VETAGRO SUP
CAMPUS VETERINAIRE DE LYON

Année 2013 - Thèse n°

EFFETS ENVIRONNEMENTAUX DES ANTIPARASITAIRES ENDECTOCIDES DANS LE CADRE DES PARCS NATIONAUX ET DU PASTORALISME, EXEMPLE DE L'IVERMECTINE

THESE

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I
(Médecine - Pharmacie)
et soutenue publiquement le 19/12/2013
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

Jade BRUXAUX
Née le 28/05/1988
à Toulon (83)

Liste des enseignants de VetAgro Sup - Campus Vétérinaire

Civilité	Nom	Prénom	Unités pédagogiques	Grade
M.	ALOGNINOUWA	Théodore	Unité pédagogique Pathologie du bétail	Professeur
M.	ALVES DE OLIVEIRA	Laurent	Unité pédagogique Gestion des élevages	Maître de conférences
Mme	ARCANGIOLI	Marie-Anne	Unité pédagogique Pathologie du bétail	Maître de conférences
M.	ARTOIS	Marc	Unité pédagogique Santé Publique et Vétérinaire	Professeur
M.	BARTHELEMY	Anthony	Unité pédagogique Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Maître de conférences Contractuel
Mme	BECKER	Claire	Unité pédagogique Pathologie du bétail	Maître de conférences
M.	BELLI	Patrick	Unité pédagogique Pathologie morphologique et clinique des animaux de compagnie	Maître de conférences Contractuel
Mme	BELLUCO	Sara	Unité pédagogique Pathologie morphologique et clinique des animaux de compagnie	Maître de conférences
Mme	BENAMOU-SMITH	Agnès	Unité pédagogique Equine	Maître de conférences
M.	BENOIT	Etienne	Unité pédagogique Biologie fonctionnelle	Professeur
M.	BERNY	Philippe	Unité pédagogique Biologie fonctionnelle	Professeur
Mme	BONNET-GARIN	Jeanne-Marie	Unité pédagogique Biologie fonctionnelle	Professeur
Mme	BOULOCHER	Caroline	Unité pédagogique Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Maître de conférences
M.	BOURDOISEAU	Gilles	Unité pédagogique Santé Publique et Vétérinaire	Professeur
M.	BOURGOIN	Gilles	Unité pédagogique Santé Publique et Vétérinaire	Maître de conférences
M.	BRUYERE	Pierre	Unité pédagogique Biotechnologies et pathologie de la reproduction	Maître de conférences Contractuel
M.	BUFF	Samuel	Unité pédagogique Biotechnologies et pathologie de la reproduction	Maître de conférences
M.	BURONFOSSE	Thierry	Unité pédagogique Biologie fonctionnelle	Maître de conférences
M.	CACHON	Thibaut	Unité pédagogique Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Maître de conférences Contractuel
M.	CADORE	Jean-Luc	Unité pédagogique Pathologie médicale des animaux de compagnie	Professeur
Mme	CALLAIT-CARDINAL	Marie-Pierre	Unité pédagogique Santé Publique et Vétérinaire	Maître de conférences
M.	CAROZZO	Claude	Unité pédagogique Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Maître de conférences
M.	CHABANNE	Luc	Unité pédagogique Pathologie médicale des animaux de compagnie	Professeur
Mme	CHALVET-MONFRAY	Karine	Unité pédagogique Biologie fonctionnelle	Maître de conférences
M.	COMMUN	Loïc	Unité pédagogique Gestion des élevages	Maître de conférences
Mme	DE BOYER DES ROCHES	Alice	Unité pédagogique Gestion des élevages	Maître de conférences Stagiaire
Mme	DELIGNETTE-MULLER	Marie-Laure	Unité pédagogique Biologie fonctionnelle	Professeur
M.	DEMONT	Pierre	Unité pédagogique Santé Publique et Vétérinaire	Professeur
Mme	DESJARDINS PESSON	Isabelle	Unité pédagogique Equine	Maître de conférences Contractuel
Mme	DJELOUADJI	Zorée	Unité pédagogique Santé Publique et Vétérinaire	Maître de conférences
Mme	ESCRIOU	Catherine	Unité pédagogique Pathologie médicale des animaux de compagnie	Maître de conférences
M.	FAU	Didier	Unité pédagogique Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Professeur
Mme	FOURNEL	Corinne	Unité pédagogique Pathologie morphologique et clinique des animaux de compagnie	Professeur
M.	FRANCK	Michel	Unité pédagogique Gestion des élevages	Professeur
M.	FREYBURGER	Ludovic	Unité pédagogique Santé Publique et Vétérinaire	Maître de conférences
M.	FRIKHA	Mohamed-	Unité pédagogique Pathologie du bétail	Maître de conférences
Mme	GILOT-FROMONT	Emmanuelle	Unité pédagogique Biologie fonctionnelle	Professeur

Civilité	Nom	Prénom	Unités pédagogiques	Grade
M.	GONTHIER	Alain	Unité pédagogique Santé Publique et Vétérinaire	Maître de conférences
Mme	GRAIN	Françoise	Unité pédagogique Gestion des élevages	Professeur
M.	GRANCHER	Denis	Unité pédagogique Gestion des élevages	Maître de conférences
Mme	GREZEL	Delphine	Unité pédagogique Santé Publique et Vétérinaire	Maître de conférences
M.	GUERIN	Pierre	Unité pédagogique Biotechnologies et pathologie de la reproduction	Professeur
Mme	GUERIN-FAUBLEE	Véronique	Unité pédagogique Santé Publique et Vétérinaire	Maître de conférences
Mme	HUGONNARD	Marine	Unité pédagogique Pathologie médicale des animaux de compagnie	Maître de conférences
M.	JUNOT	Stéphane	Unité pédagogique Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Maître de conférences
M.	KECK	Gérard	Unité pédagogique Biologie fonctionnelle	Professeur
M.	KODJO	Angeli	Unité pédagogique Santé Publique et Vétérinaire	Professeur
Mme	LAABERKI	Maria Halima	Unité pédagogique Santé Publique et Vétérinaire	Maître de conférences Stagiaire
M.	LACHERETZ	Antoine	Unité pédagogique Santé Publique et Vétérinaire	Professeur
Mme	LAMBERT	Véronique	Unité pédagogique Gestion des élevages	Maître de conférences
Mme	LE GRAND	Dominique	Unité pédagogique Pathologie du bétail	Maître de conférences
Mme	LEBLOND	Agnès	Unité pédagogique Santé Publique et Vétérinaire	Professeur
Mme	LEFRANC-POHL	Anne-Cécile	Unité pédagogique Equine	Maître de conférences
M.	LEPAGE	Olivier	Unité pédagogique Equine	Professeur
Mme	LOUZIER	Vanessa	Unité pédagogique Biologie fonctionnelle	Maître de conférences
M.	MARCHAL	Thierry	Unité pédagogique Pathologie morphologique et clinique des animaux de compagnie	Professeur
Mme	MIALET	Sylvie	Unité pédagogique Santé Publique et Vétérinaire	Inspecteur en santé publique vétérinaire (ISPV)
Mme	MICHAUD	Audrey	Unité pédagogique Gestion des élevages	Maître de conférences Stagiaire
M.	MOUNIER	Luc	Unité pédagogique Gestion des élevages	Maître de conférences
M.	PEPIN	Michel	Unité pédagogique Santé Publique et Vétérinaire	Professeur
M.	PIN	Didier	Unité pédagogique Pathologie morphologique et clinique des animaux de compagnie	Maître de conférences
Mme	PONCE	Frédérique	Unité pédagogique Pathologie médicale des animaux de compagnie	Maître de conférences
Mme	PORTIER	Karine	Unité pédagogique Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Maître de conférences
Mme	POUZOT-NEVORET	Céline	Unité pédagogique Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Maître de conférences Stagiaire
Mme	PROUILLAC	Caroline	Unité pédagogique Biologie fonctionnelle	Maître de conférences
Mme	REMY	Denise	Unité pédagogique Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Professeur
M.	ROGER	Thierry	Unité pédagogique Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Professeur
M.	SABATIER	Philippe	Unité pédagogique Biologie fonctionnelle	Professeur
M.	SAWAYA	Serge	Unité pédagogique Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Maître de conférences
Mme	SEGARD	Emilie	Unité pédagogique Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Maître de conférences Contractuel
Mme	SERGENTET	Delphine	Unité pédagogique Santé Publique et Vétérinaire	Maître de conférences
Mme	SONET	Juliette	Unité pédagogique Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Maître de conférences Contractuel
M.	THIEBAULT	Jean-Jacques	Unité pédagogique Biologie fonctionnelle	Maître de conférences
M.	VIGUIER	Eric	Unité pédagogique Anatomie Chirurgie (ACSAI)	Professeur
Mme	VIRIEUX-WATRELOT	Dorothée	Unité pédagogique Pathologie morphologique et clinique des animaux de compagnie	Maître de conférences Contractuel
M.	ZENNER	Lionel	Unité pédagogique Santé Publique et Vétérinaire	Professeur

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Guy ANNAT,
De la Faculté de Médecine de Lyon,
Pour nous avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse,
Qu'il reçoive ici l'expression de notre gratitude et de nos hommages respectueux.

-

A Monsieur le Professeur Gérard KECK,
Du Campus Vétérinaire de VetAgro Sup,
Qui nous a fait l'honneur d'encadrer ce travail,
Qu'il trouve ici l'assurance de notre plus profonde reconnaissance.

-

A Madame le Professeur Marie-Pierre CALLAIT-CARDINAL,
Du Campus Vétérinaire de VetAgro Sup,
Qui nous a fait l'honneur de faire partie de notre jury de thèse,
Pour avoir accepté de juger ce travail,
Qu'elle trouve ici l'expression de nos remerciements les plus sincères.

Pour leur implication dans ce travail, je tiens à remercier particulièrement :

Dr Jacques CABARET, *vétérinaire et chercheur à l'INRA*,

Julie CARLIER, *du PNR du Queyras*,

Jean-Marie DAVOINE, *de la fédération des alpages de l'Isère*,

Muriel DELLA-VEDOVA, *du PN des Ecrins*,

Christine DODELIN, *du PNR du Morvan*,

Guy-Noël GROSSET, *du PN de la Vanoise*,

Dr Jean-Pierre LUMARET, *chercheur au CEFE*,

Sylvaine MURAZ, *du PNR de Chartreuse*,

Dr Jean-Marc PETIOT, *vétérinaire et président du conseil régional de l'Ordre en Rhône-Alpes*,

Dr Jean-Jacques PRAVIEUX, *responsable technique dans l'industrie du médicament vétérinaire*,

Dr Emilie SALESSE, *vétérinaire membre du GIE Zone Verte*,

Audrey TAPIERO, *du conservatoire d'espaces naturels de Franche-Comté*,

Anne VADON, *du PNR de Camargue*.

A mes parents,

A ma grand-mère, en espérant qu'elle aurait été fière de moi,

A ma sœur et ma cousine,

A ma famille proche ou plus éloignée,

A Nicolas,

A mes amis,

Pour votre aide, votre soutien de chaque instant, même dans un parcours atypique…

MERCI.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION **17**

1ère partie : Analyse bibliographique de l'impact environnemental de l'ivermectine **19**

I. L'ivermectine : un antiparasitaire persistant, à large spectre, efficace à faibles doses… **21**

A. Sa découverte 21

B. Ses propriétés 24

1. Ses propriétés physico-chimiques 24

2. Sa pharmacocinétique 25

C. Son mode d'action 32

D. Son spectre d'activité 33

E. Des résistances apparues progressivement 37

II. L'ivermectine : un antiparasitaire toxique mais… **38**

A. Sa toxicité pour l'animal 38

B. Sa toxicité pour l'homme 39

C. Sa toxicité pour l'environnement 40

1. Des études préalables à l'autorisation de mise sur le marché : une obligation légale. 41

2. Les études d'impact environnemental demandées pour l'AMM de l'ivermectine 44

3. L'impact sur la faune dépendant des bouses de vache 46

4. L'impact sur le milieu aquatique 58

5. L'impact sur l'environnement sur le long terme 61

2ème partie : Illustration de l'intérêt des acteurs pour la problématique de l'impact environnemental de l'ivermectine **67**

I. Description de la démarche des entretiens **69**

II. Parcs nationaux **70**

A. Guy-Noël GROSSET 70

B. Muriel DELLA-VEDOVA 71

III. Parcs naturels régionaux **73**

A. Sylvaine MURAZ 73

B. Christine DODELIN 74

C. Anne VADON 76

D. Julie CARLIER 77

IV. Alpages **79**
A. Jean-Marie DAVOINE 79
V. Vétérinaires **80**
A. Dr Emilie SALESSE 80
B. Dr Jean-Marc PETIOT 82
VI. Chercheurs **82**
A. Dr Jean-Pierre LUMARET 82
B. Dr Jacques CABARET 84
VII. Laboratoire **84**
A. Dr Jean-Jacques PRAVIEUX 84
3ème partie : Recommandations concernant l'utilisation de l'ivermectine dans les zones protégées **89**
I. Optimiser l'utilisation de l'ivermectine pour réduire son impact sur l'environnement **91**
A. L'intégrer à une gestion globale de la lutte contre les parasites 91
B. Traiter les bons animaux au bon moment 94
C. Diminuer l'impact sur l'environnement 98
II. Remplacer l'ivermectine **102**
A. Par une autre lactone macrocyclique telle que la moxidectine 102
B. Par une association d'antiparasitaires internes et externes 104
C. Par des produits non-conventionnels 106
CONCLUSION **109**
Bibliographie **111**

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figures

Figure 1 : Structure et dénomination des avermectines selon les groupements présents en R^1, R^2 et la liaison X-Y (Li *et al*, 2008). 22
Figure 2 : L'ivermectine : mélange d'au moins 80% de 22,23-dihydro-avermectine B_{1a} et d'au plus 20% de 22,23-dihydro-avermectine B_{1b} (Antonic *et al*, 2011)..... 23
Figure 3 : Radioactivité plasmatique totale en équivalent de partie par milliard (ppb), après traitement à 0,3mg/kg par voie orale (per os : PO) chez les bovins et les ovins, et par voie sous-cutanée (SC) chez les bovins (d'après Chiu *et al*, 1990)..... 26
Figure 4 : Quelques propriétés pharmacocinétiques de l'ivermectine. D'après Gonzalez Canga *et al*, 2009 31
Figure 5 : Mode d'action de l'ivermectine au niveau des synapses des nématodes. D'après Õmura, 2008. 32
Figure 6 : Schématisation de la dégradation progressive d'une bouse de vache en pâturage. D'après Christophe, 2004. 47
Figure 7 : Concentration moyenne en ivermectine dans les bouses de 3 groupes de vaches traitées en transcutané (0,5mg/kg), en injectable (0,2mg/kg) et grâce au bolus à libération prolongée (1,72g libérés à 12,7mg/j). D'après Herd *et al*, 1996. 48
Figure 8 : Schématisation des trois points de contrôle du parasitisme gastro-intestinal (d'après Hoste et Torres-Acosta, 2011). Flèches pleines : cible des actions, flèches pointillées : conséquences possibles sur le cycle parasitaire. 91
Figure 9 : Périodes de traitement antiparasitaire dans des élevages bovins en Angleterre, et périodes d'activité de quatre espèces de Diptères coprophages (d'après Boxall *et al*, 2007)... 99
Figure 10 : Systèmes de production, contraintes climatiques, risques parasitaires et risques écotoxiques des traitements dans le Queyras et en Camargue (Cornille, 2010). 101
Figure 11 : Comparaison de la structure de l'ivermectine B1a (à gauche) et de la moxidectine (à droite) : perte de deux oses (en gris clair) et ajout de deux groupements : méthoxyme en C_{23}, oléfinique en C_{25} (en gris foncé) (d'après Wikimedia Commons, 2013a et b) 102

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Tableaux

Tableau 1 : Paramètres pharmacocinétiques de l'ivermectine chez les bovins et les ovins, par voies intra-veineuse, sous-cutanée, orale et transcutanée (d'après Hennessy et Alvinerie, 2002 et Gonzalez Canga *et al*, 2009) 25
Tableau 2 : Valeurs de référence à utiliser pour le calcul de la PEC_{soil} pour l'élevage intensif (Agence européenne du médicament, 2007) 42
Tableau 3 : Valeurs de référence à utiliser pour le calcul de la PEC_{soil} pour les animaux au pâturage (Agence européenne du médicament, 2007) 43
Tableau 4 : Doses toxiques et sans effet de l'ivermectine obtenues en laboratoire sur différentes espèces de Coléoptères et Diptères (d'après Lumaret *et al*, 2012) 49
Tableau 5 : Toxicité de l'ivermectine observée sur différentes espèces de Coléoptères (d'après Lumaret *et al*, 2012 et Steel et Wardhaugh, 2002) 51
Tableau 6 : Toxicité de l'ivermectine observée sur différentes espèces de Diptères (d'après Lumaret *et al*, 2012 et Steel et Wardhaugh, 2002) 53
Tableau 7: Doses toxiques et sans effet de l'ivermectine obtenues en laboratoire pour plusieurs espèces de vers de terre (d'après Lumaret *et al*, 2012) 54
Tableau 8 : Doses toxiques et sans effet de l'ivermectine observées en laboratoire sur plusieurs espèces d'invertébrés du sol (d'après Lumaret *et al*, 2012) 55
Tableau 9 : Doses toxiques et sans effet de l'ivermectine obtenues en laboratoire pour différentes espèces d'organismes aquatiques (d'après Lumaret *et al*, 2012) 59
Tableau 10 : Périodes d'activité (en gris clair) et de reproduction (en gris foncé) de 41 espèces coprophages présentes dans le Pas-de-Calais (Lumaret, 2010). 100
Tableau 11 : Synthèse des molécules disponibles sur le marché ayant une action sur les nématodes des ruminants (Agence Nationale du Médicament Vétérinaire, 2013). 104
Tableau 12 : Synthèse des molécules disponibles sur le marché ayant une action sur les gales, poux et varrons des ruminants (Agence Nationale du Médicament Vétérinaire, 2013). 106

TABLE DES ABBRÉVIATIONS

AMM : Autorisation de mise sur le marché.

AUC : Aire sous la courbe de cinétique plasmatique.

C_{max} : Concentration plasmatique maximale.

DJA : Dose journalière autorisée

DL_{50} : Dose létale pour 50% des individus testés.

DSE : Dose sans effet.

ELISA : *Enzyme-linked immunosorbent assay*, « dosage d'immuno-adsorption par enzyme liée », c'est-à-dire sur support solide.

GMQ : Gain de masse moyen quotidien.

HDL : High-Density Lipoprotein, protéines de haut poids moléculaire.

IM : Intramusculaire.

LDL : Low-Density Lipoprotein, protéines de bas poids moléculaire.

LMR : Limite maximale de résidus.

NOEL : No-Effect Level, dose sans effet.

PEC : Predictable environmental concentration : concentration prévisible dans l'environnement.

PNEC : Predicted non-effect concentration : concentration sans effet prédite.

PO : Per-os, par voie orale.

SC : Sous-cutané.

$T_{1/2}$: Temps de ½ vie, temps au bout duquel la moitié du principe actif a été éliminée.

TC : Transcutané.

T_{max} : Temps au bout duquel est atteinte la concentration plasmatique maximale.

UGB : Unités gros bovins : nombre d'animaux équivalents à un gros bovin.

VLDL : Very Low-Density Lipoprotein, protéines de très bas poids moléculaire.

INTRODUCTION

En 2012, le marché du médicament vétérinaire était estimé en France à environ 1368 millions d'euros (AIEMV, 2013), en progression de 4,13% par rapport à l'année précédente. Au sein de ce marché, les médicaments antiparasitaires ont une place prépondérante. Parmi ceux-ci se distingue une catégorie particulière, les endectocides, ensembles de molécules agissant à la fois sur les parasites internes (« end- ») et les parasites externes (« -ecto- »), qui représente 6,65% de part de marché. Ces molécules sont utilisées en France chez les animaux de rente (bovins et ovins, exceptionnellement caprins hors cadre de l'autorisation de mise sur le marché) et chez les chevaux.

La première molécule endectocide mise sur le marché en 1981, l'ivermectine, a rencontré un succès majeur. Son spectre d'action large et sa forte rémanence en faisaient un outil d'utilisation aisée pour les éleveurs. En revanche, sa persistance sous forme inchangée dans les bouses après le traitement a rapidement suscité des inquiétudes concernant la faune non-cible dépendant de ce milieu (insectes coprophages notamment) et la durée de dégradation de ces bouses, possiblement rallongée. De nombreuses études ont été menées, en laboratoire et sur le terrain, pour évaluer cet impact, qui pourrait être d'autant plus dommageable dans des zones à forte valeur patrimoniale, telles que les parcs nationaux.

Si en 2010, ceux-ci couvrent un peu plus de 5 millions d'hectares (Lefebvre et Moncorps, 2010), plus de 20% du territoire métropolitain sont protégés de façon plus ou moins stricte, dans le cadre de parcs naturels régionaux, réserves naturelles, zones Natura 2000… permettant à plus de 17 millions d'hectares de surface terrestre et plus de 4 millions d'hectares de surface marine de bénéficier d'une protection environnementale. Dans ces zones, des réglementations parfois restrictives sont mises en places afin de protéger la faune et la flore. La conciliation de l'activité humaine et notamment agricole avec l'objectif premier de protection est source de nombreuses discussions, favorisant le maintien de certains milieux, prairiaux notamment, mais pouvant par ailleurs avoir des impacts parfois négatifs sur l'environnement.

Parmi les problématiques soulevées dans cette cohabitation, celle de l'utilisation des médicaments vétérinaires, et notamment des antiparasitaires, est actuellement très discutée. Certaines zones protégées ont interdit l'utilisation de quelques molécules jugées trop toxiques pour l'environnement, d'autres les ont déconseillées, devant dans tous les cas proposer des solutions alternatives aux éleveurs.

Dans le cadre de ce travail, nous avons d'abord synthétisé la grande quantité d'articles scientifiques parus concernant l'impact environnemental de l'ivermectine, afin d'avoir une idée claire des connaissances actuelles et des questions encore en suspens. Nous avons également illustré cette problématique en questionnant divers acteurs concernés : agents de parcs nationaux, naturels régionaux, vétérinaires, chercheurs, laboratoires… Enfin, nous avons essayé d'établir des recommandations concernant l'usage de l'ivermectine dans les zones protégées, qu'il s'agisse d'une meilleure utilisation pour diminuer l'impact environnemental, ou de son remplacement par d'autres produits.

1ère partie : Analyse bibliographique de l'impact environnemental de l'ivermectine

I. L'ivermectine : un antiparasitaire persistant, à large spectre, efficace à faibles doses…

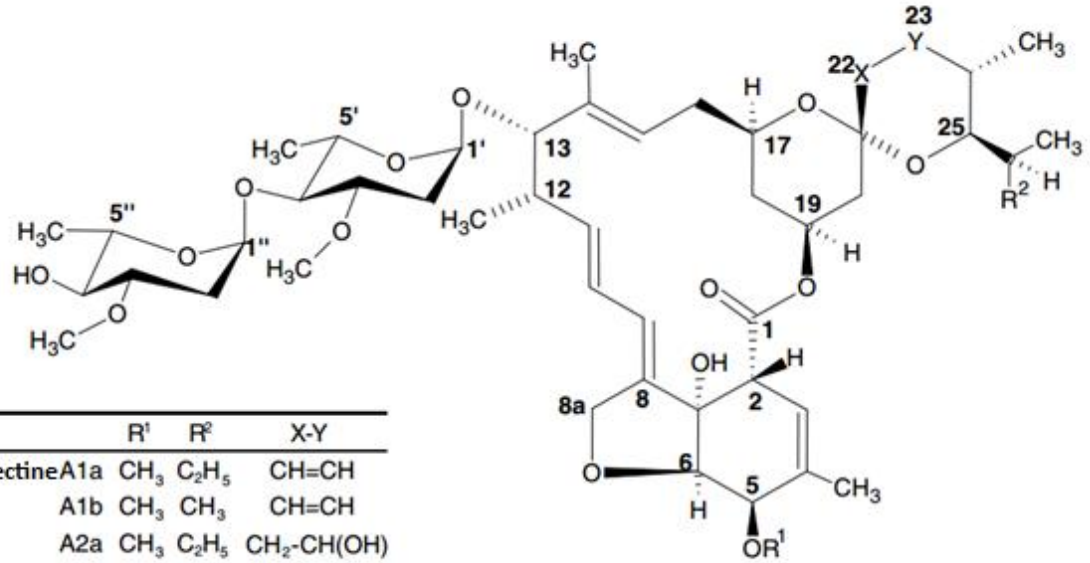
A. Sa découverte

La découverte des lactones macrocycliques fait partie des exemples de réussite du criblage. En effet, elle résulte d'une analyse de nombreux échantillons collectés par l'institut Kitasato au Japon puis analysés par le laboratoire Merck Sharp & Dohme afin d'y trouver une quelconque activité biologique (Burg *et al*, 1979). L'un des prélèvements, provenant d'un cours de golf japonais (Kawana, ville d'Ito, Préfecture de Shizuoka, Japon) en 1975, a présenté une activité antiparasitaire in-vivo, sur des souris infectées expérimentalement par des nématodes intestinaux. On a ensuite mis en évidence dans ces prélèvements la présence d'Actinomycètes du genre *Streptomyces*, baptisés *Streptomyces avermitilis*. Cette souche est aujourd'hui encore à la base de la majorité des productions et études car elle n'a été découverte qu'à un autre endroit dans le monde, en Italie. Et une synthèse complète de l'avermectine B1a nécessiterait environ 50 étapes (White *et al*, 1995)…

Après la découverte de l'activité intrinsèque de *S. avermitilis*, ses produits de sécrétion ont rapidement été étudiés afin d'en connaître la structure (Burg *et al*, 1979). On découvrit alors qu'il ne s'agissait pas d'une molécule mais de huit différentes, dénommées Avermectines A_{1a}, A_{1b}, A_{2a}, A_{2b}, B_{1a}, B_{1b}, B_{2a}, B_{2b} en fonction des groupements qu'elles présentent. De ces huit molécules, seuls les composés A_{2a}, B_{1a} et B_{2a} étaient produits en quantité suffisante pour en espérer une utilisation industrielle (Shoop *et al*, 1995).

Le laboratoire testa ensuite ces molécules pour mettre en évidence une activité insecticide, qui s'est révélée particulièrement forte (Ostlind *et al*, 1979).

Le terme d'avermectine a pour origine : a (privatif) + verm (vers, endoparasites) + ect (ectoparasites) + ine (produit pharmaceutique). Pour la première fois, un ensemble de molécules était actif sur les endo- et ectoparasites, d'où le terme décrivant cette activité : les endectocides (Shoop *et al*, 1995).



	R^1	R^2	X-Y
Avermectine A1a	CH_3	C_2H_5	CH=CH
A1b	CH_3	CH_3	CH=CH
A2a	CH_3	C_2H_5	CH_2-CH(OH)
A2b	CH_3	CH_3	CH_2-CH(OH)
B1a	H	C_2H_5	CH=CH
B1b	H	CH_3	CH=CH
B2a	H	C_2H_5	CH_2-CH(OH)
B2b	H	CH_3	CH_2-CH(OH)
Ivermectine B1a	H	C_2H_5	CH_2-CH_2
B1b	H	CH_3	CH_2-CH_2

Figure 1 : Structure et dénomination des avermectines selon les groupements présents en R^1, R^2 et la liaison X-Y (Li *et al*, 2008).

La structure commune est composée d'un hétérocycle de 16 atomes présentant des fonctions esters, qualifiées de lactone du fait de leur localisation dans un cycle. Sur ce cycle sont greffés une fonction benzofurane (C_2-C_8) et un motif spiroacétal (C_{17}-C_{25}). Enfin, sont greffés en C_{13} deux sucres, ce qui différencie la famille des avermectines de celle des milbémycines.

Notons ici que les composés a et b ne peuvent être séparés facilement, ce qui n'est en pratique pas nécessaire car leurs activités sont identiques. C'est pourquoi, lorsque dans la littérature sont mentionnés les composés, sans précision du caractère a ou b, il s'agit en fait d'un mélange des deux formes, dans des proportions précises.

L'étude des différentes caractéristiques des avermectines ont conduit les chercheurs à vouloir créer une molécule intermédiaire entre l'avermectine B_1 et l'avermectine B_2. En effet, ces deux molécules sont produites en grande quantité lors de la fermentation et l'avermectine B_1 (ou abamectine) présente un spectre d'activité contre les nématodes particulièrement large alors que l'avermectine B_2 présente une innocuité plus importante. Ainsi, on estime que les DL_{50} (doses létales pour 50% des individus) des molécules B_1 et B_2 sont respectivement de 15 et 50 mg/kg chez la souris (Shoop *et al*, 1995).

Cette molécule intermédiaire fut créée : il s'agit de la 22,23-dihydro-avermectine B_1, plus couramment nommée ivermectine (elle est précisément un mélange d'au moins 80% de 22,23-dihydro-avermectine B_{1a} et d'au plus 20% de 22,23-dihydro-avermectine B_{1b}), qui possède une DL_{50} intermédiaire, de l'ordre de 30mg/kg chez la souris (Shoop *et al*, 1995). Elle répondit aux attentes : large spectre et innocuité, et fut donc rapidement commercialisée : dès 1981, Merial obtenait une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France pour l'Ivomec Bovin©.

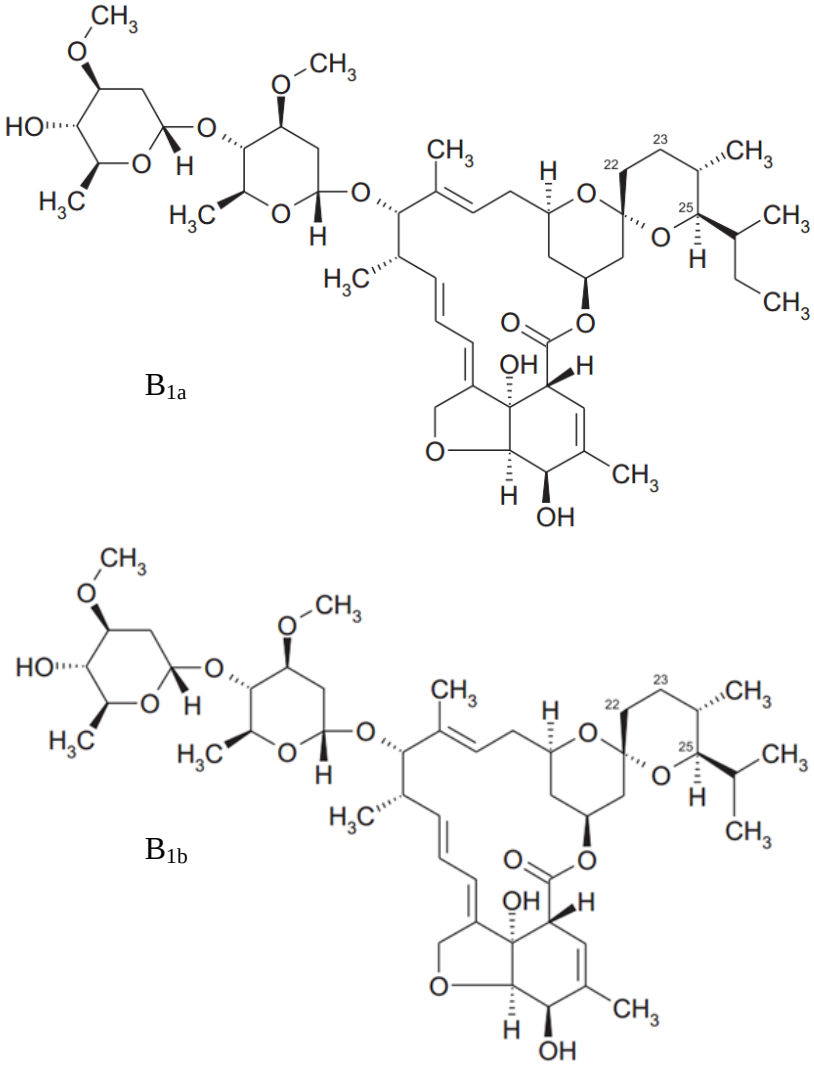


Figure 2 : L'ivermectine : mélange d'au moins 80% de 22,23-dihydro-avermectine B_{1a} et d'au plus 20% de 22,23-dihydro-avermectine B_{1b} (Antonic *et al*, 2011).

B. Ses propriétés

1. Ses propriétés physico-chimiques

A l'état pur, l'ivermectine se présente comme une poudre cristalline blanche à jaunâtre (Service Européen de la Qualité du Médicament, Pharmacopée Européenne, 1996). Sa masse molaire est de 875,10g/mol (Bloom et Matheson, 1993).

Elle est modérément lipophile : son Kow (coefficient de partage octanol / eau) est de 1651 (Bloom et Matheson, 1993), et très peu hydrophile avec une solubilité dans l'eau de 4µg/mL, (Lo *et al*, 1985), ce qui a de nombreuses répercussions, tant sur la distribution dans l'organisme que sur la galénique.

Elle se dissout bien dans des solvants protiques (plus de 200mg/mL) tels que 1-butanol, méthanol, 1-hexanol. Elle est en revanche insoluble dans les solvants aprotiques apolaires (moins de 1mg/mL) tels que cyclohexane, n-hexane, isooctane.

Son coefficient d'adsorption au carbone organique est compris entre 12600 et 15700 (Halley *et al*, 1989b), ce qui suggère que dans l'eau ou dans le tube digestif, l'ivermectine restera plutôt liée à des particules organiques que sous forme dissoute.

L'ivermectine est sensible aux acides et une solution diluée d'acide chlorhydrique entraine le clivage du premier sucre présent en C_{13} (McKellar et Benchaoui, 1996).

Enfin, cette molécule est sensible à la lumière (le rayonnement ultra-violet entraine l'isomérisation des doubles liaisons) (Hennessy et Alvinerie, 2002), avec des conséquences au niveau environnemental en rapport avec sa dégradation. La demi-vie de photo-dégradation est de 3h sous forme de film lorsque l'ivermectine est exposée directement au soleil (Halley *et al*, 1989b).

Les conséquences de ces propriétés seront développées progressivement, d'abord en lien avec la pharmacocinétique puis avec son comportement dans l'environnement.

2. Sa pharmacocinétique

a) Son absorption

Il existe trois voies d'administration en France chez les ruminants : la voie orale pour les moutons uniquement, la voie transcutanée (pour-on) pour les bovins uniquement, la voie parentérale (sous-cutanée) pour les ovins et les bovins. Il existait jusqu'en 2003 un bolus à libération progressive à destination des bovins, qui a été retiré du marché en raison de la problématique des résidus environnementaux (Ministère de la santé et de la protection sociale, 2004). Un échantillon de données de pharmacocinétique est donné dans le tableau 1, et les courbes de cinétiques plasmatiques sont présentées dans la figure 3.

