

Approche pharmacotoxicologique de la thérapeutique antiparasitaire en élevage

M. ALVINERIE, P. GALTIER

*INRA, Laboratoire de Pharmacologie-Toxicologie, 180 Chemin de Tournefeuille,
BP3, 31931 Toulouse Cedex*

Les endectocides macrocycliques (ivermectine, doramectine, moxidectine) sont présentés à travers leurs propriétés pharmacocinétiques et métaboliques. L'utilisation de méthodologies analytiques très performantes permettent de déterminer pour ces composés, une demi-vie de 20 à 25 jours. L'ivermectine est faiblement métabolisée dans l'organisme animal et se retrouve principalement excrétée dans les fèces sous forme inchangée. Ce fait est discuté en terme de toxicologie environnementale. La biodisponibilité et le devenir des médicaments antiparasitaires peuvent être modifiés en situation d'infestation. Le parasitisme gastrointestinal peut altérer la biodisponibilité des médicaments administrés par voie orale. La perturbation du métabolisme hépatique caractérise la fasciolose, le foie étant considéré comme l'organe majeur des biotransformations médicamenteuses. La demi-vie des anthelminthiques les plus largement métabolisés peut varier selon les espèces animales et même parmi les ruminants.

Pharmacology and toxicology of antiparasitic drugs in animal breeding

M. ALVINERIE, P. GALTIER

*INRA, Laboratoire de Pharmacologie-Toxicologie, 180 Chemin de Tournefeuille,
BP3, 31931 Toulouse Cedex*

Macrocyclic endectocides (ivermectin, doramectin, moxidectin) are reviewed with particular emphasis on their pharmacokinetic properties and their metabolic pathways. The plasma half-life of these compounds is 20-25 days as measured by derivatized-fluorescence assay. Ivermectin is known to be poorly metabolized and mainly excreted as unchanged drug in feces of animals. This point is discussed in terms of environmental toxicology. Bioavailability, disposition kinetics and fate of antiparasitic drugs may be changed in the presence of parasitic infection. Gastrointestinal parasitism may affect availability of orally administered drugs while altered metabolism is likely to be a more severe consequence of liver fluke infection, since the liver is the major organ of drug metabolism. Half-life values of anthelmintic drugs that are extensively metabolized vary widely among ruminant species.

L'utilisation des médicaments antiparasitaires répond à un souci d'efficacité thérapeutique qui demeure conditionné par les propriétés pharmacologiques intrinsèques des molécules ou encore par la situation particulière des ruminants en élevage. Ce document illustre plus précisément le cas des nouveaux endectocides macrocycliques et la prise en compte de facteurs physiopathologiques ou pharmacologiques dans l'approche raisonnée de la posologie des antiparasitaires.

1. PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE DES ENDECTOCIDES

L'importance des pertes économiques en élevage dues aux infections parasitaires explique le développement de nouveaux médicaments dirigés contre les parasites internes et externes. A ce titre, l'arrivée de l'ivermectine sur le marché a ouvert la voie à une nouvelle classe d'antiparasitaires, les endectocides. Devenue médicament vétérinaire le plus vendu au niveau mondial, l'ivermectine est concurrencée depuis peu par deux nouvelles molécules de cette famille, la doramectine et la moxidectine.

1.1. PROPRIÉTÉS GÉNÉRALES

L'ivermectine est un produit de fermentation de *Streptomyces avermitilis*, constitué d'un mélange de 20 % de 22,23 dihydroavermectine B1b et de 80 % de 22,23 dihydroavermectine B1a (Campbell, 1993). La doramectine comme l'ivermectine est un dérivé semi-synthétique obtenu par culture de *S. avermitilis* (Goudi et al, 1993). La moxidectine est un dérivé semi synthétique de la nemoctin, issue de la culture de *Streptomyces cyanogriseus* (Asato et France, 1990). Ces trois composés présentent une structure commune de lactone macrocyclique qui leur confère un caractère lipophile très marqué à l'origine d'une diffusion importante dans les graisses et une grande rémanence dans l'organisme animal.

