

**EVALUATION DE L'IMPACT ECOTOXICOLOGIQUE RESULTANT
DE L'USAGE DE MEDICAMENTS ANTIPARASITAIRES EN
ELEVAGE EXTENSIF**

*P. Galtier, M. Alvinerie, P. Berny, J.-C. Fournier, D. Kerboeuf,
J.-P. Lumaret. et C. Mouglin*

PRESENTATION DES ENDECTOCIDES

Il s'agit de lactones macrocycliques très largement utilisées en thérapeutique antiparasitaire vétérinaire (1,5 Md USD en 1996).

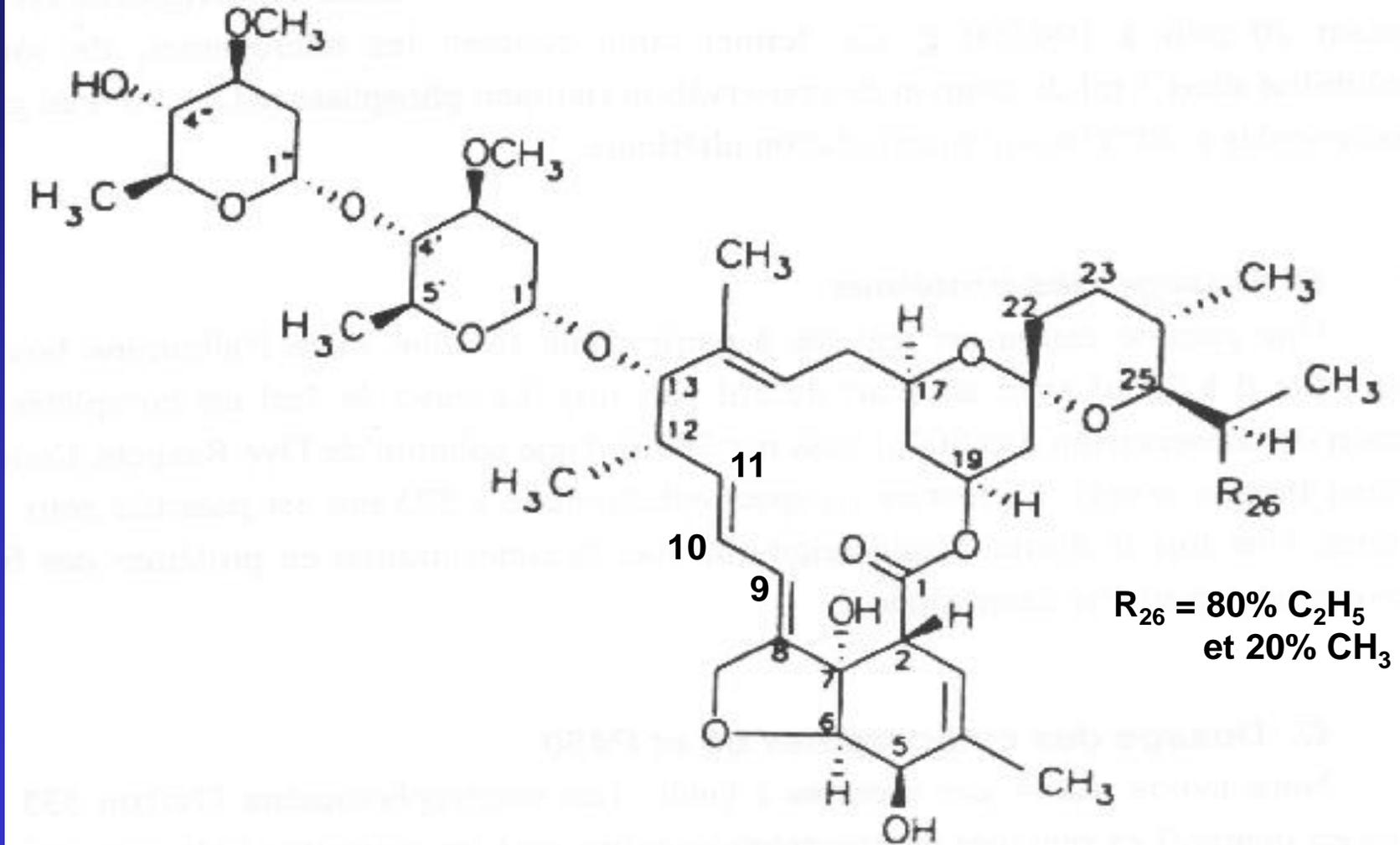
Ces molécules sont actives contre:

- les parasites internes (helminthes),
- les ectoparasites (acariens, insectes).