Tableau 1 : Paramètres pharmacocinétiques de l'ivermectine chez les bovins et les ovins, par voies intra-veineuse, sous-cutanée, orale et transcutanée (d'après Hennessy et Alvinerie, 2002 et Gonzalez Canga *et al*, 2009)

Voie	Espèce	Dose (µg/kg)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC (ng.h/mL)	Volume de distribution (L/kg)	$t_{1/2}$ élimination (h)	Référence
IV	Bv	200	442	0	6096	2,2	64,8	Wilkinson *et al*, 1985
IV	Ov	200				4,6	64,8	Fink et Porras, 1989
IV	Ov	200	462	0	8990	5,3	177,7	Prichard *et al*, 1985
SC	Bv	200	42,8	96	11016	3,4	412,8	Lanusse *et al*, 1997
SC	Bv	200	54,6	34,8	10790			Toutain *et al*, 1988
SC	Bv	200	31,7	95,5	8664		103,7	Toutain *et al*, 1997
SC	Bv	200	46,1	72				Herd *et al*, 1996
SC	Bv	200	44	48			199,2	Fink et Porras, 1989
SC	Bv	200	35,4	39,1	4968		95,8	Lifschitz *et al*, 1999a
SC	Bv	200	46,4	50,9	6384		132	Lifschitz *et al*, 1999b
SC	Bv	200	40	24	6672			Lifschitz *et al*, 2000
SC	Bv	200	13	24	3576	1,9	67,2	Lo *et al*, 1985
SC	Ov	200	24,1	64,1	4979			Echeverria *et al*, 2002
SC	Ov	200	30,8	60	5718		88,4	Marriner *et al*, 1987
SC	Ov	200	16,3	62,4	6744		168,5	Atta et Abo-Shehada, 2000
SC	Ov	200	11,88	40,8	1536		68,4	Cerkvenik *et al*, 2002
SC	Ov	200	25,8	29,8	1969		40,1	Barber *et al*, 2003
SC	Ov	200	19,6	75,1	4577			Gonzalez Canga *et al*, 2007
PO	Ov	200	22	16,4	2039		61,1	Marriner *et al*, 1987
PO	Ov	200	17,6	23,5	2260		101,9	Prichard *et al*, 1985
PO	Ov	200	11,28	31,9	1073		87,1	Mestorino *et al*, 2003
TC	Bv	500	32,9	48				Herd *et al*, 1996
TC	Bv	500	12,2	81,6	2916		127,2	Gayrard *et al*, 1999
TC	Bv	500	16	191	9146		363	Laffont *et al*, 2001

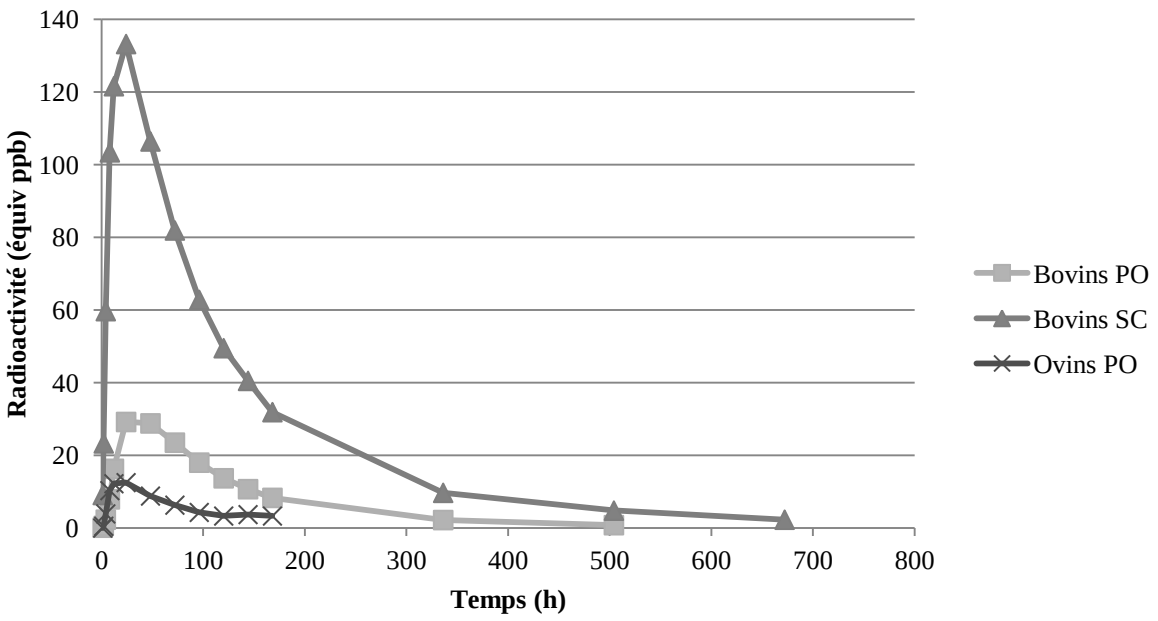


Figure 3 : Radioactivité plasmatique totale en équivalent de partie par milliard (ppb), après traitement à 0,3mg/kg par voie orale (per os : PO) chez les bovins et les ovins, et par voie sous-cutanée (SC) chez les bovins (d'après Chiu *et al*, 1990)

L'absorption suite à une injection par voie sous-cutanée est assez lente du fait de la précipitation de la molécule dans ces tissus (la demi-vie d'absorption par voie sous-cutanée a été quantifiée à 4,32 ± 0,25 jours (Toutain *et al*, 1997)), mais la biodisponibilité est très bonne (C_{max} d'environ 39ng/mL chez les bovins et 21 chez les ovins). L'action est persistante ($t_{1/2}$ de 168h et 91h chez les bovins et ovins respectivement).

Elle est toutefois assez variable, notamment en fonction de la formulation utilisée (Lifschitz *et al*, 2004) ou de la race (Vercruysse *et al*, 2008), en lien probablement avec la quantité de tissu graisseux sous-cutané. Une différence liée au sexe a pu parfois être mise en évidence, qui doit plus probablement être à relier à une différence d'embonpoint (Toutain *et al*, 1997). Aucune différence liée au sexe n'a ainsi été mise en évidence chez le rat (Chiu *et al*, 1990).

Par voie orale, l'ivermectine se lie fortement aux particules organiques (97-99%) dans le rumen (Ali et Hennessy, 1996), ce qui diminue fortement son absorption. En revanche, celle-ci est plus rapide (T_{max} d'environ 24h par voie orale, contre 55h par voie parentérale chez les ovins). La demi-vie est également plus courte.

Le temps passé dans le rumen (demi-vie ruminale) dépend de la demi-vie de la phase dans laquelle se trouve l'ivermectine : fluides ou contenu solide (Ali et Hennessy, 1996). L'utilisation de la forme buvable peut entrainer la fermeture réflexe de la gouttière

œsophagienne et ainsi éviter le rumen : ceci permet une concentration maximale plus importante mais réduit fortement la durée d'action (T_{max} très précoce) (Prichard *et al*, 1985). Ceci n'étant pas souhaitable, il est important d'administrer le produit derrière la langue, afin d'éviter le réflexe de succion.

Enfin, par voie transcutanée, de grandes variations existent d'un animal à un autre, du fait du lieu et de la surface d'application, du léchage plus ou moins important (Laffont *et al*, 2001), du solvant utilisé, de la race probablement en lien avec la densité en follicules pileux (Vercruysse *et al*, 2008) et de la météorologie (concentration initiale diminuée en cas de pluie (Oksanen *et al*, 1995)).

Après application, l'ivermectine se stocke rapidement au niveau du tissu sous-cutané où elle se lie à la graisse avant d'être relarguée progressivement. Il s'agit d'un processus dose-dépendant. La concentration maximale est diminuée par rapport à une injection sous-cutanée (environ 20ng/mL contre 39ng/mL par voie parentérale chez les bovins), le pic est également retardé (T_{max} augmenté à environ 107h contre 54h par voie parentérale chez les bovins), la biodisponibilité est moins bonne (Herd *et al*, 1996). La demi-vie d'absorption a été estimée à 5,3 ± 1,8 jours par voie transcutanée (Gayrard *et al*, 1999).

Le problème du léchage est un problème majeur : les animaux traités, de leur côté, reçoivent une dose suffisante pour être efficace malgré le léchage (Bousquet-Mélou *et al*, 2011), mais le problème réside plutôt chez les animaux non traités chez qui on peut retrouver des résidus (Bousquet-Mélou *et al*, 2004) dont on ne tiendrait pas compte au moment de l'abattage, entrainant des problèmes de résidus dans l'alimentation humaine. De plus, ils ne recevraient alors pas une dose assez importante, et une dose infra-thérapeutique est un facteur majeur dans l'induction des résistances…

Le solvant influe également sur l'absorption : elle est plus importante et plus rapide avec un solvant aqueux qu'avec un mélange propylène glycol – glycérol (à 60-40%) utilisé dans l'Ivomec Bovin©. Sa demi-vie est en revanche plus courte (Lo *et al*, 1985). Un solvant huileux ralentit quant à lui l'absorption par voie SC par rapport à ce mélange propylène glycol – glycérol (Lifschitz *et al*, 1999a).

En cas de co-administration avec une autre molécule pour élargir le spectre, la pharmacocinétique est modifiée. Ainsi, un traitement incluant du triclabendazole augmente la concentration plasmatique en ivermectine ainsi que sa durée moyenne de présence par rapport à un traitement à l'ivermectine seule (Lifschitz *et al*, 2009).

Enfin, de grandes variations peuvent être rencontrées en fonction de la quantité d'alimentation mais aussi de son type : pâturage ou ration à base de céréales (Cook *et al*, 1996), et ce y compris pour un traitement par voie injectable, puisque la molécule rejoint rapidement le système digestif. Si le volume de la ration diminue, la demi-vie dans le rumen

augmente, ce qui augmente potentiellement la durée d'absorption. Ainsi, avec 24h de jeûne, le pic est retardé (T_{max} augmenté), l'aire sous la courbe augmente (et donc la biodisponibilité également), la demi-vie d'élimination augmente. De même, le type de ration est responsable de la vitesse du transit : une vache à l'herbe aura un transit plus rapide qu'une vache au foin, ce qui diminue la durée d'absorption.

b) Sa distribution

Toutes les mesures effectuées montrent des aires sous la courbe particulièrement importantes, confirmant une forte dispersion de l'ivermectine au sein des tissus. Le volume de distribution est ainsi estimé à 1,9L/kg chez les bovins et 4,6L/kg chez les ovins par Lo et ses collaborateurs en 1985.

La concentration plasmatique classique est de l'ordre de 10 à 100ng/mL chez les animaux utilisés dans les études de biodisponibilité (Lo *et al*, 1985). La solubilité dans le plasma chez les bovins est très bonne jusqu'à environ 10µg/mL, soit 100 fois la concentration plasmatique habituellement mesurée. L'analyse des érythrocytes met en évidence une distribution équitable entre plasma et cellules du sang.

Dans le sang, l'ivermectine est très fortement liée aux protéines plasmatiques, particulièrement aux lipoprotéines de haute densité (High Density Lipoprotein, HDL) (environ 98,6% liés aux protéines dont environ 88% liés aux HDL chez la chèvre (Bassissi *et al*, 2004)), ce qui favorise également l'augmentation de la demi-vie d'élimination. En revanche, chez l'homme, la moxidectine (proche cousine de l'ivermectine) semble moins liée aux HDL (70% seulement), et plus aux lipoprotéines de basse densité (Low Density Lipoprotein, LDL) et aux lipoprotéines de très basse densité (Very Low Density Lipoprotein, VLDL) (respectivement 22 et 3%). Ceci est à mettre en relation avec le mode de transport essentiel du cholestérol dans l'espèce : il s'agit des HDL pour les ruminants, des LDL pour l'homme (Chapman, 1980). Cette forte liaison est à prendre en compte chez les animaux sous-nourris et en hypo-protéinémie, chez lesquels la fraction libre sera augmentée. Il a d'ailleurs été démontré que la pharmacocinétique de l'ivermectine était influencée par le taux de cholestérol circulant (Craven *et al*, 2002).

La distribution de l'ivermectine est précisée par des études utilisant la molécule sous forme radioactive (Chiu *et al*, 1990) : on la retrouve principalement dans le foie et les graisses (et très peu au niveau cérébral). De par la faible vitesse de renouvellement du tissu graisseux, comme de par sa faible vascularisation, il est aisé de comprendre que l'ivermectine ainsi stockée sera libérée très progressivement, expliquant des demi-vies longues (de l'ordre de 182h pour la graisse, et 118h pour le foie).

Au niveau digestif, après une injection sous-cutanée à 200µg/kg, on retrouve des concentrations supérieures à 1ng/g dans les muqueuses du tractus gastro-intestinal pendant plus de 18 jours après le traitement, concentration à laquelle une paralysie pharyngée est obtenue chez *Haemonchus contortus*, nématode parasite de la caillette des petits ruminants (Lifschitz *et al*, 2000).

Au niveau cutané, avec la même posologie, on retrouve également des concentrations importantes (plus de 27ng/g) pendant les 8 premiers jours post-traitement (Lifschitz *et al*, 2000).

Enfin, au niveau respiratoire, dernier site d'action recherchée de l'ivermectine, elle est également présente à une concentration supérieure à 1ng/g pendant plus de 18 jours (Lifschitz *et al*, 2000).

L'ivermectine ne passe pas la barrière hémato-méningée : les cellules endothéliales qui la délimitent possèdent des pompes capables d'excréter dans la lumière sanguine les molécules ayant pénétré passivement. Il s'agit des glycoprotéines P (Shoop et Soll, 2002). Une déficience en ces protéines est responsable d'une intoxication à des doses relativement faibles, comme c'est le cas chez certaines races de chiens (colleys, bergers australiens, bergers blancs suisses… (Pulliam *et al*, 1985)), nous le reverrons par la suite.

c) Son métabolisme

Il n'y a pas de métabolisme ruminal (Andrew et Halley, 1996), le métabolisme hépatique est très faible, formant comme métabolite principal le 24-hydroxy-methyl-dihydroavermectine B_{1a} (Lanusse *et al*, 2009). Il existe également des réactions de coupure de liaisons osidiques, entrainant l'apparition d'ivermectine monosaccharide ou aglycone.

Le métabolisme hépatique peut être modifié par une infestation parasitaire importante, notamment par *Fasciola hepatica* (Alvinerie et Galtier, 1995).

L'excrétion biliaire est importante et participe à un cycle entéro-hépatique augmentant également la demi-vie de la molécule dans l'organisme. Cette excrétion est due à l'intervention de glycoprotéines P prélevant l'ivermectine dans le sang pour la faire passer dans la bile (Hennessy et Alvinerie, 2002). Celles-ci sont également présentes au niveau du tractus intestinal et de l'ivermectine y est sécrétée en provenance du sang.

Le métabolisme des caprins étant particulièrement important, cette molécule n'a chez eux qu'une demi-vie assez réduite. Ceci implique d'augmenter la dose administrée. Dès lors,

les résidus deviennent trop importants. Il n'existe donc à l'heure actuelle aucune AMM caprins pour l'ivermectine en France, malgré son efficacité thérapeutique dans cette espèce.

d) Son élimination

Il existe une importante sécrétion dans le lait (environ 4% pour un traitement sous-cutané), liée au caractère lipophile de l'ivermectine. Le ratio de concentration entre le lait et le plasma est de 0,766 (Toutain *et al*, 1988). Ceci explique que cette molécule ne soit pas autorisée pour les femelles en lactation dont le lait est destiné à la consommation humaine. Cette importante sécrétion a pu être reliée à la saturation de la liaison C_{22}-C_{23}, qui a été supprimée lors de la création de l'éprinomectine, autorisée chez les laitières grâce à des résidus quasi-nuls dans le lait.

L'excrétion urinaire est faible, elle ne dépasse pas 3% de la dose administrée quelle que soit la voie utilisée (Ali et Hennessy, 1996).

L'ivermectine marquée (Chiu *et al*, 1990) a en revanche été retrouvée très majoritairement dans les fèces (96% de la dose administrée), sous forme inchangée ou métabolisée. On l'y retrouve de façon significative dès 1 jour après administration, le pic étant atteint entre 1 et 8 jours pour une injection sous-cutanée.

Par voie transcutanée, les concentrations fécales initiales sont supérieures à celles mesurées pour une injection (17,1µg/g contre 1,38µg/g, à respectivement 2 et 3 jours post-traitement), mais les valeurs sont similaires dès 5-7 jours (Herd *et al*, 1996). Par voie injectable ou transcutanée, les concentrations dans les fèces diminuent jusqu'à 28 jours après le traitement.

Chez les ovins, par voie orale, on estime qu'en 7 jours, entre 69 et plus de 95% de la quantité d'ivermectine administrée est retrouvée dans les fèces, dont les deux tiers dans les 2 premiers jours (Ali et Hennessy, 1996).

La demi-vie d'élimination est assez similaire chez les ovins et les bovins après un traitement par voie injectable (2,7 et 2,8 jours respectivement (Lo *et al*, 1985)).

La clearance de l'ivermectine par voie orale est plus importante chez les ovins que chez les bovins (Steel, 1993 ; Wardhaugh *et al*, 1993), et l'élimination après un traitement par voie orale est beaucoup plus rapide qu'après un traitement par voie parentérale ou transcutanée.

Les points importants de la pharmacocinétique de l'ivermectine, évoqués ci-dessus, sont résumés dans la figure 4.

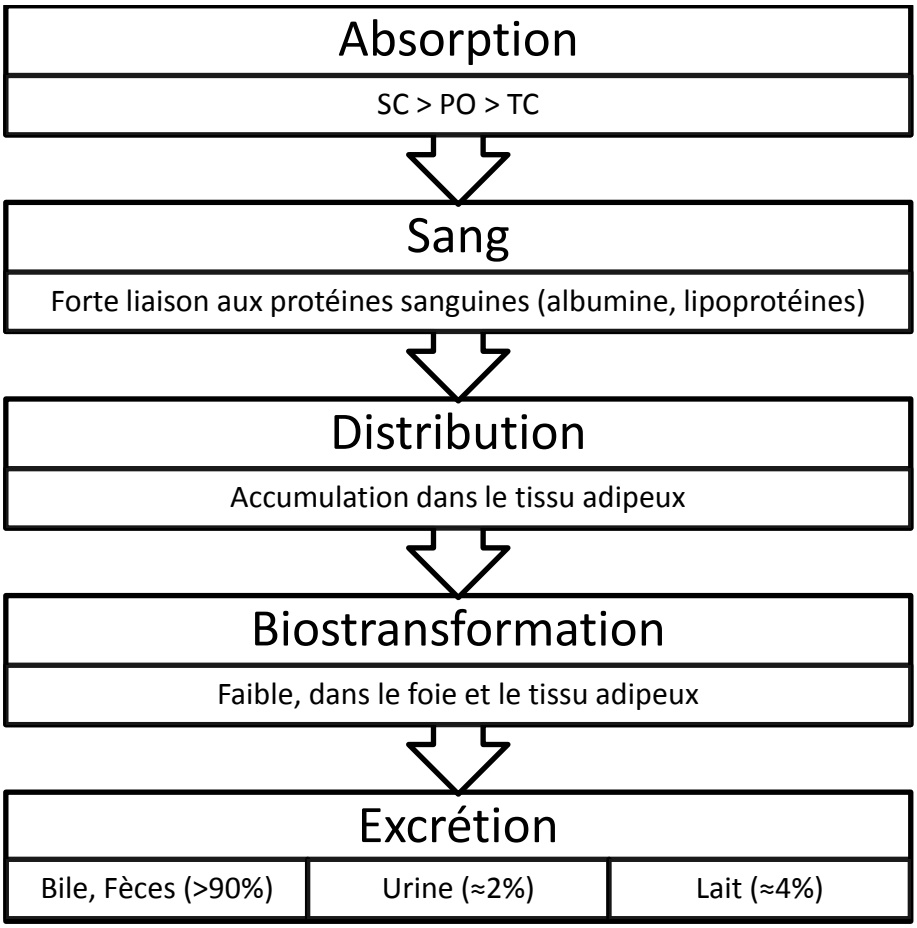


Figure 4 : Quelques propriétés pharmacocinétiques de l'ivermectine. D'après Gonzalez Canga *et al*, 2009

e) Variations dans la pharmacocinétique

En plus des divers facteurs énoncés précédemment, cette pharmacocinétique peut être modifiée quantitativement chez les lactones macrocycliques par l'effort (Alvinerie *et al*, 2000), la lactation (Alvinerie *et al*, 1993) ou la très forte infestation parasitaire (Lespine *et al*, 2004). De même, l'état d'embonpoint peut avoir un rôle non négligeable : un animal maigre aura un renouvellement de son tissu graisseux plus rapide, et donc un relargage plus rapide de l'ivermectine stockée, avec donc une durée d'action plus courte.

Enfin, si la pluie a un impact logique sur l'absorption des produits administrés en pour-on, il a également été démontré que l'exposition au soleil réduisait la persistance plasmatique de l'ivermectine, induisant une période d'efficacité moindre (Gokbulut *et al*, 2012).

C. Son mode d'action

L'ivermectine pénètre chez le parasite principalement par voie transcuticulaire et par absorption orale (McKellar et Benchaoui, 1996).

L'ivermectine présente une forte affinité pour des canaux chlorure glutamate-dépendants avec lesquels il existe une interaction stéréosélective (Arena *et al*, 1992). Ceux-ci sont formés de cinq sous-unités, parmi lesquelles les sous-unités α sont sensibles à l'ivermectine tandis que les sous-unités β sont sensibles au glutamate.

Ces canaux se situent au niveau du muscle pharyngé, des neurones moteurs et du tractus génital femelle des nématodes.

La fixation d'une molécule d'ivermectine sur l'un d'eux entraine l'ouverture irréversible du canal et une entrée massive d'ions chlorures, d'où une hyperpolarisation membranaire et soit une flaccidité musculaire (responsable de l'absence d'alimentation et de la diminution de la ponte), soit la non-transmission du message nerveux (Shoop *et al*, 1995).

Le mode d'action est à peu près identique chez les arthropodes, qui meurent paralysés sans plus pouvoir se nourrir.

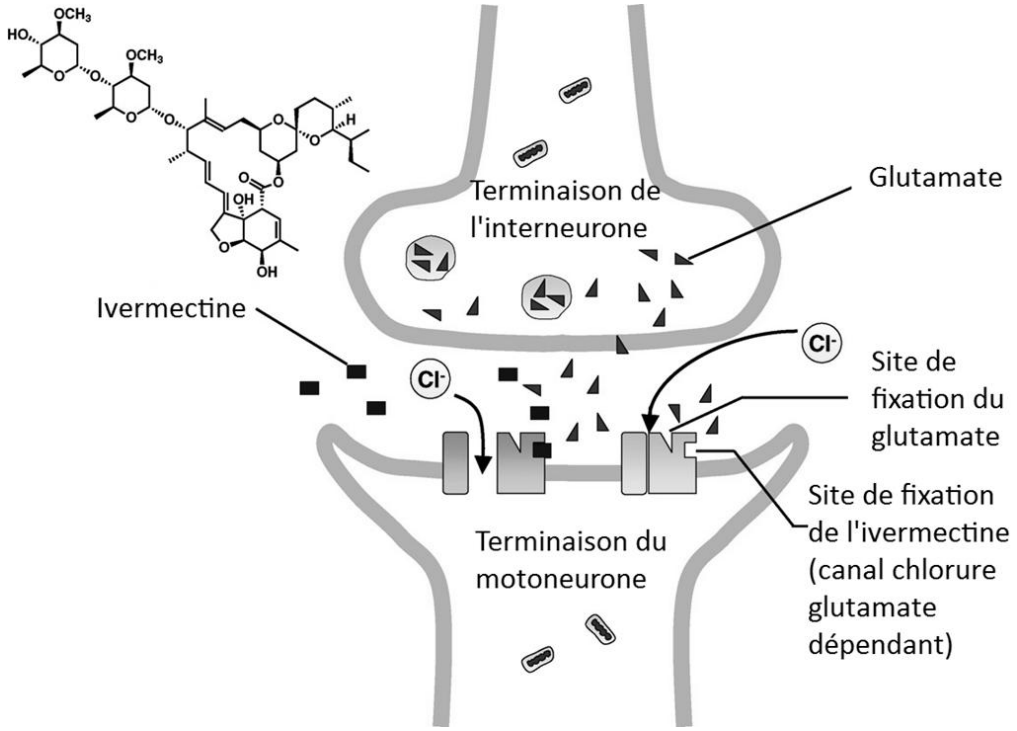


Figure 5 : Mode d'action de l'ivermectine au niveau des synapses des nématodes. D'après Ōmura, 2008.

Ces canaux sont spécifiques des nématodes et des arthropodes, ce qui explique d'une part leur spectre d'activité, et d'autre part la très faible toxicité pour les mammifères. Ces molécules ne sont en outre pas ovicides, mais seulement larvicides et adulticides.

D. Son spectre d'activité

Chez les bovins (Agence nationale du médicament vétérinaire, 2010) :

- Nématodes gastro-intestinaux:

Ostertagia ostertagi (adultes, larves L_3, larves L_4, y compris en hypobiose)
Ostertagia lyrata (adultes et larves L_4)
Haemonchus placei (adultes, larves L_3 et L_4)
Trichostrongylus spp. (adultes et larves L_4)
Cooperia spp. (adultes et larves L_4)
Oesophagostomum radiatum (adultes, larves L_3 et L_4)
Nematodirus spp. (adultes)
Bunostomum phlebotomum (adultes, larves L_3 et L_4)
Strongyloïdes papillosus (adultes)
Trichuris spp. (adultes)
Toxocara vitulorum (adultes)

- Nématodes pulmonaires (adultes et larves L_4) :

Dictyocaulus viviparus

- Nématodes sous-cutanées :

Parafilaria bovicola (adultes)

- Nématodes oculaires :

Thelazia spp. (adultes)

- Hypodermes (stades larvaires) :

Hypoderma bovis
Hypoderma lineatum

- Poux :

Linognathus vituli
Linognathus pedalis
Haematopinus eurystemus
Solenopotes capillatus

- Agents de gale :

Psoroptes ovis = P. communis var. bovis
Sarcoptes scabiei var. bovis

Le produit peut aussi être utilisé pour réduire les infestations par *Chorioptes bovis* et par *Damalinia bovis*, mais l'élimination peut ne pas être complète.

Chez les ovins :

- Nématodes gastro-intestinaux :

Haemonchus contortus (adultes, larves L_3 incluant les larves en hypobiose et larves L_4)
Teladorsagia (Ostertagia) circumcincta (adultes, larves L_3 incluant les larves en hypobiose et larves L_4)
Teladorsagia (Ostertagia) trifurcata (adultes et larves L_4)
Trichostrongylus axei (adultes)
Trichostrongylus colubriformis (adultes, larves L_3 et L_4)
Trichostrongylus vitrinus (adultes)
Cooperia curticei (adultes et larves L_4)
Oesophagostomum columbianum (adultes, larves L_3 et L_4)
Oesophagostomum venulosum (adultes)
Nematodirus filicollis (adultes et larves L_4)
Nematodirus spathiger (adultes, larves L_3 et L_4)
Strongyloides papillosus (adultes, larves L_3 et L_4)
Trichuris ovis (adultes)
Chabertia ovina (adultes, larves L_3 et L_4)

- Nématodes pulmonaires :

Dictyocaulus filaria (adulte et larves L_4)
Protostrongylus refescens (adultes)

- Larves d'Œstres :

Œstrus ovis (tous stades larvaires)

- Agents de gale :

Psoroptes ovis
Sarcoptes scabiei

- Poux :

Melophagus ovinus

Les lactones macrocycliques sont les premiers antiparasitaires à associer une activité contre les ectoparasites et les endoparasites. Le terme d'endectocide sous-entend une activité par les mêmes voies et pour les mêmes doses pour les deux types de parasites.

Les posologies préconisées par les AMM sont de 200µg/kg pour les produits injectables et par voie orale, et de 500µg/kg par voie transcutanée.

L'action sur les parasites externes est meilleure pour la forme pour-on chez les bovins, en revanche cette forme n'est pas efficace chez les ovins en raison de la laine (McKellar et Benchaoui, 1996). Chez les ovins, la forme injectable est à favoriser pour son action sur les parasites externes, par rapport à la forme buvable.

L'absence d'activité sur les Cestodes et les Trématodes est liée à l'absence, chez ceux-ci, de canaux chlorure glutamate-dépendants. Afin d'augmenter encore le spectre d'activité, notamment vis-à-vis des petite et grande douves du foie (*Dicrocoelium lanceolatum* et *Fasciola hepatica*), de nombreuses formulations sont disponibles associant à l'ivermectine du clorsulon ou du closantel.

Chez le chien, l'ivermectine peut être utilisée à une posologie particulièrement faible (6µg/kg) en prévention de la dirofilariose (Shoop *et al*, 1995). A cette posologie, les races sensibles ne présentent pas de signes cliniques (facteur de sécurité de l'ordre de 20). En revanche, nous ne sommes pas à des doses actives sur les nématodes gastro-intestinaux. Il n'existe plus en France d'AMM pour l'ivermectine chez le chien.

Enfin, en dehors des données des AMM, certaines efficacités ont pu être prouvées telles qu'une efficacité sur certaines tiques (*Boophilus microplus*) ou sur la mouche des cornes (*Haematobia irritans*) par la mort des adultes et l'inhibition du développement des larves.

L'ivermectine a également été utilisée expérimentalement dans le traitement de la papillomatose bovine. Elle induit une nette régression des lésions (Börkü *et al*, 2007), qui serait à mettre en relation avec l'action stimulatrice de l'immunité qui a pu être démontrée pour l'ivermectine (Blakley et Rousseaux, 1991).

L'ivermectine est enfin utilisée depuis 1987 dans le cadre de la médecine humaine, pour traiter l'onchocercose, les filarioses lymphatiques, la loase, l'ascaridiase, l'anguillulose ou la gale (Caumes et Danis, 2001).

Commercialisée en France en tant que Stromectol, elle a été utilisée à large échelle en Afrique et en Amérique latine sous le nom de Mectizan grâce à un partenariat entre

institutions publiques et privées, et a notamment permis l'éradication de l'onchocercose en Amérique latine en 2007 (Õmura, 2008). De même, l'éradication de la filariose lymphatique est espérée pour 2020. Des potentialités de traitement existent pour les larva migrans cutanées, les trichuroses, les strongyloidoses intestinales chroniques, les infestations par les poux (Burkhart, 2000)... On estime que plus de 18 millions de personnes sont traitées chaque année avec de l'ivermectine (Burkhart, 2000).

Cependant, cette apparente perfection cache quelques cas de forte toxicité en zone d'endémie de *Loa loa* (décès) (Chippaux *et al*, 1996), et l'éradication de l'onchocercose dans le monde semble aujourd'hui difficile à atteindre sans l'apparition d'une nouvelle molécule microfilaricide.

L'ivermectine semble être une avancée de taille dans le traitement de la gale humaine, notamment pour les formes particulièrement étendues, car les traitements précédents nécessitaient l'application de traitements topiques sur la totalité des zones atteintes, alors que l'ivermectine peut être utilisée par voie orale.

Elle peut également être prescrite en seconde intention dans le cadre du traitement d'une infestation par les poux. Ce traitement se réalise par voie orale. Un shampooing est actuellement en phase d'essai clinique.

Son utilisation, chez l'homme comme chez l'animal, a pu être vue comme un moyen supplémentaire de lutte contre la malaria. En effet, la piqure d'un homme ou d'un animal traité récemment (44 jours pour l'homme) par un insecte entraine la mort du vecteur (Foley *et al*, 2000). L'utilisation à grande échelle de l'ivermectine en traitement humain pourrait donc avoir un impact positif sur l'évolution de cette pathologie, bien qu'elle ne soit encore que peu utilisée dans les pays concernés…

De plus, certains vecteurs se nourrissent à la fois sur l'homme et l'animal, tels que *Anopheles farauti* (Foley *et al*, 2000). Dans ce cas, le traitement des animaux à proximité de l'homme tend à réduire nettement le risque de transmission à l'homme.

Par ailleurs, si le traitement de l'homme n'empêche pas son infection (la mort du vecteur ne survient qu'en quelques jours), il permet de réduire la densité de population des vecteurs, et de modifier la structure d'âge de cette population, en laissant en majorité des individus jeunes, qui ne prennent pas encore part au cycle de transmission du parasite (Foy *et al*, 2011).

De même, différentes études ont été menées pour étudier la sensibilité de vecteurs d'autres pathologies telles que la fièvre catharale ovine (Reeves *et al*, 2009) ou la leishmaniose (Mascari et Foil, 2010).

Les lactones macrocycliques ont également été présentées récemment comme une alternative possible au problème de résistance multiple du bacille de la tuberculose : certaines souches de *Mycobacterium tuberculosis* sont en effet sensibles à l'activité bactéricide de l'ivermectine, de la sélamectine et de la moxidectine (Lim *et al*, 2013).

E. Des résistances apparues progressivement

Suite à l'utilisation massive et souvent sans raisonnement de l'ivermectine, des résistances ont été relevées parmi les espèces cibles dès 1997, soit seulement 16 ans après sa mise sur le marché. Cette molécule étant abordable financièrement et d'emploi facile, notamment grâce à la formulation pour-on, son utilisation a été systématisée par certains éleveurs, sans tenir compte de la réelle atteinte parasitaire de leurs troupeaux, des particularités géographiques et de l'âge des animaux à traiter (fréquence à adapter).

De plus, les posologies peuvent parfois être sous-évaluées, soit par des contraintes financières, soit par des contraintes météorologiques (animaux traités en transcutané un jour de pluie), soit par l'intermédiaire du léchage entre animaux traités et non-traités.

On rapporte ainsi des résistances chez *Trichostrongylus colubriformis* et *Ostertagia circumcincta* en Nouvelle-Zélande (Gopal *et al*, 1999), chez *Haemonchus contortus* en Australie (Kotze *et al*, 2002), chez *Rhipicephalus microplus* au Mexique (Perez-Cogollo *et al*, 2010), chez *Cooperia pectinata* en Argentine (Anziani *et al*, 2001), chez *Haemonchus placei* en Argentine (Anziani *et al*, 2004), chez *Ostertagia ostertagi* en Argentine (Suarez et Cristel, 2007), chez *Haemonchus contortus* au Kenya (Waruiru, 1997)…

Ces résistances seraient expliquées par une augmentation de l'expression chez les parasites cibles de la glycoprotéine P et de protéines associées à des résistances multiples (MRP) qui ont toutes un rôle dans la détoxification cellulaire (James et Davey, 2009). En effet, ce sont des pompes qui excrètent différents xénobiotiques avant l'atteinte de leur cible. Les MRP ont pour substrat du glutathion. Or, l'administration d'inhibiteurs de la biosynthèse du glutathion fait disparaitre cette résistance à l'ivermectine…

Expérimentalement, il a pu être prouvé que 3 générations d'*Haemonchus contortus* soumises à des doses croissantes d'ivermectine suffisaient à faire apparaître des individus résistants (Coles *et al*, 2005).

II. L'ivermectine : un antiparasitaire toxique mais…

A. Sa toxicité pour l'animal

Nous l'avons vu, les canaux chlorure glutamate-dépendants sont absents chez les vertébrés. Ceci explique que la toxicité chez eux soit très faible.

Chez les bovins, une injection sous-cutanée de 30 fois la dose thérapeutique n'a pas montré d'effet secondaire (Campbell *et al*, 1983), la toxicité et la mort apparaissant à 40 fois la dose. De même, chez le chien, aucun effet n'est visible à 2mg/kg, la mort n'apparaissant qu'à 20mg/kg, soit 20 000 fois la dose thérapeutique préconisée dans le traitement des parasites cardiaques. Chez le cheval, des signes cliniques importants sont visibles à 12mg/kg, soit 60 fois la dose thérapeutique.