La dose préconisée pour ces trois médicaments est de 0.20 mg/kg par voie sous-cutanée. Cette posologie mérite d'être comparée à celle des antiparasitaires anciens : pipérazine, 120 mg/kg; thiabendazole, 50 mg/kg ; lévamisole 7 à 10 mg/kg. Cette comparaison souligne l'exceptionnelle efficacité de ces molécules dont le problème des résidus ne doit pas être négligé pour autant.

Les propriétés antiparasitaires de ces molécules se développent envers un grand nombre de nématodes et d'arthropodes, en tant que substances agonistes des récepteurs centraux à l'acide γ -aminobutyrique (GABA). La relative innocuité vis-à-vis des mammifères s'expliquerait par la protection assurée par la barrière hémato-méningée.

1.2. APPROCHE PHARMACOCINÉTIQUE ET MÉTABOLIQUE

1.2.1. Etudes pharmacocinétiques

L'appréciation des paramètres pharmacocinétiques trouve toute sa pertinence dans le cas des antiparasitaires dès lors que l'activité thérapeutique dépend à la fois des niveaux de concentration médicamenteuse et de la durée d'imprégnation du pharmacophore (principe parental ou métabolite actif) (Baggot et McKellar, 1994). De plus, l'analyse pharmacocinétique fournit des critères objectifs dans la comparaison des voies d'administration, l'établissement des posologies les plus adaptées et dans l'établissement des délais d'attente et des limites maximales de résidus.

Si dans le cas de l'ivermectine les données pharmacocinétiques sont nombreuses (Steell, 1993; Alvinerie et al, 1993.1), celles concernant la doramectine ou la moxidectine sont fragmentaires et limitées à des observations de courte durée, dont l'objectif n'était pas de mesurer la rémanence véritable de ces nouvelles molécules (Toutain, 1994 ; Allen-Miller et al, 1994). La caractéristique cinétique majeure de l'ivermectine est sa longue demi-vie variant de 3 à 5 jours selon l'espèce ou la voie d'administration considérée. La sensibilité récemment accrue des méthodologies analytiques (seuil de quantification porté à 0,1 ng/ml) a permis de démontrer l'existence d'une phase d'élimination supplémentaire s'exprimant par une demi-vie de 20,5 jours. La pharmacocinétique de la moxidectine a été évaluée chez la vache ayant reçu une dose thérapeutique et mise en observation pendant 120 jours. Cette étude révèle un comportement proche de celui de l'ivermectine avec, toutefois, une rémanence encore plus longue (25,6 jours au lieu de 17,6 jours de temps moyen de résidence) (Alvinerie et al, 1995). Dans de telles conditions analytiques, la détermination de très faibles concentrations (<1 ng/ml) pendant 2 à 3 mois pose le problème de leur signification en terme d'efficacité, voire de toxicité. Se rapportant à l'activité thérapeutique, on sait que les très basses concentrations plasmatiques observées après l'injection d'une microdose d'ivermectine (0,002 mg/kg) correspondent à une activité avérée contre le varron, ce qui justifie une telle pratique tout en garantissant le respect des limites maximales de résidus (Alvinerie et al, 1994).

1.2.2. Approche métabolique

La faible dégradation biologique de l'ivermectine est le trait essentiel des études de métabolisme entreprises chez diverses espèces animales. Ainsi, chez la vache, 50 à 60 % de la dose sont éliminés sous forme inchangée dans les fèces qui contiennent 9/10 de la dose administrée (Chiu et al, 1989). Malgré cela, deux voies de biotransformation ont été identifiées: la 24 hydroxylation très ubiquitaire et la 3-O-déméthylation plus spécifique du porc ou de la chèvre. La moxidectine est principalement hydroxylée sur les carbones 14 et 29, les métabolites correspondants représenteraient 50 à 60 % de l'élimination fécale (Zulalian et al, 1994). Aucune donnée n'est disponible pour le métabolisme de la doramectine.

Un aspect important du devenir des endectocides dans l'organisme animal concerne la distribution tissulaire et plus particulièrement la forte imprégnation de ces principes actifs dans les graisses, à l'origine de leur rémanence générale. Ainsi, la concentration lipidique de la moxidectine s'avère 10 fois supérieure à celle de l'ivermectine et sa demi-vie d'élimination dans ce tissu est de 14 jours contre 7 pour l'ivermectine (Azfal et al, 1994). Ces médicaments sont aussi éliminés par le lait ; dans le cas de l'ivermectine, les niveaux rencontrés sont voisins de ceux du plasma et l'élimination par le lait représente 3 à 4 % de la dose chez les femelles en lactation (Alvinerie et al, 1993.2). Ce particularisme lié au caractère lipophile des endectocides interdit leur usage chez les ruminants laitiers et dont le lait est destiné à la consommation humaine.