Dans l'organisme animal, elles ne subissent qu'une très faible métabolisation et sont excrétées essentiellement par voie fécale.

En raison de leurs propriétés insecticides, elles sont reconnues pour leur pouvoir toxique vis à vis des insectes des champs et des bousiers en particulier.

STRUCTURE DE L'IVERMECTINE



BUT DU PROJET

Apprécier l'impact sur diverses populations d'une formulation particulière, le bolus intraruminal d'ivermectine à délitement lent (...g en 3 mois).

Partage des tâches :

1. étude de l'excrétion fécale des formes parentales : UR 66 INRA Toulouse
2. effets sur les scarabéides coprophages : Zoogéographie Montpellier 3
3. effets sur les nématodes parasites : UR 86 INRA Tours
4. effets sur la microflore du sol : UR 111 INRA Dijon
5. effets sur les champignons du sol : UR 258 INRA Versailles
6. effets sur un mollusque, la dreissène : UMR 188 INRA-ENV Lyon

1. Etude de l'excrétion fécale des formes parentales

Cas du bolus d'ivermectine

Concentrations fécales en ivermectine dans des bouses émises à divers délais après l'administration et ayant séjourné différents temps après l'émission

Jour d'émission	Temps de séjour	Concentrations fécales ($\mu\text{g/g}$)
4	15	0,688
	30	1,617
	60	0,456
	90	0,181
14	15	1,123
	30	1,473
42	15	0,839
	30	1,184
70	15	1,056

CV intra-journalier : 11,12%, CV inter-journalier : 13,69 %

2. Effets du bolus sur les scarabéides et le délitement des bouses

Action sur l'émergence d'*Aphodius constans*

*Influence du traitement des bovins par le bolus d'ivermectine sur le taux d'émergence d'*Aphodius constans* dans la bouse*

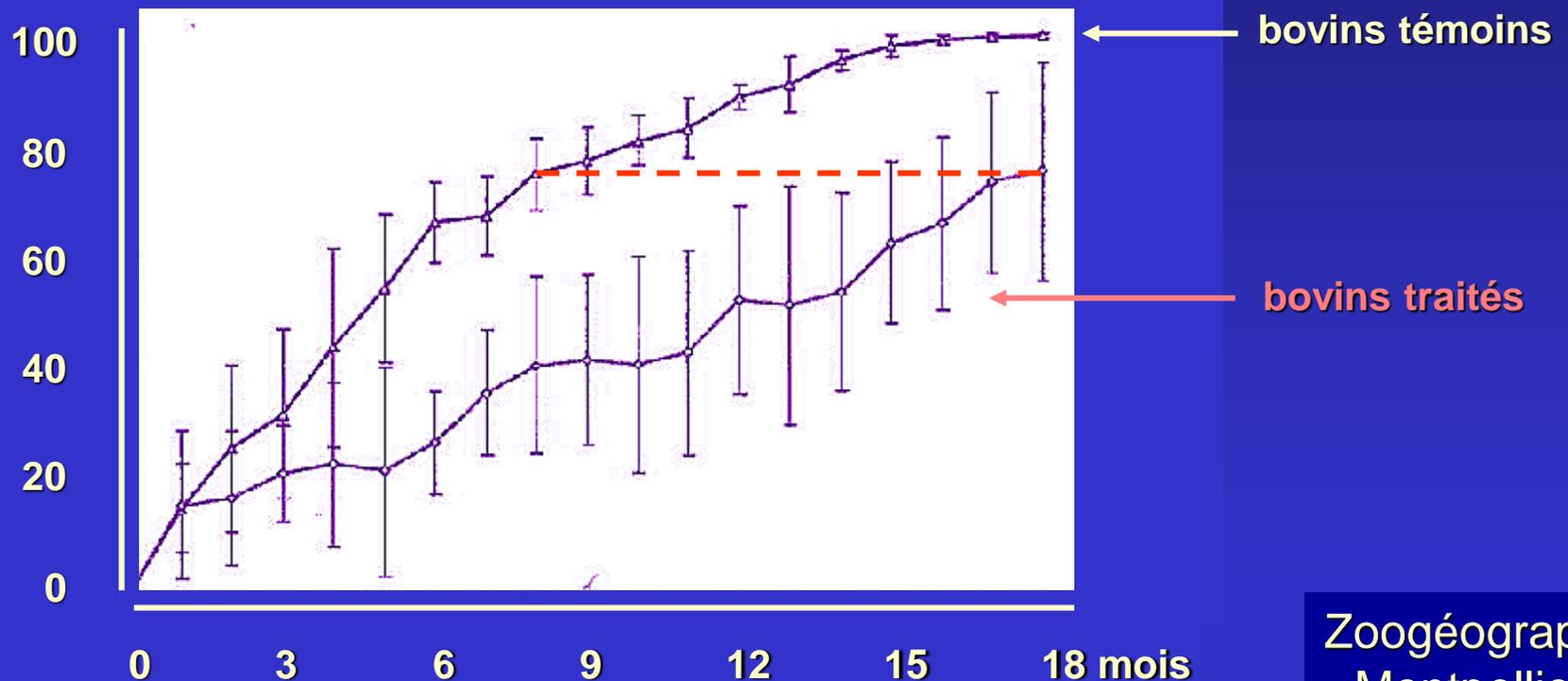
Jour d'émission	Taux d'émergence (p.100 éclosion)	
	bovins non traités (n = 5)	bovins traités (n = 15)
4	38	0
14	42	0
18	32	0
42	46	0
56	54	0
70	56	0
84	50	0
98	35,7	0
112	35,7	0
128	52,9	0
143	58,6	24,7
156	57,1	35,3 (n. signif.)