En cas de véritable excès, la toxicité aiguë se caractérise par des signes nerveux : dépression, ataxie, trémulations, salivation, mydriase et dans des cas exceptionnels coma puis mort (Campbell *et al*, 1983). Cette toxicité est liée à une forte concentration en ivermectine dans le système nerveux central et correspond à une ouverture de canaux chlorure GABA-dépendants.

Les chiens de race colley et apparentées (bergers australiens, bergers blancs suisses, bergers des Shetland…) sont particulièrement sensibles à cette toxicité du fait de l'absence des glycoprotéines P empêchant le passage de la barrière hémato-méningée chez certains individus (résultant de la mutation du gène MDR1).

Il a pu être mis en évidence chez des souris déficientes en glycoprotéine P une sensibilité 100 fois plus importante à l'ivermectine (DL_{50} de 30mg/kg chez la souris saine, DL_{50} de 0,3mg/kg chez les souris déficientes en glycoprotéine P (Umbenhauer *et al*, 1997)).

Ces glycoprotéines sont présentes dans la muqueuse du tube digestif, et leur absence entraine une augmentation de la quantité absorbée après administration par voie orale, et donc de la concentration plasmatique, augmentant ainsi le risque d'apparition d'une toxicité aigüe (Lankas *et al*, 1997).

Elles sont également présentes dans les canaux biliaires, où leur absence entraine une diminution de la quantité éliminée, et donc également une augmentation de la concentration plasmatique.

Enfin, ces glycoprotéines sont présentes dans la barrière hémato-méningée, où elles permettent l'excrétion de la molécule après son transfert passif (Shoop et Soll, 2002). Leur absence augmente donc également la concentration dans le liquide céphalo-rachidien.

Il semble que la race bovine Grise de Murray, présente en Australie, soit elle aussi sensible à l'ivermectine (Seaman *et al*, 1987).

Aucun effet n'a pu être démontré sur la reproduction, la qualité des semences ou la gestation (Campbell et Benz, 1984). Notamment, chez les bovins, trois traitements à 2 fois la dose thérapeutique n'ont montré aucun effet sur le développement du fœtus (Campbell *et al*, 1983).

La toxicité peut en revanche être très importante pour des espèces non cibles : c'est le cas notamment des chéloniens (Teare et Bush, 1983), chez qui la mortalité est rapide sans soutien des grandes fonctions, après une injection de 0,4mg/kg en IM. Elle est également particulièrement toxique chez les chauves-souris (DeMarco *et al*, 2002), où une goutte d'ivermectine à 1% par voie transcutanée a entrainé des signes nerveux et la mort de plusieurs individus, présentant à l'autopsie une nécrose des tubules rénaux.

Enfin, la toxicité a été évaluée chez différentes espèces de poissons au cours de travaux dans la période de la mise sur le marché : l'Anguille européenne est assez sensible (CL_{50} de 0,2µg/L en bain, Geets *et al*, 1992), le Crapet arlequin et la Truite arc-en-ciel le sont moins (CL_{50} de 4,8 mg/L et 3mg/L respectivement, Halley *et al*, 1989b). Enfin, la Dorade royale ne semble que peu sensible : aucune mortalité n'est enregistrée 35 jours après traitement à 800µg/kg en intra-péritonéal (Katharios *et al*, 2002).

B. Sa toxicité pour l'homme

La toxicité traitée ici concerne l'homme par l'intermédiaire de l'animal et non pas l'homme traité médicalement par l'ivermectine, comme c'est le cas pour l'onchocercose, les filarioses lymphatiques, l'anguillulose ou la gale (Caumes et Danis, 2001).

La dose sans effet (DSE ou NOEL : NO-Effect Levels) a été estimée à 0,2mg/kg/j à partir d'études chez les rats et les souris (Lanusse *et al*, 2009). De celle-ci a été extrapolée la dose journalière admissible (DJA) à 60µg/j, d'où des limites maximales de résidus (LMR) de 100µg/kg pour le foie et le tissu adipeux, tissus les plus riches en ivermectine, et de 30µg/kg

pour les reins (interdit d'utilisation sur les animaux dont le lait est destiné à la consommation humaine) (règlement LMR 470/2009 du 6 mai 2009).

De ces LMR ont découlé des temps d'attente (Agence nationale du médicament vétérinaire, 2010) : ils sont de 49 jours pour la viande bovine après injection (49 également en cas d'association à du closantel, 66 en cas d'association à du clorsulon), de 16 à 31 jours après utilisation d'un pour-on, de 42 jours pour la viande ovine après injection (28 en cas d'association à du closantel), et de 6 à 10 jours après un traitement par voie orale. Le temps d'attente lait pourrait atteindre deux mois, ce qui explique les difficultés d'utilisation chez les laitières, y compris pendant la période de tarissement. On utilise chez celles-ci l'éprinomectine, pour laquelle les résidus sont quasi-inexistants dans le lait (temps d'attente de 0 jour pour le lait).

C. Sa toxicité pour l'environnement

Un médicament peut entrainer une toxicité pour l'environnement à toutes les étapes de son parcours : on peut avoir des émissions durant la fabrication ou la mise en forme, un problème dans la gestion des déchets (enlèvement, stockage), un relargage direct dans l'environnement (De Knecht *et al*, 2009)…

Notre problématique, ici, se réduit globalement au problème de l'excrétion de l'ivermectine dans les fèces, aux éventuelles pertes lors de l'administration (utilisation des pour-on) et au rinçage des produits appliqués sur les animaux.

Pour des raisons pratiques, la majorité des traitements se fait dans les bâtiments, c'est pourquoi on peut considérer comme négligeable l'impact environnemental des éventuelles pertes lors de l'administration du traitement. En effet, ces excédents se retrouveront dans le fumier ou le lisier, qui sera stocké pendant parfois plusieurs mois avant d'être épandu en contact avec la lumière, ce qui détruit une très grande partie des molécules.

La sonnette d'alarme a été tirée très rapidement quant à la toxicité de l'ivermectine pour la faune dépendant des bouses de vaches, et ce dès 1986 (Lumaret, 1986). Depuis, de nombreuses études ont été effectuées, aussi bien par les laboratoires que par des chercheurs indépendants, dont les résultats ne sont pas toujours en accord les uns avec les autres.

Plusieurs facteurs sont à prendre en comptes (Halley *et al*, 1989a) :

- Le but de l'étude : mise en évidence d'une toxicité ou d'un impact environnemental (Barth, 1993)
- L'activité, directe et indirecte, de la molécule ou de ses métabolites sur la faune non-cible
- Le mode, la quantité et la durée d'excrétion dans l'environnement
- La formulation du produit (notamment son solvant), sa voie d'administration, sa posologie et la fréquence des traitements
- Le nombre d'animaux traités
- La stabilité et la persistance de ces produits dans l'environnement
- Les facteurs environnementaux : soleil, température, pluie, dégradation mécanique… intervenant dans la dégradation physique du produit
- Le type de faune coprophage locale

1. Des études préalables à l'autorisation de mise sur le marché : une obligation légale

En Europe, la législation concernant la mise sur le marché des médicaments vétérinaires repose sur la directive 2001/82/CE, modifiée par la Directive 2004/28/CE puis par la Directive 2009/53/CE (Parlement européen et Conseil, 2001).

Un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour un médicament vétérinaire se compose de quatre parties (Virlouvet, 2006) : une partie de renseignements administratifs et trois parties expérimentales concernant respectivement la qualité, l'innocuité et l'efficacité du produit. C'est dans la troisième partie qu'est traitée l'innocuité pour l'environnement.

Les directives européennes restent assez vagues sur la mise en pratique de l'évaluation du risque pour l'environnement, elles mentionnent simplement que celle-ci doit se faire en deux temps : évaluation de l'exposition puis de l'effet environnemental. Des lignes directrices plus précises sont ensuite fournies par le VICH (Veterinary International Conference on Harmonization) : la ligne directrice VICH GL6 concerne l'évaluation de l'exposition (VICH, 2000) et la ligne directrice VICH GL38 porte sur l'évaluation de l'impact environnemental (VICH, 2004).

La ligne directrice VICH GL6 propose un arbre décisionnel pour déterminer l'intensité de l'exposition et évaluer la nécessité de mesurer ensuite l'impact environnemental. Cet arbre tient compte de l'espèce cible et de la métabolisation chez l'animal. Ainsi, si un médicament est destiné à un usage restreint (espèces rares ou peu d'individus traités) et qu'il est fortement

métabolisé, l'exposition sera faible, et l'impact sur l'environnement importe peu. A l'inverse, dans notre cas, l'ivermectine est destinée à une utilisation massive sur des animaux de rente et n'est quasiment pas métabolisée. Dans ce cas, il faut mesurer la PEC (Predictable Environmental Concentration) : concentration prévisible dans l'environnement. Il s'agit de la concentration de la molécule et de ses métabolites dans le sol, l'eau et les sédiments. Celle-ci est très variable selon le milieu, les conditions environnementales…

Pour la mesurer, l'Agence européenne du médicament propose dans sa directive EMEA/CVMP/ERA/418282/2005 (Agence européenne du médicament, 2007) des équations et des valeurs de référence par espèce pour diverses mesures (poids, densité…).

Dans le cas des animaux élevés en bâtiment, l'équation est la suivante :

$$PEC_{soil\ initial} = \left(\frac{D \times Ad \times BW \times P \times 170 \times Fh}{1500 \times 10000 \times 0.05 \times Ny \times H} \right) \times 1000$$

Avec :

$PEC_{soil\ initial}$ = Concentration prévisible dans le sol [µg/kg]
D = Dose journalière en ingrédient actif [mg/kg_{PV}/j]
Ad = Nombre de jours de traitement [d]
BW = Poids vif de l'animal [kg_{PV}] (voir Tableau 2)
P = Taux de rotation par emplacement par an [taux/place/y] (voir Tableau 2)
170 = Limite européenne d'épandage d'azote [kg N/ha]
Fh = Proportion du troupeau traité [valeur comprise entre 0 et 1]
1500 = Densité du sol sec [kg/m^3]
10000 = Changement d'unité d'aire [m²/ha]
0.05 = Profondeur de pénétration dans le sol [m]
Ny = Azote produit en un an par emplacement [kg.N/ place/y] (voir Tableau 2)
H = Facteur "bâtiment" : 1 pour les animaux en bâtiment toute l'année ou 0.5 pour les animaux en bâtiment pendant 6 mois (voir Tableau 2)
1000 = Facteur de conversion [1000 µg/mg]

Tableau 2 : Valeurs de référence à utiliser pour le calcul de la PEC_{soil} pour l'élevage intensif (Agence européenne du médicament, 2007)

Type d'élevage	Nombre d'animaux élevés par emplacement par an	Poids vif (kg_{PV})	Azote produit par an par emplacement (kg N/an)	Facteur "bâtiment"
Veau	1,8	140	10	1
Vache laitière	1	425	60	0,5
Autres bovins (0-1 an)	1	200	18	0,5
Autres bovins (>2ans)	1	450	35	0,5

Pour les animaux en pâturage, l'équation à utiliser est la suivante :

$$PEC_{soil\ initial} = \left(\frac{D \times Ad \times BW \times SD \times Fh}{1500 \times 10000 \times 0.05} \right) \times 1000$$

Avec :

$PEC_{soil\ initial}$ = Concentration prévisible dans le sol [µg/kg]
D = Dose journalière en ingrédient actif [mg/kg_{PV}/j]
Ad = Nombre de jours de traitement [d]
BW = Poids vif de l'animal [kg_{PV}] (voir Tableau 3)
SD = Densité au pâturage (animal/ha) (voir Tableau 3)
Fh = Proportion du troupeau traité [valeur comprise entre 0 et 1]
1500 = Densité du sol sec [kg/m^3]
10000 = Changement d'unité d'aire [m²/ha]
0.05 = Profondeur de pénétration dans le sol [m]
1000 = Facteur de conversion [1000 µg/mg]

Tableau 3 : Valeurs de référence à utiliser pour le calcul de la PEC_{soil} pour les animaux au pâturage (Agence européenne du médicament, 2007)

Type d'élevage	Densité au pâturage (animaux/ha)	Poids vif (kg_{PV})
Vache laitière	3,5	600
Bovin viande	9,5	330
Mouton	15	80
Brebis	25	36

Si la PEC mesurée est élevée (supérieure à 100µg/kg dans le sol ou à 1µg/L dans l'eau) ou s'il s'agit d'un traitement antiparasitaire pour animaux de rente, ou d'un médicament pour espèces aquatiques élevées dans un milieu non clos, il faudra alors passer à une deuxième phase de tests, pour évaluer l'impact environnemental.

Dans cette deuxième étape, on mesure l'impact de la molécule sur la croissance des plantes et des algues, la toxicité aigüe sur des poissons et des crustacés et la toxicité subaiguë sur des vers de terre. Ces études permettent de déterminer des PNEC (Predicted Non Effect Concentration) : des concentrations prédites sans effet toxique. On mesure également l'impact de la molécule sur la transformation de l'azote par les micro-organismes du sol. Si le logarithme du Kow est supérieur à 4 (donc si la molécule est liposoluble), si le rapport PEC/PNEC qui mesure le risque environnemental est supérieur à 1 ou si plus de 25% des micro-organismes du sol présentent des anomalies, des études doivent encore être ajoutées.

Celles-ci se doivent d'être plus proches des conditions réelles, et doivent s'installer dans la durée, pour estimer l'effet chronique de la molécule.

Enfin, si après toutes ces études l'innocuité environnementale n'est pas prouvée, l'Agence Nationale du Médicament Vétérinaire, qui délivre les AMM, peut demander des éléments supplémentaires, voire refuser l'AMM si le danger est avéré.

Si des effets environnementaux ont été mis en évidence mais qu'ils ont été jugés acceptables, la notice peut contenir diverses mentions quant à la toxicité environnementale et aux dispositions à prendre quant au stockage et à l'utilisation du médicament. Ainsi, tous les produits contenant de l'ivermectine portent des mentions telles que «L'ivermectine étant particulièrement toxique pour les poissons et autres organismes vivant dans l'eau, les animaux traités ne doivent pas avoir accès directement à la surface de l'eau et aux fossés pendant le traitement. » et « Extrêmement dangereux pour les poissons et les organismes aquatiques. Ne pas contaminer les eaux de surfaces ou les cours d'eaux avec du produit ou des conditionnements vides. » (Agence nationale du médicament vétérinaire, 2010).

2. Les études d'impact environnemental demandées pour l'AMM de l'ivermectine

Lors de la première AMM délivrée pour l'ivermectine en Europe, en 1981 pour l'Ivomec©, la réglementation concernant les études environnementales était beaucoup moins stricte. Des études avaient été menées avant sa commercialisation, mais l'ensemble de l'étude décrite précédemment n'a été formalisée qu'ultérieurement : l'Agence nationale du médicament vétérinaire peut en effet demander à tout moment, et en particulier lors de tout renouvellement d'AMM, un complément d'information. Pour cette raison, certaines des études invoquées dans le dossier d'AMM n'ont pas été effectuées par le laboratoire mais par des scientifiques de laboratoires indépendants, entre la mise sur le marché et la demande par l'ANMV de fournir les résultats nécessaires depuis pour une demande d'AMM.

Pour l'Ivomec© injectable, différentes valeurs de PEC ont été calculées : pour les génisses et les jeunes bovins au pâturage (1µg/kg), pour les moutons (0,6µg/kg), pour les brebis (0,2µg/kg), pour les jeunes bovins de boucherie en bâtiment (1µg/kg), pour les bovins de boucherie plus âgés en bâtiment (1,2µg/kg), pour les vaches laitières en bâtiment (0,6µg/kg) (Merial, 2008). Dans tous les cas, la PEC reste très inférieure à 100µg/kg, mais comme il s'agit d'un antiparasitaire destiné à traiter des animaux de rente, les tests de phase II ont également dû être réalisés.

La toxicité sur les vers de terre s'est révélée nulle (LC_{50} de 315mg/kg et NOEL de 12mg/kg pour *Eisenia foetida* (Merial, 2008), aucun effet visible sur la survie et la croissance de *Lumbricus terrestris* (Svendsen *et al*, 2002), pas de mise en évidence d'effets sublétaux sur cette espèce (Svendsen *et al*, 2005)). L'ivermectine ne semble pas non plus avoir d'impact sur les populations de vers de terre dans leur environnement (Svendsen *et al*, 2003).

Aucun effet n'a pu être mis en évidence sur les micro-organismes du sol (Merial, 2008) : à 30µg/kg (soit presque 30 fois au-dessus des PEC calculées) la nitrification et la respiration restaient normales.

La phytotoxicité a également été évaluée, mais ni la germination ni la croissance de la plante ou des racines n'a été modifiée par la présence d'ivermectine (Merial, 2008). La dose sans effet la plus faible a été évaluée à 0,56mg/kg, donc largement supérieure aux PEC calculées précédemment.

Des études ont aussi été menées chez les oiseaux, concernant toxicité aigüe et chronique, car ceux-ci peuvent se nourrir d'insectes ou de vers de terre ayant consommé de l'ivermectine. Les études ont été menées avec l'abamectine, molécule ayant servi à la synthèse de l'ivermectine, mais les oiseaux sont peu sensibles (DL_{50} de 85mg/kg pour le Canard colvert, et supérieure à 2000mg/kg pour le Colin de Virginie), et même dans l'hypothèse où leur régime se limiterait uniquement à des insectes s'étant nourris d'ivermectine au plus fort de l'excrétion, on n'atteindrait pas des concentrations suffisantes pour observer un impact sur ces espèces (Merial, 2008).

L'impact sur des organismes aquatiques a également été mesuré, dans l'hypothèse où des animaux viendraient à déféquer directement dans l'eau. La concentration évaluée dans ce milieu est de 0,0008µg/L, probablement surévaluée par le fait que l'ivermectine se fixera préférentiellement aux sédiments, sera diluée par le courant et est extrêmement sensible à la photolyse (Merial, 2008). Les daphnies sont assez sensibles à l'ivermectine, avec des doses sans effet estimées à 0,01µg/L. On reste toutefois au-dessus des concentrations prédictibles dans l'eau.

De même, dans les sédiments aquatiques, on s'attend à une concentration de 0,58µg/kg (Merial, 2008), et la toxicité a été évaluée pour différents organismes (*Chironomus tentans*, *Hexagenia* spp., *Hyalella azteca*) comme apparaissant pour des valeurs supérieures : 120, 790 et 1700 µg/kg respectivement.

Concernant l'impact sur la faune dépendant des bouses, seules les nombreuses études provenant de chercheurs indépendants sont citées, que nous reprendrons plus précisément dans le prochain paragraphe.

3. L'impact sur la faune dépendant des bouses de vache

a) Processus de dégradation des bouses

De nombreux facteurs interviennent dans la dégradation des bouses. Les premiers sont abiotiques : pluie ou sécheresse, saison… Les seconds sont biotiques, il s'agit de tous les invertébrés participant au retour de la matière organique dans le sol (Christophe, 2004, Floate *et al*, 2005).

Dans un premier temps, les bouses sont colonisées par des Hydrophilidés, des Staphylins (familles de Coléoptères) et par des Diptères. Toutes ces espèces vont pondre dans les bouses fraiches. Leurs larves coprophages vont commencer la digestion de la matière organique.

Les déplacements des Coléoptères vont former des tunnels, permettant l'oxygénation en profondeur, sous la croûte se formant progressivement par dessiccation. Ces tunnels vont également faciliter la colonisation par des micro-organismes.

Des Coléoptères prédateurs et d'autres espèces de Diptères vont venir s'ajouter à cette faune déjà abondante.

Les Scarabéidés qui arrivent ensuite se divisent en trois groupes. Les endocoprides ou résidents (parmi lesquels les *Aphodiinae*) pondent et se développent au sein de la bouse. Ces pontes ont lieu plutôt l'hiver (de décembre à février, parfois plus tard si l'hiver se prolonge). Les paracoprides ou fouisseurs (parmi lesquels *Ontophagus*, *Copris*, *Typhaeus*, *Geotrups*, *Chironitis*) prélèvent de la matière organique et l'entrainent en profondeur. Les télécoprides ou rouleurs (parmi lesquels *Scarabeus* et *Gymnopleurus*) forment des boules qu'ils roulent à distance de la bouse : ce sont les bousiers les plus connus. Leurs diverses fonctions permettent digestion, enfouissement et dispersion de la matière organique.

Les Lombricidés interviennent alors et facilitent l'enfouissement.

Enfin, la pédofaune va faire l'essentiel du travail : Lombricidés, Nématodes, Enchytrées, Acariens oribates, Collemboles, Protozoaires, Bactéries, Champignons vont permettre de finir la dispersion et la digestion de la matière organique. Des prédateurs de toute cette faune (oiseaux, mammifères) peuvent également jouer un rôle en fouissant. Enfin, la pluie finit par lessiver la faible quantité restante.

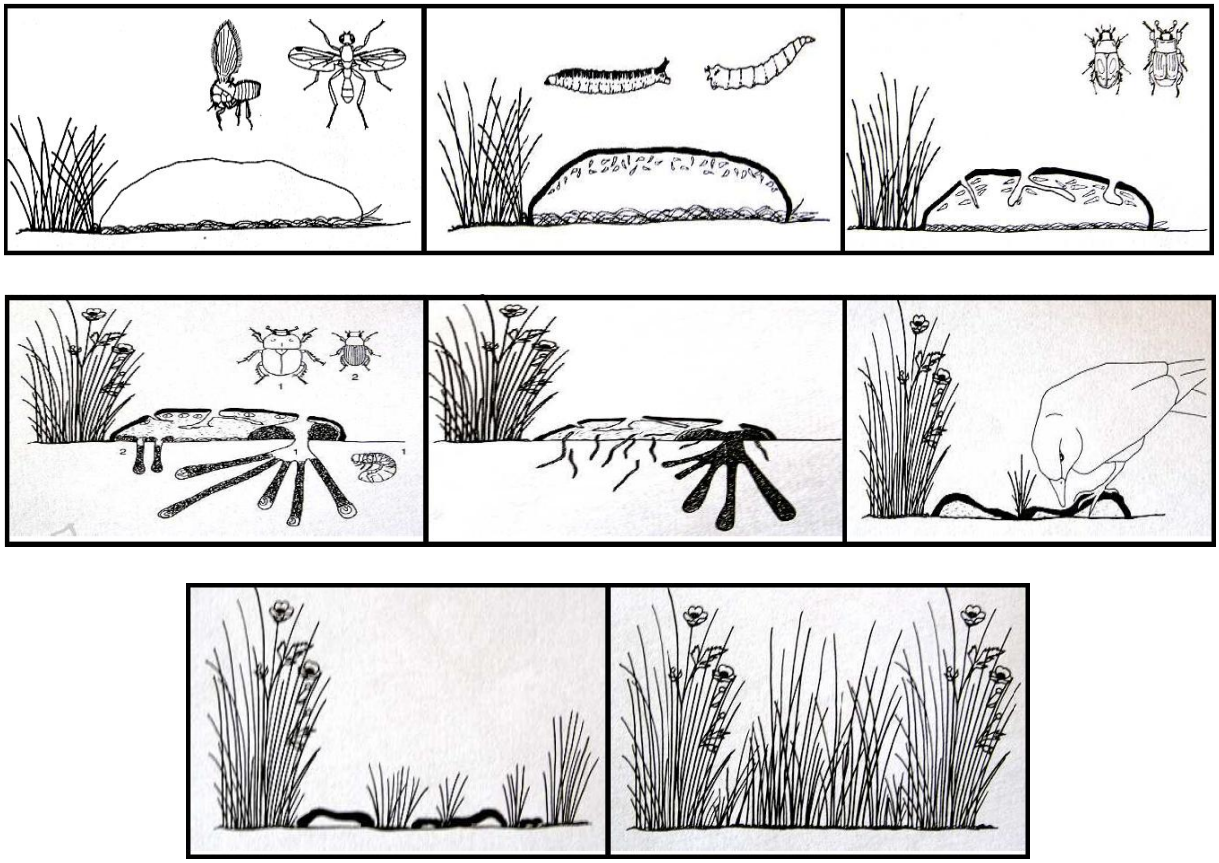


Figure 6 : Schématisation de la dégradation progressive d'une bouse de vache en pâturage. D'après Christophe, 2004.

Selon le climat, des modifications peuvent apparaitre dans ce processus. Ainsi, il semble qu'en milieu tempéré et humide, les Lombricidés aient un rôle majeur dans la dégradation, alors qu'en climat plus chaud et sec (région méditerranéenne par exemple), les insectes coprophages ont une place prépondérante.

Enfin, l'absence ou le retard de dégradation des bouses peut avoir plusieurs conséquences. Il n'y a pas de repousse végétale à l'emplacement de la bouse, donc une perte de rendement peut apparaître. De plus, le bétail ne broute pas sur une certaine distance autour des bouses, qualifiée de zone de refus. De nombreux éléments minéraux et organiques sont bloqués et ne rentrent plus dans les cycles de la matière. Enfin, cela favorise également le maintien des œufs et larves de parasites des bovins pendant une plus grande période (Fincher, 1981).

Or, il a été prouvé que l'ivermectine avait une toxicité sur une partie de la faune intervenant dans ce recyclage.

b) *Quantité et durée d'excrétion*

Comme on l'a vu précédemment, l'excrétion fécale d'ivermectine concerne plus de 90% de la dose administrée, elle reste détectable dans les bouses environ 28 jours après un traitement pour-on ou injectable, lorsqu'elle est mesurée par chromatographie liquide haute performance.

Le pic d'excrétion est atteint, selon les auteurs, entre 1 (Lifschitz *et al*, 2000) et 8 jours (Cook *et al*, 1996), que ce soit pour la forme buvable, injectable ou pour-on (figure 7).

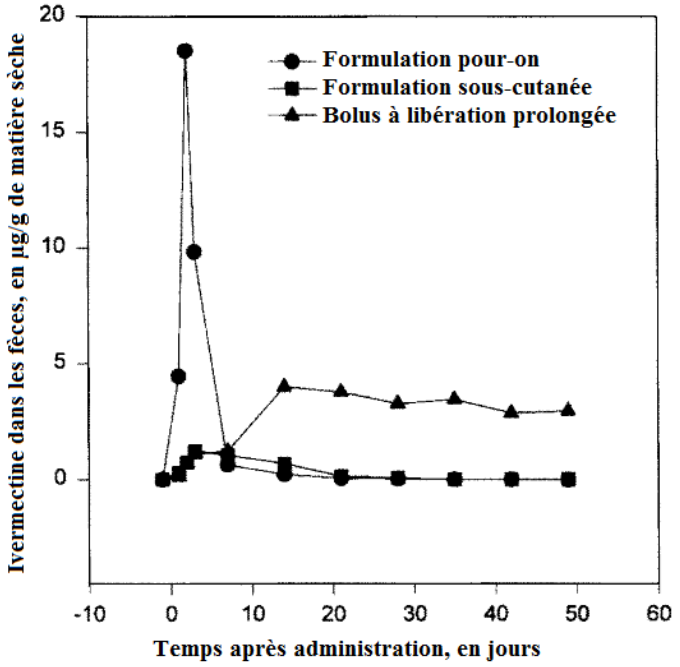


Figure 7 : Concentration moyenne en ivermectine dans les bouses de 3 groupes de vaches traitées en transcutané (0,5mg/kg), en injectable (0,2mg/kg) et grâce au bolus à libération prolongée (1,72g libérés à 12,7mg/j). D'après Herd *et al*, 1996.

Comme on l'a vu dans les études d'AMM, on peut s'attendre à retrouver entre 0,6 et 1,2µg/kg d'ivermectine dans les 50cm supérieurs du sol, en fonction de l'espèce concernée (ovins ou bovins), et de l'utilisation de la prairie (pâturage ou épandage).

c) *Toxicité pour la faune non-cible*

L'activité sur la pédofaune a été et est encore très étudiée. Les études de toxicité peuvent se différencier globalement en deux catégories. Les premières qui mesurent une dose toxique, sont réalisées à partir de bouses d'animaux non traités, auxquelles sont ajoutées des quantités connues d'ivermectine. Parfois, des bouses d'animaux traitées sont utilisées, après

mesure de la concentration en ivermectine, et en les « diluant » avec des bouses d'animaux non traités. Les secondes mesurent plutôt une durée d'impact sur la faune dépendant des bouses. Elles se font à partir de bouses d'animaux traités prélevées à différentes périodes après le traitement, puis ensemencées par les œufs des espèces à étudier en laboratoire (parfois en pâture mais avec des dispositifs empêchant les contaminations extérieures).

Enfin, des mesures d'impact environnemental sont effectuées en conditions naturelles : les bouses d'animaux traités sont déposées sur une pâture et on compare leur colonisation et leur vitesse de dégradation par rapport à des bouses d'animaux non traités.

Les mesures de dose toxique visent à connaître la concentration nécessaire dans la bouse (en matière fraiche (MF) ou en matière sèche (MS)) pour atteindre 50% de mortalité (Concentration Létale 50% : CL_{50}) chez une espèce hôte. Par extension, certaines études ont cherché à connaître la concentration réduisant de 50% l'émergence des larves (CE_{50}) ou la concentration réduisant de 50% la pupaison (CP_{50}) (Tableau 4).

Tableau 4 : Doses toxiques et sans effet de l'ivermectine obtenues en laboratoire sur différentes espèces de Coléoptères et Diptères (d'après Lumaret *et al*, 2012)

Origine du substrat	**Espèces**	**Dose sans effet toxique (NOEL)**	**Plus petite concentration ayant un effet (LOEL)**	**Dose toxique (CL_{50}, CE_{50}, CP_{50})**	**Source**
Bovins	*Aphodius constans*	—	—	CL_{50} = 590µg/kg MS	Lumaret *et al*, 2007
Bovins	*Aphodius constans*	NOEL = 310-320 µg/kg MS	LOEL = 780-800 µg/kg MS	CL_{50} = 880-980 µg/kg MS	Hempel *et al*, 2006
Bovins	*Musca autumnalis*	NOEL = <0,4-3,3 µg/kg MF	—	CE_{50} = 4,65 µg/kg MF	Römbke *et al*, 2010a
Milieu d'élevage	*Musca domestica*	NOEL <250 µg/kg	—	—	Floate & Fox, 1999
Bovins	*Scatophaga stercoraria*	—	—	CL_{50} 24h = 51 µg/kg MF	Strong & James, 1993
Bovins	*Scatophaga stercoraria*	—	—	CL_{50} 48h = 36 µg/kg MF	Strong & James, 1993
Bovins	*Scatophaga stercoraria*	—	—	CE_{50} 10j = 1 µg/kg MF	Strong & James, 1993
Bovins	*Scatophaga stercoraria*	—	—	CP_{50} 10j = 15 µg/kg MF	Strong & James, 1993
Bovins	*Scatophaga stercoraria*	NOEL survie = 8,1 µg/kg MF ; NOEL développement = 0,84 µg/kg MF	—	CL_{50} = 20,9µg/kg MF	Römbke *et al*, 2009

Les Coléoptères adultes ne sont le plus souvent pas touchés par la mortalité induite par l'ivermectine. Cela peut être relié à un comportement alimentaire différent de celui des larves : ils se nourrissent majoritairement des fluides riches en bactéries tandis que les larves se nourrissent plutôt des particules organiques, auxquelles les molécules d'ivermectine sont très liées. Seuls les jeunes adultes peu après leur mue imaginale sont touchés.

Les jeunes en revanche sont beaucoup plus concernés, et ce à des concentrations rencontrées fréquemment dans les bouses : dès 780ng/g de matière sèche, certaines espèces présentent une mortalité plus importante (Hempel *et al*, 2006). Des études ont même montré jusqu'à 100% de mortalité dans les semaines suivant le traitement (Krüger et Scholtz, 1997). Le développement des larves est retardé (Lumaret *et al*, 1993) et des différences de sensibilité peuvent être mises en évidence selon les espèces de Coléoptères (Sommer *et al*, 1993).

Des données de toxicité pour les Coléoptères sont présentées dans le tableau 5.

Tableau 5 : Toxicité de l'ivermectine observée sur différentes espèces de Coléoptères (d'après Lumaret *et al*, 2012 et Steel et Wardhaugh, 2002)

Voie et espèce	Dose d'exposition	Espèces	Effets sublétaux	Mortalité des adultes	Durée de mortalité des larves après traitement (jours)	Source
Oral (Ovins)	200µg/kg	*Euoniticellus fulvus*	Baisse de fécondité (1 j)	Oui (jeunes adultes)	2-5	Wardhaugh *et al*, 1993
SC (Bovins)	20-200µg/kg	*Euoniticellus intermedius*	—	Non	7-14	Fincher, 1992
SC (Bovins)	200µg/kg	*Euoniticellus intermedius*	Retard de développement, baisse de fécondité	—	14-21	Krüger et Scholtz, 1997
SC (Bovins)	200µg/kg	*Euoniticellus fulvus*	Retard de développement	Non	<10	Lumaret *et al*, 1993
SC (Bovins)	20-200µg/kg	*Onthophagus gazella*	—	Non	14-21	Fincher, 1992
SC (Bovins)	200µg/kg	*Onthophagus gazella*	Malformations	—	8-16	Sommer *et al*, 1993
SC (Bovins)	200µg/kg	*Diastellopalpus quinquedens*	—	—	2-8	Sommer *et al*, 1993
SC (Bovins)	200µg/kg	*Onitis alexis*	Retard de développement	—	7-14	Krüger et Scholtz, 1997
TC (Bovins)	500µg/kg	*Euoniticellus intermedius*	—	Non	7-14	Fincher, 1996
TC (Bovins)	500µg/kg	*Onthophagus gazella*	—	Non	14-21	Fincher, 1996
TC (Bovins)	500µg/kg	*Liatongus minutus*	Retard de développement	—	14-21	Iwasa *et al*, 2005
Bolus (Ovins)	160mg (> 20µg/kg/j, > 100j)	*Onthophagus taurus*	Baisse de fécondité, inhibition de la ponte	Oui (jeunes adultes)	>100	Wardhaugh *et al*, 2001a
Bolus (Ovins)	160mg (> 20µg/kg/j, > 100j)	*Euoniticellus fulvus*	—	Non	>100	Wardhaugh *et al*, 2001a
Bolus (Bovins)	1,72g (> 40µg/kg/j, 130j)	*Onthophagus sagittarius*	Baisse de fécondité	Oui	135	Wardhaugh *et al*, 2001b
Bolus (Bovins)	1,72g (> 40µg/kg/j, 130j)	*Aphodius constans*	—	—	143	Errouissi *et al*, 2001

S'il a parfois été mis en évidence une attirance significative des bouses traitées pour les Coléoptères coprophages (Errouissi et Lumaret, 2010), cette tendance ne se retrouve pas dans toutes les études. Il semblerait plutôt que ce phénomène dépende de l'espèce considérée, de la saison, et du régime alimentaire des ruminants traités. Floate (1998) a ainsi mis en évidence dans une étude sur deux ans, que les tendances s'inversaient entre le printemps et l'automne, et entre les deux années, en lien possiblement avec un changement de ration des bovins traités.

Il semble donc que l'ivermectine puisse avoir un effet attracteur sur les Coléoptères, mais que celui-ci est modulé par de nombreux facteurs et donc peu prédictible. Il faut toutefois en tenir compte, car cet effet peut alors s'ajouter à la toxicité de la molécule.

