Marie-France Pilet(Pr)
Médecine des animaux d'élevage	Sébastien Assie* (MC) Isabelle Breyton (MC) Alain Douart* (MC) Mily Leblanc Maridor (MC) Anne Relun (MCC)	Catherine Belloc* (Pr) Christophe Chartier* (Pr) Raphaël Guatteo* (Pr)
Parasitologie, aquaculture, Faune sauvage	Albert Agoulon (MC) Ségolène Calvez (MC) Nadine Ravinet (MC)	Suzanne Bastian (MC) Alain Chauvin* (Pr)
Maladies réglementées, zoonoses et réglementation sanitaire	Carole Peroz (MC)	Nathalie Ruvoen* (Pr)
Élevage, nutrition et santé des animaux domestiques	Nathalie Bareille* (Pr) Christine Fourichon* (Pr HDR) Henri Dumon* (Pr) Lucile Martin (Pr)	François Beaudeau* (Pr) Aurélien Madouasse (MC) Nora Navarro-Gonzalez (MCC)

Département DSC Sciences Cliniques		
Responsable : Catherine IBISCH – adjoint : Olivier GAUTHIER		
Anatomie comparée	Eric Betti (MC) Claude Guintard (MC)	Claire Douart (MC)
Pathologie chirurgicale et anesthésiologie	Eric Aguado (MC HDR) Eric Goyenville (MC HDR) Caroline Tessier* (MC)	Olivier Gauthier (Pr) Béatrice Lijour (MC) Gwénola Touzot-Jourde* (MC)
Dermatologie, parasitologie des carnivores et des équidés, mycologie	Patrick Bourdeau* (Pr)	Emmanuel BENSIGNOR (Pr Ass)
Médecine interne, imagerie médicale et législation professionnelle vétérinaire	Nora Bouhsina (MCC) Anne Courouze* (Pr) Amandine Drut* (MC) Catherine Ibisch (MC) Odile Senecat (MC)	Nicolas Chouin (MC) Jack-Yves Deschamps (Pr) Marion Fusellier-Tesson (MC) Françoise Roux* (Pr)
Biotechnologies et pathologie de la reproduction	Djemil Bencharif (MC HDR) Jean-François Bruyas* (Pr)	Lamia Briand (MC HDR) Francis Fieni* (Pr)
Département GPA Génie des Procédés Alimentaires		
Responsable : Olivier ROUAUD - adjoint : Sébastien CURET-PLOQUIN		
Lionel Boillereaux (Pr) Marie De Lamballerie (Pr) Francine Fayolle (Pr) Vanessa Jury (MC) Alain Lebail (Pr) Jean-Yves Monteau (MC HDR) Laurence Pottier (MC) Cyril Toubanc (MC)	Sébastien Curet Ploquin (MC) Dominique Della Valle (MC HDR) Michel Havet (Pr) Emilie Korbel (MCC) Catherine Loisel (MC) Olivier Rouaud (Pr) Eve-anne Norwood (MCC)	
Département MSC Management, Statistiques et Communication		
Responsable : Michel SEMENOU - adjoint Pascal BARILLOT		
Mathématiques, statistiques, Informatique	Véronique Cariou (MC) El Mostafa Qannari (Pr) Chantal Thorin (Pr AG.)	Philippe Courcoux (MC) Michel Semenou (MC) Evelyne Vigneau (Pr)
Economie, gestion	Pascal Barillot(MC) Florence Beaugrand (MC) Sonia EL Mahjoub (MC) Samira Rousseliere (MC)	Ibrahima Barry (MCC) Sibylle Duchaine (MC) Jean-Marc Ferrandi (Pr)
Langues et communication	Marc Bridou (PLPa) David Guylor (ens. cont.) Shaun Meehan (ens. cont.)	Franck Insignares (IE) Linda Morris (PCEA)

BTs : **Laurence Freret (PCEA)** Christophe Caron (PLPA), Pascale Fleury(PCEA), Virginie Magin (Ens. Cont.), Françoise Brichet (IAE).

Professeurs émérites : Poncelet

guide de lecture des tableaux suivants :Pr : Professeur, Pr. AG : Professeur agrégé. MC : maître de Conférences, MCC : MC contractuel, PLPA : Professeur Lycée Professionnel Agricole, PCEA : Professeur Certifié Enseignement Agricole, IE : Ingénieur d'Etudes ; IAE : Ingénieur de l'Agriculture et de l'Environnement ; ens. cont.: enseignant contractuel; HDR : Habilité à Diriger des Recherches

* Vétérinaire spécialiste d'une spécialité européenne, américaine ou française

La reproduction d'extraits de cette thèse est autorisée avec mention de la source. Toute reproduction partielle doit être fidèle au texte utilisé. Cette thèse devra donc être citée en incluant les éléments bibliographiques suivants :

- Nom et prénoms de l'auteur : Florian Karl
- Année de soutenance : 2020
- Titre de la thèse : Pharmacocinétique de l'éprinomectine par voie sous-cutanée chez la chèvre en lactation
- Intitulé du diplôme : Thèse de doctorat vétérinaire
- Université de soutenance : Faculté de Médecine de Nantes
- Ecole de soutenance : Oniris : Ecole Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de L'alimentation Nantes Atlantique
- Nombre de pages : 63 pp

REMERCIEMENTS

A mon Président de thèse,

Monsieur le Professeur Christian Laboisse,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse,
Hommages respectueux

A mon jury de thèse,

Monsieur Christophe Chartier,

Professeur à Oniris, Médecine des animaux d'élevage,
Pour m'avoir fait confiance malgré le départ difficile de ce projet. Merci pour vos relectures,
vos corrections, votre réactivité et vos conseils de lecture bibliographique.
Sincères remerciements

Monsieur Antoine Rostang,

Maître de Conférence à Oniris, Pharmacologie et toxicologie
Pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci pour votre précieuse
contribution à l'émission des paramètres pharmacocinétiques et vos corrections.
Sincères remerciements

Madame Anne Lespine,

Directrice de recherche INTHERES, INRA/ENVT
Pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci pour votre accueil et votre
aide lors du traitement des prélèvements dans votre unité, votre relecture attentive de la
partie analytique et votre réactivité.
Sincères remerciements.

A tous ceux qui ont rendu possible ce travail,

A Monsieur Bruno Clavier,

Pour votre accueil très chaleureux, votre sérieux et les valeurs communes que nous
partageons du modèle d'élevage. Merci de m'avoir permis de déguster le bon lait de votre
ferme !

A l'INRA,

Pour avoir financé ce projet, pour son accueil au sein de ces locaux durant la réalisation des
analyses de laboratoire

A Jean-François,

Pour m'avoir aidé durant les journées bien remplies de traitement des prélèvements au
laboratoire, vos conseils concernant l'utilisation d'Excel et les sites d'intérêt à voir dans cette
belle région d'Occitanie !

A tout le personnel technique du laboratoire de MAE,

Pour avoir répondu à mes interrogations sur les techniques de coproscopie, pour l'envoi des prélèvements à l'INRA et pour votre gentillesse.

A mes parents,

Merci pour l'éducation que vous m'avez apportée, les valeurs que vous m'avez transmises. Merci (peut-être puis-je le dire même si je ne peux pas savoir ce que je ferais à présent sinon) de m'avoir poussé à faire une prépa véto au lieu de vivre mon rêve d'enfant d'éco-éthologue. Je n'ai pas toujours été tendre et je vous prie de m'en excuser. Je suis très pudique, donc j'en profite pour vous le dire pour aujourd'hui et pour toujours, je vous aime fort.

A toute ma famille,

Pour les moments partagés ensemble, votre fierté de me voir arrivé ici. Pour votre soutien dans les projets que je souhaite réaliser et votre regard bienveillant.

Pour la soupe champenoise que nous allons déguster pour fêter ça, entre champenois !

A mes amis,

A Ben et MB, les meilleurs des meilleurs, pour tous les moments partagés ensemble, l'amitié que vous avez pour moi et qui m'a permis de gagner en confiance.

A Romain, pour ton amitié loyale, pour les pizzas nutella partagées à Carquef devant Netflix, nos courses à pied, nos baignades à Pornic et ailleurs, notre séjour à La Rochelle, notre escapade nocturne à vélo sur l'île de Ré et aux futurs moments passés ensemble que j'espère encore nombreux.

A Maskrim, Anne, Pampers, dreamteam de l'école wesh ! Pour tous ces moments passés ensemble, à l'école comme en dehors. Maskrim, notre stage en Namibie restera inoubliable et gravé à jamais dans ma tête. A très vite en Alsace, et chez Pampers, un coin en France ahah !

A Martial, parti bien trop tôt, j'aurais aimé partager ce moment avec toi aussi, autour d'une table (de tennis de table et de bar). Mes pensées pour toi, on se retrouvera un jour.

A mon chat, Câline. Nos chemins se sont séparés tristement en prépa. On se retrouvera là-haut aussi un jour. Merci pour tous ces moments partagés entre nous, les dodos sur mes piles de cours de bio à 1h du matin pour mon DS du lendemain, les lichettes pour me réveiller le matin. La relation humain animal n'est comme nulle autre pareil.

A tous les vétérinaires croisés durant mes stages qui m'ont appris plein de choses, m'ont fait partager leur expérience, m'ont fait aimer la vadrouille en campagne pour aller faire vêler une vache à 3h du matin.

A Pierre, spécialement, pour son accueil dans l'Aveyron, à très vite au karting ou autour d'un verre de blanc avec ses huîtres !

A Jérôme pour ses mots gentils à l'égard de ma personne et de mon travail

A Freddy et Fred pour leur accueil chez eux dans la belle région de Normandie, à bientôt autour d'un verre de Calva !

A Claire, merci pour tout. Je t'aime d'amour !

TABLE DES MATIERES

I.	TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	10
A.	TABLE DES FIGURES	10
B.	TABLE DES TABLEAUX.....	11
II.	INTRODUCTION.....	12
III.	ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE.....	13
A.	LE PARASITISME UN ENJEU MAJEUR DANS LA FILIERE CAPRINE.....	13
B.	LE PARASITISME DE LA CHEVRE EN FRANCE.....	15
1.	<i>Présentation des principaux parasites.....</i>	15
2.	<i>Distribution relative des différentes espèces de nématodes gastro-intestinaux chez la chèvre : étude bibliographique et facteurs de diversité.....</i>	15
3.	<i>Cycles parasitaires des strongles gastro-intestinaux chez les petits ruminants.....</i>	17
I.	Phase externe.....	17
II.	Phase interne.....	18
4.	<i>Particularités de la relation chèvre-parasite.....</i>	18
5.	<i>Conséquences des infestations par les SGI chez la chèvre.....</i>	20
I.	Conséquences directes liées aux helminthes.....	20
II.	Conséquences indirectes liées aux helminthes : usage des traitements antiparasitaires.....	21
C.	LES ANTIPARASITAIRES EN FRANCE CHEZ LES CAPRINS.....	21
1.	<i>Présentation des antiparasitaires actuels.....</i>	21
2.	<i>Les lactones macrocycliques.....</i>	24
I.	Résistance aux lactones macrocycliques chez les caprins en Europe.....	24
II.	Résistance aux lactones macrocycliques chez les caprins en France.....	25
D.	L'ÉPRINOMECTINE CHEZ LA CHEVRE.....	25
1.	<i>Généralités sur la molécule.....</i>	25
2.	<i>Etude bibliographique des principaux paramètres pharmacocinétiques de l'éprinomectine.....</i>	27
I.	Comparaison pharmacocinétique des trois voies d'administration de l'éprinomectine.....	29
II.	Etude comparée de l'efficacité des différentes voies de l'éprinomectine.....	32
III.	Bilan.....	35
IV.	CONCLUSION DE LA PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE.....	36
V.	ETUDE PERSONNELLE.....	37
A.	MATERIEL ET METHODES.....	37
1.	<i>Animaux et élevage.....</i>	37
2.	<i>Prélèvements.....</i>	38
3.	<i>Analyses.....</i>	39
B.	RESULTATS.....	43
C.	DISCUSSION.....	47
1.	<i>Effet de la lactation sur les paramètres pharmacocinétiques de l'éprinomectine.....</i>	47
2.	<i>Comparaison de l'éprinomectine par voie sous-cutanée par rapport aux voies pour-on et orale chez des chèvres en lactation.....</i>	50
3.	<i>Discussion sur la posologie à adopter par voie sous-cutanée.....</i>	51
VI.	BIBLIOGRAPHIE.....	52
VII.	ANNEXE 1 : DERIVATISATION.....	57
VIII.	ANNEXE 2 : PRINCIPAUX PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES [93].....	58

I. TABLE DES ILLUSTRATIONS

A. Table des figures

Figure 1 : répartition géographique de la production de lait de chèvre en France [1]	14
Figure 2 : cycle parasitaire des strongles digestifs chez les petits ruminants [18].....	17
Figure 3 : excrétion (en OPG) comparée de caprins (courbe en pointillé) et d'ovins (courbe pleine) élevés en pâturage commun [21].....	19
Figure 4 : composés b1a (à gauche) et b1b (à droite) de l'éprinomectine [55].....	26
Figure 5 : corrélation entre les concentrations plasmatiques de moxidectine administrée par voie sous- cutanée à 0,2 mg/kg chez la vache (Lifschitz et al (1999) cités par Lespine et al (2012) [56].....	27
Figure 6 : aires sous la courbe de l'éprinomectine par voie orale à 0,5 mg/kg, 1 mg/kg et pour-on à 0,5 mg/kg et 1 mg/kg (en pointillé) d'après [47], [62]	30
Figure 7 : Moyenne des aires sous la courbe de chèvres traitées à l'éprinomectine par voie pour-on en lactation (EL) respectivement à 0,5 et 1 mg/kg et hors lactation (HL) à 0,5 mg/kg d'après [47], [59]	31
Figure 8 : TMR de chèvres traitées à l'éprinomectine par voie pour-on en lactation (EL) respectivement à 0,5 et 1 mg/kg et hors lactation (HL) à 1 mg/kg d'après [47], [59]	31
Figure 9 : principe du dosage par HPLC [89]	42
Figure 10 : Profils individuels de l'éprinomectine dans le plasma de huit chèvres en lactation après administration par voie sous-cutanée de 0,2 mg/kg d'éprinomectine (Eprecis®)	44
Figure 11 : Profils individuels semi-logarithmiques de l'éprinomectine dans le plasma de huit chèvres en lactation après administration par voie sous-cutanée de 0,2 mg/kg d'éprinomectine (Eprecis®)	44
Figure 12 : profil moyen de l'éprinomectine dans le plasma de huit chèvres en lactation après administration par voie sous-cutanée de 0,2 mg/kg d'éprinomectine (Eprecis®).....	45
Figure 13 : profil semi-logarithmique moyen de l'éprinomectine dans le plasma de huit chèvres en lactation après administration par voie sous-cutanée de 0,2 mg/kg d'éprinomectine (Eprecis®)	45

B. Table des tableaux

Tableau I	: Evolution du cheptel caprin en France Métropolitaine [1].....	13
Tableau II	: principaux parasites internes des caprins en France (d'après Chartier et al [7])	15
Tableau III	: prévalence de différents SGI chez les caprins en France.....	16
Tableau IV	: charge parasitaire entraînant des signes cliniques [33]	20
Tableau V	: anthelminthiques strongylicides utilisables avec AMM chez les caprins en France [7], [38], [39]. ND : non définie.....	22
Tableau VI	: aperçu de l'usage des anthelminthiques dans des élevages caprins français.....	23
Tableau VII	: Etudes sur la résistance à la famille des lactones macrocycliques (nombre d'élevages avec résistance/nombre total d'élevages enquêtés) chez les caprins en Europe (hors France).....	24
Tableau VIII	: Fréquence de la résistance des strongles gastro-intestinaux aux lactones macrocycliques dans les élevages de caprins en France métropolitaine selon la région (nombre d'élevages avec résistance/nombre total d'élevages enquêtés), d'après Ravinet et al. [52].....	25
Tableau IX	: action de l'éprinomectine sur les nématodes digestifs et respiratoires selon les AMM des médicaments concernés [58]	27
Tableau X	: TMR (temps moyen de résidence) et AUC (aire sous la courbe) comparées de l'éprinomectine par les voies pour-on, injectable et orale à différentes posologies chez les caprins. SD = écart type, ND = non déterminé	28
Tableau XI	: aires sous la courbe moyennes de l'éprinomectine par différentes voies d'administrations chez la chèvre (d'après tableau extrait de Rostang et al. 2020 [64])	29
Tableau XII	: efficacité comparée des différentes voies utilisées pour l'éprinomectine	33
Tableau XIII	: informations concernant les chèvres utilisées pour l'expérimentation.....	38
Tableau XIV	: résultats coproscopiques concernant les huit chèvres de notre expérimentation	43
Tableau XV	: paramètres pharmacocinétiques de l'éprinomectine injectée par voie sous-cutanée à 0,2 mg/kg chez huit chèvres en lactation (moyenne +/- écart type)	46
Tableau XVI	: comparaison des paramètres pharmacocinétiques de l'éprinomectine injectée par voie sous- cutanée à 0,2 mg/kg et 0,4 mg/kg chez des chèvres en lactation ou hors lactation. ND : non déterminé, n = nombre de chèvres.....	47
Tableau XVII	: paramètres pharmacocinétiques de l'éprinomectine administrée par voie pour-on à 0,5 mg/kg chez des chèvres en lactation et hors lactation, n = nombre de chèvres	48
Tableau XVIII	: paramètres pharmacocinétiques de l'éprinomectine administrée par voie sous-cutanée (SC) à 0,2 mg/kg et par voie per os du pour-on à 0,5 mg/kg chez des chèvres en lactation, n = nombre de chèvres	50

II. INTRODUCTION

L'enjeu de la gestion du parasitisme en élevage caprin est majeur en France et dans le monde.

La chèvre est un animal particulièrement sensible aux nématodes gastro-intestinaux par rapport aux autres ruminants. De plus, la résistance aux anthelminthiques s'est développée dans les différentes familles de molécules au sein de cette espèce. La quasi-totalité des élevages caprins en France est destinée à la production de lait. Ainsi, durant dix mois de l'année, ou davantage lorsque des lactations longues sont conduites, les chèvres sont en lactation. La qualité espèce « mineure » souvent empruntée pour la chèvre explique probablement le peu de molécules antiparasitaires disposant d'une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) pour les caprins et autorisées en lactation.

Actuellement, seuls les benzimidazoles et l'éprinomectine par voie pour-on ont une AMM incluant les caprins et la période de lactation (temps d'attente de nul à quelques jours). La résistance généralisée aux différentes molécules de la famille des benzimidazoles limite leur utilisation chez les caprins. Par ailleurs, des signalements ont mis en évidence l'existence de résistances ou d'inefficacité vis-à-vis de l'éprinomectine par voie pour-on dans des élevages caprins dans le monde et en France. Cette voie topique présente également des particularités en termes de pharmacocinétique chez les ruminants.

En revanche, la voie sous-cutanée pourrait permettre une biodisponibilité supérieure à la voie topique ainsi qu'une meilleure efficacité. L'absence d'AMM pour l'éprinomectine dans cette présentation, limitée pour le moment aux bovins, contraint à l'application d'un temps d'attente forfaitaire de sept jours dans le lait selon le principe de la cascade. Son utilisation en élevage est donc peu compatible au contexte économique basé sur la production et la vente de lait.

Pourtant, l'éprinomectine est une molécule particulièrement intéressante en élevage laitier en raison de son faible passage dans le lait et d'un temps d'attente de zéro jour dans le cadre d'une AMM.

L'objectif de cette thèse est d'évaluer la pharmacocinétique de l'éprinomectine dans le plasma (et dans le lait) de chèvres en lactation à la dose standard bovine de 0,2 mg/kg et de comparer les paramètres obtenus à ceux établis sur des chèvres tarées.

III. ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

A. Le parasitisme un enjeu majeur dans la filière caprine

En 2018, l'IDELE (institut de l'élevage) recense 1 258 000 chèvres réparties sur le territoire français [1]. Ce chiffre est relativement stable au cours de la dernière décennie (cf tableau 1 *infra*).

