

Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2017

Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement
le vendredi 8 décembre 2017 à POITIERS
par Mademoiselle TEULIERE Lucie
née le 18/04/1993

**Utilisation de l'ivermectine contre les ectoparasites et nématodes
mésoparasites des singes captifs**

Composition du jury :

Président : Monsieur FAUCONNEAU Bernard, Professeur en toxicologie

Membres : Madame GIRARDOT Marion, Maître de conférences en pharmacognosie

Monsieur TISSEUIL Romain, Pharmacien d'officine

Directeur de thèse : Madame IMBERT Christine, Professeur en parasitologie



PHARMACIE

Professeurs

- CARATO Pascal, Chimie Thérapeutique
- COUET William, Pharmacie Clinique
- FAUCONNEAU Bernard, Toxicologie
- GUILLARD Jérôme, Pharmaco chimie
- IMBERT Christine, Parasitologie
- MARCHAND Sandrine, Pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, Galénique
- PAGE Guylène, Biologie Cellulaire
- RABOUAN Sylvie, Chimie Physique, Chimie Analytique
- SARROUILHE Denis, Physiologie
- SEGUIN François, Biophysique, Biomathématiques

Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, Immunologie-Hématologie
- BARRIER Laurence, Biochimie
- BODET Charles, Bactériologie (HDR)
- BON Delphine, Biophysique
- BRILLAULT Julien, Pharmacologie
- BUYCK Julien, Microbiologie
- CHARVET Caroline, Physiologie
- DEBORDE Marie, Sciences Physico-Chimiques
- DEJEAN Catherine, Pharmacologie
- DELAGE Jacques, Biomathématiques, Biophysique
- DUPUIS Antoine, Pharmacie Clinique (HDR)
- FAVOT Laure, Biologie Cellulaire et Moléculaire
- GIRARDOT Marion, pharmacognosie, botanique, biodiversité végétale
- GREGOIRE Nicolas, Pharmacologie (HDR)
- HUSSAIN Didja, Pharmacie Galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, Toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile Pharmaco chimie

- PAIN Stéphanie, Toxicologie (HDR)
- RAGOT Stéphanie, Santé Publique (HDR)
- RIOUX BILAN Agnès, Biochimie
- TEWES Frédéric, Chimie et Pharmaco chimie
- THEVENOT Sarah, Hygiène et Santé publique
- THOREAU Vincent, Biologie Cellulaire
- WAHL Anne, Pharmaco chimie, Produits naturels

PAST - Maître de Conférences Associé

- DELOFFRE Clément, Pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, Pharmacien

Professeur 2nd degré

- DEBAIL Didier

Maître de Langue - Anglais

➤

Poste d'ATER

- JUIN Camille

Poste de Doctorant

- BERNARD Clément
- DOUMAS Manon

Remerciements

Au professeur Bernard Fauconneau, pour me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. Merci de votre disponibilité et de l'attention que vous avez portée à mon travail.

Au professeur Christine Imbert, qui m'a guidée, conseillée, encouragée tout au long de mon travail. Merci de la confiance que vous m'avez accordée depuis le début. J'espère rendre un travail que vous apprécierez.

À Marion Girardot, pour la qualité de vos enseignements. Le stage de recherche réalisé sous votre direction a été une expérience très formatrice et enrichissante. Vous m'avez intéressée à la recherche et donné l'autonomie et la confiance dont j'avais besoin pour travailler. C'est un plaisir de vous avoir dans mon jury.

À Romain, pour ces années passées ensemble sur les bancs de la fac de Poitiers. Merci pour ta compétence, ton soutien, ton amitié, et merci d'avoir répondu présent à mon invitation.

Au Dr. Baptiste Mulot, vétérinaire du ZooParc de Beauval. Je vous remercie pour votre disponibilité et le temps que vous avez accordé à nos échanges. Merci de m'avoir fait confiance en me confiant les données recueillies par l'équipe vétérinaire, et en me permettant de les exploiter dans ce travail.

À toute l'équipe de la pharmacie du marché de Poitiers : Mme Robin, Catherine, Mélanie, Anne-Fleur... Merci pour ce stage formateur qui m'a permis d'apprécier l'officine et le travail en équipe. Ces mois de stage puis de remplacement m'ont permis de passer d'excellents moments avec vous et nos patients.

Aux pharmaciens, préparateurs, étudiants de la #teampharma que je ne connais pas IRL. Nos échanges m'ont beaucoup appris sur l'exercice de la pharmacie et de ses limites (tout en humour) ; et merci à Lucie et Audrey de la #teamthese pour nos vives discussions...

À mes amis de promo, en particulier Henri, Rebecca, Natacha, Charlotte, Marion C. et Marion K., Marine et Jason. Ces 6 dernières années ont été intenses et ont vu défiler de nombreux moments, de joie comme de doutes. J'espère encore en expérimenter avec vous ;)

À mes amis pour leur soutien et leur présence : Écorce, Flo, Julie et Hélène.

À tous mes proches et à ma famille : Samuel, mes parents, mes grands-parents, et ma sœur. Merci de votre présence à mes côtés ; mon travail vous est dédié.

Table des matières

Table des matières.....	1
Abréviations.....	3
Introduction.....	4
1 L'ivermectine : molécule polyvalente.....	5
1.1 Les macrolides endectocides : avermectines et milbémycines	5
1.1.1 Historique : découverte, développement et utilisation comme traitement de référence.....	5
1.1.2 Structure et nomenclature des avermectines.....	7
1.1.3 Généralités et nomenclature des milbémycines.....	10
1.1.4 Le développement de nouvelles molécules endectocides.....	11
1.2 L'ivermectine.....	16
1.2.1 Généralités, structure et synthèse.....	16
1.2.2 Mécanisme d'action de l'ivermectine.....	17
1.2.2.1 Chez les helminthes.....	17
1.2.2.2 Chez les mammifères.....	17
1.2.2.3 Pharmacologie de l'ivermectine sur ses récepteurs.....	18
1.2.2.4 Action de l'ivermectine chez les arthropodes.....	21
1.2.2.5 Affinité de l'ivermectine pour des récepteurs mixtes.....	22
1.2.2.6 Conclusion sur le mécanisme d'action de l'ivermectine.....	23
1.2.3 Formes actuellement mises sur le marché.....	23
1.2.3.1 Formes vétérinaires actuellement commercialisées et utilisées.....	23
1.2.3.2 Formes humaines actuellement commercialisées et utilisées.....	25
1.2.4 Spectre parasitaire de l'ivermectine.....	25
1.2.5 Administration pendant la grossesse et l'allaitement chez l'Homme.....	29
1.2.6 Posologie et surdosage chez les organismes non sensibles à l'ivermectine.....	29
1.2.7 Effets indésirables et contre-indications.....	31
1.2.8 Pharmacocinétique.....	31
1.2.9 Toxicité chez les animaux sensibles.....	32
1.2.10 Intérêts de l'ivermectine parmi les endectocides.....	32
2 Les parasites et leurs hôtes.....	34
2.1 Les primates du ZooParc de Beauval.....	34
2.1.1 Phylogénie des primates.....	34

2.1.2	Définition du terme « Singe ».....	39
2.1.3	Les grandes familles de primates non humains du parc	40
2.2	Les parasites des singes traités par ivermectine.....	44
2.2.1	Ectoparasites pouvant infester les singes	44
2.2.2	Mésoparasites : les nématodes	46
2.2.2.1	Ecosystèmes et taxonomie	46
2.2.2.2	Morphologie des nématodes	49
2.2.2.3	Morphologie de <i>Capillaria</i> , <i>Strongyloides</i> et <i>Trichuris</i>	50
2.2.2.4	Transmission et cycle de <i>Capillaria</i> , <i>Strongyloides</i> et <i>Trichuris</i>	54
2.2.2.5	D'où proviennent ces 3 nématodes ?	55
3	L'utilisation de l'ivermectine chez les singes captifs du ZooParc de Beauval.....	56
3.1	Prévalence des parasitoses chez les singes captifs.....	56
3.1.1	Dans les captivités, parcs zoologiques, ou colonies libres d'animaux européens et internationaux	56
3.1.2	Dans les captivités ou parcs zoologiques français	62
3.2	Les ectoparasitoses des singes captifs et leur traitement.....	64
3.3	L'utilisation de l'ivermectine contre les parasites digestifs : exemple du ZooParc de Beauval.....	65
3.4	Choix de la spécialité pharmaceutique à utiliser : cascade de prescription	70
3.5	L'administration d'ivermectine aux singes	72
3.5.1	Traitement choisi, posologie et mode d'administration.....	72
3.5.2	Les administrations d'IVOMEK ® du ZooParc de Beauval	74
3.5.3	Lien entre analyse parasitologique et administration d'ivermectine : 3 exemples illustrant les différents cas de figures rencontrés	75
3.6	Les limites de l'ivermectine.....	76
3.6.1	Résistance et inefficacité du traitement	76
3.6.2	Ecotoxicité	77
	Conclusion	79
	Bibliographie	80
	Table des figures	90
	Table des tableaux	93
	Résumé.....	95
	Serment de Galien.....	96

Abréviations

AFECT : Association Française des Enseignants de Chimie Thérapeutique

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANMV : Agence Nationale du Médicament Vétérinaire

ANSES : Agence Nationale de Sécurité sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du travail

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

BHE : Barrière Hémato Encéphalique

CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes

CSP : Code de la Santé Publique

DMV : Dictionnaire des Médicaments Vétérinaires

IM : Intra Musculaire

IVM : Ivermectine

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PGP : Glycoprotéine P

PO : Per Os

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire

SC : Sous cutanée

SNC : Système Nerveux Central

Introduction

En France, plus de 350 parcs zoologiques, animaliers, et aquariums sont répertoriés sur le territoire métropolitain et d'outre-mer. Lieux de divertissement et d'apprentissage, ces structures sont aussi des lieux de protection et de sauvegarde de la biodiversité. Pour de nombreuses espèces animales classées comme rares ou protégées, cette captivité leur permet de conserver leurs caractéristiques de vie, notamment lorsque leur habitat naturel est détruit ou menacé. En captivité, la gestion de la reproduction de ces espèces permet de maintenir leur diversité génétique, et de ce fait, de ralentir leur extinction.

Pour cela, les captivités ont donc le défi de maîtriser les conditions biologiques afin d'éviter l'apparition d'épidémies dans la communauté, puisqu'elles peuvent entraîner non seulement un coût économique mais aussi de la morbidité/mortalité chez les espèces présentes. Pour cela, des traitements prophylactiques et curatifs antiparasitaires doivent être réalisés et adaptés aux microorganismes infestant les animaux. Chez les primates, une grande partie des animaux est classée comme étant en danger d'extinction, parmi lesquels de nombreux singes qui sont les cibles de parasites. Etant donné qu'ils vivent en communauté et que les enclos laissent les animaux évoluer en semi-liberté, ils peuvent échanger des pathogènes avec d'autres espèces animales (captives ou non), mais aussi avec les visiteurs fréquentant le parc.

L'ivermectine a toujours été une molécule de choix dans la lutte anti-parasitaire et reste largement utilisée grâce aux avantages qui lui sont propres et qui la rendent unique en son genre. Cette thèse a pour objectif d'expliquer en quoi l'ivermectine a un intérêt dans la gestion de certaines parasitoses retrouvées chez les singes captifs, mais aussi quelles sont ses limites parasitaires et environnementales, à travers l'exemple de son utilisation lors de l'année 2016-2017 au ZooParc de Beauval.

L'étude bibliographique préliminaire présentera les intérêts, le spectre parasitaire ainsi que la toxicité de l'ivermectine sur les mammifères. Ensuite, une revue globale permettra d'identifier les ectoparasites et mésoparasites pouvant infecter les singes captifs, en Europe et dans le monde. Pour finir, les résultats des analyses parasitaires ainsi que les relevés d'administration de l'ivermectine du ZooParc de Beauval seront détaillés. Un parallèle sera fait entre les résultats de ces analyses et les données bibliographiques et pratiques concernant l'utilisation de l'ivermectine. Dans un dernier paragraphe, un axe de réflexion sera développé sur les limites parasitaires et environnementales de l'utilisation de cette molécule dans les structures d'accueil en captivité.

1 L'ivermectine : molécule polyvalente

1.1 Les macrolides endectocides : avermectines et milbémycines

1.1.1 Historique : découverte, développement et utilisation comme traitement de référence (Campbell *et al.*, 1983 ; Campbell et Benz, 1984 ; Shoop *et al.*, 1995 ; Vercruyssen et Rew, 2002)

Les milbémycines ont été découvertes en 1967, lorsque des chercheurs du groupe Daiichi-Sankyo (entreprise pharmaceutique d'origine Japonaise) ont étudié un des métabolites issus de la fermentation d'un actinomycète du genre *Streptomyces*. Ce métabolite possédait une activité acaricide et insecticide, permettant de protéger les cultures contre les acariens et leurs œufs. En 1972, la structure de ce métabolite a été déterminée par une analyse cristallographique. Il a été ensuite nommé milbémycine, qui provient de « milben » signifiant acarien en Allemand, de « myc » pour « molécule issue d'un mycète », et du « in » pour « produit pharmaceutique », signifiant « produit pharmaceutique issu d'un champignon permettant d'éliminer les acariens ». Cependant, le potentiel parasiticide vétérinaire des milbémycines n'a été mis en évidence que plus tard, lors de la découverte des avermectines par des scientifiques de Merck (Ide, 1993).

En 1972, Harold Boyd Woodruff, microbiologiste chez Merck & Co Inc, a été envoyé au Japon pour trouver une institution souhaitant collaborer avec eux, afin de découvrir et développer de nouveaux produits issus de la fermentation microbienne. Au Kitasato Institute, la recherche microbiologique était menée par Satoshi Ōmura, qui signa en 1973 un agrément avec Merck à Tokyo. En 1974, Satoshi Ōmura, isola et cultiva des souches de *Streptomyces* vivant dans le sol de Kawana (Ito City, Shizuoka Prefecture, Japon) connues pour produire de nombreux agents antibactériens. Parmi ces souches, il sélectionna les plus intéressantes qu'il envoya à Merck & Co Inc pour réaliser un screening et des tests d'activité. Il s'y trouvait notamment des souches de *Streptomyces avermitilis*, source naturelle des avermectines, dont le nom fut choisi par Sarah Currie, microbiologiste chez Merck. Par la suite, l'étude approfondie de cette espèce et son séquençage génomique ont conduit à la renommer *Streptomyces avermectinius*.

En 1978, William Cecil Campbell étudia l'efficacité des métabolites secondaires de *S. avermectinius* et montra l'activité anthelminthique d'un complexe de molécules sur le nématode *Caenorhabditis elegans*, complexe qui fut alors nommé « avermectine » (Campbell *et al.*, 1983). Les avermectines tirent leur nom du « a » privatif, de « verm » pour « vers », de « ect » pour « ectoparasites » et enfin de « in » pour « produit pharmaceutique », signifiant « produit pharmaceutique éliminant les vers et les ectoparasites ». L'actinomycète produisant les

avermectines est rare : Campbell a dans les années suivantes screené 107 000 cultures microbiennes et n'a retrouvé *S. avermectinius* dans aucune d'entre elles.

C'est à ce moment-là que le microbiologiste et biochimiste Burg fait le rapprochement entre la structure des avermectines et celle des milbémycines. Leur similitude de structure fut par la suite confirmée par des études de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN). Au cours de la décennie précédente, Sankyo avait prouvé l'activité acaricide des milbémycines. Avec la preuve de l'activité parasiticide des avermectines et leur similitude de structure, il a donc été établi que ces 2 familles étaient actives sur les vers et les arthropodes. La combinaison des propriétés endoparasitocides et ectoparasitocides de ces molécules a donné le nom d'« endectocide » (Burg *et al.*, 1979).

L'utilisation commerciale des avermectines a commencé en 1981, 2 ans après que Merck ait décidé de créer une subdivision en charge du développement de la santé animale (MSD AgVet). Cette même année, arriva sur le marché français une formule injectable d'ivermectine destinée au bétail, puis en 1987, des formulations destinées à la Nouvelle Zélande, au Brésil, à l'Australie et aux USA. En 1995, MSD AgVet avait développé 28 formulations à base d'ivermectine, utilisables chez 10 espèces animales, dans 90 pays. Grâce à son large spectre, sa sécurité et son action polyvalente, l'ivermectine est rapidement devenue un traitement de choix contre les nématodes et arthropodes parasites.

En 1977, Cooper émit la possibilité d'utiliser la molécule chez l'humain, à cause de l'activité de l'ivermectine chez les nématodes et ankylostomes canins ainsi que les onchocercs des chevaux. Les essais réalisés en 1978 démontrèrent l'efficacité de l'ivermectine sur 2 espèces d'*Onchocerca* chez 2 espèces de mammifères. Après discussion avec les représentants de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), Merck obtint la possibilité de tester l'ivermectine chez des humains, afin de détruire les microfilaries avant l'apparition de lésions oculaires liées à l'infection par *Onchocerca volvulus*, l'agent étiologique de la cécité des rivières.

Le docteur Mohammed Aziz développa l'essai clinique sur l'Homme à Dakar, Sénégal, sous la direction du professeur Larivière, professeur en parasitologie de l'université de Paris et Dakar. Dakar possédait un hôpital universitaire et une proximité avec des villages où l'onchocercose était endémique. Un protocole cross over entre ivermectine et placebo fut mis en place chez 32 hommes sélectionnés sur la base de leur taux de microfilaries. Les patients présentaient alors une réduction des microfilaries dès la posologie de 30µg/kg (à posteriori, la dose adéquate

recommandée est de 200µg/kg), avec des effets indésirables transitoires et faibles. Suite à cela, de nombreux autres essais furent mis en place pour diversifier les preuves de l'efficacité de l'ivermectine chez l'Humain.

L'article de Campbell mettant en évidence l'activité spécifique de l'ivermectine fut présenté au XVIIIème *Interscience conference on antimicrobial agent and chemotherapy* en octobre 1978 à Atlanta : « Ivermectin, a new broad-spectrum antiparasitic agent » (Campbell *et al.*, 1983).

Une réunion se tint entre le gouvernement, l'industrie et des membres de l'OMS à Washington D.C en 1987, au cours de laquelle l'ivermectine fut officiellement proposée comme traitement de contrôle de l'onchocercose.

William C. Campbell et Satoshi Ōmura reçurent le prix Nobel en physiologie/médecine de 2015, pour « leurs découvertes concernant une nouvelle thérapie contre les infections causées par les nématodes parasites ».

1.1.2 Structure et nomenclature des avermectines

Les endectocides sont produits lors d'une fermentation réalisée par des actinomycètes telluriques du genre *Streptomyces*. Ils sont divisés en 2 sous-groupes qui sont les avermectines et les milbémycines (Burg *et al.*, 1979) (**Figure 1**).

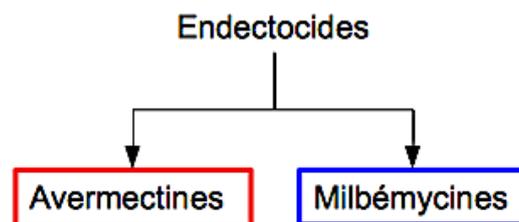


Figure 1 : Les 2 sous-groupes composant les endectocides : avermectines et milbémycines.

Les avermectines et les milbémycines possèdent des structures superposables puisqu'elles ont pour base un macrocycle lactonique de 16 carbones. Ce sont donc des lactones macrocycliques ne possédant ni d'activité antibactérienne, ni d'activité antifongique comme peuvent en avoir les macrolides antibiotiques et les polyènes. La différence structurelle entre les deux familles est la présence d'un substituant disaccharide en 13ème position du cycle macrolide chez les avermectines, absent chez les milbémycines. Chimiquement, les avermectines sont donc des milbémycines glycosylées (Shoop *et al.*, 1995) (**Figure 2**).

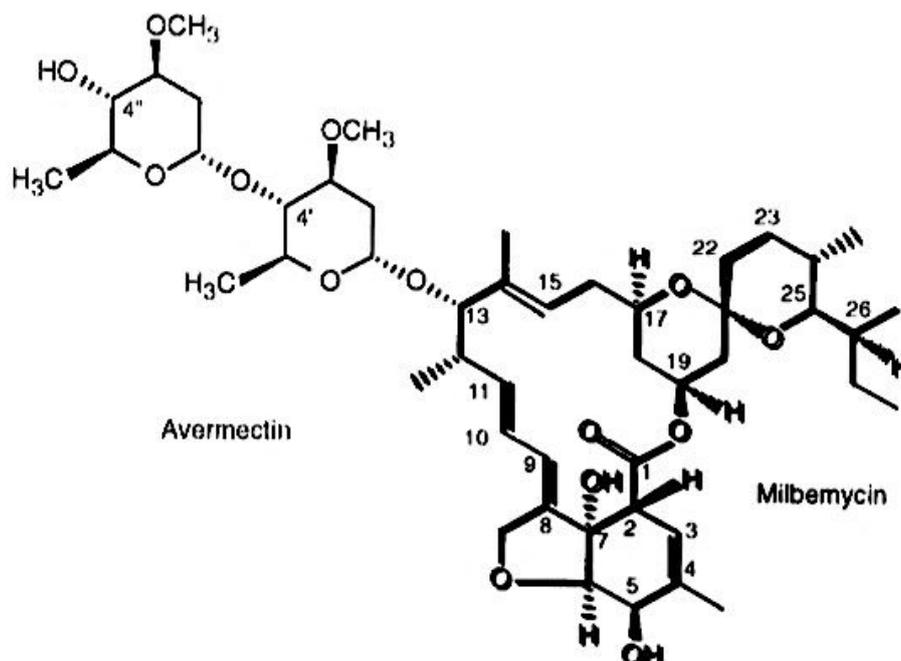


Figure 2 : Superposition des molécules d'avermectine (actuellement avermectine B) et de milbémycine (actuellement milbémycine D) d'après Shoop *et al.* (1995).

Les avermectines sont produites par l'actinomycète *S. avermectinius* en un complexe de 8 molécules à activité anthelminthique. Ces dernières sont classées en 4 familles différentes (A1, A2, B1 et B2) dont les taux diffèrent dans l'extrait (**Tableau 1**).

Tableau 1 : Fraction des familles d'avermectines produites dans l'extrait total issu de la fermentation de *S. avermectinius*, d'après Burg *et al.* (1979).

Famille d'avermectine	Fraction de l'extrait total (%)
A1	10-15
A2	30-40
B1	30-40
B2	5-10

Chacune des 4 familles possède 2 représentants nommés a et b. Les avermectines de l'extrait ont ainsi été nommées avermectines A1_a, A1_b, A2_a, A2_b, B1_a, B1_b, B2_a, B2_b. (Albers-Schoenberg *et al.*, 1981 ; Springer *et al.*, 1981). Chaque molécule possède des radicaux chimiques différents, lui donnant ainsi une structure particulière et des propriétés pharmacologiques propres (**Figure 3**).

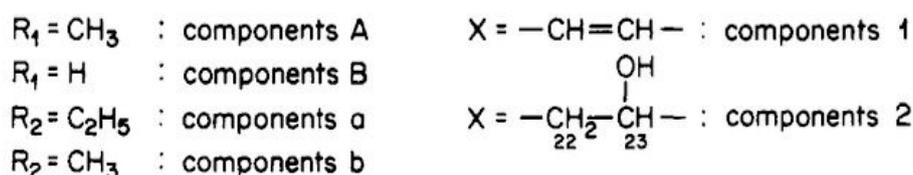
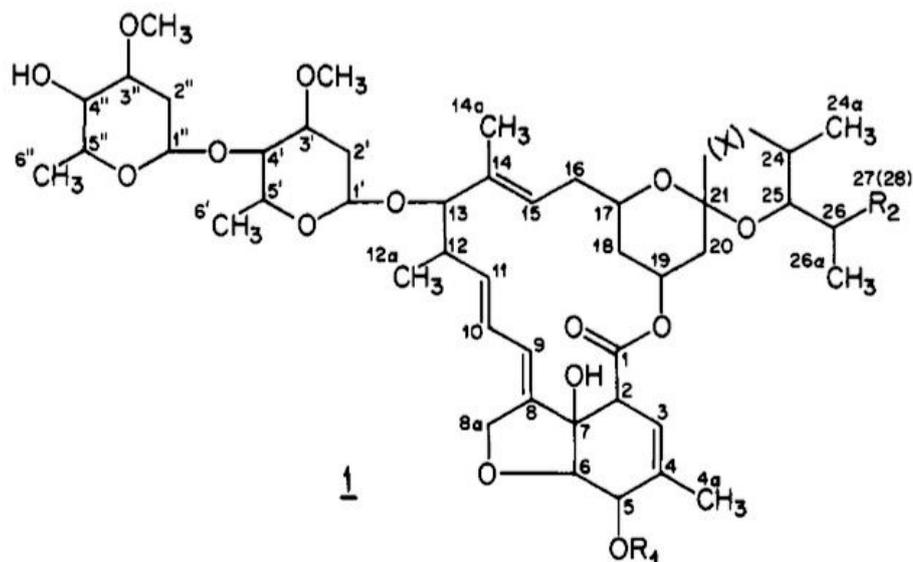


Figure 3 : Structure des avermectines, d'après Albers-Schoenberg *et al.* (1981).

Les différentes combinaisons de radicaux en fonction de la molécule de l'extrait sont détaillées ci-dessous (**Tableau 2**).

La famille « A » ou « B » est déterminée en fonction de l'éthérification de l'alcool en 5 : la molécule sera « A » si le radical R_1 est un méthyle (ou CH_3) ; elle sera « B » si R_1 est un hydrogène (ou H). Ainsi, les composés « A » peuvent être produits par méthylation des B. La molécule sera notée « 1 » si les positions 22 et 23 sont reliées par une double liaison. Elle sera « 2 » si le carbone 23 porte un hydroxyle et donc qu'il n'y a pas de double liaison. Ainsi, la déshydratation des molécules notées 2 permettra d'obtenir des molécules de la classe 1. La classification en « a » ou « b » se fait en fonction du substituant du carbone 26. La molécule sera « a » si R_2 est un groupement éthyle (ou C_2H_5), « b » si c'est un méthyle (CH_3). S'il n'y a pas de radical en position R_1 , c'est une double liaison qui est présente.

De plus, les 2 sucres présents en C13 sont des α -L-oleandrose, formant un α -L-oleandrosyl- α -L-oleandroside (Albers-Schoenberg *et al.*, 1981 ; AFECT, 2000) (**Figure 4**).

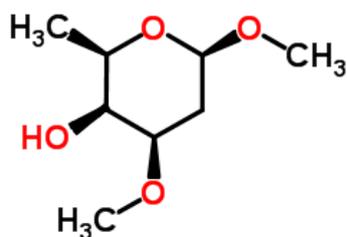


Figure 4 : Structure de l'oleandrose, d'après ChemSpider (2017).

Tableau 2 : Les différents radicaux présents chez les avermectines, d'après Burg *et al.* (1979).

Famille	Avermectine	X	R1	R2
A1	A1 _a	CH=CH	CH ₃	C ₂ H ₅
	A1 _b	CH=CH	CH ₃	CH ₃
A2	A2 _a	CH ₂ -CH-OH	CH ₃	C ₂ H ₅
	A2 _b	CH ₂ -CH-OH	CH ₃	CH ₃
B1	B1 _a	CH=CH	H	C ₂ H ₅
	B1 _b	CH=CH	H	CH ₃
B2	B2 _a	CH ₂ -CH-OH	H	C ₂ H ₅
	B2 _b	CH ₂ -CH-OH	H	CH ₃

Les composés « a » et « b » ont les mêmes propriétés pharmacologiques. Cependant, les composés « a » sont produits en plus grande quantité, c'est pourquoi on parlera plutôt des grandes familles A1, A2, B1 ou B2 plutôt que du composé a ou b en lui-même. La famille B est la série la plus biologiquement active. Dans cette famille, les B1 possèdent la plus grande puissance et le plus large spectre sur les nématodes mais ils ont une plus grande toxicité puisque leur DL₅₀ sur les souris est de 15mg/kg, tandis que les B2 sont moins puissants mais plus sécuritaires grâce à une DL₅₀ à 50mg/kg (donc environ 3 fois plus élevée) (Shoop *et al.*, 1995).

1.1.3 Généralités et nomenclature des milbémycines

Tout comme les avermectines, les milbémycines sont des produits de fermentation de *Streptomyces* vivant dans le sol, mais appartenant à des espèces différentes : *Streptomyces hydroscopicus* et *Streptomyces cyanogriseus*.

Les milbémycines sont-elles mêmes subdivisées en différents groupes de composés « A » et « B », basés sur la présence de groupement hydroxyle ou méthoxyle en 5^{ème} position. Ces groupements les rendent encore plus lipophiles que les avermectines. Des sous-groupes existent

là encore en fonction de variations cycliques et de certains substituants, notamment en C₂₅ (Shoop *et al.*, 1995 ; AFECT, 2000).

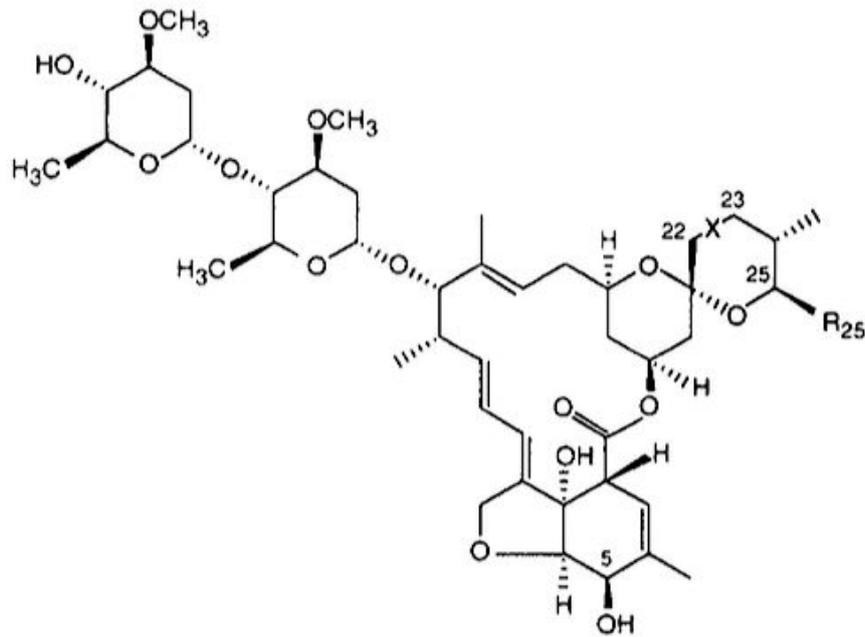
1.1.4 Le développement de nouvelles molécules endectocides

Grâce à des modifications structurelles, 5 avermectines/milbémécines ont par la suite été commercialisées comme parasitocides, acaricides et insecticides à destination des cultures agricoles ou en médecine vétérinaire.