Les Diptères adultes sont assez peu concernés par la mortalité due à l'ivermectine, celle-ci n'apparait que chez des espèces strictement coprophages à des étapes de leur vie à gros besoins énergétiques (jeunes adultes), avec une forte concentration en ivermectine dans les bouses donc peu de temps après le traitement (Mahon et Wardhaugh, 1991 ; Mahon *et al*, 1993). On a pu en revanche mettre en évidence des anomalies de comportement sexuel et des retards de ponte (Cook, 1993).

Les larves sont ici aussi beaucoup plus sensibles. Des DL_{50} ont été calculées à 0,048 µg/g pour *Stomoxys calcitrans* et à 0,003 µg/g pour *Haematobia irritans* (Schmidt et Kunz, 1980). Les sensibilités d'espèces sont également très marquées (Madsen *et al*, 1990). Enfin, si la mortalité est augmentée, on remarque également beaucoup de retards dans le développement larvaire, voire des anomalies de développement (Madsen *et al*, 1990 ; Wardhaugh *et al*, 1993, 1996).

Quelques données de toxicité pour les Diptères sont présentées dans le tableau 6.

Tableau 6 : Toxicité de l'ivermectine observée sur différentes espèces de Diptères (d'après Lumaret *et al*, 2012 et Steel et Wardhaugh, 2002)

Voie et espèce	Dose d'exposition	Espèces	Effets sublétaux	Mortalité des adultes	Durée de mortalité des larves après traitement (jours)	Source
Oral (Ovins)	200µg/kg	*Lucilia cuprina*	Chute du nombre et augmentation de la durée d'accouplements pour les mâles, retard de ponte	Oui	—	Cook, 1993
Oral (Ovins)	200µg/kg	*Lucilia cuprina*	Chute du nombre d'ovocytes, rétention de ponte	Oui	—	Mahon *et al*, 1993
Oral (Ovins)	200µg/kg	*Musca vetustissima*	Réduction de la taille des ailes	—	6-8	Wardhaugh *et al*, 1993
Oral (Bovins)	200µg/kg	*Musca vetustissima*	—	—	16-32	Wardhaugh et Mahon, 1998
TC (Bovins)	500µg/kg	*Musca domestica*	—	—	35-42	Floate *et al*, 2001
TC (Bovins)	500µg/kg	*Musca bezzii*	—	—	21-28	Iwasa *et al*, 2005
TC (Bovins)	500µg/kg	*Haematobia irritans*	—	—	56-63	Floate *et al*, 2001
TC (Bovins)	500µg/kg	*Haematobia irritans*	—	—	35-42	Fincher, 1996
TC (Bovins)	500µg/kg	*Stomoxys calcitrans*	—	—	7-14	Floate *et al*, 2001
TC (Bovins)	500µg/kg	*Scatophaga stercoraria*	—	—	14-21	Iwasa *et al*, 2005
SC (Bovins)	200µg/kg	*Musca vetustissima*	—	—	16-32	Wardhaugh et Mahon, 1998
SC (Bovins)	200µg/kg	*Musca vetustissima*	—	—	28-35	Wardhaugh *et al*, 1996
SC (Bovins)	200µg/kg	*Musca domestica*	—	—	23-28	Farkas *et al*, 2003
SC (Bovins)	200µg/kg	*Musca nevilli*	Baisse de fécondité	Oui	49-56	Krüger et Scholtz, 1995
SC (Bovins)	200µg/kg	*Neomyia cornicina*	—	—	>10	Lumaret *et al*, 1993
SC (Bovins)	20-200µg/kg	*Haematobia irritans*	—	—	42-56	Fincher, 1992
Bolus (Ovins)	160mg (> 20µg/kg/j, > 100j)	*Musca vetustissima*	—	—	>100	Wardhaugh *et al*, 2001a
Bolus (Bovins)	1,72g (> 40µg/kg/j, 130j)	*Musca inferior*	—	—	>130	Wardhaugh *et al*, 2001b
Bolus (Bovins)	1,72g (> 40µg/kg/j, 130j)	*Orthelia timorensis*	—	—	>130	Wardhaugh *et al*, 2001b
Bolus (Bovins)	1,72g (> 40µg/kg/j, 130j)	*Cyclorrhapha spp.*	—	—	>130	Strong *et al*, 1996

Toutes les études précédentes s'accordent sur un point : le bolus à libération prolongée était la formulation de loin la plus nocive, ce qui a conduit à la suppression de son AMM en France en 2003 (Ministère de la santé et de la protection sociale, 2004). Le bolus traitant les ovins n'a, lui, pas été commercialisé en France.

Les différentes études menées concernant l'impact de l'ivermectine sur les vers de terre semblent également s'accorder sur le fait que celle-ci n'est que peu toxique chez ces organismes (Svendsen *et al*, 2002 ; Kaneda *et al*, 2006 ; Sun *et al*, 2005 ; Tableau 7).

Tableau 7: Doses toxiques et sans effet de l'ivermectine obtenues en laboratoire pour plusieurs espèces de vers de terre (d'après Lumaret *et al*, 2012)

Substrat	**Espèce**	**Dose sans effet (NOEL)**	**Plus petite dose ayant un effet (LOEL)**	**Dose toxique (CL_{50}, CE_{50})**	**Source**
Sol artificiel	*Eisenia fetida*	28j NOEL survie = 12 mg/kg MS		28j CL_{50} = 315 mg/kg MS	Halley *et al*, 1989b
Sol artificiel	*Eisenia fetida*	28j NOEL survie = 5 mg/kg MS	28j LOEL survie = 10 mg/kg MS	28j $CL_{50} \geq 10$ mg/kg MS	Römbke *et al*, 2010b
Sol artificiel	*Eisenia fetida*	56j NOEL repro = 2,5 mg/kg MS	56j LOEL repro = 5 mg/kg MS	56j CE_{50} = 5,3 mg/kg MS	Römbke *et al*, 2010b

Enfin, un impact sur les invertébrés du sol, ne dépendant pas directement des bouses mais vivant à proximité, a également été mis en évidence (Tableau 8), mais à des doses plus élevées que celles possiblement retrouvées dans le sol (PEC de l'ordre du microgramme par kilogramme de sol).

Tableau 8 : Doses toxiques et sans effet de l'ivermectine observées en laboratoire sur plusieurs espèces d'invertébrés du sol (d'après Lumaret *et al*, 2012)

Substrat	Espèce	Dose sans effet (NOEL)	Dose toxique pour la reproduction (CE_{50})	Dose toxique (CL_{50})	Source
	Collemboles				
Sol naturel	*Folsomia fimetaria*	28j NOEL repro = 0,3 mg/kg MS	28j CE_{50} = 1,7 mg/kg MS	28j CL_{50} = 8,4 mg/kg MS	Jensen *et al*, 2003
Sol naturel	*Folsomia fimetaria*	28j NOEL repro = 0,4 mg/kg MS	28j CE_{50} = 0,93 mg/kg MS	28j CL_{50} = 5,3 mg/kg MS	Jensen *et al*, 2009
Sol artificiel	*Folsomia candida*	28j NOEL repro = 0,3 mg/kg MS	28j CE_{50} = 1,7 mg/kg MS	28j CL_{50} = 12,4 mg/kg MS	Römbke *et al*, 2010b
	Acarien prédateur				
Sol naturel	*Hypoaspis aculeifer*	21j NOEL repro > 5 mg/kg MS	21j CE_{50} > 5 mg/kg MS	21j CL_{50} > 5 mg/kg MS	Jensen *et al*, 2009
Sol artificiel	*Hypoaspis aculeifer*	16j NOEL repro = 3,2 mg/kg MS	16j CE_{50} = 17,8 mg/kg MS	16j CL_{50} = 31,6 mg/kg MS	Römbke *et al*, 2010b
	Annélide du sol				
Sol naturel	*Enchytraeus crypticus*	28j NOEL repro = 3 mg/kg MS	28j CE_{50} = 36 mg/kg MS	28j CL_{50} > 300 mg/kg MS	Jensen *et al*, 2003
	Nématode du sol				
Bouses	*Pristionchus maupasi*	—	—	CL_{50} > 3mg/kg < 5mg/kg	Grønvold *et al*, 2004

Ces dernières études ont été menées uniquement en laboratoire, aucune étude de terrain n'a été réalisée concernant les organismes du sol ne dépendant pas directement des bouses.

d) Stabilité et persistance dans l'environnement

Il a donc été prouvé que l'ivermectine était toxique pour de nombreux organismes vivant dans ou à proximité des bouses de vaches. Intéressons-nous maintenant à l'exposition réelle de ces organismes en milieu naturel.

Comme nous l'avons vu dans les propriétés physico-chimiques de l'ivermectine, cette molécule est sensible à la lumière. Sa demi-vie à la surface d'une pièce d'eau sous un ciel clair à 40° de latitude nord a été estimée à 12h en été, 39h en hiver (Merial, 2008). Sur une surface en verre, l'ivermectine sous forme de film se dégrade pour moitié en 3h (Halley *et al*, 1989b).

En revanche, à l'abri de la lumière, elle peut rester stable beaucoup plus longtemps. La demi-vie de persistance dans les bouses a ainsi été estimée à 93 à 240 jours à 22°C à l'obscurité par le laboratoire Merck (Halley *et al*, 1989b). Sommer et ses collaborateurs rapportent une absence de dégradation dans des bouses 45 jours après émission (Sommer *et al*, 1992), et Suarez et ses collaborateurs une concentration de 13µg/kg dans des bouses émises 27 jours après un traitement sous-cutané à 200µg/kg, et restées 180 jours dans l'environnement (Suarez *et al*, 2003).

De plus, nous avons vu que l'ivermectine est très peu soluble dans l'eau et est particulièrement bien liée aux particules organiques du sol. Dans un milieu composé pour moitié d'eau et de sol, on retrouve 99,7% de l'ivermectine adsorbée aux particules du sol, et seulement 0,3% en suspension (Merial, 2008). Et avec un coefficient d'adsorption au carbone élevé (entre 12 600 et 15 700 selon Halley *et al*, 1989b), l'ivermectine peut être considérée comme immobile une fois dans le sol ou en présence de matière organique (fond des pièces d'eau, bouses…). On pourrait donc craindre une accumulation de la molécule dans le sol.

Une étude expérimentale a été menée avec un troupeau de cinq taurillons dans 93,6m², traités par une injection d'ivermectine à 2µg/kg (Nessel *et al*, 1989). L'ivermectine n'est retrouvée après 28 jours que sous forme de traces dans l'eau de drainage (quantité inférieure au seuil de détection) et dans la partie supérieure du sol (entre 0,1 et 2 µg/kg de sol).

Une étude du même type a été réalisée plus récemment (Römbke *et al*, 2010c), donnant approximativement les mêmes résultats : concentration faible en surface (entre 1 et 5 µg/kg de sol en matière sèche dans les deux premiers centimètres), encore plus faible en profondeur (entre 0,2 et 1µg/kg pour les trois centimètres inférieurs). Ces concentrations dépendent beaucoup du climat, et notamment des précipitations, pouvant entrainer une partie de l'ivermectine plus en profondeur.

En 1993, Lumaret a mis en évidence une décroissance rapide de la concentration en ivermectine dans les bouses dans des conditions de terrain, en Espagne en été : après 6 jours au sol, les bouses ne contiennent plus d'ivermectine, même lorsque les bouses ont été produites 2 jours après le traitement (Lumaret *et al*, 1993).

A l'inverse, Sommer et Steffansen mettent en évidence une concentration de l'ivermectine dans les bouses jusqu'à 45 jours après le dépôt au sol (Sommer et Steffansen, 1993). Cette étude, réalisée en climat tempéré et en climat tropical, présente un protocole très similaire à la précédente analyse. Cette différence de résultats peut s'expliquer par le fait que Lumaret mesure des concentrations sur la matière fraiche, quand Sommer et Steffansen considèrent la matière sèche. Or, ils précisent bien dans leur étude que cette concentration en ivermectine est principalement due à la dessiccation des bouses. De plus, la méthode de mesure est plus précise dans cette deuxième étude : la limite de détection est de 0,05 ppm dans la matière sèche, contre 0,02 ppm dans la matière fraiche, alors qu'une bouse contient 80 à 90% d'eau.

Enfin, l'abamectine (avermectine B_{1a}, précurseur de l'ivermectine) étant utilisée en traitement des cultures, sa persistance dans les sols a été étudiée, et on évalue à 14 à 56 jours sa demi-vie dans différents types de terrains (Bull *et al*, 1984). L'abamectine n'est pas retrouvée dans les plantes cultivées sur un sol traité (Merial, 2008).

e) Conséquences de l'impact sur les insectes coprophages : la dégradation des bouses de vaches

De nombreuses études ont vu le jour suite à la mise en évidence de la toxicité de l'ivermectine pour la pédofaune : ces invertébrés jouent un rôle majeur sur la dégradation des bouses. On pourrait alors être en droit de suspecter un impact de la molécule sur la durée de cette dégradation.

Certaines études tendent à prouver que le traitement des bovins ralentit fortement la dégradation des bouses (Wall et Strong, 1987 ; Madsen *et al*, 1990). A l'inverse, d'autres n'observent aucune différence entre lot traité et lot témoin (McKeand *et al*, 1988).

Plusieurs facteurs peuvent expliquer ces différences de résultats. D'abord, le protocole lui-même. Une étude a ainsi prouvé que la mobilité de l'ivermectine était différente selon qu'elle était présente dans des bouses d'animaux traités ou ajoutée à des bouses d'animaux non traités (Römbke *et al*, 2010c).

Le climat joue ensuite un rôle majeur, en particulier la pluviométrie (Krüger et Scholtz, 1998a et b ; Kryger *et al*, 2005) : en période de forte pluie, l'impact de l'ivermectine est nul sur le nombre d'espèces et leurs proportions dans les bouses.

La zone géographique joue également un rôle important car elle détermine le mode de dégradation majoritaire des bouses : en climat chaud et sec, ce sont les insectes qui jouent un rôle prépondérant, alors qu'il s'agit des vers de terre en climat plus tempéré (Herd, 1995). Or, nous l'avons vu précédemment, ces différents taxons ne présentent pas la même sensibilité vis-à-vis de l'ivermectine.

Enfin, la saison de traitement a également un impact, en lien avec le stade de croissance des micro-organismes (sensibilité différente des adultes et des larves, comme indiqué ci-dessus).

Il semble donc que, dans certains pays tels que l'Australie ou l'Afrique du Sud, la dégradation des bouses soit retardée pour les animaux traités. Or, cette absence de dégradation a de nombreuses conséquences : diminution de la surface pâturée, de la croissance des végétaux…

Ce problème n'est a priori que peu présent en Europe, où la dégradation des bouses est majoritairement liée aux vers de terre et plus encore aux facteurs mécaniques (Dickinson *et al*, 1981).

4. L'impact sur le milieu aquatique

Parmi les organismes aquatiques, les plus étudiés concernant la toxicité de l'ivermectine sont les espèces marines benthiques. En effet, l'ivermectine a été utilisée pendant plusieurs années pour traiter les saumons de l'Atlantique contre des ectoparasites de type copépodes (*Lepeophtheirus salmonis, Caligus elongatus*) dans les fermes aquacoles (Palmer *et al*, 1987, Johnson et Margolis, 1993). On lui préfère aujourd'hui le benzoate d'émamectine (Burridge *et al*, 2010).

Le traitement était administré par l'intermédiaire de l'alimentation. Des résidus se retrouvaient donc dans les sédiments, soit en raison de la non-ingestion de l'alimentation médicamenteuse, soit par l'intermédiaire des déjections dans lesquelles, comme chez les mammifères, l'ivermectine est retrouvée sous forme active (Hoy *et al*, 1990).

De plus, comme nous l'avons vu, l'ivermectine a peu tendance à se dissoudre, mais plutôt à s'adsorber à des particules et à intégrer les sédiments. Elle y a alors une demi-vie longue (plus de 100 jours, Davies *et al*, 1998).

Des toxicités importantes ont été rapportées pour différents organismes (Tableau 9).

Tableau 9 : Doses toxiques et sans effet de l'ivermectine obtenues en laboratoire pour différentes espèces d'organismes aquatiques (d'après Lumaret *et al*, 2012)

Substrat	Espèces	Dose sans effet (NOEC)	Plus petite dose ayant un effet (LOEC)	Dose toxique (CL_{50}, CE_{50})	Source
	Larves de Diptères				
Sédiment	*Chironomus riparius*	10j NOEC croissance = 3,1 µg/kg MS	10j LOEC croissance = 6,3 µg/kg MS	10j CL_{50} larves = 64µg/kg MS, EC_{50} mâles = 19,5µg/kg MS, EC_{50} femelles = 9µg/kg MS	Egeler *et al*, 2010
Sédiment	*Chironomus riparius*	NOEC = 263µg/kg MS			Schweitzer *et al*, 2010
	Crustacés				
Eau	*Daphnia magna*	21j NOEC = 0,0003 ng/L	21j LOEC = 0,001 ng/L	24h CL_{50} = 1,04-1,05mg/L	Garric *et al*, 2007
Eau	*Daphnia magna*	NOEC = 0,0003ng/L	LOEC = 0,001ng/L		Lopes *et al*, 2009
Eau	*Daphnia magna*	48h NOEC = 0,01 µg/L		48h CL_{50} = 0,025 µg/L	Halley *et al*, 1989b
Sédiment	*Daphnia magna*			48h CL_{50} = 39 µg/kg MS	Halley *et al*, 1993
Sédiment	*Daphnia magna*	NOEC = 53 µg/kg MS			Schweitzer *et al*, 2010
Eau	*Ceriodaphnia dubia*	NOEC = 0,001ng/L	LOEC = 0,01ng/L		Lopes *et al*, 2009
Eau	*Artemia salina*			24h CL_{50} > 300 µg/L	Grant & Briggs, 1998
Eau	*Neomysis integer*			96h CL_{50} = 70ng/L	Davies *et al*, 1998
Eau	*Neomysis integer*			48h CL_{50} = 0,026 µg/L	Grant & Briggs, 1998
Eau	*Sphaeroma rugicauda*			96h CL_{50} = 348 µg/L	Grant & Briggs, 1998
Eau	*Palaemonetes varians*			96h CL_{50} = 54 µg/L	Grant & Briggs, 1998
Eau	*Carcinus maenas*			96h CL_{50} = 957 µg/L	Grant & Briggs, 1998
Eau	*Gammarus duebeni*			96h CL_{50} = 0,033 µg/L	Grant & Briggs, 1998
Eau	*Gammarus zaddachi*			96h CL_{50} = 0,033 µg/L	Grant & Briggs, 1998
Sédiment	*Corophium volutator*	NOEC survie = 0,05mg/kg MS		10j CL_{50} = 0,18 mg/kg MS	Davies *et al*, 1998
Sédiment	*Corophium volutator*		28j LOEC croissance > 29µg/kg MF	10j CL_{50} = 21,9-22µg/kg MF, 28j CL50 = 16,7µg/kg MF	Allen *et al*, 2007

Substrat	Espèces	Dose sans effet (NOEC)	Plus petite dose ayant un effet (LOEC)	Dose toxique (CL_{50}, CE_{50})	Source
	Echinodermes				
Sédiment	*Asterias rubens*	NOEC survie = 5mg/kg MS	10j LOEC = 20mg/kg MS	10j CL_{50} = 23,6 mg/kg MS	Davies *et al*, 1998
	Polychètes				
Sédiment	*Arenicola marina*	10j NOEC = 0,012 mg/kg MF (= 0,015 mg/kg MS)	10j LOEC = 0,019 mg/kg MF (= 0,024 mg/kg MS)	10j CL_{50} = 0,018 mg/kg MF (= 0,023 mg/kg MS)	Thain *et al*, 1997
Sédiment	*Arenicola marina*	10j NOEC = 2-3µg/kg MF, 100j NOEC = <0,5µg/kg MF	10j LOEC = 4-5µg/kg MF, 100j LOEC = 0,5µg/kg MF	10j CL_{50} = 14,8-17,9µg/kg MF, 100j CL_{50} = 6,8µg/kg MF	Allen *et al*, 2007
Eau	*Nereis diversicolor*			96h CL_{50} = 7,75 µg/L	Grant & Briggs, 1998
	Oligochètes				
Eau	*Lumbriculus variegates*			72h CL_{50} ~ 490 µg/L	Ding *et al*, 2001
Sédiment	*Lumbriculus variegates*	28j NOEC repro, survie = 160 µg/kg MS	28j LOEC survie, repro = 500µg/kg MS	28j CL_{50} = 6440µg/kg MS	Egeler *et al*, 2010
	Nématodes				
Eau	*Caenorhabditis elegans*	96h NOEC repro ≤ 1,0 µg/L			Liebig *et al*, 2010
Sédiment	*Caenorhabditis elegans*	96h NOEC repro = 100 µg/kg MS			Liebig *et al*, 2010
	Gastéropodes				
Eau	*Hydrobia ulvae*			96h CL_{50} > 10 mg/L	Grant & Briggs, 1998
Eau	*Potamopyrgus jenkinsii*			96h CL_{50} < 9 mg/L	Grant & Briggs, 1998
Eau	*Littorina littorea*			96h CL_{50} > 1000 µg/L	Grant & Briggs, 1998
	Algues et plantes				
Eau	*Chlorella pyrenoidosa*	NOEC > 9,1 mg/L			Halley *et al*, 1989b
Eau	*Pseudokirchneriella subcapitata*	72h NOEC = 391 µg/L	72h LOEC = 1250 µg/L	72h CE_{50} > 4000 µg/L	Garric *et al*, 2007

La toxicité pour les organismes d'eau douce a également été testée par l'intermédiaire de microcosmes (Brinke *et al*, 2010). Cette étude révèle une toxicité effective sur plusieurs espèces (cladocères, ostracodes). Un quotient de risque a été calculé, mettant en relation la concentration environnementale prévisible (PEC) et la concentration sans effet pour l'organisme. Ce quotient se révèle être supérieur à 1 pour l'ensemble de la méiofaune et pour les nématodes, un risque toxique existe donc réellement.

Ce risque dépend principalement de la concentration d'ivermectine dans l'eau, dépendant elle-même de la voie de contamination : défécation directe des animaux traités dans l'eau, traitement à proximité des zones humides, rinçage des pâtures visitées par des animaux traités (Liebig *et al*, 2010)…

Cette toxicité avait déjà été mise en évidence lors de la mise sur le marché de l'ivermectine, et a impliqué l'apposition sur les emballages de la mention « Extrêmement dangereux pour les poissons et les organismes aquatiques », accompagnée de recommandations concernant l'utilisation du produit (pas d'accès aux eaux de surface pendant le traitement) et l'élimination des déchets.

5. L'impact sur l'environnement sur le long terme

Une toxicité parfois importante est avérée pour de nombreuses espèces, qu'elle entraine une mortalité ou des effets sublétaux tels qu'une baisse de la fécondité. Toutefois, l'impact à long terme est mal connu. En effet, si cette toxicité est suffisamment localisée dans l'espace et dans le temps, elle peut ne pas avoir d'impact important ni pour la survie de l'espèce sur le site, ni pour la chaine alimentaire qui en dépend.

Cependant, ici, nous sommes face à une utilisation importante de cette molécule dans les régions d'élevage allaitant depuis bientôt trente ans (cette molécule reste un peu trop coûteuse pour beaucoup d'éleveurs ovins et peu pratique pour les vaches laitières), qui pourrait laisser craindre un effet environnemental.

Quelques études de terrain se sont poursuivies sur plusieurs mois, permettant d'avoir un premier aperçu de l'impact environnemental réel de l'ivermectine.

En 1998 en Afrique du Sud, Krüger et Scholtz indiquent qu'en période de sécheresse, le traitement des bovins à l'ivermectine induit une baisse de la diversité spécifique et augmente la dominance de certaines espèces (Krüger et Scholtz, 1998a). Trois mois après le traitement, l'impact était toujours observable sur le terrain. Un an après, plus aucune anomalie n'était détectable (Krüger et Scholtz, 1998b). En revanche, en période de fortes pluies, aucun impact pouvant être attribué à l'ivermectine n'était détectable (Krüger et Scholtz, 1998b).

Une autre étude menée en Afrique du Sud sur presque une année, avec une météorologie particulièrement pluvieuse, n'a pas montré d'impact de l'ivermectine sur les communautés d'insectes dépendant des bouses (Kryger *et al*, 2005).

Une comparaison de quatre exploitations au Mexique pendant une année semble prouver que dans les exploitations utilisant de l'ivermectine, l'abondance globale est plus

importante mais que la structure de la population est modifiée : la diversité spécifique est moindre, et l'abondance dans le mois suivant un traitement est fortement diminuée par rapport aux exploitations n'utilisant pas cette molécule (Basto-Estrella *et al*, 2013). Cependant, l'abondance semble similaire sur tous les sites pendant l'hiver suivant les traitements, laissant supposer un impact ponctuel n'influençant que peu la communauté à long terme.

Une autre étude en mésocosme a permis d'évaluer l'impact sur une petite partie d'une chaine alimentaire, en mettant en contact cinq espèces de collemboles, une espèce d'enchytrées et une espèce d'acariens prédateurs (Jensen et Scott-Fordsmand, 2012). Elle permet de prendre en compte les relations de compétition et de prédation absentes dans les cas d'études de toxicité en laboratoire. L'abondance globale est diminuée par l'ivermectine, et la structure de la population est modifiée : certaines espèces disparaissent quand d'autres diminuent assez peu et prennent donc le pas sur les premières.

Pour remédier aux difficultés techniques et financières de mise en place d'une étude en milieu naturel sur une longue période, une équipe de chercheurs a cherché à mettre en place une modélisation du phénomène (Sherratt *et al*, 1998 et Boxall *et al*, 2007). Les impacts de plusieurs endectocides ont été évalués et le plus dangereux semble être la doramectine, suivie de l'ivermectine administrée en pour-on, de l'éprinomectine et de l'ivermectine injectable. Cependant, des approximations dans le modèle ont été relevées par Wall et Beynon en 2012. Celui-ci ne prend pas en compte la diversité des types d'élevage (bovins allaitants, bovins laitiers ou mixtes), l'impact toxique est considéré comme un impact moyen sur la durée de contact avec la molécule, plutôt qu'un impact décroissant comme c'est le cas en réalité, enfin les espèces sont considérées comme d'abondance constante au cours de l'année, ce qui n'est pas le cas. Si cette approche se révèle prometteuse, elle n'en est encore donc qu'à ses débuts.

L'impact environnemental à grande échelle de temps, d'espace et en tenant compte de la complexité du réseau trophique (chaine alimentaire mais également compétition entre espèces…) est donc encore mal connu. Il semble qu'il soit faible mais s'il existe toutefois, de nombreuses conséquences pourraient en découler, notamment l'impact sur la chaine alimentaire dépendant des insectes coprophages, notamment chauves-souris et oiseaux insectivores.

Certaines espèces, telles que le grand Rhinolophe, sont particulièrement dépendantes d'insectes coprophages : celui-ci se nourrit principalement d'*Aphodius* (Jones, 1990), bousier sensible à l'ivermectine. L'absence de cette ressource met notamment en danger l'alimentation des jeunes par les mères puis lors de leur émancipation, car le rayon de recherche est alors restreint. Et la sensibilité des chauves-souris à l'ivermectine laisse supposer qu'une alimentation trop riche en insectes chargés d'ivermectine pourrait avoir un impact sur ces petits mammifères.

De même, certains oiseaux insectivores tels que l'Alouette des Champs, le Crave à bec rouge (Soler et Soler, 1993) ou la Chevêche d'Athéna pourraient être directement (par le manque de nourriture) ou indirectement (par l'accumulation d'ivermectine ingérée) touchés par ces traitements. Il a ainsi été prouvé en Ecosse que les changements démographiques chez les oiseaux pouvaient être reliés aux pratiques agricoles, et ceci au moins en partie par l'intermédiaire de leurs impacts sur les populations d'invertébrés (Benton *et al*, 2002).

Toutefois, ces conséquences ne sont aujourd'hui le plus souvent qu'une supposition, car il est très difficile de faire la part de ce facteur parmi d'autres dans la diminution des populations des espèces concernées : la fragmentation voire la disparition des habitats (haies, greniers ouverts…), le dérangement par l'homme… rentrent également en ligne de compte.

A notre connaissance, une seule étude traite de cette problématique et concerne l'impact de la doramectine sur la Chevêche des terriers (*Athene cunicularia*), une espèce nord-américaine (Floate *et al*, 2008). Cette étude évalue d'une part l'impact de la doramectine sur la faune dépendant des bouses, et d'autre part le régime alimentaire de la chouette par l'intermédiaire de l'analyse des pelotes de réjections. Il s'avère que les bousiers ne constituent que 0,1% de la biomasse des proies ingérées par la Chevêche des terriers en période de reproduction. Ainsi, même en cas de diminution drastique de ces populations, il n'y aurait pas d'impact sur les populations de chouettes. Il s'agit toutefois là d'une unique étude sur une unique espèce et aucune généralisation n'est à envisager concernant d'autres prédateurs de la faune coprophage.

Nous avons pu voir dans cette première partie que l'ivermectine, traitement efficace à la fois sur des parasites internes et externes de nombreuses espèces, restait active dans les bouses de vaches après traitement. Cette activité pouvant persister à l'abri de la lumière et de la chaleur entraine en laboratoire une mortalité importante des larves de diptères et coléoptères, avec une sensibilité moindre des adultes. Des effets sublétaux sont également observables, avec notamment des baisses de fertilité.

Suite à la publication de ces études, différents conseils en termes de conservation ont pu être donnés aux acteurs de la protection de l'environnement et aux éleveurs sur le terrain, allant d'une meilleure utilisation de l'ivermectine à son interdiction pure et simple.

Toutefois, nous l'avons vu, peu d'études de terrain de grande ampleur dans le temps, l'espace et prenant en compte en partie le réseau trophique ont pu être mises en place. Elles tendent à laisser penser qu'à l'échelle de l'espèce l'impact ne serait pas si important.

Pour illustrer nos propos, nous avons interrogé différents acteurs gravitant autour de cette problématique : agents de parcs nationaux et naturels régionaux, responsables d'alpages, vétérinaires, chercheurs, commerciaux. Le but était d'évaluer leur niveau de connaissance, d'intérêt mais aussi les conseils donnés aux éleveurs quant à l'utilisation de l'ivermectine.

2ème partie : Illustration de l'intérêt des acteurs pour la problématique de l'impact environnemental de l'ivermectine

I. Description de la démarche des entretiens

Dans un premier temps, nous avons cherché à cibler quels acteurs gravitaient autour de l'éleveur dans les zones protégées où le pastoralisme était présent. Si un interlocuteur évident concernant le traitement des animaux est le vétérinaire, l'agriculteur a également des contacts avec les instances gérant les zones protégées : parcs nationaux, naturels régionaux, réserves naturelles… Dans certaines régions, il existe également des associations gérant la mise en alpage. Ces différents acteurs peuvent être amenés, sur le questionnement de l'éleveur ou suite à des réflexions internes, à se positionner et à donner des conseils quant à l'utilisation de l'ivermectine.

Lors de formations thématiques proposées par les laboratoires pharmaceutiques vétérinaires aux éleveurs, ceux-ci peuvent être en contact directement avec les commerciaux qui pourront également les conseiller concernant la gestion du parasitisme. Ces commerciaux peuvent aussi être un interlocuteur privilégié des vétérinaires, questionnés par leurs éleveurs ou par une démarche spontanée.

Des questions plus poussées pourraient également être posées à des chercheurs, des enseignants vétérinaires ou des regroupements techniques vétérinaires ou agricoles, par les vétérinaires ou les éleveurs directement.

Nous avons pris contact par mail avec des personnes représentatives de ces différentes catégories et connues pour être intéressées par la problématique : chercheurs ayant publié sur le sujet, vétérinaires s'étant positionnés sur la question, commerciaux ayant réalisé plusieurs conférences à ce sujet, employés des zones protégées appartenant à un groupe de travail sur la thématique… Ce premier mail contenait le questionnaire leur étant destiné, et leur proposait d'y répondre par écrit ou lors d'un entretien téléphonique.

Ce travail n'ayant pas pour but une analyse statistique mais étant plutôt une illustration de la situation observée en France, il n'a volontairement pas été fait d'échantillonnage aléatoire dans le choix des personnes interrogées afin d'augmenter la probabilité de réponse, en lien avec l'intérêt pour la problématique. De même, le questionnaire était volontairement formé de questions ouvertes et a parfois été adapté à la situation observée localement afin d'enrichir le dialogue.

Les réponses obtenues sont classées par la suite selon la profession des personnes interrogées.

II. Parcs nationaux

A. Guy-Noël GROSSET

Guy-Noël GROSSET est chargé de mission agroenvironnement auprès du Parc National de la Vanoise.

- *Dans quels types d'espaces naturels protégés travaillez-vous ?*

Parc national de la Vanoise. Une partie du territoire (cœur), constituée de zones d'altitude sans habitations permanentes (en moyenne au-dessus de 2000m) est réglementée. L'autre (aire optimale d'adhésion), englobant les vallées, villages, secteurs intermédiaires, stations de ski est à rapprocher plutôt de l'outil Parc Naturel Régional (pas de réglementation mais enclin à s'inscrire dans un projet de territoire en faveur d'un développement durable).

- *Quel type d'élevage y rencontre-t-on ?*

Dominance de bovins laitiers (production de Beaufort AOP et divers fromages fermiers : tommes, bleu de Termignon...), ovins viande (souvent en atelier complémentaire mais pas uniquement), quelques élevages caprins pour la production de fromages fermiers et bovins allaitants. Utilisation des alpages.

- *Y a-t-il une réglementation vis-à-vis de l'utilisation de certains produits vétérinaires, notamment de l'ivermectine ?*

Non.

- *Quels sont les programmes habituels de déparasitage (moment de l'année, âge des animaux, produits utilisés...) ?*

Difficile de généraliser. Un état des lieux des pratiques (non exhaustif) a été réalisé en 2012 uniquement sur les systèmes en bovins laitiers, en partenariat avec la Société d'Économie Alpestre de Savoie. Mes commentaires ci-après ne concerneront donc que les systèmes laitiers. Concernant les endectocides, seule l'éprinomectine est globalement utilisée ; les autres traitements étant soumis à un délai d'attente pour la livraison du lait. Les traitements sont généralement réalisés à l'entrée en étable, avec un impact probablement réduit sur l'entomofaune (la molécule éventuellement présente dans les fumiers est probablement rapidement dégradée au printemps sous l'action des UV puisque le fumier n'est pas enfoui - la plupart des prairies étant permanentes). Le principal problème de compatibilité avec la préservation de l'entomofaune (et donc indirectement sur le recyclage de la matière organique) semble surtout lié aux ectocides (Pyréthrinoïdes, plus exactement la deltaméthrine puisque les autres traitements sont soumis à un délai d'attente) qui sont dans certains cas

réalisés pendant la saison d'alpage (et donc d'émergence des insectes coprophages), parfois plusieurs fois.

- *Quel impact sur l'environnement suspectez-vous personnellement de la part des endectocides ?*

Cf. plus haut (attention cette réponse reste générale et ne concerne pas les traitements sur les ovins, caprins, bovins allaitants, pour lesquels nous n'avons pas encore réalisé d'état des lieux).

- *Votre organisme s'est-il positionné officiellement sur cette problématique ? Si oui, quel est son avis ?*

Oui, l'adaptation des traitements vétérinaires, dont les antiparasitaires, constitue un objectif affiché dans le projet de charte du Parc en ce qui concerne le cœur, ainsi qu'une des orientations du document d'objectifs Natura 2000 du massif de la Vanoise. Dans un premier temps, nous avons décidé de mieux connaître les pratiques en cours et d'en évaluer l'impact potentiel sur l'entomofaune au regard des connaissances existantes dans la littérature scientifique. C'est ce que nous avons fait avec la première étude sur les systèmes laitiers en 2012. Depuis nous réfléchissons, dans le cadre d'un groupe de travail national, à l'émergence d'une mesure agroenvironnementale spécifique sur le sujet. Nous privilégions donc la voie contractuelle.