1.3. TOXICOLOGIE ET ÉCOTOXICOLOGIE

Compte tenu de l'écart important entre les doses thérapeutiques utilisées et les seuils de toxicité aiguë ou chro-

nique chez l'animal, les trois molécules endectocides ne paraissent pas présenter de *caractère toxique* potentiel, notamment tératogène ou embryotoxique. A titre d'exemple, la DL50 de l'ivermectine est de 50 mg/kg par voie orale chez le rat alors qu'une dose de 6 mg/kg n'engendre aucun effet délétère chez les bovins (Campbell, 1993). En revanche, il peut exister une susceptibilité particulière envers certains animaux, comme le démontre la toxicité spécifique de l'ivermectine envers le chien colley, alors que la moxidectine ou la doramectine seraient dépourvues de tout effet secondaire envers cette race canine.

L'effet des endectocides sur l'environnement résulte de l'élimination fécale importante de principe parental inchangé. Dans le cas de l'ivermectine, 70 % de la dose seront excrétés sous cette forme en une semaine, une telle élimination engendre des teneurs telluriques pouvant atteindre 16 µg/m² de pâture. La conséquence majeure se mesure sur la dégradabilité des rejets fécaux. Ainsi, la bouse habituellement dégradée en trois mois, se retrouve-t-elle inchangée 100 jours après un traitement classique par l'ivermectine, en raison des propriétés insecticides et nématocides exercées sur le biotope des fèces (Sommer et al, 1992). L'effet de la doramectine et de la moxidectine n'est pas publié à ce jour mais les firmes commercialisant ces produits revendiquent un respect de l'environnement. Même si ces molécules sont réputées plus intensément métabolisées par l'organisme animal, on est en droit de s'interroger sur l'impact écotoxicologique des métabolites fécaux les plus abondants. De fait, la mesure rigoureuse de l'effet des endectocides, également utilisés comme agents phytosanitaires, sur l'environnement nécessitera la mise en oeuvre d'une recherche toxicologique comparée de ces molécules envers les écosystèmes.

2 - PHARMACOCINÉTIQUE CLINIQUE DES MÉDICAMENTS ANTIPARASITAIRES

L'efficacité des médicaments vétérinaires et tout particulièrement des antiparasitaires est directement liée au métabolisme subi par ces molécules dans l'organisme animal. A la faveur des biotransformations hépatiques, voire digestives, le produit administré peut engendrer des métabolites réellement efficaces. Dans d'autres cas, seul le principe parental est doué d'activités et tout catabolisme doit être considéré comme une perte de potentiel thérapeutique. Dans ce contexte, une adaptation posologique est nécessaire afin de compenser l'effet de facteurs pathologiques mais aussi physiologiques ou pharmacologiques susceptibles d'interférer avec le devenir de ces médicaments et donc de perturber leur efficacité ou leur innocuité en augmentant alors les risques pour l'animal ou le consommateur.

2.1. INCIDENCE DU PARASITISME SUR LE DEVENIR MÉDICAMENTEUX

Les principaux résultats acquis dans ce domaine sont issus de la mesure des activités enzymatiques dans les tissus lésés ou encore de la détermination des paramètres pharmacocinétiques de médicaments administrés chez l'animal en cours de parasitisme par comparaison à ceux obtenus chez les mêmes sujets avant l'infestation.

2.1.1. Cas de la fasciolose

Les études entreprises sur des tissus hépatiques de ruminants naturellement ou expérimentalement infestés par la grande douve, démontrent la diminution sensible de la capacité d'oxydoréduction du foie. Il s'agit en particulier du système à cytochrome P450 et des activités enzymatiques qui en dépendent comme les déalkylations, hydroxylations ou S-oxydations. Ces activités sont déterminées vis-à-vis de substrats biochimiques classiques mais aussi de médicaments utilisés en médecine vétérinaire tels que les macrolides, la chlorpromazine ou la bromhexine (Galtier et al, 1993). Dans le domaine des antiparasitaires, on enregistre une moindre réduction du nitroxylin ou une conjugaison limitée de l'oxyclozanide à l'acide glucuronique (Facino et al, 1985). D'autre part, une monoinfestation du mouton par 150 metacercaries de *Fasciola hepatica* entraîne une baisse significative de sulfonation de l'albendazole (Galtier et al, 1991) et de réduction microsomale du mébendazole (Galtier et al, 1994).