On retrouve notamment, parmi les avermectines :

- L'ivermectine (ou 22,23 dihydro avermectine B1), qui a été la première avermectine commercialisée (Chabala *et al.*, 1980 ; Egerton *et al.*, 1980). Initialement utilisée chez les animaux, depuis 1981, son utilisation se poursuit de nos jours en médecine humaine et animale.
- L'abamectine (ou avermectine B1), produit de départ de l'ivermectine : elle est légèrement plus active que l'ivermectine sur les nématodes (Burg *et al.*, 1979), mais moins sur les arthropodes. Elle a été développée en tant que pesticide agricole, à cause de son coût plus bas et sa facilité de production. Elle est connue actuellement sous les noms de spécialités AGRIMEC ®, HORTIMEC ®, VERTIMEC ® (Campbell., 2012).
- La doramectine (ou 25-cyclohexyl-avermectin B1) est un produit de fermentation issu de souches mutantes de *S. avermectinius* produites par Pfizer & Co ayant perdu la capacité d'ajouter le substituant habituellement présent en C₂₅. Elle est structurellement proche de l'ivermectine, son spectre d'activité est similaire à celui de l'ivermectine B1. Elle a été utilisée pour faire persister l'efficacité des avermectines chez les animaux traités présentant des débuts de résistances (Jones *et al.*, 1993).

L'ivermectine, l'abamectine et la doramectine sont présentées sur la **Figure 5**.



Ivermectin: X = $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ R₂₅ = $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ and $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
 Abamectin: X = $-\text{CH}=\text{CH}-$ R₂₅ = $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ and $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
 Doramectin: X = $-\text{CH}=\text{CH}-$ R₂₅ = Cyclohexyl

Figure 5 : Structures de l'ivermectine, l'abamectine et la doramectine, des avermectines utilisées en médecine vétérinaire ou humaine, ou à usage phytosanitaire, d'après Shoop *et al.* (1995).

Parmi les milbémycines, on retrouve :

- La milbémycine D, qui est produite par une souche mutante de *S. hygroscopius* mais elle peut aussi être produite à partir de l'ivermectine, à l'activité antihelminthique augmentée (Mrozik *et al.*, 1983).

- La milbémycine oxime, dérivé semi-synthétique de milbémycine A3/A4, elle-même produite par *S. hygroscopius*. Sa modification rend le composé moins puissant que l'ivermectine mais plus sécuritaire. Produite et développée par Sankyo pour contrôler les acariens de cultures, elle a été utilisée dix ans avant le développement des avermectines.

- La némadectine, unique dans la classe des avermectines de par sa découverte. En effet, elle n'a pas été mise en évidence grâce à sa proximité de structure avec les avermectines, mais en tant que métabolite de *Streptomyces cyanogriseus noncyanogenus*, un actinomycète isolé en 1983 de sable rouge collecté en Australie. Sa découverte a donc été indépendante de celle des milbémycines, par GSK et des scientifiques de l'American Cyanamid.

- La moxidectine est une molécule semi synthétisée à partir de la némadectine, après que l'American Cyanamid ait obtenu le transfert des droits de son brevet. Elle fut commercialisée dès 1990, comme produit antiparasitaire injectable chez le bétail. De la même manière que l'abamectine, la moxidectine a une activité acaricide/anthelminthique plus élevée que son activité insecticide (Shoop *et al.*, 1995).

La milbémycine D, la milbémycine oxime et la moxidectine sont présentées sur la **Figure 6**.

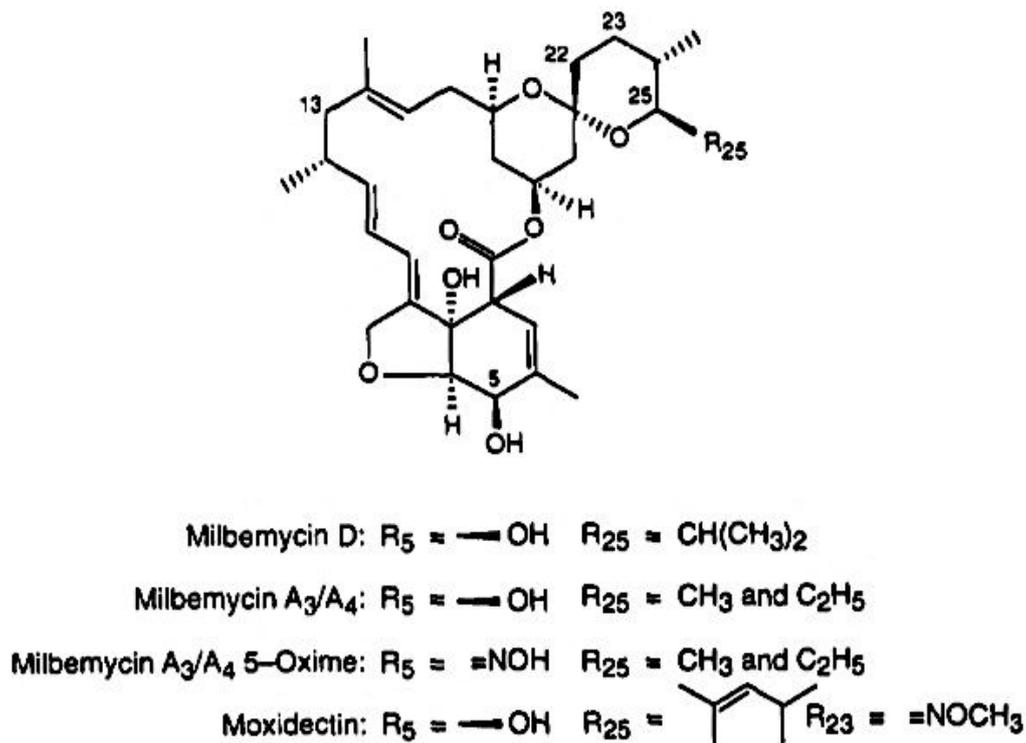


Figure 6 : Structure des milbémycines utilisées en médecine vétérinaire ou à usage phytosanitaire, d'après Shoop *et al.* (1995).

Plus récemment, on note l'apparition de 2 nouvelles molécules :

- L'éprinomectine, synthétisée à partir de l'ivermectine B1. L'ivermectine étant un composé lipophile, sa présence dans le lait des animaux traités exclue son utilisation chez les bovins laitiers. C'est à partir de ce constat qu'un screening a été réalisé pour trouver des molécules à faible diffusion dans le lait. La structure C₄ épi amino obtenue permettrait de réduire cette distribution, d'où la sélection de l'éprinomectine et l'origine de son nom. L'effet antiparasitaire est 2 à 3 fois plus élevé que celui de l'ivermectine, la pénétration cutanée est maximisée mais avec une élimination réduite dans le lait (Shoop *et al.*, 1996 ; Campbell, 2012).

- La selamectine, préparée par héli-synthèse à partir de la doramectine. Le but de la synthèse était de préserver l'activité contre les vers du cœur canins en optimisant l'activité contre les puces. Le composé screené le moins toxique était le « monosaccharide 5 oxime semi-synthétique dérivé de la doramectine », qui donna le nom de selamectine. C'est un excellent nématodicide, utilisable contre les puces et tiques, et mieux toléré par les races de chiens sensibles aux avermectines, même en cas de surdosage (Bishop *et al.*, 2000 ; Geyer *et al.*, 2009).

La **Figure 7** récapitule les origines de toutes les molécules endectocides qui sont actuellement utilisées en médecine humaine, vétérinaire, ou en usage phytosanitaire.

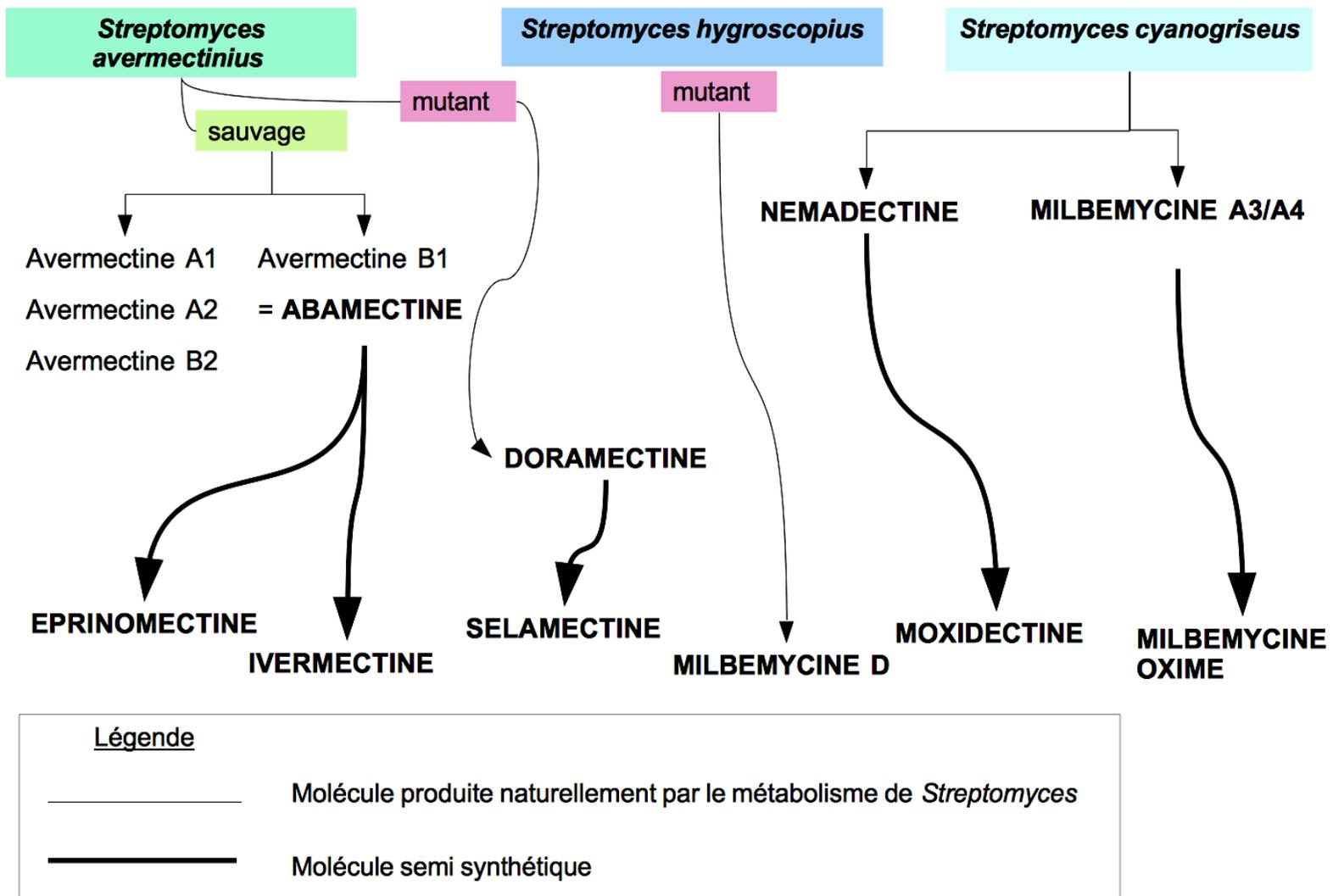


Figure 7 : Les origines des endectocides utilisés en médecine vétérinaire ou humaine, ou à usage phytosanitaire, d'après Shoop *et al.* (1995).

1.2 L'ivermectine

1.2.1 Généralités, structure et synthèse

L'ivermectine est un mélange de deux composés différents : les avermectines B_{1a} et B_{1b}. Sa monographie précise que le mélange contient au moins 80% de B_{1a} et au plus 20% de B_{1b} (Pharmacopée Européenne, 9^{ème} édition).

La synthèse totale des endectocides est possible mais elle n'est pas adaptée à une production industrielle. L'hydrogénation de l'avermectine B1 a longtemps été la méthode de production préférentielle de l'ivermectine mais elle reste coûteuse et pollue l'environnement par des métaux lourds. L'ivermectine est donc produite directement par biotechnologie, grâce à des souches de *S. avermectinius* génétiquement modifiées produisant les avermectines B_{1a} et B_{1b} hydrogénées (AFECT, 2000 ; Li *et al.*, 2008).

L'hydrogénation leur donne une conformation telle que trouvée dans la série des B2 : c'est-à-dire que la double liaison disparaît au profit d'une liaison simple, tout en conservant les radicaux R1 et R2 de la série des B1 (**Figure 8**).

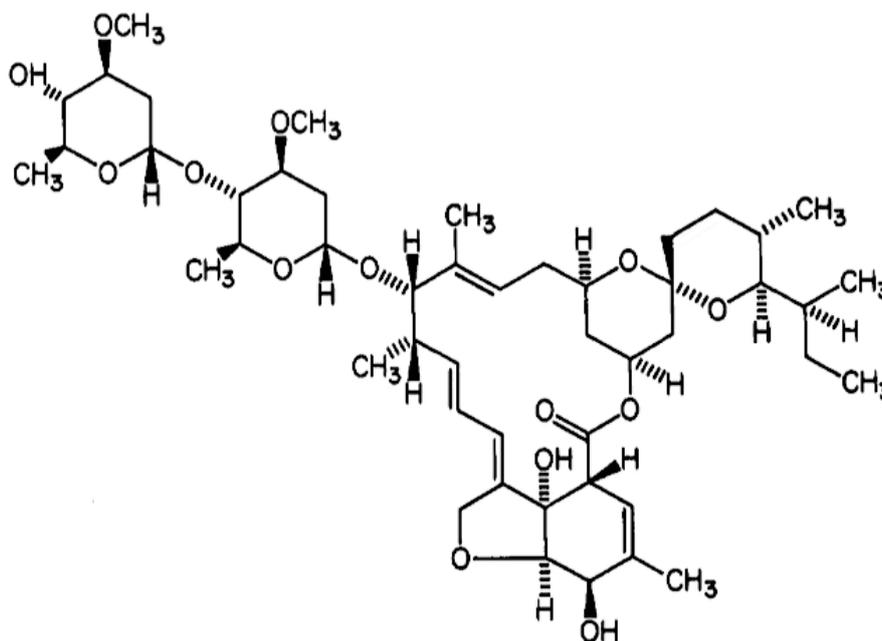


Figure 8 : Structure de l'ivermectine (22,23 dihydro avermectine B1), d'après Springer *et al.* (1981).

Structurellement, les deux molécules sont des hybrides entre les familles B1 et B2, ce qui leur confère les avantages d'être puissantes avec un large spectre contre les nématodes (comme les B1) mais aussi sécuritaires (comme les B2). En effet, la DL₅₀ de l'ivermectine (qui est donc le mélange de ces deux molécules) est de 30 mg/kg chez la souris (alors qu'elle est de 15 pour B1 et 50 pour B2) (Shoop *et al.*, 1995).

1.2.2 Mécanisme d'action de l'ivermectine

1.2.2.1 Chez les helminthes

Dès 1989, des sites spécifiques de liaison de l'ivermectine ont été identifiés et caractérisés sur une fraction de membrane du nématode *C. elegans*. Il a d'abord été suggéré l'existence d'un lien entre l'action des avermectines et celle du GABA, laissant penser que le canal chlorure GABA dépendant (aussi appelé GABACl) pouvait être la cible principale des avermectines (Schaeffer et Haines, 1989). Cependant, leur action sur les fibres musculaires GABA dépendantes ou indépendantes suggérait déjà une multiplicité de leurs sites de fixation. L'action agoniste de l'ivermectine sur le GABACl est tout de même présente et sera prouvée par Adelsberger, Lepier, et Dudel (2000). Contrairement à la liaison du GABA, celle de l'ivermectine ne provoque pas de désensibilisation du récepteur, et chacune des deux molécules possède un site de fixation distinct.

Par la suite, on mettra en évidence leur cible pharmacologique principale, qui est le canal chlorure glutamate dépendant (appelé GluCl), un autre canal ionique ligand dépendant. Ce canal, sensible à l'action des avermectines, a pour agoniste physiologique le glutamate. Chez *C. elegans*, c'est ce site de liaison à haute affinité qui le rend extrêmement sensible à l'effet paralysant des avermectines. Il a été démontré une excellente corrélation entre l'activité biologique des avermectines et leur capacité à se lier avec une forte affinité sur ce récepteur (Arena *et al.*, 1992 ; Arena *et al.*, 1995).

1.2.2.2 Chez les mammifères

Des sites de liaison spécifiques aux avermectines ont été identifiés dans le cerveau du rat, cependant l'affinité pour ces sites est 100 fois inférieure à celle observée chez les invertébrés. De plus, des études ont démontré une différence structurale entre les sites de liaison des nématodes et des rats : chez *C. elegans*, la dissociation entre le récepteur et l'ivermectine est temps dépendante : le taux de dissociation est faible au début puis augmente avec le temps. Le

récepteur possède ainsi un mécanisme en deux temps, avec une formation rapide irréversible du complexe puis une conversion en une forme plus lente réversible. Chez le rat, seule la formation rapide irréversible a été observée, prouvant que les mammifères possèdent un site de liaison à l'ivermectine différent (Schaeffer et Haines, 1989). La faible affinité de la molécule pour ces sites de liaison est une des raisons pour lesquelles les mammifères sont peu sensibles à l'action des avermectines. Chez eux, elles peuvent cependant moduler la liaison du GABA et des benzodiazépines au niveau cérébral (Pong *et al.*, 1981 ; Olsen et Snowman, 1985).

1.2.2.3 Pharmacologie de l'ivermectine sur ses récepteurs (Fuse *et al.*, 2016)

L'ivermectine agit sur des récepteurs appartenant à la superfamille des canaux ioniques ligands dépendants. Chez *C. elegans*, de faibles concentrations d'ivermectine augmentent la perméabilité aux ions chlorures de manière réversible au niveau neuronal, et de hautes concentrations l'augmentent de manière irréversible (Lasota et Dybas, 1991). La liaison avec les sous-unités du récepteur GluCl permet d'ouvrir le pore du canal chlorure et d'entraîner un flux d'ions hyperpolarisateur dans la cellule cible. L'hyperpolarisation de la cellule va diminuer la probabilité de déclencher des potentiels d'action et entraîner ainsi une paralysie flasque puis la mort de l'invertébré (**Figures 9 et 11**).

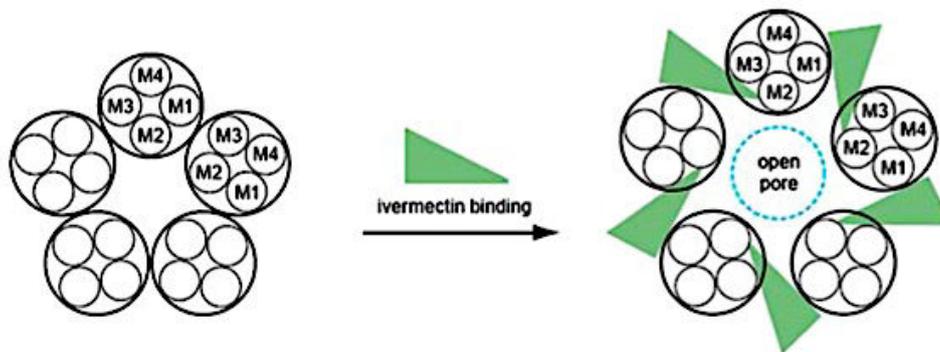


Figure 9 : L'ouverture du canal GluCl, suite à la fixation de l'ivermectine sur ses sites de liaison. D'après Hibbs et Gouaux (2011) et Wolstenholme (2012).

Chez les insectes, l'ivermectine peut :

- Induire elle-même des courants chlorure. Quand elle active le courant de manière maximale, la réponse aux agonistes va être réduite. Elle inhibe aussi la désensibilisation du courant glutamate sensible (Arena *et al.*, 1992 ; Arena *et al.*, 1995). L'activation directe des canaux par

les avermectines est plus lente qu'avec des transmetteurs classiques, mais une fois ouverts, les canaux restent dans cet état pour un très long moment, voire le plus souvent de façon irréversible (Cully *et al.*, 1994).

- Potentialiser les courants induits par de faibles concentrations d'agonistes (Cully *et al.*, 1994).
- Inhiber les courants induits par de hautes concentrations d'agonistes. En effet, l'ivermectine peut agir comme un agoniste allostérique ou un antagoniste chez certains arthropodes (Lees *et al.*, 2014).

Les actions de potentialisation et d'antagonisme apparaissent à de faibles concentrations d'ivermectine, cependant le mécanisme d'ouverture est possible à plus haute concentration. L'orientation vers l'une ou l'autre des différentes actions serait liée aux différences conformationnelles des canaux lors de la liaison. La **Figure 10** récapitule les différentes actions obtenues lors de la fixation de l'ivermectine sur son récepteur, en fonction de sa concentration et de celle de l'agoniste du récepteur correspondant.

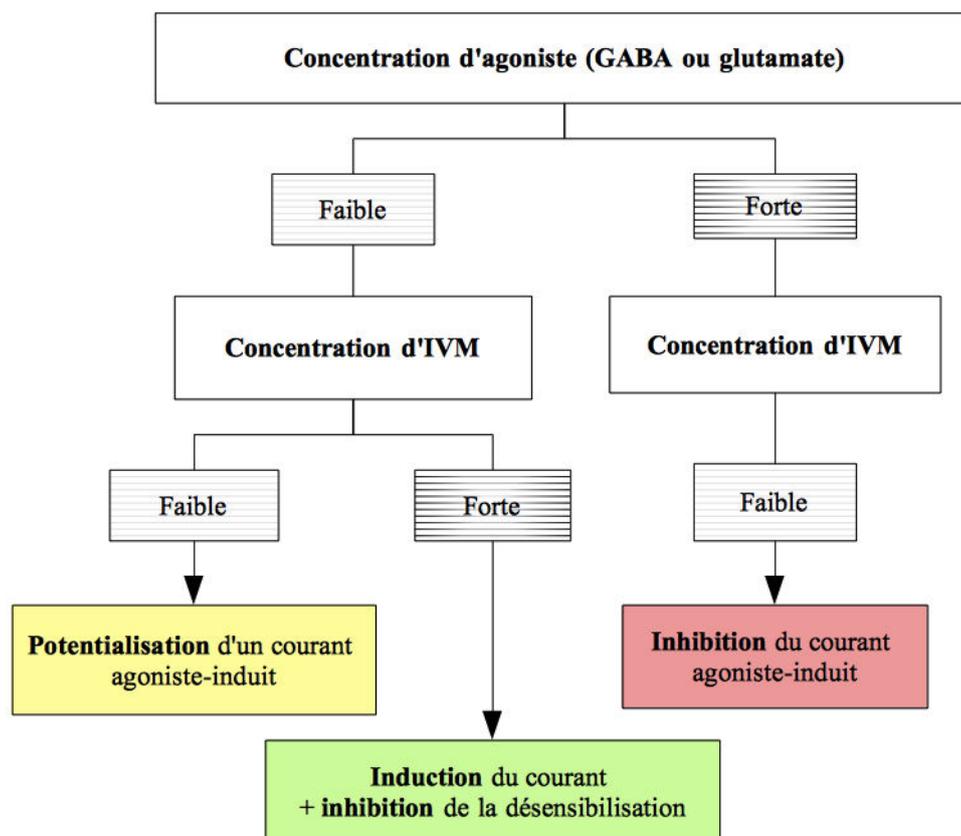


Figure 10 : L'action de l'ivermectine sur son récepteur (GABA_ACl ou GluCl) en fonction de la concentration d'agoniste (GABA ou glutamate) et de sa propre concentration (IVM). D'après Cully *et al.* (1994), Arena *et al.* (1995) et Lees *et al.* (2014).

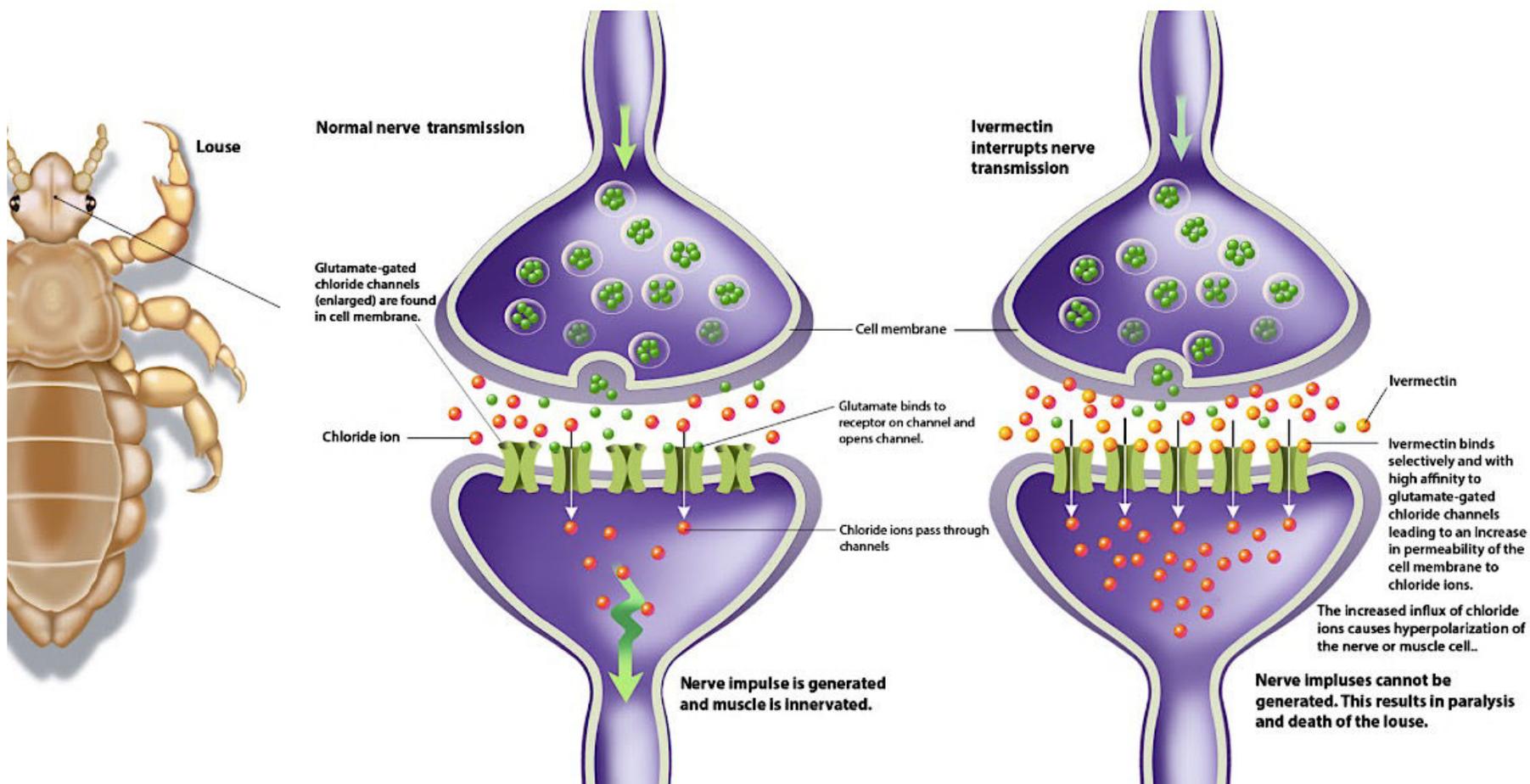


Figure 11 : Le mécanisme d'action de l'ivermectine (Image de Jackie Heda, Biomedical & Scientific Visuals). L'ivermectine se lie avec une forte affinité au canal chlorure glutamate dépendant, ce qui augmente la perméabilité membranaire aux ions chlorures. Ce flux va hyperpolariser la cellule nerveuse ou musculaire, diminuant la génération de potentiels d'action et menant à la paralysie puis à la mort de l'invertébré.

1.2.2.4 Action de l'ivermectine chez les arthropodes

Le récepteur *GluCl* responsable de l'activité anthelminthique de l'ivermectine chez les nématodes a des propriétés similaires au récepteur H décrit chez les arthropodes, lui-même décrit comme appartenant à la même superfamille des récepteurs canaux ioniques. Cette ressemblance entre récepteurs explique la puissante activité de l'ivermectine contre les nématodes et les arthropodes invertébrés (Cull-Candy, 1976 ; Dudel *et al.*, 1989 ; Lea et Usherwood, 1973). De plus, le neurotransmetteur excitateur retrouvé au niveau des synapses des muscles squelettiques de l'insecte n'est pas l'acétylcholine comme chez l'Humain, mais le glutamate (Harlow, 1958 ; Usherwood, 1969). Chez l'insecte, les récepteurs glutamates sont largement distribués, notamment sur les membranes post-synaptiques excitatrices, mais aussi sur les membranes non synaptiques sur lesquelles on trouve des récepteurs glutamates sensibles à d'autres ligands. La large présence du glutamate dans leur système nerveux entraîne donc une action pharmacologique majeure lors de la liaison de l'ivermectine sur ces récepteurs (Duce et Scott, 1985).

Des études ont aussi démontré que l'ivermectine augmente le flux d'ions chlorures chez les crustacés (Fritz *et al.*, 1979 ; Mellin *et al.*, 1983). En effet, étant donné qu'ils sont des invertébrés, ils possèdent donc de nombreux récepteurs de type *GluCl*. Chez ces derniers, la taille et la composition de la famille des *GluCl* varie entre les espèces : chez de nombreux insectes, un seul gène *GluCl* est présent, et deux de ces gènes ont été décrits chez le mollusque. La large répartition de ce gène explique l'action de l'ivermectine sur tous les organismes l'exprimant, notamment les arthropodes (Wolstenholme, 2012). Cependant, ce gène *GluCl* n'est pas identique chez tous les invertébrés, puisque lors de l'évolution, il aurait muté plusieurs fois, entraînant une évolution convergente chez certaines espèces animales. Ceci a été démontré par le fait que ce gène est relativement simple chez les insectes, mais grand et plus complexe chez les nématodes. Malgré leur différence de gènes, nématodes et arthropodes possèdent un site de liaison à l'ivermectine identique puisqu'ils expriment des séquences d'acides aminés nécessaires à sa liaison dans la boucle du récepteur *GluCl*. Cette convergence génétique explique ainsi la sensibilité de ces différents organismes aux avermectines (Ludmerer *et al.*, 2002).