- *De manière générale, souhaiteriez-vous plus d'informations sur ce sujet ?*

Non en ce qui me concerne mais une sensibilisation des vétérinaires et éleveurs est importante (attention à ne pas limiter la démarche à l'ivermectine car nous sommes finalement peu concernés en Vanoise).

B. Muriel DELLA-VEDOVA

Muriel DELLA-VEDOVA est chargée de mission agriculture au Parc National des Ecrins.

- *Dans quels types d'espaces naturels protégés travaillez-vous ?*

Parc national des Ecrins.

- *Quel type d'élevage y rencontre-t-on ?*

Bovins et ovins allaitants, bovins laitiers, caprins laitiers, ovins laitiers, porcins, équins.

- *Y a-t-il une réglementation vis-à-vis de l'utilisation de certains produits vétérinaires, notamment de l'ivermectine ?*

Pas de réglementation spécifique au Parc.

- *Quels sont les programmes habituels de déparasitage (moment de l'année, âge des animaux, produits utilisés...) ?*

Avec les infos dont nous disposons (troupeaux utilisant les alpages du cœur du Parc) parfois bains sur les exploitations avant le départ en transhumance et la rentrée. Lorsqu'il y a traitements avec des produits type ivermectine, ils se font en grande partie à l'entrée en bâtiment en fin d'automne.

- *Quel impact sur l'environnement suspectez-vous personnellement de la part des endectocides ?*

cf. littérature, je n'ai pas d'observations personnelles d'impacts.

- *Votre organisme s'est-il positionné officiellement sur cette problématique ? Si oui, quel est son avis ?*

Dans notre Charte et dans les mesures non règlementaires spécifiques au cœur, il est fait référence à des bonnes pratiques pastorales avec notamment la finalité suivante : la réduction des risques de pollution environnementale liée à l'usage inapproprié de substances médicamenteuses (contenus de pédiluves, antiparasitaires à effet rémanent...). Il est prévu de mettre en place un dispositif de certification des alpages respectant une liste de bonnes pratiques (encore flou)…

- *De manière générale, souhaiteriez-vous plus d'informations sur ce sujet ?*

Non.

- *Commentaires sur la situation environnementale observée :*

Il semble qu'actuellement le risque ne soit pas très élevé mais ça reste à préciser, notamment en aire optimale d'adhésion et pour les bovins allaitants.

III. Parcs naturels régionaux

A. Sylvaine MURAZ

Sylvaine MURAZ est chargée de mission Natura 2000 au sein du Parc Naturel Régional de Chartreuse.

- *Dans quel type d'espace naturel protégé travaillez-vous ?*

Dans le Parc Naturel Régional de Chartreuse, qui comprend trois zones Natura 2000 et une réserve Naturelle.

- *Quel type d'élevage y rencontre-t-on ?*

On y trouve un alpage de tarines avec transformation fromagère, deux alpages de bovins viandes et des ovins.

- *Y a-t-il une réglementation vis-à-vis de l'utilisation de certains produits vétérinaires, notamment de l'ivermectine ?*

Il n'y a pas de réglementation dans le parc, pas non plus au sein de la réserve.

- *Quels sont les programmes habituels de déparasitage (moment de l'année, âge des animaux, produits utilisés...) ?*

Ils ne sont pas connus. Un groupe de réflexion comprenant des éleveurs travaille actuellement sur cette problématique, dans le cadre notamment du plan national d'action chiroptères.

- *Votre organisme s'est-il positionné officiellement sur cette problématique ? Si oui, quel est son avis ?*

Non.

- *Quel impact sur l'environnement suspectez-vous personnellement de la part des endectocides ?*

Un impact sur les ressources alimentaires des chauves-souris (espèces Natura 2000), notamment concernant les insectes coprophages.

- *De manière générale, souhaiteriez-vous plus d'informations sur ce sujet ?*

Oui.

- *Commentaires sur la situation environnementale observée :*

Ils sont subjectifs mais les bouses semblent avoir une durée de vie plus importante en alpages qu'auparavant.

B. Christine DODELIN

Christine DODELIN est chargée de mission Natura 2000 au sein du Parc Naturel Régional du Morvan.

- *Dans quels types d'espaces naturels protégés travaillez-vous ?*

Parc Naturel Régional sur lequel sont présents 11 sites Natura 2000, un projet de classement des tourbières en Réserve Naturelle Régionale, plusieurs sites d'intérêt écologiques majeurs sans statut mais faisant l'objet d'une gestion écologique.

- *Quel type d'élevage y rencontre-t-on ?*

Bovin viande très majoritaire sans engraissement (naisseurs presque exclusivement), très large dominance de la race Charolaise sur l'espace agricole. Gestion conservatoire de quelques sites remarquables avec un troupeau de vaches Highland cattle appartenant au Parc Naturel Régional.

- *Y a-t-il une réglementation vis-à-vis de l'utilisation de certains produits vétérinaires, notamment de l'ivermectine ?*

Rien de plus que la règlementation nationale sur l'ensemble du territoire. Les Highland cattle sont suivis par un vétérinaire du GIE Zone Verte pour limiter au maximum l'utilisation de molécules de synthèse en mettant en place une gestion globale du risque. Le plan de gestion du site prévoit la possibilité de traiter les animaux quel que soit le traitement à condition que celui-ci soit administré à l'extérieur du site (les animaux sont pris en pension l'hiver par un agriculteur)**.**

- *Quels sont les programmes habituels de déparasitage (moment de l'année, âge des animaux, produits utilisés...) ?*

Nous n'avons pas d'éléments, une enquête sur la gestion du risque parasitaire pratiquée par les éleveurs du Morvan va démarrer en 2013. Le troupeau de Highland cattle n'est traité qu'en cas de parasitose avéré, ce qui arrive très rarement.

- *Quel impact sur l'environnement suspectez-vous personnellement de la part des endectocides ?*

Réduction de la taille des populations et banalisation des peuplements d'insectes coprophages, mortalité de la faune aquatique patrimoniale en danger d'extinction (grands bivalves, écrevisses), pénuries alimentaire pour les maillons supérieurs des chaînes alimentaires (chauves-souris, oiseaux insectivores...), dysfonctionnement des habitats agropastoraux (cycles de la matière, faune du sol, croissance des végétaux...)**.**

- *Votre organisme s'est-il positionné officiellement sur cette problématique ? Si oui, quel est son avis ?*

Pas de position officielle mais une réflexion pour prendre en compte ces enjeux dans les outils de protection de la biodiversité que nous animons (Natura 2000, gestion des espaces à haute valeur écologique, Mesures Agroenvironnementales Territorialisées...)**.**

- *De manière générale, souhaiteriez-vous plus d'informations sur ce sujet ?*

Oui, en particulier sur la disponibilité des traitements moins impactants sous différentes formes pharmaceutiques (certains n'existent qu'en pâte buccale, pas toujours utilisable), les alternatives possibles pour l'éleveur (l'éprinomectine en pour-on est le seul traitement à base d'avermectine autorisé en élevage laitier alors que l'injection serait moins impactante pour la faune non-cible et permettrait la mise en place d'un traitement sélectif), à ma connaissance il n'existe pas d'alternative aux pyréthrinoïdes de synthèse pour la gestion des parasites externes. Existe-t-il des publications sur l'efficacité des traitements non allopathiques, ou une analyse des retours d'expérience chez ceux qui les mettent en place depuis plusieurs années ou décennies ? J'aimerais aussi avoir des informations sur les tests réalisés pour prouver l'innocuité des traitements au moment de leur mise sur le marché.

- *Commentaires sur la situation environnementale observée :*

Nous manquons de moyens pour mettre en place des suivis de la biodiversité pouvant être impactée par ces traitements mais nous avons de forts enjeux écologiques sur un territoire où l'élevage extensif de broutards en milieux plutôt humides est la principale source de revenus et où le risque de traitements antiparasitaires intensifs est fort (privilégier l'engraissement des jeunes au détriment de l'acquisition de l'immunité, traiter une fois à la mise à l'herbe avec un produit rémanent pour éviter d'avoir à mettre en place un suivi poussé).

C. Anne VADON

Anne VADON est chargée de mission Agriculture Elevage auprès du Parc Naturel Régional de Camargue. Elle a en charge notamment des missions de sensibilisation aux vétérinaires et éleveurs, et de transmission d'information.

- *Dans quels types d'espaces naturels protégés travaillez-vous ?*

Parc naturel régional de Camargue.

- *Quel type d'élevage y rencontre-t-on ?*

Elevages équins, bovins sauvages, bovins domestiques et ovins.

- *Y a-t-il une réglementation vis-à-vis de l'utilisation de certains produits vétérinaires, notamment de l'ivermectine ?*

Pas de règlementation mais des incitations.

- *Quels sont les programmes habituels de déparasitage (moment de l'année, âge des animaux, produits utilisés...) ?*

Pour les équins : généralement un traitement au printemps et un à l'automne.

Pour les bovins et ovins : cela varie d'un traitement à l'automne à deux traitements (printemps et automne).

- *Quel impact sur l'environnement suspectez-vous personnellement de la part des endectocides ?*

Mortalité d'insectes qui entrent dans la chaine alimentaire de nombreux animaux dont certaines espèces de chauve-souris protégées.

Mortalité de coprophages qui agissent sur la dégradation des bouses (non destruction des bouses, mauvaise mobilisation de l'azote par les plantes).

Impact suspecté sur la faune aquatique.

- *Votre organisme s'est-il positionné officiellement sur cette problématique ? Si oui, quel est son avis ?*

Nous avons mené une action de sensibilisation auprès des éleveurs, en engageants les vétérinaires en charge des élevages du Parc. Un document qui synthétise cette étude a été édité.

Nous avons mis en place, avec le Groupement de Défense Sanitaire 13 une campagne de prise en charge financière de deux coprologies par an pour les éleveurs, avec interprétation vétérinaire. Ceci pour leur donner des outils d'aide à la décision dans le choix de traiter ou non, et le choix des produits de traitement si besoin.

Nous sommes actuellement dans le groupe de travail national sur la mise en place d'une mesure agroenvironnementale vermifuge pour la nouvelle politique agricole commune.

- *De manière générale, souhaiteriez-vous plus d'informations sur ce sujet ?*

Je suis preneuse de toute information à ce sujet, en particulier l'effet des UV sur la dégradation des molécules, la rémanence, etc…..

- *Commentaires sur la situation environnementale observée :*

Nous sommes en Camargue sur des élevages conduits de manière très extensive (0,5 Unités gros bovins en moyenne). Nous n'avons pas observé d'effet sur la faune coprophage, même dans des cheptels pratiquant jusqu'à 3 traitements annuels à l'Ivomec-D (pièges à coprophages posés avec le Dr. Lumaret).

D. Julie CARLIER

Julie CARLIER est chargée de projet Agriculture auprès du Parc Naturel Régional du Queyras.

- *Dans quels types d'espaces naturels protégés travaillez-vous ?*

Le Parc Naturel Régional du Queyras, qui contient deux sites Natura 2000 (un troisième couvre en partie le parc mais n'est pas géré par nos soins) et une réserve naturelle nationale, celle de Ristolas – Mont Viso.

- *Quel type d'élevage y rencontre-t-on ?*

On y rencontre de l'élevage ovin viande, bovin viande, bovin lait et caprin lait. Les estives représentent la moitié du territoire du parc.

- *Y a-t-il une réglementation vis-à-vis de l'utilisation de certains produits vétérinaires, notamment de l'ivermectine ?*

Non, uniquement une incitation à remplacer l'ivermectine par la moxidectine.

- *Quels sont les programmes habituels de déparasitage (moment de l'année, âge des animaux, produits utilisés...) ?*

Nous ne les connaissons pas précisément, a priori un traitement avant la mise à l'herbe et un à la rentrée à l'étable. Certains utilisent de l'ivermectine.

- *Quel impact sur l'environnement suspectez-vous personnellement de la part des endectocides ?*

L'ivermectine a un impact sur la faune coprophage. Mais si le traitement est bien géré (traitement à l'entrée en bâtiment ou rotation sur de petits parcs), l'impact est plus faible. La sensibilité des coléoptères est importante en mai-juin autour des villages, et plutôt en juillet-août en alpages. Il existe également un impact important des bains réalisés contre la gale (pollution de l'eau, gestion des effluents).

- *Votre organisme s'est-il positionné officiellement sur cette problématique ? Si oui, quel est son avis ?*

Oui, par l'intermédiaire d'une brochure incitative. Celle-ci conseille l'utilisation de coprologies afin de réaliser un traitement uniquement lorsque cela est nécessaire, et insiste sur l'importance de la gestion du troupeau dans la lutte contre les parasites.

- *De manière générale, souhaiteriez-vous plus d'informations sur ce sujet ?*

Oui.

- *Commentaires sur la situation environnementale observée :*

Nous avons pour le moment travaillé sur cette problématique avec les éleveurs locaux mais les transhumants n'ont pas pu être concernés. Il existe possiblement un problème économique dans la prescription de ces produits. Des insectes patrimoniaux ont été mis en évidence parmi les coléoptères recueillis lors de notre étude : il existe donc un enjeu fort à préserver ces espèces.

IV. Alpages

A. Jean-Marie DAVOINE

Jean-Marie DAVOINE est chargé de mission des appuis techniques, de la contention du bétail et l'utilisation du chien de troupeau auprès de la Fédération des Alpages de l'Isère, association loi 1901 chargée de la gestion du pastoralisme dans les alpages du département.

- *Travaillez-vous dans des espaces protégés (parcs nationaux, naturels régionaux, réserves...) ? Si oui, de quel type ?*

Pour l'Isère il y a des alpages dans le parc national des Ecrins, dans les parcs naturels du Vercors et de Chartreuse, dans les réserves nationales des Hauts de Chartreuse et du Vercors.

- *Quel type d'élevage y rencontre-t-on ?*

En Isère les alpages sont remplis par des ovins et des bovins et quelques équins.

- *Quels sont les programmes habituels de déparasitage (moment de l'année, âge des animaux, produits utilisés...) ?*

Les animaux sont généralement déparasités à la ferme. Quelques alpages bovins organisent des déparasitages à l'enmontagné essentiellement contre les strongles pulmonaires. De manière générale les agneaux sont vermifugés pour le ténia en cours d'alpage.

- *Quelle est la réglementation actuelle concernant l'utilisation des antiparasitaires (endectocides et autres) en alpage en Isère ?*

Il n'y a pas de réglementation antiparasitaire sur les alpages, cela relève du règlement intérieur de chaque alpage.

- *Sur quels arguments la décision de proscrire l'ivermectine et de la remplacer par la moxidectine s'est-elle basée ? Etudes scientifiques, contacts avec des professionnels (chercheurs, vétérinaires)...*

L'ivermectine a été remplacée sur la base du volontariat après description des dégâts causés sur l'entomofaune.

V. Vétérinaires

A. Dr Emilie SALESSE

Le Dr Emilie SALESSE est vétérinaire en activité libérale avec une pratique exclusive en consultation spécialisée d'ostéopathie et d'homéopathie. Elle s'occupe également de conseil et suivi en élevage de ruminants et d'équidés. Elle est membre du GIE (Groupement d'intérêt économique) Zone Verte.

- *Dans quels types d'espaces naturels protégés travaillez-vous ?*

Des espaces Natura 2000 et des terrains du conservatoire du littoral pour les zones qui sont répertoriées. Mais il y a aussi beaucoup de zones non classées qui méritent autant d'attention par la richesse des écosystèmes qu'elles abritent. En majorité il s'agit de zones humides, de bassin versant et de landes.

Dans les espaces naturels "protégés" il faut aussi penser à toutes les terres rurales où les agriculteurs adhèrent aux cahiers des charges de l'agriculture biologique ou de nature et progrès qui en théorie doivent aussi garantir une absence de pollution chimique et une réserve de biodiversité !

Enfin d'un point de vue éthique, est-il normal de considérer que seuls certains territoires méritent d'être préserver ? Ainsi tous les espaces naturels, même ceux déjà abimés ou pollués, ne mériteraient-ils pas que nous y limitions les pratiques et usages qui ont un impact négatif sur l'équilibre de leur écosystème ?

- *Quel type d'élevage y rencontre-t-on ?*

Des élevages de ruminants (bovins, ovins et caprins) et des équidés qui sont à des éleveurs et des particuliers.

- *Y a-t-il une réglementation vis-à-vis de l'utilisation de certains produits vétérinaires, notamment de l'ivermectine ?*

Les espaces sous contrat d'éco-gestion et les zones refuges de chauves-souris ont une réglementation vis-à-vis de l'utilisation des endectocides et tout particulièrement pour l'ivermectine dont l'emploi y est proscrit.

Le cahier des charges nature et progrès limite le nombre de traitements endectocides annuels à deux et proscrit aussi l'emploi de l'ivermectine. Le cahier des charges de l'agriculture biologique interdit les traitements chimiques préventifs.

- *Quels sont les programmes habituels de déparasitage (moment de l'année, âge des animaux, produits utilisés...) ?*

Les éleveurs qui font appellent à mes conseils, aspirent généralement à ne pas appliquer de traitement systématique en fonction d'un calendrier définit à l'avance.

Lors de mes interventions, l'utilisation d'endectocide chimique n'est prescrite qu'en cas de nécessité et suivant des traitements ciblés sur les animaux qui en ont besoin. Sauf exception, la molécule sera choisie parmi celles ayant une faible rémanence afin de maintenir au mieux l'immunité de prémunition des animaux. Cette pratique se base sur une analyse au cas par cas des risques épidémiologiques, de la clinique exprimée par les animaux et des suivis des taux d'excrétion par coprologie.

- *Quel impact sur l'environnement suspectez-vous personnellement de la part des endectocides ?*

Au vue des études disponibles à ce jour, l'impact négatif des endectocides sur l'environnement et la faune coprophage n'est plus une suggestion mais bien un fait observé et admis par l'ensemble des professions concernées, vétérinaires compris.

Ce qui est plus difficile à évaluer c'est l'ensemble des répercussions réelles sur la globalité des écosystèmes et l'impact à long terme sur ces derniers. Personnellement, je pense que ces répercussions risquent d'être bien plus graves que ce que nous sommes capables de démontrer actuellement.

- *Le GIE Zone Verte s'est-il positionné officiellement sur cette problématique ? Si oui, quel est son avis ?*

Le GIE zone verte ne prend pas de position officielle. En tant que collectif réuni autour des valeurs soutenues par une agriculture paysanne respectueuse de la nature et des hommes, nous avons un avis défavorable sur l'utilisation des médicaments chimiques à tout va, les endectocides en faisant partie. De plus nous sommes fermement opposés à l'utilisation des protocoles de traitement systématique et ce quelle que soit la molécule chimique.

- *De manière générale, souhaiteriez-vous plus d'informations sur ce sujet ?*

La recherche doit continuer à évaluer ces molécules, notamment les sujets de la rémanence des produits et de la cinétique d'excrétion après administration, l'impact des associations de molécules même à faibles doses, qui à ma connaissance, ne sont pas encore assez documentés pour toute les espèces. En parallèle, les alternatives aux traitements chimiques doivent faire l'objet d'évaluations sérieuses et motivées afin qu'elles puissent être dans l'avenir systématiquement proposées.

- *Commentaires sur la situation environnementale observée :*

L'utilisation de ces molécules est à mon sens abusive et trop répandue aujourd'hui. Beaucoup

de traitements sont inutiles et mal réalisés. De leur côté, beaucoup d'utilisateurs de ces produits, éleveurs et particuliers, se disent mal informés et que dans la pratique aucune alternative ne leur est proposée.

B. Dr Jean-Marc PETIOT

Le Dr Jean-Marc PETIOT est vétérinaire praticien en clientèle mixte à Albertville (73) et président du Conseil Régional de l'Ordre des Vétérinaires en région Rhône-Alpes.

- *Quel impact sur l'environnement suspectez-vous de la part des endectocides ?*

Impact sur les bousiers.

- *L'Ordre s'est-il positionné officiellement sur cette problématique ? Si oui, quel est son avis ?*

Il n'appartient pas à l'Ordre de s'intéresser à ce type de sujets.

- *De manière générale, souhaiteriez-vous plus d'informations sur ce sujet ?*

Oui (toujours !)

- *Commentaires sur la situation environnementale observée :*

Effets potentiels / Effets réels : je n'ai pas fait d'études permettant d'avoir des certitudes.

Néanmoins, les pratiques couramment répandues – traitement à la rentrée à l'étable après coproscopie parasitaire en novembre – doivent épargner les bousiers (montée en alpage en juin).

VI. Chercheurs

A. Dr Jean-Pierre LUMARET

Le Dr Jean-Pierre LUMARET est professeur à l'université Montpellier III où il travaille au sein du Centre d'Ecologie Fonctionnelle et Evolutive. Il a beaucoup travaillé sur les arthropodes et notamment, dès les années 1980, sur l'impact des molécules vétérinaires sur ces espèces.

- *Quel impact sur l'environnement suspectez-vous de la part des endectocides ?*

J'ai commencé à m'intéresser à cette problématique après un accident de laboratoire, alors que nous travaillions sur la biologie des coprophages. Nous recevions toutes les semaines des crottins de zèbres en provenance du zoo de Montpellier pour nourrir notre élevage. Suite à un nourrissage, tous nos individus sont morts. Il s'était avéré qu'ils venaient d'être déparasités au dichlorvos. Quelques jours après, le Parc National des Cévennes nous contactait car ils avaient retrouvé de nombreux bousiers géotrupes morts autour de crottins de chevaux. Ils avaient été traités à l'Equigard ND (dichlorvos).

Il est difficile de dire s'il y a un impact ou non sur les coprophages car il se fait sur le long terme. Les animaux traités rejettent pendant 2-3 semaines des déjections toxiques pour les larves d'insectes coprophages. Le taux de mortalité diminue progressivement. Les adultes consomment également de ces déjections mais sont plus résistants que les larves, très sensibles. On observe une diminution progressive des effectifs. L'impact dépend de la période : s'il coïncide ou non avec un pic de reproduction des insectes. De plus la queue de ponte peut donner des adultes viables.

Les bousiers fournissent un travail mécanique essentiel, ils apportent des bactéries et des spores du sol et ensemencent le cœur de la bouse. La minéralisation est réalisée par les bactéries du sol. Même si les larves sont détruites, les bouses peuvent donc avoir un devenir normal.

Pour estimer correctement cet impact, il faudrait mieux connaitre le fonctionnement de cet écosystème, savoir notamment quel est le rôle de la diversité des espèces, de leurs effectifs…

- *Votre organisme s'est-il positionné officiellement sur cette problématique ? Si oui, quel est son avis ?*

Non, il laisse ses chercheurs s'exprimer en son nom.

- *De manière générale, souhaiteriez-vous plus d'informations sur ce sujet ?*

Si les études sont bien conduites, pourquoi pas ? Mais attention à avoir un protocole rigoureux et à ne pas extrapoler. La plupart du temps, les éleveurs sont intéressés par la problématique. Les vétérinaires, en revanche, ont trop de choses à faire, et les prescripteurs n'ont donc pas plus d'information que les éleveurs. L'information passe aussi par la formation… Les remontées de pharmacovigilance sont encore difficiles en ce qui concerne l'environnement.

- *Commentaires sur la situation environnementale observée :*

L'impact est difficile à observer directement sur le terrain. Contrairement au dichlorvos qui entrainait une mortalité immédiate autour des crottins de chevaux…

B. Dr Jacques CABARET

Le Dr Jacques CABARET est vétérinaire, docteur en sciences, directeur de recherche à l'INRA, où il travaille sur les mécanismes d'action et l'usage raisonné des anthelminthiques.

- *Quel impact sur l'environnement suspectez-vous de la part des endectocides ?*

On ne peut pas regrouper l'ensemble des endectocides (ivermectine vs moxidectine). Les aspects impacts ont fait l'objet de nombreuses publication et pas seulement les endectocides (levamisole et poissons, les benzimidazoles et effets moluscicides – données non publiées). Toutefois cela concerne surtout les insectes sans que des répercussions sur les autres éléments de la faune du sol (bactéries, protozoaires, vers de terre, micro-mollusques ou insectes et acariens soient globalement évalués).

- *Votre organisme s'est-il positionné officiellement sur cette problématique ? Si oui, quel est son avis ?*

Une insertion dans INRA mensuel indique que l'organisme n'est pas indifférent à la problématique. Toutefois l'organisme n'a pas de position absolue sur ce sujet et fait confiance à ses chercheurs spécialisés pour communiquer sur le sujet.

- *De manière générale, souhaiteriez-vous plus d'informations sur ce sujet ?*

Pas des informations, mais des mesures d'impacts globales, tous organismes en particulier ceux du sol et ceux qui recyclent les matières fécales.

- *Commentaires sur la situation environnementale observée ou sur tout sujet connexe :*

Bien que les anthelminthiques puissent poser des problèmes ponctuels d'environnement, il faudrait mieux évaluer leur importance relative dans les écosystèmes herbagers.

VII. Laboratoire

A. Dr Jean-Jacques PRAVIEUX

Le Dr Jean-Jacques PRAVIEUX était précédemment vétérinaire praticien, sensibilisé aux questions environnementales. Il est actuellement responsable technique antiparasitaires dans l'industrie pharmaceutique vétérinaire. Suite aux sollicitations de vétérinaires et

d'éleveurs il a été amené à plusieurs reprises à rechercher et synthétiser des données bibliographiques relatives à l'impact environnemental des endectocides.

- *Quel impact sur l'environnement suspectez-vous de la part des endectocides ?*

Au vu des données scientifiques, dans le cadre d'une utilisation raisonnée, les endectocides n'ont pas d'impact notable sur l'environnement. Ils ont apporté une révolution dans l'approche du contrôle parasitaire en permettant d'avoir des traitements stratégiques limitant la fréquence des interventions. Par rapport à d'anciennes familles antiparasitaires, interdites aujourd'hui, leur sécurité vis-à-vis de l'environnement est remarquable du fait de la biodégradation de ces molécules et de leur innocuité sur la plupart des espèces. Cet impact a été largement étudié, en particulier dans les dossiers d'AMM. Seuls certains insectes coprophiles sont soumis à des PEC/PNEC > 1 pendant quelques jours à quelques semaines après traitement. Les études terrains montrent que malgré cette possible toxicité transitoire, les traitements n'ont pas d'impact sur la démographie des espèces sensibles, à l'échelle d'une ou plusieurs saisons de pâture. Il est vraisemblable que l'effet traitement soit négligeable par rapport à d'autre facteurs tels les conditions météo ou les phénomènes de régulation intra et inter espèces de la faune coprophage.

- *Votre organisme s'est-il positionné officiellement sur cette problématique ? Si oui, quel est son avis ?*

Nous cherchons à communiquer principalement auprès des vétérinaires prescripteurs. Il convient à la fois de favoriser une utilisation rationnelle des produits et aussi de fournir une connaissance du sujet permettant de se positionner lors de mises en causes infondées des pratiques d'élevage.

- *De manière générale, souhaiteriez-vous plus d'informations sur ce sujet ?*

Il serait effectivement utile de pouvoir communiquer davantage sur ces sujets éminemment complexes. Les questions environnementales nécessitent une analyse globale prenant en compte de nombreux aspects. Malheureusement les prises de parole, sur ces sujets très techniques, sont souvent partielles et partiales. Les conclusions tronquées qui en découlent aboutissent parfois à mettre en péril précisément ce qu'elles sont censées défendre.

- *Commentaires sur la situation environnementale observée :*

Les mesures préconisées dans certains biotopes pour lutter contre une diminution de la biodiversité doivent être le fruit d'une réflexion globale et d'une approche pluridisciplinaire. Les mesures prises à la va vite sont généralement contre-productives, ne serait-ce qu'en empêchant de rechercher les véritables causes. C'est ce qui se passe avec les endectocides lorsqu'on se base exclusivement sur des données toxicologiques alors que la question est démographique ; et lorsqu'on s'appuie sur des dangers hypothétiques sans avoir pris la peine d'en évaluer les risques réels.

La défense de l’environnement gagnerait beaucoup à davantage d’échange entre les différents protagonistes. Le sujet est tellement complexe que personne ne détient la vérité tout seul, surtout pas les experts dont le point de vue est par nature limité à leur domaine.

Nous avons pu voir dans cette seconde partie que l'ivermectine soulève un intérêt important des personnes travaillant en lien avec les éleveurs, qu'ils soient agents de parcs ou vétérinaires, mais également de nombreuses questions : quel est l'état actuel des connaissances ? Que conseiller aux agriculteurs ?

Nous avons tenté de répondre à la première question en début d'exposé, nous allons pour la suite proposer une série de recommandations concernant l'utilisation de l'ivermectine ou son remplacement éventuel.

La problématique d'une meilleure utilisation des antiparasitaires est une question d'actualité majeure, en lien avec la protection de l'environnement d'une part, mais également avec l'importance croissante des résistances observables chez les parasites (notamment dans les espèces ovines et caprines), avec la problématique des résidus dans les denrées alimentaires (par exemple dans le cas des traitements hors AMM des petits ruminants, dont l'arsenal thérapeutique est restreint) et avec la faible probabilité de découverte de nouvelles molécules antiparasitaires.

Dans le cadre de cette étude, nous ne nous intéressons qu'à l'ivermectine et donc à son spectre, ciblant principalement les nématodes gastro-intestinaux et respiratoires et les parasites externes (hypodermes, œstres, poux et agents de gales). Nous ne parlerons donc pas des modalités de gestion d'autres problématiques parasitaires telles que la grande douve (*Fasciola hepatica*), la petite douve (*Dicrocoelium lanceolatum*) ou le paramphistome (*Paramphistomum spp.*).

Les bovins et les ovins, ainsi qu'à moindre échelle les caprins, sont capables de mettre en place une immunité vis-à-vis des nématodes gastro-intestinaux et de façon moins importante vis-à-vis des strongles respiratoires. Cette immunité leur permet, après un premier contact, de ne pas présenter de signes cliniques, préjudiciables à l'éleveur financièrement par le coût du traitement et par les pertes de productions, sauf en cas de baisse d'immunité ou d'infestation des pâtures particulièrement importante. L'objectif est donc de permettre la mise en place de cette immunité en favorisant les contacts dans le jeune âge (première et deuxième années de pâture), tout en évitant dans cette période les épisodes cliniques dus à une immunité encore trop faible.

Des études récentes ont pointé du doigt l'impact de l'infestation par les nématodes chez les bovins adultes, sous forme subclinique. Des pertes de production laitières estimées à 1kg/jour, des baisses de performances reproductives ou de taux de croissance ont été mises en évidence (Charlier *et al*, 2009), pouvant laisser penser qu'un objectif « zéro parasite » serait plus intéressant financièrement qu'un objectif de coexistence favorisant le bovin. Cependant, dans un contexte d'augmentation des résistances des nématodes vis-à-vis de molécules de plus en plus nombreuses et de prise de conscience de l'impact environnemental de ces

molécules, il paraît difficile de conseiller d'augmenter le nombre de traitements, et une approche plus raisonnée semble plus intéressante.

Concernant les parasites externes, l'objectif est principalement de réduire les nuisances, mais également d'empêcher les signes cliniques observés les années précédentes lorsque des problèmes précis sont rencontrés. Il pourrait également être de réduire la population d'insectes vecteurs de pathologies, mais cet objectif ne peut être atteint que si cette population est réduite au point de ne plus pouvoir transmettre de pathogène, ce qui semble illusoire avec un objectif de protection de l'environnement…

3ème partie : Recommandations concernant l'utilisation de l'ivermectine dans les zones protégées

I. Optimiser l'utilisation de l'ivermectine pour réduire son impact sur l'environnement

A. L'intégrer à une gestion globale de la lutte contre les parasites

La lutte contre les parasites se résume classiquement à l'utilisation d'antiparasitaires de façon systématique à des étapes clés de la vie des animaux : pendant les premières années de pâture, en début de gestation ou de lactation, à l'entrée à l'étable ou à la sortie au pâturage…

Agir directement sur les parasites chez l'animal porteur n'est pourtant qu'une des cibles dans le cycle du pathogène. Il est également possible d'agir en renforçant les défenses immunitaires de l'hôte (par l'intermédiaire d'une vaccination, encore à l'état de recherche en France, ou de la sélection d'individus génétiquement plus résistants), ou en limitant les stades infestants présents dans l'environnement, grâce à des mesures de gestion de pâturage pour les parasites internes.

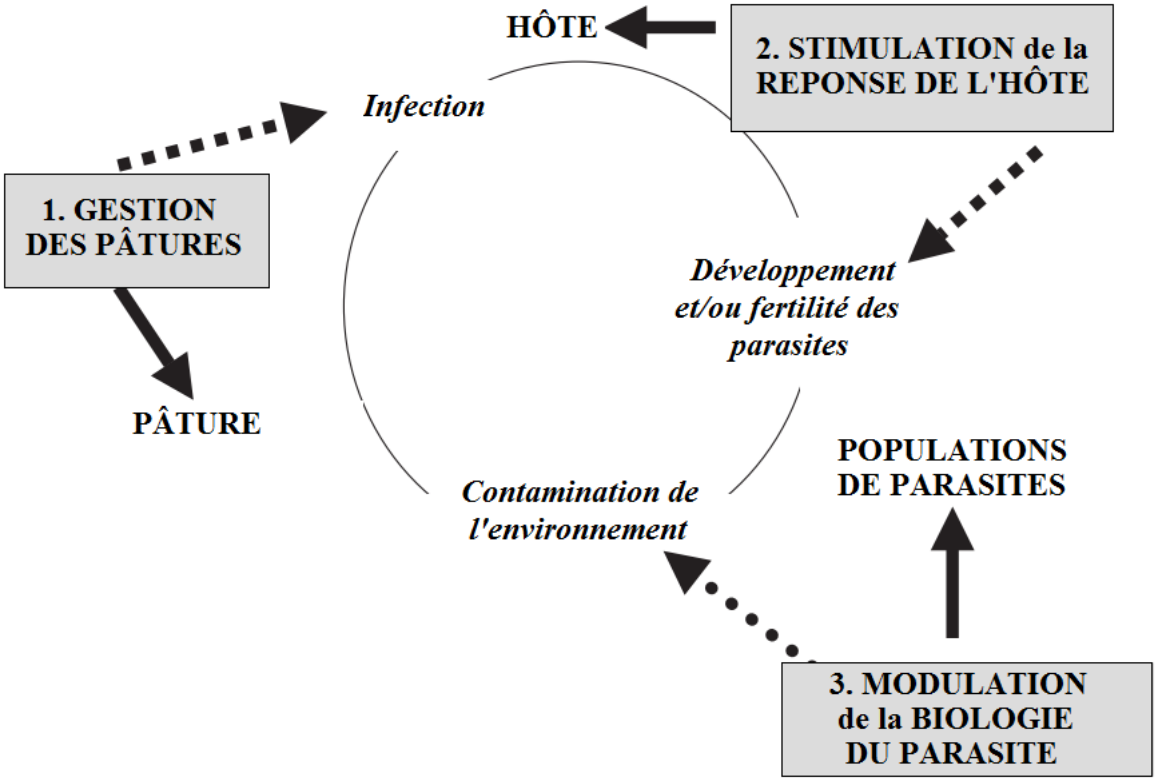


Figure 8 : Schématisation des trois points de contrôle du parasitisme gastro-intestinal (d'après Hoste et Torres-Acosta, 2011). Flèches pleines : cible des actions, flèches pointillées : conséquences possibles sur le cycle parasitaire.