L'incidence comparée de mono et polyinfestations par *F. hepatica* a été entreprise chez le rat recevant une à trois charges unitaires successives de 20 metacercaries (Biro Sauveur et al, 1994; 1995). Au niveau hépatique, on enregistre une diminution classique des activités de déméthylation ou d'hydroxylation chez les sujets monoinfestés alors que certaines de ces activités sont augmentées chez les rats triinfestés. Concernant les enzymes de conjugaison, les glutathion S-transférases et sulfaméthazine N-acétyltransférase sont diminuées quelque soit le type d'infestation. Au niveau rénal, un effet compensatoire entraîne l'augmentation du cytochrome P450 total et de certaines activités de déméthylation ou de conjugaison au glutathion chez les rats infestés. L'étude de la métabolisation *in vitro* des hormones stéroïdes par les microsomes hépatiques révèle une baisse significative du catabolisme de la progestérone ou de la testostérone chez les animaux monoinfestés (2α- et 16α hydroxylations notamment). Par contre, ces activités sont augmentées chez les rats triinfestés. En raison de l'altération du catabolisme hépatique de ces hormones stéroïdes, cette pathologie parasitaire pourrait avoir des conséquences sur l'implication physiologique de ces dérivés endogènes dans la reproduction et expliquer l'infertilité constatée en élevage de bovins parasités.

Dans le domaine pharmacocinétique, les principales études ont été effectuées chez le mouton infesté par 100 à 200 metacercaries de *F. hepatica*. Certains médicaments faiblement métabolisés comme le thiabendazole ne subissent pas de modification particulière de leur devenir (Galtier et al, 1994). En revanche, la pharmacocinétique d'autres principes thérapeutiques est gravement perturbée durant la phase d'envahissement du parenchyme par les jeunes douves ; c'est le cas de l'albendazole et de l'oxfendazole (Galtier et al, 1991). Dans ces deux cas, la déplétion du cytochrome P450 microsomal hépatique serait responsable du désordre cinétique observé. Le stade plus tardif de l'infestation au cours duquel les parasites adultes sont installés dans les canaux biliaires peut aussi entraîner un dysfonctionnement dans l'élimination de certains xénobiotiques. Il en va ainsi du mébendazole dont la réduction et la conjugaison seraient réduites en semaine 19 (Galtier et al, 1994).

2.1.2 Strongylose et pharmacocinétique des médicaments antiparasitaires

Afin de généraliser ce problème, il convient de rappeler l'incidence d'autres infestations parasitaires sur le devenir médicamenteux. Ainsi, des parasites à tropisme sanguin (*Plasmodium*, *Trypanosoma*) ou hépatique (*Schistosoma*) sont susceptibles d'entraîner une réduction notable du cytochrome P450 et des oxydations hépatiques chez les rongeurs. Concernant les parasites gastro-intestinaux, le febantel voit son absorption et sa biodisponibilité réduites chez l'agneau infesté par *Ostertagia circumcincta* ou *Trichostrongylus colubriformis*. Il existe alors une moindre transformation vers les métabolites thérapeutiquement actifs que sont le fenbendazole et l'oxfendazole (Debackere et al, 1993). Une conclusion similaire avait été énoncée dans le cas du fenbendazole administré à des moutons infestés par *O. circumcincta* (Marriner et al, 1984).