1.2.2.5 Affinité de l'ivermectine pour des récepteurs mixtes, d'après Ludmerer *et al.* (2002)

Des études de cinétique de liaison ont montré que les sites de liaison de l'ivermectine sur les récepteurs étaient en fait multiples (Dent *et al.*, 2000). L'ivermectine module aussi de nombreux canaux ioniques, comme les canaux cations sensibles à l'acétylcholine, les canaux cations ATP dépendants, ou encore le canal chlorure glycine dépendant des vertébrés (Adelsberger *et al.*, 2000). L'activation du canal glycine (GlyR) se fait d'une manière similaire à celle des GluCl avec potentialisation de la réponse aux agonistes à de faibles concentrations et activation irréversible à de fortes concentrations.

Ludmerer *et al.* (2002) ont mis en évidence que chez la *Drosophile*, l'ivermectine se fixe sur deux types de récepteurs, dont un se liant aussi avec l'acide nodulisporique. Ces récepteurs se lient soit à l'ivermectine seule, soit à l'ivermectine et à l'acide nodulisporique, mais possèdent des fonctionnalités similaires. Il existe en fait un co-assemblage de sous unités induisant la sensibilité à l'ivermectine et/ou à l'acide nodulisporique de l'un ou l'autre des récepteurs (**Figure 12**). C'est ce co-assemblage de sous unités qui serait responsable de l'effet de l'ivermectine sur un nombre varié de récepteurs chez les arthropodes. Les récepteurs possédant la sous-unité appelée GluCl α pourraient ainsi se lier à l'ivermectine et être responsables de son action pharmacologique.

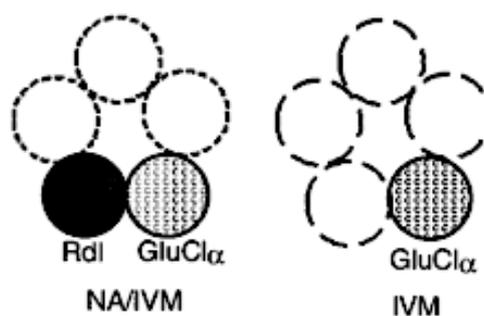


Figure 12 : Les différentes sous-unités responsables de la sensibilité du récepteur à l'ivermectine et à l'acide nodulisporique d'après Ludmerer *et al.* (2002).

1.2.2.6 Conclusion sur le mécanisme d'action de l'ivermectine

L'ivermectine a pour cible principale le canal chlorure glutamate dépendant GluCl, mais aussi le canal chlorure GABA dépendant GABA_ACl. Lorsque la concentration d'agoniste fixé sur le récepteur est faible, l'ivermectine va induire ou potentialiser le courant chlorure responsable de l'effet pharmacologique. Ce courant va hyperpolariser le neurone, qui aura ainsi moins de probabilité de déclencher un potentiel d'action. Ceci va conduire à une paralysie de l'hôte invertébré et à sa mort. Elle peut aussi potentialiser un courant induit par un agoniste ou en inhiber un, en fonction de sa concentration et de celle de l'agoniste du récepteur.

Son action a lieu chez les invertébrés, notamment les nématodes, les insectes et les crustacées. Elle peut aussi se fixer sur les récepteurs des mammifères mais avec une affinité 100 fois plus faible, ce qui explique la faible réponse de ceux-ci à son action. De plus, le glutamate est le neurotransmetteur le plus présent chez les invertébrés mais il est faiblement représenté chez les mammifères au profit de l'acétylcholine, ce qui explique sa spécificité d'action.

L'ivermectine agit sur de nombreux récepteurs, qui ne sont pas tous identifiés à ce jour. Tous les récepteurs sensibles à l'ivermectine exprimeraient une sous-unité particulière lui permettant de se fixer et d'exercer son effet pharmacologique. Cependant chez certains de ces récepteurs, elle agirait grâce à un mécanisme d'action nouveau. Des récepteurs mixtes sensibles à divers agonistes, dont l'ivermectine, constitueraient ainsi de potentielles cibles pharmacologiques à étudier plus en détails.

1.2.3 Formes actuellement mises sur le marché

1.2.3.1 Formes vétérinaires actuellement commercialisées et utilisées d'après le Dictionnaire des Médicaments Vétérinaires et des produits de santé animale commercialisés en France (2014)

Le **Tableau 3** répertorie les formes pharmaceutiques actuellement commercialisées contenant de l'ivermectine destinée à l'usage animal, ainsi que leur nom de spécialité et les animaux cibles spécifiés dans l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché).

Tableau 3 : Spécialités vétérinaires contenant de l'ivermectine commercialisées en 2014, d'après le Dictionnaire des Médicaments Vétérinaires et des produits de santé animale commercialisés en France (2014), et l'ANSES (2017).

Forme pharmaceutique	Animaux cibles (AMM)	Nom de spécialité	
Buvable	Ovins	BAYMEC 1% ®	
Comprimé	Chevaux	ERAQUELL® Tabs 20mg	
Comprimé (à croquer)	Chevaux	EQUIMAX® Tabs 150mg/20mg	
Gel auriculaire	Chats	OTIMECTIN VET® 1mg/g	
Gel oral	Chevaux	EQUIMAX®	
	Chevaux	HIPPOMECTIN® 12mg/g	
Pâte orale	Chevaux	BIMECTINE®	
	Chevaux	DIVAMECTIN® 118,7mg/g	
	Chevaux	EQUALAN Duo ®	
	Chevaux	EQUALAN Pâte ®	
	Chevaux	ERAQUELL ® 18,7mg/g	
	Chevaux	FUREXEL ®	
	Chevaux	FUREXEL Combi ®	
	Chevaux	NOROMECTIN ® 1,87%	
Pour on	Bovins	CLOSAMECTIN ® (+ closantel)	
	Bovins	DIVAMECTIN ®	
	Bovins	ENDECTINE ®	
	Bovins	IVOMEC ®	
	Bovins	NOROMECTIN ® 0,5%	
	Bovins	POUROMEK ®	
	Bovins	QUALIMEC ®	
	Bovins	VIRBAMEC ®	
Prémélange	Porcins	IVOMEK ® Premix 0,04%	
	Ovins	BAYMEC ® 1%	
	Bovins ovins	CEVAMEC ®	
	Bovins	CEVAMEC D ® (+ clorsulone)	
	Porcins	CEVAMEC ®	
	Bovins, ovins	CLOSAMECTINE ® (+closantel)	
	Bovins, ovins, porcins	DIVAMECTIN ® 1%	
	Bovins	IVOMEK ®	
Solution injectable	Bovins	IVOMEK-D ® (+corsulone)	
	Ovins	IVOMEK ®	
	Porcins	IVOMEK ®	
	Bovins	LEVATUM D ® (+clorsulone)	
	Bovins, porcins	MAGAMECTINE ®	
	Bovins, porcins	NOROMECTIN ® 1%	
	Ovins	OESTROCUR ® (+ closantel)	
	Bovins, ovins, porcins	QUALIMEC ® 10mg/ml	
	Bovins, ovins	VERMAX-D ® (+vétoquinol)	
	Bovins, ovins, porcins	VETOMECTIN ® 10mg/ml	
	Bovins	VIRBAMEC D ® (+clorsulone)	
	Bovins, porcins	VIRBAMEC ®	
	Porcins	VIRBAMEC ®	
	Solution orale	Ovins	NOROMECTIN ®
		Ovins	ORAMEC ®

1.2.3.2 Formes humaines actuellement commercialisées et utilisées, d'après le Vidal (2016)

La seule forme d'ivermectine humaine à action générale commercialisée en France ayant l'AMM pour le traitement de parasitoses est le STROMEKTOL®, retrouvé sous 2 formes destinées à l'usage communautaire ou hospitalier (**Tableau 4**).

Tableau 4 : Les différentes spécialités utilisées en médecine humaine contenant de l'ivermectine commercialisées en 2016, d'après le Vidal (2016).

DCI + Nom commercial	Formes commercialisées
Ivermectine STROMEKTOL ®	Boîte de 4 comprimés de 3mg Boîte de 20 comprimés de 3mg (modèle hospitalier)

En médecine humaine, l'ivermectine est indiquée dans 3 situations : la strongyloïdose gastro-intestinale, la microfilarémie à *Wuchereria bancrofti* et la gale sarcoptique. La posologie peut être plus élevée dans le cas de la filariose. La prise d'ivermectine se fait par voie orale, et les comprimés de STROMEKTOL ® peuvent être écrasés pour être utilisés chez les enfants de moins de 6 ans. La dose unique se prend avec de l'eau, indifféremment dans la journée. Cependant, l'influence de l'alimentation n'ayant pas été étudiée, il est recommandé d'espacer la prise d'ivermectine de 2h avec les repas.

1.2.4 Spectre parasitaire de l'ivermectine

L'ivermectine agit principalement sur les arachnides, nématodes et insectes. Elle ne possède pas d'activité sur les cestodes et trématodes car l'ivermectine agit comme un agoniste du GABA, et que ces vers plats possèdent peu de synapses dépendantes de ce neurotransmetteur (Wang et Pong, 1982).

Le spectre parasitaire de l'ivermectine est développé dans **les Tableaux 5 et 6** suivants. On retrouve des arthropodes comme les insectes et les chélicérates, parmi lesquels se trouve la classe des arachnides. Au sein de la classe des nématodes, on trouve les superfamilles suivantes : *Ascaridoidea*, *Oxyuroidea*, *Trichuroidea*, *Metastrongyloides*, *Rhabditoidea*, *Strongyloidea*, *Trichostrongyloidea*, *Spiruroidea*, *Filaroidea*,. Ces superfamilles représentent les stades matures et immatures des nématodes infectant une grande variété d'animaux domestiques (Campbell *et al.*, 1983).

Le **Tableau 5** a été établi par Campbell et Benz (1984) et répertorie les nématodes et arthropodes sensibles à l'ivermectine à au moins un stade de leur développement. Le **Tableau 6** a été développé plus récemment à partir du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) des spécialités vétérinaires contenant de l'ivermectine utilisables chez les bovins, équidés, ovins et porcins. Il constitue ainsi un référentiel plus pratique des parasites pouvant être traités chez les animaux de rente.

Tableau 5 : Taxonomie « classique » des parasites (nématodes et arthropodes) connus pour être sensibles, à au moins un stade de leur développement, à l'action de l'ivermectine, selon Campbell et Benz (1984).

<p>Classe : Arachnides Ordre : Acarina └ Sous ordre Mesostigmata : <i>Ornithonyssus</i> └ Sous ordre Trombidiformes : <i>Psorergates</i> └ Sous ordres Sarcoptiformes : <i>Chorioptes</i>, <i>Otodectes</i>, <i>Psoroptes</i>, <i>Sarcoptes</i> └ Sous ordre Ixodoidea : <i>Amblyomma</i>, <i>Boophilus</i>, <i>Dermacentor</i>, <i>Haemophysalis</i>, <i>Hyalomma</i>, <i>Ornithodoros</i>, <i>Rhipicephalus</i></p>
<p>Classe : Insectes Ordre : Diptera └ Sous ordre Cyclorhapha : <i>Chrysomyia</i>, <i>Cuterebra</i>, <i>Dermatobia</i>, <i>Gastrophilus</i>, <i>Hypoderma</i>, <i>Lucilia</i>, <i>Oestrus</i>, <i>Glossina</i></p> <p>Ordre : Phthiraptera └ Sous Ordre Anoplura : <i>Haematopinus</i>, <i>Linognathus</i>, <i>Solenoptes</i> └ Sous ordre Mallophaga : <i>Bovicola (Damalinia)</i></p> <p>Ordre : Siphonaptera └ Famille Pulicidae : <i>Xenopsylla</i></p>
<p>Classe : Nématodes Ordre : Ascaridida └ Super famille Ascaridoidea : <i>Ascaridia</i>, <i>Ascaris</i>, <i>Heterakis</i>, <i>Parascaris</i>, <i>Toxascaris</i>, <i>Toxocara</i> └ Super famille Oxyuroidea : <i>Aspiculuris</i>, <i>Oxyuris</i>, <i>Syphacia</i></p> <p>Ordre : Enoplida └ Superfamille Trichuroidea : <i>Capillaria</i>, <i>Trichinella</i>, <i>Trichuris</i></p> <p>Ordre : Rhabditida └ Super famille Metastrongyloides : <i>Dictyocaulus</i>, <i>Metastrongylus</i> └ Super famille Rhabditoidea : <i>Strongyloides</i> └ Super famille Strongyloidea : <i>Ancylostoma</i>, <i>Brunostomum</i>, <i>Chabertia</i>, <i>Cyathostomum</i>, <i>Cylicodontophorus</i>, <i>Cylicocylus</i>, <i>Cylicostephanus</i>, <i>Gaigeria</i>, <i>Gyalocephalus</i>, <i>Oesophagodontus</i>, <i>Oesophagostomum</i>, <i>Poteriostomum</i>, <i>Stephanurus</i>, <i>Strongylus</i>, <i>Triodontophorus</i>, <i>Uncinaria</i> └ Super famille Trichostrongyloidea : <i>Cooperia</i>, <i>Haemonhus</i>, <i>Hyostrongylus</i>, <i>Nematodirus</i>, <i>Nematospiroides</i>, <i>Ostertagia</i>, <i>Trichostrongylus</i></p> <p>Ordre : Spirurida └ Super famille Spiruroidea : <i>Draschia</i>, <i>Habronema</i> └ Super famille Filaroidea : <i>Brugia</i>, <i>Dipetalonema</i>, <i>Dirofilaria</i>, <i>Litomosoides</i>, <i>Onchocerca</i>, <i>Parafilaria</i>, <i>Setaria</i></p>

Tableau 6 : Taxonomie phylogénétique des parasites (nématodes et arthropodes) pouvant être traités par des spécialités vétérinaires contenant de l'ivermectine, selon le Dictionnaire des Médicaments Vétérinaires et des produits de santé animale commercialisés en France (2014) et l'INPN (2017).

<p>Classe : Arachnides Ordre : Acarina ↳ Sous ordres Sarcoptiformes : <i>Chorioptes bovis</i>, <i>Otodectes cynotis</i>, <i>Psoroptes communis var bovis</i>, <i>Psoroptes communis var ovis</i>, <i>Sarcoptes scabiei var bovis</i>, <i>Sarcoptes scabiei var suis</i></p>
<p>Classe : Cestodes Ordre : Cyclophyllidea ↳ Famille : Anoplocephalidae : <i>Anoplocephala magna</i>, <i>Anoplocephala perfoliata</i>, <i>Paranoplocephala mamillana</i></p>
<p>Classe : Hexapodes Sous classe : Insectes Ordre Barchycera ↳ Famille Oestridae : <i>Hypoderma bovis</i>, <i>Hypoderma lineatum</i></p> <p>Ordre : Diptera ↳ Famille Gasterophilidae : <i>Gasterophilus spp</i> ↳ Famille Hippoboscidae : <i>Melophagus ovinus</i> ↳ Famille Muscidae : <i>Haematobia irritans</i> (Mouche des cornes) ↳ Famille Oestridae : <i>Oestrus ovis</i></p> <p>Ordre : Phthiraptera ↳ Famille Linognathidae : <i>Linognathus vituli</i>, <i>Solenopotes capillatus</i></p> <p>Ordre : Psocodea ↳ Famille Bovicoliidae : <i>Bovicola bovis</i> (<i>Damalinia bovis</i>) ↳ Famille <i>Haematopinus</i> : <i>Haematopinus eurysternus</i>, <i>Haematopinus suis</i></p>
<p>Embranchement : Nematodes Ordre : Ascaridida ↳ Super famille Ascaridoidea : <i>Ascaris suum</i>, <i>Parascaris equorum</i> ↳ Super famille Oxyuroidea : <i>Oxyuris equi</i></p> <p>Ordre : Rhabditida ↳ Super famille Ascaridoidea : <i>Toxocara vitulorum</i> ↳ Super famille Filaroidea : <i>Parafilaria bovicola</i> ↳ Super famille Spiruroidea : <i>Ascarops strongylina</i> ↳ Super famille Strongyloidea : <i>Chabertia ovina</i>, <i>Craterostomum acuticaudatum</i>, <i>Cylicocyclhus spp</i> (<i>ashworthi</i>, <i>elongatus</i>, <i>insigne</i>, <i>leptostomum</i>, <i>nassatus</i>, <i>radiatus</i>), <i>Cylicodontophorus spp</i> (<i>bicornatus</i>), <i>Cylicostephanus spp</i> (<i>asymmetricus</i>, <i>bidentatus</i>, <i>calicatus</i>, <i>goldi</i>, <i>longibursatus</i>, <i>minutus</i>), <i>Gaigeria pachyscelis</i>, <i>Triodontophorus spp</i> (<i>brevicauda</i>, <i>serratus</i>) ↳ Super famille Strongyloidea : <i>Strongyloides papillosus</i>, <i>Strongyloides ransomi</i>, <i>Strongyloides westeri</i> ↳ Super famille Trichostrongyloidea : <i>Nematodirus spp</i> (<i>battus</i>, <i>helvetianus</i>, <i>filicollis</i>, <i>spathiger</i>)</p>

Ordre Spiruda

- └ Super famille Filarioidea : *Onchocerca spp*
- └ Super famille Habronematoidea : *Habronema spp (muscae)*
- └ Super famille Thelazioidea : *Thelazia spp*

Ordre Strongylida

- └ Famille Ancylostomatidae : *Bunostomum phlebotomum*
- └ Famille Dictyocaulidae : *Dictyocaulus arnfieldi, Dictyocaulus filaria, Dictyocaulus viviparus*
- └ Famille Metastrongyloidae : *Metastrongylus spp*
- └ Famille Protostrongylidae : *Protostrongylus refescens*
- └ Famille Stephanuridae : *Stephanurus dentatus*
- └ Famille Strongylidae : *Coronocylus spp (coronatus, labiatus, labratus), Cyathostomum spp (catinatum, pateratum), Gyalocephalus spp (capitatus), Oesophagostomum spp (columbianum, radiatum, venulosum), Parapoteriostomum spp (euproctus, mettami), Petrovinema spp (poculatum), Poteriostomum spp (imparidentatum), Strongylus (edentatus, equinus, vulgaris)*
- └ Famille Trichostrongylidae : *Cooperia spp (curticei, pectinata, punctata, oncophora), Haemonchus contortus, Haemonchus placei, Hyostrongylus rubidus, Ostertagia (Teladorsagia) circumcincta, Ostertagia lyrata, Ostertagia ostertagi, Ostertagia trifurcata, Trichostrongylus spp (axei, colubriiformis, vitrinus)*

Ordre Trichinellida

- └ Famille Trichuridae : *Trichuris spp (ovis)*

1.2.5 Administration pendant la grossesse et l'allaitement chez l'Homme

Lors de l'allaitement, une dose inférieure à 2% peut être retrouvée dans le lait maternel, car l'ivermectine est une molécule lipophile. La sécurité d'administration à des nouveaux nés n'a pas été étudiée lors du dossier d'AMM du STROMEKTOL ©, et il est recommandé de ne prendre de l'ivermectine que lorsque le bénéfice attendu est supérieur au risque encouru par le nouveau-né, et d'attendre une semaine avant la naissance de l'enfant pour donner l'ivermectine à la mère.

Le RCP mentionne des anomalies fœtales de type fente palatine chez plusieurs espèces animales (notamment rat, chiens, souris), après administration de doses répétées d'ivermectine proches des doses maternotoxiques. Cependant, lors du traitement massif contre l'onchocercose chez environ 300 femmes enceintes, aucune anomalie congénitale, avortement spontané, mort-né ou mortalité infantile pouvant être liés au traitement n'ont été mis en évidence lors du 1^{er} trimestre de grossesse (Vidal, 2017).

Le RCP indique qu'il n'y a pas de sécurité d'emploi établie pour les enfants pesant moins de 15kg. Cependant, les données du Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) sont plutôt rassurantes et ne révèlent aucun élément signalé à ce jour chez les enfants allaités par des mères ayant pris de l'ivermectine. La prise d'ivermectine est donc possible chez l'Homme quel que soit le terme de la grossesse ainsi qu'en cours d'allaitement, et ce quelle que soit la voie d'administration (CRAT, 2016). Les recommandations mise en place chez l'Homme s'appliqueront de manière identique chez le singe, étant donné leurs ressemblances génétiques, métaboliques et anatomiques.

1.2.6 Posologie et surdosage chez les organismes non sensibles à l'ivermectine

Les premières études ont montré que l'ivermectine B1_a est active à >95% sur les nématodes gastro-intestinaux lors de la prise d'une dose unique orale à 100µg/kg (Burg *et al.*, 1979). Actuellement, les posologies recommandées sont plutôt de l'ordre de 200-400 µg/kg selon les espèces animales.

Les surdosages en ivermectine induisent une toxicité ayant pour cible principale le Système Nerveux Central (SNC). Chez l'animal, les signes centraux retrouvés chez les souris, rats, chiens et chats sont les suivants : mydriase, ataxie, et tremblements, désorientation, anorexie, dépression jusqu'au coma (Merola *et al.*, 2009).

Chez les singes, on retrouve aussi les signes neurologiques comme la mydriase, et digestifs avec les vomissements. Un cas de surdosage massif en ivermectine chez l'animal (>25 fois la dose recommandée) a mis en évidence l'apparition de convulsions généralisées accompagnées de perte de connaissance (Bruenisholz *et al.*, 2012).

Chez l'Homme, aucun cas de surdosage mortel n'a été rapporté. La principale cause de surdosage chez l'humain est liée à un mésusage de médicaments vétérinaires, par les trois voies d'administration possibles (orale, injectable ou cutanée). Ces modes d'intoxication entraînent cependant une difficulté à déterminer la dose réellement administrée, ce qui complique les interprétations de cas d'intoxication. Les signes retrouvés lors de ces surdosages sont présentés dans le **Tableau 7**. On retrouve là encore des signes cliniques centraux, mais aussi périphériques, digestifs, cutanés et respiratoires.

Tableau 7 : Les symptômes pouvant être retrouvés chez l'Homme lors de surdosages à l'ivermectine, d'après le Vidal (2017).

Systèmes touchés	Signes liés au surdosage
Système cutané et nerveux périphérique	Dermite de contact, œdème, paresthésies, rash, urticaire
Système digestif	Diarrhées, douleurs abdominales, nausées, vomissements
Système nerveux central	Asthénie, ataxie, convulsions, céphalées, vertiges,
Système respiratoire	Dyspnée

Il n'existe pas d'antidote à l'ivermectine. Lors d'un surdosage, une prise en charge symptomatique est recommandée, avec remplissage vasculaire et utilisation d'hypertenseur au besoin. Étant donné le mécanisme d'action de l'ivermectine, il est recommandé d'éviter d'associer des traitements agissant sur le GABA. L'utilisation d'émulsion lipidique intraveineuse est de plus en plus fréquente puisqu'elle semble être efficace dans la gestion des intoxications par des molécules lipophiles comme les avermectines (Jourdan *et al.*, 2015).

1.2.7 Effets indésirables et contre-indications

L'ivermectine est globalement une molécule bien tolérée, puisqu'elle a été développée pour avoir un profil chimique plus sécuritaire (Campbell et Benz, 1984). Ses effets indésirables sont non spécifiques : céphalées, troubles digestifs et fièvres peuvent être retrouvés chez les individus les plus sensibles. Des phénomènes d'hypersensibilité peuvent avoir lieu, c'est pourquoi son utilisation sera contre-indiquée en cas d'hypersensibilité à la molécule (Vidal, 2016).

1.2.8 Pharmacocinétique

L'ivermectine est une molécule liposoluble, qui va donc être distribuée largement dans l'organisme et notamment dans le SNC, expliquant ses effets indésirables à tropisme nerveux. Elle possède une demi-vie de quelques jours (2-3) chez l'animal, et d'environ une journée chez l'Homme. Son métabolisme hépatique est faible et elle va donc être éliminée en quasi-totalité par voie biliaire (González Canga *et al.*, 2008). Ses caractéristiques pharmacocinétiques sont développées plus en détails dans le **Tableau 8**.

Tableau 8 : Les paramètres pharmacocinétiques de l'ivermectine, d'après González Canga *et al.* (2008) et Desfontis *et al.* (2010).

Etape pharmacocinétique	Propriétés de l'ivermectine
Absorption	Molécule liposoluble Pic de concentration plasmatique 4h après une administration per os
Distribution	Large dans tout l'organisme car lipophile Passage de la barrière hémato encéphalique possible malgré son haut poids moléculaire Expulsion rapide grâce à la pGp $T_{1/2}$ chez l'Homme = 24 heures $T_{1/2}$ chez le chien = 2 jours
Métabolisme	Persistance importante dans l'organisme car faible métabolisme hépatique Métabolisme par le cytochrome P450 3A4
Élimination	Lente, biliaire (>99%) 1% est retrouvé dans les urines sous forme de métabolites

1.2.9 Toxicité chez les animaux sensibles

Certaines races animales comme les chiens Colley et des bovins Murray Gray (ou Grise de Murray) sont très sensibles à l'ivermectine et ses effets. Cette toxicité est liée à une anomalie génétique permettant à l'ivermectine de passer la barrière hémato encéphalique et de s'y accumuler, à cause d'une mutation de la glycoprotéine P (PGP), qui est une protéine d'efflux (Schinkel *et al.*, 1994). Ainsi, lors d'un surdosage chez ces animaux, l'ivermectine peut rapidement provoquer de nombreux troubles neurologiques dont l'apparition de paralysie, d'un coma et d'une cécité (Merola et Eubig, 2012). Dans le cas des singes, aucune espèce sauvage sensible à l'action de l'ivermectine ou ayant des mutations de PGP induisant des accumulations de xénobiotiques dans le système nerveux central n'a été découverte à ce jour.

1.2.10 Intérêts de l'ivermectine parmi les endectocides

Les endectocides possèdent un mécanisme d'action identique sur les nématodes, acariens, et insectes cibles. Ils possèdent donc des activités biologiques comparables et un risque toxique équivalent. Cela a été prouvé par la superposabilité de leurs structures, une inhibition compétitive des milbémycines sur le site de liaison de l'ivermectine et par l'apparition d'une résistance mutuelle des nématodes aux endectocides (Shoop *et al.*, 1993 ; Conder *et al.*, 1993 ; Arena *et al.*, 1995).

L'ivermectine possède de nombreuses propriétés pharmacologiques, notamment : elle est active sur les nématodes intestinaux, les parasites occupant différents segments intestinaux, les parasites extra-intestinaux (comme les microfilaires) et les vers résistants aux benzimidazoles. La prise peut se faire per os, par voie parentérale ou par voie externe. Elle reste active sur des parasites internes suite à une administration externe d'une spécialité vétérinaire adaptée. De plus, l'ivermectine possède, en plus de son action sur les nématodes, une action forte contre les arthropodes et acariens. C'est cette polyvalence antiparasitaire qui rend intéressante son utilisation chez les animaux captifs. Elle est peu toxique et possède des effets indésirables rares et sans gravité. Elle peut être utilisée lors de la gestation, de l'allaitement, ainsi que chez les sujets jeunes ou de faible poids.

La variété d'espèces animales à traiter étant importante au ZooParc de Beauval (kangourous, tigres, pandas, nombreux oiseaux et singes), l'administration d'une molécule unique et peu toxique pour les animaux présente un véritable aspect pratique. De plus, l'ivermectine étant une molécule ancienne, son utilisation est fréquente, répandue dans les parcs, et les soignants possèdent un bon recul sur son emploi et ses risques toxiques. C'est pourquoi c'est elle qui a été choisie pour réaliser ce travail.

Les autres molécules endectocides sont tout de même aussi utilisées dans les zoos, parcs et captivités. La selamectine et la moxidectine sont par exemple utilisées avec succès chez les amphibiens, oiseaux et mammifères, car la selamectine est moins nocive chez les espèces sensibles. Cependant, certaines restent tout de même toxiques comme la doramectine chez les félins sauvages (Panayotova-Pencheva, 2016).

2 Les parasites et leurs hôtes

2.1 Les primates du ZooParc de Beauval

2.1.1 Phylogénie des primates

L'ordre des primates (*Linnaeus*, 1958) comprend plusieurs familles, sous familles et genres. Seules les familles principalement représentées dans le ZooParc de Beauval seront détaillées dans cette partie.

L'ordre des primates appartient au règne animal et à la classe des mammifères, desquels ils se différencient par la présence d'un grand cerveau et d'une diminution de l'odorat (qui est le sens le plus développé chez la plupart des mammifères) au profit de la vision. Le développement des primates est plus lent que celui de nombreux mammifères mais leur durée de vie s'en trouve rallongée (Chaline et Marchand, 2010). La **Figure 13** ci-dessous représente l'organisation taxonomique menant à l'ordre des primates, ainsi qu'à ses 2 sous-ordres : Haplorrhiniens et Strepsirrhiniens.

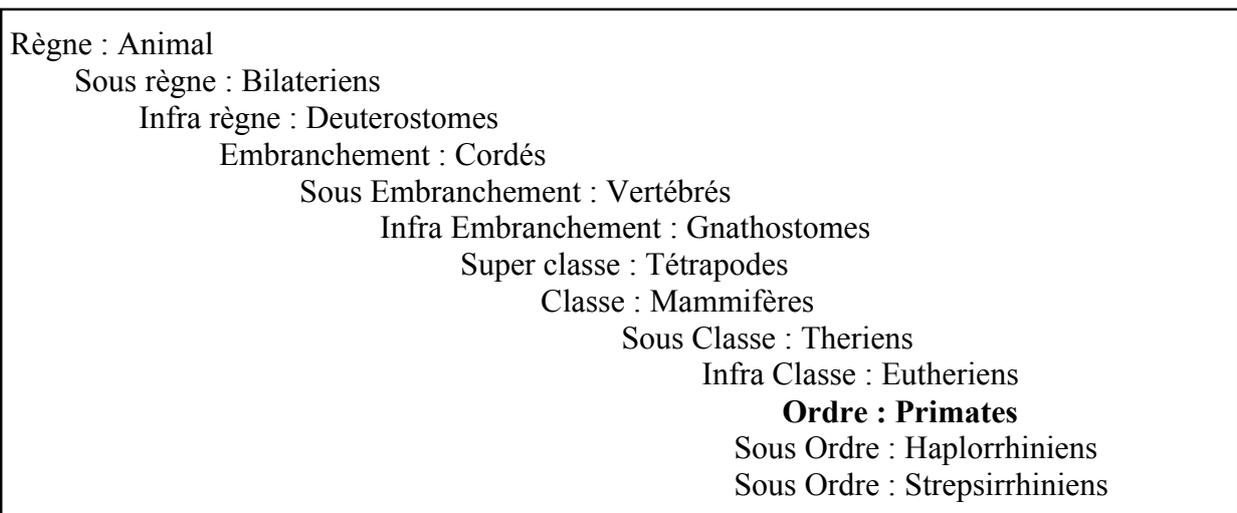


Figure 13 : Représentation taxonomique de l'ordre des primates. Classification selon ITIS (Integrated Taxonomic Information System) (2017).