Les mesures de gestion du pâturage peuvent être séparées en trois catégories : prévention, évasion, dilution.

La prévention repose sur l'utilisation de parcelles peu ou pas contaminées. Il s'agit de parcelles neuves (labourées et réensemencées) ou non pâturées depuis 6 à 12 mois (Stromberg, 1999). S'il est évident qu'obtenir une disparition totale des larves infestantes (larves de stade 3, L3) est illusoire, une attente de 12 mois par parcelle étant irréalisable en pratique, un repos de 6 mois permet déjà de diminuer fortement le nombre de larves résiduelles à l'entrée dans la parcelle. Cela revient donc à utiliser au printemps des prairies que les animaux ont quitté à la mi-juillet, et à utiliser à la mi-juillet des parcelles exploitées jusqu'à la rentrée à l'étable.

On peut également considérer comme saines concernant les strongles gastro-intestinaux les prairies pâturées par les bovins adultes, faibles excréteurs du fait de l'immunité efficace qui se met en place après les contacts avec les parasites lors des deux premières années de pâture. Enfin, une alternance de pâturage par bovins et ovins ou caprins sur des périodes de 2 à 6 mois assainit également les prairies en raison d'une spécificité importante de la plupart des nématodes gastro-intestinaux (Hoste *et al*, 2003). Cette spécificité n'existe en revanche pas pour d'autres familles de parasites tels que les trématodes (douves et paramphistomes).

La stratégie d'évasion a pour but le changement de pâture avant que celle-ci ne soit trop chargée en larves L3. La difficulté réside dans le fait d'estimer quand faire ce changement de pâture. Une étude aux Pays-Bas montre que les niveaux d'infectivité par *Haemonchus contortus* est important dès 2 à 3 semaines de pâturage pour les ovins (Eysker *et al*, 2005). Il paraît donc totalement irréaliste de déplacer toutes les 2-3 semaines le troupeau vers une pâture propre, non utilisée depuis 6 à 12 mois… Toutefois, cette étude a été menée avec des ovins n'ayant reçu aucun traitement antiparasitaire, et a prouvé un ralentissement de l'infection des animaux, insuffisant dans ce cas mais observable malgré tout. On peut donc penser que cette mesure, associée à d'autres dans une gestion globale de la problématique parasitaire, pourrait être un avantage dans des cas précis, tels que des élevages ovins ou caprins extensifs avec des grandes surfaces en herbe.

Cette conclusion est toutefois à nuancer car différentes études ont montré une absence de baisse des populations de parasites digestifs (voire une augmentation de celles-ci) avec différents protocoles de rotations de pâture pour les bovins (Stromberg et Averbeck, 1999). En revanche, les parasites respiratoires (*Dictyocaulus viviparus*) seraient concernés par une baisse des populations (Eysker *et al*, 1993).

Enfin, l'objectif premier pour l'éleveur dans cette pratique de rotation de parcelles n'est pas la gestion du parasitisme, mais la gestion du fourrage, et les deux facteurs ne sont

pas toujours faciles à concilier : deux semaines sur une grande parcelle peuvent ne permettre qu'un pâturage assez faible qui n'optimise pas la repousse ensuite.

La dernière stratégie, la dilution, repose sur deux principes. D'abord, la diminution du chargement de la pâture, prônée notamment par l'agriculture biologique qui limite à 2 bovins adultes ou équivalents par hectare le peuplement des pâtures (Hoste et Torres-Acosta, 2011). Ensuite, l'utilisation concomitante d'espèces différentes ou de bovins adultes avec des veaux permet, comme l'alternance, de réduire la contamination des pâtures. Il a ainsi été estimé qu'un troupeau composé d'autant de veaux que d'adultes émettait 5 fois moins d'œufs de parasites dans l'environnement qu'un troupeau composé uniquement de veaux, avec le même nombre d'individus (Barger, 1997). Cette pratique pourrait en revanche être problématique concernant les strongles respiratoires.

Il a également été envisagé de réduire l'infestivité des pâtures en les désinfectant par des moyens chimiques, physiques ou biologiques. Ces différents procédés ont pour certains semblé intéressants en laboratoire, mais ont le plus souvent été assez décevants en conditions naturelles, et ne sont donc pas commercialisés actuellement (Hoste et Torres-Acosta, 2011).

La stimulation de la réponse immunitaire de l'hôte a été envisagée sous plusieurs aspects. La vaccination est une hypothèse très étudiée, mais difficile à développer du fait de la complexité des organismes parasites et de la méconnaissance des processus immunitaires impliqués dans la lutte contre ces pathogènes (Jacquiet, 2012b). Cette stratégie est prometteuse car il a été estimé qu'un vaccin qui permettrait une diminution de 80% de l'excrétion d'œufs de strongles chez 80% du troupeau serait plus efficace qu'un protocole classique utilisant des anthelminthiques (Barnes *et al*, 1995). Un seul vaccin est commercialisé actuellement au Royaume-Uni, ciblant *Dictyocaulus viviparus*, nématode respiratoire (MSD Animal Health, 2013), aucun n'est encore disponible en France.

La sélection de lignées naturellement résistantes au parasitisme des nématodes a été envisagée face à l'importance des résistances observées chez les petits ruminants. Il s'agit d'une option intéressante chez les ovins, où le caractère présente une bonne héritabilité (Jacquiet, 2012a), mais pas chez les caprins, chez qui l'héritabilité est trop faible. L'application chez les bovins n'est pas encore envisagée car ils présentent encore peu de résistances aux anthelminthiques.

Enfin, l'apport de protéines supplémentaires dans la ration au moment de la mise-bas a permis d'atténuer voire de faire quasiment disparaitre le pic d'excrétion d'œufs concomitant (Hoste et Torres-Acosta, 2011). Ceci a un double intérêt car la supplémentation au pré permet aux animaux de ne pas brouter trop au ras du sol ou trop près des fèces, comportements observés en cas de manque de fourrage et favorisant la contamination pas les parasites. Cette

supplémentation a cependant un coût, et il n'est pas encore possible actuellement de savoir quelle est la quantité optimale à fournir, donc quel est le bénéfice (ou le coût) financier de cette opération, notamment pour les cheptels en production extensive.

Nous l'avons vu, ces méthodes sont intéressantes en ce qui concerne les nématodes gastro-intestinaux. Elles sont en revanche pour la plupart inefficaces voire favorisent l'infestation par les nématodes respiratoires. En effet, l'immunité contre ces parasites étant faible (moins d'un an, Michel *et al*, 1965), les adultes sont aussi parasités que les jeunes. Dans ce cas, l'alternance des pâtures doit être réfléchie (les adultes ne nettoient pas les prairies et peuvent au contraire les contaminer), et la cohabitation est à proscrire.

Concernant les parasites externes ciblés par l'ivermectine, il a également été envisagé de traiter les bâtiments ou l'environnement (notamment les bouses), mais les produits utilisés sont toxiques et peu pratiques d'utilisation. Des mesures agronomiques telles que la suppression des zones d'eau stagnante peuvent avoir un impact sur certains parasites. Il peut également être intéressant d'éviter le pâturage dans certaines zones (à tiques par exemple) et d'utiliser plutôt ces parcelles pour le fourrage.

La vaccination a quant à elle été développée avec de bons résultats contre la teigne (Gudding et Lund, 1995).

B. Traiter les bons animaux au bon moment

La prise en charge globale de la problématique parasitaire inclut le plus souvent l'utilisation rationnelle d'antiparasitaires, parmi lesquels l'ivermectine. Utilisée à bon escient, son impact sur l'environnement peut être réduit de façon importante.

Nous l'avons vu, l'objectif des traitements antiparasitaires vis-à-vis des strongles digestifs est d'obtenir la mise en place d'une bonne immunité, sans apparition de signes cliniques, et si possible sans modification des performances zootechniques. L'immunité contre les nématodes respiratoires durant moins d'un an (Michel *et al*, 1965), elle devra être mise en place de nouveau tous les ans. Concernant les parasites externes, l'objectif est principalement d'éviter les nuisances et l'apparition de signes cliniques déjà observés les années précédentes.

L'approche thérapeutique raisonnée peut prendre deux formes : le traitement ciblé concerne un lot d'animaux, chez lequel il a pour but d'éviter les formes cliniques et les pertes

économiques, le traitement sélectif ne concerne que les individus réellement parasités. Selon l'espèce cible (bovins ou petits ruminants), des outils différents sont à notre disposition, faisant pencher la balance en faveur de l'une des approches plutôt que l'autre.

L'analyse classique de coproscopie est coûteuse à l'échelle individuelle chez les petits ruminants, et il n'existe souvent pas de seuil consensuel au-delà duquel le traitement est recommandé. Pour palier à la faible utilisation de cet examen, deux indicateurs cliniques ont été proposés chez ces espèces.

Le premier, l'index FAMACHA©, se base sur la coloration de la muqueuse oculaire, reflet de l'état d'anémie provoqué le plus souvent par *Haemonchus contortus*. Cet indicateur est un score de 1 à 5, avec une coloration décroissante, que l'on établit en comparant la coloration de la muqueuse de l'animal avec un guide en couleur. Un traitement antiparasitaire sera à envisager pour un score supérieur ou égal à 3.

Cet indice, développé en Afrique du Sud (Van Wyk et Bath, 2002), a permis une baisse de 58% du coût des traitements. En Suisse, il a été validé, avec toutefois une meilleure corrélation avec le taux d'hématocrite qu'avec le comptage d'œufs de parasite en coproscopie (Scheuerle *et al*, 2010). La sensibilité a été évaluée à 76%, en mettant en relation le score FAMACHA supérieur à 3 et le comptage supérieur à 300 œufs par gramme (opg). En France, il a été testé à petite échelle en Auvergne et s'est révélé peu efficace étant donné la très faible anémie des agneaux évalués (scores de 1,26 à 1,45 selon le caractère biologique ou conventionnel des élevages) (Cabaret *et al*, 2002). Il est à noté que dans ces élevages, *Haemonchus contortus* n'était pas présent au moment des analyses. Cet indicateur, facile d'utilisation, est donc à privilégier dans les élevages concernés par une infestation par *H. contortus* (sur le pourtour méditerranéen notamment), aux périodes sensibles, soit du début de l'été au début de l'automne.

Le deuxième indicateur, l'indice de diarrhée Disco, correspond à une analyse des fèces des agneaux, séparées en 3 catégories : liquide, mou, moulé (Cabaret *et al*, 2002). Il semble prometteur dans les zones plus fraiches, où les diarrhées de début d'automne ont un impact économique important. Toutefois, le lien entre le score et l'infestation mesurée par coproscopie n'est pas linéaire, et des études supplémentaires sont nécessaires pour évaluer son intérêt dans le choix du moment du traitement. Un autre indicateur développé en Australie note de 0 à 5 l'étendue de la souillure due à la diarrhée sur l'arrière-train des ovins (Larsen *et al*, 1995). Cet indicateur a l'inconvénient majeur d'être tardif : à ce stade des pertes économiques sont déjà présentes.

Le gain de masse moyen quotidien (GMQ) est un paramètre affecté précocement lors d'une atteinte des petits ruminants par *Teladorsagia circumcincta* (Kenyon *et al*, 2009), qui peut donc être un bon indicateur du niveau d'infestation. Toutefois, son évaluation demande des manipulations importantes (pesées régulières) avec un matériel que les éleveurs ne possèdent pas forcément. De plus, le seuil au-dessous duquel le gain moyen quotidien est trop

faible et un traitement antiparasitaire est nécessaire n'est pas clairement défini. Enfin, des facteurs confondant peuvent exister, notamment en ce qui concerne la nutrition.

Chez les bovins, il existe beaucoup moins d'indicateurs permettant d'estimer la nécessité de traiter un individu. Une étude menée en Suède sur des animaux en première année de pâture a démontré l'intérêt de la mesure du GMQ (Höglund *et al*, 2009). S'il est inférieur à 0,75kg/j en milieu de saison de pâture, un traitement anthelminthique est bénéfique. Ce test a une sensibilité de 70% et une spécificité de 50%, des scores assez faibles mais qui peuvent permettre de réduire le nombre de traitements. Toutefois, comme pour les petits ruminants, la mesure du GMQ nécessite du matériel et du temps.

Même si dans l'idéal, aussi bien en terme environnemental que de lutte contre les résistances, le traitement au cas par cas est à privilégier, le faible nombre d'indicateurs, leur assez mauvaise spécificité, leur coût aussi bien financier que temporel rendent cette approche peu utilisée et utilisable en pratique. Un intermédiaire avec le traitement systématique se situe dans le traitement ciblé, par lots d'animaux.

Chez les petits ruminants, les populations les plus sensibles sont les chèvres primipares, les multipares fortes productrices, les agneaux, les brebis en gestation ou en lactation. Chez ces animaux, il peut être envisageable de réaliser des coproscopies de mélange : il a en effet été prouvé que dans la majorité des situations, une coproscopie sur un mélange de 3g de fèces de 10 ovins différents reflétaient bien l'excrétion moyenne du lot complet (Morgan *et al*, 2005). Des seuils permettant l'analyse ont été fixés : au-delà de 2000 œufs par gramme (opg), l'infestation est considérée comme forte, entre 500 et 2000 opg elle est moyenne, et faible en-dessous de 500 opg (Chauvin *et al*, 2012). Chez les caprins, un traitement des lots à risques plutôt que de l'ensemble du troupeau permet de diminuer le nombre de traitements en gardant le même niveau d'excrétion et d'immunité (Hoste *et al*, 2002).

Chez les bovins, il est également possible d'utiliser la coproscopie de mélange pour connaître l'infestation en strongles gastro-intestinaux, mais elle doit concerner au moins 15 à 20 individus pour être représentative de l'infestation moyenne (Gasbarre *et al*, 1996). Il a été prouvé qu'une évaluation à 8 semaines de pâture était intéressante chez les individus de première année : 92% des troupeaux présentant une coproscopie de plus de 200opg présentaient par la suite des signes cliniques, alors que seulement 27% des troupeaux de moins de 200opg en présentaient (Shaw *et al*, 1998). Il n'existe cependant pas de seuil établi permettant de différencier les infestations sans impact économique de celles qui en impliquent un, par baisse du GMQ notamment.

Un inconvénient majeur de la coproscopie réside dans le moment de sa réalisation. En effet, en fin de saison de pâture, si l'immunité s'est mise correctement en place, l'excrétion fécale d'œufs de nématodes est faible, l'infestation des animaux correspondant plutôt à des larves en hypobiose. Cet examen doit donc se réaliser en cours de pâturage.

Un deuxième type d'analyse est la mesure du pepsinogène sérique à l'entrée à l'étable, chez 5 à 7 individus d'un lot homogène (Camuset et Doré, 2011). Si la moyenne des mesures est inférieure à 1000mU, aucun traitement n'est à envisager sauf si certains résultats dépassent 2000mU, preuve d'une grande disparité au sein du lot. Un traitement adulticide sera alors envisagé. Si la moyenne est supérieure à 1750mU, un traitement adulticide et larvicide sera utile pour l'ensemble du lot. Si la moyenne est intermédiaire, un traitement adulticide sera envisagé, sauf en cas de dispersion importante des résultats (certains supérieurs à 2000mU) où un traitement adulticide et larvicide sera préférable. Enfin, si le résultat moyen est particulièrement bas, l'immunité ne s'est pas mise en place correctement, peut-être en lien avec un traitement antiparasitaire préventif trop efficace, et des contaminations pourraient avoir lieu l'année suivante, nécessitant un suivi.

Chez les lots de première et deuxième année de pâture, il est donc utile de faire sortir les lots sans traitement préventif, d'évaluer l'importance de la contamination un à deux mois après par une coproscopie de mélange afin de mettre éventuellement en place un traitement si les mesures agronomiques n'ont pas suffi à réduire l'infestation, et d'évaluer le niveau d'immunité à l'entrée à l'étable par un dosage de pepsinogène sérique, afin de mettre en place un traitement si nécessaire et de savoir comment appréhender l'année suivante.

Enfin, chez les vaches laitières, nous avons vu que l'infestation subclinique par les nématodes entrainait des baisses de production. Pour objectiver cette infestation, il existe un test ELISA ciblant les anticorps dirigés contre *Ostertagia ostertagi* qui peut se réaliser sur le lait de tank (Charlier *et al*, 2005). Cette analyse, facile à réaliser en routine, évite de traiter systématiquement tout le troupeau (ce qui était en pratique extrêmement rare). Malgré tout, traiter l'ensemble du troupeau si le résultat est élevé semble encore ici peu raisonnable d'un point de vue environnemental, mais l'analyse au niveau individuel n'a pas encore montré de réel intérêt (Charlier *et al*, 2010) et son coût serait alors prohibitif. La décision de traiter devra donc être particulièrement réfléchie, notamment en fonction de la durée de pâturage sur une année et du chargement des prairies, deux facteurs augmentant la probabilité de l'infestation parasitaire. Pourront également être pris en compte la production des vaches laitières, et l'impact a priori du parasitisme sur la production (qui sera faible si de nombreux autres disfonctionnements sont observables dans l'élevage, fort à l'inverse dans un élevage très technique) (Pravieux, 2013).

Concernant l'infestation par *Dictyocaulus viviparus*, strongle respiratoire, beaucoup moins d'études sont disponibles. Les coproscopies de mélange sur 5 individus avec la

méthode de Baermann sont efficaces (Beugnet *et al*, 1999), et ce dès 3,5 à 4 semaines après l'infection (Eysker, 1997). Cependant, aucun moment n'est préconisé pour effectuer cette analyse en prévention, et pour le moment, la majorité des traitements ont lieu par lot, après apparition de signes cliniques en situation épidémiologique favorable.

C. Diminuer l'impact sur l'environnement

Nous l'avons vu, dans l'idéal, il faudrait ne traiter, et a fortiori utiliser l'ivermectine, que sur des animaux le nécessitant réellement ou a minima sur des lots d'animaux en ayant besoin.

Dans le cas où cette nécessité est avérée, le recours à l'ivermectine doit se faire avec certaines précautions. Le respect des modalités d'utilisation doit être une priorité : l'animal doit être pesé afin de recevoir la dose adéquate (une dose trop faible pouvant entrainer une mauvaise efficacité et favoriser l'apparition de résistances, une dose trop élevée augmentant les résidus relargués dans l'environnement). Les traitements en pour-on doivent se faire sans accès à de l'eau courante dans les 15 jours suivant l'application. Enfin, dans tous les cas, il serait fortement souhaitable que ces traitements soient réalisés en bâtiment afin de pouvoir récupérer les fèces produites dans les 5 jours suivants, qui seront ensuite stockées à la lumière, de préférence sur une aire bétonnée afin de minimiser les contacts avec le sol. Ce fumier pourra ensuite être épandu, une fois l'activité diminuée à annulée.

Si le traitement en bâtiment est impossible, il sera alors utile de considérer à quelle période il doit être fait, notamment par rapport à l'écologie des insectes coprophages. En effet, nous l'avons vu, tous les stades de croissance des Diptères et Coléoptères ne présentent pas la même sensibilité vis-à-vis de l'ivermectine. Ce sont principalement les larves et les jeunes adultes qui y sont sensibles.

Une étude a été menée en Angleterre sur 60 élevages de bovins laitiers ou allaitants, et les traitements antiparasitaires ont été relevés et mis en parallèle avec les périodes d'activité de 4 espèces de Diptères (Boxall *et al*, 2007). Ceci permet de cibler les périodes à risque pour la faune coprophage, et donc d'évaluer l'impact des traitements à l'ivermectine en milieu naturel en fonction de leur localisation dans le cycle de vie des insectes (Figure 9).

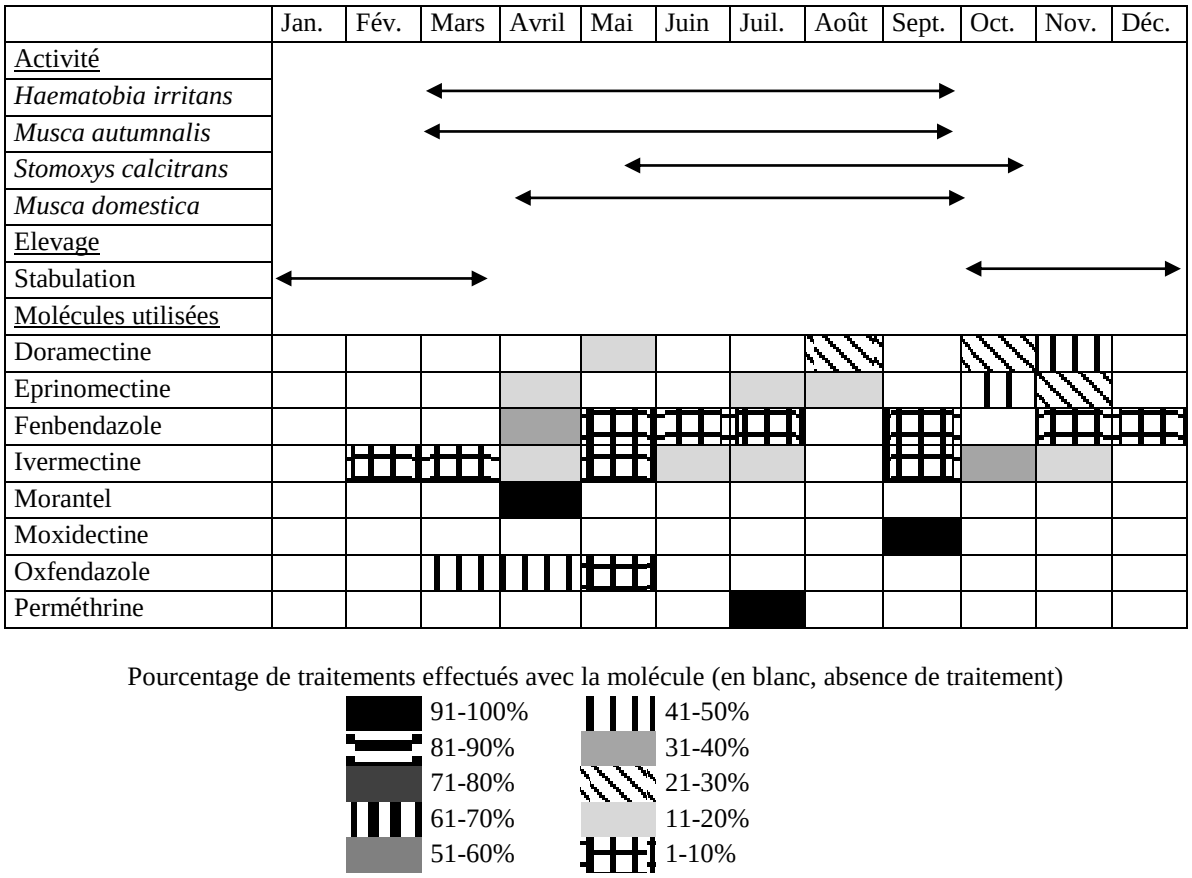


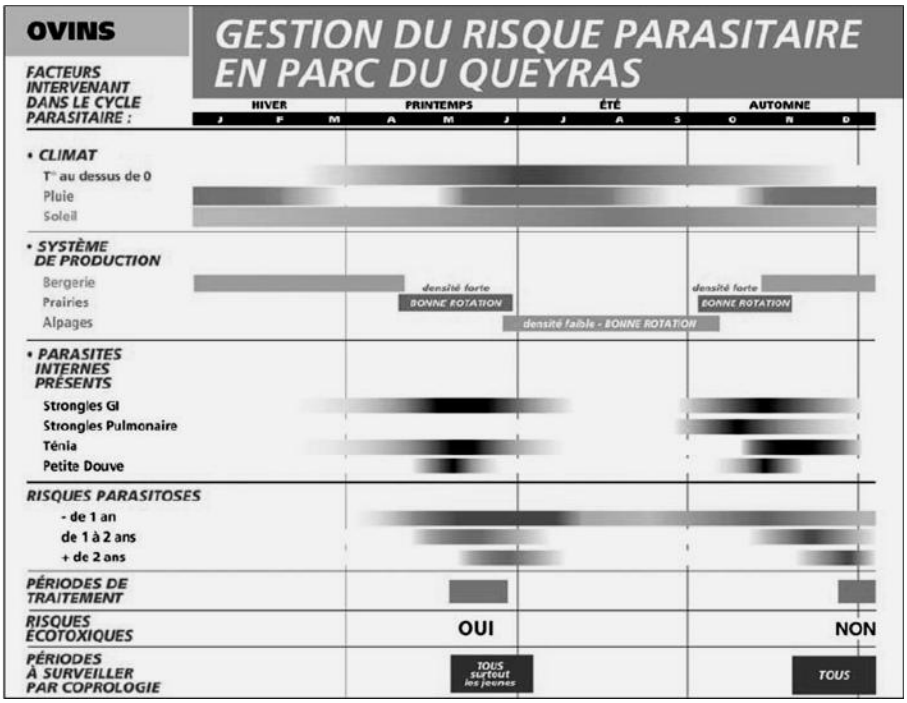
Figure 9 : Périodes de traitement antiparasitaire dans des élevages bovins en Angleterre, et périodes d'activité de quatre espèces de Diptères coprophages (d'après Boxall *et al*, 2007).

Il serait donc utile, dans des zones sensibles, d'établir un inventaire des espèces coprophages présentes et de leurs périodes de reproduction afin d'établir, en lien avec les éleveurs, un calendrier de traitement évitant l'utilisation de l'ivermectine pendant ces périodes où l'impact est majoré. Ce recensement permettrait également de mettre en évidence la présence d'espèces patrimoniales à protéger en priorité, et donc d'adapter les mesures en fonction des besoins particuliers à ces espèces. Cet inventaire a par exemple été réalisé dans le Pas-de-Calais où il concerne 41 espèces (Tableau 10, Lumaret, 2010).

Tableau 10 : Périodes d'activité (en gris clair) et de reproduction (en gris foncé) de 41 espèces coprophages présentes dans le Pas-de-Calais (Lumaret, 2010).

	Janv.	**Fév.**	**Mar.**	**Avr.**	**Mai**	**Jui.**	**Juil.**	**Août**	**Sep.**	**Oct.**	**Nov.**	**Déc.**	**Habitats**
Copris lunaris													ouvert, sols lourds
Onthophagus taurus													pelouse
Onthophagus joannae													ouvert
Onthophagus coenobita													semi-ouvert à fermé
Onthophagus fractinornis													ouvert
Onthophagus vacca													ouvert, sols lourds
Onthophagus nuchicornis													sablonneux ouvert
Aphodius erraticus													très ouvert
Aphodius scrutator													ouvert
Aphodius subterraneus													ouvert
Aphodius haemorrhoidalis													ouvert
Aphodius fossor													pâturage humide
Aphodius rufipes													pâturage
Aphodius luridus													pelouse
Aphodius depressus													semi-ouvert à fermé
Aphodius coenosus													
Aphodius pusillus													pelouse
Aphodius merdarius													pelouse et prairie
Aphodius obliteratus													
Aphodius affinus													
Aphodius contaminatus													pâturage
Aphodius sticticus													bois et prairie
Aphodius paykulli													bois et prairie
Aphodius prodromus													ouvert
Aphodius consputus													ouvert, sec
Aphodius porcus													pâturage
Aphodius scrofa													ouvert et xérique
Aphodius scybalarius													ouvert et chaud
Aphodius fimetarius													
Aphodius foetens													humide
Aphodius ater													pâturage frais
Aphodius sordidus													pâturage sec
Aphodius rufus													pâturage frais
Aphodius ictericus													pâturage humide
Aphodius granarius													pâturage ouvert
Typhoeus typhoeus													sols drainés sablonneux
Geotrupes mutator													prairie humide
Geotrupes stercorarius													prairie sols lourds
Geotrupes spiniger													milieu ouvert
Anoplotrupes stercorosus													prairie et sous-bois
Trypocopris vernalis													milieu ouvert, sec

Sur ce modèle, deux études ont été menées en parallèle dans le Parc Naturel Régional du Queyras et dans le Parc Naturel Régional de Camargue, où ont été notés les pratiques agricoles, les contraintes climatiques, les périodes à risque d'infestation parasitaire, ainsi que les moments des traitements antiparasitaires et leur éventuel impact environnemental en cas d'utilisation de molécules écotoxiques. Les résumés de ces études sont présentés dans la figure 10.



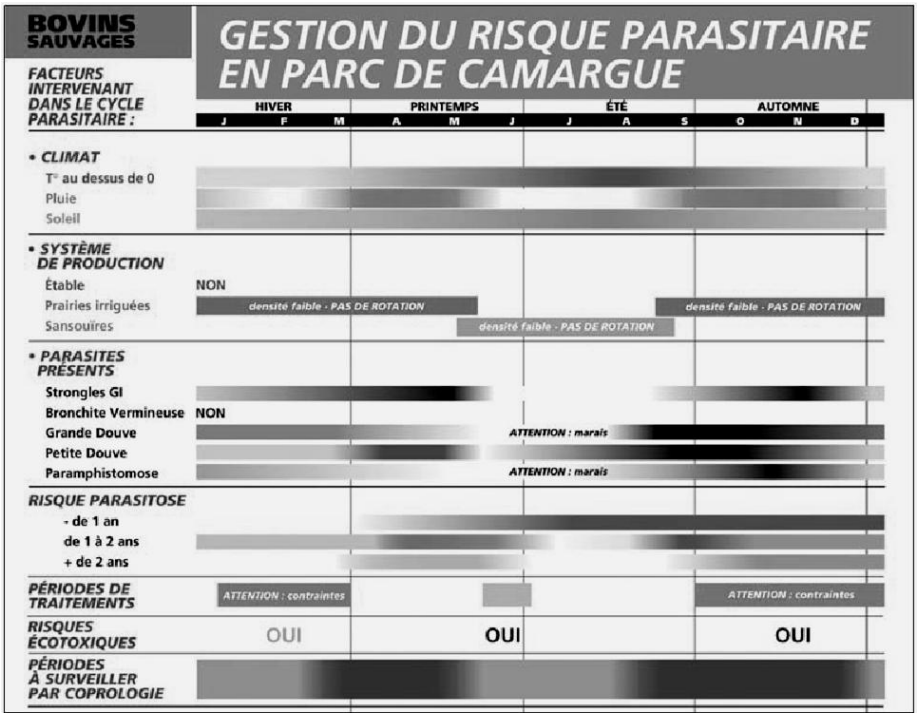


Figure 10 : Systèmes de production, contraintes climatiques, risques parasitaires et risques écotoxiques des traitements dans le Queyras et en Camargue (Cornille, 2010).

Dans le cas où un traitement à l'ivermectine est envisagé, il est donc souhaitable de le faire en bâtiment, ou en cas de traitement en extérieur, de le faire à une période qui aurait le moins d'impact possible pour la faune coprophage. Malheureusement, certaines périodes où les traitements peuvent être nécessaires, par exemple en milieu d'été contre les strongles chez les individus en première année de pâtures, correspondent au pic de reproduction des insectes

coprophages. Il peut alors être utile d'envisager une autre molécule pour réaliser ces traitements.

II. Remplacer l'ivermectine

A. Par une autre lactone macrocyclique telle que la moxidectine

De nombreuses études ont été menées pour comparer la toxicité des lactones macrocycliques au niveau environnemental. Un classement de l'importance de l'impact de ces molécules a été établi selon la durée des anomalies observées et le nombre d'espèces concernées : doramectine > ivermectine > éprinomectine >> moxidectine (Floate *et al*, 2002).

L'éprinomectine ayant une durée d'activité plus courte que l'ivermectine (Agence nationale du médicament vétérinaire, 2013), elle ne fait pas un bon candidat au remplacement. En revanche la moxidectine a été beaucoup étudiée et son utilisation peut être intéressante.

Sa structure chimique est très proche de celle de l'ivermectine (Figure 11).

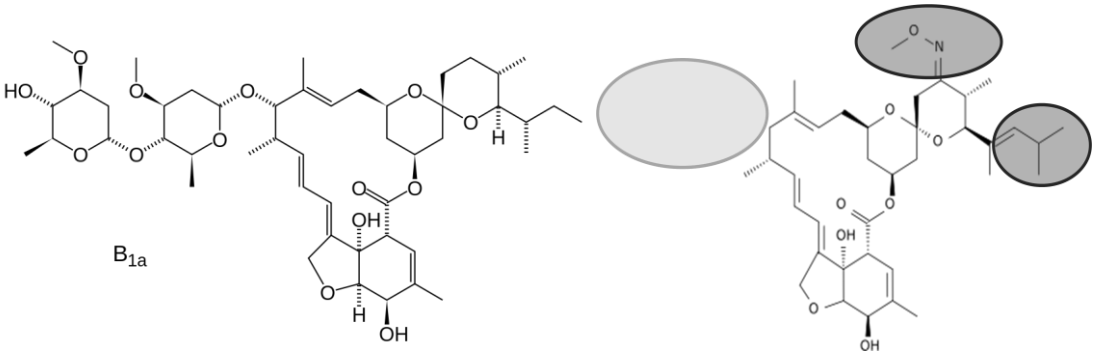


Figure 11 : Comparaison de la structure de l'ivermectine B1a (à gauche) et de la moxidectine (à droite) : perte de deux oses (en gris clair) et ajout de deux groupements : méthoxyme en C_{23}, oléfinique en C_{25} (en gris foncé) (d'après Wikimedia Commons, 2013a et b)

En terme d'affinité avec le canal glutamate chlorure dépendant, il semble que la moxidectine soit inférieure à l'ivermectine (Ardelli *et al*, 2009) : il faut par exemple 64 fois plus de moxidectine que d'ivermectine pour obtenir une absence de développement larvaire chez *Caenorhabditis elegans*. En revanche, le pic d'absorption est obtenu plus tôt pour la moxidectine, avec des concentrations comparables, et son volume de distribution et son temps moyen de résidence dans l'organisme sont nettement supérieurs à ceux de l'ivermectine (Lanusse *et al*, 1997), en lien avec une durée d'action plus longue (Prichard *et al*, 2012). L'excrétion de la moxidectine dans les fèces est maximale trois jours après le traitement et dure entre 21 et 28 jours chez les bovins (Iwasa *et al*, 2008). En revanche, chez le cheval,

cette durée est bien supérieure à celle de l'excrétion de l'ivermectine : 75 jours contre 40 après une administration par voie orale (Pérez *et al*, 2001).

Enfin, les spectres d'activités des deux molécules sont équivalents (Prichard *et al*, 2012), les seules différences concernant les tiques, espèces qui ne sont pas données comme cibles de ces médicaments dans leurs modes d'emploi. Les efficacités sont comparables sur les nématodes (Williams *et al*, 1999) mais des incertitudes demeurent sur les parasites externes : des bovins infectés artificiellement ont par exemple déclenchés des myiases lorsqu'ils étaient traités par de la moxidectine, mais pas lorsqu'ils étaient traités par de l'ivermectine (Wardhaugh *et al*, 2001b).