Tableau 1 : *Evolution du cheptel caprin en France Métropolitaine [1]*

Nombre (en milliers de tête)	2005	2010	2015	2016	2017	2018
Caprins	1264	1394	1233	1220	1236	1258

La France compte environ 6000 élevages professionnels en filière lait de chèvre (soit 80 % des élevages professionnels du pays) dont 24 % transforment leur lait en ferme et 76 % livrent le lait à l'industrie [2]. En France, l'élevage caprin est donc largement dominé par la production de lait.

La filière caprine laitière française comporte principalement trois races : Alpine, Saanen et Poitevine [3].

L'élevage caprin est relativement concentré dans certaines régions de France. En nombre d'exploitations, les trois grandes régions sont l'Auvergne-Rhône-Alpes (26 % des exploitations), la Nouvelle-Aquitaine (21 % des exploitations) et l'Occitanie (13%). En revanche, en nombre de têtes, on trouve en première position la Nouvelle-Aquitaine (35% de l'effectif total) suivie des Pays de la Loire (14%) et de l'Auvergne-Rhône-Alpes (14%).

La France produisait 634 millions de litres de lait de chèvre en 2018 dans trois régions principalement : Nouvelle-Aquitaine (38% de la production), Pays de la Loire (16% de la production), Auvergne-Rhône-Alpes (13% de la production).

La physionomie de l'élevage caprin est donc différente selon les régions : par exemple, l'Auvergne-Rhône-Alpes possède de nombreuses exploitations à petit effectif (96 chèvres en moyenne dans le troupeau) qui, majoritairement, transforment leur lait à la ferme, alors que la région Pays de la Loire dispose de moins d'exploitations mais avec un nombre de chèvres beaucoup plus important (361 en moyenne par élevage) et qui livrent principalement pour l'industrie laitière [4].

RÉPARTITION GÉOGRAPHIQUE DE LA PRODUCTION DE LAIT DE CHÈVRE EN FRANCE

Source : GEB-Institut de l'Élevage d'après Agreste - SAA

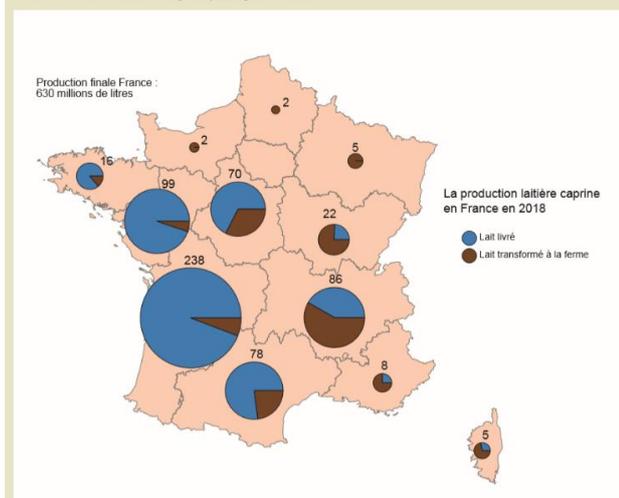


Figure 1 : répartition géographique de la production de lait de chèvre en France [1]

Au niveau européen, la France est le quatrième pays en nombre de caprins loin derrière la Grèce qui se place en première position. Notre pays est en revanche le premier producteur de lait de chèvre en Europe.

Le nombre d'exploitations certifiées en agriculture biologique augmente au cours des dernières années. En 2018, 1045 élevages sont certifiés « bio » [1] contre moins de 500 en 2010 [2].

En élevage caprin laitier standard, les chèvres sortent peu au pâturage : sur la période 2007-2013, 30 % des exploitations caprines sortent au moins 90 jours au pâturage et seulement 5% des exploitations utilisent le pâturage dans le Grand Ouest [5].

En revanche, en agriculture biologique, le cahier des charges exige un accès au plein air et notamment au pâturage [6].

Le parasitisme lié aux strongles gastro-intestinaux (SGI) est en lien avec la pratique du pâturage. En effet, les chèvres ne peuvent pas s'infester en bâtiment intégral (absence de développement et de survie des larves). La demande sociétale associée à l'augmentation du nombre d'exploitations en agriculture biologique conduira probablement à une pratique plus fréquente du pâturage dans les prochaines années. L'enjeu de la gestion du parasitisme est donc important.

B. Le parasitisme de la chèvre en France
 1. Présentation des principaux parasites

Les strongles gastro-intestinaux retrouvés chez les caprins sont divers. Quelques-uns ne sont pas retrouvés chez les autres ruminants. Les principaux sont présentés dans le tableau ci-dessous (cf tableau II *infra*).

Tableau II : *principaux parasites internes des caprins en France (d'après Chartier et al [7])*

Groupe de parasites	Localisation	Espèce	Fréquence ¹	Pouvoir pathogène ¹
Nématodes gastro-intestinaux	Caillette	<i>Haemonchus contortus</i>	++	+++
		<i>Teladorsagia circumcincta</i>	+++	++
		<i>Trichostrongylus axei</i>	+	++
	Intestin grêle	<i>Trichostrongylus colubriformis</i>	+++	++
		<i>Trichostrongylus vitrinus</i>	+	++
		<i>Nematodirus sp</i>	+	?
		<i>Cooperia sp</i>	+	?
		<i>Strongyloides papillosus</i>	++	++
	Gros intestin	<i>Oesophagostomum venulosum</i>	+	+
		<i>Trichuris sp</i>	+	+
		<i>Skrjabinema ovis</i>	++	+/-

¹ + : prévalence < 30 %

++ : prévalence : 30-60 %

+++ : prévalence > 60 %

2. Distribution relative des différentes espèces de nématodes gastro-intestinaux chez la chèvre : étude bibliographique et facteurs de diversité

Tous les élevages de caprins français sont parasités dès lors qu'ils pratiquent le pâturage [8].

Tableau III : prévalence de différents SGI chez les caprins en France

Nom de l'étude	Importance relative des différents parasites
Hoste H. et al, 1999 [9]	Résultats coproculture : 87 à 97 % <i>Teladorsagia circumcincta</i> et <i>Trichostrongylus colubriformis</i> , 3 à 13 % <i>Nematodirus</i>
Picquart H. et al, 1997 [10]	Résultats coproculture : > 90 % <i>Teladorsagia</i> et <i>Trichostrongylus</i> , 7,5 % <i>Haemonchus</i> (pour un élevage sur 4),
Chartier et al, 1992 [11]	Résultats autopsie : 50,9 % <i>Trichostrongylus colubriformis</i> , 30,2 % <i>Teladorsagia circumcincta</i>
Gasnier N., et al, 1997 [12]	Résultats autopsie : Touraine : <i>Teladorsagia circumcincta</i> 75 %, <i>Trichostrongylus colubriformis</i> 21,7 %, autres espèces * 3,3 % Plateau Mellois : <i>Teladorsagia circumcincta</i> 39,6 %, <i>Trichostrongylus colubriformis</i> 56,4 %, autres espèces * 4 %
Silvestre A., et al, 2000 [13]	Résultats autopsie : <i>Teladorsagia circumcincta</i> 34 %, <i>Trichostrongylus colubriformis</i> 34 %, <i>Haemonchus contortus</i> 21 %, <i>Ostertagia ostertagi</i> 1%

**Haemonchus contortus*, *Ostertagia ostertagi*, *Chabertia ovina*, *Cooperia punctata*, *Nematodirus*

Les différentes études rapportées dans le tableau III soulignent la prédominance de trois strongles digestifs parmi les helminthes présents chez les caprins : *Teladorsagia circumcincta*, *Trichostrongylus colubriformis* et *Haemonchus contortus*.

Cependant, la détermination de la diversité et de l'importance relative des différentes espèces est complexe.

Ainsi, la population parasitaire semble évoluer au cours de la saison de pâturage : en fin de saison (automne), la chute du taux de phosphate sanguin dans l'organisme des chèvres montre l'aggravation des lésions intestinales causées par les espèces parasitaires intestinales (en particulier *Trichostrongylus*). Au contraire, au printemps, l'augmentation des concentrations de pepsinogène sanguin montre la prédominance de parasites de la caillette (notamment *Teladorsagia*) [14].

Par ailleurs, la diversité des espèces d'helminthes dépend également des conditions pédo-climatiques [12]. Ainsi, l'humidité et les précipitations semblent avoir une influence positive sur la diversité de développement larvaire sur les pâtures. De plus, des températures plus chaudes conduisent à observer une prévalence plus importante des parasites suivants : *Haemonchus* et *Trichostrongylus*. Les régions plus tempérées auront une prévalence plus forte de parasites tels que *Teladorsagia*, *Nematodirus* ou *Cooperia*. La diversité en espèces est par ailleurs positivement corrélée au nombre d'élevages d'origine desquels les animaux constituant un troupeau sont issus [13].

Il semble par ailleurs que la population d'*Haemonchus* soit plus fréquente dans les élevages conduits en agriculture biologique et que la diversité faunistique au sein de la population caprine soit également plus grande par rapport aux élevages conduits en conventionnel [10]. La diversité faunistique est également plus grande lorsque les chèvres pâturent sur une prairie permanente en comparaison d'un pâturage sur prairie temporaire [15]. En effet, une prairie temporaire est régulièrement fauchée et présente souvent des cultures monospécifiques. L'homogénéité ainsi que la durée de vie limitée de ce milieu limite le nombre de parasites pouvant s'y développer. La diversité est également plus importante lorsque l'aire de pâturage est plus grande. Le temps passé en stabulation joue également un rôle sur le nombre d'espèces parasitaires retrouvé dans la

population de caprins au pré [16]. En effet, une longue période de stabulation diminue la survie des larves présentes sur les pâtures.

Par ailleurs, la conduite d'un pâturage mixte entre bovins et caprins a pour effet une dilution de l'infestation par certains parasites. Un gain de poids individuel plus important chez des chevrettes menées en pâturage avec des génisses a été associé à une prévalence plus faible d'*Haemonchus contortus* chez ces chevrettes en comparaison à un pâturage monospécifique [17]. En effet, l'espèce *Haemonchus contortus* est surtout préjudiciable aux petits ruminants et ne se développe quasiment pas chez les bovins.

La composition de la population parasitaire chez les caprins est aussi dépendante de la résistance des différentes espèces d'helminthes aux traitements antiparasitaires utilisés dans les différents élevages. En effet, la résistance d'une espèce donnée favorisera son développement au détriment d'autres espèces parasitaires sensibles au traitement.

3. Cycles parasites des strongles gastro-intestinaux chez les petits ruminants

Le cycle des strongles gastro-intestinaux est monoxène, il ne fait pas intervenir d'hôte intermédiaire. Deux phases distinctes se déroulent : une phase externe dans l'environnement et une phase interne dans l'hôte définitif, la chèvre.

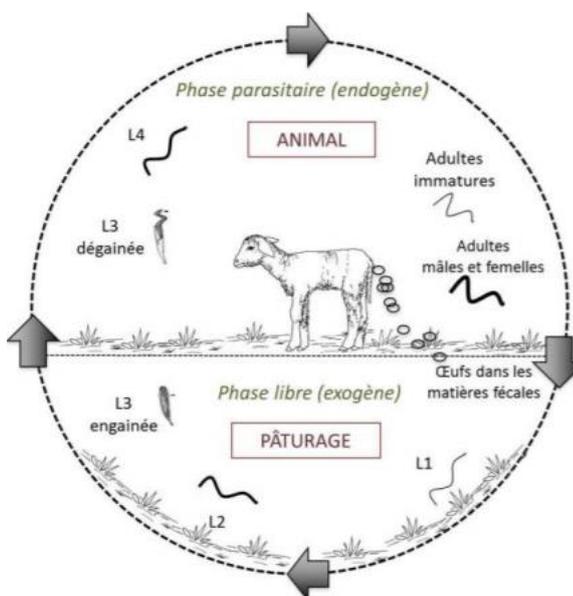


Figure 2 : cycle parasitaire des strongles digestifs chez les petits ruminants [18]

I. Phase externe

Les strongles pondent des œufs émis dans le milieu extérieur via les fèces des chèvres. Après éclosion de ces œufs, trois stades larvaires (respectivement L1, L2 et L3) évoluent dans l'environnement à une vitesse dépendante des conditions extérieures (humidité, oxygénation et température principalement). La durée d'évolution est d'environ 4 à 6 jours dans des conditions favorables.

Haemonchus contortus présente des exigences environnementales différentes de la plupart des autres nématodes gastro-intestinaux. En effet, le développement de ce parasite nécessite des températures plus

élevées. Ainsi, les œufs ne résistent pas à l'hiver, ils sont tués à moins de 5°C. De plus, les larves ne se développent pas en dessous de 15°C, l'optimum de température étant situé entre 22 et 26°C. Au contraire, les larves de *Teladorsagia circumcincta* se développent plus facilement à des températures froides [19]. *Nematodirus spp* résiste également très bien au froid du fait d'un développement larvaire dans l'œuf. L'éclosion, à l'origine de l'exposition de la larve L3 infestante, fait suite à un choc thermique (augmentation brutale de la température au printemps après les températures froides hivernales).

Les deux premiers stades larvaires sont indépendants et se nourrissent eux-mêmes. Ce sont des larves rhabditoïdes qui possèdent un appareil capable de consommer des bactéries ou des algues microscopiques. Le dernier stade larvaire, L3, est le stade infestant pour la chèvre. Cette larve strongyloïde n'est pas capable de se nourrir et vit enfermée dans la cuticule de la L2 sur les réserves des stades antérieurs.

II. Phase interne

Les chèvres vont s'infester en ingérant la larve L3.

Une fois ingérée, la larve L3 s'exteriorise de sa gaine sous l'action de facteurs physiques et chimiques présents dans le tube digestif de la chèvre (suc gastrique et élaboration d'un fluide de désenkystement). La L3 pénètre alors dans la paroi de la caillette ou de l'intestin grêle selon l'espèce de parasite puis mue en larve de stade quatre (L4). La L4 migre ensuite dans la lumière de la caillette ou du tube digestif pour évoluer vers le stade adulte et la maturité sexuelle aboutissant à la ponte d'œufs. La période prépatente est d'environ 3 semaines pour les principaux strongles gastro-intestinaux.

Cependant, à l'instar des autres strongles, les larves d'*Haemonchus* sont douées de la capacité d'entrer en hypobiose chez l'hôte. Une période patente de plusieurs mois précédée par l'hypobiose permet à ce parasite de survivre à l'hiver. Les chèvres ayant ainsi conservé des parasites au sein de leur organisme peuvent ensuite recontaminer le milieu extérieur à la mise à l'herbe.

L'ingestion de larves par la chèvre est d'autant plus importante que le chargement des pâtures est élevé. On estime qu'une densité supérieure à 10 animaux/hectare est un facteur de risque d'ingestion de L3 plus important [8]. Cependant, ce constat est à moduler en fonction de l'alimentation de substitution donnée aux animaux. Ainsi, lors d'un chargement élevé, la complémentation des chèvres avec des concentrés entraîne logiquement une moindre consommation d'herbe et donc une probabilité plus faible d'ingérer des L3 [20]. Au cours de l'année, l'excrétion d'œufs augmente et atteint généralement un pic en automne [8].

4. Particularités de la relation chèvre-parasite

La chèvre ne semble pas développer une immunité aussi efficace vis-à-vis des strongles que les bovins ou les ovins [8].

En effet, si l'on considère des caprins et des ovins pâturant sur les mêmes parcelles, plusieurs différences sont observées [21].

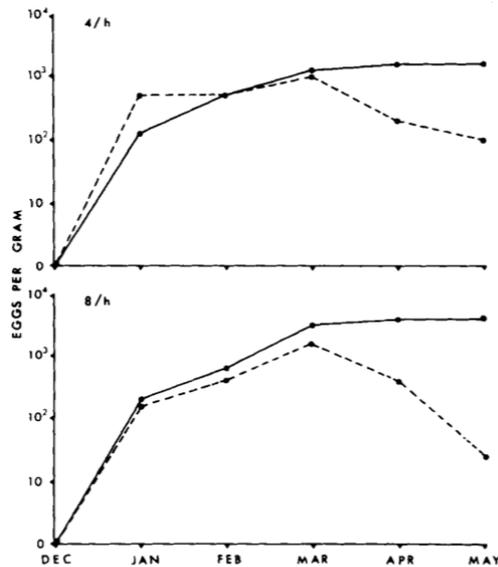


Figure 1. The pooled geometric mean number of nematode eggs per gram of faeces from sheep (broken lines) and goats (solid lines) grazing in mixed flocks at 4/ha and 8/ha.

Figure 3 : excrétion (en OPG) comparée de caprins (courbe en pointillé) et d'ovins (courbe pleine) élevés en pâturage commun [21]

Chez les moutons, l'excrétion d'œufs augmente jusqu'à un certain niveau puis diminue au cours d'une même saison de pâturage. Au contraire, chez les chèvres, l'excrétion augmente puis se stabilise légèrement sans réellement diminuer. La quantité d'œufs par gramme (OPG) est ainsi plus élevée chez les caprins (cf figure 3 supra). Huntley et al (1995) montrent dans une étude similaire une excrétion d'œufs significativement plus forte chez les caprins [22].

La figure 3 met par ailleurs en évidence le phénomène d'accumulation des parasites chez la chèvre qui n'est pas capable d'éliminer efficacement les vers. Pomroy et al (1986) montrent également une accumulation des parasites à la différence des ovins [23].

Selon Le Jambre et al. (1984) et Huntley et al. (1995), des chèvres élevées dans les mêmes conditions que les ovins présentent une charge parasitaire plus importante à l'autopsie [21], [22].

Des essais d'immunisation de chèvres par infestations expérimentales répétées par des SGI ne démontrent pas de baisse d'excrétions d'œufs par rapport à un lot témoin n'ayant pas subi d'infestations répétées [24], [25]. De la même manière, d'autres études ne montrent pas de différence d'excrétion d'œufs de SGI entre les animaux primipares et multipares [8] voire même une excrétion plus importante des multipares [20]. Ce type de résultat n'est toutefois pas toujours observé [26]. Expérimentalement, le développement d'une certaine résistance se traduisant par une diminution de l'excrétion d'œufs a parfois été mise en évidence suite à des infestations répétées avec des larves de *T.colubriformis* [27], [28].

Si quelques études montrent l'acquisition d'une certaine résistance aux strongles chez les caprins, celle-ci se développerait plus tardivement que chez les moutons [28]. Ainsi, alors que les ovins semblent montrer une résistance aux nématodes dès 9 mois, Pomroy et al (1985) montrent qu'une diminution de l'excrétion d'œufs n'est pas observée avant l'âge de 12 mois ou même 18 mois [27].

Il semblerait en fait que l'acquisition et l'expression d'une résistance vis-à-vis d'une infestation aux SGI nécessitent un contact préexistant et toujours effectif avec les populations de parasites. Ainsi, en comparant deux lots soumis à des infestations expérimentales répétées, le lot n'ayant pas été traité par un anthelminthique à la suite de immunisation présente une réduction bien plus forte de la population de SGI lors du challenge contrairement au lot traité au préalable [29].

La comparaison de la réponse immunitaire entre des ovins et des caprins suite à des infestations expérimentales ou naturelles montre une éosinophilie comparable entre les deux espèces. De même, des concentrations en cellules effectrices de la réponse immunitaire locale, mastocytes et « globules leucocytes » (GL), au niveau de la muqueuse intestinale sont aussi élevées entre ovins et caprins et sont en faveur d'une réaction immunitaire présente chez la chèvre. Toutefois dans cette étude, la charge parasitaire est plus élevée chez les caprins que chez les ovins. L'hypothèse d'un déficit fonctionnel dans l'activité au niveau local des GL et des mastocytes vis-à-vis des SGI chez la chèvre est proposée [22]. De plus, alors que les ovins limitent la population parasitaire par une réduction de l'installation puis une limitation de la croissance et de la fécondité des vers, les caprins ne semblent pas capables de limiter l'installation des parasites adultes.