L'ordre des primates contient de nombreux taxons, ayant entre eux des relations phylogénétiques plus ou moins proches. Actuellement, on y retrouve 690 espèces et sous espèces dont 488 espèces vivantes (Lambert, 2014). Il n'y a pas de liste officielle de tous les primates connus puisque leur nombre est en augmentation constante grâce à la découverte et la description de nouvelles espèces suite aux révisions taxonomiques et aux nouvelles analyses phylogéniques (Rylands et Mittermeier, 2014).

Les animaux appartenant à cet ordre ont des modes de vie divers. Ils sont majoritairement arboricoles et vivent en groupe avec une activité diurne, voire nocturne. Cependant, ils peuvent aussi être terrestres, et vivre seuls ou en couple. La plupart des primates vivent dans des régions tropicales ou subtropicales comme l'Afrique, l'Asie ou l'Amérique du sud. Leurs régimes alimentaires sont variés : on retrouve des espèces phyllophages, insectivores, frugivores, gommivores, ou encore omnivores (Coiner-Collier *et al.*, 2016). Leurs tailles et leur poids peuvent varier de 100g pour des ouistitis pygmées à 275kg pour des gorilles mâles.

Ces espèces ont été classées dans un premier temps en prenant en compte des caractères anatomo-morphologiques, génétiques, phénotypiques, et écologiques. Parmi ces caractères, on retrouve chez les primates la présence d'un doigt I qui est opposable au reste des doigts au niveau des pieds et des mains, ainsi que l'apparition d'ongles plats sur les doigts et les orteils (même si des griffes peuvent subsister chez quelques-uns). Chez certains s'est développé une vision trichromatique, et la plupart des primates présente un dimorphisme sexuel (Lecointre et Le Guyader, 2017).

Cette classification est toujours d'actualité mais a été enrichie de critères physiologiques, comportementaux, paléontologiques et moléculaires. L'étude de leurs tissus, de leurs complexes osseux et musculaires (comme l'hallux divergent et opposable), permet de différencier les espèces non seulement sur le plan anatomique mais aussi comportemental. C'est ainsi que des analyses de pertinence fonctionnelle de caractères ont permis de déterminer des arbres phylogénétiques prenant en compte des critères plus variés concernant l'évolution des familles issues des Primates (Herlyn, 2016). La figure ci-dessous est un arbre phylogénétique issu de ces compilations d'études. Il présente les différents groupes couronnés issus de l'ancêtre commun aux espèces de l'ordre des primates (**Figure 14**).

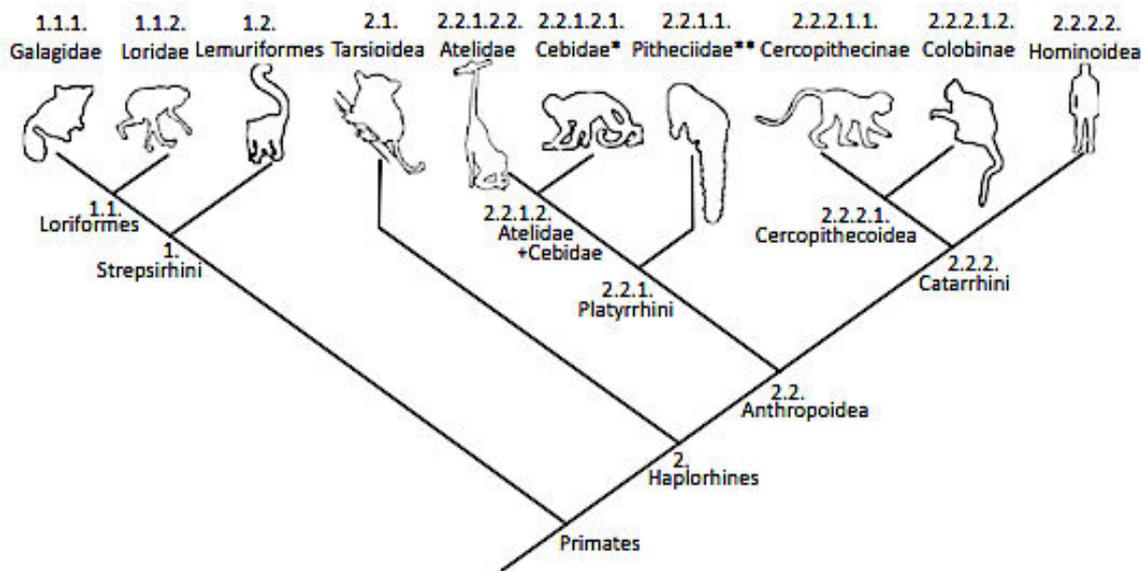


Figure 14 : Arbre phylogénétique des groupes couronnés appartenant à l’ordre des primates, d’après Herlyn (2016).

L’ordre des primates est lui-même divisé en deux sous ordres. D’un côté les Strepsirrhiniens, possédant un rhinarium (truffe humide) ainsi que des vibrisses (sortes de moustaches), et de l’autre les Haplorrhiniens, chez qui les vibrisses ont disparu et qui possèdent un nez dont la surface externe est sèche. Les Strepsirrhiniens possèdent aussi des ongles sur leurs doigts, excepté le deuxième qui comporte une griffe. Leur durée de gestation ainsi que leur espérance de vie sont courtes (Chaline et Marchand, 2010). D’autres critères comme la génétique permettent de différencier les deux groupes et de développer des phylogénies moléculaires plus précises (Lecointre et Le Guyader, 2017).

Chez les Strepsirrhiniens, on retrouve ensuite 2 principaux nœuds, constituant 6 familles (**Tableau 9**). Des exemples d’espèces appartenant à ce groupe sont présentés dans la **Figure 15**.

Tableau 9 : Les 6 familles composant le groupe des Strepsirrhiniens, d’après Chaline et Marchand (2010) et Lecointre et Le Guyader (2017).

Nœud	Famille	Exemples
Lemuriformes	Daubentoniidae	Aye-aye
	Indridae	Indri, Propithèque
	Lemuridae	Lemurien, Vari
	Cheirogaleidae	Allocèbe, Microcèbe
Lorisiformes	Galagidae	Galago
	Loridae	Loris



Figure 15 : À gauche : Vari noir et blanc (*Varecia variegata*) ; à droite : Lemur catta (*Lemur catta*). Ces deux espèces appartiennent à la famille des Lemuridae chez les Strepsirrhiniens (photos personnelles).

Chez les Haplorrhiniens, on retrouvera les 8 familles décrites dans le **Tableau 10**.

Tableau 10 : Les 8 familles composant le groupe des Haplorrhiniens d'après Chaline et Marchand (2010) et Lecomte et Le Guyader (2017).

Famille	Exemples
Atelidae	Atèle, Singe laineux
Aotidae	Douroucouli
Callithricidae	Ouistiti, Tamarin
Cebidae	Capucin, Sapajou
Cercopithecidae	Cercopithèque, Colobe
Hominoidea	Bonobo, Chimpanzé
Pitheciidae	Ouakari, Saki
Tarsioidea	Tarsier

La phylogénie de la super famille des *Hominoidea*, aussi appelée celle des « Grands Singes », à laquelle appartient l'Homme (*Homo sapiens*) est détaillée dans l'arbre phylogénétique présenté sur la **Figure 16**. On y retrouve notamment 6 genres, dont des exemples sont présentés dans le **Tableau 11** et la **Figure 17**.

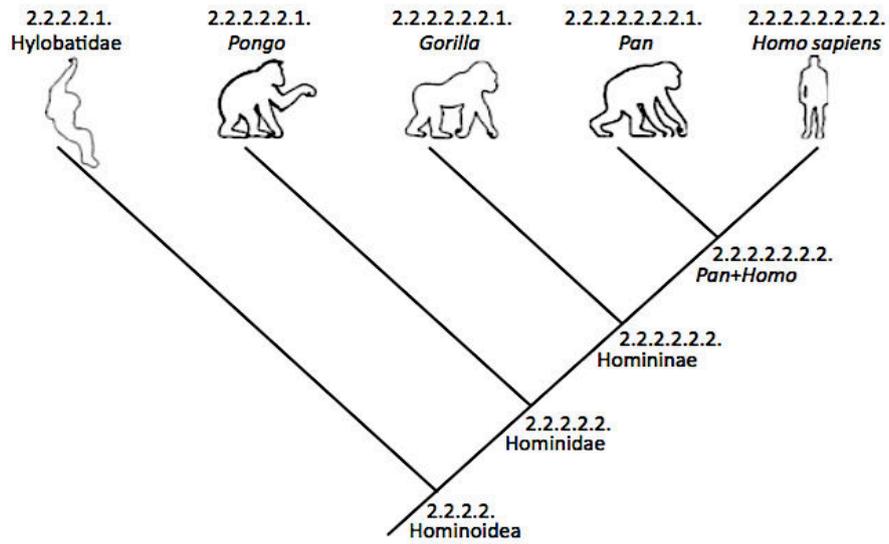


Figure 16 : Arbre phylogénétique de la super famille des Hominoidea, d'après Herlyn (2016).

Tableau 11 : Les 6 genres composant la super famille des Hominoidea, d'après Chaline et Marchand (2010) et Lecointre et Le Guyader (2017).

Famille	Genre	Exemples
Hominidae	<i>Homo</i>	Homme
	<i>Gorilla</i>	Gorille
	<i>Pan</i>	Bonobo, Chimpanzé
	<i>Pongo</i>	Orang-outan
Hylobatidae	<i>Hylobates</i>	Gibbons
	<i>Symphalangus</i>	Siamang



Figure 17 : À gauche : Gibbon à mains blanches (*Hylobates lar*) ; à droite : Chimpanzé (*Pan troglodytes*), deux espèces de la superfamille des Hominoidea appartenant aux Haplorrhiniens (photos personnelles).

2.1.2 Définition du terme « Singe »

Le terme « singe » est un terme utilisé pour désigner certains mammifères de l'ordre des primates, mais tous les primates ne sont pas considérés comme des singes. Les singes forment en fait un infra groupe paraphylétique appartenant aux Haplorrhiniens, aussi appelé « l'infra ordre des Anthropeidea » (ou des « Simiiformes ») (**Figure 18**).

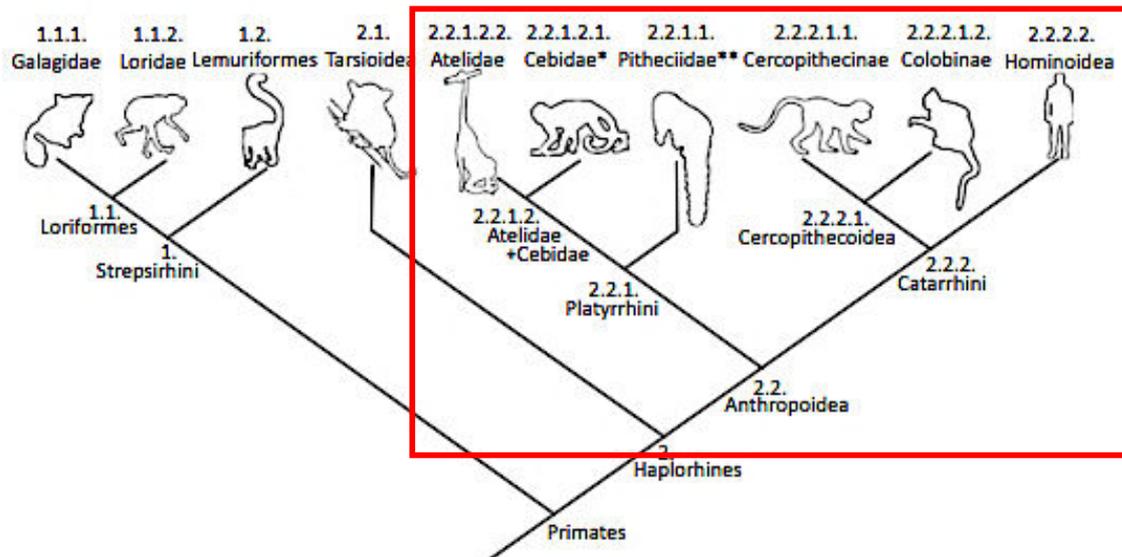


Figure 18 : L'infra ordre des Anthropoidea (ou des Simiiformes), d'après Chaline et Marchand (2010) et Lecointre et Guyader (2017).

Cet infra ordre contient donc la grande majorité des singes Haplorrhiniens, à l'exception de la famille des Tarsioidae (comme les tarsiers). Les primates Strepsirrhiniens (les lémuriens, loris ou galagos) ne sont donc pas considérés comme des singes, bien que parfois englobés à tort sous ce terme lors de son usage dans le sens courant. Ces familles ne seront donc pas abordées dans ce travail. L'Homme est inclus dans ce groupe mais ne sera pas étudié dans ce travail puisqu'il le sujet traité ici concerne la pharmacie vétérinaire.

L'infra ordre des Anthropoidea comprend ensuite : les Platyrrhiniens (ou singes de l'Ancien monde), provenant de l'Afrique et d'Asie, et les Catarrhiniens (ou singes du Nouveau monde), provenant d'Amérique centrale ou du sud. Ces deux familles se différencient par la forme des narines : elles sont tournées latéralement et séparées par une large cloison nasale chez les Platyrrhiniens, mais ouvertes vers le bas chez les Catarrhiniens, qui sont considérés comme des singes plus évolués (**Figure 19**). Chez les Platyrrhiniens, on retrouve aussi la présence d'une

queue préhensible, d'une fourrure épaisse, des mains et pieds possédant des ongles et qui ne sont pas atrophiés (Chaline et Marchand, 2010 ; Lecointre et Le Guyader, 2017).

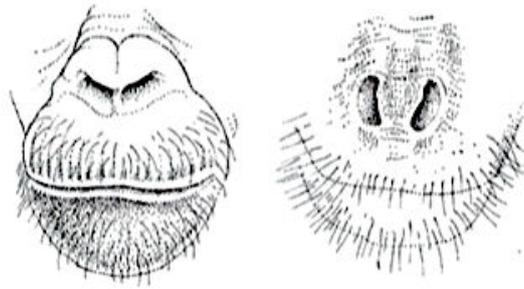


Figure 19 : Narines de singe Catarrhinien (a) et narines de singe Platyrrhinien (b), d'après Lecointre et Le Guyader (2017).

Le groupe des prosimiens contient quant à lui les singes non simiiformes, c'est à dire les Strepsirrhiniens et les Tarsiers, constituant un groupe de primates plus « primitif ». Ce groupe est donc peu utilisé actuellement car il est aussi paraphylétique.

Les *Hominoidea* sont quant à eux appelés « grands singes », et se différencient des autres singes par la présence d'un coccyx articulé au sacrum et de bras plus longs que les jambes (à l'exception de l'Homme) (Lecointre et Le Guyader, 2006).

La **Figure 20** récapitule les différents groupes d'animaux appartenant à l'ordre des primates, et quelques exemples sont cités pour chacun des groupes nommés.

2.1.3 Les grandes familles de primates non humains du parc

Le **Tableau 12** présente les espèces de singes présentes au ZooParc de Beauval. Seules les espèces de singes ayant reçu un traitement par ivermectine entre 2014 et 2017 et/ou dont les selles ont été analysée entre août 2016 et aout 2017 sont reportées dans ce tableau. En tout, ce sont 222 singes de 5 familles différentes et 26 espèces qui ont reçu un traitement et/ou été analysés parasitologiquement durant cette période.

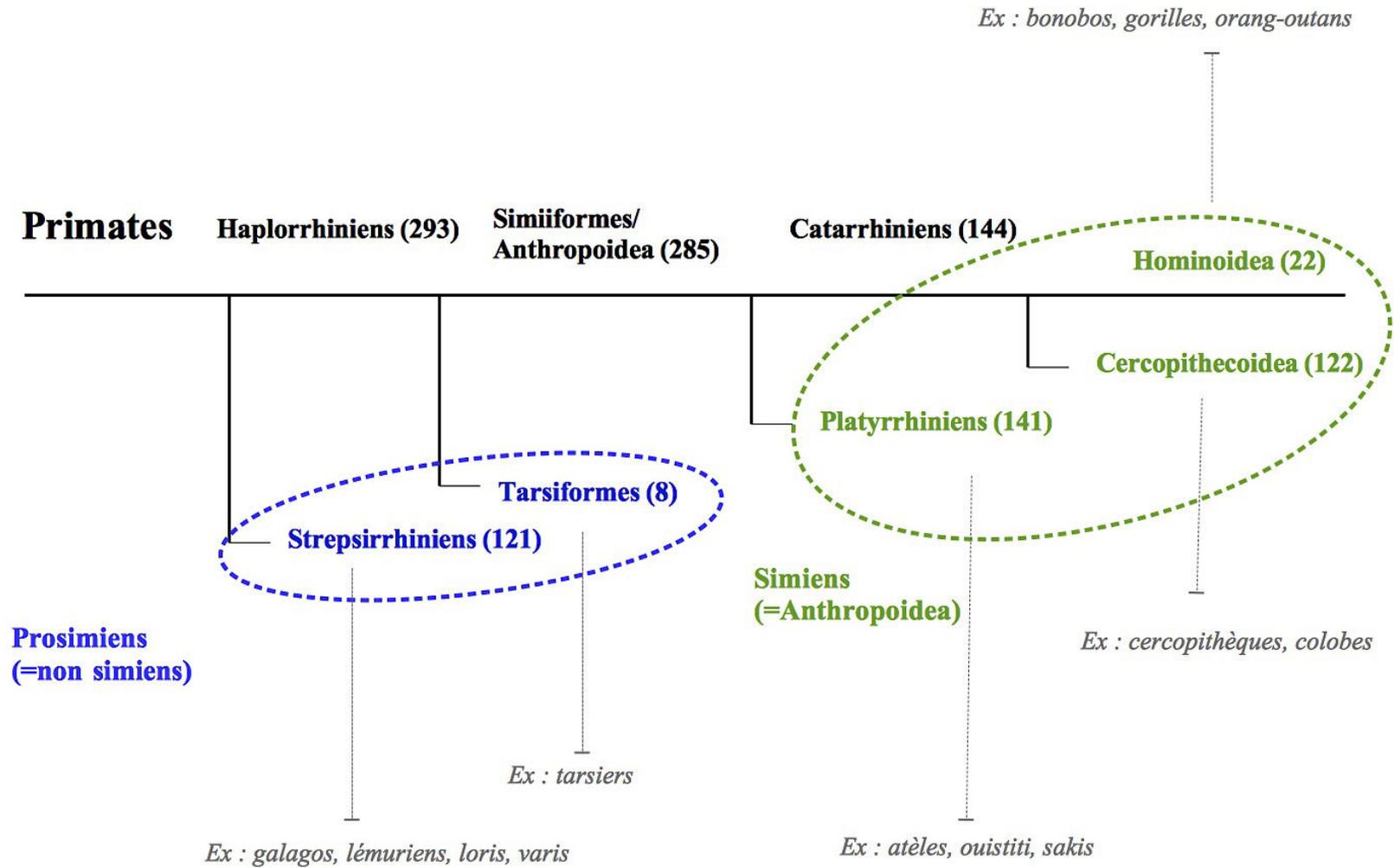


Figure 20 : Les groupes paraphylétiques des prosimiens (primates plus « primitifs ») et des Anthropoidea (ou Simiiformes, singes au sens courant du terme), selon Chaline et Marchand (2010), Herlyn (2016) et Lecointre et Le Guyader (2017). Le numéro indiqué en parenthèses est le nombre d'espèces appartenant au groupe sus nommé.

Tableau 12 : Taxonomie des espèces de singes du ZooParc de Beauval ayant reçu un traitement par ivermectine entre 2014 et 2017 et/ou dont les selles ont été analysées entre août 2016 et août 2017, d’après ITIS (Integrated Taxonomic Information System) (2017).

Famille	Sous Famille	Genre	Espèce	Sous espèce	Nom vernaculaire
Atelidae	Atelinae	<i>Ateles</i>	<i>fusciceps</i>	<i>rufiventris</i>	Atèle noir de Colombie (Black headed spider monkey)
Cebidae	Callitrichinae	<i>Callimico</i>	<i>goeldii</i>		Tamarin de Goeldi (Goeldi’s monkey)
		<i>Callithrix</i>	<i>jacchus</i>		Ouistiti commun (Common marmoset)
		<i>Cebuella</i>	<i>pygmaea</i>	<i>pygmaea</i>	Ouistiti pygmée (Pygmy marmoset)
		<i>Leontopithecus</i>	<i>chrysomelas</i>		Tamarin lion à tête dorée (Golden headed lion tamarin)
			<i>rosalia</i>		Tamarin lion doré (Golden lion tamarin)
		<i>Mico</i>	<i>argentatus</i>		Ouistiti argenté (Silvery marmoset)
		<i>Saguinus</i>	<i>bicolor</i>		Tamarin bicolor (Pied tamarin)
			<i>imperator</i>	<i>subgriseus</i>	Tamarin empereur (Bearded emperor tamarin)
			<i>midas</i>		Tamarin aux mains rousses (Red handed tamarin)
			<i>oedipus</i>		Tamarin à crête blanche (Cotton top tamarin)
	Cebinae	<i>Sapajus</i>	<i>xanthosternos</i>		Capucin à poitrine jaune (Buff headed capuchin)

Cercopithecidae	Cercopithecinae	<i>Cercopithecus</i>	<i>cephus</i>		Cercopithèque moustac (Moustached monkey)
			<i>diana</i>		Cercopithèque diane (Diana monkey)
			<i>lowei</i>		Cercopithèque de Loweï (Loweï's monkey)
			<i>neglectus</i>		Singe de Brazza (De Brazza's monkey)
		<i>Erythrocebus</i>	<i>patas</i>		Patas (Patas monkey)
		<i>Macaca</i>	<i>silenus</i>		Macaque à queue de lion (Lion tailed macaque)
			<i>sylvanus</i>		Macaque de Barbarie/Magot (Barbary ape)
	Colobinae	<i>Colobus</i>	<i>guereza</i>	<i>kikuyuensis</i>	Colobe guéréza (Eastern/Kikuyu black and white colobus)
		<i>Semnopithecus</i>	<i>entellus</i>		Entelle/Langur gris (Northern plains grey langur)
		<i>Trachypithecus</i>	<i>auratus</i>	<i>auratus</i>	Langur de Java (Javan silvered leaf monkey)
Hominidae		<i>Gorilla</i>	<i>gorilla</i>	<i>gorilla</i>	Gorille des plaines de l'Ouest (Western lowland gorilla)
		<i>Pan</i>	<i>troglodytes</i>		Chimpanzé commun (Chimpanzee)
		<i>Pongo</i>	<i>pygmaeus</i>	<i>pygmaeus</i>	Orang-outan de Bornéo (Northwest bornean orangutan)
Pitheciidae	Pitheciinae	<i>Pithecia</i>	<i>pithecia</i>	<i>pithecia</i>	Saki à face blanche (White faced saki)

2.2 Les parasites des singes traités par ivermectine

2.2.1 Ectoparasites pouvant infester les singes

Un parasite est un organisme vivant au dépend de son hôte pendant au moins une partie de son existence. La relation n'apporte de bénéfice qu'au parasite, l'hôte servant la plupart du temps à le nourrir ou l'héberger, et les deux organismes vont cohabiter durablement. Les ectoparasites sont des parasites des téguments de leur hôte (peau, phanères), et sont en général peu pathogènes (Marchand, 2014).

Au niveau phylogénique, les ectoparasites pouvant infester les singes occupent différents embranchements (**Figure 21**). On y retrouve une majorité d'arthropodes, contenant notamment les chélicérates (en particulier acariens et araignées) ainsi que les hexapodes, qui renferment les insectes. La plupart des arthropodes sont inoffensifs pour l'Homme, cependant certains peuvent être vecteurs de maladies ou directement responsables d'infections (Hart et Shears, 1998). Une liste non exhaustive des ectoparasites présents en Europe pouvant toucher fréquemment les singes est présentée dans le **Tableau 13** ci-dessous. Ces organismes peuvent aussi être responsables d'affections causées par l'inoculation de leur venin ainsi que par le traumatisme ou les réactions d'hypersensibilité qu'ils peuvent induire.

Règne : Animal
Sous règne : Bilateriens
Infra règne : Protostomien
Super Embranchement : Ecdysozoaires
Embranchement : Arthropodes
Sous Embranchement : Chélicérates
Sous Embranchement : Hexapodes
Classe : Insectes
Sous Embranchement : Myriapodes

Figure 21 : Représentation taxonomique des ectoparasites arthropodes présents en Europe pouvant infester les singes, d'après ITIS (Integrated Taxonomic Information System) (2017).

Tableau 13 : Les ectoparasites arthropodes responsables d'affections par traumatisme, inoculation de venin ou réaction d'hypersensibilité ou vecteurs d'infections, vivant en Europe et pouvant infecter les singes. D'après Hart et Shears (1998), Johnson-Delaney (2009), Klompen *et al.* (2015) et Taylor *et al.* (2015).

Taxonomie		Exemple de familles ou d'espèces
Chélicérates	Acariens	Atopomelidae, Psoroptidae, Psorergatidae, Sarcoptidae (<i>Sarcoptes scabiei</i>)
	Araignées	
	Scorpions	
	Tiques	<i>Ixodes</i>
Insectes	Hyménoptères	Abeilles, guêpes, frelons...
	Mouches	Diptères : hippoboscidae
	Moustiques	<i>Aedes, Anopheles, Culex...</i>
	Poux broyeur (Ordre Mallophaga)	<i>Trichophilopterus babakotophilus</i>
	Poux suceurs (Ordre Phthiraptera)	<i>Pediculus humanus</i> (Pediculidae) <i>Phthirus pubis</i> (pthiridae)
	Puces	Morsures par des espèces opportunistes parasites d'autres animaux : - <i>Ctenocephalides felis et Ctenocephalides canis</i> (puce du chat, puce du chien) - <i>Pulex irritans</i> (puce humaine, rare) - <i>Xenopsylla cheopis</i> (puce du rat)
	Punaises	
Taons		
Myriapodes	Chilipodes	Scolopendre, mille pattes
	Diplopodes	Iules

La fréquence et la nature des ectoparasitoses va dépendre de nombreux facteurs, comme l'espèce simiesque touchée, les conditions climatiques, l'habitat de l'animal, ou ses relations avec d'autres organismes vivants (en captivité, on pense notamment à ses relations avec les autres animaux ou avec les visiteurs). Chez le singe, le fait de dormir dans des arbres va par exemple augmenter le risque d'infection par les ectoparasites, surtout pendant la saison chaude et pluvieuse (Hokan *et al.*, 2017). Certains arthropodes (comme les myriapodes) peuvent aussi leur servir de protection : il peut arriver que les singes les écrasent et recueillent les sécrétions émises afin de les utiliser comme répulsifs contre les autres ectoparasites (Grundmann, 2002). La description de ces derniers n'ira pas plus loin puisqu'au parc de Beauval, les ectoparasites ne sont quasiment jamais concernés par une prise en charge pharmacologique.

2.2.2 Mésoparasites : les nématodes

2.2.2.1 Ecosystèmes et taxonomie

Les mésoparasites vivent au contact des muqueuses, notamment la muqueuse intestinale (mais ils peuvent aussi toucher la muqueuse gingivale ou génitale), dans des cavités reliées au milieu extérieur. Les endoparasites vont quant à eux vivre dans les tissus ou l'appareil circulatoire de leurs hôtes. Un mésoparasite peut présenter des phases de développement endoparasitiques (par exemple une migration avec maturation au travers des tissus de son hôte) (Marchand, 2014).

Les nématodes sont des vers ronds non segmentés. Ils représentent un des groupes d'organismes vivants parmi les plus nombreux existant actuellement, avec 23000 espèces décrites, 1 million d'espèces découvertes dont 100 000 qui seraient parasites d'animaux (Blaxter, 2011 ; Marchand, 2014). Ils peuvent être trouvés dans le sol, les sédiments, l'eau et son environnement, mais aussi dans les plantes ou animaux (Bhadury *et al.*, 2006). Ils jouent un rôle important au niveau des sols, notamment dans leur aération et en y permettant la circulation des matières organiques (Ferris, 2010). Chez les vertébrés, ils peuvent être parasites de nombreux organes, les adultes se trouvant souvent au niveau du système digestif ou des muscles. Les relations entre hôtes et parasites ainsi que leurs cycles de développement sont nombreux, divers, et varient en fonction des espèces concernées (Lecointre et Le Guyader, 2017).

La représentation taxonomique menant à l'embranchement des nématodes est détaillée sur la **Figure 22**. Cet embranchement se divise ensuite en 3 classes : Chromadoria, Dorylaimea et Enoplia.

Règne : Animal
Sous règne : Bilatériens
Infra règne : Protostomien
Super Embranchement : Ecdysozoaires
Embranchement : Nématodes
Classe : Chromadoria
Classe : Dorylaimea
Classe : Enoplia

Figure 22 : Représentation taxonomique des 3 classes de nématodes, d'après ITIS (Integrated Taxonomic Information System) (2017).

Antérieurement, les nématodes étaient divisés en 2 classes, selon des critères morphologiques : les Adenophorea, qui étaient retrouvés surtout chez les animaux marins, et les Secernentea, parasites d'animaux terrestres (Euzéby, 2008). Le groupe des Secernentea est né des Adenophora, et a longtemps été utilisé en classification puisqu'il contient la majorité des nématodes parasites des plantes et animaux.