Il peut donc être intéressant de remplacer l'ivermectine par la moxidectine. Cependant, un impact plus faible sur la faune dépendant des bouses ne signifie pas une absence d'impact : les bouses non traitées sont toujours significativement plus riches que celles d'animaux traités à la moxidectine (Suarez *et al*, 2009). Toutefois, l'impact est faible : les Coléoptères ne sont pas sensibles, à l'état larvaire ou adulte (Strong et Wall, 1994), mais la survie de certaines espèces de Diptères à l'état larvaires peut être réduite, comme c'est le cas pour *Neomiya cornicina* (Iwasa *et al*, 2008).

Un inconvénient majeur de la moxidectine réside en revanche dans son temps d'attente, en lien avec sa durée d'action plus longue. En injectable, le temps d'attente viande est de 65 jours (contre 49 pour l'ivermectine). Il n'est en revanche que de 14 jours pour la version pour-on (contre 16 à 31 pour l'ivermectine) (Agence Nationale du Médicament Vétérinaire, 2013). De plus, la toxicité sur les organismes aquatiques est majeure (CL_{50} de 0,03µg/L pour *Daphnia magna*, proche de celle de l'ivermectine, Lumaret *et al*, 2012).

Enfin, les différentes études de toxicité ont été réalisées avec la molécule dans sa présentation classique. Or, il existe actuellement sur le marché des galéniques permettant une plus longue action, dont l'innocuité environnementale n'a pas été aussi bien évaluée (bien que probablement étudiée dans le cadre du dossier de demande d'AMM).

Pour finir, le recours systématique à la même molécule est de toute façon à proscrire, il s'agit en effet d'un facteur d'apparition de résistances. Là encore, il est donc important d'associer des mesures agronomiques et un raisonnement des traitements antiparasitaires. La moxidectine n'est donc pas la molécule « miracle » à utiliser systématiquement car efficace et sans effet pour l'environnement…

B. Par une association d'antiparasitaires internes et externes

Pour remplacer l'ivermectine, il peut également être envisagé d'avoir recours à un traitement pour les strongles intestinaux et respiratoires, et à un traitement pour les parasites externes (ou à l'un des deux seulement en fonction du but recherché).

Il existe de nombreuses spécialités vétérinaires traitant les nématodes chez les ruminants, avec différentes voies d'administrations (orale, injectable ou transcutanée), différents temps d'attente et des actions sur les adultes seulement ou également sur les larves (Tableau 11). Le choix se fera donc en fonction du type d'animal à traiter (en lactation ou non), du niveau d'infestation (un adulticide sera suffisant pour un bas niveau d'infestation), mais aussi des contraintes de l'éleveur en termes de mode de traitement, de temps d'attente ou de coût de traitement.

Tableau 11 : Synthèse des molécules disponibles sur le marché ayant une action sur les nématodes des ruminants (Agence Nationale du Médicament Vétérinaire, 2013).

Principe actif	Dose	Voie d'administration	Espèce	Temps d'attente lait	Temps d'attente viande	Adulticide / Larvicide
Mébendazole	15mg/kg	Orale	Ovins	Interdit	28j	Adulticide
Closantel	10mg/kg	Orale	Bovins/Ovins	Interdit	28j	Adulticide
	20mg/kg	Pour-on	Bovins	Interdit	28j	Adulticide
	5mg/kg	Injectable	Bovins/Ovins	Interdit	28j	Adulticide
	10mg/kg	Injectable	Ovins	Interdit	18j	Adulticide
Nitroxinil	10mg/kg	Injectable	Bovins/Ovins	Interdit	66j/50j	Adulticide
Fenbendazole	7,5mg/kg	Orale	Bovins	0j	8j	Adulticide larvicide
	5-15mg/kg	Orale	Ovins	0j	8j	Adulticide larvicide
	1 bolus/100-300kg	Bolus	Bovins	Interdit	200j	Adulticide larvicide
Oxfendazole	5mg/kg	Orale	Ovins	0j	14j	Adulticide larvicide
	4,5mg/kg	Orale	Bovins	0j	10j	Adulticide larvicide
	1 bolus/100-400kg	Bolus	Bovins	Interdit	6mois	Adulticide larvicide
Albendazole	7,5-10mg/kg	Orale (aliment médicamenteux)	Bovins non laitier	Interdit	10j	Adulticide larvicide
	2,5mg/kg 3j	Orale (aliment médicamenteux)	Vache laitière	0j	10j	Adulticide larvicide
	3,8-15mg/kg	Orale (aliment médicamenteux)	Ovins	Interdit	10j	Adulticide larvicide
Fébantel	7,5mg/kg	Orale	Bovins	0j	7j	Adulticide larvicide
	5mg/kg	Orale	Ovins	0j	10j	Adulticide larvicide

Principe actif	Dose	Voie d'administration	Espèce	Temps d'attente lait	Temps d'attente viande	Adulticide / Larvicide
Nétobimin	7,5-20mg/kg	Orale	Bovins	3j	6j	Adulticide larvicide
	7,5-20mg/kg	Orale	Ovins	5j	6j	Adulticide larvicide
Lévamisole	7,5mg/kg	Orale/Injectable	Bovins/Ovins	Interdit	3j	Adulticide larvicide
	1 bolus/ >100kg	Bolus	Bovins	Interdit	4mois	Adulticide larvicide
	10mg/kg	Pour-on	Bovins	Interdit	3-35j	Adulticide larvicide

Enfin, il faudra ici aussi tenir compte de l'éventuel impact environnemental des molécules à notre disposition.

Parmi les anthelminthiques cités ci-dessus, aucun effet toxique n'a été mis en évidence pour le mébendazole, le fébantel, le fenbendazole, le nétobimin, l'albendazole, le lévamisole et le morantel sur la faune dépendant des bouses (Wardhaugh, 2005), soit parce qu'ils sont relargués par les urines, soit parce qu'ils sont fortement métabolisés et que les métabolites sont inactifs.

En revanche, un mélange de lévamisole (non toxique) et d'oxfendazole a empêché le développement larvaire de Diptères (Musca vetustissima) pendant 48h (Wardhaugh *et al*, 1993). L'oxfendazole n'a en revanche pas d'impact connu sur les Coléoptères, larves ou adultes, ni sur les vers de terre (Wratten *et al*, 1993).

L'impact environnemental des autres molécules n'est pas connu : même si des études ont été faites dans le cadre des analyses nécessaires à l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché, leurs résultats ne sont pas connus du grand public. Ainsi, le closantel est sécrété à 80% dans les fèces sous forme inchangée, et a une activité prouvée sur certains insectes, notamment sur les myiases dues à *Chrysomya bezziana* (Spradbery et Owen, 1990), il a donc potentiellement un impact toxique sur l'environnement (Wardhaugh, 2005). De même, aucune information n'est disponible concernant le nitroxinil.

Pour remplacer l'ivermectine dans le traitement des gales et des poux, il existe plusieurs molécules, utilisables en bains ou en traitement cutané (Tableau 12). Les bains sont à proscrire en raison de la problématique de la gestion des effluents.

Tableau 12 : Synthèse des molécules disponibles sur le marché ayant une action sur les gales, poux et varrons des ruminants (Agence Nationale du Médicament Vétérinaire, 2013).

Principe actif	Voie d'administration	Espèce	Temps d'attente lait	Temps d'attente viande
Diazinon	Bain, Pour-on	Bovins/Ovins	4 traites	14j
Deltaméthrine	Bain	Bovins/Ovins	24h	28j
	Pour-on	Bovins	0-2,5j	0-28j
	Pour-on	Ovins	0-12h	2-35j
Fenvalérate	Pour-on	Bovins	7j	28j
Amitraz	Pour-on	Bovins/Ovins	24h	14j
Phoxim	Bain, Pour-on	Bovins/Ovins	Interdit	28j

Il existe de nombreux antiparasitaires externes chez les ruminants, mais tous n'ont pas les indications de traitement de gales et poux. Ainsi, la deltaméthrine ne traite que les poux.

Le fenvalérate a une activité insecticide sur les larves de Coléoptères, mais qui est suffisamment faible pour ne pas avoir d'impact à l'échelle de l'espèce (Schreiber *et al*, 1987). Aucune donnée n'est disponible concernant le diazinon, l'amitraz et le phoxim.

En revanche, l'impact environnemental de la deltaméthrine, et de la famille des pyréthrinoïdes de façon générale est bien documenté. Ces molécules, en plus d'être toxiques pour les larves de Diptères pendant 7 à 14 jours, sont également toxiques pendant 6 jours pour les larves et les adultes de Coléoptères, adultes qui ne sont pas touchés par l'impact de l'ivermectine (Wardhaugh *et al*, 1998).

Il est donc important, en cas de nécessité de traiter des ruminants contre les poux ou la gale, de ne pas remplacer l'ivermectine par une molécule plus toxique.

C. Par des produits non-conventionnels

Enfin, il existe également des produits non-conventionnels qui ont pu être envisagés dans le traitement des strongles digestifs et respiratoires et dans le traitement des parasites externes, avec plus ou moins d'efficacité.

Des particules d'oxydes de cuivre sont utilisées dans la lutte contre les nématodes gastro-intestinaux chez les ovins et les caprins. Chez des agneaux mâles âgés de 5 à 6 mois, 2g de cuivre permettent de réduire l'infection par *Haemonchus contortus*, avec une accumulation de cuivre dans le foie faible (Burke *et al*, 2004). Chez la chèvre, des études ont également été menées, qui montrent un impact sur le comptage d'œufs dans les fèces, mais pas sur l'anémie due à *H. contortus* (Burke *et al*, 2007). Cette efficacité a été confirmée en France chez des chèvres laitières sur *H. contortus*, en revanche les particules d'oxyde de

cuivre ne semblent pas efficaces sur *Teladorsagia*, *Trichostrongylus* et *Oesophagostomum* (Chartier *et al*, 2000).

De nombreuses plantes ont été testées, à l'état frais, séché ou par l'intermédiaire d'extraits, avec plus ou moins de succès malgré des utilisations parfois anciennes. Par exemple, l'ail (*Allium sativum*), pourtant connu dans le savoir populaire comme un bon antiparasitaire interne, n'est pas efficace contre les adultes d'*Haemonchus contortus* chez la chèvre (Vieira *et al*, 1999). La majorité des plantes ayant effectivement une activité anthelminthique mise en évidence par des études in-vitro et in-vivo possèdent des composés tels que des saponines, des alcaloïdes, des acides aminés non protéiques, des tannins, d'autres polyphénols, des lignines… qui sont des métabolites secondaires dont une des fonctions est de protéger la plante contre le pâturage par les herbivores (Githiori *et al*, 2006). Parmi ceux-ci, les tannins ont été particulièrement étudiés.

Ainsi, il a été mis en évidence qu'un pâturage sur des champs de Lotier corniculé (*Lotus corniculatus*) et de Chicorée amère (*Cichorium intybus*) faisait diminuer le parasitisme de béliers en Grande-Bretagne (Marley *et al*, 2003). Les animaux qui se nourrissent sur des champs de Lotier présentent moins d'œufs de strongles dans les fèces au bout de 7 jours, et moins d'helminthes adultes à 35 jours qu'avec un fourrage classique. Ceux se nourrissant de Chicorée présentent quant à eux un plus faible nombre de parasites de la caillette. Ces derniers sont également plus lourds que les animaux pâturant sur du Ray-grass, qui sont eux même plus lourds que les béliers nourris de Lotier.

Il est donc important, en plus des résultats d'efficacité des plantes contre les helminthes de savoir, d'une part dans quelles conditions ceux-ci ont été obtenus (études in-vitro ou in-vivo), mais aussi de savoir si l'état des animaux a été suivi. En effet, beaucoup de ces plantes peuvent avoir un impact négatif sur les animaux par une baisse de l'appétit voire des intoxications graves pouvant conduire à la mort (Athanasiadou *et al*, 2007).

Le domaine des traitements non-conventionnels est actuellement en plein développement, surtout chez les nématodes des petits ruminants, du fait de l'augmentation des résistances aux traitements chimiques et du souhait de la population de se tourner vers des médecines plus douces. Toutefois, de nombreuses études sont encore nécessaires pour prouver d'une part l'efficacité de ces produits en conditions naturelles, avec un minimum d'impact sur la santé de l'animal.

Quelques études concernant les parasites externes existent également, envisageant par exemple l'utilisation de *Bacillus thuringiensis* (Gough *et al*, 2002).

Enfin, s'il s'agit de produits « naturels », ils n'en sont pas moins potentiellement toxiques pour l'animal mais aussi pour l'environnement, et la mise sur le marché de tels traitements devraient, comme pour les produits « chimiques », prouver leur innocuité dans les

deux domaines. Ainsi, une pierre à lécher contenant de la terre de diatomée et des huiles essentielles de plantes à effet protecteur contre les parasites (de composition inconnue) réduisait significativement l'attractivité des bouses, la biomasse d'insectes émergents, l'émergence des Coléoptères coprophages, et la quantité d'insectes dans le sol sous les bouses (Beynon *et al*, 2012)…

CONCLUSION

L'ivermectine est la première molécule antiparasitaire à action contre des parasites internes et externes à avoir été mise sur le marché. Très peu métabolisée, elle est retrouvée majoritairement sous forme active dans les fèces des bovins et ovins traités, entrainant un risque de toxicité pour la faune coprophage, particulièrement problématique dans les parcs nationaux dont l'une des missions est la protection de la biodiversité.

Cette toxicité pour la faune dépendant des bouses a été prouvée par de nombreuses études en laboratoire puis sur le terrain. Toutefois, l'impact à l'échelle de l'espèce et du biotope n'a été que peu étudié. Les premiers résultats laissent supposer un impact faible à grande échelle.

Notre travail d'enquête a permis de mettre en évidence un intérêt des personnes gravitant autour de cette problématique dans les zones sensibles, mais également leur demande en termes d'information.

Enfin, notre étude nous amène à conclure que dans les zones sensibles, l'utilisation de l'ivermectine n'est pas forcément à proscrire, mais plutôt à encadrer. Il sera ainsi judicieux de l'associer à des mesures agronomiques et de limiter son usage en période de reproduction de la faune coprophage. Pendant ces périodes, elle pourra être remplacée par une utilisation raisonnée de la moxidectine ou d'une association d'antiparasitaires interne et externe. Des traitements non-conventionnels prometteurs sont également en cours d'étude, notamment à base de plantes riches en tannins ajoutées à la ration.

Thèse de Mlle BRUXAUX Jade

Le Professeur responsable
VetAgro Sup campus vétérinaire

Le Directeur général
VetAgro Sup

Par délégation
Pr F. Grain - DEVE
VetAgro Sup
Campus Vétérinaire

Le Président de la thèse

Vu et permis d'imprimer

Lyon, le 20 NOV. 2013

Le Président de l'Université
Professeur F.N. GILLY

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON I

Bibliographie

Agence européenne du médicament, Comité des médicaments vétérinaires, (2007*), Revised guideline on environmental impact assessment for veterinary medicinal products in support of the VICH guidelines GL6 et GL38*, [en ligne], adresse URL : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004389.pdf (page consultée le 13/01/13).

Agence nationale du médicament vétérinaire, ANSES – Agence nationale du médicament vétérinaire, [en ligne], adresse URL : http://www.ircp.anmv.anses.fr/ (page consultée le 16/07/13).

AIEMV, Association Interprofessionnelle d'Etude du Médicament Vétérinaire, (2013), *Marché 2012 France*, [en ligne], adresse URL : http://www.simv.org/Chiffres/Chiffres2012.htm (page consultée le 12/10/13).

Ali D.N., Hennessy D.R., (1996), *The effect of level of feed intake on the pharmacokinetic disposition and efficacy of ivermectin in sheep*. J. Vet. Pharmacol. Ther. 19, 89-94.

Allen Y.T., Thain J.E., Haworth S., Barry J., (2007), *Development and application of long-term sublethal whole sediment tests with Arenicola marina and Corophium volutator using Ivermectin as the test compound*. Environ. Pollut. 146, 92-99.

Alvinerie M., Sutra J.F., Galtier P., (1993), *Ivermectin in goat plasma and milk after subcutaneous injection*. Vet. Res. 24, 417– 421.

Alvinerie M., Galtier P., (1995), *Approche pharmacotoxicologique de la thérapeutique antiparasitaire en élevage*. In : *INRA (eds), 2èmes rencontres recherches ruminants, Paris, 13-14 décembre 1995.* Institut de l'élevage, Paris, 259-264.

Alvinerie M., Sutra J.F., Cabezas I., Rubilar L., Perez R., (2000), *Enhanced plasma availability of moxidectin in fasted horses*. J. Equine Vet. Sci. 20, 575–578.

Andrew N.W., Halley B.A., (1996), *Stability of ivermectin in rumen fluids*. J. Vet. Pharmacol. Ther. 19, 295-299.

Antonic J., Grabnar I., Milcinski L., Skibin A., Sussinger A., Pogacnik M., Cerkvenik-Flajs V., (2011), *Influence of P-glycoprotein inhibition on secretion of ivermectin and doramectin by milk in lactating sheep*. Vet. Parasitol. 179, 159–166.

Anziani O.S., Zimmermann G., Guglielmone A.A., Vazquez R., Suarez V., (2001), *Avermectin resistance in Cooperia pectinata in cattle in Argentina.* Vet. Rec. 149, 58–59.

Anziani O.S., Suarez V., Guglielmone A.A., Warnke O., Grande H., Coles G.C., (2004), *Resistance to benzimidazole and macrocyclic lactone anthelmintics in cattle nematodes in Argentina*. Vet. Parasitol. 122, 303–306.

Ardelli B.F., Stitt L.E., Tompkins J.B., Prichard R.K., (2009), *A comparison of the effects of ivermectin and moxidectin on the nematode Caenorhabditis elegans*. Vet. Parasitol. 165, 96–108.

Arena J.P., Liu K.K, Paress P.S., Schaeffer J.M., Cully D.F., (1992), *Expression of a glutamate-activated chloride current in Xenopus oocytes injected with Caenorhabditis elegans RNA : evidence for modulation by avermectin*. Mol. Brain Res. 15, 339-348.

Athanasiadou S., Githiori J., Kyriazakis I., (2007), *Medicinal plants for helminth parasite control : facts and fiction.* Animal 1, 1392-1400.

Atta A.H., Abo-Shihada M.N. (2000), *Comparative pharmacokinetics of doramectin and ivermectin in sheep*. J. Vet. Pharmacol. Ther. 23, 49–52.

Barber S., Bowles V., Lespine A., Alvinerie M., (2003), *The comparative serum disposition kinetics of subcutaneous administration of doramectin, ivermectin and moxidectin in the Australian merino sheep*. J. Vet. Pharmacol. Ther. 26, 343–348.

Barger I., (1997), *Control by management*. Vet. Parasitol. 72, 493-506.

Barnes E.H., Dobson R.J., Barger I.A., (1995), *Worm control and anthelmintic resistance: adventures with a model.* Parasitol. Today 11, 56-63.

Barth D., (1993), *Impact of methodology in the interpretation of factors affecting degradation of dung*. Vet. Parasitol. 48, 99-108.

Bassissi M.F., Alvinerie M., Lespine A., (2004), *Macrocyclic lactones: distribution in plasma lipoproteins of several animal species including humans.* Comp. Biochem. Phys. C. 138, 437–444.

Basto-Estrella G.S., Rodríguez-Vivas R.I., Delfín-González H., Reyes-Novelo E., (2013), *Dung beetle (Coleoptera: Scarabaeinae) diversity and seasonality in response to use of macrocyclic lactones at cattle ranches in the mexican neotropics*. Insect Conserv. Diver.

Benton T.G., Bryant D.M., Cole L., Crick H.Q.P., (2002), *Linking agricultural practice to insect and bird populations: a historical study over three decades*. J. Appl. Ecol. 39, 673–687.

Beugnet F., Ercole F., Martin G., Joisel F., (1999), *Evaluation de l'infestation des vaches laitières par Dictyocaulus viviparus en Bretagne et Centre-Est. Comparaison de différentes méthodes de diagnostic*. Rev. Méd. Vét. 150, 33-38.

Beynon S.A., Peck M., Mann D.J., Lewis O.T., (2012), *Consequences of alternative and conventional endoparasite control in cattle for dung-associated invertebrates and ecosystem functioning.* Agr. Ecosyst. Environ. 162, 36-44.

Blakley B.R., Rousseaux C.G., (1991), *Effect of ivermectin on the immune response in mice.* Am. J. Vet. Res. 52, 593–595.

Bloom R.A., Matheson J.C., (1993), *Environmental Assessment of avermectins by the US Food and Drug Administration*, Vet. Parasitol. 48, 281-294.

Börkü M.K., Atalay O., Kibar M., Cam Y., Atasever A., (2007), *Ivermectin is an effective treatment for bovine cutaneous papillomatosis.* Res. Vet. Sci. 83, 360–363.

Bousquet-Mélou A., Mercadier S., Alvinerie M., Toutain P.L., (2004), *Endectocide exchanges between grazing cattle after pour-on administration of doramectin, ivermectin and moxidectin*. Int. J. Parasitol. 34, 1299–1307.

Bousquet-Mélou A., Jacquiet P., Hoste H., Clément J., Bergeaud J.P., Alvinerie M., Toutain P.L., (2011), *Licking behaviour induces partial anthelmintic efficacy of ivermectin pour-on formulation in untreated cattle*. Int. J. Parasitol. 41, 563-569.

Boxall A.B., Sherratt T.N., Pudner V., Pope L.J., (2007), *A screening level index for assessing the impacts of veterinary medicines on dung flies*. Environ. Sci. Technol. 41, 2630-2635.

Brinke M., Höss S., Fink G., Ternes T.A., Heininger P., Traunspurger W., (2010), *Assessing effects of the pharmaceutical ivermectin on meiobenthic communities using freshwater microcosms.* Aquat. Toxicol. 99, 126–137.

Bull D.L., Ivie G.W., MacConnell J.G., Gruber V.F., Ku C.C., Arison B.H., Stevenson J.M., VandenHeuvel W.J.A, (1984), *Fate of avermectin B1a in soil and plants.* J. Agr. Food Chem. 32, 94–102.

Burg R.W., Miller B.M., Baker E.E., Birnbaum J., Currie S.A., Hartman R., Kong Y.L., Monaghan R.L., Olson G., Putter I., Tunac J.B., Wallick H., Stapley E.O., Oiwa R., Omura S., (1979), *Avermectins, new family of potent anthelmintic agents: producing organism and fermentation.* Antimicrob. Agents Ch. 15, 361–367.

Burke J.M., Miller J.E., Olcott D.D., Olcott B.M., Terrill T.H., (2004), *Effect of copper oxide wire particles dosage and feed supplement level on Haemonchus contortus infection in lambs*. Vet. Parasitol. 123, 235–243.

Burke J.M., Terrill T.H., Kallu R.R., Miller J.E., Mosjidis J., (2007), *Use of copper oxide wire particles to control gastrointestinal nematodes in goats*. J. Anim. Sci. 85, 2753-2761.

Burkhart C.N., (2000), *Ivermectin : An assessment of its pharmacology, microbiology and safety*. Vet. Human. Toxicol. 42, 30-35.

Burridge L., Weis J.S., Cabello F., Pizarro J., Bostick K., (2010), *Chemical use in salmon aquaculture: A review of current practices and possible environmental effects*. Aquaculture 306, 7–23.

Cabaret J., Ballet J., Tournadre H., Simonnot L., Fort G., Pailleux J.Y., Toporenko G., Sauvé C., Cortet J., (2002), *La mesure du parasitisme interne chez les agneaux à vocation viande en agriculture biologique : indicateurs indirects simples utilisables en ferme ou diagnostic de laboratoire ?* Rencontres Recherches Ruminants 9, 419-421.

Campbell W.C., Fisher M.H., Stapley E.O., Albersschonberg G., Jacob T.A., (1983), *Ivermectin—a potent new anti-parasitic agent*. Science 221, 823–828.

Campbell W.C., Benz G.W., (1984), *Ivermectin: a review of efficacy and safety*. J. Vet. Pharmacol. Ther. 7, 1-16.

Camuset P., Doré C., (2011). *Utilisation pratique des examens complémentaires en parasitologie bovine au pâturage*. In : *Recueil des Journées Nationales des GTV*. Nantes, 11-13 mai 2011. Paris : S.N.G.T.V., 2011, 495-502.

Caumes E., Danis M., (2001), *Nouvelles indications de l'ivermectine.* Rev. Méd. Interne 22, 379-384.

Cerkvenik V., Grabnar I., Skubic V., Doganoca D.Z., Beekd W.M.J., Keukens H.J., Drobnic Košorok M., Pogacnik M., (2002), *Ivermectin pharmacokinetics in lactating sheep*. Vet. Parasitol. 104, 175–185.

Chapman M.J., (1980), *Animal lipoproteins: chemistry, structure, and comparative aspects*. J. Lipid Res. 21, 789–853.

Charlier J., Claerebout E., De Mûelenaere E., Vercruysse J., (2005), *Associations between dairy herd management factors and bulk tank milk antibody levels against Ostertagia ostertagi*. Vet. Parasitol. 133, 91–100.

Charlier J., Höglund J., von Samson-Himmelstjerna G., Dorny P., Vercruysse J., (2009), *Gastrointestinal nematode infections in adult dairy cattle: impact on production, diagnosis and control*. Vet. Parasitol. 164, 70-79.

Charlier J., Vercruysse J., Smith J., Vanderstichel R., Stryhn H., Claerebout E., Dohoo I., (2010), *Evaluation of anti-Ostertagia ostertagi antibodies in individual milk samples as decision parameter for selective anthelmintic treatment in dairy cows*. Prev. Vet. Med. 93, 147-152.

Chartier C., Etter E., Hoste H., Pors I., Koch C., Dellac B., (2000), *Efficacy of copper oxide needles for the control of nematode parasites of dairy goats.* Vet. Res. Comm. 24, 389–399.

Chauvin A., Ravinet N., Chartier C., (2012), *Nouvelles approches du contrôle des strongyloses gastro-intestinales*. Point Vet. 43, 14-21.

Chippaux J.P., Boussinesq M., Gardon J., Gardon-Wendel N., Ernould J.C., (1996), *Severe adverse reaction risks during mass treatment with ivermectin in loiasis-endemic areas*. Parasitol. Today 12, 448-450.

Chiu S.H.L., Green M.L., Bayliss F.P., Eline D., Rosegay A., Meriwether H., Jacob T.A., (1990), *Absorption, tissue distribution, and excretion of tritium-labeled ivermectin in cattle, sheep, and rat.* J. Agric. Food Chem. 38, 2072-2078.

Christophe J.D., (2004), *La bouse : historique, importance et écosystème*. Thèse de doctorat vétérinaire, Université Paul Sabatier, Toulouse, pp. 82.

Coles G.C., Rhodes A.C., Wolstenholme A.J., (2005), *Rapid selection for ivermectin resistance in Haemonchus contortus*. Vet. Parasitol. 129, 345–347.

Cook D.F., (1993), *Effect of avermectin residues in sheep dung on mating of the Australian sheep blowfly Lucilia cuprina*. Vet. Parasitol. 48, 205-214.

Cook D.F., Dadour I.R., Ali D.N., (1996), *Effect of diet on the excretion profile of ivermectin in cattle faeces*. Int. J. Parasitol. 26, 291–295.

Cornille Y., (2010), *La gestion du risque parasitaire et l'usage de traitements naturopathiques face aux enjeux de santé animale et de maîtrise d'impact sur l'entomofaune*. In : *Pastoralismes et entomofaune.* Pastum hors-série, AFP, CEFE et Cardère éditeur, 83-90.

Craven J., Bjorn H., Hennessy D.R., Friis C., (2002), *The effects of body composition on the pharmacokinetics of subcutaneously injected ivermectin and moxidectin in pigs*. J. Vet. Pharmacol. Ther. 25, 227–232.

Davies I.M., Gillibrand P.A., McHenery J.G., Rae G.H., (1998), *Environmental risk of Ivermectin to sediment dwelling organisms*. Aquaculture 163, 29-46.

De Knecht J., Boucard T., Brooks B.W., Crane M., Eirkson C., Gerould S., Koschorreck J., Scheef G., Solomon K.R., Yan Z., (2009), *Environmental risk assessment and management of veterinary medicines.* In : Crane M., Boxall A.B.A., Barett K. (eds), *Veterinary medicines in the environment. From the SETAC Pellstoin workshop on Veterinary medicines in the environment, Pensacola, Florida, USA, 12-16 february 2006*. CRC Press Taylor & Francis, Boca Raton, 21-55.

De Marco J.H., Heard D.J., Fleming G.J., Lock B.A., Scase T.J., (2002), *Ivermectin Toxicosis after Topical Administration in Dog-Faced Fruit Bats (Cynopterus brachyotis).* J. Zoo Wildlife Med. 33, 147-150.

Dickinson C.H., Underhay V.S.H., Ross V., (1981), *Effects of season, soil fauna and water content on the decomposition of cattle dung pats.* New Phytol. 88, 129-141.

Ding J., Drewes C.D., Hsu W.H., (2001), *Behavioral effects of ivermectin in a freshwater oligochaete, Lumbriculus variegatus*. Environ. Toxicol. Chem. 20, 1584-1590.

Echeverria J., Mestorino N., Errecalde J., (2002), *Comparative pharmacokinetics of ivermectin after its subcutaneous administration in healthy sheep and sheep infected with mange*. J. Vet. Pharmacol. Ther. 25, 159–160.

Egeler P., Gilberg D., Fink G., Duis K., (2010), *Chronic toxicity of ivermectin to the benthic invertebrates Chironomus riparius and Lumbriculus variegatus*. J. Soils Sediments 10, 368-376.

Errouissi F., Alvinerie M., Galtier P., Kerboeuf D., Lumaret J.P., (2001), *The negative effects of the residues of ivermectin in cattle dung using a sustained-release bolus on Aphodius constans (Duft.) (Coleoptera: Aphodiidae)*. Vet. Res. 32, 421-427.

Errouissi F., Lumaret J.P., (2010), *Field effects of faecal residues from ivermectin slow-release boluses on the attractiveness of cattle dung to dung beetles*. Med. Vet. Entomol. 24, 433–440.

Eysker M., (1997), *The sensitivity of the Baermann method for the diagnosis of primary Dictyocaulus viviparous infections in calves*. Vet. Parasitol. 69, 89–93.

Eysker M., Boersema J.H., Cornelissen J.B.W.J., Kooyman F.N.J., de Leeuw W.A., Saatkamp H.W., (1993), *The effect of rotational grazing for periods of one or two weeks on the build-up of lungworm and gastrointestinal nematode infections in calves*. Vet. Quart. 15, 20-24.

Eysker M., Bakker N., Kooyman F.N.J., Ploeger H.W., (2005), *The possibilities and limitations of evasive grazing as a control measure for parasitic gastroenteritis in small ruminants in temperate climates*. Vet. Parasitol. 129, 95–104.

Farkas R., Gyurcsó A., Börzsönyi L., (2003), *Fly larvicidal activity in the faeces of cattle and pigs treated with endectocide products.* Med. Vet. Entomol. 17, 301-306.

Fincher G.T., (1981), *The potential value of dung beetles in pasture ecosystems*. J. Georgia Entomol. So. 16, 301–316.

Fincher G.T., (1992), *Injectable ivermectin for cattle : effects on some dung-inhabiting insects.* Environ. Entomol. 21, 871-876.

Fincher G.T., (1996), *Ivermectin pour-on for cattle : effects on some dung-inhabiting insects.* Southwest. Entomol. 21, 445–450.

Fink D.W., Porras A.G., (1989), *Pharmacokinetics of ivermectin in animals and humans*. In: Campbell W.C. (Ed.), *Ivermectin and Abamectin*. Springer Verlag, Berlin, 113-130.

Floate K.D., (1998), *Does a repellent effect contribute to reduced levels of insect activity in dung from cattle treated with ivermectin ?* B. Entomol. Res. 88, 291-298.

Floate K.D., Fox A.S., (1999), *Indirect effects of ivermectin residues across trophic levels : Musca domestica (Diptera : Muscidae) and Muscidifurax zaraptor (Hymenoptera : Pteromalidae).* B. Entomol. Res. 89, 225-229.

Floate K.D., Spooner R.W., Colwell D.D., (2001), *Larvicidal activity of endectocides against pest flies in the dung of treated cattle*. Med. Vet. Entomol. 15, 117-120.

Floate K.D., Colwell D.D., Fox A.S., (2002), *Reductions of non-pest insects in dung of cattle treated with endectocides : a comparison of four products*. B. Entomol. Res. 92, 471-482.

Floate K.D., Wardhaugh K.G., Boxall A.B.A., Sherratt T.N., (2005), *Fecal residues of veterinary parasiticides: nontarget effects in the pasture environment*. Annu. Rev. Entomol. 50, 153–179.

Floate K.D., Bouchard P., Holroyd G., Poulin R., Wellicome T.I., (2008), *Does doramectin use on cattle indirectly affect the endangered burrowing owl*. Rangeland Ecol. Manag. 61, 543-553.

Foley D.H., Bryan J.H., Lawrence G.W., (2000), *The potential of ivermectin to control the malaria vector Anopheles farauti*. T. Roy. Soc. Trop. Med. H. 94, 625-8.

Foy B.D., Kobylinski K.C., Marques da Silva I., Rasgon J.L., Sylla M., (2011), *Endectocides for malaria control*, Trends Parasitol. 27, 423-428.

Garric J., Vollat B., Duis K., Pery A., Junker T., Ramil M., Fink G., Ternes T.A., (2007), *Effects of the parasiticide ivermectin on the cladoceran Daphnia magna and the green alga Pseudokirchneriella subcapitata.* Chemosphere 69, 903–910.

Gasbarre L.C., Leighton E.A., Bryant D., (1996), *Reliability of a single fecal egg per gram determination as a measure of individual and herd values for trichostrongyle nematodes of cattle*. Am. J. Vet. Res. 57, 168.

Gayrard V., Alvinerie M., Toutain P.L., (1999), *Comparison of pharmacokinetic profiles of doramectin and ivermectin pour-on formulations in cattle*. Vet. Parasitol. 81, 47-55.

Geets A., Liewes E.W., Ollevier F., (1992), *Efficacy of some anthelmintics against the swimbladder nematode Anguillicola crassus of eel Anguilla anguilla under saltwater conditions.* Dis. Aquat. Org. 13, 123-128.

Githiori J.B., Athanasiadou S., Thamsborg S.M., (2006). *Use of plants in novel approaches for control of gastrointestinal helminths in livestock with emphasis on small ruminants*. Vet. Parasitol. 139, 308–320.

Gokbulut C., Sekkin S., Aksit D., Karagenc T., Aysul N., Tatli O., Boyacioglu M., (2012), *The effects of simulated rain and sun exposure on the plasma disposition of ivermectin following pour-on administration in heifers.* J. Vet. Pharmacol. Ther. 35, 309-312.

Gonzalez Canga A., Sahagun A., Jose Diez M., Fernandez N., Sierra M., Garcia J.J., (2007), *Bioavailability of a commercial formulation of ivermectin after subcutaneous administration to sheep*. Am. J. Vet. Res. 68, 101–106.

Gonzalez Canga A., Sahagun Prieto A.M., Diez Liebana M.J., Fernandez Martınez N., Sierra Vega M., Garcıa Vieitez J.J., (2009), *The pharmacokinetics and metabolism of ivermectin in domestic animal species.* Vet. J. 179, 25–37.

Gopal R.M., Pomroy W.E., West D.M., (1999), *Resistance of field isolates of Trichostrongylus colubriformis and Ostertagia circumcincta to ivermectin.* Int. J. Parasitol. 29, 781-786.