Par ailleurs, il a été découvert que plusieurs régions du génome sont associées à la résistance et à la résilience ainsi qu'au développement d'une réaction humorale vis-à-vis d'*Haemonchus contortus* [30]. Ainsi, des chèvres créoles sélectionnées sur l'index de réduction d'excrétion d'œufs présentent une diminution de 32% de l'excrétion d'OPG en peri-partum [31].

Ces données semblent donc montrer que la chèvre est capable de développer une immunité contre les strongles gastro-intestinaux. Cette immunité est toutefois plus tardive à se mettre en place et moins efficace.

La chèvre présentant un comportement alimentaire de type cueilleur, elle trie davantage ce qu'elle ingère qu'un ovin dont le comportement est de type brouteur. Ainsi, il est possible que dans la stratégie d'évolution « fight or flight », la chèvre évite l'ingestion de larves L3 dans l'environnement en triant son aliment au lieu de développer une immunité solide contre le parasite. La chèvre est également capable d'ingérer sélectivement des plantes aux propriétés antiparasitaires [32].

5. Conséquences des infestations par les SGI chez la chèvre

I. Conséquences directes liées aux helminthes

Dans certains cas, l'infestation par les SGI peut conduire à la mort de l'animal impliquant une perte sèche pour l'éleveur. Par exemple, *Haemonchus contortus* est un parasite particulièrement pathogène responsable d'anémie sévère et de mortalité fréquente (mort brutale possible).

Les parasites des caprins présentent une pathogénicité variable selon les espèces (*cf* tableau 4 *infra*).

Tableau IV : charge parasitaire entraînant des signes cliniques [33]

Espèce	Charge parasitaire (nombre de vers)
<i>Haemonchus contortus</i>	1000-3000
<i>Teladorsagia circumcincta</i>	10000
<i>Trichostrongylus colubriformis</i>	20000-25000

A l'exception de ces situations, l'infection par les helminthes conduit à l'apparition de signes cliniques plus ou moins graves (diarrhée, œdème, anémie et amaigrissement principalement) et de baisses de production à l'origine d'impacts économiques et zootechniques.

L'impact de ces parasites est dû à leur action pathogène dans l'organisme. Ils exercent ainsi plusieurs actions [33] :

- une action mécanique traumatique via la migration des différents stades larvaires dans les compartiments de l'organisme (glandes intestinales notamment). Ceci est à l'origine d'une altération de la muqueuse digestive.
- une action spoliatrice (strongles hématophages notamment ou spoliation en nutriments).
- une action des produits d'excrétion des parasites (altération de la motilité intestinale, spoliation, etc.).

Parmi les conséquences de ce parasitisme, on notera en particulier une baisse de la NEC (note d'état corporel) ainsi qu'une baisse de la production laitière :

L'importance de ces pertes est cependant dépendante du niveau zootechnique des chèvres. En effet, un haut niveau de production laitière est associé à une sensibilité supérieure aux helminthes. On évalue à environ 6% la baisse de production laitière pour des chèvres infectées par rapport à un groupe contrôle sain mais jusqu'à 25% chez les plus fortes productrices [34].

Par ailleurs, il semble que la qualité du lait soit affectée chez les plus hautes productrices. On note alors une baisse du TB (taux butyreux) dans le lait de ces chèvres [34].

Cet impact plus important chez les hautes productrices peut être reliée à un défaut de capacité à limiter la population de vers et à une baisse de résistance aux parasites suite à une orientation des nutriments prioritairement des défenses immunitaires vers la production de lait [35]. Au pâturage, les chèvres hautes productrices ayant davantage de besoin vont ingérer plus d'herbe et donc plus de parasites. Ce parasitisme entraîne des conséquences telles qu'une baisse d'ingestion et de digestibilité des protéines associée à l'infestation, aggravant encore davantage la faiblesse du système immunitaire. A l'inverse, la supplémentation en protéines conduit à une baisse d'excrétion fécale chez des chèvres autour du part, période de sensibilité supérieure aux parasites [36].

II. Conséquences indirectes liées aux helminthes : usage des traitements antiparasitaires

L'apparition de signes cliniques ou de pertes de production chez la chèvre nécessite la réalisation d'un traitement antiparasitaire ou de soins vétérinaires complémentaires.

Une étude montre que 25% des ventes de médicaments en élevage caprin correspondent à des antiparasitaires dont 12% sont des anthelminthiques et anti-coccidiens. On comprend donc l'impact de ces achats dans les dépenses d'un élevage [37].

C. Les antiparasitaires en France chez les caprins

1. Présentation des antiparasitaires actuels

La plus grande sensibilité des chèvres aux SGI a conduit à l'utilisation particulièrement intensive des traitements antiparasitaires.

Tableau VI : aperçu de l'usage des anthelminthiques dans des élevages caprins français.

Nom de l'étude	Usage des anthelminthiques (% d'élevages)
Etter E., et al, 2000 [8]	27 élevages 95 % : benzimidazoles 52 % : variation des familles utilisées dans l'année ou d'une année sur l'autre
Chartier A., et al, 2015 [41]	33 élevages : 45 % : benzimidazoles 70 % : lactones macrocycliques 12 % : lévamisole 30 % : variation des familles utilisées dans l'année ou d'une année sur l'autre
Hoste H., et al, 2000 [42]	69 élevages : 97 % : benzimidazoles 27,5 % : lactones macrocycliques 14,5 % lévamisole 29 % : variation des familles utilisées dans l'année ou d'une année sur l'autre
Chartier C. et al, 1998 [43]	15 élevages : 83 % : benzimidazoles
Cabaret et al, 1986 [44]	45 % : lévamisole

Sans pouvoir conclure sur la base d'un nombre peu important d'enquêtes (*cf* tableau 6 *supra*), il semble tout de même que l'usage des lactones macrocycliques ait augmenté au détriment des benzimidazoles au cours des dernières années. Ce changement peut s'expliquer par les nombreuses résistances rencontrées avec les benzimidazoles et par la révision des temps d'attente dans le lait pour cette famille en 2014 (ANMV, 2014). Le temps d'attente autrefois nul pour le lait est désormais d'une à deux semaines pour cette famille d'anthelminthique. Une éprinomectine pour-on disposant d'une AMM pour les petits ruminants est apparue sur le marché en 2016 avec un temps d'attente nul pour le lait.

Les posologies des benzimidazoles, du lévamisole et des lactones macrocycliques chez les caprins s'accompagne souvent de la nécessité d'utiliser une dose plus forte que celle utilisée chez les ovins ou les bovins. En effet, la pharmacocinétique de tout xénobiotique est souvent différente entre espèces différentes, et notamment concernant les caprins par rapport aux ovins, espèce pourtant phylogénétiquement proche. Par exemple, une séquestration plus importante de l'albendazole et de ses métabolites dans le foie des caprins pourrait expliquer des concentrations plasmatiques plus faibles nécessitant alors d'augmenter la dose par rapport aux ovins [45]. De manière générale, à posologie égale, les concentrations atteintes dans le plasma des chèvres sont plus faibles (C_{max} et aire sous la courbe (AUC) moins élevée) que chez les ovins et les bovins. Par ailleurs, les molécules sont éliminées plus rapidement (temps de demi-vie et temps moyen de résidence plus faibles chez la chèvre).

Il s'agit donc d'utiliser une dose adaptée à l'espèce. Ce principe n'a pas toujours été respecté, à l'origine probable (du moins en partie) du développement de résistances aux benzimidazoles.

Enfin, par leur comportement alimentaire, les caprins ont développé une plus grande capacité métabolique à éliminer les composés exogènes et donc les molécules chimiques comme les anthelminthiques [46]. Cela résulte en des clairances généralement plus élevées chez les caprins.

2. Les lactones macrocycliques

Les lactones macrocycliques, ou endectocides, sont constituées de deux familles (avermectines et milbémycines) dont les molécules suivantes sont utilisables chez les caprins laitiers :

- molécules ayant une AMM pour les caprins : éprinomectine pour-on (famille des avermectines)
- molécules utilisables dans le cadre de la cascade (LMR lait) : moxidectine (famille des milbémycines), éprinomectine sous-cutanée

Elles possèdent un spectre large dirigé aussi bien contre les strongles (adultes et larves de stade L4) que contre les parasites externes (acariens et insectes). La moxidectine et l'éprinomectine peuvent être utilisées chez les chèvres en lactation. La faible élimination lactée de l'éprinomectine serait liée à l'absence de saturation de la liaison C22-C23 ou à une substitution en C4'' par un épiacétylamine [47], [48].

Les lactones macrocycliques agissent sur les canaux chlorures. En les maintenant ouverts, ils conduisent à la paralysie flasque des parasites via une hyperpolarisation membranaire.

Le premier cas de résistance aux lactones macrocycliques a été rapporté en 1987 pour l'ivermectine vis-à-vis d'*H. contortus* [49]. Elles semblent aujourd'hui peu fréquentes en France chez les caprins, mais il faut signaler que très peu d'études sont disponibles à ce jour.

I. Résistance aux lactones macrocycliques chez les caprins en Europe

Tableau VII : *Etudes sur la résistance à la famille des lactones macrocycliques (nombre d'élevages avec résistance/nombre total d'élevages enquêtés) chez les caprins en Europe (hors France)*

Etude	Resistance ou suspicion de résistance aux benzimidazoles
Zanzani et al, 2014 [49]	Test de réduction d'excrétion fécale puis coproculture Sur <i>T. circumcincta</i> et <i>T. colubriformis</i> , <i>H. contortus</i> 1 élevage/2 (éprinomectine 1 mg/kg pour-on) Nord de l'Italie
Scheuerle M. et al 2009 [50]	Test de réduction d'excrétion fécale 2 élevages/2 Eprinomectine 1 mg/kg pour-on Sur <i>H. contortus</i> Suisse
Murri et al 2014 [51]	Test de réduction d'excrétion fécale 43 élevages/43 Eprinomectine 1 mg/kg pour-on Suisse

Dans l'étude menée par Zanzani et al. (2014) au nord de l'Italie, 2 élevages ont montré des résistances à l'éprinomectine. Pourtant, aucune introduction d'animaux n'a été constatée depuis plusieurs années. Un des facteurs de risque évoqué était l'utilisation de l'ivermectine comme traitement annuel sur les quatre dernières années dans ces élevages à la posologie ovine (*i.e* 0,2 mg/kg). L'utilisation fréquente de l'ivermectine dans l'élevage ainsi qu'un dosage possiblement insuffisant a pu conduire au développement d'une résistance générale aux avermectines [49].

II. Résistance aux lactones macrocycliques chez les caprins en France

Tableau VIII : *Fréquence de la résistance des strongles gastro-intestinaux aux lactones macrocycliques dans les élevages de caprins en France métropolitaine selon la région (nombre d'élevages avec résistance/nombre total d'élevages enquêtés), d'après Ravinet et al. [52]*

Espèce hôte	Région	Lactones Macrocycliques
Caprins	France	0/22
	France	6/36*
	France ³	3/11
	Deux-Sèvres ⁴	2/6

* suspicion

³chèvres Angora

⁴Couasnon F., Thèse de doctorat vétérinaire, Oniris, 2019

Très récemment, un cas de résistance à l'éprinomectine a été relevé dans un élevage de chèvres laitières en France vis-à-vis de *H. contortus* après traitement à l'éprinomectine par voie sous-cutanée ou topique [53]. La mise en évidence de la résistance a été effectuée par test de réduction d'excrétion fécale (coproscopies réalisées à J0 et J14 post traitement) avec mise en culture des larves pour identification des espèces de parasites présentes (infestation naturelle).

D. L'éprinomectine chez la chèvre

1. Généralités sur la molécule

Les lactones macrocycliques représentent un enjeu important dans la filière caprine. Les autres familles d'anthelminthiques présentent des contraintes qui limitent leur utilisation (résistances massives aux benzimidazoles, interdiction en lactation du lévamisole et du closantel, spectre étroit du closantel) [54].

Au sein de la famille des endectocides, l'éprinomectine constitue une molécule particulièrement intéressante compte tenu de sa faible concentration dans le lait. Ainsi, son utilisation, déjà autorisée en pour-on chez les caprins, se fait avec un temps d'attente nul dans le lait.

- Structure

L'éprinomectine [4'-(épiacétylamino)-4'-désoxy-avermectine B1] est un composé semi-synthétique dérivé de l'abamectine en remplaçant le groupe OH en C4 par un groupe acetamide. Il a été introduit en thérapeutique en 1997. Il est composé d'un mélange de deux isomères : l'éprinomectine B1a (90%) et B1b (10%). Ils diffèrent par leur groupe alkyle en C25 : un éthyl pour le B1a et un méthyl pour le B1b. Leurs activités pharmacologiques sont sensiblement les mêmes. Parmi les lactones macrocycliques, ce sont les composés B1 qui ont le meilleur potentiel contre les nématodes.

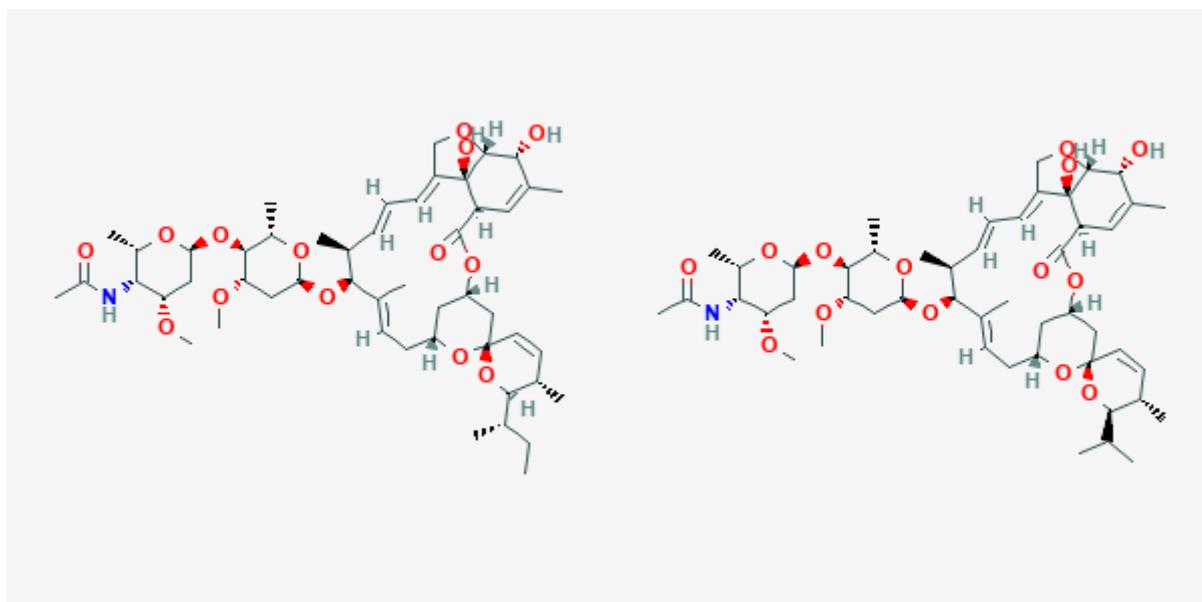


Figure 4 : composés b1a (à gauche) et b1b (à droite) de l'éprinomectine [55]

- Pharmacocinétique

L'éprinomectine est une molécule liposoluble et neutre ce qui lui confère une bonne affinité pour le système nerveux des parasites. Elle se distribue par ailleurs dans tous les tissus et particulièrement dans le tissu adipeux où son stockage procure un effet réservoir. Comme les autres lactones macrocycliques, l'éprinomectine est très peu métabolisée et la quasi-totalité de la dose est éliminée dans les matières fécales sous forme inchangée.

Les paramètres plasmatiques (AUC principalement) sont des bons critères pour prédire l'activité anthelminthique au site d'action [56], principalement parce que les concentrations en EPM dans les sites d'action (peau, tube digestif) sont toujours supérieures aux concentrations plasmatiques (cf figure 5 *infra*).

- Pharmacodynamie

L'éprinomectine agit principalement sur les canaux chlorures glutamate-dépendant des motoneurons inhibiteurs spécifiques des parasites en maintenant ouvert ces canaux. Cette ouverture augmente la perméabilité de la membrane neuronale aux ions chlorures, à l'origine d'une hyperpolarisation. L'effet sur les parasites est une paralysie flasque, essentiellement des muscles pharyngiens, et dans une moindre mesure des muscles locomoteurs des parasites entraînant leur mort [57]. Ainsi, Le niveau de concentration au contact du parasite ainsi que la durée d'exposition sont importants pour l'efficacité de la molécule.

L'éprinomectine a également une action sur d'autres canaux chlorures, notamment ceux faisant intervenir le médiateur GABA que l'on retrouve chez les mammifères au niveau du système nerveux central. Ces canaux sont cependant protégés par une glycoprotéine MDR-P au niveau de la barrière hémato-méningée, protéine

qui agit comme pompe d'efflux en capturant et rejetant la molécule en dehors du SNC. L'utilisation de l'éprinomectine est donc assez sûre chez les caprins avec un index thérapeutique de cinq à dix. Cette sécurité permet l'augmentation des doses dans cette espèce [54].

L'absence de développement d'un système de culture adapté aux nématodes parasites rend difficile la détermination d'une concentration efficace minimale d'éprinomectine, la valeur souvent retenue de 2 ng/mL fait actuellement débat, son niveau de preuve étant excessivement bas.

- Indications

Le spectre d'action de l'éprinomectine est large.

Tableau IX : action de l'éprinomectine sur les nématodes digestifs et respiratoires selon les AMM des médicaments concernés [58]

Parasite	Adulticide	Larvicide
<i>Teladorsagia circumcincta</i>	+	
<i>Cooperia spp.</i>	+	
<i>Haemonchus contortus</i>	+	
<i>Trichostrongylus axei</i> <i>Trichostrongylus colubriformis</i>	+	
<i>Oesophagotomum venulosum</i>	+	
<i>Cooperia curticei</i>	+	
<i>Bunostomum phlebotomum</i>	+	
<i>Nematodirus battus</i>	+	
<i>Dictyocaulus filaria</i>	+	

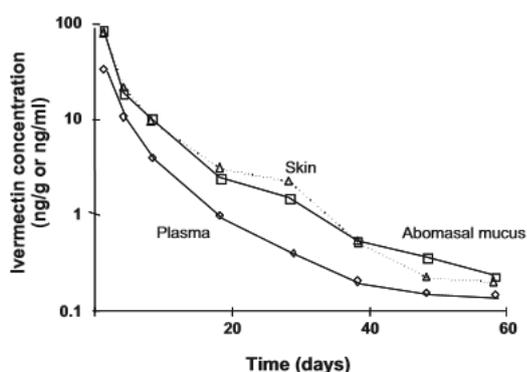


Figure 5 : corrélation entre les concentrations plasmatiques de moxidectine administrée par voie sous-cutanée à 0,2 mg/kg chez la vache (Lifschitz et al (1999) cités par Lespine et al (2012) [56]

Etude pharmacocinétique comparée des différentes voies de l'éprinomectine chez les caprins en France

Une seule spécialité dispose actuellement d'une AMM chez les caprins depuis juin 2016. Il s'agit de l'Eprinex multi[®] 5 mg/mL pour-on utilisé à la dose de 1 mg/kg. Son temps d'attente dans le lait est nul.