Les analyses phylogéniques récentes ont mis en évidence la présence de 3 branches phylogéniques principales chez les nématodes, qui sont les sous-classes Dorylaimia, Enoplia et Chromadoria (Blaxter, 2011). Parmi ces 3 nœuds phylogéniques, 5 sous classes ont été décrites. Les sous classes I et II (Dorylaimida et Enoplia) appartiennent à l'ancienne classe des Adenophorea et les III, IV et V (Spirurina, Tylenchina, Rhabditina) aux anciens Secernentea. La taxonomie des nématodes obtenue à partir de cette étude phylogénique récente est détaillée dans la **Figure 23**. Cependant, d'autres classifications peuvent être encore actuellement utilisées malgré la présence de nombreux groupes paraphylétiques et d'incertitudes phylogéniques.

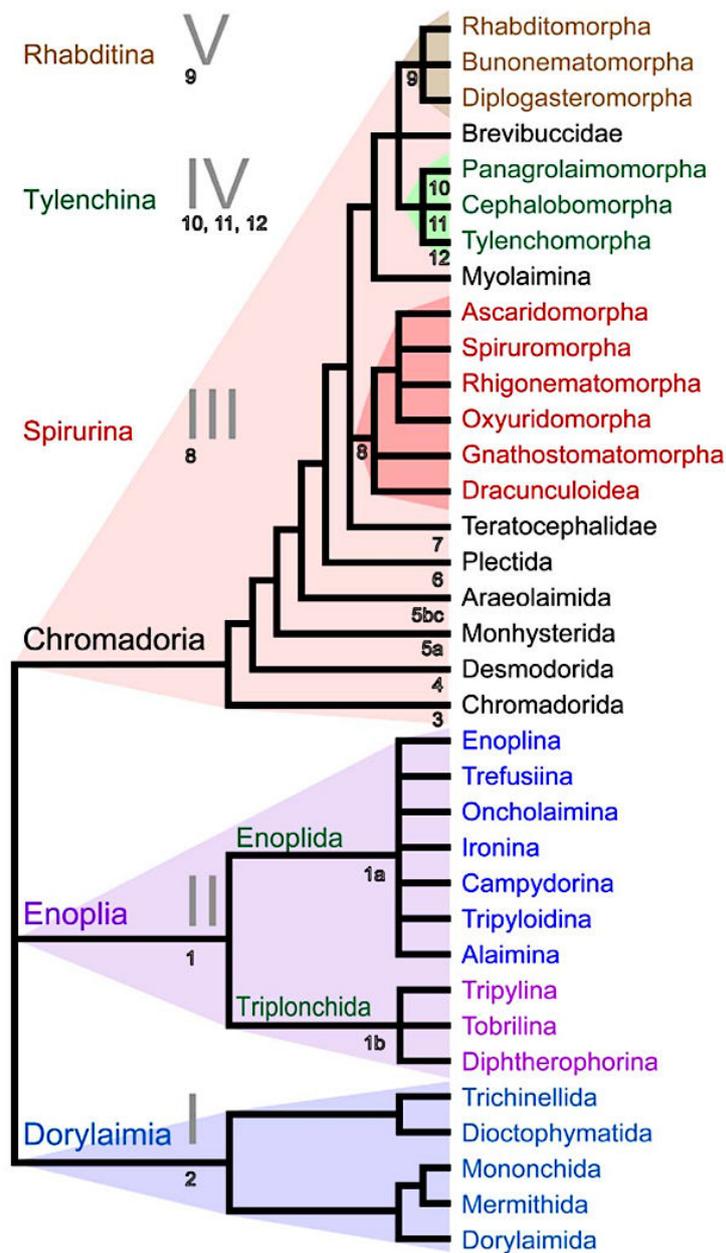


Figure 23 : Les relations taxonomiques entre les nématodes, d'après une analyse phylogénique utilisant le gène de l'ARN de la petite sous unité ribosomale, d'après Blaxter (2011) . Les classes numériques ont été déterminées par Helder et al (Holterman *et al.*, 2006 ; Megen *et al.*, 2009).

Les classifications phylogéniques de certains nématodes parasites qui ont été identifiés dans les selles des singes du ZooParc sont détaillées dans les **Tableau 14** et **Tableau 15**.

Tableau 14 : Les classes et genres des nématodes fréquemment identifiés dans les selles des singes captifs, d’après WoRMS (World Register of Marine Species), Euzéby (2008), et ITIS (Integrated Taxonomic Information System) (2017).

Nœud phylogénique	Classe	Genre
Chromadoria	Rhabditina	<i>Ankylostoma</i> <i>Oesophagostomum</i> <i>Strongyloides</i> <i>Trichostrongylus</i>
	Spirurina	<i>Ascaris</i> <i>Enterobius</i>
Dorylaimia	Dorylaimia	<i>Capillaria</i> <i>Trichuris</i>

Tableau 15 : Phylogénies détaillées des 3 nématodes les plus fréquemment retrouvés dans les selles des singes captifs de France et du ZooParc, d’après WoRMS (World Register of Marine Species), Euzéby, (2008) et ITIS (Integrated Taxonomic Information System) (2017).

Nœud phylogénique	Super famille	Famille	Sous famille	Genre
Dorylaimia	Trichinelloidea	Trichuridae	Capillariinae	<i>Capillaria</i>
Rhabditina	Strongyloidea	Strongyloidea		<i>Strongyloides</i>
Dorylaimia	Trichinelloidea	Trichinellidae	Trichurinae	<i>Trichuris</i>

2.2.2.2 Morphologie des nématodes, d’après Euzéby (2008) ; Marchand (2014) ; et Lecointre et Le Guyader (2017)

Les nématodes sont des vers ronds non segmentés dont le corps est allongé et cylindrique. Le nom de nématode vient du grec *nêma* qui signifie « fil », puisque leur corps est effilé aux deux extrémités. Ils sont non segmentés, fins et présentent une symétrie bilatérale. Les nématodes sont transparents, d’une taille comprise entre quelques millimètres et plusieurs mètres selon leurs fonctions (les longs nématodes sont plutôt parasites, les petits vivent plutôt sous une forme libre).

Ils sont recouverts par une cuticule épaisse et lisse, faite de collagène et faiblement élastique. Cette cuticule est percée de pores et quasiment imperméable, cependant elle laissera passer l’eau et les petites molécules.

Ils ne possèdent aucun muscle transversal : tous leurs muscles sont longitudinaux, ce qui leur donne une locomotion à la forme de forme S. Leur tube digestif est complet et droit, avec une

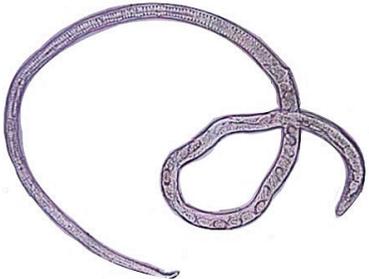
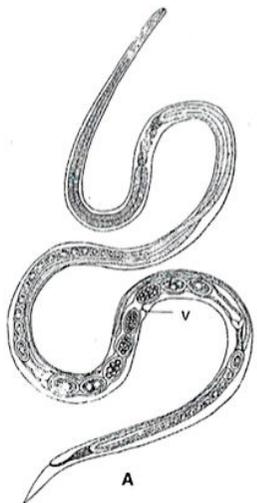
bouche terminale lisse ou entourée de lèvres (et parfois des dents), ainsi qu'un anus sub-terminal s'ouvrant à l'extrémité postérieure du ver. Ils possèdent un œsophage à la structure variable et un intestin à coupe circulaire ou triangulaire. Leur système nerveux s'organise en deux pôles : un pôle situé autour de l'œsophage et un autour du rectum. Ils ne possèdent ni système respiratoire, ni circulatoire. Certaines espèces sont anaérobies et nécessitent peu d'oxygène, les autres récupèrent l'oxygène de l'air au travers de leur paroi.

2.2.2.3 Morphologie de *Capillaria*, *Strongyloides* et *Trichuris*

Dans le tableau suivant sont développées les caractéristiques des 3 nématodes les plus souvent retrouvées dans les selles des singes du ZooParc de Beauval (Hart et Shears, 1998 ; Euzéby, 2008 ; Marchand, 2014) (**Tableau 16**).

Tableau 16 : Caractéristiques morphologiques des 3 nématodes les plus souvent retrouvés dans les selles des singes du ZooParc, d’après Hart et Shears (1998), Euzéby (2008) et Marchand (2014).

	<i>Capillaria</i>	<i>Strongyloides</i>	<i>Trichuris</i>
Famille ou sous famille	Capillariinae (sous fam)	Strongyloididae (fam)	Trichurinae (sous fam) Trichuridae (fam)
Genre	<i>Capillaria</i>	<i>Strongyloides</i>	<i>Trichuris</i> , genre unique des trichurinés
Etymologie	Latin capillus pour « cheveu »	Grec <i>stroggulos</i> « cylindrique » et <i>eidos</i> « semblable à »	Grec <i>thrix</i> , <i>trichos</i> « cheveu » et <i>oura</i> « queue »
Dimensions de l'adulte	Corps long et capillaire Longueur 10-50mm Diamètre 50-100µm	Très petites dimensions Longueur <5mm Diamètre 50µm	Longueur entre 3-7 cm Diamètre de la partie antérieure capillaire très mince : 80-140µm Diamètre de la postérieure plus large : 500µm-1,5mm
Morphologie adulte	Les vers sont capilliformes sur toute leur longueur (contrairement aux Trichures) (Figure 24) Partie antérieure mince et courte, postérieure plus longue et large, moins marquée que pour <i>Trichuris</i> : rapport de 1 à 1,25 entre les diamètres Extrémité caudale des mâles incurvée	Stoma (« bouche ») réduit Forme libre mâle ou femelle possédant un œsophage précédé d’un renflement « rhabditoïde » (Figure 25) Forme parasite uniquement femelle parthénogénétique possédant une forme allongée et un œsophage filiforme « strongyloïde ».	Partie antérieure amincie souvent capillaire, postérieure élargie Différence de diamètre très marquée entre les parties antérieure et postérieure du corps : rapport de 1,5 à 2 Extrémité distale du mâle enroulée en hélice, femelles à queue incurvée (Figure 26)

	 <p>Figure 24 : Morphologie de la femelle adulte de <i>Capillaria</i>, d'après Medical Lab (2014).</p>	 <p>Figure 25 : Morphologie de la femelle <i>Strongyloides</i>, d'après Euzéby (2008).</p>	 <p>Figure 26 : Morphologie de la femelle <i>Trichuris</i> adulte, d'après Guillaume et Le Bras (2007).</p>
<p>Morphologie œuf ou larve</p>	<p>Œufs en forme de citron Taille de 50-79µm x22-28µm selon les espèces Paroi épaisse et pôles comportant des bouchons aplatis (Figure 27) Proche de celui de <i>Trichuris</i> mais les bouchons polaires sont moins saillants et les bords moins convexes</p>	<p>Larve strongyloïde L3, filariforme, nue, à long œsophage (environ ½ du corps) Queue trifurquée et ailes latérales dédoublée et peu saillantes (Figure 28)</p>	<p>Œuf en forme de citron Taille de 55-75µm x28-40µm Couleur jaune brun aux bords bombés Fermé aux pôles par un bouchon saillant à coque épaisse, non segmenté au moment de la ponte (Figure 29)</p>

	 <p>Figure 27 : Morphologie de l'œuf de <i>Capillaria</i>, d'après Zhang <i>et al.</i> (2015).</p>	 <p>Figure 28 : Morphologie de la larve infectante de <i>Strongyloides</i>, d'après Euzéby (2008).</p>	 <p>Figure 29 : Morphologie de l'œuf de <i>Trichuris</i>, d'après ANOFEL (1998).</p>
Espèces identifiées			
	<i>Capillaria sensu stricto</i>, sous genre	<i>Strongyloides fulleborni</i>	<i>Trichuris trichiura</i>
Caractéristiques de l'espèce identifiée	Parasite intestinal de nombreux vertébrés	<u><i>Strongyloides fulleborni</i></u> Parasite de singe Fréquent chez l'Homme en Afrique centrale ou de l'Est Ressemble à <i>Strongyloides stercoralis</i>	Parasite de l'Homme à morphologie semblable à celle de <i>Trichuris suis</i> Retrouvé très fréquemment surtout en région tropicale ou subtropicale Hôtes : Homme, singe, mouton, porc

2.2.2.4 Transmission et cycle de *Capillaria*, *Strongyloides* et *Trichuris*, d'après Hart et Shears (1998), Euzéby (2008) et Marchand (2014)

Les nématodes sont complexes, et chacun possède son propre cycle de développement. Cependant, les premières étapes sont assez semblables et aboutissent à la formation d'une larve de stade L1 dans un œuf. Au niveau reproductif, le mâle est en général plus petit que la femelle (dimorphisme sexuel), avec certaines espèces parthénogénétiques. La fécondation crée des œufs extrêmement résistants dans le milieu extérieur. La plupart des nématodes possèdent un stade où ils sont sous forme libres, pendant lequel ils vont pouvoir maturer hors de leurs hôtes.

Chez *Capillaria*, les œufs évacués donnent une larve L1 constituant le stade infestant pour le prochain hôte du cycle, c'est-à-dire l'hôte définitif (HD) si le cycle est monoxène (ou direct), ou l'hôte intermédiaire (HI) si le cycle est dixène. Une fois l'hôte définitif contaminé, *Capillaria* va s'insérer dans la muqueuse des organes infestés.

Chez *Strongyloides*, le cycle évolutif est diphasique.

La première phase est exogène avec deux cycles. Lors du cycle direct les adultes vivent dans le sol à l'état libre et il y a ponte d'œufs qui, si les conditions sont défavorables, se muent en L3 infestantes. Lors du cycle indirect, les larves L1 évoluent en individus sexués vivant librement dans le sol. Si les conditions deviennent défavorables, ils pondent à nouveau des œufs qui peuvent ensuite muer en L3 infestantes. La larve infestante L3 produit une enzyme collagénolytique permettant la pénétration percutanée chez l'hôte. Après une migration longue au travers d'organes, elle se localise dans la sous-muqueuse de l'intestin grêle des vertébrés.

La deuxième phase est endogène. Les vers adultes femelles situées dans l'intestin sont parthénogénétiques (se reproduisent sans fécondation) et pondent des œufs.

Si les conditions extrinsèques (comme le milieu nutritionnel ou l'immunité de l'hôte) sont favorables, la génération produira des œufs mâles et femelles (hétérogonie), sinon elle produira seulement des œufs générateurs de femelles et de larves infestantes (homogonie). Un cycle d'auto-infestation existe, avec une éclosion des œufs *in situ* dans l'intestin suivie d'une nouvelle migration au travers de l'hôte.

Trichuris est un parasite hématophage des mammifères, et son cycle est monoxène. Les œufs sont évacués dans les selles de l'hôte définitif, puis une larve infestante s'y développe. Après

quelques semaines à quelques mois dans le milieu extérieur (notamment s'il est humide), ces œufs sont ingérés par un mammifère chez qui ils éclosent au niveau du caecum. Les larves deviennent adultes en quelques semaines, s'accouplent puis émettent à leur tour des œufs.

2.2.2.5 D'où proviennent ces 3 nématodes ?

Le genre *Trichuris*, et en particulier *T. trichiura*, est un nématode pathogène affectant de nombreux hôtes dont les humains et primates (Ghai *et al.*, 2014). Les *Trichuris sp* retrouvés chez ces deux hôtes présentent deux génotypes différents, correspondant à deux sous espèces pouvant contaminer indifféremment l'Homme ou le primate (Ravasi *et al.*, 2012). Ces deux génotypes prendraient leur origine en Afrique, puis auraient ensuite été transmis aux humains en Asie et en Amérique du sud. Suite à cela, une divergence génétique aurait permis un déplacement de l'hôte habituel vers les porcs, notamment en Asie (avec l'apparition de l'espèce *Trichuris suis*). Par la suite, les *Trichuris* ont été dispersés grâce au transport des porcs, notamment lors d'échanges commerciaux avec l'Europe (Hawash *et al.*, 2016).

Le genre *Strongyloides* comprend plus de 50 nématodes parasites infectant divers hôtes. Chez l'Humain, on retrouve surtout *S. stercoralis* et *S. fuelleborni*, avec *S. stercoralis* pouvant aussi infecter les chiens. Une analyse phylogénique montre que *S. stercoralis* aurait été initialement un parasite des canidés puisque le type B de ce parasite n'a été retrouvé que chez eux. Ensuite, une dérivation génétique leur aurait permis d'infecter les humains et primates, notamment grâce à la domestication des loups puis des chiens (Nagayasu *et al.*, 2017).

Le genre *Capillaria* comprend 300 espèces et peut toucher de nombreuses espèces de mammifères, dont l'Homme. *C. hepatica* a pour réservoir naturel les rongeurs urbains, chez qui les œufs sont localisés dans le foie puis éliminés dans les selles. Ils peuvent par la suite être ingérés soit lors la consommation de viscères d'animaux, soit à partir d'un environnement contaminé (eaux ou aliments) quand l'élimination des excréments manque ou est inadaptée (Camargo *et al.*, 2010). Dans les captivités, il est important de lutter contre ces rongeurs pouvant être vecteurs d'infections parasitaires. Par exemple, des rongeurs ont été capturés dans les enclos des singes au zoo de la Palmyre, et leur autopsie a révélé la présence du nématode *Parastrongylus dujardini*, dont l'infection met en danger leur système cardiovasculaire et respiratoire. Sa transmission est possible grâce au passage des rongeurs dans les cages d'animaux, au contact avec d'autres hôtes du parasites ou via des aliments contaminés (Carrere, 2016).

3 L'utilisation de l'ivermectine chez les singes captifs du ZooParc de Beauval

3.1 Prévalence des parasitoses chez les singes captifs

3.1.1 Dans les captivités, parcs zoologiques, ou colonies libres d'animaux européens et internationaux

Dans de nombreux zoos, parcs et captivités, des études ont été réalisées afin de déterminer quelles infections parasitaires étaient présentes chez les primates, et à quelle fréquence. En règle générale, les primates sont peu porteurs de trématodes, et les cestodes provoquent des signes cliniques peu importants, entraînant donc moins de recherches et de diagnostics positifs. À l'inverse, les protozoaires (tels que les amibes et les *Giardia*) ainsi que les nématodes sont plus souvent recherchés puisqu'ils provoquent des signes cliniques ayant des retentissements importants comme les diarrhées (Johnson-Delaney, 2009). Le nématode pour lequel la prévalence est la plus élevée chez les primates est *Strongyloides*. Les identifications retrouvent surtout l'espèce *S. fuelleborni*. L'identification de *S. stercoralis* est un peu plus rare, mais sa présence est potentiellement mortelle chez certaines espèces comme l'Orang Outan. On retrouve aussi, selon l'espèce simienne et sa sensibilité parasitaire, les nématodes *Trichuris trichiura* et *Capillaria*, mais aussi *Ascaris*, *Enterobius*, *Gongylonema*, *Oesopagostomum*, *Oxyuris*, *Physaloptera* et *Strongylus* (Chowdhury et Aguirre, 2001 ; Johnson-Delaney, 2009 ; Garapin, 2014),

Le **Tableau 17** présente les études européennes puis hors Europe déterminant quels sont les parasites les plus fréquemment rencontrés chez les singes captifs ou arboricoles. Ce tableau répertorie dans un premier temps les deux parasites les plus fréquemment retrouvés, plus les deux nématodes intestinaux les plus fréquemment retrouvés.

En règle générale, les protozoaires les plus fréquemment retrouvés sont *Entamoeba* (dont *Entamoeba coli* qui est non pathogène), ainsi que *Giardia* et *Blastocystis*. Les nématodes les plus fréquemment retrouvés chez les singes sont des *Strongyloides spp* (dont *S. fuelleborni* lorsqu'il est identifié) et des *Trichuris spp* (dont *T. trichiura* lorsqu'il est identifié), avec une prévalence plus forte pour ce dernier. Les *Trichuris* ont été identifiés dans les selles des singes dans la totalité des études présentées (qui sont au nombre de 5 ici).

Des ascaris, ankylostomes et oxyures sont mis en évidence dans les études menées chez les primates ne vivant pas en Europe, mais à une prévalence plus faible.

Dans l'ensemble, la prévalence parasitaire est semblable selon les âges mais elle est plus intense si l'animal a moins d'un an ou plus de 15 ans, et est plus forte chez les femelles plus âgées (Anderson *et al.* 2012). La prévalence de *Strongyloides* et *Trichuris* est très élevée dans certaines études car celles-ci ont été réalisées sur un faible nombre d'échantillons ($n < 20$), à cause d'un nombre de singes captifs très faible. Cependant, le but ici n'est pas de déterminer la prévalence exacte de ces parasites mais surtout d'identifier ceux qui sont présents. Les **Figures 30 et 31** récapitulent de manière plus claire quels sont les parasites identifiés dans les selles des singes et la fréquence à laquelle ils y sont retrouvés.

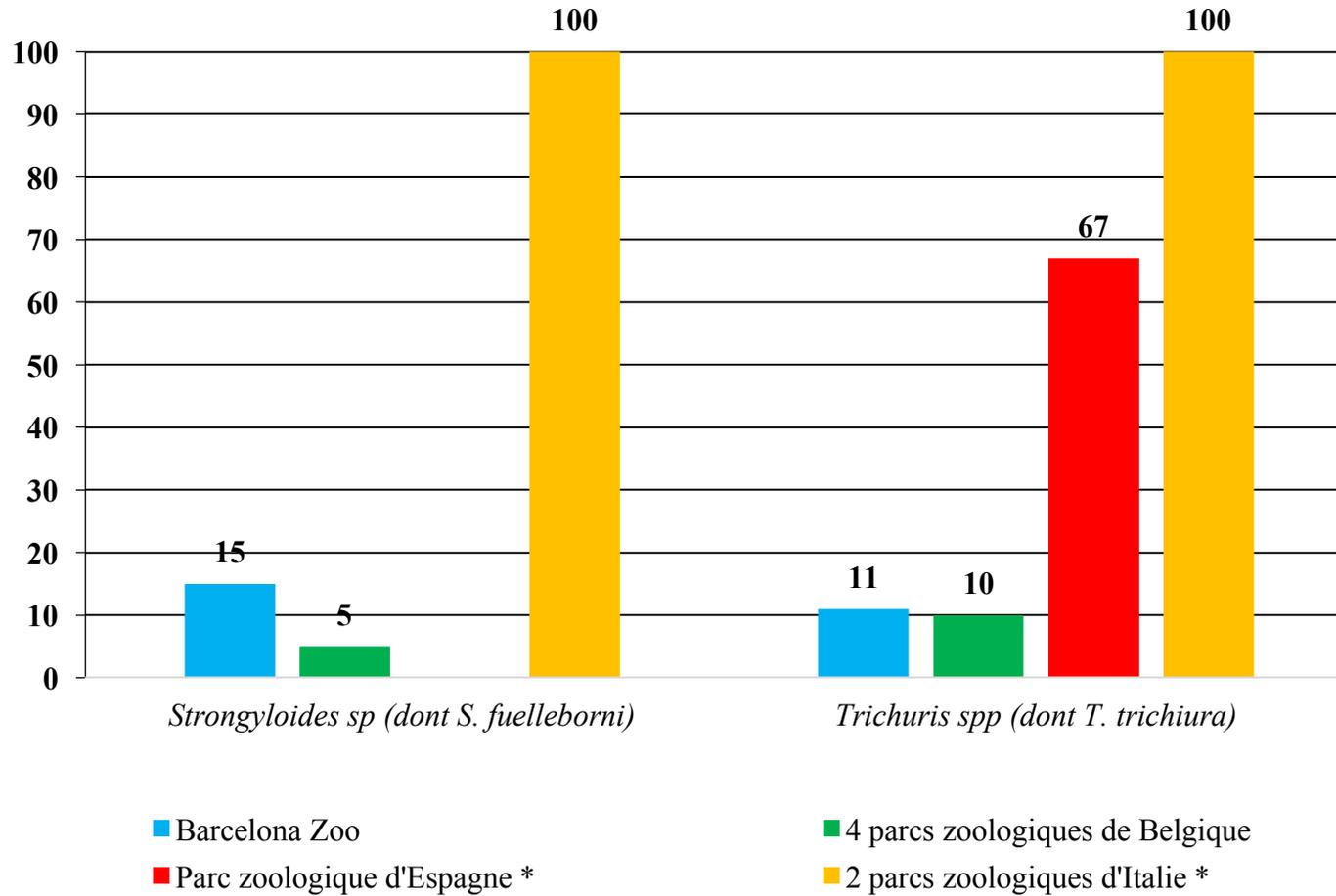
Tableau 17 : Prévalences des protozoaires et des nématodes les plus fréquemment identifiés dans les selles de singes captifs ou en liberté, en Europe et hors Europe.

Etude	Hôtes	Parasites	Prévalence
En Europe			
Barcelona Zoo, Espagne (Soledad Gómez <i>et al.</i> 1996)	Primates captifs des parcs 21 espèces, 126 échantillons	<i>Blastocystis hominis</i>	96%
		<i>Entamoeba coli</i>	89%
		<i>Strongyloides sp</i>	15%
		<i>Trichuris trichiura</i>	11%
4 parcs zoologiques, Belgique (Levecke <i>et al.</i> 2007)	Primates captifs des parcs 31 espèces, 910 échantillons	<i>Entamoeba spp</i>	44%
		<i>Giardia spp</i>	41%
		<i>Strongyloides spp</i>	5%
		<i>Trichuris spp</i>	10%
Parc zoologique «Peña Escrita », Espagne (Pérez Cordon <i>et al.</i> 2008)	4 Babouins (<i>Papio hamadryas</i>) 18 échantillons	<i>Entamoeba spp</i>	83%
		<i>Blastocystis</i>	67%
		<i>Trichuris spp</i>	67%
2 parcs zoologiques, Italie (Fagiolini <i>et al.</i> 2010)	200 Babouins jaunes (<i>Papio cynocephalus</i>) 6 échantillons	<i>Strongyloides fuelleborni</i>	100%
		<i>Trichuris spp</i>	100%

Hors Europe

Center for Reproduction and Conservation of Non Human Primates, Iquitos, Peru (Michaud <i>et al.</i> 2003)	8 espèces différentes 835 échantillons	<i>Ascaris lumbricoides</i>	38%
		<i>Trichuris trichiura</i>	36%
		<i>Enterobius vermicularis</i>	30%
Viennent ensuite des ankylostomes (26%), puis <i>Strongyloides stercoralis</i> (11%)			
Un parc zoologique, Malaisie (Lim <i>et al.</i> 2008)	Primates captifs du parc 16 espèces, 99 échantillons	<i>Balantidium coli</i>	19%
		<i>Cryptosporidium spp</i>	14%
		<i>Trichuris spp</i>	5%
		<i>Ascaris</i>	4%
San Antonio, Texas, Southwest National Primate Research Center (Anderson <i>et al.</i> 2012)	Babouin (<i>Papio spp</i>) 642 échantillons	<i>Trichuris sp</i>	79-69%
		<i>Strongyloides sp</i> (à 92% semblable à <i>S. fülleborni</i>)	Estimé à 80%
24 parcs zoologiques, Chine (Li <i>et al.</i> 2015)	Primates captifs des parcs 57 espèces, 1196 échantillons		16%
		<i>Trichuris spp</i>	
Île de Borneo, côté Malaisien (Klaus <i>et al.</i> 2017)	Nasiques (<i>Nasalis larvatus</i>) 652 échantillons	<i>Trichuris spp</i>	82%
		<i>Trichostrongylus spp</i>	49%
		<i>Strongyloides fülleborni</i>	33%

On retrouve ensuite *Oesophagostomum spp* (23%), *Ascaris lumbricoides* (9%) et *Enterobius spp* (6%)



* Etude menée sur de faibles échantillons (n<20)

Figure 30 : Prévalences des nématodes les plus fréquemment identifiés dans les selles de singes captifs d'Europe, d'après Soledad Gómez *et al.* (1996) ; Levecke *et al.* (2007) ; Pérez Cordon *et al.* (2008) et Fagiolini *et al.* (2010).

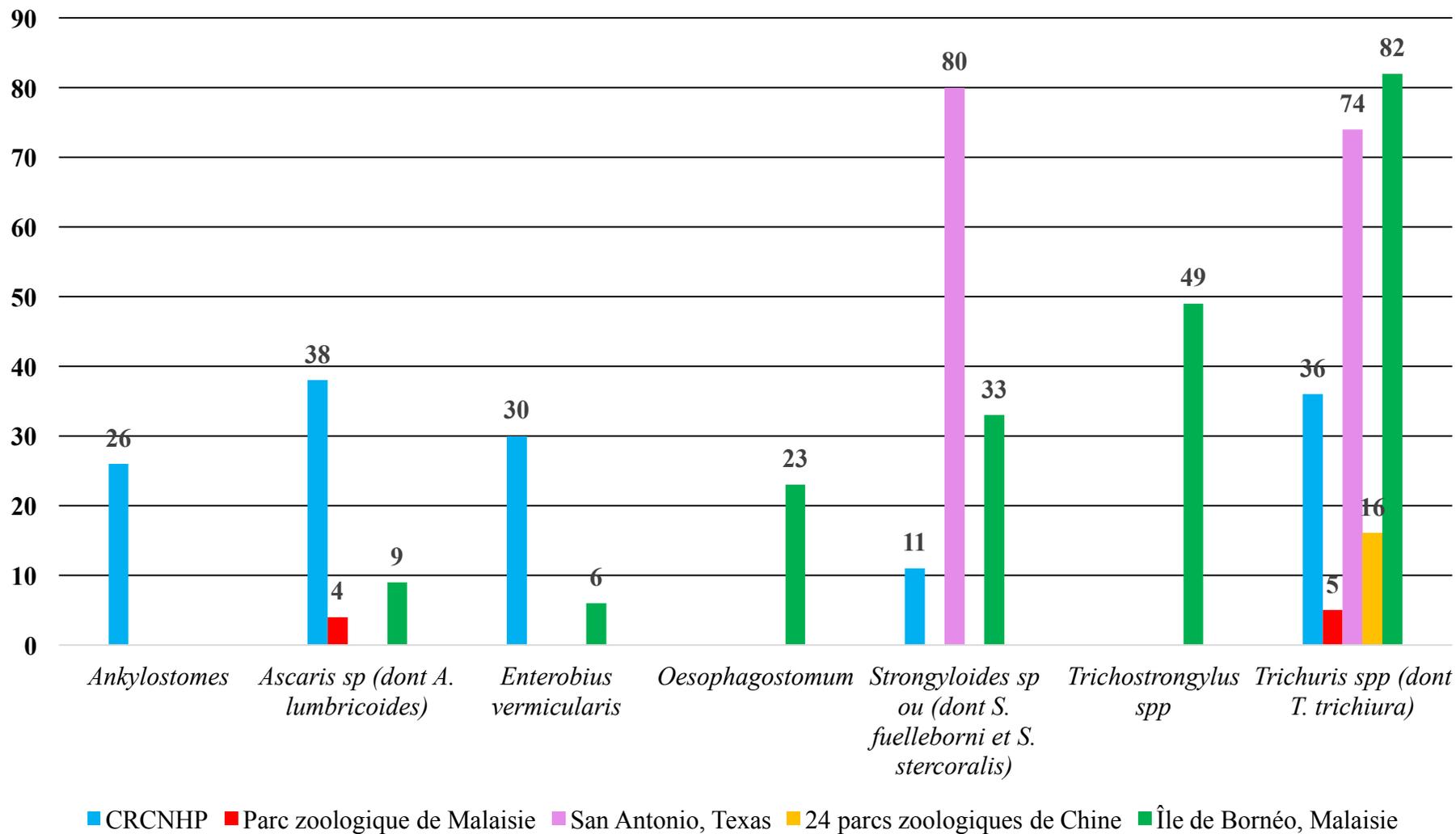


Figure 31 : Prévalences des nématodes les plus fréquemment identifiés dans les selles de singes captifs ou en liberté, hors Europe, d'après Michaud *et al.* (2003) ; Lim *et al.* (2008) ; Anderson *et al.* (2012) ; Li *et al.* (2015) et Klaus *et al.* (2017).