2. Effets du bolus sur les scarabéides et le délitement des bouses

Action sur la disparition des bouses en pâturage

Influence du traitement des bovins par le bolus d'ivermectine sur la disparition des bouses en fonction du temps (observation sur 18 mois)

disparition de la bouse (p.100)

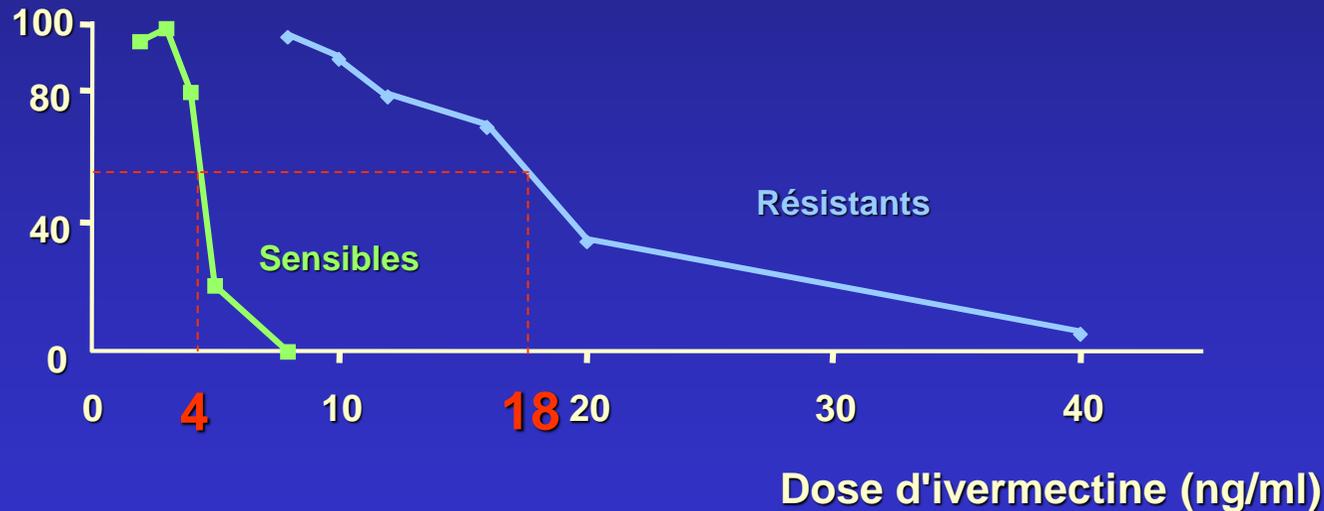


3. Effets de l'ivermectine sur les nématodes parasites (action INRA)

Toxicité vis à vis d'*Haemonchus contortus* (pathogène de la caillette)

Toxicité de l'ivermectine purifiée vis à vis de populations d'*Haemonchus contortus* sensibles et résistantes, mesurée en terme de développement larvaire

Développement L3 (p.100)