2. Etude bibliographique des principaux paramètres pharmacocinétiques de l'éprinomectine

Tableau X10 : TMR (temps moyen de résidence) et AUC (aire sous la courbe) comparées de l'éprinomectine par les voies pour-on, injectable et orale à différentes posologies chez les caprins. SD = écart type, ND = non déterminé

Voie d'administration	Pour-on			Injectable			Orale (formulation pour-on)	
Etude bibliographique	Dupuy et al. (0,5 mg/kg) [47]	Dupuy et al. (1 mg/kg) [47]	Alvinerie et al. (0,5 mg/kg) [59]	Lespine et al. (0,2 mg/kg) [60]	Briqué-Pellet et al. (0,2 mg/kg) [61]	Briqué-Pellet et al. (0,4 mg/kg) [61]	Badie et al. (0,5 mg/kg) [62]	Badie et al. (1 mg/kg) [62]
TMR (j) +/- SD*	2.67 +/- 0.60	3.69 +/- 0.90	9.42 +/- 0.43	6.61 +/- 1.31	4.23 +/- 1.78	4.02 +/- 0.89	1.02 +/- 0.12	1.12 +/- 0.15
AUC (ng/ml/j) +/- SD	8.24 +/- 3.50	15.68 +/- 8.84	72.31 +/- 11.15	68.50 +/- 23.18	83.45 +/- 34.75	169.37 +/- 43.44	17.62 +/- 9.68	45.32 +/- 13.90
T1/2Az (j)	2.44 +/- 1.11	3.04 +/- 0.76	ND	ND	3.80 +/- 1.99	2.85 +/- 0.94	1.36 +/- 0.38	0.95 +/- 0.17

Dans l'étude de Dupuy et al. (2001) par voie pour-on, Briqué-Pellet et al. (2017) par voie injectable et Badie et al. (2014) par voie orale, l'AUC est environ deux fois plus grande lorsque la posologie est double. Cette relation linéaire entre la dose et l'exposition de l'organisme à la molécule indique qu'il existe une relation de dose-dépendance entre ces deux paramètres (corrélation positive entre la dose et l'aire sous la courbe).

L'aire sous la courbe permet d'apprécier l'exposition de l'organisme au médicament. Son calcul se base sur la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps.

Le tableau ci-dessus (tableau X) présente les aires sous la courbe pour les différentes voies utilisées de l'éprinomectine. L'administration sous-cutanée est associée aux concentrations plasmatiques les plus élevées au cours du temps tandis que la voie topique est, elle, associée à des concentrations beaucoup plus faibles.

La biodisponibilité absolue de la voie sous-cutanée est plus élevée que celle de la voie topique, ce qui permet l'utilisation de traitements à des doses plus faibles que par voie pour-on (0,2 à 0,4 mg/kg contre 0,5 à 1 mg/kg respectivement).

De plus, une faible biodisponibilité entraîne une forte variabilité interindividuelle d'exposition au médicament [63]. Or, la biodisponibilité par voie topique est particulièrement faible. Les animaux traités auront donc une exposition très variable à l'éprinomectine, avec beaucoup d'animaux sur- et sous-dosés.

L'analyse des temps moyen de résidence et des temps de demi-vie d'élimination montre que la voie topique permet une persistance plus longue du xénobiotique dans l'organisme que par voie sous-cutanée. Ceci s'explique par l'absorption retardée et progressive de l'éprinomectine par voie pour-on). Toutefois, les concentrations plasmatiques obtenues après administration pour on sont significativement plus faibles (Cmax), et l'exposition globale plus limitée (AUC).

I. Comparaison pharmacocinétique des trois voies d'administration de l'éprinomectine

- Biodisponibilité

Les résultats obtenus par Lespine et al. (2003) montrent que la voie sous-cutanée est 2,5 fois plus efficace que la voie pour-on en terme de biodisponibilité [60].

La biodisponibilité de la voie orale est également meilleure que celle de la voie pour-on. Les aires sous la courbe sont deux à trois fois plus élevées avec l'éprinomectine buvable (par exemple 15.68 +/- 8.84 contre 45.32 +/- 13.90 à 1 mg/kg en lactation).

Ainsi, les voies orale et sous-cutanée offrent la meilleure biodisponibilité. Celle de la voie topique est faible.

Il est donc nécessaire d'augmenter la dose utilisée en voie topique par rapport aux deux autres voies, en particulier injectable. Malgré l'augmentation de la dose, un certain nombre de différences persiste.

La comparaison des AUC moyennes de l'éprinomectine par voies sous-cutanée et pour-on montre que celles-ci sont assez proches entre les deux voies à la dose de 0,2 mg/kg (sous-cutanée) et 0,5 mg/kg (pour-on) sur des chèvres hors lactation. Cependant, la dose utilisée dans la voie pour-on est plus du double de celle de la voie injectable. Par ailleurs, il s'agit d'une comparaison de la voie sous-cutanée par rapport à une seule étude. Au contraire, d'autres études montrent que les AUC moyennes par voie pour-on sont bien plus faibles que par voie injectable (étude avec des ovins mâles traités à la dose de 1 mg/kg d'éprinomectine topique ou étude argentine avec des chèvres anglo-nubienne au statut physiologique non spécifié) (cf tableau XI *infra*).

Tableau XI : aires sous la courbe moyennes de l'éprinomectine par différentes voies d'administrations chez la chèvre (d'après tableau extrait de Rostang et al. 2020 [64])

Voie d'administration	Statut physiologique	Dose (mg/kg)	AUC moyenne (ng/j/mL)	CV (%)	Race	Nombre d'animaux	Type d'infestation	Pays
Orale	Lactation	0,5	17,62	54,94	Saanen	6	Naturelle	France
		1	45,32	30,67				
Pour-on	Non spécifié	0,5	16,5	17,03	Anglo-nubienne	5	Non infecté	France
		1	39,1	39,13				
		1,5	57,3	42,93				
	Lactation	0,5	8,24	42,48	Saanen	6	Non infecté	France
		1	15,68	56,38				
	Tarissement	0,5	72,31	15,42	Chèvre « White German »	8	Expérimental	Allemagne
	Mâle	1	23,5	22,09				
1		36	24,28					
Sous-cutanée	Tarissement	0,2	68,5	33,84	Saanen	6	Non spécifié	France
		0,2	83,45	41,64	Alpine	8	Non infecté	
		0,4	169,37	25,65				

Ainsi, malgré l'augmentation des doses d'éprinomectine par voie pour-on (0,5 à 1,5 mg/kg selon les études), les AUC moyennes restent inférieures à celles rencontrées par voie sous-cutanée sur des chèvres tarées.

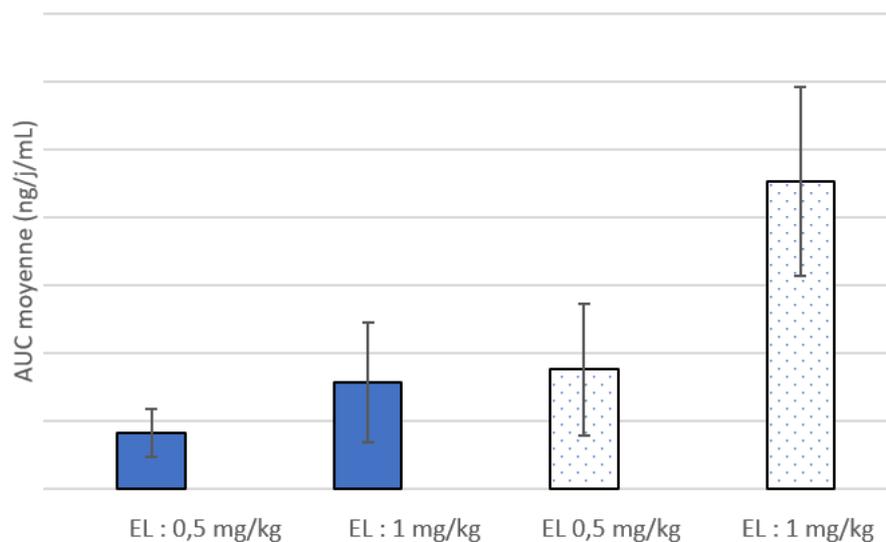


Figure 6 : aires sous la courbe de l'éprinomectine par voie orale à 0,5 mg/kg, 1 mg/kg et pour-on à 0,5 mg/kg et 1 mg/kg (en pointillé) d'après [47], [62]

Par ailleurs, la voie topique est associée à une forte variabilité.

- Variabilité inter-individuelle

Il existe une variabilité incompressible des paramètres pharmacocinétiques entre les individus, liée aux spécificités propres à chaque animal. Pour optimiser l'usage de l'éprinomectine, et notamment limiter le risque de sous-exposition, on devrait préférentiellement limiter les autres sources de variabilités entre individus. Ceci nécessite d'abord de les identifier.

La première source de variabilité est liée à la personne qui administre le traitement (pesée effective de l'animal, dose moyenne au sein d'un lot, maîtrise du geste technique, etc...)

Le choix de la voie d'administration influence également cette variabilité.

En effet, comme vue ci-dessus, la voie topique est associée à une biodisponibilité très faible, donc à une forte variabilité interindividuelle, notamment en comparaison avec les autres voies d'administration. Cette forte variabilité a été confirmée chez les caprins dans une revue bibliographique par Rostang et al. [64].

Chez les bovins, le comportement de léchage altruiste et d'auto-léchage, conduit à une biodisponibilité imprévisible et très variable en fonction des individus, notamment parce que l'essentiel de l'absorption a en fait lieu par voie orale [65]. La mise en évidence de ce comportement de léchage entraîne alors l'exposition des animaux, traités comme non traités, à des doses sub-thérapeutiques.

Le comportement de léchage semble moins présent chez les caprins [66]. Ce facteur de variabilité ne serait donc pas à prendre en compte. Toutefois, Rostang et al. ont montré un CV de 56 % de l'AUC lors d'une étude sur des chèvres dont le comportement de léchage était permis [64]. La meilleure biodisponibilité des voies orales et injectables permet de s'assurer d'une meilleure répétabilité de l'absorption entre les différents individus.

La comparaison des paramètres pharmacocinétiques de chèvres en lactation [47] avec ceux de chèvres hors lactation (Alvinerie et al. 1999 [59]) à la posologie de 0.5 mg/kg permet de mettre en évidence :

-des valeurs de l'AUC plus basses pour les chèvres en lactation versus des chèvres tarées (8.24 ng/j/ml contre 72.31 ng/j/ml) (cf figure 9 *infra*).

-un TMR trois fois plus faible chez les chèvres en lactation (cf figure 10 *infra*).

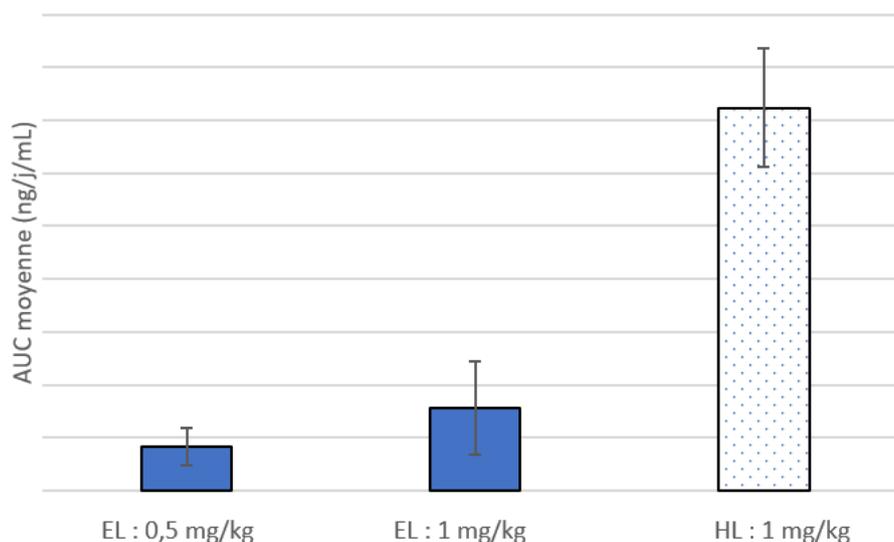


Figure 7 : Moyenne des aires sous la courbe de chèvres traitées à l'éprinomectine par voie pour-on en lactation (EL) respectivement à 0,5 et 1 mg/kg et hors lactation (HL) à 0,5 mg/kg d'après [47], [59]

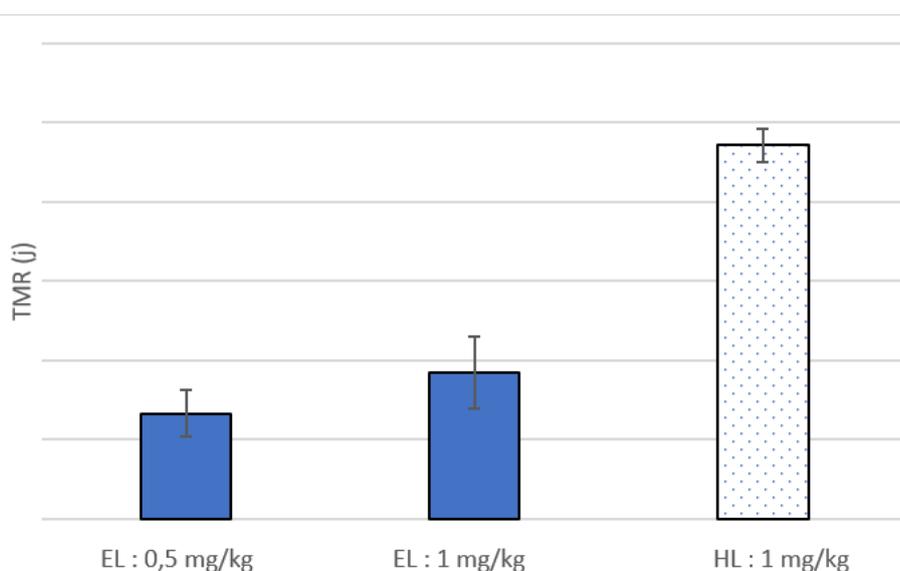


Figure 8 : TMR de chèvres traitées à l'éprinomectine par voie pour-on en lactation (EL) respectivement à 0,5 et 1 mg/kg et hors lactation (HL) à 1 mg/kg d'après [47], [59]

Ces données pourraient s'expliquer par la fonte adipeuse associée à la lipomobilisation fréquente qui se produit en début de lactation chez la chèvre. En effet, l'éprinomectine présente une forte affinité pour le tissu adipeux qui lui sert de réservoir. Chez la chèvre en lactation, la baisse des réserves graisseuses conduirait à une élimination plus rapide associée à un moindre stockage adipeux des lactones macrocycliques. Le volume de distribution est alors en effet diminué et le temps de demi-vie d'élimination est donc réduit. Ceci pose donc la question d'un schéma posologique à adapter au stade physiologique de l'animal [64].

II. Etude comparée de l'efficacité des différentes voies de l'éprinomectine

L'efficacité de l'éprinomectine sur les SGI dépend de deux principaux paramètres :

- La quantité d'éprinomectine présent au site d'action au contact des parasites
- La durée de contact entre l'éprinomectine et les parasites

L'efficacité est directement liée à la pharmacocinétique de l'éprinomectine. Ainsi, les facteurs influençant cette dernière modulent également cette efficacité (niveau d'infestation aux SGI, niveau de réserve adipeuse, etc.).

L'efficacité de la posologie bovine par voie pour-on (0,5 mg/kg) n'est que partielle sur *T.colubriformis* lors de son utilisation chez la chèvre [67]. Plusieurs études démontrent une efficacité supérieure avec une dose doublée (*cf* tableau 11 *infra*). Cette efficacité a été évaluée soit par test de réduction d'excrétion fécale après traitement soit par comptage post-mortem des parasites après infestation expérimentale.

Tableau I : efficacité comparée des différentes voies utilisées pour l'éprinomectine

Pour-on	Orale	Sous-cutané
Gawor et al, 2000 [68] -0,5 mg/kg : deux semaines après traitement : 59,5 % adultes 89,9 % chèvres âgées de 1 an -1 mg/kg : deux mois après traitement : 97,6 % adultes 88,5 % chèvres de 1 an		Chartier et al, 2008 [69] 0,2 mg/kg : > 96 % pendant 6 semaines
Cringoli et al, 2004 [70] -0,5 mg/kg : 7 jours après traitement : 90 % 28 jours après traitement : 87 % -1 mg/kg : 7 jours après traitement : 99,5% 28 jours après traitement : 96,7 %		Briqué-Pellet et al, 2017 [71] -0,2 mg/kg : 97,8 % (<i>H.contortus</i>) et 98,7 % (<i>T.colubriformis</i>) -0,4 mg/kg : 98,4 % (<i>H.contortus</i>) et > 99,9 % (<i>T.colubriformis</i>) -0,4 mg/kg : 9 jours après traitement : 100 %
Sylvestre et al, 2007 [72] 1 mg/kg : 10 jours après traitement : 72 %	Sylvestre et al, 2007 [72] 1 mg/kg : 10 jours après traitement : 100 %	
Chartier et al, 2018 [73] 1 mg/kg : 16 jours après traitement : 56 %	Chartier et al, 2018 [73] 1 mg/kg : 16 jours après traitement : 100 %	
Paraud et al, 2013 [74] 1 mg/kg : 17 jours après traitement : 67,7 %	Badie et al, 2014 [62] -0,5 mg/kg : 5 jours après traitement : 100 % (<i>H.contortus</i>) et 99,8 % (<i>T.colubriformis</i>) -0,5 et 1 mg/kg : 16 jours après traitement : 100 %	
Chartier et al, 2004 [75] 1 mg/kg : 14 jours après traitement : 100 %		
Rehbein et al, 2014 [76] 1 mg/kg : 14 jours après traitement : > 99 %		

Certaines études montrent cependant que l'efficacité d'une dose de 1 mg/kg n'est pas toujours totale. Paraud et al (2013) montrent ainsi une réduction seulement partielle (67,7 %) de l'excrétion fécale après traitement de même que Sylvestre et al. (72 %) et Chartier et al. (56 %). La variabilité de l'absorption de l'éprinomectine, sous sa forme pour-on, est la cause la plus probable des résultats contrastés observés dans le tableau XII.

Ces différents résultats semblent montrer une meilleure efficacité des voies orale et sous-cutanée par rapport à la voie pour-on chez les caprins.

Toutefois, il ne semble pas y avoir de différence significative d'efficacité entre la voie per os et la voie injectable concernant les SGI.

A notre connaissance, aucune étude ne compare directement la durée d'efficacité des voies orale et sous-cutanée pour l'éprinomectine chez les caprins. Aucune rémanence n'est d'ailleurs également indiquée dans l'AMM de l'éprinomectine pour-on. Suite à une infestation expérimentale par *H. contortus*, le traitement de moutons par voie orale ou par voie sous-cutanée à l'ivermectine ne montre plus d'efficacité dès trois jours après traitement per os. En revanche, l'administration sous-cutanée permettait une efficacité au-delà de dix jours [77]. Elle permet une prolongation d'efficacité d'une semaine dans une étude de Mc Kellar et al. (1987) [78]. La plus longue rémanence des lactones macrocycliques par voie sous-cutanée permettrait donc une efficacité plus longue vis-à-vis des nématodes gastrointestinaux.

L'exposition plasmatique supérieure de la voie sous-cutanée est par ailleurs associée à une meilleure efficacité de cette voie lors de la lutte contre les ectoparasites ([79], [80]) et les strongles pulmonaires [81].

III. Bilan

L'éprinomectine, par rapport à d'autres lactones macrocycliques, semble être la molécule présentant la puissance la plus faible *in vitro* vis-à-vis de souches de *H. contortus* [82]. Les concentrations à atteindre dans l'organisme doivent donc être d'autant plus importantes.

Pour atteindre des aires sous la courbe similaires par voie pour on par rapport à la voie sous-cutanée, il est nécessaire d'utiliser une posologie au moins double (0,5 à 1 mg/kg contre 0,2 mg/kg). Or, l'usage de fortes concentrations n'est pas sans conséquences. Cela peut avoir des conséquences sur l'organisme animal (toxicité par exemple) et sur l'environnement du fait d'une augmentation des résidus [83].

De plus, les CV élevés pour ce mode d'administration conduisent à un risque de sous-exposition à l'éprinomectine important pour les caprins traités, responsable d'inefficacité et favorisant la sélection de sous-populations résistantes.