2.2. INCIDENCE D'AUTRES FACTEURS

Des facteurs d'origine physiologiques ou pharmacologiques peuvent aussi moduler l'activité et le devenir des médicaments. Ainsi, les caractéristiques pharmacotoxicologiques des antiparasitaires sont soumis à la *variabilité interspécifique animale*. Si de nombreuses divergences pharmacocinétiques existent entre monogastriques et ruminants, le devenir d'une même substance peut aussi différer parmi les ruminants et en particulier entre ovins et caprins, pourtant souvent associés en terme de posologie. Par exemple, le lévamisole administré par voie orale, sous cutanée ou intramusculaire est caractérisée par une demi-vie deux fois plus courte chez la chèvre que chez la brebis du même âge (Galtier et al, 1981). Des études plus récentes font état de différences similaires, en défaveur de la chèvre, quant à la demi-vie ou la biodisponibilité de l'oxfendazole (Bogan et al, 1987), de l'albendazole ou du closantel (Hennessy et al, 1993a ; 1993b).

Un autre facteur conditionnant le devenir et l'activité des antiparasitaires est leur capacité d'*induction enzymatique*. Ainsi, de nombreux médicaments contenant un noyau imidazole augmentent la capacité de biotransformation hépatique mesurée *in vivo* ou en culture primaire d'hépatocytes. C'est le cas du lévamisole reconnu pour stimuler l'activité phosphatase alcaline et le cytochrome P450 d'hépatocytes de rat (Elgelman et Richardson, 1984).

Parmi les benzimidazoles, l'administration répétée d'albendazole chez le rat augmente progressivement l'aire sous la courbe de son métabolite sulfone. Un effet similaire attribuable à une interaction métabolique a été retrouvé chez les humains traités quotidiennement pour échinococose ou chez des ruminants recevant l'albendazole en trois ou six doses successives. Le même médicament administré par relargage lent intraruminal entraîne d'ailleurs une diminution du sulfoxyde plasmatique au profit de la sulfone (Delatour et al, 1990). L'induction enzymatique sous-jacente à ces diverses observations a été mise en évidence chez le rat (El Amri et al, 1988). En ce qui concerne l'oxfendazole, une étude entreprise chez le lapin recevant diverses doses orales quotidiennes répétées (Gleizes et al, 1991) démontre l'augmentation significative du cytochrome P450 total hépatique et spécifiquement de son isoenzyme P4501A2 par stabilisation de la protéine. Réalisée en culture primaire d'hépatocytes, la comparaison des propriétés

inductrices de l'oxfendazole (sulfoxyde) et du fenbendazole (sulfure correspondant) montre le pouvoir inducteur modéré du fenbendazole. Cette conclusion de la plus forte activité des sulfoxydes par rapport aux dérivés parentaux non oxydés (fenbendazole ou albendazole) prouve que les métabolites sont bien les substrats effectifs du cytochrome P450. L'étude des propriétés du thiabendazole a été également entreprise sur hépatocytes ; elle démontre l'induction transcriptionnelle du cytochrome P4501A1 qui est une forme associée à la bioactivation de promutagènes (Aix et al., 1994). La présence résiduelle de cet antifongique et antiparasitaire dans l'alimentation humaine pourrait donc se révéler délétère pour le consommateur.

CONCLUSION

Les données accumulées à propos des antiparasitaires macrocycliques ou benzimidazoles posent le problème de leur utilisation contrôlée et optimale en élevage. Douées d'une activité thérapeutique avérée, ces substances ne sont pas sans danger pour l'animal mais, aussi pour l'homme ou son environnement. La connaissance accrue de leurs propriétés pharmacologiques et toxicologiques définies dans le contexte de l'élevage doit permettre de rationaliser leur usage afin de garantir leur efficacité antiparasitaire tout en réduisant leur impact délétère à l'égard du consommateur des produits alimentaires d'origine animale.