3.1.2 Dans les captivités ou parcs zoologiques français

Une étude de mortalité réalisée sur 500 primates autopsiés ou morts de cause évidente dans neuf parcs zoologiques français évoque qu'un pourcent de ces décès est dû à une cause parasitaire. Parmi les principales causes de mortalité, on trouve en premier lieu les causes bactériennes (20%) puis traumatiques (13%). La faible mortalité parasitaire peut s'expliquer notamment par des mesures prophylactiques efficaces dans les domaines sanitaires et alimentaires. De plus, les singes présents dans les parcs proviennent de moins en moins du milieu naturel (actuellement, la majorité sont nés en captivité) et ils sont donc moins à même d'avoir été parasités avant leur arrivée dans l'établissement. Le suivi régulier des singes par des vétérinaires permet aussi de réaliser régulièrement des vermifugations prophylactiques et de détecter la survenue de signes de parasitoses (Mermet, 2003).

Des examens de selles ont été réalisés dans des parcs zoologiques français afin de déterminer quelles étaient les parasitoses présentes chez les animaux captifs. Un examen parasitologique a été réalisé sur les selles de singes laineux (*Lagothrix lagotricha*) provenant du parc de la Vallée des Singes, et un autre chez les primates du Safari de Peaugres. Les résultats obtenus sont présentés dans le **Tableau 18**. Sur 24 résultats positifs, quasiment la moitié (11/24) ont identifié le protozoaire *Giardia*. On retrouve ensuite les nématodes *Capillaria* et les *Strongylidae*. Les proportions de ces groupes de parasites sont présentées sur la **Figure 32**.

Tableau 18 : Nombre de parasites retrouvés dans les selles des singes laineux (*Lagothrix lagotricha*) provenant de la Vallée des Singes (1993-2000) et chez les primates du Safari de Peaugres (2012-2013), d'après Vanderaspaille (2002) et Garapin (2014).

	Safari de Peaugres	Vallée des Singes	Total
<i>Capillaria</i>	3	2	5
Coccidies	1	0	1
<i>Entamoeba dispar</i>	0	1	1
<i>Entamoeba histolytica</i>	0	1	1
<i>Giardia</i>	11	0	11
Nématodes (larves)	1	0	1
Protozoaires flagellés	0	1	1
Strongles	1	0	1
Strongles (œuf)	2	0	2
Total	19	5	24

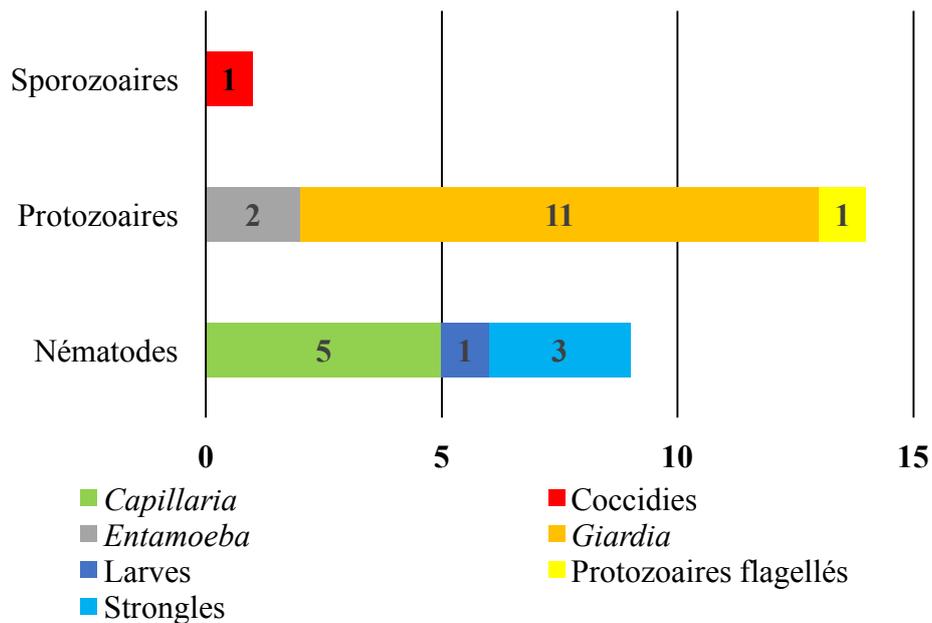


Figure 32 : Nombre de parasites retrouvés dans les selles des singes de la Vallée des Singes (1998-2000) et chez les primates du Safari de Peaugres (2012-2013) d'après Vanderaspaille (2002) et Garapin (2014).

Les 3 parasites les plus fréquemment rencontrés sont donc *Giardia*, *Capillaria* et les nématodes appartenant aux strongles (famille Strongylidae). Malheureusement, le faible nombre d'analyses et la présence de traitements anti-parasitaires concomitants aux prélèvements pour l'étude réalisée à la Vallée des singes (par metronidazole notamment) sous-estime le nombre de parasites portés et empêchent leur identification précise.

Au Zoo de la Palmyre ainsi que dans trois autres parcs zoologiques de France (le safari de Peaugres, le zoo de Pont Scorff dans le Morbihan et la réserve zoologique de Calviac), les nématodes comme *Parastrongylus dujardini* posent de nombreux problèmes puisqu'ils mettent en danger la santé des singes en induisant des problèmes cardio-pulmonaires (Graille *et al.*, 2015 ; Carrere, 2016).

En regroupant l'ensemble des résultats concernant les singes français, européens puis hors Europe, les 2 nématodes les plus répandus sont *Trichuris* et *Strongyloides*. En Europe, on va aussi retrouver les protozoaires comme *Entamoeba* et *Giardia* ; alors qu'ailleurs dans le monde, on retrouvera plutôt d'autres nématodes comme *Enterobius* ou *Ascaris*. Nous nous intéresserons par la suite seulement à *Strongyloides*, *Trichuris* et *Capillaria*, puisque leur prévalence est plus importante dans les captivités françaises et européennes, ainsi qu'aux traitements par ivermectine que l'on peut mettre en place afin de les éliminer.

3.2 Les ectoparasitoses des singes captifs et leur traitement

Chez les singes captifs, la charge parasitaire des animaux récemment importés est plus forte que celle des résidents long terme, grâce aux systèmes d'assainissement et de traitement de l'environnement qui permettent d'éliminer les parasites à cycles direct. Cependant, les primates non humains qui sont fréquemment au contact des humains et des animaux de compagnie (lorsqu'ils sont utilisés comme singes de compagnie par exemple), peuvent contracter des ectoparasites à leur contact. Les puces peuvent être traitées par des produits antiparasitaires pour les chats et les poux de tête avec des produits en vente libre en pharmacie (dont la composition est non précisée dans l'article de Johnson-Delaney), utilisés à la posologie et la fréquence recommandés sur le conditionnement. De même, ils peuvent parfois être infestés par des acariens du genre *Sarcoptes*. Etant donné que ce sont des infections très prurigineuses qui peuvent provoquer des dermatoses, celles-ci peuvent être été traitées par de l'ivermectine à la posologie de 200-400µg/kg en administration sous cutanée (SC) pendant 7 jours, accompagnée d'antihistaminiques (diphénhydramine) ou d'anti-inflammatoires (meloxicam), parfois associés à un antibiotique s'il y a présence d'une surinfection bactérienne (Johnson-Delaney, 2009).

Dans les parcs zoologiques, les singes gèrent eux-mêmes leurs ectoparasites grâce à l'épouillage (**Figure 33**). Cette pratique leur permet d'entretenir leur pelage en éliminant leurs ectoparasites, la saleté et les peaux mortes, tout en renforçant le lien social (Henazi et Barrett, 1999). Par conséquent, les ectoparasites ne sont que très rarement traités en pratique et donc ce travail ne développera pas leur prise en charge. Cependant, si l'infestation est massive ou que les signes cliniques sont importants, le recours à l'ivermectine est tout à fait possible puisqu'elle peut éliminer la plupart des ectoparasites infestant des primates.



Figure 33 : Deux macaques de Barbarie (*Macaca sylvanus*) en pleine séance d'épouillage (photo personnelle).

3.3 L'utilisation de l'ivermectine contre les parasites digestifs : exemple du ZooParc de Beauval

Le zoo de Beauval réalise régulièrement des contrôles parasitologiques des selles des animaux captifs. Le choix des contrôles se fait en fonction de l'historique de l'espèce, sa sensibilité aux parasites et les symptômes que les singes peuvent présenter. Il peut être mis en place lors de contrôles de routine ou lorsqu'un animal semble présenter des symptômes d'infection parasitaire.

Le test réalisé fait appel à une méthode physique appelée test de flottation ; c'est la technique d'enrichissement la plus utilisée en médecine vétérinaire. Elle permet de diagnostiquer des infections parasitaires lorsque celles-ci sont décelables dans les selles, notamment lors d'élimination d'œufs. Le but de cette technique va être de concentrer les éléments parasitaires contenus dans les selles en utilisant des solutions salines ayant une densité plus élevée que les œufs de parasites. Ainsi, les œufs récupérés à la surface peuvent être identifiés à l'aide d'un microscope. C'est une technique qui va être rapide, sensible, peu coûteuse et qui est réalisée facilement. Dans les données du Zoo, ce test est appelé « ZnSO₄ flottation » puisque la solution saline utilisée lors de ces tests est le ZnSO₄ (ou sulfate de zinc). C'est une solution commerciale et couramment utilisée en usage vétérinaire pour réaliser les tests de flottation. Les avantages de cette solution sont qu'elle possède une bonne efficacité, puisqu'elle fait remonter à la surface quasiment tous les œufs, et qu'elle n'est pas polluante (VetAgroSup).

Il a aussi été réalisé un test avec la méthode de Bailenger et un avec celle de Baermann. La méthode de Bailenger est une méthode diphasique (pas de flottation), basée sur la présence de 2 phases non miscibles : les œufs vont se concentrer dans le sédiment qui sera récupéré et analysé ensuite (VetAgroSup). La méthode de Baermann est une technique d'extraction des larves. Elle est réalisée sur des selles fraîches puisqu'il faut que les larves soient vivantes, car elle est basée sur le thermotropisme et l'hygrotropisme de ces larves : les larves vont migrer dans l'eau tiède. Les 2 tests réalisés ce sont avérés négatifs et ne seront donc pas développés par la suite.

Les tests sont réalisés sur les selles d'un animal identifié et isolé lorsque cela est possible. Dans le cas contraire, les selles récupérées et analysées seront issues d'un groupe d'animaux et l'interprétation se fera en fonction de la clinique et de tests et traitements réalisés ultérieurement.

Sur la période étudiée du 22/08/2016 au 14/08/2017, 77 analyses parasitologiques des selles de singes ont été effectuées, soit une moyenne de 6 par mois (**Tableau 19**).

Tableau 19 : Nombre d'analyses parasitologiques des selles des singes du ZooParc de Beauval, réalisées et positives entre août 2016 et août 2017, d'après une communication personnelle de Baptiste Mulot et Antoine Leclerc (2017a).

	Analyses parasitologiques réalisées	Analyses parasitologiques positives
Août 2017	11	4
Juillet 2017	17	2
Juin 2017	11	3
Mai 2017	4	2
Avril 2017	3	0
Mars 2017	4	2
Février 2017	5	0
Janvier 2017	8	3
Décembre 2016	3	2
Novembre 2016	2	0
Octobre 2016	2	1
Septembre 2016	6	2
Août 2016	1	1
Total	77	22

Les résultats des 22 analyses parasitologiques positives ont été développés puis reportés sur les frises chronologiques suivantes (**Figure 34 ; Figure 35**).

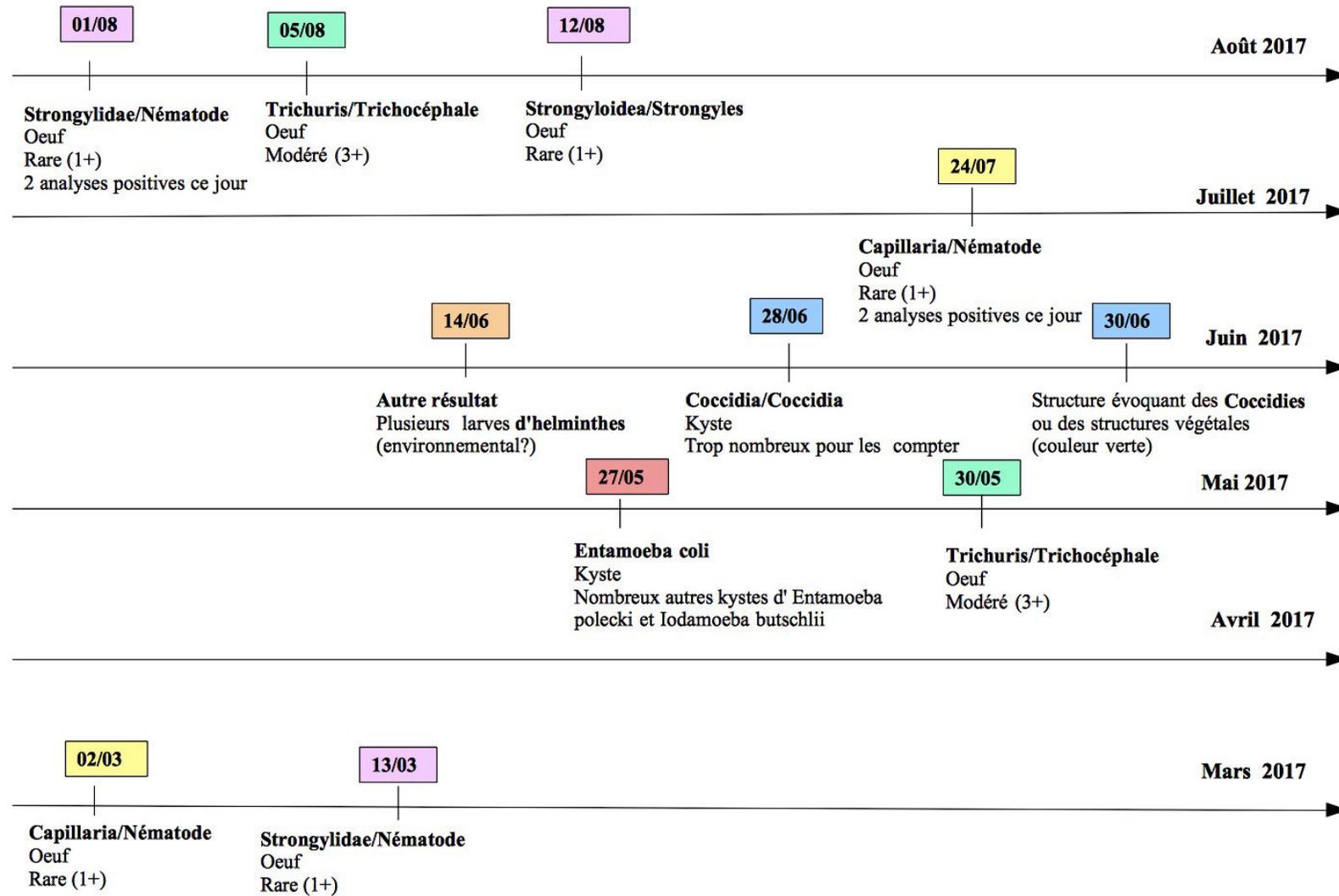


Figure 34 : Détail des analyses parasitologiques positives réalisées au zoo de Beauval sur les selles des singes captifs, du 12/08/2017 au 27/08/2016 (1/2), d'après une communication personnelle de Baptiste Mulot et Antoine Leclerc (2017a).

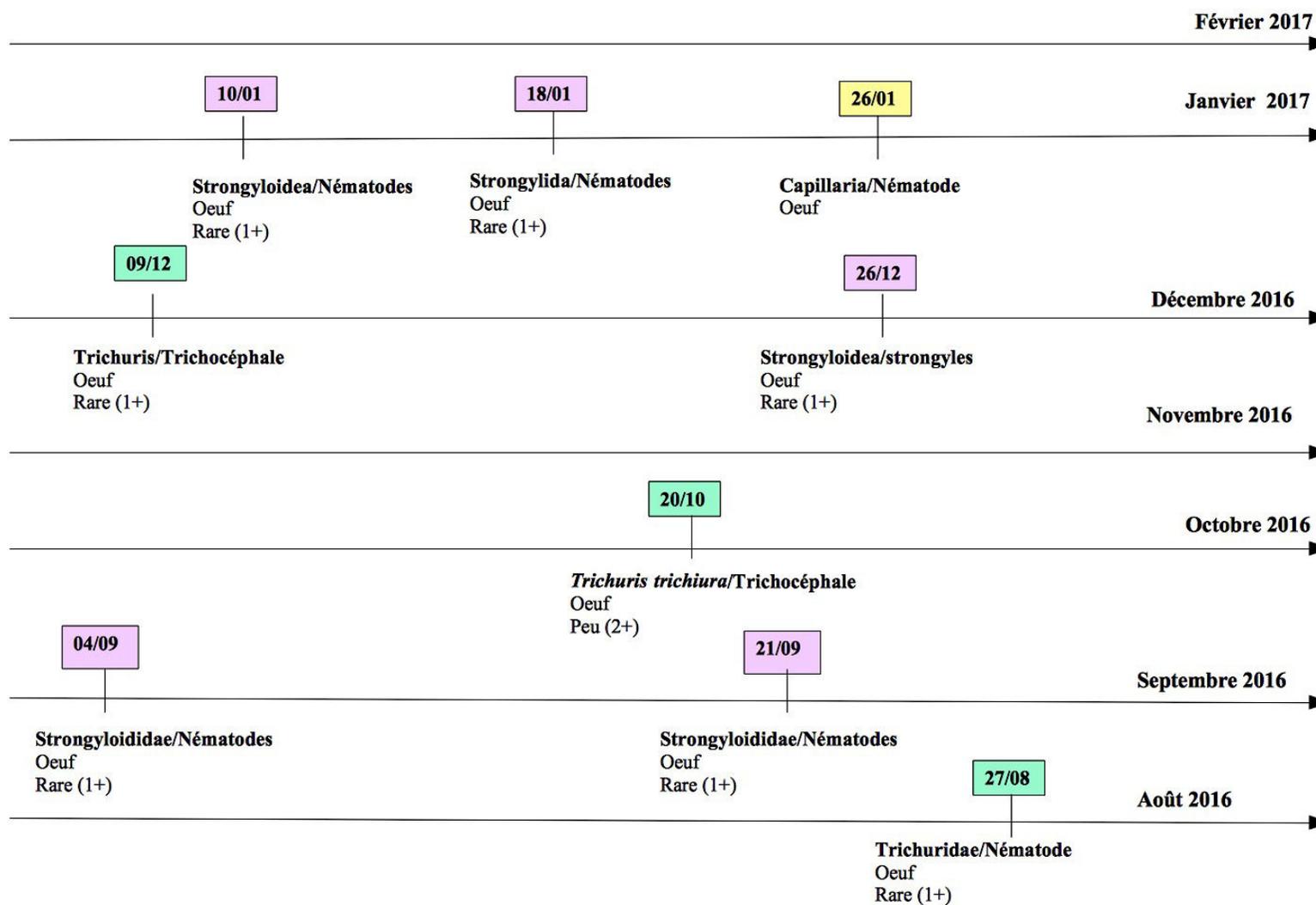


Figure 35 : Détail des analyses parasitologiques positives réalisées au zoo de Beauval sur les singes captifs, du 12/08/2017 au 27/08/2016 (2/2) d'après une communication personnelle de Baptiste Mulot et Antoine Leclerc (2017a).

Parmi ces 22 analyses positives, on retrouve donc les parasites suivants (**Tableau 20 ; Figure 36**), classés par ordre décroissant de nombre d’analyses positives.

Tableau 20 : Nombre d’analyses positives identifiant des parasites dans les selles des singes captifs du ZooParc de Beauval entre août 2016 et août 2017, d’après une communication personnelle de Baptiste Mulot et Antoine Leclerc (2017a).

Parasite retrouvé	Nombre d’analyses positives
Strongyloidea/Strongyloididea	9
<i>Trichuris</i>	5
<i>Capillaria</i>	4
Coccidies	1
<i>Entamoeba</i> non pathogènes	1
Autres (larves d’helminthes)	1

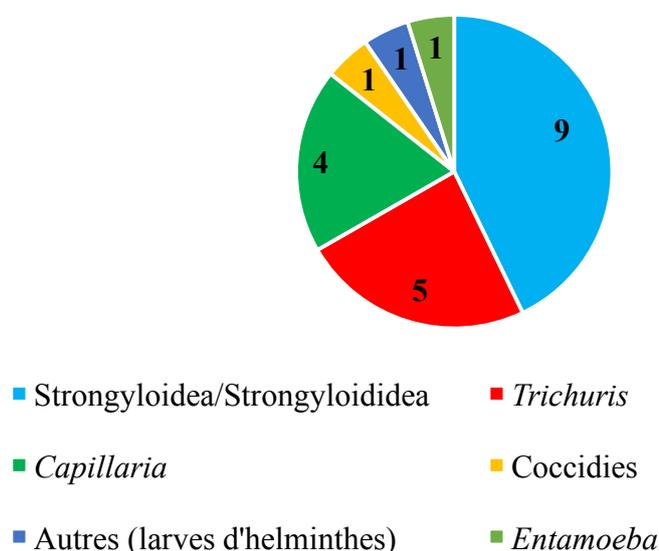


Figure 36 : Nombre d’analyses positives identifiant des parasites dans les selles des singes captifs du Zoo de Beauval entre août 2016 et août 2017, d’après une communication personnelle de Baptiste Mulot et Antoine Leclerc (2017a).

Les parasites des super familles *Strongyloidea* et *Strongyloididea* sont donc les parasites les plus fréquemment retrouvés lors des analyses parasitologiques des selles des singes du parc sur la période étudiée. Les analyses de ces deux super familles ont été regroupées ensemble puisqu’elles n’identifient pas de parasite en particulier et que leurs œufs se ressemblent, ce qui peut entraîner des confusions entre l’une et l’autre. Ensuite, on retrouve les parasites du genre *Trichuris* puis *Capillaria*.

Ces données sont cohérentes avec le fait que les *Trichuris* et *Strongyloides* soient fréquemment rencontrés dans les selles de singes captifs ou en liberté en Europe et dans le monde, et les *Capillaria* retrouvés dans celles des Singes Laineux de la Vallée des singes (Fagiolini *et al.*, 2010 ; Vanderaspaille, 2002).

Les deux genres *Trichuris* et *Capillaria* appartiennent à la super famille des Trichuroidea. Strongyloidea et Strongyloididea sont toutes les deux des super familles appartenant aux nématodes. Ces trois super familles sont connues pour être sensibles à au moins un stade de leur développement à l'action de l'ivermectine, et pourront donc être éliminées par un traitement à posologie efficace (Campbell et Benz, 1984) ; Dictionnaire des Médicaments Vétérinaires et des produits de santé animale commercialisés en France (2014).

3.4 Choix de la spécialité pharmaceutique à utiliser : cascade de prescription

L'article L5143-4 du code de la santé publique régit le principe de cascade de prescription par les vétérinaires (**Figure 37**) :

« Le vétérinaire doit prescrire en priorité un médicament vétérinaire autorisé pour l'animal de l'espèce considérée et pour l'indication thérapeutique visée. Dans le cas où aucun médicament vétérinaire approprié bénéficiant d'une AMM, d'une ATU ou d'un enregistrement n'est disponible, le vétérinaire peut prescrire les médicaments suivants :

1° Un médicament vétérinaire autorisé pour des animaux d'une autre espèce dans la même indication thérapeutique, ou pour des animaux de la même espèce dans une indication thérapeutique différente ou un aliment médicamenteux fabriqué à partir d'un prémélange médicamenteux autorisé répondant aux mêmes conditions ;

2° Si le médicament mentionné au 1° n'existe pas, un médicament vétérinaire autorisé pour des animaux d'une autre espèce dans une indication thérapeutique différente ou un aliment médicamenteux fabriqué à partir d'un prémélange médicamenteux autorisé répondant aux mêmes conditions ;

3° Si les médicaments mentionnés aux 1° et 2° n'existent pas :

a) Soit un médicament autorisé pour l'usage humain ;

b) Soit un médicament vétérinaire autorisé dans un autre Etat membre en vertu de la directive 2001/82/ CE du Parlement européen et du Conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires, pour la même espèce ou pour une autre espèce, pour l'affection concernée ou pour une affection différente, sans préjudice de l'autorisation mentionnée à

l'article L.5142-7;

4° A défaut des médicaments mentionnés aux 1°, 2° et 3°, une préparation magistrale vétérinaire (Code de la santé publique 2017) ».

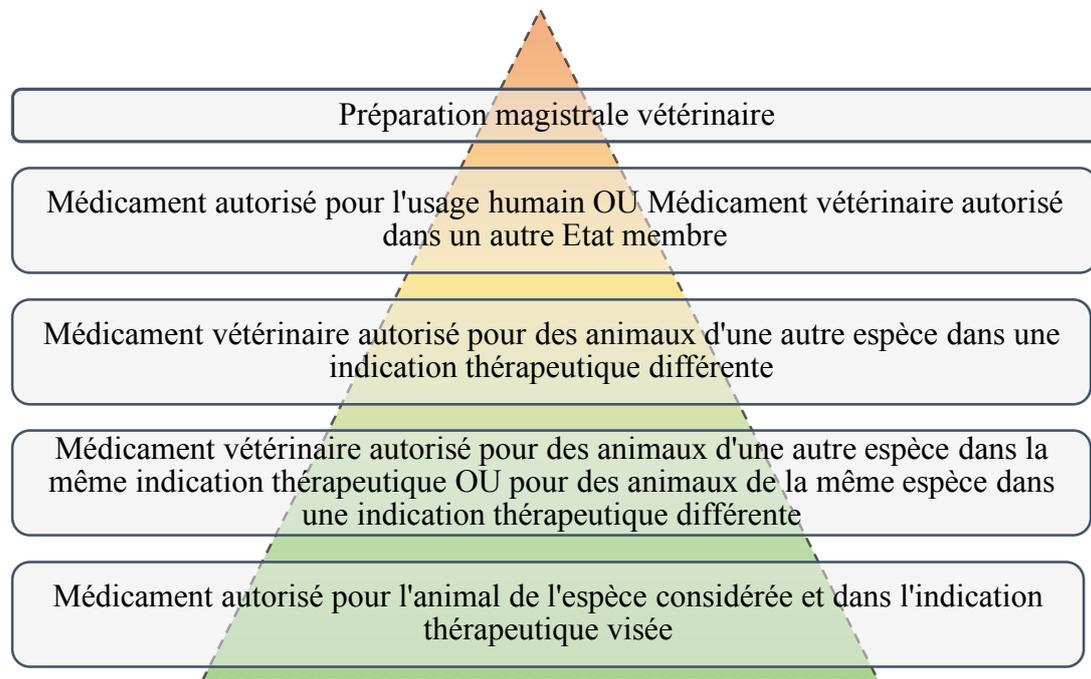


Figure 37 : Médicament à usage vétérinaire : cascade de prescription régie par l'article L5143-4 du Code de la santé publique (2017).

Aucun médicament vétérinaire à base d'ivermectine et traitant les parasitoses ne possèdera l'AMM chez les singes. Les spécialités actuellement commercialisées ont été développées pour être utilisées chez les animaux de rentes (chevaux, bovins, ovins, porcins) ou de compagnie (chats), puisqu'ils sont traités régulièrement et représentent un marché vétérinaire important. On retrouve donc dans leur RCP les indications souhaitées, mais destinées à d'autres espèces animales.

Le fait de donner des médicaments à usage humain chez les singes peut aussi sembler pertinent, étant donné leurs ressemblances génétiques, physiologiques et métaboliques. Au regard de la cascade de prescription, ce n'est pas l'option qui est proposée en 1^{er} lieu. Par conséquent les vétérinaires doivent choisir dans un premier temps une spécialité à base d'ivermectine dont l'utilisation est autorisée chez des animaux d'une autre espèce dans la même indication thérapeutique.

Il n'existe actuellement aucun référentiel officiel concernant la prescription de médicaments aux singes, les vétérinaires échangeant leurs retours d'expériences entre eux sur des forums spécialisés ou par le biais des publications scientifiques.

3.5 L'administration d'ivermectine aux singes

3.5.1 Traitement choisi, posologie et mode d'administration

Au ZooParc de Beauval, le médicament retenu est l'IVOMEK 1% injectable (10mg/ml) de chez Merial. Ce médicament a obtenu l'AMM chez les bovins en 1981, chez les porcins en 1984 et chez les ovins en 1985. Dans ces indications on retrouve bien le traitement des infestations par les nématodes gastro-intestinaux comme *Trichostrongylus spp* (adultes, larves L4), *Strongyloides papillosus* (adultes) ou *Trichuris spp* (adultes). D'autres nématodes gastro-intestinaux font partie de son spectre d'action, ainsi que des nématodes pulmonaires, sous-cutanés, oculaires, des hypodermes et les agents de la gale (ANMV, ANSES 2017). Les nématodes parasites les plus fréquemment présents à Beauval (*Trichuris* et *Capillaria* appartenant à la super famille des Trichuroidea, ainsi que les super familles Strongyloidea et Strongyloididea) vont ainsi pouvoir être éliminés par cette spécialité.