La mise en place d'une dose optimale est complexe en raison de :

- la difficulté pour définir la sensibilité d'une souche en l'absence d'analyse de CMI disponible comme pour les bactéries,
- la diversité de la population parasitaire d'une région ou d'un élevage à l'autre (fréquence relative différente des espèces parasites),
- l'exposition différente des animaux selon l'espèce, la race et le statut physiologique (tarissement ou lactation).

Malgré les résultats montrant l'intérêt de l'EPRINEX Multi® par voie orale, son utilisation par cette voie est interdite par le RCP (section contre-indications) et dans le cadre de la cascade.

La voie sous-cutanée dispose d'une meilleure efficacité que la voie topique grâce à une biodisponibilité plus importante et une meilleure reproductibilité interindividuelle. Cette voie d'administration semble plus pertinente pour limiter le risque de sélection de sous-population résistantes, et garantir une bonne efficacité des traitements utilisés, voire pour réduire les fréquences de traitement.

Toutefois, des différences significatives d'un point de vue pharmacocinétique sont observées pour la voie pour-on entre les caprins en lactation, période majoritaire dans la carrière d'une chèvre, et hors lactation, mettant en jeu la question d'une adaptation de la posologie au statut physiologique afin d'optimiser l'efficacité de l'éprinomectine à chaque stade. Les données pharmacocinétiques manquantes sur des animaux en lactation traités à l'éprinomectine par voie sous-cutanée, nous allons les étudier dans la seconde partie de ce travail.

IV. Conclusion de la partie bibliographique

Les chèvres sont particulièrement sensibles aux parasites en raison d'une immunité moins efficace et plus tardive que chez les ovins.

Dans un pays à forte dominance laitière comme la France, l'impact négatif du parasitisme sur la production de lait prend toute son importance.

De plus, suite à la demande sociétale, la pratique du pâturage va probablement se développer dans les prochaines années avec la montée en puissance de l'élevage biologique.

Le développement généralisé du phénomène de résistance aux antiparasitaires (en particulier les benzimidazoles) a été observé pour les différentes espèces de nématodes les plus fréquents et les plus pathogènes chez les caprins : *Haemonchus contortus*, *Trichostrongylus colubriformis* et *Teladorsagia circumcincta*.

Selon Kotze et al. (2014) cités par Rostang et al. (2020), l'éprinomectine semblerait être l'ivermectine présentant la plus faible puissance anthelminthique (étude *in vitro* sur larves de différentes souches d'*H.contortus*) [64]. Le risque d'apparition de résistances pourrait donc être accru pour cette molécule. Les caractéristiques pharmacocinétiques particulières des caprins nécessitent souvent d'augmenter la posologie par rapport aux bovins et aux ovins.

L'exposition des caprins à l'éprinomectine par voie pour-on est particulièrement faible (AUC plus faible que les bovins). Il est donc d'autant plus important d'utiliser une dose suffisante afin d'éviter le risque de sous-dosage favorable au développement de résistances. C'est pourquoi une posologie de 1 mg/kg a été fixée chez les caprins (Eprinex Multi[®] 5 mg/ml).

Toutefois, l'exposition à l'éprinomectine par voie pour-on est très variable d'un animal à l'autre et son efficacité est également variable y compris lors de traitement à la dose de 1 mg/kg. La voie orale, très utilisée sur le terrain malgré son interdiction, est associée à une meilleure efficacité avec des concentrations plasmatiques plus importantes et une meilleure répétabilité. Il n'existe cependant pas de présentation commerciale de l'éprinomectine orale.

L'intérêt de la voie sous-cutanée se pose alors. L'efficacité de cette voie semble supérieure à la voie topique sur les SGI ([61], [69]) avec une dose utilisée plus faible.

V. ETUDE PERSONNELLE

L'objectif de notre étude a été de compléter les données sur l'éprinomectine injectable chez la chèvre. Des travaux précédents ayant évalué ses caractéristiques pharmacocinétiques et son efficacité anthelminthique chez des chèvres taries aux doses de 0.2 et 0.4 mg/kg par voie sous-cutanée, notre étude s'est intéressée à la plus petite dose active, 0.2 mg/kg en SC, chez des chèvres en lactation en élevage afin de déterminer les paramètres pharmacocinétiques plasmatiques ainsi que l'élimination dans le lait. Pour des raisons évidentes (pas d'abattage possible), notre travail n'a pas intégré de volet sur l'efficacité.

A. Matériel et méthodes

1. Animaux et élevage

L'étude a été menée dans un élevage biologique de 260 chèvres de race Alpine situé dans le département de la Loire-Atlantique du 29 avril au 23 mai 2019. Le lait est vendu pour la transformation en yaourt au sein d'une coopérative. Les animaux sont mis à l'herbe à partir du mois de mars durant la journée puis rentrés le soir. Ils disposent alors d'une ration complémentaire quotidienne de 450 g de maïs grain, 350 g de foin (Ray Grass Anglais-trèfle) et 750 g de concentrés commercial Chevry Naturlac®. Le dernier traitement anthelminthique datait de cinq mois auparavant (fin novembre 2018) avec de l'Eprinex Multi® 5 mg/ml à raison de 10 ml par chèvre pour une chèvre de 50 kg, administrés par voie orale.

Huit chèvres en lactation ont été retenues par l'éleveur pour l'expérimentation. Le seul critère d'inclusion stricte était la non-réforme avant la fin de l'étude. Il était par ailleurs demandé à l'éleveur de fournir un échantillon diversifié d'animaux (âge, poids, production laitière...). Ayant mis bas fin mars 2019 (sauf une chèvre fin février 2019), elles étaient autour du pic de lactation. Leur production variait entre 1,8 et 4,3 litres de lait par jour. Leur poids variait de 39 à 62 kg avec des parités différentes (une primipare et sept multipares ayant entre deux et cinq lactations).

Des coproscopies individuelles pour déterminer l'excrétion d'œufs de strongles digestifs ou d'ookystes de coccidies par gramme de fèces (opg) ont été réalisées sur les huit chèvres. La technique Mini-Flotac au NaCl a été utilisée. Elle présente une précision de 5 opg.

Les différentes données récoltées sur les chèvres sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Tableau XIII : informations concernant les chèvres utilisées pour l'expérimentation

N° de la chèvre	01363	01387	14442	15570	16673	17701	17721	18835
N° de lactation	5	4	4	3	3	2	2	1
Poids (kg)	62	68	51	55	42	45	46	39
Eprecis® (ml)	0,62	0,68	0,51	0,55	0,42	0,45	0,46	0,39
Date de mise-bas	20/03/19	26/03/19	19/03/19	22/02/19	22/03/19	18/03/19	27/03/19	16/03/19
PL* (kg)	3,7	1,8	4,3	4,3	3,2	4,3	2	1,8
CCS × 1000**	604	6 333	421	792	2 204	935	810	179

*PL correspond à la production laitière de chacune des chèvres au dernier contrôle laitier obtenu avant l'injection d'Eprecis® (contrôle laitier du 02/04/19).

**CCS correspond au comptage des cellules somatiques au dernier contrôle laitier obtenu avant l'injection d'Eprecis® (contrôle laitier du 02/04/19).

Une injection d'Eprecis® 20 mg/ml à la dose de 0,2 mg/kg a été réalisée par voie sous-cutanée chez les huit chèvres le matin du 29 avril 2019 juste après la traite. Un gonflement transitoire associé à une douleur locale pouvant apparaître après selon le RCP, les animaux ont été examinés quotidiennement afin de déceler d'éventuels effets indésirables. La prescription d'Eprecis a été réalisée par le vétérinaire traitant et un délai d'attente forfaitaire lait de 7 j a été respecté conformément à la réglementation.

2. Prélèvements

Le protocole de prélèvement a été réalisé en faisant l'hypothèse que le pic de concentration plasmatique serait atteint entre 16 et 36 h après injection de l'éprinomectine comme rapporté dans des études précédentes [61], [60]. Les prélèvements de lait jusqu'au septième jour ont également été basés sur les rares données de la littérature [69].

Des prélèvements de sang (tube hépariné) ont été réalisés avant l'injection (H0) puis 6 et 12 heures après l'injection (H6, H12) puis 1, 2, 3, 4, 6, 9, 12, 16, 18 et 24 jours après l'injection. Des prélèvements de lait (pot stérile) ont également été réalisés deux fois par jour lors de la traite du matin et du soir pendant les sept jours à compter du jour de l'injection (un prélèvement avant l'injection d'éprinomectine, un le soir suivant l'injection puis deux fois par jour jusqu'au septième jour).

Les prélèvements ont été acheminés au laboratoire de médecine des animaux d'élevage d'Oniris (école vétérinaire de Nantes) pour être aliquotés. Chaque tube de sang a été centrifugé durant 10 minutes à 3000

tours/minute puis le plasma de chaque chèvre a été récupéré pour être transféré dans deux aliquots. Le lait de chaque chèvre a été transféré dans quatre aliquots.

A chaque prélèvement les 16 aliquots de plasma (deux par chèvre) et les 32 aliquots de lait (quatre par chèvre) ont été congelés (stockage à -20°C) en attendant leur envoi, sous congélation, à l'INRAE de Toulouse (unité Intheres) pour analyse. A la réception, certains aliquots avaient décongelé sans que cela n'ait eu d'incidence sur les résultats d'analyse.

3. Analyses

Le dosage de l'éprinomectine dans le plasma a été réalisé selon la méthode de dosage de chromatographie liquide à haute performance (HPLC) d'après Sutra et al [84].

Traitement des échantillons

Les échantillons à analyser sont décongelés par lot de chèvre dans l'eau à température ambiante. Ils sont passés au vortex (IKA-WORKS) pendant quelques secondes afin de les homogénéiser.

Des tubes Eppendorf (tube Eppendorf® safe Lock de 2 mL) sont numérotés par chèvre et remplis avec 0,2 mL de plasma (pipette Pipetman P200) auxquels on ajoute 1 mL d'acétonitrile (Pipetman P1000). L'acétonitrile est en phase liquide stocké à la température de -20 °C afin d'accélérer le procédé.

L'acétonitrile (ACN), solvant organique, remplit une double fonction :

- extraire l'éprinomectine, molécule lipophile, à plus forte affinité pour l'ACN que pour le plasma (environ 95% de l'éprinomectine est extraite).
- précipiter les protéines plasmatiques afin d'éliminer des composés inutiles à la suite de l'analyse.

Les tubes sont ensuite passés à l'agitateur automatique (IKA-KS125) durant 20 minutes puis centrifugés (centrifugeuse sigma 1K15) à la vitesse de 13000 tours/minute à 5°C afin de former un culot contenant les protéines plasmatiques et des impuretés.

Les surnageants sont prélevés pour être placés dans des tubes numérotés par animal (tubes Pyrex 16*100 mm).

Pour terminer la phase d'extraction de l'éprinomectine, les tubes sont passés à l'évaporateur (Turbovap LV Evaporator, Zymak USA) pendant 12 minutes à 60°C afin d'obtenir un extrait sec dans lequel le solvant et l'eau se sont évaporés. L'éprinomectine est alors dépourvue d'interactions avec le solvant et peut subir l'étape de dérivation.

Phase de dérivation

Le principe consiste à transformer la molécule d'éprinomectine en un dérivé fluorescent stable détectable et donc quantifiable par HPLC.

Nous avons utilisé les réactifs trifluoroacétique anhydride (TFAA) et 1N-méthylimidazole (NMIM) selon un protocole similaire à celui décrit par De Montigny et al [85]. La préparation de ces réactifs est décrite en annexe 1 (cf infra).

L'extrait sec est d'abord remis en solution dans 100 µL de la solution de NMIM. Les tubes sont vortexés puis on ajoute 150 µL de la solution de TFAA. Une solution jaune paille avec formation d'un nuage de fumée apparaît alors (la réaction est exothermique). Les tubes sont à nouveau vortexés. On ajoute 20 µL d'acide acétique pur (l'acide acétique a une double fonction : l'accélération de la dérivatisation et la stabilisation du composé fluorescent qui reste stable durant 6 heures au lieu de 15 minutes). En effet, contrairement aux autres avermectines, la dérivatisation de l'éprinomectine est normalement plus longue et nécessite une température supérieure). On ajoute enfin 100 µL d'ACN puis les tubes sont vortexés. Le mécanisme de la dérivatisation de l'éprinomectine est décrit en annexe 1.

Les tubes sont ensuite placés au bain marie à 60°C pendant 45 minutes afin de finaliser et d'accélérer la réaction. Après refroidissement, les échantillons sont transvasés dans des microvials adaptés à l'injecteur HPLC. Les microvials sont ensuite mis dans des capsules de couleur ambrée avec bouchon à vis et septum teflon.

Dosage par HPLC

L'HPLC permet de séparer les différents constituants d'un mélange afin de les identifier et les quantifier. Les composés à séparer sont entraînés par un fluide (phase mobile) et sont arrêtés par une phase stationnaire fixe avec laquelle ils interagissent. La séparation se fera en fonction du temps de rétention des différentes molécules sur la phase stationnaire. Le temps de rétention sur la phase stationnaire dépend de la polarité des composants de la phase mobile qui vont éluer les molécules à séparer et les entraîner jusqu'au détecteur à la sortie de la colonne.

Il existe plusieurs moyens d'effectuer une analyse quantitative en HPLC dont la détection photométrique et la détection par fluorescence. Cette dernière est largement prépondérante aujourd'hui et est celle utilisée dans notre étude.

Préparation de la phase mobile

Le solvant utilisé dans la phase mobile est fabriqué de la façon suivante : 20 mL d'acide acétique à 0,4% mélangé à 150 mL de méthanol et 330 mL d'acétonitrile. La solution obtenue est filtrée et dégazée (par dégazage en ligne sous vide) afin d'éviter l'apparition d'impuretés et de bulles d'air dans le circuit HPLC (risque de dégradation des échantillons et de la colonne chromatographique par oxydation et création d'un bruit de fond pour le détecteur). L'acide acétique, en acidifiant la phase, permettrait d'éviter la dissolution de la colonne chromatographique.

Préparation du standard externe d'éprinomectine

Ce standard (Standard éprinomectine Ceva 10 ng/20 µL) est placé dans un tube Pyrex 100*16 mm. Il s'agit d'éprinomectine à 10 ng pour 20 µL d'acétonitrile. Il est soumis aux mêmes étapes de dérivatisation que les échantillons à analyser.

Pour la cinétique d'une chèvre, 7 standards sont préparés : 3 standards sont placés en tête de cinétique, 1 standard est placé en milieu de cinétique et les 3 derniers la clôture. Ces standards ont plusieurs rôles :

- Etablir un temps de rétention de l'éprinomectine sur lequel on se base afin de déterminer la surface sous le pic produit par les autres échantillons.
- Calculer la concentration d'éprinomectine dans les échantillons

Déroulé du dosage HPLC

La technique d'HPLC utilisée ici est la phase stationnaire inversée. Ainsi, contrairement à l'HPLC en phase stationnaire normale, cette phase n'évolue pas au cours du temps et elle est apolaire. La chromatographie par phase inverse est basée sur le principe des interactions hydrophobes. Les interactions des composés à séparer dépendent de la surface apolaire de contact de ces composés avec la phase stationnaire lorsque ceux-ci sont associés à l'éluant de la phase mobile [86].

Une pompe (Kontron Instruments System 525) réglée au débit de 1,6 ml/min permet d'envoyer le solvant de la phase mobile dans le circuit aux mêmes proportions tout au long de l'analyse. La pompe sert à régler le débit de passage de l'échantillon dans la colonne chromatographique.

Un injecteur prélève, en série, un volume constant de 100 µL pour chaque échantillon qu'il envoie dans la colonne chromatographique (phase stationnaire). Les 100 µL d'échantillon sont injectés à l'entrée de la colonne puis dilués dans la phase mobile qui entraîne la solution dans la colonne.

La phase stationnaire est constituée de billes de silice sur lesquelles sont ajoutées des chaînes linéaires de carbone (C8 ou C18), apolaires. Il faut donc choisir un solvant relativement polaire afin de permettre la désorption et l'éluion. C'est le cas de la phase mobile choisie dans notre analyse (mélange de méthanol, eau et ACN).

La colonne chromatographique (SUPELCOSIL TM LC-18) est faite en acier inoxydable de diamètre 4,6 mm et de longueur 25 cm. Un détecteur UV-visible (Jaxo FP-2020 Plus Intelligent fluorescence detector) permet de mesurer l'absorption de la lumière par le produit à la sortie de la colonne. Pour cela, il faut que le composé absorbe la lumière aux longueurs d'ondes perceptibles par le détecteur. Le détecteur travaille à longueur d'onde fixe. La molécule absorbe une certaine longueur d'onde prise en compte par le détecteur lors du passage de la molécule dans le faisceau du détecteur. L'éprinomectine est excitée à une longueur d'onde de 355 nm et émet à une longueur d'onde de 465 nm. Le détecteur est réglé pour ces longueurs d'onde. Celui-ci produit une série de pics. La surface sous la courbe de ces pics est proportionnelle à la quantité de substance ayant traversé le détecteur.

Ainsi, les pics correspondant à l'éprinomectine ont le même temps de rétention. Leur surface, variant en fonction de la quantité d'éprinomectine dans l'échantillon, diffère au cours du temps et selon les chèvres. Le seuil de quantification est de 0,075 ng/ml.

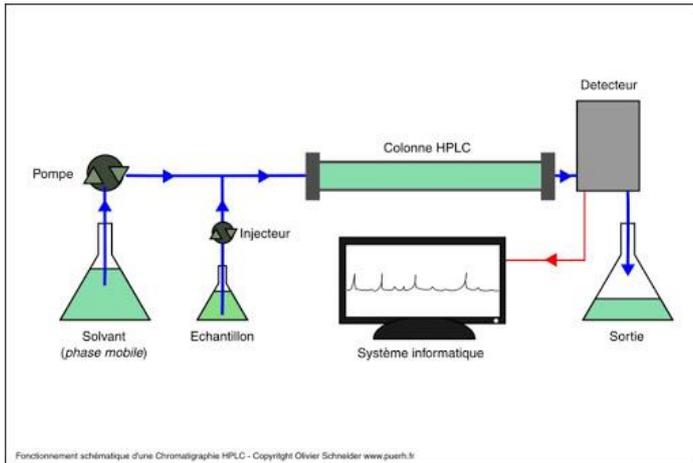


Figure 9 : principe du dosage par HPLC [87]

Mesure des paramètres pharmacocinétiques

La concentration d'éprinomectine dans l'échantillon a été déduite de la surface de ces pics obtenue informatiquement sur le logiciel Kroma System 2000. La formule suivante est utilisée :

$$C_{\text{éch}} = SC_{\text{éch}} \times (Q_{\text{std}} \div SC_{\text{std}}) \times (1 \div V_{\text{plasma}}) \times (1 \div \%_{\text{ext}})$$

$SC_{\text{éch}}$ et SC_{std} correspondent à la surface du pic d'éprinomectine mesurée dans l'échantillon et dans le standard externe respectivement, V_{plasma} correspond au volume de plasma initial dans l'aliquot (20 μL), Q_{std} correspond à la quantité d'éprinomectine dans le standard externe et $\%_{\text{ext}}$ est le pourcentage d'extraction d'éprinomectine (95 % dans cette méthode).

Les autres paramètres pharmacocinétiques (C_{max} , TMR, $T_{1/2e}$) ont été déterminés grâce au logiciel Phoenix (Phoenix® WinNonlin® 6.4 CERTARA).

Ces différents paramètres sont présentés en annexe 2 (*cf infra*).

Répétabilité des mesures

La répétabilité intra-journalière a été évaluée par la répétition de deux dosages pour chaque animal (double dosage pour J1 et J4 à l'exception de la chèvre n°15570 pour laquelle la répétition des dosages a été effectuée à 6h et J3 par manque de plasma aux dates précédentes). Le coefficient de variation moyen (CV moyen) ainsi obtenu entre deux doublons est de 1,27 % ce qui est satisfaisant.