Gough J.M., Akhurst R.J., Ellar D.J., Kemp D.H. Wijffels G.L., (2002), *New Isolates of Bacillus thuringiensis for Control of Livestock Ectoparasites*. Biol. Control, 23, 179-189.

Grant A., Briggs A.D., (1998), *Toxicity of ivermectin to estuarine and marine invertebrates.* Mar. Pollut. Bull. 36, 540-541.

Grønvold J., Svendsen T.S., Kraglund H.O., Bresciani J., Monrad J., (2004), *Effect of the antiparasitic drugs fenbendazole and ivermectin on the soil nematode Pristionchus maupasi.* Vet. Parasitol. 124, 91-99.

Gudding R., Lund A., (1995), *Immunoprophylaxis of bovine dermatophytosis*. Canadian Vet. J. 36, 302.

Halley B.A., Nessel R.J., Lu A.Y.H., Roncalli R.A., (1989a), *The environmental safety of ivermectin : an overview*. Chemosphere 18, 1565-1572.

Halley B.A., Jacob T.A., Lu A.Y.H., (1989b), *The environmental impact of the use of ivermectin : environmental effects and fate*. Chemosphere 18, 1543-1563.

Halley B.A., Vandenheuvel W.J.A., Wislocki P.G., (1993), *Environmental effects of the usage of avermectins in livestock.* Vet. Parasitol. 48, 109-125.

Hempel H., Scheffczyk A., Schallnaß H. J., Lumaret J. P., Alvinerie M., Römbke J. (2009), *Toxicity of four veterinary parasiticides on larvae of the dung beetle Aphodius constans in the laboratory*. Environ. Toxicol. Chem. 25, 3155-3163.

Hennessy D.R., Alvinerie M.R., (2002), *Pharmacokinetics of the Macrocyclic Lactones : Conventional Wisdom and New Paradigms.* In : Vercruysse J., Rew R.S. (eds), *Macrocyclic lactones in antiparasitic therapy*. CAB International, Wallingford, 97-123.

Herd R.P., (1995), *Endectocidal drugs : Ecological risks and counter-measures*. Int. J. Parasitol. 25, 875-885.

Herd R.P., Sams R.A., Ashcraft S.M., (1996), *Persistence of ivermectin in plasma and faeces following treatment of cows with ivermectin sustained-release, pour-on or injectable formulations.* Int. J. Parasitol. 26, 1087–1093.

Höglund J., Morrison D.A., Charlier J., Dimander S.O., Larsson A., (2009), *Assessing the feasibility of targeted selective treatments for gastrointestinal nematodes in first-season grazing cattle based on mid-season daily weight gains*. Vet. Parasitol. 164, 80-88.

Hoste H., Le Frileux Y., Pommaret A., (2002), *Comparison of selective and systematic treatments to control nematode infection of the digestive tract in dairy goats*. Vet. Parasitol. 106, 345-355.

Hoste H., Guitard J.P., Pons J.C., (2003), *Pâturage mixte entre ovins et bovins : intérêt dans la gestion des strongyloses gastro-intestinales*. Fourrages 176, 425–436.

Hoste H., Torres-Acosta J.F.J, (2011), *Non chemical control of helminths in ruminants: Adapting solutions for changing worms in a changing world*. Vet. Parasitol. 180, 144–154.

Hoy T., Horsberg T.E., Nafstad I., (1990), *The disposition of ivermectin in Atlantic salmon (Salmo salar).* Pharmacol. Toxicol. 67, 307–312.

Iwasa M., Nakamura T., Fukaki K., Yamashita N., (2005), *Nontarget effects of ivermectin on coprophagous insects in Japan*. Environ. Entomol. 34, 1485-1492.

Iwasa M., Suzuki N., Maruyama M., (2008), *Effects of moxidectin on coprophagous insects in cattle dung pats in Japan*. Appl. Entomol. Zool. 43, 271-280.

Jacquiet P., (2012a), *Résistance génétique aux nématodes chez les ruminants*. Point Vet. 43, 42-47.

Jacquiet P., (2012b), *Vaccination contre les helminthes : état des lieux*. Point Vet. 43, 134-136.

James C.E., Davey M.W., (2009), *Increased expression of ABC transport proteins is associated with ivermectin resistance in the model nematode Caenorhabditis elegans.* Int. J. Parasitol. 39, 213-220.

Jensen J., Krogh P.H., Sverdrup L.E., (2003), *Effects of the antibacterial agents tiamulin, olanquindox and metronidazole and the anthelmintic ivermectin on the soil invertebrate species Folsomia fimetaria (Collembola) and Enchytraeus crypticus (Enchytraeidae)*. Chemosphere 50, 437–443.

Jensen J., Diao X., Hansen A.D., (2009), *Single and two-species tests to study effects of the anthelmintics ivermectin and morantel and the coccidiostatic monensin on soil invertebrates.* Environ. Toxicol. Chem. 28, 316-323.

Jensen J., Scott-Fordsmand J.J., (2012), *Ecotoxicity of the veterinary pharmaceutical ivermectin tested in a soil multi-species (SMS) system*. Environ. Pollut. 171, 133-139.

Johnson S.C., Margolis L., (1993), *Efficacy of ivermectin for the control of the salmon louse Lepeophtheirus salmonis on Atlantic salmon*. Dis. Aquat. Organ. 17, 101–105.

Jones G., (1990), *Prey selection by the greater horseshoe bat Rhinolophus ferrumequinum: optimal foraging by echolocation*. J. Anim. Ecol. 59, 587-602.

Kaneda S., Yamashita N., Uchida T., Shimano S., Miyoshi N., Sasaki M., Enami Y., (2006), *Effects of ivermectin in dung pats on earthworm (Megascolecidae) populations and pat degradation in Japanese grassland*. Appl. Soil Ecol. 31, 280–285.

Katharios P., Iliopoulou-Georgudaki J., Kapata-Zoumbos K., Spiropoulos S., (2002), *Toxicity of intraperitoneally injected ivermectin in sea bream, Sparus aurata*. Fish Physiol. Biochem. 25, 99-108.

Kenyon F., Greer A.W., Coles G.C., Cringoli G., Papadopoulos E., Cabaret J., Berragg B., Varady M., Van Wyk J.A., Thomas E., Vercruysse J., Jackson F., (2009), *The role of targeted selective treatments in the development of refugia-based approaches to the control of gastrointestinal nematodes of small ruminants*. Vet. Parasitol. 164, 3-11.

Kotze A.C., Dobson R.J., Tyrrell K.L., Stein P.A., (2002), *High-level ivermectin resistance in a field isolate of Haemonchus contortus associated with a low level of resistance in the larval stage : implications for resistance detection*. Vet. Parasitol. 108, 255–263.

Krüger K., Scholtz C.H., (1995), *The effect of ivermectin on the development and reproduction of the dung-breeding fly Musca nevilli Kleynhans (Diptera, Muscidae).* Agr. Ecosys. Environ. 53, 13-18.

Krüger K., Scholtz C.H., (1997), *Lethal and sublethal effects of ivermectin on the dung-breeding beetles Euoniticellus intermedius (Reiche) and Onitis alexis Klug (Coleoptera, Scarabaeidae).* Agr. Ecosys. Environ. 61, 123-131.

Krüger K., Scholtz C.H., (1998a), *Changes in the structure of dung insect communities after ivermectin usage in a grassland ecosystem. I. Impact of ivermectin under drought conditions.* Acta Oecol. 19, 425-438.

Krüger K., Scholtz C.H., (1998b), *Changes in the structure of dung insect communities after ivermectin usage in a grassland ecosystem. II. Impact of ivermectin under high-rainfall conditions.* Acta Oecol. 19, 439-451.

Kryger U., Deschodt C., Scholtz C.H., (2005), *Effects of fluazuron and ivermectin treatment of cattle on the structure of dung beetle communities.* Agr. Ecosyst. Environ. 105, 649–656.

Laffont C.M., Alvinerie M., Bousquet-Melou A., Toutain P.L., (2001), *Licking behaviour and environmental contamination arising from pour-on ivermectin for cattle.* Int. J. Parasitol. 31, 1687–1692.

Lankas G.R., Cartwright M.E., Umbenhauer D., (1997), *P-Glycoprotein deficiency in a subpopulation of CF-1 mice enhances avermectin-induced neurotoxicity*. Toxicol. Appl. Pharm. 143, 357-365.

Lanusse C.E., Lifschitz A.L., Virkel G., Alvarez L., Sanchez S., Sutra J.F., Galtier P., Alvinerie M., (1997). *Comparative plasma disposition kinetics of ivermectin, moxidectin and doramectin in cattle*. J. Vet. Pharmacol. Ther. 20, 91–99.

Lanusse C.E., Lifschitz A.L., Imperiale F.A., (2009), *Macrocyclic lactones : endectocide compounds*. In : Riviere J.E., Papiche M.G. (eds), *Veterinary pharmacology and therapeutics. 9th edition.* Wiley-Blackwell, Ames, 1119-1144.

Larsen J.W.A., Vizard A.L., Anderson N., (1995), *Production losses in Merino ewes and financial penalties caused by trichostrongylid infections during winter and spring*. Aust. Vet. J. 72, 58-63.

Lefebvre T., Moncorps S. (coordination), (2010), *Les espaces protégés français : une pluralité d'outils au service de la conservation de la biodiversité*. Comité français de l'UICN, Paris, France.

Lespine A., Sutra J.F., Dupuy J., Alvinerie M., Aumont G., (2004), *The influence of parasitism on the pharmacokinetics of moxidectin in lambs.* Parasitol. Res. 93, 121–126.

Li M., Chen Z., Lin X., Zhang X., Song Y., Wen Y., Li J., (2008), *Engineering of avermectin biosynthetic genes to improve production of ivermectin in Streptomyces avermitilis*. Bioorg. Med. Chem. Lett. 18, 5359–5363.

Liebig M., Alonso Fernandez A., Blübaum-Gronau E., Boxall A., Brinke M., Carbonell G., Egeler P., Fenner K., Fernandez C., Fink G., Garric J., Halling-Sørensen B., Knacker T., Krogh K.A., Küster A., Löffler D., Porcel Cots M.A., Pope L., Prasse C., Römbke J., Rönnefahrt I., Schneider M.K., Schweitzer N., Tarazona J.V., Ternes T.A., Traunspurger W., Wehrhan A., Duis K. (2010). *Environmental risk assessment of ivermectin - a case study*. Integr. Environ. Assess. Manage. 6, 567-587.

Lifschitz A., Virkel G., Pis A., Imperiale F., Sanchez S., Alvarez L., Kujanek R. and Lanusse C., (1999a), *Ivermectin disposition kinetics after subcutaneous and intramuscular administration of an oil-based formulation to cattle.* Vet. Parasitol. 86, 203–215.

Lifschitz A., Pis A., Alvarez L., Virkel G., Sanchez S., Sallovitz J., Kujanek R., Lanusse C., (1999b), *Bioequivalence of ivermectin formulations in pigs and cattle*. J. Vet. Pharmacol. Ther. 22, 27–34.

Lifschitz A., Virkel G., Sallovitz J., Sutra J.F., Galtier P., Alvinerie M., Lanusse C., (2000), *Comparative distribution of ivermectin and doramectin to tissues of parasite location in cattle*. Vet. Parasitol. 87, 327–338.

Lifschitz A., Sallovitz J., Imperiale F., Pis A., Jauregui Lorda J., Lanusse C., (2004), *Pharmacokinetic evaluation of four ivermectin generic formulations in calves*. Vet. Parasitol. 119, 247–257.

Lifschitz A., Virkel G., Ballent M., Sallovitz J., Lanusse C., (2009), *Combined use of ivermectin and triclabendazole in sheep: In vitro and in vivo characterisation of their pharmacological interaction.* Vet. J. 182, 261–268.

Lim L.E., Vilchèze C., Ng C., Jacobs Jr. W.R., Ramón-García S., Thompson C.J., (2013), *Anthelmintic avermectins kill Mycobacterium tuberculosis, including multidrug-resistant clinical strains*. Antimicrob. Agents Chemother. 57, 1040-1046.

Lo P.K.A., Fink D.W., Williams J.B., Blodinger J., (1985), *Pharmacokinetic studies of ivermectin : effects of formulation.* Vet. Res. Commun. 9, 251–258.

Lopes C., Charles S., Vollat B., Garric J., (2009), *Toxicity of ivermectin on cladocerans : comparison of toxic effects on Daphnia and Ceriodaphnia species*. Environ. Toxicol. Chem. 28, 2160- 2166.

Lumaret J.P., (1986), *Deleterious effects of some helminthicids on coprophagous insects and consequences on the disintegration of dung pads*. Acta Oecol. Oec. Appl. 7, 313–324.

Lumaret J.P., (2010), *Traitements vétérinaires conventionnels : des risques pour l'entomofaune et un nécessaire réajustement des pratiques.* In : *Pastoralismes et entomofaune.* Pastum hors-série, AFP, CEFE et Cardère éditeur, 83-90.

Lumaret J.P., Galante E., Lumbreras C., Mena J., Bertrand M., Bernal J.L., Cooper J.F., Kadiri N., Crowe D., (1993), *Field effects of ivermectin residues on dung beetles*. J. Appl. Ecol. 30, 428-436.

Lumaret J.P., Alvinerie M., Hempel H., Schallnaß H.J., Claret D., Römbke J. (2007), *New screening test to predict the potential impact of ivermectin-contaminated cattle dung on dung beetles*. Vet. Res. 38, 15-24.

Lumaret J.P., Errouissi F., Floate K., Römbke J., Wardhaugh K., (2012), *A Review on the Toxicity and Non-Target Effects of Macrocyclic Lactones in Terrestrial and Aquatic Environments*. Curr. Pharm. Biotechno. 13, 1004-1060.

Madsen M., Nielsen B.O, Holter P., Pedersen O.C., Jespersen J.B, Vagn Jensen K.-M., Nansen P., Grønvold J., (1990), *Treating cattle with ivermectin : effects on the fauna and decomposition of dung pats.* J. Appl. Ecol. 27, 1-15.

Mahon R.J., Wardhaugh K.G., (1991), *Impact of dung from ivermectin-treated sheep on oogenesis and survival of adult Lucilia cuprina*. Aust. Vet. J. 68, 173-177.

Mahon R.J., Wardhaugh K.G., van Gerwen A.C.M., Whitby W.A., (1993), *Reproductive development and survival of Lucilia cuprina Wiedemann when fed sheep dung containing ivermectin*. Vet. Parasitol. 48, 193-204.

Marley C.L., Cook R., Keatinge R., Barrett J., Lampkin N.H., (2003), *The effect of birdsfoot trefoil (Lotus corniculatus) and chicory (Cichorium intybus) on parasite intensities and performance of lambs naturally infected with helminth parasites*. Vet. Parasitol. 112, 147-155.

Marriner S.E., McKinnon I., Bogan J.A., (1987), *The pharmacokinetics of ivermectin after oral and subcutaneous administration to sheep and horses*. J. Vet. Pharmacol. Ther. 10, 175-179.

Mascari T.M., Foil L.D., (2010), *Oral treatment of rodents with ivermectin for the control of Phlebotomus papatasi (Diptera : Psychodidae) under laboratory conditions*. Vet. Parasitol. 171, 130-135.

McKeand J., Bairden K., Ibarra-Silva A.M., (1988), *The degradation of bovine faecal pats containing ivermectin.* Vet. Rec. 122, 587–588.

McKellar Q.A., Benchaoui H.A., (1996), *Avermectins and milbemycins*. J. Vet. Pharmacol. Ther. 19, 331–351.

Merial (2008), *Ivomec 1% injection for Cattle, Sheep and Swine phase I and II environmental impact assessment*. [Document non publié] pp. 122.

Mestorino N., Turic E., Pesoa J., Echeverria J., Errecalde J.O., (2003), *Pharmacokinetics in plasma of ivermectin after its oral (solution and tablets) administration to sheep*. J. Vet. Pharmacol. Ther. 26, 307–309.

Michel J.F., Mackenzie A., Bracewell C.D., Cornwell R.L., Elliot J., Hebert C.N., Holman H.H., Sinclair I.J.B., (1965), *Duration of the acquired resistance of calves to infection with Dictyocaulus viviparous***.** Res. Vet. Sci. 6, 344–395.

Ministère de la santé et de la protection sociale, (2004), *Avis relatif à la suppression d'une autorisation de mise sur le marché de médicament vétérinaire*. JORF n°97 du 24 avril 2004, 7531.

Morgan E.R., Cavill L., Curry G.E., Wood R.M., Mitchell E.S.E., (2005), *Effects of aggregation and sample size on composite faecal egg counts in sheep.* Vet. Parasitol. 131, 79-87.

MSD Animal Health, (2013), *Bovilis® Huskvac Product Data Sheet*, [en ligne], adresse URL : http://www.msd-animal-health.co.uk/Products_Public/Bovilis_Huskvac/Product_Datasheet.aspx (page consultée le 26/10/2013).

Nessel R.J., Hallace D.H., Mehner T.A., Talt H.E., Gomez L., (1989), *Environmental fate of ivermectin in a cattle feedlot*. Chemosphere 18, 1531-1541.

Oksanen A., Norberg H., Niemenen M., Bernstad S., (1995), *Influence of route of administration on the plasma concentration of ivermectin in reindeer*. Res. Vet. Sci. 58, 286-287.

Õmura S., (2008), *Ivermectin : 25 years and still going strong*. Int. J. Antimicrob. Ag. 31, 91–98.

Ostlind D.A., Cifelli S., Lang, R., (1979), *Insecticidal activity of the anti-parasitic avermectins.* Vet. Rec. 105, 168.

Palmer R., Rodger H., Drinan E., Dwyer C., Smith P.R., (1987), *Preliminary trials on the efficacy of ivermectin against parasitic copepods of Atlantic salmon*. Bull. Eur. Ass. Fish Pathol. 7, 47–54.

Parlement européen et Conseil, (2001), *Directive 2001/82/CE du Parlement et du Conseil du 6 novembre 2001, instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires, modifiée par la Directive 2004/28/CE du 31 mars 2004 puis par la Directive 2009/53/CE du 18 juin 2009*. JO L 311 du 28 novembre 2001, puis JO L 136 du 30 avril 2004, puis JO L 168 du 30 juin 2009.

Pérez R., Cabezas I., Sutra J.F., Galtier P., Alvinerie M., (2001), *Faecal excretion profile of moxidectin and ivermectin after oral administration in horses*. Vet. J. 161, 85-92.

Perez-Cogollo L.C., Rodriguez-Vivas R.I., Ramirez-Cruz G.T., Miller R.J., (2010), *First report of the cattle tick Rhipicephalus microplus resistant to ivermectin in Mexico.* Vet. Parasitol. 168, 165–169.

Pravieux J.J., (2013), *Utilisation de l'ELISA Ostertagia en élevage laitier : intérêts et conseils d'interprétation*. In : *Recueil des Journées Nationales des GTV*. Nantes, 15-17 mai 2013. Paris : S.N.G.T.V., 2013, 491-496.

Prichard R.K., Steel J.W., Lacey E., Hennessy D.R., (1985), *Pharmacokinetics of ivermectin in sheep following intravenous, intra-abomasal and intraruminal administration*. J. Vet. Pharmacol. Ther. 8, 88-94.

Prichard R., Ménez C., Lespine A., (2012), *Moxidectin and the Avermectins : Consanguinity but not Identity*. Int. J. Parasitol. : Drugs and Drug Resist. 2, 134-153.

Pulliam, J.D., Seward, R.L., Henry, R.T., (1985), *Investigating ivermectin toxicity in collies*. Vet. Med. 80, 33-40.

Reeves W.K., Nol P., Miller M.M., Jones G.Z., (2009), *Effects of ivermectin on the susceptibility of Culicoides sonorensis (Diptera : Ceratopogonidae) to bluetongue and epizootic hemorrhagic disease viruses.* J. Vector Ecol. 34, 161–163.

Règlement LMR 470/2009 du 6 mai 2009, ANSES – Agence nationale du médicament vétérinaire, [en ligne], adresse URL : http://www.anses.fr/sites/default/files/documents/reglement%20470-2009-France.pdf (page consultée le 24/10/13)

Römbke J., Floate K.D., Jochmann R., Schäfer M.A., Puniamoorthy N., Knäbe S., Lehmhus J., Rosenkranz B., Scheffczyk A., Schmidt T., Sharples A., Blanckenhorn W.U., (2009), *Lethal and sublethal toxic effects of a test chemical (ivermectin) on the yellow dung fly (Scathophaga stercoraria) based on a standardized international ring test.* Environ. Toxicol. Chem. 28, 2117-2124.

Römbke J., Barrett K., Blanckenhorn W.U., Hargreaves T., Kadiri N., Knäbe S., Lehmhus J., Lumaret J.P., Rosenkranz B., Scheffczyk A., Sekine T. (2010a), *Results of an international ring test with the dung fly Musca autumnalis in support of a new OECD test guideline*. Sci. Total Environ. 408, 4102-4106.

Römbke J., Krogh K.A., Moser T., Scheffczyk A., Liebig M., (2010b), *Effects of the veterinary pharmaceutical ivermectin on soil invertebrates in laboratory tests.* Arch. Environ. Con. Tox. 58, 332-340.

Römbke J., Coors A., Fernández Á. A., Förster B., Fernández C., Jensen J., Lumaret J.P., Porcel Cots M.A., Liebig M. (2010c), *Effects of the parasiticide ivermectin on the structure and function of dung and soil invertebrate communities in the field (Madrid, Spain)*. Appl. Soil Ecol. 45, 284-292.

Scheuerle M., Mahling M., Muntwyler J., Pfister K., (2010), *The accuracy of the FAMACHA©-method in detecting anaemia and haemonchosis in goat flocks in Switzerland under field conditions*. Vet. Parasitol. 170, 71-77.

Schmidt C.D., Kunz S.E., (1980), *Testing immature laboratory-reared stable flies and horn flies for susceptibility to insecticides*. J. Econ. Entomol. 73, 702-703.

Schreiber E.T., Campbell J.B., Boxler D.J., Petersen J.J., (1987), *Comparison of beetles collected from the dung of cattle untreated and treated with fenvalerate ear tags and pastured on two range types in western Nebraska*. Environ Entomol 60, 1135–1140.

Schweitzer N., Fink G., Ternes T.A., Duis K., (2010), *Effects of ivermectin-spiked cattle dung on a water–sediment system with the aquatic invertebrates Daphnia magna and Chironomus riparius*. Aquat. Toxicol. 97, 304–313.

Seaman J.T., Eagleson J.S., Corrigan M.J., Webb R.F., (1987), *Avermectin B1 toxicity in a herd of Murray Grey cattle*. Aust. Vet. J. 64, 284-285.

Service Européen de la Qualité du Médicament, Pharmacopée Européenne, (1996), *Pharmacopée européenne. 3ème édition*. Conseil de l'Europe, Strasbourg, pp. 1918.

Shaw D.J., Vercruysse J., Claerebout E., Dorny P., (1998), *Gastrointestinal nematode infections of first-grazing season calves in Western Europe : associations between parasitological, physiological and physical factors.* Vet. Parasitol. 75, 133–151.

Sherratt T.N., Macdougall A.D., Wratten S.D., Forbes A.B., (1998), *Models to assist the evaluation of the impact of avermectins on dung insect populations*. Ecol. Model. 110, 165-173.

Shoop W.L., Mrozik H., Fisher M.H., (1995), *Structure and activity of avermectins and milbemycins in animal healt*h, Vet. Parasitol. 59, 139-156.

Shoop W.L., Soll M., (2002), *Ivermectin, Abamectin and Eprinomectin*. In : Vercruysse J., Rew R.S. (eds), *Macrocyclic lactones in antiparasitic therapy*. CAB International, Wallingford, 1-29.

Soler J.J, Soler M. (1993), *Diet of the Red-billed Chough Pyrrhocorax pyrrhocorax in south-east Spain*, Bird Study 40, 216-222.

Sommer C., Steffansen B., (1993), *Changes with time after treatment in the concentrations of ivermectin in fresh cow dung and in cow pats aged in the field.* Vet. Parasitol. 48, 67-73.

Sommer C., Steffansen B., Overgaard Nielsen B., Grønvold J., Vagn Jensen K.-M., Brochner Jespersen J., Springborg J., Nansen P., (1992), *Ivermectin excreted in cattle dung after subcutaneous infection or pour-on treatment: concentrations and impact on dung fauna.* B. Entomol. Res. 82, 257-264.

Sommer C., Grønvold J., Holter P., Nansen P., (1993), *Effects of ivermectin on two afrotropical dung beetles, Onthophagus gazella and Diastellopalpus quinquedens (Coleoptera : Scarabaeidae).* Vet. Parasitol. 48, 171-179.

Spradbery J.P., Owen I.L., (1990), *Efficacy of closantel against infestations of screw-worm fly Chrysomya bezziana*. Aust. Vet. J. 67, 340.

Steel J.W., (1993), *Pharmacokinetics and metabolism of avermectins in livestock*. Vet. Parasitol. 48, 45-51.

Steel J.W., Wardhaugh K.G., (2002), *Ecological Impact of Macrocyclic Lactones on Dung Fauna.* In : Vercruysse J., Rew R.S. (eds), *Macrocyclic lactones in antiparasitic therapy*. CAB International, Wallingford, 141-162.

Stromberg B.E., Averbeck G.A., (1999), *The role of parasite epidemiology in the management of grazing cattle*. Int. J. Parasitol. 29, 33-39.

Strong L., James S., (1993), *Some effects of ivermectin on the yellow dung fly, Scatophaga stercoraria.* Vet. Parasitol. 48, 181-191.

Strong L., Wall R., (1994), *Effects of ivermectin and moxidectin on the insects of cattle dung.* B. Entomol. Res. 84, 403-410.

Strong L., Wall R., Woolford A., Djeddour D., (1996), *The effect of faecally excreted ivermectin and fenbendazole on the insect colonisation of cattle dung following the oral administration of sustained-release boluses.* Vet. Parasitol. 62, 253-266.

Suarez V.H., Lifschitz A. L., Sallovitz J. M., Lanusse C. E., (2003), *Effects of ivermectin and doramectin faecal residues on the invertebrate colonization of cattle dung*. J. Appl. Ent. 127, 481–488.

Suarez V.H., Cristel S.L., (2007), *Anthelmintic resistance in cattle nematode in the western Pampeana Region of Argentina.* Vet. Parasitol. 144, 111–117.

Suarez V.H., Lifschitz A.L., Sallovitz J.M., Lanusse C.E., (2009), *Effects of faecal residues of moxidectin and doramectin on the activity of arthropods in cattle dung*. Ecotox. Environ. Safe. 72, 1551-1558.

Sun Y., Diao X., Zhang Q., Shen J., (2005), *Bioaccumulation and elimination of avermectin B1a in the earthworms (Eisenia fetida).* Chemosphere 60, 699-704.

Svendsen T.S., Sommer C., Holter P., Grønvold J., (2002), *Survival and growth of Lumbricus terrestris (Lumbricidae) fed on dung from cattle given sustained-release boluses of ivermectin or fenbendazole.* Eur. J. Soil Biol. 38, 319–322.

Svendsen T.S., Grønvold J., Holter P., Sommer C., (2003), *Field effects of ivermectin and fenbendazole on earthworm populations and the disappearance of dung pats from bolus-treated cattle*. Appl. Soil Ecol. 24, 207-218.

Svendsen T.S., Hansen P.E., Sommer C., Martinussen T., Grønvold J., Holter P., (2005), *Life history characteristics of Lumbricus terrestris and effects of the veterinary antiparasitic compounds ivermectin and fenbendazole.* Soil Biol. Biochem. 37, 927-936.

Teare J.A., Bush M., (1983), *Toxicity and efficacy of ivermectin in chelonians*. J. Am. Vet. Med. Assoc. 183, 1195–1197.

Thain J.E., Davies I.M., Rae G.H., Allen Y.T., (1997), *Acute toxicity of ivermectin to the lugworm Arenicola marina*. Aquaculture 159, 47-52.

Toutain P.L., Campan M., Galtier P., Alvinerie M., (1988), *Kinetic and insecticidal properties of ivermectin residues in the milk of dairy cows*. J. Vet. Pharmacol. Ther. 11, 288–291.

Toutain P.L., Upson D.W., Terhune T.N., McKenzie M.E., (1997), *Comparative pharmacokinetics of doramectin and ivermectin in cattle.* Vet. Parasitol. 72, 3-8.

Umbenhauer D.R., Lankas G.R., Pippert T.R., Wise L.D., Cartwright M.E., Hall S.J., Bear C.M., (1997), *Identification of a P-Glycoprotein-deficient sub-population of CF-1 mouse strain using a restriction fragment length polymorphism*. Toxicol. Appl. Pharm. 146, 88-94.

Van Wyk J. A., Bath G.F., (2002), *The FAMACHA system for managing haemonchosis in sheep and goats by clinically identifying individual animals for treatment*. Vet. Res. 33, 509-529.

Vercruysse J., Deprez P., Everaert D., Bassissi F., Alvinerie M., (2008), *Breed differences in the pharmacokinetics of ivermectin administered subcutaneously to Holstein and Belgian Blue calves.* Vet. Parasitol. 152, 136–140.

Veterinary International Conference on Harmonisation (VICH), (2000), *Environmental Impact Assessment (EIAs) for Veterinary Medicinal Products (VMPs) - Phase I*. [en ligne], adresse URL : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline /2009/10/WC500004394.pdf (page consultée le 12/01/13)

Veterinary International Conference on Harmonisation (VICH), (2004), *Environmental Impact Assessment (EIAs) for Veterinary Medicinal Products (VMPs) - Phase II*. [en ligne], adresse URL : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline /2009/10/WC500004393.pdf (page consultée le 12/01/13)

Vieira L.S., Cavalcante A.C.R., Pereira M.F., Dantas L.B., Ximenes L.J.F., (1999), *Evaluation of anthelmintic efficacy of plants available in Ceara state, North-east Brazil, for the control of goat gastrointestinal nematodes.* Rev. Med Vet. 150, 447–452.

Virlouvet G., (2006), *Réglementation des médicaments vétérinaires au regard de leur impact sur l'environnement.* Envir. Risques Santé 5, 315-319.

Wall R., Strong L., (1987). *Environmental consequences of treating cattle with the antiparasitic drug ivermectin.* Nature 327, 418-421.

Wall R., Beynon S., (2012), *Area-wide impact of macrocyclic lactone parasiticides in cattle dung.* Med. Vet. Entomol. 26, 1-8.

Wardhaugh K.G., (2005), *Insecticidal activity of synthetic pyrethroids, organophosphates, insect growth regulators, and other livestock parasiticides : an Australian perspective*. Environ. Toxicol. Chem. 24, 789-796.

Wardhaugh K. G., Mahon R. J., Axelsen A., Rowland M. W., Wanjura W., (1993), *Effects of ivermectin residues in sheep dung on the development and survival of the bush fly, Musca vetustissima Walker and a scarabaeine dung beetle, Euoniticellus fulvus Goeze.* Vet. Parasitol. 48, 139-157.

Wardhaugh K.G., Holter P., Whitby W.A., Shelley K., (1996), *Effects of drug residues in the faeces of cattle treated with injectable formulations of ivermectin and moxidectin on larvae of*

the bush fly, Musca vetustissima and the house fly, Musca domestica. Aust. Vet. J. 74, 370-374.

Wardhaugh K.G., Mahon R.J., (1998), *Comparative effects of abamectin and two formulations of ivermectin on the survival of larvae of a dung-breeding fly*. Aust. Vet. J. 76, 270-272.

Wardhaugh K.G., Longstaff B.C., Lacey M.J., (1998), *Effects of residues of deltamethrin in cattle feces on the development and survival of three species of dungbreeding insect*. Aust. Vet. J. 76, 273–280.

Wardhaugh K.G., Holter P., Longstaff B., (2001a), *The development and survival of three species of coprophagous insect after feeding on the faeces of sheep treated with controlled-release formulations of ivermectin or albendazole*. Aust. Vet. J. 79, 125-132.

Wardhaugh K.G., Mahon R.J., Ahmad H.B. (2001b). *Efficacy of macrocyclic lactones for the control of larvae of the Old World Screw-worm Fly (Chrysomya bezziana).* Aust. Vet. J. 79, 120-124.

Waruiru R.M., (1997), *Efficacy of closantel, albendazole and levamisole on an ivermectin resistant strain of Haemonchus contortus in sheep*. Vet. Parasitol. 73, 65-71.

White J.D., Bolton G.L., Dantanarayana A.P., Fox C.M.J., Hiner R.N., Jackson R.W., Sakuma D., Warrier U.S., (1995), *Total synthesis of the antiparasitic agent avermectin B1a*. J. Am. Chem. Soc. 115, 1908-1939.

Wikimedia Commons, (2013a), *Ivermectin skeletal*, [en ligne], adresse URL : http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Ivermectin_skeletal.svg (page consultée le 23/10/13).

Wikimedia Commons, (2013b), *Moxidectin*, [en ligne], adresse URL : http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Moxidectin.svg (page consultée le 23/10/13).

Wilkinson P.K., Pope D.G., Baylis F.P. (1985), *Pharmacokinetics of ivermectin administered intravenously to cattle*. J. Pharm. Sci. 74, 1105–1107.

Williams J.C., Loyacano A.F., DeRosa A., Gurie J., Clymer B.C., Guerino F., (1999), *A comparison of persistent anthelmintic efficacy of topical formulations of doramectin, ivermectin, eprinomectin and moxidectin against naturally acquired nematode infections of beef calves*. Vet. Parasitol. 85, 277-288.

Wratten S.D., Mead-Briggs M., Gettinby G., Ericsson G., Baggott, D.G., (1993), *An evaluation of the potential effects of ivermectin on the decomposition of cattle dung pats*. Vet. Rec. 13, 365-371.

NOM PRENOM : BRUXAUX Jade

TITRE : Effets environnementaux des antiparasitaires endectocides dans le cadre des parcs nationaux et du pastoralisme, exemple de l'ivermectine.

Thèse d'Etat de Doctorat Vétérinaire : Lyon, *le 19 décembre 2013*.

RESUME :

L'ivermectine, antiparasitaire de la famille des lactones macrocycliques utilisé dans le traitement des bovins et des ovins, se retrouve sous forme inchangée dans leurs fèces, où elle conserve son activité insecticide. Cette toxicité pour la faune non-cible est avérée en laboratoire et sur le terrain mais semble avoir un impact faible à l'échelle de l'espèce de coprophage et au niveau de la chaine alimentaire. Son utilisation n'est donc pas à proscrire mais à encadrer dans des zones de protection de la biodiversité telles que les parcs nationaux, en intégrant ce traitement à une réflexion globale de la problématique parasitaire. Des mesures agronomiques et une estimation des besoins thérapeutiques réels sont indispensables. Enfin, en période critique pour la faune coprophage, elle pourra être remplacée par la moxidectine ou par une association d'antiparasitaire internes et externes. Des traitements non-conventionnels sont également à l'étude.

MOTS CLES :

- **Ivermectine**
- **Parcs nationaux**
- **Pastoralisme**
- **Environnement – Etudes d'impact**

JURY :

Président :	Monsieur le Professeur ANNAT Guy
1er Assesseur :	Monsieur le Professeur KECK Gérard
2ème Assesseur :	Madame le Professeur CALLAIT-CARDINAL Marie-Pierre

DATE DE SOUTENANCE : 19 Décembre 2013

ADRESSE DE L'AUTEUR :

Chemin de la Caladette
Les Favières
83160 La Valette-du-Var