Chaque administration est adaptée au poids de l'animal afin d'atteindre une posologie d'ivermectine comprise entre 200 et 300µg/kg, ce qui correspond à 1 ml de solution pour 50kg. La posologie est donc bien conforme à ce qui est recommandé et pratiqué habituellement lors du traitement de ces parasites (**Tableau 21**).

Tableau 21 : Les parasites des prosimiens et primates non humains pouvant être traités par ivermectine, ainsi que la posologie et la fréquence du traitement, d'après Fowler et Miller (2003) ; Griffin (2005) et Johnson-Delaney (2009).

Parasites	Molécule, posologie, fréquence de traitement
Ascaridés, <i>Enterobius</i> , <i>Gongylonema</i> , Oxyures, <i>Strongylus</i> , <i>Strongyloides</i> , <i>Trichuris</i>	Ivermectine 200-400µg/kg Injections SC, IM ou administration PO Répétés régulièrement
<i>Oesophagostomum</i> , Vers du cœur (Dirofilariose),	Posologie identique Répéter tous les 14-21j

En fonction du singe traité, la dose administrée pourra être comprise entre 0,01 mL (=0,1mg) pour un ouistiti pygmée pesant 500g, et 1,7 mL (17 mg) pour un orang outan de Bornéo de 85 kg.

Sur la période étudiée, l'administration s'est fait quasiment exclusivement en une injection unique et sous cutanée, comme mentionné dans le RCP de l'IVOMEC. La voie d'administration choisie va dépendre de l'espèce et du nombre d'individus à traiter. Elle peut aussi être administrée sous d'ordres formes pharmaceutiques en intra-musculaire, sous-cutanée, par voie topique ou per os.

Dans certains parcs, les singes sont supplémentés régulièrement avec un cake renfermant des vitamines contenues dans tout ce qu'ils mangent habituellement dans la nature. Ce sont des compléments alimentaires qu'on achète sous forme de poudre à mélanger dans de l'eau chaude pour obtenir une pâte se transformant en gâteaux (Faure, 2003). Les formes d'ivermectine à usage humain sont trouvées sous forme de comprimés à avaler mais peuvent être écrasés (ANSM 2012). Il est donc possible de cacher le comprimé (en morceaux, voire écrasé) dans ce cake ou dans leur nourriture habituelle. Ce mode d'administration possède cependant ses limites car les singes ont tendance à trier leurs aliments voir refuser ceux qui leur semblent suspects, entraînant ainsi un sous-dosage. D'un autre côté, si l'aliment est accepté, la compétition alimentaire présente dans le groupe peut entraîner un surdosage chez les animaux dominants et au contraire un sous dosage chez les dominés, qu'il est important de limiter pour ne pas induire de résistances ou d'inefficacité du traitement.

L'administration de l'antiparasitaire dans des boissons sucrées ayant un goût attrayant pour les singes permet d'outrepasser le tri alimentaire. De nombreuses solutions sont trouvées comme le fait de les boire à la pipette une boisson accompagnée de sirops de grenadine, framboise, ou fraise, au goût sucré très apprécié des singes. Pour l'anecdote, le 13 octobre 2016, un gorille au dos argenté s'est échappé de son enclos du zoo de Londres et en a profité pour boire 5 litres de sirop de cassis avant d'être rattrapé et tranquilisé par les services vétérinaire (The Guardian Association Press, 2016). Avec ce mode d'administration de médicament, il sera par contre difficile de savoir quelle dose a ingéré un singe s'il n'est pas séparé du groupe, et donc de savoir si la prophylaxie peut être efficace. Un bon suivi clinique est par conséquent nécessaire même si une chimioprophylaxie a été mise en place.

Pour les administrations sous-cutanées comme au Zoo de Beauval, la mise en place de l'injection est aussi variable. En fonction de l'espèce et de la voie, il y aura contention ou pas, et elle peut être aussi réalisée au cours d'une anesthésie.

3.5.2 Les administrations d'IVOMEK[®] du ZooParc de Beauval

Au Zoo de Beauval, des traitements par IVOMEK[®] ont eu lieu régulièrement chez les singes. Le choix de l'animal à traiter et/ou à analyser se fait selon des critères très variables. Le traitement peut être prophylactique ou curatif, réalisé selon la sensibilité de l'espèce, l'historique, les symptômes présentés, etc... Il peut être réalisé de manière individuelle ou par groupe. Le **Tableau 22** ci-dessous détaille les traitements par ivermectine qui ont été réalisés sur les singes captifs du Zoo de Beauval de 2014 à 2017. Au total, 88 traitements par ivermectine ont été réalisés sur 4 ans.

Tableau 22 : Nombre de traitements par ivermectine (IVOMEK[®]) réalisés sur les singes captifs du Zoo de Beauval, entre 2014 et 2017, d'après une communication personnelle de Baptiste Mulot et Antoine Leclerc (2017b).

Mois de l'année	2017	2016	2015	2014	Total
Août	0	1	0	1	2
Juillet	1	0	0	1	2
Juin	3	1	0	0	4
Mai	3	0	0	3	6
Avril	2	0	0	2	4
Mars	1	3	0	0	4
Février	3	0	0	0	3
Janvier	1	1	40 (groupe)	0	42
Décembre	0	0	16 (groupe)	0	16
Novembre	0	1	2	0	3
Octobre	0	0	2	0	2
Septembre	0	0	0	0	0
Total	14	7	60	7	88

3.5.3 Lien entre analyse parasitologique et administration d'ivermectine : 3 exemples illustrant les différents cas de figures rencontrés

Les selles sont recueillies et analysées avant le traitement du singe, afin de déterminer s'il est porteur de parasites ou non. Ces analyses vont permettre d'identifier quels parasites infectent les singes, avant de les éliminer grâce au traitement. Malheureusement, les analyses post-traitement ne sont pas souvent effectuées, ce qui empêche de savoir si le traitement a réellement fonctionné. Le recueil des données (traitement IVOMEC®/analyses parasitologiques) a pour objectif principal d'identifier les parasites présents afin de traiter avec une molécule adaptée, mais pas de déterminer si le traitement est efficace ou non. Si le traitement probabiliste a été efficace, il n'y aura pas besoin d'analyse post-traitement. Cependant, si ce n'est pas le cas, les résultats d'analyses précédents serviront à adapter le traitement au parasite identifié.

Les données bibliographiques et pratiques montrent que l'ivermectine est efficace contre les nématodes sensibles (notamment *Trichuris*, *Strongyloides* et *Capillaria* dans notre cas), ce qui laisse penser que les parasites vont bien être éliminés par le traitement. Toutefois, si le traitement n'a pas été efficace, le singe présentera à nouveau des symptômes et il sera à nouveau analysé et traité par la molécule adéquate. Certains animaux peuvent cependant être analysés sans pour autant présenter de clinique évocatrice, par exemple s'ils appartiennent à des espèces ayant plus de sensibilité aux infections parasitaires, ce qui permet de réaliser un suivi plus régulier. D'autres animaux vont régulièrement se réinfester et bien que le traitement ait été efficace, il doit être souvent réitéré.

Pour illustrer ces propos, 3 exemples de cas de figures rencontrés lors de la mise en place d'un traitement par IVOMEC® en fonction des résultats des analyses parasitologiques sont décrites ci-après.

• Cas 1 ; Hôtes : 3 Singes de Brazza

Le 27/05/2017 : aucun parasite retrouvé dans les selles

Le 22/06/2017 : traitement par IVOMEC®

Le 24/06/2017 : aucun parasite retrouvé dans les selles

Dans ce cas, le singe a été traité par IVOMEC® alors qu'il ne semble pas porteur de parasite. Cela peut être évocateur soit d'un traitement prophylactique, soit d'un traitement mis en place suite à une clinique évocatrice de parasitose.

• **Cas 2 ; Hôte : un ouistiti pygmée (Prénom : Cayenne)**

Le 06/09/2016 : aucun parasite retrouvé dans les selles

Le 02/05/2017 : traitement par IVOMEC®

Le 01/08/2017 : Strongylidae

Le 12/08/2017 : Strongylidae

En septembre, une analyse isolée n'a retrouvé aucun parasite dans les selles du ouistiti. Huit mois après, il a été traité par IVOMEC® (sans doute suite à une clinique évocatrice, puisque les analyses suivantes sont positives). Malheureusement, il est toujours infecté par des *Strongylidae* trois mois après le traitement. Soit le traitement par ivermectine n'a pas fonctionné, soit le singe s'est réinfecté au contact des autres sujets.

• **Cas 3 ; Hôte : un tamarin bicolore (Prénom : Açai)**

Le 18/01/2017 : Strongylidae

Le 24/01/2017 : aucun parasite retrouvé dans les selles

Le 13/02/2017 : aucun parasite retrouvé dans les selles

Le 14/06/2017 : Larves d'helminthes

Le 21/07/2017 : aucun parasite retrouvé dans les selles

Le 28/07/2017 : traitement par IVOMEC®

Le 29/07/2017 : aucun parasite retrouvé dans les selles

Des helminthes ont été retrouvés régulièrement dans les selles du singe pendant six mois, entraînant la réalisation d'un traitement par IVOMEC®. Le jour suivant, aucun parasite n'a été retrouvé dans les selles, évoquant une probable élimination des parasites. Un renouvellement de l'analyse coprologique serait nécessaire pour vérifier leur éradication.

3.6 Les limites de l'ivermectine

3.6.1 Résistance et inefficacité du traitement

Malheureusement, l'ivermectine ne réussit pas forcément à éliminer tous les parasites qui y seraient théoriquement sensibles. Cela peut rester sans explications, comme lors de l'étude de l'infection par *Parastrongylus* au zoo de la Palmyre, où des vers persistent dans l'organisme malgré une administration régulière d'ivermectine sous différentes voies d'administration (Carrere, 2016). Dans les colonies de singes en liberté à San Antonio au Texas, l'administration d'une dose unique d'ivermectine chez les babouins semble aussi avoir une efficacité médiocre contre *Trichuris* et *Strongyloides* (Anderson *et al.*, 2012).

En France, un traitement par ivermectine sur des nématodes gastro-intestinaux du bétail a présenté une activité plus faible que celle attendue, avec 12,5% des nématodes des genres *Cooperia* et *Oestertagia* qui étaient résistants au traitement (Geurden *et al.*, 2015). Paraud *et al.* (2016) ont été les premiers à mettre en évidence des résistances croisées entre ivermectine et moxidectine en France chez des strongles bovins, montrant l'émergence de parasites multirésistants aux endectocides. La résistance à l'ivermectine concerne plutôt les parasites infectant les animaux de rente, car ces derniers sont plus souvent exposés à des molécules anti-parasitaires, ce qui exerce une pression de sélection plus forte. Une résistance au traitement par IVOMECC® est donc envisageable, bien que sa fréquence actuelle reste faible.

Une étude comparative des traitements utilisés contre les helminthoses intestinales à *Ascaris* et *Trichiuris* spp chez l'Homme a démontré la supériorité d'une association d'albendazole et d'ivermectine dans l'élimination de ces deux parasites, par rapport aux molécules utilisées seules (Belizario *et al.*, 2003). De plus, pour les autres parasites (notamment les protozoaires) retrouvés dans les selles des singes captifs de France, comme *Entamoeba* ou *Giardia*, l'ivermectine est inefficace. Le fait d'associer l'ivermectine à des molécules comme les benzimidazoles (le metronidazole pour les protozoaires, le fenbendazole pour les nématodes et cestodes), permettrait probablement d'obtenir un spectre plus large et de limiter l'apparition de résistance.

3.6.2 Ecotoxicité

L'ivermectine est une molécule à forte élimination biliaire, puisque qu'elle est lipophile et que son métabolisme hépatique est faible. Après son administration, la dose initiale va être excrétée dans les fèces à hauteur de 80-90% (Alvinerie *et al.*, 1999). Cela va jouer un rôle sur l'environnement étant donné qu'elle va pouvoir agir sur la faune et la flore exposée aux déjections des animaux traités. Les insectes bousiers qui jouent notamment un rôle clé dans le recyclage des excréments sont sensibles aux l'ivermectine. Elle est surtout toxique pour les larves de ces insectes qui se développent dans les bouses : elle inhibe le développement des larves de diptères et de coléoptères du 1^{er} au 10^{ème} jour post-traitement (Lumaret *et al.*, 1993 ; Lespine, 2006).

La présence de l'ivermectine dans le fumier va aussi avoir un effet négatif sur la décomposition de ce dernier, et donc la libération des nutriments qu'il contient. Ceci a des conséquences négatives sur l'utilisation des éléments nutritifs présents dans les fumiers et nécessaires aux

organismes vivants dans l'eau. De plus, les concentrations toxiques d'ivermectine persistent un long moment dans le système sédiment/eau (Mesa *et al.*, 2017). Cette molécule est aussi toxique sur la faune aquatique et notamment les poissons et crustacées qui sont sensibles à son mécanisme d'action. Cependant, l'ivermectine est peu soluble dans l'eau, et possède une forte affinité pour les matières organiques. Par conséquent, ses propriétés physico-chimiques contribuent à limiter les risques de toxicité et de pollution aquatique (Boxall *et al.*, 2003).

La toxicité de l'ivermectine sur les écosystèmes va dépendre de sa voie d'administration. Les voies conférant une rémanence importante (comme les formes à libération prolongée) vont exposer plus longtemps l'environnement à la molécule. Les formes injectables et « pour on » permettent d'exposer l'animal moins longtemps, mais son élimination à 80-90% par voie biliaire a toujours lieu (Lifschitz *et al.*, 2000 ; Suarez *et al.*, 2003). La voie sous-cutanée, comme utilisée dans le ZooParc de Beauval, permet de diminuer la rémanence du produit et ainsi son action sur l'environnement.

Si l'ivermectine est une molécule de premier choix concernant le traitement de nombreuses parasitoses humaines et vétérinaires, il est important d'en avoir une utilisation raisonnée et adaptée afin d'éviter les cas de résistance et de rechute après traitement. Des systèmes de traitements des déchets et des eaux sont nécessaires afin de limiter son entrée dans les masses d'eau et sa toxicité sur les écosystèmes.

Conclusion

Entre août 2016 et août 2017, 77 analyses parasitologiques de selles ont été réalisées chez les singes captifs, et parmi celles-ci, 22 ont été positives. La méthode utilisée est la méthode physique d'enrichissement la plus utilisée en médecine vétérinaire (test de flottation), qui permet de mettre en évidence la présence d'œufs dans les selles. Sur la période étudiée, ce sont les nématodes des super familles *Strongyloidea* et *Strongyloidea*, puis *Trichuris* et *Capillaria* qui ont été mis en évidence le plus fréquemment. Le traitement à base d'ivermectine injectable semble a priori efficace puisque la posologie et le spectre d'action sont en accord avec le RCP et les données pratiques. De plus, son administration régulière permet bien de maintenir un certain nombre de singes non atteints puisqu'il n'y a pas d'apparition d'épidémie dans la captivité. Quelques singes constituent toujours des réservoirs, ce qui peut s'expliquer par des ré-infestations fréquentes, par des parasites pouvant être résistants au traitement ou par des spécificités inhérentes à certains hôtes induisant une mauvaise élimination parasitaire malgré un traitement adapté. Des analyses parasitologiques plus fréquentes permettraient de déterminer la réelle efficacité des traitements, cependant il n'y a pas lieu de multiplier les examens si les singes sont asymptomatiques et que de nombreux éléments évoquent un traitement efficace. Les ectoparasites sont directement gérés par les singes lors des séances d'épouillage, dont l'intérêt est hygiénique mais aussi social. Ils ne seront donc pas pris en charge par un traitement pharmacologique, bien que l'ivermectine puisse en éliminer une grande partie puisqu'elle possède une action sur de nombreux invertébrés. La surveillance de la clinique par les professionnels (vétérinaires et soigneurs) permet de faire régulièrement le point sur les signes cliniques évocateurs de parasitoses pouvant être potentiellement dangereuses pour la santé des singes.

Il est important d'associer l'ivermectine à d'autres molécules anti-parasitaires afin d'éviter de sélectionner des parasites résistants, mais aussi d'éviter de multiplier les traitements isolés souvent peu appréciés des animaux. De plus, la quasi-totalité de l'ivermectine est éliminée par voie biliaire, par conséquent une élimination efficace des excréments est nécessaire afin d'éviter l'exposition de l'environnement à la molécule et ainsi de limiter la toxicité de cette dernière sur les écosystèmes.

Bibliographie

- Adelsberger, H., A. Lepier, et J. Dudel. 2000. « **Activation of rat recombinant $\alpha 1\beta 2\gamma 2S$ GABAA receptor by the insecticide ivermectin** ». *European Journal of Pharmacology* 394 (2):163-70.
- Albers-Schoenberg, G., B. H. Arison, J. C. Chabala, A. W. Douglas, P. Eskola, M. H. Fisher, A. Lusi, H. Mrozik, J. L. Smith, et R. L. Tolman. 1981. « **Avermectins. Structure determination** ». *Journal of the American Chemical Society* 103 (14):4216-21.
- Alvinerie, M., J. F. Sutra, P. Galtier, A. Lifschitz, G. Virkel, J. Sallovitz, et C. Lanusse. 1999. « **Persistence of Ivermectin in Plasma and Faeces Following Administration of a Sustained-Release Bolus to Cattle** ». *Research in Veterinary Science* 66 (1):57-61.
- Anderson, J., R. Upadhayay, D. Sudimack, S. Nair, M. Leland, J. T. Williams, et T. J. C. Anderson. 2012. « **Trichuris sp. and Strongyloides sp. Infections in a Free-Ranging Baboon Colony** ». *The Journal of parasitology* 98 (1):205-8.
- ANMV, ANSES. 2017. « **RCP IVOMEK 1% (10mg/ml)** ». 2017. <http://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=IVOMEK>.
- ANOFEL. 1998. *Parasitologie mycologie*. Format Utile.
- ANSES. 2017. « **ANSES, Index des médicaments vétérinaires autorisés en France** ». 2017. <http://www.ircp.anmv.anses.fr/index.aspx>.
- ANSM. 2012. « **Notice patient du STROMEKTOL 3 mg** ». <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/notice/N0214575.htm>.
- Arena, J. P., K. K. Liu, P. S. Paress, E. G. Frazier, D. F. Cully, H. Mrozik, et J. M. Schaeffer. 1995. « **The Mechanism of Action of Avermectins in Caenorhabditis Elegans: Correlation between Activation of Glutamate-Sensitive Chloride Current, Membrane Binding, and Biological Activity** ». *The Journal of Parasitology* 81 (2):286-94.
- Arena, J. P., K. K. Liu, P. S. Paress, J. M. Schaeffer, et D. F. Cully. 1992. « **Expression of a Glutamate-Activated Chloride Current in Xenopus Oocytes Injected with Caenorhabditis Elegans RNA: Evidence for Modulation by Avermectin** ». *Brain Research. Molecular Brain Research* 15 (3-4):339-48.
- Association française des enseignants de chimie thérapeutique. 2000. « **Les avermectines** ». In *Principaux antifongiques et antiparasitaires*, 5, Tome 2:358-80. Paris: TEC et DOC.
- Belizario, V. Y., M. E. Amarillo, W. U. de Leon, A. E. de los Reyes, M. G. Bugayong, et B. J. C. Macatangay. 2003. « **A Comparison of the Efficacy of Single Doses of Albendazole, Ivermectin, and Diethylcarbamazine Alone or in Combinations against Ascaris and Trichuris Spp** ». *Bulletin of the World Health Organization* 81 (1):35-42.

- Bhadury, P., M. Austen, D. Bilton, P. J. Lamshead, et A. Rogers. 2006. « **Development and evaluation of a DNA-barcoding approach for the rapid identification of nematodes** ». *Marine Ecology Progress Series* 320 (août):1-9.
- Bishop, B. F., C. I. Bruce, N. A. Evans, A. C. Goudie, K. A. F. Gration, S. P. Gibson, M. S. Pacey, D. A. Perry, N. D. A. Walshe, et M. J. Witty. 2000. « **Selamectin: a novel broad-spectrum endectocide for dogs and cats** ». *Veterinary Parasitology* 91 (3-4):163-76..
- Blaxter, M.L. 2011. « **Nematodes: The Worm and Its Relatives** ». *PLoS Biology* 9 (4):e1001050.
- Boxall, A. B. A., D. W. Kolpin, B. Halling-Sørensen, et J. Tolls. 2003. « **Are Veterinary Medicines Causing Environmental Risks?** ». *Environmental Science & Technology* 37 (15):286A-294A.
- Bruenisholz, H., J. Kupper, C. R. Muentener, A. Dally, T. Kraemer, H. Naegeli, et C. C. Schwarzwald. 2012. « **Treatment of Ivermectin Overdose in a Miniature Shetland Pony Using Intravenous Administration of a Lipid Emulsion** ». *Journal of Veterinary Internal Medicine* 26 (2):407-11.
- Burg, R. W., B. M. Miller, E. E. Baker, J. Birnbaum, S. A. Currie, R. Hartman, Y. L. Kong, et al. 1979. « **Avermectins, New Family of Potent Anthelmintic Agents: Producing Organism and Fermentation** ». *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 15 (3):361-67.
- Camargo, L. M. A., J. De Souza Almeida Aranha Camargo, L. J. De Vera, P. Di Tarique Crispim Barreto, E. K. Tourinho, et M. M. De Souza. 2010. « **Capillariasis (Trichurida, Trichinellidae, Capillaria hepatica) in the Brazilian Amazon: low pathogenicity, low infectivity and a novel mode of transmission** ». *Parasites & Vectors* 3 (février):11.
- Campbell, W. C. 2012. « **History of Avermectin and Ivermectin, with Notes on the History of Other Macrocyclic Lactone Antiparasitic Agents** ». *Current Pharmaceutical Biotechnology* 13 (6):853-65.
- Campbell, W. C., et G. W. Benz. 1984. « **Ivermectin: A Review of Efficacy and Safety** ». *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 7 (1):1-16.
- Campbell, W. C., M. H. Fisher, E. O. Stapley, G. Albers-Schonberg, et T. A. Jacob. 1983. « **Ivermectin: A Potent New Antiparasitic Agent** ». *Science* 221 (4613):823-28.
- Carrere, L. 2016. « **Etude pharmacocinétique de l'ivermectine administrée par voies orale et intramusculaire à la dose de 400µg/kg, chez les Callithricidés, réalisée au Zoo de La Palmyre en Charente Maritime** ». Doctorat de Pharmacie, Université de Poitiers.
- Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT). 2016. « **Ivermectine, données du CRAT** ». Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT). 11 septembre 2016. <http://lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=ivermectine>.
- Chabala, J. C., H. Mrozik, R. L. Tolman, P. Eskola, A. Lusi, L. H. Peterson, M. F. Woods, M. H. Fisher, et W. C. Campbell. 1980. « **Ivermectin, a new broad-spectrum antiparasitic agent** ». *Journal of Medicinal Chemistry* 23 (10):1134-36.

- Chaline, J., et D. Marchand. 2010. **Le singe l'embryon et l'homme une nouvelle clé de lecture de l'histoire de l'homme**. Paris: Ellipses Marketing.
- ChemSpider, search and share chemistry., 2017. « **b-D-Oleandrose Structure** ». <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.10264242.html>.
- Chowdhury, N., et A. A. Aguirre. 2001. « **Helminths of Wildlife**. » *Helminths of Wildlife*.
- Code de la santé publique. 2017. **Article L5143-4. Code de la santé publique**. Vol. L5143-4.
- Coiner-Collier, S., R. S. Scott, J. Chalk-Wilayto, S. M. Cheyne, P. Constantino, N. J. Dominy, A. A. Elgart, et al. 2016. « **Primate dietary ecology in the context of food mechanical properties** ». *Journal of Human Evolution*, Food Materials Testing and its Relevance for Primate Biology, 98 (septembre):103-18.
- Conder, G. A., D. P. Thompson, et S. S. Johnson. 1993. « **Demonstration of Co-Resistance of Haemonchus Contortus to Ivermectin and Moxidectin** ». *Veterinary Record* 132 (26):651-52.
- Cull-Candy, S. G., 1976. « **Two Types of Extrajunctional L-Glutamate Receptors in Locust Muscle Fibres** ». *The Journal of Physiology* 255 (2):449-64.
- Cully, D. F., D. K. Vassilatis, K. K. Liu, P. S. Paress, L. H. Van der Ploeg, J. M. Schaeffer, et J. P. Arena. 1994. « **Cloning of an Avermectin-Sensitive Glutamate-Gated Chloride Channel from Caenorhabditis Elegans** ». *Nature* 371 (6499):707-11.
- Dent, J. A., M. M. Smith, D. K. Vassilatis, et L. Avery. 2000. « **The Genetics of Ivermectin Resistance in Caenorhabditis Elegans** ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 97 (6):2674-79.
- Desfontis, J. C., et al. 2010. **Guide Pratique des médicaments à usage vétérinaire**. Paris: Editions Med'Com.
- Duce, I. R., et R. H. Scott. 1985. « **Actions of Dihydroavermectin B1a on Insect Muscle** ». *British Journal of Pharmacology* 85 (2):395-401.
- Dudel, J., C. Franke, H. Hatt, et P. N. Usherwood. 1989. « **Chloride Channels Gated by Extrajunctional Glutamate Receptors (H-Receptors) on Locust Leg Muscle**. » *Brain Research* 481 (2):215-20.
- Egerton, J. R., J. Birnbaum, L. S. Blair, J. C. Chabala, J. Conroy, M. H. Fisher, H. Mrozk, D. A. Ostlind, C. A. Wilkins, et W. C. Campbell. 1980. « **22, 23--Dihydroavermectin B1, a New Broad-Spectrum Antiparasitic Agent** ». *The British Veterinary Journal* 136 (1):88-97.
- Euzéby, J. 2008. **Grand dictionnaire illustré de parasitologie médicale et vétérinaire**. Paris: Tec & Doc Lavoisier.

Fagiolini, M., R. P. Lia, P. Laricchiuta, P. Cavicchio, R. Mannella, C. Cafarchia, D. Otranto, R. Finotello, et S. Perrucci. 2010. « **Gastrointestinal Parasites in Mammals of Two Italian Zoological Gardens** ». *Journal of Zoo and Wildlife Medicine: Official Publication of the American Association of Zoo Veterinarians* 41 (4):662-70.

Faure, A. 2003. « **Contribution à l'étude de l'alimentation des Saimiris (Saimiri species) en captivité** ». Doctorat Vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon.

Ferris, H. 2010. « **Contribution of Nematodes to the Structure and Function of the Soil Food Web** ». *Journal of Nematology* 42 (1):63-67.

Fowler, M. E., et R. E. Miller. 2003. **Zoo and Wild Animal Medicine**, 5e. 5 edition. St. Louis, Mo: Saunders.

Fritz, L. C., C. C. Wang, et A. Gorio. 1979. « **Avermectin B1a irreversibly blocks postsynaptic potentials at the lobster neuromuscular junction by reducing muscle membrane resistance.** » *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 76 (4):2062-66.

Fuse, T., T. Kita, Y. Nakata, F. Ozoe, et Y. Ozoe. 2016. « **Electrophysiological characterization of ivermectin triple actions on Musca chloride channels gated by l-glutamic acid and γ -aminobutyric acid** ». *Insect Biochemistry and Molecular Biology* 77 (octobre):78-86.

« **Gallery| Biomedical & Scientific Visuals** ». 2017. Jackie Heda | *Biomedical & Scientific Visuals* (blog). Consulté le 14 juillet 2017. <http://www.jackieheda.com/gallery/>.

Garapin, B. 2014. « **Etude de parasitoses par coproscopie au safari de Peaugres** ». Doctorat Vétérinaire, Vetagro Sup.

Geurden, T., C. Chartier, J. Fanke, A. F. di Regalbono, D. Traversa, G. von Samson-Himmelstjerna, J. Demeler, H. B. Vanimisetti, D. J. Bartram, et M. J. Denwood. 2015. « **Anthelmintic resistance to ivermectin and moxidectin in gastrointestinal nematodes of cattle in Europe** ». *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance* 5 (3):163-71.

Geyer, J., O. Gavrilova, et E. Petzinger. 2009. « **Brain Penetration of Ivermectin and Selamectin in *mdr1a,b* P-Glycoprotein- and *Bcrp*- Deficient Knockout Mice** ». *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 32 (1):87-96.

Ghai, R. R., N. D. Simons, C. A. Chapman, P. A. Omeja, T. J. Davies, N. Ting, et T. L. Goldberg. 2014. « **Hidden Population Structure and Cross-Species Transmission of Whipworms (*Trichuris* Sp.) in Humans and Non-Human Primates in Uganda** ». *PLoS Neglected Tropical Diseases* 8 (10):e3256.

González Canga, A., A. M. Sahagún Prieto, M. J. Díez Liébana, N. Fernández Martínez, M. Sierra Vega, et J. J. García Vieitez. 2008. « **The Pharmacokinetics and Interactions of Ivermectin in Humans—A Mini-review** ». *The AAPS Journal* 10 (1):42-46.