RÉFÉRENCES

- AIX L., REY-GROBELLET X., LARRIEU G., LESCA P., GALTIER P., 1994. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 202, 1483-1489
- ALLEN-MILLER J., DELBERT D., SCHOLL J., 1994. *Vet. Parasitol.*, 53, 133-143
- ALVINERIE M., SUTRA J.F., BADRI M., FERNANDEZ A., LANUSSE C., GALTIER P., 1995. *Vet. Parasitol.* (soumis à publication)
- ALVINERIE M., SUTRA J.F., GALTIER P., 1993.1. *Rev. Med. Vet.*, 24, 417-421
- ALVINERIE M., SUTRA J.F., GALTIER P., TOUTAIN P.L., 1993.2. *Rec. Med. Vet.*, 169, 259-261
- ALVINERIE M., SUTRA J.F., GALTIER P., TOUTAIN P.L., 1994. *Rec. Mec. Vet.*, 145, 761-764
- ASATO G., FRANCE D.J., 1990. *American Cyanamid Co. Princeton, NJ; US. Pat.*, 4916, 154
- AZFAL J., STOUT S.J., DACUNHA A.R., MILLER P., 1994. *J. Agric. Food. Chem.*, 42, 1767-1713
- BAGGOT J.D., McKELLAR Q.A., 1994. *J. Vet. Pharmacol. Therap.*, 17, 409-419
- BIRO-SAUVEUR B., EECKHOUTTE C., BAEZA E., BOULARD C., GALTIER P. *Int. J. Parasitol.* (in press)
- BIRO-SAUVEUR B., EECKHOUTTE C., SUTRA J.F., CALLÉJA C., ALVINERIE M., GALTIER P., 1994. *J. Ster. Biochem. Molec. Biol.*, 51, 209-217
- BOGAN J., BENOIT E., DELATOUR P., 1987. *J. Vet. Pharmacol. Therap.*, 10, 305-309.
- CAMPBELL W.C., 1993. *Med. Res. Rev.*, 13, 61-79
- CHIU S.H.L., GREEN M.L., BAYLISS F.P., ELINE D., ROSEGEAY A., MERIWETHER H., JACOB T.A., 1990. *J. Agri. Food. Chem.*, 38, 2072-2078
- DEBACKERE M., LANDUYT J., VERCRUYSSSE J., McKELLAR Q., 1993. *J. Vet. Pharmacol. Therap.*, 16, 261-274
- DELATOUR P., BENOIT E., LECHENET J., BESSE S., 1990. *Rev. Vet. Sci.*, 48, 271-275
- EL AMRI H.S., FARGETTON X., BENOIT E., TOTIS M., BATT A.M., 1988. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 92, 141-149
- ELGELMANN G.L., RICHARDSON A.G., 1986. *Biochem. Pharmacol.*, 35, 1547-1554
- FACINO R.M., CARINI M., GENCHI C., 1985. *Toxicol. Lett.*, 26, 65-71
- GALTIER P., ALVINERIE M., PLUSQUELLEC Y., TUFENKJI A.E., HOUIN G., 1991. *Xenobiotica*, 21, 917-924
- GALTIER P., COULET M., SUTRA J.F., BIRO-SAUVEUR B., ALVINERIE M., 1994. *Exper. Parasitol.*, 79, 166-176
- GALTIER P., ESCOULA L., CAMGUILHEM R., ALVINERIE M., 1981. *Ann. Rech. Vétér.*, 12, 109-115
- GALTIER P., KADDOURI M., EECKHOUTTE C., 1993. *J. Vet. Pharmacol. Therap.*, 16, 106-109
- GLEIZES C., EECKHOUTTE C., PINEAU T., ALVINERIE M., GALTIER P., 1991. *Biochem. Pharmacol.*, 41, 1813-1820
- GOUDIE A.C., EVANS N.A., GRATION K.A.F., BISHOP B.F., GIBSON S.P., HOLDOM K.S., KAYE B., WICKS S.R., LEWIS D., WEATHERLEY A.J., BRUCE C.I., HERBERT A., SEYMOUR D.J., 1993. *Vet. Parasitol.*, 49, 5-15
- HENNESSY D.R., SANGSTER N.C., STEEL J.W., COLLINS G.H., 1993a. *Int. J. Parasitol.*, 23, 321-325
- HENNESSY D.R., SANGSTER N.C., STEEL J.W., COLLINS G.H., 1993b. *J. Vet. Pharmacol. Therap.*, 16, 254-260
- MARRINER S.E., EVANS E.S., BOGAN J.A., 1984. *Vet. Parasitol.*, 17, 239-249
- SOMMER C., STEFFANSEN B., NIELSEN B.O., GRONVOLD J., 1992. *Bulletin of Entomological Research*, 82, 257-264
- STEEL J.W., 1993. *Vet. Parasitol.*, 48, 45-57
- TOUTAIN P.L., 1994. XVIII congrès mondial de Binatrie, Bologne, 28-29 septembre 1994
- ZULALIAN J., STOUT S.S., DACUNHA A., GARCES T., MILLER P., 1994. *J. Agric. Food. Chem.*, 42, 381-387