B. Résultats

Résultats coproscopiques

Les valeurs coproscopiques figurent au tableau XVI (*cf* tableau *infra*) et indiquent un niveau d'excrétion initial très faible (seule une chèvre excréta 20 opg de strongles et l'excrétion de coccidies variait de 40 à 1 300 opg). De la même manière ces excrétions sont très faibles 15j après le traitement à l'Eprecis®.

Tableau XIV : résultats coproscopiques concernant les huit chèvres de notre expérimentation

N° de la chèvre	01363	01387	14442	15570	16673	17701	17721	18835
opg J0 ***	140 opg coccidies	300 opg coccidies	20opg strongles 150opg coccidies	80 opg coccidies	1300 opg coccidies	20opg strongles 450opg coccidies	50opg coccidies	40 opg coccidies
opg J15	20opg strongles	40opg coccidies	40opg coccidies	50 opg coccidies	0 opg	10opg coccidies	50opg coccidies	110opg coccidies

*** : résultats issus de la technique de Mini-Flottac.

Réactions locales ou générales

Aucune chèvre n'a présenté de réaction inflammatoire locale ni d'abattement ou d'anorexie dans les jours suivant l'injection.

Paramètres pharmacocinétiques

Ils ne concernent que le plasma, les dosages dans le lait n'ayant pas été encore effectués.

Les profils individuels puis moyens des concentrations d'éprinomectine dans le plasma après injection sous-cutanée d'Eprecis® à 0,2 mg/kg sont présentés ci-dessous (échelles linéaires et logarithmiques).

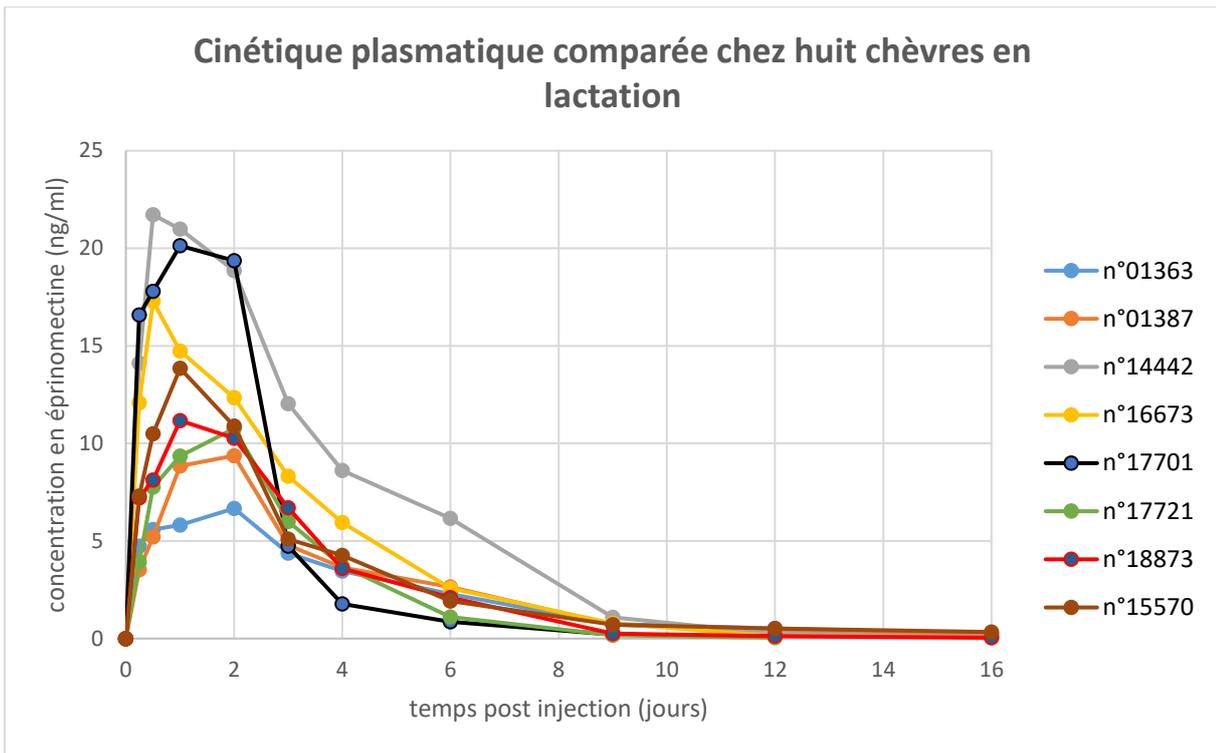


Figure 10 : Profils individuels de l'éprinomectine dans le plasma de huit chèvres en lactation après administration par voie sous-cutanée de 0,2 mg/kg d'éprinomectine (Eprecis®)

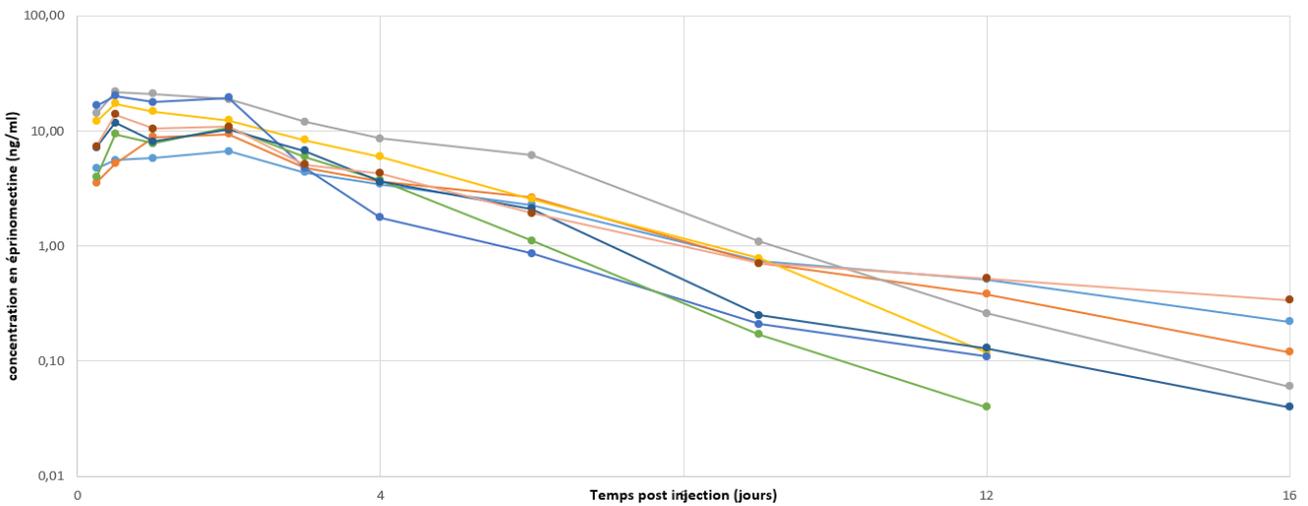


Figure 11 : Profils individuels semi-logarithmiques de l'éprinomectine dans le plasma de huit chèvres en lactation après administration par voie sous-cutanée de 0,2 mg/kg d'éprinomectine (Eprecis®)

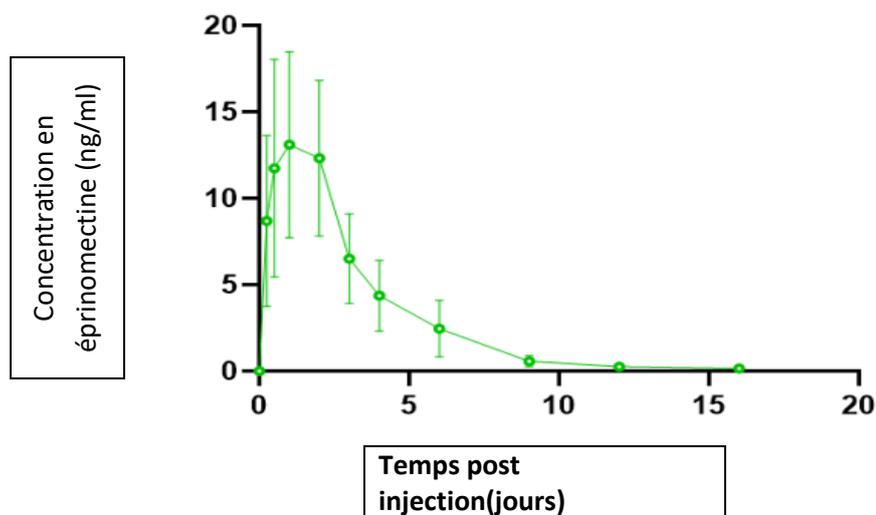


Figure 12 : profil moyen de l'éprinomectine dans le plasma de huit chèvres en lactation après administration par voie sous-cutanée de 0,2 mg/kg d'éprinomectine (Eprecis®)

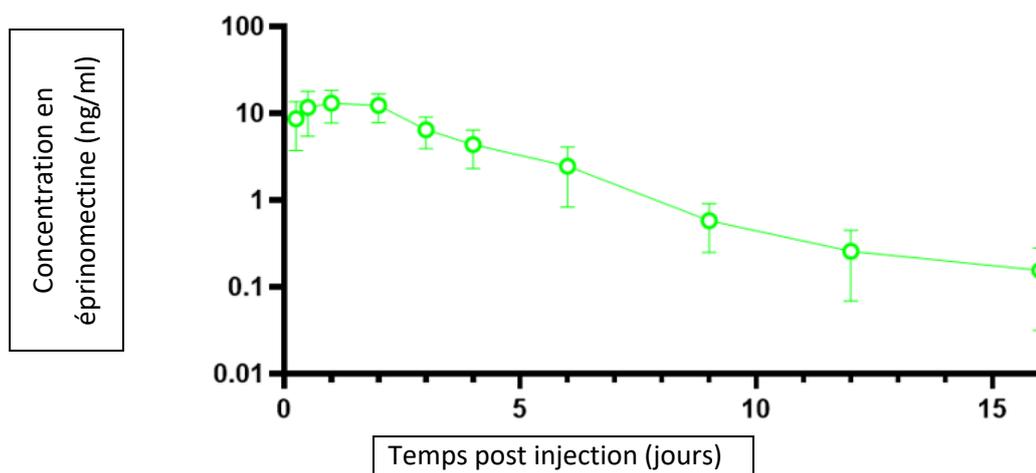


Figure 13 : profil semi-logarithmique moyen de l'éprinomectine dans le plasma de huit chèvres en lactation après administration par voie sous-cutanée de 0,2 mg/kg d'éprinomectine (Eprecis®)

Les paramètres pharmacocinétiques pour le plasma figurent au tableau 16 ci-dessous.

Le pic de concentration est obtenu 30 heures après administration de l'Eprecis® 5 mg/mL. La concentration maximale obtenue dans le plasma est de 13.86 +/- 5.37 ng/ml.

L'exposition moyenne des animaux à l'éprinomectine, correspondant à l'aire sous la courbe, est de 50.73 +/- 18.51 ng/j/ml.

Le temps moyen de résidence, correspondant au temps probable de persistance de l'éprinomectine dans le plasma, est de 2.98 +/- 0.66 jours.

Tableau XV : paramètres pharmacocinétiques de l'éprinomectine injectée par voie sous-cutanée à 0,2 mg/kg chez huit chèvres en lactation (moyenne +/- écart type)

Paramètres	Administration de 0,2 mg/kg par voie sous-cutanée
C_{max} (ng/ml)	13.86 +/- 5.37
T_{max} (j)	1.25 +/- 0.65
$T_{1/2\lambda z}$ (j)	2.19 +/- 0.99
TMR (j)	2.98 +/- 0.66
AUC_{last} (ng/j/ml)	50.73 +/- 18.51
T_{last} (j)	14.5 +/- 2.07

C_{max} : concentration maximale atteinte dans le plasma ; T_{max} : temps nécessaire pour atteindre le pic de concentration depuis l'administration ; $T_{1/2\lambda z}$: temps de demi-vie d'élimination de 50% de la molécule ; TMR : temps moyen de résidence dans l'organisme pour 1 molécule ; AUC_{last} : aire sous la courbe des concentrations plasmatiques ; T_{last} : temps de détection de la dernière concentration plasmatique.

C. Discussion

Aucune étude des paramètres pharmacocinétiques de l'éprinomectine injectable à 0,2 mg/kg n'avait été réalisée sur des chèvres en lactation. Les données présentées dans ce travail sont donc originales et seront discutées en relation avec le statut physiologique des animaux (lactation, tarissement) dans un premier temps puis comparées avec d'autres voies documentées chez les caprins (pour-on, orale).

1. Effet de la lactation sur les paramètres pharmacocinétiques de l'éprinomectine

Briqué-Pellet et al. (2017) ont étudié la pharmacocinétique de l'éprinomectine (Eprecis®) par voie sous-cutanée chez des chèvres hors lactation à deux posologies (0,2 mg/kg et 0,4 mg/kg) [61]. Lespine et al ont également réalisé ce type d'étude mais en utilisant l'éprinomectine sous une autre formulation (glycol/glycérol (60/40)) à 0,2 mg/kg [60]. Leurs résultats sont présentés avec les nôtres dans le tableau ci-dessous (cf tableau XVII *infra*).

Tableau XVI : comparaison des paramètres pharmacocinétiques de l'éprinomectine injectée par voie sous-cutanée à 0,2 mg/kg et 0,4 mg/kg chez des chèvres en lactation ou hors lactation. ND : non déterminé, n = nombre de chèvres

Paramètres	Chèvres en lactation	Chèvres hors lactation		
		Sous-cutanée : 0,2 mg/kg		Sous-cutanée : 0,4 mg/kg [61] (n=8)
		Briqué-Pellet et al. [61] (n=8)	Lespine et al. [60] (n=6)	
C _{max} (ng/ml)	13.86 +/- 5.37	20.68 +/- 12.85	9,96 +/- 4.54	39.79 +/- 17.25
T _{max} (j)	1.25 +/- 0.65	1.5 +/- 0.00	0.94 +/- 0.70	1.25 +/- 0.46
TMR (j)	2.98 +/- 0.66	4.23 +/- 1.78	6.61 +/- 1.31	4.02 +/- 0.89
AUC (ng/j/ml)	50.73 +/- 18.51	83.45 +/- 34.75	68.50 +/- 23.18	169.37 +/- 43.44
T _{1/2 λz} (j)	2.19 +/- 0.99	3.80 +/- 1.99	ND	2.85 +/- 0.94

A la posologie de 0,2 mg/kg par voie sous-cutanée pour l'Eprecis®, l'aire sous la courbe est significativement supérieure (p-value < 0,05) chez les chèvres hors lactation (+64%) par rapport à celle de chèvres en lactation (83.45 +/- 34.75 ng/ml contre 50.73 +/- 18.51 ng/ml respectivement) tandis que les coefficients de variation sont du même ordre de grandeur (41.6 vs 36.5 %). En revanche, pour cette même posologie, les autres paramètres pharmacocinétiques (C_{max}, T_{max}, T_{1/2 λz} et TMR) ne sont pas significativement différents (p-value > 0,05) entre chèvres hors lactation ou en lactation.

Toutefois, la tendance des valeurs semble montrer que l'éprinomectine persiste plus longtemps dans le plasma (TMR de 4.23 +/- 1.78 jours contre 2.98 +/- 0.66 jours et T1/2_{αz} de 3.80 +/- 1.99 jours contre 2.19 +/- 0.99 jours). Au final, cela conduit à une meilleure exposition des chèvres à l'éprinomectine lorsqu'elles sont hors lactation.

Lespine et al (2003) ont également évalué la voie sous-cutanée à 0,2 mg/kg d'éprinomectine (formulation différente) chez six chèvres hors lactation. La comparaison de leurs données avec les nôtres ne montre pas de différence significative concernant l'AUC. Seul le TMR est nettement supérieur chez les chèvres hors lactation (+118 %). Ces comparaisons sont cependant à interpréter avec prudence en raison de la formulation différente de l'éprinomectine utilisée dans les deux études pouvant conduire à des profils pharmacocinétiques différents (Eprecis® dans notre étude dont l'excipient est le Butylhydroxytoluène et éprinomectine avec formulation propylène glycol/glycérol (40/60) par Lespine et al [60]).

Ces différences se retrouvent-elles pour d'autres voies d'administration de l'éprinomectine, et notamment la voie pour-on ?

A notre connaissance, deux études ont évalué la pharmacocinétique de l'éprinomectine par voie pour-on chez des chèvres en lactation : celle de Dupuy et al (2001) sur dix chèvres et celle de Lifschitz et al (2008) sur 5 chèvres, ce qui permet la comparaison avec l'étude d'Alvinerie et al. (1999) sur chèvres taries.

Tableau XVII : *paramètres pharmacocinétiques de l'éprinomectine administrée par voie pour-on à 0,5 mg/kg chez des chèvres en lactation et hors lactation, n = nombre de chèvres*

Paramètres	Dupuy et al, 2001 [47]	Lifschitz et al, 2008 [88]	Alvinerie et al, 1999 [59]
	Chèvres en lactation (n=4)	Chèvres en lactation (n=5)	Chèvres hors lactation (n=6)
C _{max} (ng/ml)	2.20 +/- 0.52	5.00 +/- 0.58	5.60 +/- 1.01
T _{max} (j)	0.75 +/- 0.13	1.80 +/- 1.30	2.55 +/- 0.85
TMR (j)	2.67 +/- 0.60	2.48 +/- 0.30	9.42 +/- 0.43
AUC (ng/j/ml)	8.24 +/- 3.50	16.50 +/- 2.81	72.31 +/- 11.15

A 0,5 mg/kg en pour-on, l'AUC est 4,5 à 9 fois supérieure chez les chèvres au tarissement par rapport aux chèvres en lactation. L'éprinomectine semble également persister davantage dans l'organisme (TMR de 9.42 jours hors lactation contre 2.48 à 2.67 jours en lactation).

On peut noter également que dans les deux études conduites sur des chèvres en lactation, certains paramètres pharmacocinétiques varient fortement. Les différences d'un essai à l'autre varient ainsi d'environ 100 % pour la C_{max}, le T_{max} et l'AUC. Par ailleurs, les coefficients de variation de l'AUC vont de 17 à 42 % pour les études en lactation et de 15 % sur les chèvres taries.

De tels écarts mettent en évidence la forte variabilité interindividuelle de la voie topique d'un point de vue pharmacocinétique. D'autres facteurs seraient toutefois à prendre en compte pour comparer ces deux études comme le poids ou la race des chèvres (Saanen ou Anglo-nubienne).

La différence entre les chèvres aux deux stades physiologiques différents, en lactation ou au tarissement est donc observée également pour la voie pour-on et ce, de manière plus marquée.

Ces différences de pharmacocinétique de l'éprinomectine entre animaux en lactation ou taris sont-elles retrouvées chez d'autres ruminants ?

Les valeurs de l'AUC montrent que l'exposition à l'éprinomectine entre des vaches taris et en lactation n'est pas significativement différente par voie sous-cutanée. En revanche, le traitement par voie pour-on de vaches aux deux statuts physiologiques est associé à une exposition plus importante pour les vaches taris de l'ordre de +36% (AUC de 168.2 +/- 15.67 ng/j/ml hors lactation contre 123.5 +/- 24 en lactation) [99, 100].

Ces données montrent que l'effet du stade physiologique sur la pharmacocinétique de l'éprinomectine chez les bovins est présent lors de traitement par voie pour-on.

La différence entre les deux statuts physiologiques, particulièrement nette chez les caprins, pourrait s'expliquer par l'état corporel de la chèvre. En effet, l'éprinomectine présente une affinité particulière, comme les autres lactones macrocycliques, pour le tissu adipeux. Les molécules appartenant à cette famille sont alors éliminées plus lentement du tissu adipeux que des autres tissus [89]. En lactation, la mobilisation importante des réserves graisseuses conduit à une perte d'état [47]. L'effet réservoir, habituellement exercé par la graisse vis-à-vis de l'éprinomectine, serait donc nettement affecté en période de lactation. Une élimination plus rapide de l'éprinomectine de l'organisme et une diminution de l'effet de stockage seraient ainsi observées. La molécule persiste moins longtemps et les chèvres sont moins exposées [56]. Dans notre étude, nous n'avons pas réalisé de notation d'état corporel pour des raisons techniques (apprentissage nécessaire de la notation) ni d'évaluation de la lipomobilisation (dosage des Acides Gras Non Estérifiés par exemple) mais de tels paramètres devraient être pris en compte pour explorer la variabilité entre les statuts physiologiques ainsi que la variabilité individuelle.