- Graille, M., H. Ferté, T. Petit, F. Ollivet Courtois, J.-Y. Gauchot, J.-L. Nougailon, C. Vitaud, C. Wardzynski, et K. Lemberger. 2015. « **Fatal Parastrongylus Dujardini Infection in Captive Callitrichids** ». *Veterinary Pathology* 52 (2):364-68.
- Griffin, Chris. 2005. « **Exotic Animal Formulary, 3rd ed** ». *Journal of Avian Medicine and Surgery - J AVIAN MED SURG* 19 (décembre):322-322.
- Grundmann, E. 2002. « **Singes et insectes** ». Insectes n°124.
- Guillaume, V., et J. Le Bras. 2007. **Fiches pratiques parasitologie : Auto-évaluation Manipulations**. Bruxelles : De Boeck.
- Harlow, P. A. 1958. « **The Action of Drugs on the Nervous System of the Locust (Locusta Migratoria)** ». *Annals of Applied Biology* 46 (1):55-73.
- Hart, T., et P. Shears. 1998. **Atlas de poche de microbiologie en couleurs**. 2e tirage 1999. Paris: Flammarion Médecine-Sciences.
- Hawash, M. B. F., M. Betson, A. Al-Jubury, J. Ketzis, A. LeeWillingham, M. F. Bertelsen, P. J. Cooper, D. T. J. Littlewood, X. Q. Zhu, et P. Nejsun. 2016. « **Whipworms in humans and pigs: origins and demography** ». *Parasites & Vectors* 9 (janvier):37.
- Henazi, S. P., et L. Barrett. 1999. « **The Value of Grooming to Female Primates** ». *Primates* 40 (1):47-59.
- Herlyn, H. 2016. « **The Phylogenetic System of Primates—character Evolution in the Light of a Consolidated Tree** ». *Organisms Diversity & Evolution*, avril.
- Hibbs, R. E., et E. Gouaux. 2011. « **Principles of activation and permeation in an anion-selective Cys-loop receptor** ». *Nature* 474 (7349):54-60.
- Hokan, M., C. Strube, U. Radespiel, et E. Zimmermann. 2017. « **Sleeping Site Ecology, but Not Sex, Affect Ecto- and Hemoparasite Risk, in Sympatric, Arboreal Primates (Avahi Occidentalis and Lepilemur Edwardsi)** ». *Frontiers in Zoology* 14:44.
- Holterman, M., A. van der Wurff, S. van den Elsen, H. van Megen, T. Bongers, O. Holovachov, J. Bakker, et J. Helder. 2006. « **Phylum-Wide Analysis of SSU rDNA Reveals Deep Phylogenetic Relationships among Nematodes and Accelerated Evolution toward Crown Clades** ». *Molecular Biology and Evolution* 23 (9):1792-1800.
- Ide, J. 1993. « **Milbemycin: discovery and development** ». *Annual Report Sankyo Research Laboratory* 45, 1-98.
- INPN. 2017. « **Inventaire National du Patrimoine Naturel** ». <https://inpn.mnhn.fr/accueil/index>.
- ITIS. 2017. « **Integrated Taxonomic Information System** ». <https://www.itis.gov>.
- Johnson-Delaney, C. A. 2009. « **Parasites of Captive Nonhuman Primates** ». *Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice* 12 (3):563-81.

- Jones, R. M., N. B. Logan, A. J. Weatherley, A. S. Little, et C. D. Smothers. 1993. « **Activity of doramectin against nematode endoparasites of cattle** ». *Veterinary Parasitology*, Special Issue: Doramectin - a novel avermectin, 49 (1):27-37.
- Jourdan, G., G. Boyer, I. Raymond-Letron, E. Bouhsira, B. Bedel, et P. Verwaerde. 2015. « **Intravenous Lipid Emulsion Therapy in 20 Cats Accidentally Overdosed with Ivermectin** ». *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care (San Antonio, Tex.: 2001)* 25 (5):667-71.
- Klaus, A., E. Zimmermann, K. M. Röper, U. Radespiel, S. Nathan, B. Goossens, et C. Strube. 2017. « **Co-infection patterns of intestinal parasites in arboreal primates (proboscis monkeys, *Nasalis larvatus*) in Borneo** ». *International Journal for Parasitology: Parasites and Wildlife*, décembre.
- Klompfen, H., R. E. Junge, et C. V. Williams. 2015. « **Ectoparasites of Propithecus Diadema (Primates: Indriidae) With Notes on Unusual Attachment Site Selection by Haemaphysalis Lemuris (Parasitiformes: Ixodidae)** ». *Journal of Medical Entomology* 52 (3):315-19.
- Lambert, J. E., 2014. « **Handbook of the Mammals of the World: 3. Primates** ». *Journal of Mammalogy* 95 (4):906-7.
- Lasota, J. A., et R. A. Dybas. 1991. « **Avermectins, A Novel Class of Compounds: Implications for Use in Arthropod Pest Control** ». *Annual Review of Entomology* 36 (1):91-117.
- Lea, T. J., et P. N. R. Usherwood. 1973. « **The Site of Action of Ibotenic Acid and the Identification of Two Populations of Glutamate Receptors on Insect Muscle-Fibres** ». *Comparative and General Pharmacology*. <http://agris.fao.org/agris-search/search.do?recordID=US201303133956>.
- Lecointre, G., et Le Guyader, H., 2017. **Classification génétique du vivant, Tome 2**. Paris : Belin.
- Lecointre, G., et Le Guyader, H., 2006. **Classification phylogénétique du vivant, Tome 1**. Paris: Belin.
- Lees, K., M. Musgaard, S. Suwanmanee, S. D. Buckingham, P. Biggin, et D. Sattelle. 2014. « **Actions of Agonists, Fipronil and Ivermectin on the Predominant In Vivo Splice and Edit Variant (RDLbd, I/V) of the Drosophila GABA Receptor Expressed in Xenopus laevis Oocytes** ». *PLOS ONE* 9 (5):e97468.
- Lespine, A. 2006. « **Antiparasitaires endectocides et impact sur l'environnement** ». 2006, UR66 Pharmacologie-Toxicologie, Toulouse
- Levecke, B., P. Dorny, T. Geurden, F. Vercammen, et J. Vercruyssen. 2007. « **Gastrointestinal protozoa in non-human primates of four zoological gardens in Belgium** ». *Veterinary Parasitology* 148 (3-4):236-46.

- Li, M., Z. Chen, X. Lin, X. Zhang, Y. Song, Y. Wen, et J. Li. 2008. « **Engineering of Avermectin Biosynthetic Genes to Improve Production of Ivermectin in Streptomyces Avermitilis** ». *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 18 (20):5359-63..
- Li, M., B. Zhao, B. Li, Q. Wang, L. Niu, J. Deng, X. Gu, X. Peng, T. Wang, et G. Yang. 2015. « **Prevalence of Gastrointestinal Parasites in Captive Non-Human Primates of Twenty-Four Zoological Gardens in China** ». *Journal of Medical Primatology* 44 (3):168-73.
- Lim, Y. A. L., R. Ngui, J. Shukri, M. Rohela, et H. R. Mat Naim. 2008. « **Intestinal Parasites in Various Animals at a Zoo in Malaysia** ». *Veterinary Parasitology* 157 (1-2):154-59.
- Ludmerer, S. W., V. A. Warren, B. S. Williams, Y. Zheng, D. C. Hunt, M. B. Ayer, M. A. Wallace, et al. 2002. « **Ivermectin and Nodulisporic Acid Receptors in Drosophila Melanogaster Contain Both Gamma-Aminobutyric Acid-Gated Rdl and Glutamate-Gated GluCl Alpha Chloride Channel Subunits** ». *Biochemistry* 41 (20):6548-60.
- Lumaret, J. P., E. Galante, C. Lumbreras, J. Mena, M. Bertrand, J. L. Bernal, J. F. Cooper, N. Kadiri, et D. Crowe. 1993. « **Field Effects of Ivermectin Residues on Dung Beetles** ». *Journal of Applied Ecology* 30 (3):428-36.
- Marchand, B. 2014. « **Parasites et Biodiversité, Biologie et Diversité des Protistes et Métazoaires Parasites Niveau B** ». Paris: Ellipses Marketing.
- Medical Lab. 2014. « **Capillaria philippinensis** ». 2014.
<http://www.medical-labs.net/capillaria-philippinensis-3213/>.
- Megen, H. V., S. Van den Elsen, M. Holterman, G. Karssen, P. Mooyman, T. Bongers, O. Holovachov, J. Bakker, et J. Helder. 2009. « **A phylogenetic tree of nematodes based on about 1200 full-length small subunit ribosomal DNA sequences** ». *Nematology* 11 (6):927-50.
- Mellin, T. N., R. D. Busch, et C. C. Wang. 1983. « **Postsynaptic Inhibition of Invertebrate Neuromuscular Transmission by Avermectin B1a** ». *Neuropharmacology* 22 (1):89-96.
- Mermet, N. P. 2003. « **Causes de mortalité chez les primates en parc zoologique français** ». Doctorat Vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort.
- Merola, V., et P. A. Eubig. 2012. « **Toxicology of Avermectins and Milbemycins (Macrocyclic Lactones) and the Role of P-Glycoprotein in Dogs and Cats** ». *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* 42 (2):313-333, vii.
- Merola, V., S. Khan, et S. Gwaltney-Brant. 2009. « **Ivermectin Toxicosis in Dogs: A Retrospective Study** ». *Journal of the American Animal Hospital Association* 45 (3):106-11.
- Mesa, L. M., I. Lindt, L. Negro, M. F. Gutierrez, G. Mayora, L. Montalto, M. Ballent, et A. Lifschitz. 2017. « **Aquatic toxicity of ivermectin in cattle dung assessed using microcosms** ». *Ecotoxicology and Environmental Safety* 144 (Supplement C):422-29.

- Michaud, C., M. Tantalean, C. Ique, E. Montoya, et A. Gozalo. 2003. « **A Survey for Helminth Parasites in Feral New World Non-Human Primate Populations and Its Comparison with Parasitological Data from Man in the Region** ». *Journal of Medical Primatology* 32 (6):341-45.
- Mrozik, H., J. C. Chabala, P. Eskola, A. Matzuk, F. Waksmunski, M. Woods, et M. H. Fisher. 1983. « **Synthesis of milbemycins from avermectins** ». *Tetrahedron Letters* 24 (48):5333-36.
- Mulot, B., et A. Leclerc. 2017a. « **Analyses parasitologiques de selles des animaux du ZooParc de Beauval** ».
- . 2017b. « **Injections d'IVOMEK aux animaux du ZooParc de Beauval entre 2014 et 2017** ».
- Nagayasu, E., M. P. P. T. H. H. Aung, T. Hortiwakul, A. Hino, T. Tanaka, M. Higashiarakawa, A. Olia, et al. 2017. « **A Possible Origin Population of Pathogenic Intestinal Nematodes, Strongyloides Stercoralis, Unveiled by Molecular Phylogeny** ». *Scientific Reports* 7 (1):4844.
- Olsen, R. W., et A. M. Snowman. 1985. « **Avermectin B1a Modulation of Gamma-Aminobutyric Acid/Benzodiazepine Receptor Binding in Mammalian Brain** ». *Journal of Neurochemistry* 44 (4):1074-82.
- Panayotova-Pencheva, M. S. 2016. « **Experience in the Ivermectin Treatment of Internal Parasites in Zoo and Captive Wild Animals: A Review** ». *Der Zoologische Garten* 85 (5):280-308.
- Paraud, C., T. Marcotty, A. Lespine, J. F. Sutra, I. Pors, et I. Devos. 2016. « **Cross-resistance to moxidectin and ivermectin on a meat sheep farm in France** ». *Veterinary Parasitology* 226 (Supplement C):88-92.
- Pérez Cordon, G., A. Hitos Prados, D. Romero, M. Sánchez Moreno, A. Pontes, A. Osuna, et M. J. Rosales. 2008. « **Intestinal Parasitism in the Animals of the Zoological garden “Peña Escrita” (Almuñecar, Spain)** ». *Veterinary Parasitology* 156 (3-4):302-9.
- Petit, S., et al. 2014 **Dictionnaire des Médicaments Vétérinaires et des produits de santé animale commercialisés en France**. 2014. 19e éd. Courbevoie Cedex: Les éditions du Point vétérinaire.
- « **Pharmacopée Européenne, 9ème edition** ». s. d. <http://online.pheur.org/FR/entry.htm>.
- Pong, S. S., R. Dehaven, et C. C. Wang. 1981. « **Stimulation of Benzodiazepine Binding to Rat Brain Membranes and Solubilized Receptor Complex by Avermectin B1a and Gamma-Aminobutyric Acid** ». *Biochimica Et Biophysica Acta* 646 (1):143-50.
- Ravasi, D. F., M. J. O’Riain, F. Davids, et N. Illing. 2012. « **Phylogenetic Evidence That Two Distinct Trichuris Genotypes Infect both Humans and Non-Human Primates** ». *PLOS ONE* 7 (8):e44187.

- Rylands, A. B., et R. A. Mittermeier. 2014. « **Primate Taxonomy: Species and Conservation** ». *Evolutionary Anthropology* 23 (1):8-10.
- Schaeffer, J. M., et H. W. Haines. 1989. « **Avermectin binding in Caenorhabditis elegans** ». *Biochemical Pharmacology* 38 (14):2329-38.
- Schinkel, A. H., J. J. Smit, O. van Tellingen, J. H. Beijnen, E. Wagenaar, L. van Deemter, C. A. Mol, M. A. van der Valk, E. C. Robanus-Maandag, et H. P. Riele. 1994. « **Disruption of the Mouse *mdr1a* P-Glycoprotein Gene Leads to a Deficiency in the Blood-Brain Barrier and to Increased Sensitivity to Drugs** ». *Cell* 77 (4):491-502.
- Shoop, W. L., J. R. Egerton, C. H. Eary, H. W. Haines, B. F. Michael, H. Mrozik, P. Eskola, et al. 1996. « **Eprinomectin: A novel avermectin for use as a topical endectocide for cattle** ». *International Journal for Parasitology* 26 (11):1237-42.
- Shoop, W. L., H. Haines, B. Michael, et C. Eary. 1993. « **Mutual Resistance to Avermectins and Milbemycins: Oral Activity of Ivermectin and Moxidectin against Ivermectin-Resistant and Susceptible Nematodes** ». *Veterinary Record* 133 (18):445-47.
- Shoop, W. L., H. Mrozik, et M. H. Fisher. 1995. « **Structure and activity of avermectins and milbemycins in animal health** ». *Veterinary Parasitology* 59 (2):139-56.
- Soledad Gómez, M., M. Gracenea, I. Montoliu, C. Feliu, A. Monleon, J. Fernandez, et C. Enseñat. 1996. « **Intestinal Parasitism--Protozoa and Helminths--in Primates at the Barcelona Zoo** ». *Journal of Medical Primatology* 25 (6):419-23.
- Springer, J. P., B. H. Arison, J. M. Hirshfield, et K. Hoogsteen. 1981. « **The absolute stereochemistry and conformation of avermectin B2a aglycone and avermectin B1a** ». *Journal of the American Chemical Society* 103 (14):4221-24.
- Suarez, V. H., A. L. Lifschitz, J. M. Sallovitz, et C. E. Lanusse. 2003. « **Effects of Ivermectin and Doramectin Faecal Residues on the Invertebrate Colonization of Cattle Dung** ». *Journal of Applied Entomology* 127 (8):481-88.
- Taylor, M. A., R. L. Coop, et R. L. Wall. 2015. **Veterinary Parasitology**. John Wiley & Sons.
- The Guardian Association Press, Press. 2016. « **London Zoo Gorilla Drank Five Litres of Blackcurrant Juice after Escaping Enclosure** ». *The Guardian*, 20 octobre 2016, sect. World news. <https://www.theguardian.com/world/2016/oct/20/gorilla-drank-litres-blackcurrant-juice-escaping-london-zoo-enclosure>.
- Usherwood, P. N. R. 1969. « **Glutamate Sensitivity of Denervated Insect Muscle Fibres** ». *Nature* 223 (5204):411-13.
- Vanderaspaille, J. 2002. « **Pathologies intestinales chez le singe laineux à la Vallée des Singes** ». Doctorat de Pharmacie, UFR des sciences pharmaceutiques de Tours « Philippe Maupas », Université François Rabelais: Tours.
- Vercruyse, Jozef, et R. S. Rew. 2002. **Macrocyclic Lactones in Antiparasitic Therapy**. CABI.

VetAgroSup. 2017. « **Coproscopie parasitaire** ».

<http://www2.vetagro-sup.fr/etu/copro/sommaire/techniques/analyse/flottaison.htm>.

Vidal. 2016. **Vidal : Le Dictionnaire**. Édition 2016. Issy-les-Moulineaux: Vidal.

Vidal, la base de données en ligne. 2017. « **Vidal - Monographie du STROMECTOL 3mg cp** ». https://www.vidal.fr/Medicament/stromectol_3_mg_cp-15621.htm.

Wang, C. C., et S. S. Pong. 1982. « **Actions of Avermectin B1a on GABA Nerves** ». *Progress in Clinical and Biological Research* 97:373-95.

Wolstenholme, A. J., 2012. « **Glutamate-gated Chloride Channels** ». *The Journal of Biological Chemistry* 287 (48):40232-38.

WoRMS (World Register of Marine Species). 2017. « **WoRMS (World Register of Marine Species)** ». <http://www.marinespecies.org/index.php>.

Zhang, X., J. Y. Qiao, X. M. Wu, Q. Y. Ma, H. Hu, J. Wang, et L. F. Che. 2015. « **Ascaris Spp. and Capillaria Caudinflata Infections in Captive-Bred Crested Ibis (Nipponia nippon) in China** ». *Zoo Biology* 34 (1):80-84.

Table des figures

Figure 1 : Les 2 sous-groupes composant les endectocides : avermectines et milbémycines. .	7
Figure 2 : Superposition des molécules d'ivermectine (actuellement avermectine B) et de milbémycine (actuellement milbémycine D) d'après Shoop <i>et al.</i> (1995).	8
Figure 3 : Structure des avermectines, d'après Albers-Schoenberg <i>et al.</i> (1981).	9
Figure 4 : Structure de l'oleandrose, d'après ChemSpider (2017).	10
Figure 5 : Structure de l'ivermectine, l'abamectine et la doramectine, des avermectines utilisées en médecine vétérinaire ou humaine, ou à usage phytosanitaire, d'après Shoop <i>et al.</i> (1995).	12
Figure 6 : Structure des milbémycines utilisées en médecine vétérinaire ou à usage phytosanitaire, d'après Shoop <i>et al.</i> (1995).	13
Figure 7 : La synthèse des endectocides utilisés en médecine vétérinaire ou humaine, ou à usage phytosanitaire, d'après Shoop <i>et al.</i> (1995)	15
Figure 8 : Structure de l'ivermectine (22,23 dihydro avermectine B1), d'après Springer <i>et al.</i> (1981).	16
Figure 9 : L'ouverture du canal GluCl, suite à la fixation de l'ivermectine sur ses sites de liaison. D'après Hibbs et Gouaux (2011) et Wolstenholme (2012).	18
Figure 10 : L'action de l'ivermectine sur son récepteur (GABA _A Cl ou GluCl) en fonction de la concentration d'agoniste (GABA ou glutamate) et de sa propre concentration (IVM). D'après Cully <i>et al.</i> (1994), Arena <i>et al.</i> (1995) et Lees <i>et al.</i> (2014).	19
Figure 11 : Le mécanisme d'action de l'ivermectine (Image de Jackie Heda, Biomedical & Scientific Visuals).	20
Figure 12 : Les différentes sous-unités responsables de la sensibilité du récepteur à l'ivermectine et à l'acide nodulisporique d'après Ludmerer <i>et al.</i> (2002).	22
Figure 13 : Représentation taxonomique de l'ordre des primates. Classification selon ITIS (Integrated Taxonomic Information System) (2017).	34
Figure 14 : Arbre phylogénétique des groupes couronnes appartenant à l'ordre des primates, d'après Herlyn (2016).	36
Figure 15 : À gauche : Vari noir et blanc (<i>Varecia variegata</i>) ; à droite : Lemur catta (<i>Lemur catta</i>). Ces deux espèces appartiennent à la famille des Lemuridae chez les Strepsirrhiniens (photos personnelles.)	37
Figure 16 : Arbre phylogénétique de la super famille des Hominoidea, d'après Herlyn (2016).	38

Figure 17 : À gauche : Gibbon à mains blanches (<i>Hylobates lar</i>) ; à droite : Chimpanzé (<i>Pan troglodytes</i>), deux espèces de la superfamille des Hominoidea appartenant aux Haplorrhiniens (photos personnelles).	38
Figure 18 : L'infra ordre des Anthropeoidea (ou des Simiiformes), d'après Chaline et Marchand (2010) et Lecointre et Guyader (2017).	39
Figure 19 : Narines de singe Catarrhinien (a) et narines de singe Platyrrhinien (b), d'après Lecointre et Le Guyader (2017).	40
Figure 20 : Les groupes paraphylétiques des prosimiens (primates plus primitifs) et des Anthropeoidea (ou Simiiformes, singes au sens courant du terme), selon Chaline et Marchand (2010), Herlyn (2016) et Lecointre et Le Guyader (2017).	41
Figure 21 : Représentation taxonomique des ectoparasites arthropodes présents en Europe pouvant infester les singes, d'après ITIS (Integrated Taxonomic Information System) (2017).	44
Figure 22 : Représentation taxonomique des nématodes, d'après ITIS (Integrated Taxonomic Information System) (2017).	46
Figure 23 : Les relations taxonomiques entre les nématodes, d'après Blaxter (2011)	48
Figure 24 : Morphologie de la femelle adulte de <i>Capillaria</i> , d'après Medical Lab (2014).	52
Figure 25 : Morphologie de la femelle <i>Strongyloides</i> , d'après Euzéby (2008).	52
Figure 26 : Morphologie de la femelle <i>Trichuris</i> adulte, d'après Guillaume et Le Bras (2007).	52
Figure 27 : Morphologie de l'oeuf de <i>Capillaria</i> , d'après Zhang <i>et al.</i> (2015).	53
Figure 28 : Morphologie de la larve infestante de <i>Strongyloides</i> , d'après Euzéby (2008).	53
Figure 29 : Morphologie de l'oeuf de <i>Trichuris</i> , d'après ANOFEL (1998).	53
Figure 30 : Prévalences des nématodes les plus fréquemment identifiés dans les selles de singes captifs d'Europe, d'après Soledad Gómez <i>et al.</i> (1996) ; Levecke <i>et al.</i> (2007) ; Pérez Cordón <i>et al.</i> (2008) et Fagiolini <i>et al.</i> (2010).	60
Figure 31 : Prévalences des nématodes les plus fréquemment identifiés dans les selles de singes captifs ou en liberté, hors Europe, d'après Michaud <i>et al.</i> (2003) ; Lim <i>et al.</i> (2008) ; Anderson <i>et al.</i> (2012) ; Li <i>et al.</i> (2015) et Klaus <i>et al.</i> (2017).	61
Figure 32 : Nombre de parasites retrouvés dans les selles des singes de la Vallée des Singes (1998-2000) et chez les primates du Safari de Peaugres (2012-2013) d'après Vanderaspaille (2002) et Garapin (2014).	63
Figure 33 : Deux macaques de Barbarie (<i>Macaca sylvanus</i>) en pleine séance d'épouillage (photo personnelle).	65

Figure 34 : Détail des analyses parasitologiques positives réalisées au zoo de Beauval sur les singes captifs, du 12/08/2017 au 27/08/2016 (1/2), d’après une communication personnelle de Baptiste Mulot et Antoine Leclerc (2017a).....	67
Figure 35 : Détail des analyses parasitologiques positives réalisées au zoo de Beauval sur les singes captifs, du 12/08/2017 au 27/08/2016 (2/2) d’après une communication personnelle de Baptiste Mulot et Antoine Leclerc (2017a).....	68
Figure 36 : Nombre d'analyses positives identifiant des parasites dans les selles des singes captifs du Zoo de Beauval entre août 2016 et août 2017, d’après une communication personnelle de Baptiste Mulot et Antoine Leclerc (2017a).	69
Figure 37 : Médicament à usage vétérinaire : cascade de prescription régie par l’article L5143-4 du Code de la santé publique (2017).....	71

Table des tableaux

Tableau 1 : Fraction des familles d'ivermectines produites dans l'extrait total issu de la fermentation de <i>S. avermectinius</i> , d'après Burg et al. (1979).....	8
Tableau 2 : Les différents radicaux présents chez les ivermectines, d'après Burg et al. (1979).	10
Tableau 3 : Spécialités vétérinaires contenant de l'ivermectine commercialisées en 2014, d'après le Dictionnaire des Médicaments Vétérinaires et des produits de santé animale commercialisés en France (2014), et l'ANSES (2017).	24
Tableau 4 : Les différentes spécialités utilisées en médecine humaine contenant de l'ivermectine commercialisées en 2016, d'après le Vidal (2016).	25
Tableau 5 : Taxonomie « classique » des parasites (nématodes et arthropodes) connus pour être sensibles, à au moins un stade de leur développement, à l'action de l'ivermectine, selon Campbell et Benz (1984).	26
Tableau 6 : Taxonomie phylogénétique des parasites (nématodes et arthropodes) pouvant être traités par des spécialités vétérinaires contenant de l'ivermectine, selon le Dictionnaire des Médicaments Vétérinaires et des produits de santé animale commercialisés en France (2014) et l' INPN (2017).....	27
Tableau 7 : Les symptômes pouvant être retrouvés chez l'Homme lors de surdosages à l'ivermectine, d'après le Vidal (2017).	30
Tableau 8 : Les paramètres pharmacocinétiques de l'ivermectine, d'après González Canga et al. (2008) et Desfontis et al. (2010).	31
Tableau 9 : Les 6 familles composant le groupe des Strepsirrhiniens, d'après Chaline et Marchand (2010) et Lecointre et Le Guyader (2017).	36
Tableau 10 : Les 8 familles composant le groupe des Haplorrhiniens d'après Chaline et Marchand (2010) et Lecointre et Le Guyader (2017).	37
Tableau 11 : Les 6 genres composant la super famille des Hominoidea, d'après Chaline et Marchand (2010) et Lecointre et Le Guyader (2017).	38
Tableau 12 : Taxonomie des espèces de singes du ZooParc de Beauval ayant reçu un traitement par ivermectine entre 2014 et 2017 et/ou dont les selles ont été analysées entre août 2016 et août 2017, d'après ITIS (Integrated Taxonomic Information System) (2017).	42
Tableau 13 : Les ectoparasites arthropodes responsables d'affections par traumatisme, inoculation de venin ou réaction d'hypersensibilité ou vecteurs d'infections, vivants en Europe et pouvant infecter les singes. D'après Hart et Shears (1998), Johnson-Delaney (2009), Klompen et al. (2015) et Taylor et al. (2015).....	45

Tableau 14 : Les classes et ordres des nématodes fréquemment identifiées dans les selles des singes captifs, d’après WoRMS (World Register of Marine Species), Euzéby (2008), et ITIS (Integrated Taxonomic Information System) (2017).....	49
Tableau 15 : Phylogénies détaillées des 3 nématodes les plus fréquemment retrouvés dans les selles des singes captifs de France et du ZooParc, d’après WoRMS (World Register of Marine Species), Euzéby, (2008) et ITIS (I (2017).	49
Tableau 16 : Caractéristiques morphologiques des 3 nématodes les plus souvent retrouvés dans les selles des singes du ZooParc, d’après Hart et Shears (1998), Euzéby (2008) et Marchand (2014).....	51
Tableau 17 : Prévalences des protozoaires et des nématodes les plus fréquemment identifiés dans les selles de singes captifs ou en liberté, en Europe et hors Europe.....	58
Tableau 18 : Nombre de parasites retrouvés dans les selles des singes laineux (<i>Lagothrix lagotricha</i>) provenant de la Vallée des Singes (1993-2000) et chez les primates du Safari de Peaugres (2012-2013), d’après Vanderaspaille (2002) et Garapin (2014).	62
Tableau 19 : Nombre d'analyses parasitologiques des selles des singes du ZooParc de Beauval réalisées et positives, entre août 2016 et août 2017, d’après une communication personnelle de Baptiste Mulot et Antoine Leclerc (2017a).	66
Tableau 20 : Nombre d'analyses positives identifiant des parasites dans les selles des singes captifs du ZooParc de Beauval entre août 2016 et août 2017, d’après une communication personnelle de Baptiste Mulot et Antoine Leclerc (2017a).	69
Tableau 21 : Les parasites des prosimiens et primates non humains pouvant être traités par ivermectine, ainsi que la posologie et la fréquence du traitement, d’après Fowler et Miller (2003) ; Griffin (2005) et Johnson-Delaney (2009).....	72
Tableau 22 : Nombre de traitements par ivermectine (IVOMEK ©) réalisés sur les singes captifs du Zoo de Beauval, entre 2014 et 2017, d’après une communication personnelle de Baptiste Mulot et Antoine Leclerc (2017b).	74

Résumé

Les parasites sont des organismes vivant dans l'environnement, cohabitant avec leurs hôtes et évoluant avec eux. Ils peuvent infester leurs téguments, leurs cavités, ou leurs tissus, trouvant ainsi biotope et nourriture. Dans notre travail, les hôtes sont les singes. Ces animaux appartiennent à l'ordre des primates, comptant actuellement 285 espèces connues. Nous nous sommes intéressés à 222 singes de 26 espèces différentes qui ont reçu un traitement par ivermectine et/ou ont fait l'objet d'analyses parasitologiques des selles.

L'ivermectine est un antiparasitaire régulièrement utilisée dans les captivités. Elle possède un large spectre, peu d'effets indésirables, sa toxicité sur les organismes (notamment des femelles gestantes et des juvéniles) est faible, et les professionnels ont un bon recul sur son utilisation. Chez les singes captifs du ZooParc de Beauval, les ectoparasites peuvent être des arthropodes, comme les insectes ou les chélicérates. Ces parasites sont directement éliminés lors des séances d'épouillage, qui ont un intérêt non seulement hygiénique mais aussi social, et ces parasites ne nécessitent habituellement pas de prise en charge pharmacologique.

Entre août 2016 et août 2017, 77 analyses parasitologiques des selles des singes (prélèvement d'un groupe de singes ou individuels) ont été effectuées au ZooParc de Beauval. Après enrichissement par la méthode de flottation, 22 selles ont été diagnostiquées positives, retrouvant les nématodes des super familles *Strongyloidea* et *Strongyloididea*, ainsi que le genres *Trichuris* et *Capillaria*, qui sont compris dans le spectre d'action de l'ivermectine.

Au ZooParc, la forme d'ivermectine utilisée est l'IVOMEC injectable 1% (10mg/ml) de chez Merial®. La posologie utilisée est comprise entre 200 et 400µg/kg et l'administration se fait en dose unique sous-cutanée. Entre 2014 et 2017, 88 traitements par ivermectine ont eu lieu chez les singes captifs. Un suivi parasitologique plus régulier permettrait d'étudier plus précisément l'efficacité du traitement. La surveillance de la clinique par les professionnels est importante afin de détecter les signes évocateurs de parasitoses et de traiter les animaux lorsque cela est nécessaire. L'élimination efficace et totale des selles est indispensable pour limiter la toxicité de l'ivermectine sur les écosystèmes, notamment sur la faune aquatique et terrestre.

Mot clefs : ivermectine ; singes captifs ; nématodes mésoparasites ; ectoparasites

SERMENT DE GALIEN

~~~~

Je jure, en présence des maîtres de la faculté et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.