D'autres facteurs que le stade physiologique peuvent intervenir dans la pharmacocinétique de l'éprinomectine (charge parasitaire initiale, âge, sexe, niveau de production laitière, état corporel, race, etc.) [56]. Dans notre étude, une coproscopie individuelle, réalisée sur les huit chèvres a mis en évidence une très faible charge parasitaire (quelques coccidies mais dont le niveau reste inférieur à 1 300 opg et un seul animal à 20 opg de strongles gastro-intestinaux) au début du traitement.

De multiples facteurs influencent la pharmacocinétique des anthelminthiques et donc de l'éprinomectine. Ceux-ci interviennent en parallèle de l'effet du stade physiologique (lactation ou tarissement) et rendent ainsi difficile la comparaison des études entre elles.

La majorité des études montrant une différence d'exposition à l'éprinomectine entre ces deux stades physiologiques, la recommandation d'adapter les doses ou d'éviter d'utiliser la voie pour-on en lactation pourrait être préconisée.

2. Comparaison de l'éprinomectine par voie sous-cutanée par rapport aux voies pour-on et orale chez des chèvres en lactation

Les paramètres obtenus à la posologie de 0,5 mg/kg par voie pour-on (*cf* tableau 18 *supra*) montrent que les valeurs d'AUC sont significativement (p -value < 0,05) supérieures pour la voie sous-cutanée à 0,2 mg/kg (paramètres de notre étude, *cf* tableau 16 *supra*). En effet, nous obtenons une AUC environ trois à six fois plus grande par voie sous-cutanée selon les études menées par voie topique.

Il en est de même par rapport à la voie pour-on utilisée à 1 mg/kg dans la publication de Dupuy et al. (2001) où l'on montre une AUC plus de trois fois plus grande dans le plasma de chèvres traitées par voie sous-cutanée alors que la posologie est quintuplée par voie pour-on (AUC de 50.73 +/- 18.51 ng/j/ml à 0,2 mg/kg par voie sous-cutanée contre 15.58 +/- 8.84 ng/j/ml par voie pour-on à 1 mg/kg).

Les données que nous obtenons confrontées à celles obtenues dans la littérature montrent que la voie sous-cutanée permet d'atteindre des concentrations dans le plasma qui sont supérieures à la voie pour-on. L'exposition des chèvres est plus importante par voie injectable que par voie pour-on même lorsque la posologie est cinq fois supérieure.

Badie et al. (2015) ont déterminé la pharmacocinétique par voie orale de l'Eprinex Multi® 5 mg/ml destiné à la voie pour-on chez les caprins. Cette étude a été menée sur des chèvres en lactation aux posologies de 0,5 et 1 mg/kg [62].

Tableau XVIII : *paramètres pharmacocinétiques de l'éprinomectine administrée par voie sous-cutanée (SC) à 0,2 mg/kg et par voie per os du pour-on à 0,5 mg/kg chez des chèvres en lactation, n = nombre de chèvres*

Paramètres	Notre étude (2020)	Badie C. (2015)
	0,2 mg/kg SC (n=8)	Administration per os de la formulation pour-on (Eprinex®) à 0,5 mg/kg (n=5)
C _{max} (ng/ml)	13.86 +/- 5.37	15.48 +/- 6.64
T _{max} (j)	<u>1.25 +/- 0.65</u>	<u>0.50 +/- 0.00</u>
TMR (j)	<u>2.98 +/- 0.66</u>	<u>1.02 +/- 0.12</u>
T1/2 _{λz} (j)	<u>2.19 +/- 0.99</u>	<u>1.36 +/- 0.38</u>
AUC (ng/j/ml)	<u>50.73 +/- 18.51</u>	<u>17.62 +/- 9.68</u>

Les valeurs du tableau en caractère gras et soulignées montrent des différences significatives (p -value < 0,05) entre elles.

L'exposition des chèvres est meilleure par voie injectable que par voie orale. A la posologie de 0,2 mg/kg par voie sous-cutanée, l'aire sous la courbe est supérieure à celle de la voie per os à 0,5 mg/kg (AUC trois fois supérieure en injectable).

Par ailleurs, l'éprinomectine persiste moins longtemps par voie orale (TMR et T1/2_{λz} plus faibles).

3. Discussion sur la posologie à adopter par voie sous-cutanée

✓ Quelle posologie pour la voie sous-cutanée ?

Chez des chèvres taries, la posologie de 0,2 mg/kg a montré son efficacité sur diverses populations de nématodes par bilan parasitaire et une augmentation à 0.4 mg/kg n'apporte que peu de différences. Sur des chèvres en lactation par coproscopie, Chartier et al. (2008) ont mis en évidence une efficacité de 96 % durant six semaines après le traitement par voie sous-cutanée à 0,2 mg/kg.

L'étude pharmacocinétique de cette dose de 0,2 mg/kg chez des chèvres hors lactation et en lactation a montré qu'elle permettait une bonne exposition plasmatique des caprins. Cette posologie semble donc efficace avec une meilleure exposition que par les autres voies d'administration utilisées.

Cependant, nous avons vu avec l'éprinomectine en sous-cutanée chez les chèvres taries que plus le dosage utilisé était élevé (0,4 mg/kg contre 0,2 mg/kg), plus les concentrations plasmatiques l'étaient. Il est donc probable que les parasites soient en contact avec une quantité de xénobiotique plus élevée à 0,4 mg/kg tandis que le temps d'exposition est similaire. Cette augmentation de concentration permettrait d'obtenir une meilleure action sur les nématodes résistants [83].

De plus, notre étude personnelle ainsi que les données bibliographiques semblent montrer que les chèvres en lactation présentent des aires sous la courbe inférieures aux chèvres taries. La particularité du comportement pharmacocinétique de l'éprinomectine lors de la phase de lactation peut nous amener à nous questionner sur la proposition d'une posologie adaptée à cette phase qui serait supérieure à celle des animaux taries.

Par ailleurs, l'éprinomectine, par rapport à d'autres lactones macrocycliques, semble être la molécule présentant le potentiel anthelminthique le plus faible *in vitro* vis-à-vis de souches de *H.contortus* [82]. Les concentrations à atteindre dans l'organisme doivent donc être d'autant plus importantes.

Toutefois, dans un document de réflexion récent de l'Agence Européenne du Médicament [90] sur les médicaments vétérinaires contenant des substances persistantes, présentant une bioaccumulation et toxique dont font partie les lactones macrocycliques, il est dit ceci : « Consideration should be given to the development of treatment delivery methods that are more effective in terms of active substance delivery (for example, to improve systemic availability, thereby allowing for a reduction in total dose of active administered) and that allow for precise dosing (in an effort to limit the quantity of active substance administered to the minimum needed). » La recherche de la dose minimale active prend ici tout son sens s'agissant d'une molécule à fort potentiel écotoxique.

Dans un enjeu de santé publique, la prise en compte des résidus d'éprinomectine dans le lait est également importante dans la recherche de la dose minimale active étant donné la corrélation retrouvée entre les concentrations plasmatiques et dans le lait.

Cette dose minimale active doit être à la fois efficace sur la diversité des populations sensibles de SGI tout en étant suffisante pour ne pas promouvoir la sélection de populations résistantes.

VI. Bibliographie

- [1] « Chiffres clés Caprins 2019 », *idele.fr*.
http://idele.fr/no_cache/recherche/publication/idelesolr/recommends/chiffres-cles-caprins-2019.html (consulté le avr. 04, 2020).
- [2] Interbev et ANICAP, « Plan de la filière caprine française », France, Technique, juill. 2018. Consulté le: avr. 18, 2020. [En ligne]. Disponible sur:
<https://agriculture.gouv.fr/telecharger/88265?token=796e869778b8c05f99404f1d13aac28f>.
- [3] X. Malher, « Productions et méthodes d'élevage des ovins et des caprins ». 2016.
- [4] Productions animales, *Elevage caprin*, Productions animales., vol. 25. 2012.
- [5] « Le pâturage des chèvres laitières : mode d'emploi à l'usage de tous », *idele.fr*.
http://idele.fr/no_cache/recherche/publication/idelesolr/recommends/le-paturage-des-chevres-laitieres-mode-demploi-a-lusage-de-tous.html (consulté le avr. 18, 2020).
- [6] Chambre d'Agriculture de Lot-et-Garonne, « Elevage caprin laitier en agriculture biologique. Bien choisir son modèle technique », France, Guide technique, 2018. Consulté le: avr. 02, 2020. [En ligne]. Disponible sur: https://nouvelle-aquitaine.chambres-agriculture.fr/fileadmin/user_upload/National/FAL_commun/publications/Nouvelle-Aquitaine/GuideChevreAB.pdf.
- [7] C. Chartier et H. Hoste, « La thérapeutique anthelminthique chez les caprins », vol. 28, n° spécial, p. 1907-1914, 1997.
- [8] « (PDF) Parasitisme par les nématodes du tube digestif et utilisation du pâturage : épidémiologie de l'infestation dans les troupeaux caprins laitiers en France. », *ResearchGate*.
https://www.researchgate.net/publication/223475180_Parasitisme_par_les_nematodes_du_tube_digestif_et_utilisation_du_paturage_epidemiologie_de_l'infestation_dans_les_troupeaux_caprins_laitiers_en_France (consulté le avr. 18, 2020).
- [9] « Prod_Anim_1999_12_5_04.pdf ». Consulté le: avr. 18, 2020. [En ligne]. Disponible sur:
https://www6.inrae.fr/productions-animales_eng/content/download/4210/43057/version/1/file/Prod_Anim_1999_12_5_04.pdf.
- [10] H. Picquart, « Contribution à l'étude des relations entre l'infestation parasitaire, l'alimentation et la production de lait des caprins en région Rhône-Alpes », Thèse de doctorat vétérinaire, Ecole vétérinaire de Lyon, Lyon, 1997.
- [11] C. Chartier et B. Reche, « Gastrointestinal helminths and lungworms of French dairy goats: prevalence and geographical distribution in Poitou-Charentes », *Vet. Res. Commun.*, vol. 16, n° 5, p. 327-335, 1992, doi: 10.1007/bf01839182.
- [12] N. Gasnier, J. Cabaret, C. Chartier, et B. Reche, « Species diversity in gastrointestinal nematode communities of dairy goats: species-area and species-climate relationships », *Vet. Res.*, vol. 28, n° 1, p. 55-64, 1997.
- [13] A. Silvestre, C. Chartier, C. Sauvé, et J. Cabaret, « Relationship between helminth species diversity, intensity of infection and breeding management in dairy goats », *Vet. Parasitol.*, vol. 94, n° 1-2, p. 91-105, déc. 2000, doi: 10.1016/S0304-4017(00)00367-8.
- [14] H. Hoste, C. Chartier, M. Napoleone, et H. Picquart, « Suivi épidémiologique des infestations parasitaires du tube digestif dans 4 élevages caprins du Sud-Est de la France et variations des courbes de production laitière », *Rev. Méd Vét*, p. 10, 2001.
- [15] J. Cabaret et N. Gasnier, « Farm history and breeding management influences on the intensity and specific diversity of nematode infection of dairy goats », *Vet. Parasitol.*, vol. 53, n° 3-4, p. 219-232, juin 1994, doi: 10.1016/0304-4017(94)90185-6.
- [16] P. R. Kettle, A. Vlassoff, T. C. Reid, et C. T. Horton, « A survey of nematode control measures used by milking goat farmers and of anthelmintic resistance on their farms », *N. Z. Vet. J.*, vol. 31, n° 8, p. 139-143, août 1983, doi: 10.1080/00480169.1983.34999.

- [17] S. D’Alexis, V. Angeon, R. Arquet, et M. Boval, « Les systèmes mixtes d’élevage de petits ruminants et de bovins : Une alternative pour améliorer les performances animales au pâturage », *Innov. Agron.* 43 19-28 2015, 2015, Consulté le: avr. 18, 2020. [En ligne]. Disponible sur: <http://agris.fao.org/agris-search/search.do?recordID=FR2016205480>.
- [18] H. Hoste, F. Torres-Acosta, et S. Sotiraki, « Des plantes contenant des tannins condensés : un modèle d’alicament pour gérer les vers parasites en élevages des petits ruminants. », vol. 66, p. 19-29, 2018.
- [19] T. Craig, « Helminth Parasites of the Ruminant Gastrointestinal Tract », 2009, p. 78-91.
- [20] S. Richard, J. Cabaret, et C. Cabourg, « Genetic and environmental factors associated with nematode infection of dairy goats in northwestern France », *Vet. Parasitol.*, vol. 36, n° 3, p. 237-243, juill. 1990, doi: 10.1016/0304-4017(90)90035-A.
- [21] L. F. L. Jambre, « Stocking rate effects on the worm burdens of Angora goats and Merino sheep », *Aust. Vet. J.*, vol. 61, n° 9, p. 280-282, 1984, doi: 10.1111/j.1751-0813.1984.tb06009.x.
- [22] J. F. Huntley, M. Patterson, A. Mackellar, F. Jackson, L. M. Stevenson, et R. L. Coop, « A comparison of the mast cell and eosinophil responses of sheep and goats to gastrointestinal nematode infections », *Res. Vet. Sci.*, vol. 58, n° 1, p. 5-10, janv. 1995, doi: 10.1016/0034-5288(95)90080-2.
- [23] W. E. Pomroy, M. G. Lambert, et K. Betteridge, « Comparison of faecal strongylate egg counts of goats and sheep on the same pasture », *N. Z. Vet. J.*, vol. 34, n° 3, p. 36-37, mars 1986, doi: 10.1080/00480169.1986.35272.
- [24] « Conséquences d’infestations parasitaires par des trichostrongles sur la (...) - 3R - Rencontres autour des Recherches sur les Ruminants ». <http://www.journees3r.fr/spip.php?article1807> (consulté le avr. 18, 2020).
- [25] W. E. Pomroy et W. A. Charleston, « Failure of young goats to acquire resistance to *Haemonchus contortus* », *N. Z. Vet. J.*, vol. 37, n° 1, p. 23-26, mars 1989, doi: 10.1080/00480169.1989.35542.
- [26] « Targeted application of anthelmintics to control trichostrongylosis in dairy goats: result from a 2-year survey in farms. - PubMed - NCBI ». <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12446094> (consulté le avr. 18, 2020).
- [27] A. Vlassoff, S. A. Bisset, et L. W. McMurtry, « Faecal egg counts in Angora goats following natural or experimental challenge with nematode parasites: within-flock variability and repeatabilities », *Vet. Parasitol.*, vol. 84, n° 1-2, p. 113-123, juill. 1999, doi: 10.1016/s0304-4017(99)00072-2.
- [28] W. E. Pomroy et W. A. G. Charleston, « Development of resistance to *Trichostrongylus colubriformis* in goats », *Vet. Parasitol.*, vol. 33, n° 3, p. 283-288, oct. 1989, doi: 10.1016/0304-4017(89)90137-4.
- [29] « ab93058.pdf ». Consulté le: avr. 18, 2020. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.nzsap.org/system/files/proceedings/1993/ab93058.pdf>.
- [30] C. De La Chevrotière *et al.*, « Detection of quantitative trait loci for resistance to gastrointestinal nematode infections in Creole goats », *Anim. Genet.*, vol. 43, n° 6, févr. 2020, Consulté le: avr. 18, 2020. [En ligne]. Disponible sur: <https://prodinra.inra.fr/?locale=fr#!ConsultNotice:48951>.
- [31] J.-L. Blaes, N. Mandonnet, R. Arquet, et M. Mahieu, « A long term experiment of integrated control of nematode parasitism in Creole goats », *Adv. Anim. Biosci.*, vol. 1, n° 2, p. 413-414, nov. 2010, doi: 10.1017/S2040470010000403.
- [32] H. Hoste, S. Sotiraki, S. Y. Landau, F. Jackson, et I. Beveridge, « Goat–Nematode interactions: think differently », *Trends Parasitol.*, vol. 26, n° 8, p. 376-381, août 2010, doi: 10.1016/j.pt.2010.04.007.
- [33] A. Chauvin, A. Agoulon, M. L’Hostis, et C. Chartier, « Strongyloses des ruminants ». 2013.
- [34] H. Hoste et C. Chartier, « Comparison of the effects on milk production of concurrent infection with *Haemonchus contortus* and *Trichostrongylus colubriformis* in high- and low-producing dairy goats », *Am. J. Vet. Res.*, vol. 54, p. 1886-93, déc. 1993.
- [35] H. Hoste, J. F. J. Torres-Acosta, et A. J. Aguilar-Caballero, « Nutrition–parasite interactions in goats: is immunoregulation involved in the control of gastrointestinal nematodes? », *Parasite Immunol.*, vol. 0, n° 0, p. 071124120643002-???, nov. 2007, doi: 10.1111/j.1365-3024.2007.00987.x.
- [36] E. Etter *et al.*, « The influence of nutrition on the periparturient rise in fecal egg counts in dairy goats : Results from a two-year study », *Rev. Médecine Vét.*, 1999, Consulté le: avr. 30, 2020. [En ligne]. Disponible sur: <http://agritrop.cirad.fr/586689/>.

- [37] « néva : Le Nouveau Prat Vet élevages et santé N°29 ». <https://neva.fr/course/view.php?id=490&topic=4> (consulté le avr. 18, 2020).
- [38] H. Pouliquen, *Pharmacie vétérinaire réglementaire*. 2017.
- [39] Direction générale de l'alimentation. Service des actions sanitaires en production primaire. Sous Direction de la santé et de protection animales. Bureau des intrants et de la santé publique en élevage, « Visite sanitaire petits ruminants : campagne 2019-2020 », Paris, Instruction technique, janv. 2019. Consulté le: juill. 21, 2020. [En ligne].
- [40] *Code de la santé publique - Article L5143-4*, vol. L5143-4. .
- [41] A. Chartier *et al.*, « Recensement des pratiques de gestion des strongyloses digestives en élevage caprin pâturant en région Poitou-Charentes », p. 8, 2015.
- [42] H. Hoste, C. Chartier, E. Etter, C. Goudeau, F. Soubirac, et Y. Lefrileux, « A Questionnaire Survey on the Practices Adopted to Control Gastrointestinal Nematode Parasitism in Dairy Goat Farms in France », *Vet. Res. Commun.*, vol. 24, p. 459-69, déc. 2000, doi: 10.1023/A:1006499522154.
- [43] C. Chartier, I. Pors, J. Hubert, D. Rocheteau, C. Benoit, et N. Bernard, « Prevalence of anthelmintic resistant nematodes in sheep and goats in Western France », *Small Rumin. Res.*, vol. 29, n° 1, p. 33-41, juin 1998, doi: 10.1016/S0921-4488(97)00116-8.
- [44] J. Cabaret, N. Anjorand, C. Leclerc, et G. Baril, « Goat farming in Touraine, France. II. Use of anthelmintics in adult goats », *Recl. Méd. Vét*, n° 162, p. 979-987, 1986.
- [45] D. R. Hennessy, N. C. Sangster, J. W. Steel, et G. H. Collins, « Comparative pharmacokinetic behaviour of albendazole in sheep and goats », *Int. J. Parasitol.*, vol. 23, n° 3, p. 321-325, mai 1993, doi: 10.1016/0020-7519(93)90006-K.
- [46] D. Aksit *et al.*, « Comparative pharmacokinetics and bioavailability of albendazole sulfoxide in sheep and goats, and dose-dependent plasma disposition in goats », *BMC Vet. Res.*, vol. 11, p. 124, mai 2015, doi: 10.1186/s12917-015-0442-5.
- [47] J. Dupuy, C. Chartier, J. F. Sutra, et M. Alvinerie, « Eprinomectin in dairy goats: dose influence on plasma levels and excretion in milk », *Parasitol. Res.*, vol. 87, n° 4, p. 294-298, avr. 2001, doi: 10.1007/pl00008581.
- [48] Q. A. McKellar et C. Gokbulut, « Pharmacokinetic features of the antiparasitic macrocyclic lactones », *Curr. Pharm. Biotechnol.*, vol. 13, n° 6, p. 888-911, mai 2012, doi: 10.2174/138920112800399194.
- [49] S. A. Zanzani, A. L. Gazzonis, A. Di Cerbo, M. Varady, et M. T. Manfredi, « Gastrointestinal nematodes of dairy goats, anthelmintic resistance and practices of parasite control in Northern Italy », *BMC Vet. Res.*, vol. 10, p. 114, mai 2014, doi: 10.1186/1746-6148-10-114.
- [50] M. C. Scheuerle, M. Mahling, et K. Pfister, « Anthelmintic resistance of *Haemonchus contortus* in small ruminants in Switzerland and Southern Germany », *Wien. Klin. Wochenschr.*, vol. 121 Suppl 3, p. 46-49, oct. 2009, doi: 10.1007/s00508-009-1235-2.
- [51] S. Murri, G. Knubben-Schweizer, P. Torgerson, et H. Hertzberg, « Frequency of eprinomectin resistance in gastrointestinal nematodes of goats in canton Berne, Switzerland », *Vet. Parasitol.*, vol. 203, n° 1-2, p. 114-119, juin 2014, doi: 10.1016/j.vetpar.2014.02.052.
- [52] N. Ravinet *et al.*, « Enjeux et outils du traitement raisonné contre les strongles gastro-intestinaux chez les bovins et les petits ruminants », *INRA Prod. Anim.*, vol. 30, n° 1, p. 57-76, 2017.
- [53] L. Bordes *et al.*, « First report of multiple resistance to eprinomectin and benzimidazole in *Haemonchus contortus* on a dairy goat farm in France », *Parasitol. Int.*, vol. 76, p. 102063, juin 2020, doi: 10.1016/j.parint.2020.102063.
- [54] « Les endectocides chez les caprins : pharmacologie, efficacité et conditions (...) - 3R - Rencontres autour des Recherches sur les Ruminants ». <http://www.journees3r.fr/spip.php?article691> (consulté le avr. 18, 2020).
- [55] « Eprinomectin », *Wikipedia*. mai 24, 2020, Consulté le: juin 04, 2020. [En ligne]. Disponible sur: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Eprinomectin&oldid=958611088>.
- [56] A. Lespine, C. Chartier, H. Hoste, et M. Alvinerie, « Endectocides in goats: Pharmacology, efficacy and use conditions in the context of anthelmintics resistance », *Small Rumin. Res.*, vol. 103, n° 1, p. 10-17, mars 2012, doi: 10.1016/j.smallrumres.2011.10.013.

- [57] « RCP ». <http://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=EPRECIS+20+MG%2FML+SOLUTION+INJECTABLE+POUR+BOVINS> (consulté le mai 25, 2020).
- [58] « RCP ». <http://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=EPRINEX+MULTI+5+MG%2FML+POUR-ON+POUR+BOVINS+OVINS+ET+CAPRINS> (consulté le mai 25, 2020).
- [59] M. Alvinerie, E. Lacoste, J. F. Sutra, et C. Chartier, « Some pharmacokinetic parameters of eprinomectin in goats following pour-on administration », *Vet. Res. Commun.*, vol. 23, n° 7, p. 449-455, nov. 1999, doi: 10.1023/a:1006373609314.
- [60] A. Lespine, J. F. Sutra, J. Dupuy, et M. Alvinerie, « Eprinomectin in goat: assessment of subcutaneous administration », *Parasitol. Res.*, vol. 89, n° 2, p. 120-122, janv. 2003, doi: 10.1007/s00436-002-0727-z.
- [61] C. Briqué-Pellet, N. Ravinet, Y. Quenet, M. Alvinerie, et C. Chartier, « Pharmacokinetics and anthelmintic efficacy of injectable eprinomectin in goats », *Vet. Parasitol.*, vol. 241, p. 43-47, juill. 2017, doi: 10.1016/j.vetpar.2017.05.021.
- [62] C. Badie, « Efficacité et pharmacocinétique de l'éprinomectine administrée per os chez la chèvre », Thèse de doctorat vétérinaire, Faculté de Médecine de Nantes, 2014.
- [63] R. Antoine, C. Prouillac, et P. Berny, « Pour une prescription adaptée en élevage caprin », févr. 2017.
- [64] A. Rostang, J. Devos, et C. Chartier, « Review of the Eprinomectin effective doses required for dairy goats: Where do we go from here? », *Vet. Parasitol.*, vol. 277, p. 108992, janv. 2020, doi: 10.1016/j.vetpar.2019.108992.
- [65] C. M. Laffont, M. Alvinerie, A. Bousquet-Mélou, et P. L. Toutain, « Licking behaviour and environmental contamination arising from pour-on ivermectin for cattle », *Int. J. Parasitol.*, vol. 31, n° 14, p. 1687-1692, déc. 2001, doi: 10.1016/s0020-7519(01)00285-5.
- [66] P.-L. Toutain, A. Ferran, et A. Bousquet-Mélou, « Species differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics », *Handb. Exp. Pharmacol.*, n° 199, p. 19-48, 2010, doi: 10.1007/978-3-642-10324-7_2.
- [67] C. Chartier, E. Etter, I. Pors, et M. Alvinerie, « Activity of eprinomectin in goats against experimental infections with *Haemonchus contortus*, *Teladorsagia circumcincta* and *Trichostrongylus colubriformis* », *Vet. Rec.*, vol. 144, n° 4, p. 99-100, janv. 1999, doi: 10.1136/vr.144.4.99.
- [68] J. Gawor, A. Borecka, et A. Malczewski, « Use of eprinomectin (Eprinex Pour-On) to control natural infection by gastro-intestinal nematodes in goats », *Med. Weter.*, vol. 56, p. 398-400, juin 2000.
- [69] C. Chartier, A. Lespine, I. Pors, M. Vrignon, et M. Alvinerie, « Efficacy and pharmacokinetics of eprinomectin in dairy goats: comparison of pour-on and subcutaneous routes », présenté à 9th international conference on goats, Mexico, 2008.
- [70] G. Cringoli, L. Rinaldi, V. Veneziano, G. Capelli, et R. Rubino, « Effectiveness of eprinomectin pour-on against gastrointestinal nematodes of naturally infected goats », *Small Rumin. Res.*, vol. 55, n° 1, p. 209-213, oct. 2004, doi: 10.1016/j.smallrumres.2004.02.008.
- [71] C. Briqué-Pellet, « Pharmacocinétique et efficacité de l'éprinomectine par voie sous-cutanée chez la chèvre », Thèse de doctorat vétérinaire, Faculté de Médecine de Nantes, 2017.
- [72] « 2007_05_Sante_03_Silvestre.pdf ». Consulté le: avr. 18, 2020. [En ligne]. Disponible sur: http://www.journees3r.fr/IMG/pdf/2007_05_Sante_03_Silvestre.pdf.
- [73] C. Chartier, A. Zanini, et A. Chauvin, « Efficacité de l'éprinomectine (Eprinex®) administrée en pour-on ou par voie orale chez la chèvre vis-à-vis des strongles gastro-intestinaux : observations préliminaires de terrain », *Journ. Natl. Group. Tech. Vét. JNGTV*, mars 2018, Consulté le: avr. 18, 2020. [En ligne]. Disponible sur: <https://prodinra.inra.fr/?locale=fr#!ConsultNotice:257383>.
- [74] C. Paraud, C. Chartier, et J. Devos, « Cas d'inefficacité de l'éprinomectine pour on dans un élevage caprin », *Bull Group. Tech. Vét.*, vol. 70, p. 97-103, janv. 2013.
- [75] C. Chartier et I. Pors, « Duration of activity of topical eprinomectin against experimental infections with *Teladorsagia circumcincta* and *Trichostrongylus colubriformis* in goats », *Vet. Parasitol.*, vol. 125, n° 3-4, p. 415-419, nov. 2004, doi: 10.1016/j.vetpar.2004.07.022.

- [76] S. Rehbein, M. Kellermann, et T. A. Wehner, « Pharmacokinetics and anthelmintic efficacy of topical eprinomectin in goats prevented from grooming », *Parasitol. Res.*, vol. 113, n° 11, p. 4039-4044, nov. 2014, doi: 10.1007/s00436-014-4072-9.
- [77] F. H. Borgsteede, « The efficacy and persistent anthelmintic effect of ivermectin in sheep », *Vet. Parasitol.*, vol. 50, n° 1-2, p. 117-124, oct. 1993, doi: 10.1016/0304-4017(93)90012-c.
- [78] Q. A. McKellar et S. E. Marriner, « Comparison of the anthelmintic efficacy of oxfendazole or ivermectin administered orally and ivermectin administered subcutaneously to sheep during the periparturient period », *Vet. Rec.*, vol. 120, n° 16, p. 383-386, avr. 1987, doi: 10.1136/vr.120.16.383.
- [79] M. Lloberas, L. Alvarez, C. Entrocasso, G. Virkel, C. Lanusse, et A. Lifschitz, « Measurement of ivermectin concentrations in target worms and host gastrointestinal tissues: influence of the route of administration on the activity against resistant *Haemonchus contortus* in lambs », *Exp. Parasitol.*, vol. 131, n° 3, p. 304-309, juill. 2012, doi: 10.1016/j.exppara.2012.04.014.
- [80] J. Schröder, G. E. Swan, M. D. Soll, et I. K. Hotson, « Efficacy of ivermectin against ectoparasites of cattle in South Africa », *J. S. Afr. Vet. Assoc.*, vol. 56, n° 1, p. 31-35, mars 1985.
- [81] C. Gokbulut, U. Karademir, et M. Boyacioglu, « Comparison of plasma pharmacokinetic profile of ivermectin following administration of subcutaneous injection (Baymec) and oral tablet (Efektin) in goats », *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, vol. 30, n° 5, p. 489-491, oct. 2007, doi: 10.1111/j.1365-2885.2007.00888.x.
- [82] A. C. Kotze, A. P. Ruffell, M. R. Knox, et G. A. Kelly, « Relative potency of macrocyclic lactones in in vitro assays with larvae of susceptible and drug-resistant Australian isolates of *Haemonchus contortus* and *H. placei* », *Vet. Parasitol.*, vol. 203, n° 3-4, p. 294-302, juill. 2014, doi: 10.1016/j.vetpar.2014.04.005.
- [83] C. Lanusse, C. Canton, G. Virkel, L. Alvarez, L. Costa-Junior, et A. Lifschitz, « Strategies to Optimize the Efficacy of Anthelmintic Drugs in Ruminants », *Trends Parasitol.*, vol. 34, n° 8, p. 664-682, 2018, doi: 10.1016/j.pt.2018.05.005.
- [84] J. F. Sutra, C. Chartier, P. Galtier, et M. Alvinerie, « Determination of eprinomectin in plasma by high-performance liquid chromatography with automated solid phase extraction and fluorescence detection », *The Analyst*, vol. 123, n° 7, p. 1525-1527, juill. 1998, doi: 10.1039/a802093k.
- [85] P. de Montigny, J. S. Shim, et J. V. Pivnichny, « Liquid chromatographic determination of ivermectin in animal plasma with trifluoroacetic anhydride and N-methylimidazole as the derivatization reagent », *J. Pharm. Biomed. Anal.*, vol. 8, n° 6, p. 507-511, 1990, doi: 10.1016/0731-7085(90)80060-3.
- [86] « La chromatographie d'adsorption (HPLC) ». <https://www.lachimie.fr/analytique/chromatographie/HPLC/chromatographie-adsorption.php> (consulté le nov. 18, 2020).
- [87] « Santé, vers une empreinte des thés puerh ». http://www.puerh.fr/article/science_sante_vers_une_empreinte_des_thes_puerh.htm (consulté le avr. 19, 2020).
- [88] A. Lifschitz *et al.*, « Failure of ivermectin and eprinomectin to control *Amblyomma parvum* in goats: Characterization of acaricidal activity and drug pharmacokinetic disposition », *Vet. Parasitol.*, vol. 156, n° 3, p. 284-292, oct. 2008, doi: 10.1016/j.vetpar.2008.05.014.
- [89] J. Zulalian, S. J. Stout, A. R. daCunha, T. Garces, et P. Miller, « Absorption, Tissue Distribution, Metabolism, and Excretion of Moxidectin in Cattle », *J. Agric. Food Chem.*, vol. 42, n° 2, p. 381-387, févr. 1994, doi: 10.1021/jf00038a028.
- [90] CVMP et European Medicines Agency, « Reflection paper on the authorisation of veterinary medicinal products containing (potential) persistent, bioaccumulative and toxic (PBT) or very persistent and very bioaccumulative (vPvB) substances », mai 2017, p. 19.
- [91] J.-D. Puyt, H. Pouliquen, et Y. Mallem, « Pharmacocinétique. Polycopié d'enseignement. Oniris ». Service de reprographie Oniris, 2016.

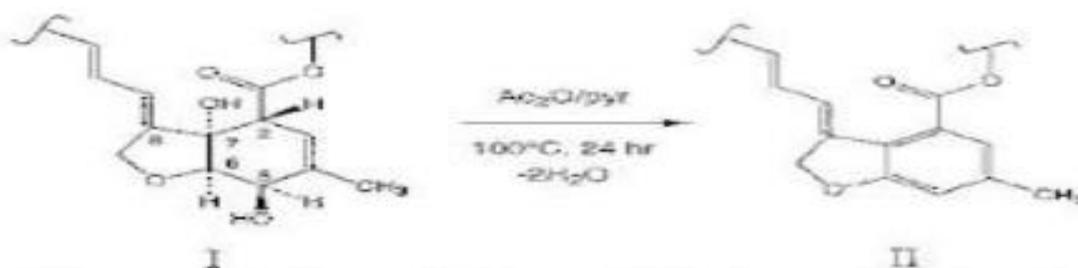
VII. Annexe 1 : dérivation

Les solutions de réactifs de la phase de dérivation sont préparées de la façon suivante :

- Solution NMIM : mélange du méthylimidazole dans de l'acétonitrile (1 + 1 ; v/v) en utilisant une seringue (Insert seringue Hamilton de 1 mL) dans un tube corex. On prélève 1 mL d'ACN puis 2 mL de méthylimidazole et 1 mL d'ACN. Le mélange est vortexé.
- Solution TFAA : mélange du TFAA dans de l'acétonitrile (1 + 2 ; v/v) en utilisant une seringue (Insert seringue Hamilton de 1 mL) dans un tube corex. On prélève 2 mL d'ACN puis 2 mL de TFAA et 2 mL d'ACN. Le mélange est vortexé.

Mécanisme de dérivatisation :

Le NMIM permet de catalyser la réaction du TFAA avec l'éprinomectine. La réaction consiste en une double acétylation au niveau des groupes hydroxyles du cycle benzofurane de l'éprinomectine. Par la suite, le NMIM, base nucléophile forte, provoque une double déshydratation conduisant à une délocalisation électronique sur le cycle benzofurane de l'éprinomectine. Cela aboutit à la formation du dérivé fluorescent de l'éprinomectine. Ce dérivé est stabilisé par l'acide acétique.



Obtention du dérivé fluorescent de l'éprinomectine par acétylation puis déshydratation du composé initial (d'après De Montigny et al [85]).

VIII. Annexe 2 : principaux paramètres pharmacocinétiques [91]

La pharmacocinétique est l'étude du devenir d'un médicament dans l'organisme. Son devenir est caractérisé par quatre phases : la résorption, la distribution, la métabolisation et l'élimination.

Un certain nombre de paramètres ont été développés pour caractériser la pharmacocinétique :

- T_{max} (en jours) et C_{max} (en ng/ml) : au cours de la résorption du principe actif, la concentration de ce dernier dans le plasma va augmenter puis atteindre un maximum qui correspond à la valeur de C_{max} atteinte au bout d'un temps T_{max} . Lorsque la valeur de C_{max} est atteinte, l'équilibre est réalisé entre les entrées dans le sang (résorption) et les sorties (distribution, métabolisation et élimination).

-AUC (aire sous la courbe en ng/ml/j) : il s'agit de l'aire comprise sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps. Elle reflète l'exposition de l'animal à la molécule.

-Biodisponibilité (en pourcentage) : elle correspond à la fraction de dose de principe actif qui atteint la circulation générale sous forme active et à la vitesse à laquelle elle l'atteint. La biodisponibilité absolue permet de comparer le taux et la vitesse de résorption d'un principe actif administré par une voie d'administration quelconque par rapport à la voie veineuse. La biodisponibilité relative permet quant à elle de comparer les résorptions par une même voie d'administration de spécialités pharmaceutiques différentes.

-La demi-vie d'élimination ou temps de demi-vie ($T_{1/2\lambda_z}$ en jours) : elle correspond au temps qu'il faut pour que la concentration du xénobiotique diminue d'une valeur plasmatique quelconque à la moitié de cette valeur après atteinte de l'équilibre de pseudo-distribution (équilibre entre la quantité de xénobiotique quittant la circulation générale pour le secteur périphérique et la quantité de xénobiotique arrivant dans la circulation sanguine depuis le secteur périphérique).

-TMR (temps moyen de résidence en jours) : il correspond au temps moyen probable pendant lequel chaque molécule de xénobiotique est susceptible de persister dans l'organisme.

-La clairance (en ml/min) : c'est le volume épuré de substance par unité de temps. Il s'agit d'un débit qui évalue la capacité d'un organisme à éliminer le xénobiotique.

PHARMACOCINETIQUE DE L'EPRINOMECTINE PAR VOIE SOUS-CUTANEE CHEZ LA CHEVRE EN LACTATION

RESUME

La gestion du parasitisme chez la chèvre représente un défi majeur. La baisse de production laitière, conséquence fréquente des infestations par les nématodes gastro-intestinaux, impacte l'économie de l'élevage. Les nombreuses résistances développées aux anthelminthiques actuels restreignent le choix de molécules disponibles *in fine* pour les chèvres. Pour ces raisons, un traitement raisonné et une voie d'administration adéquate semblent s'imposer. La voie sous-cutanée présente de nombreux avantages par rapport à la voie topique. Les chèvres sont en lactation une grande partie de l'année et nécessitent alors d'être traitées avec des molécules disposant d'un temps d'attente dans le lait le plus faible possible. C'est le cas de l'éprinomectine qui possède déjà une AMM par voie pour-on et un temps d'attente nul dans le lait pour ce mode d'administration. Nous avons souhaité, par ce travail, étudier la pharmacocinétique de l'éprinomectine par voie sous-cutanée à la dose de 0,2 mg/kg chez des chèvres en lactation. Les concentrations de cette lactone macrocyclique obtenues dans le plasma se sont révélées meilleures que par voie pour-on. L'exposition des chèvres est alors meilleure par cette voie. Par ailleurs, il existe des différences pharmacocinétiques entre les chèvres tarées et en lactation. Les dernières présentent une biodisponibilité ainsi que des concentrations plasmatiques maximales plus faibles.

MOTS CLES

Administration sous-cutanée, nématode, chèvre, lactation, éprinomectine, pharmacocinétique

JURY

Président : Monsieur le professeur Christian Laboisse, Professeur Emérite à la Faculté de Médecine de Nantes

Rapporteur : Monsieur le Professeur Christophe Chartier, Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de l'Alimentation Nantes Atlantique-Oniris

Assesseur : Monsieur le Maître de Conférence Antoine Rostang, Maître de Conférence à l'Ecole Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de l'Alimentation Nantes Atlantique-Oniris

Membres invités : Madame Anne Lespine, Directrice de recherche INTHERES, INRA/ENVT

ADRESSE DE L'AUTEUR

Florian KARL

3bis Chemin des Rossignols

17180 Périgny

Nom de l'imprimeur