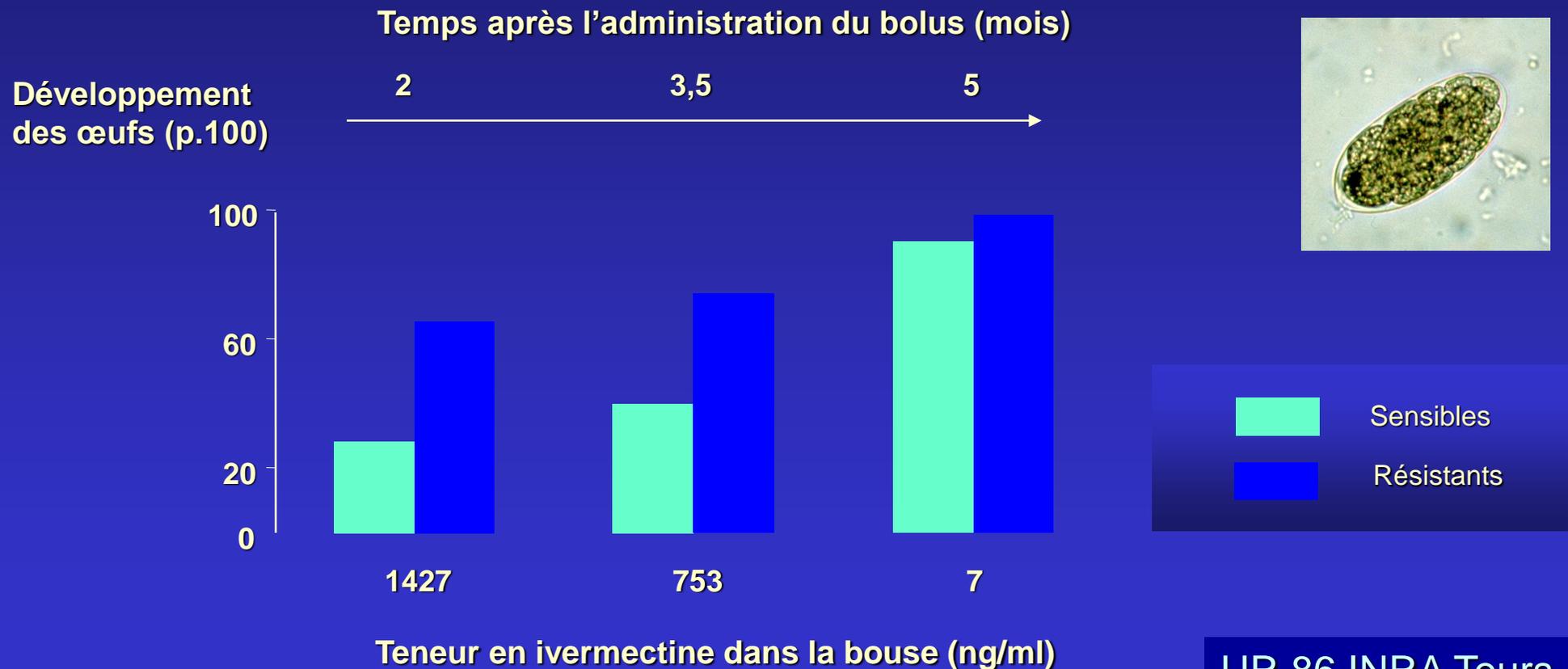


DL50 sensibles = 4 ng/ml Résistants = 18 ng/ml

3. Effets de l'ivermectine sur les nématodes parasites (action INRA)

Effet des bouses sur le développement d'*H. contortus*

*Toxicité des résidus fécaux en ivermectine vis à vis de populations d'*H. contortus* sensibles et résistantes, mesurée en terme de développement larvaire*



Exposition des micro-organismes des sols à l'ivermectine

Sol : • limon argileux de Versailles

- 17.4 % d'argile, 56.7 % de limon, 25.9 % de sable
- 1.65 % de matière organique, pH 7
- Incubation : 80 % de la capacité de rétention en eau, obscurité, 25° C
solution aqueuse d'ivermectine, concentration finale 1 mg/kg

Biodisponibilité de l'ivermectine dans l'eau du sol

24 ± 14 ng → 0.2 % de la quantité initiale → 6 µg/L → ≈ 10⁻⁸ M

Dégradation de l'ivermectine dans le sol

- isomérisation de nature photochimique (dérivés 8,9- et 10,11-Z)
- T_{1/2} = 21 jours sous fort ensoleillement, 240 jours à l'obscurité
- pas de biodégradation

4. Effets de l'ivermectine sur la microflore du sol

Recherche d'effet global à 10 – 250 ppm

1. Croissance de la microflore sur milieu nutritif (250 ppm ivermectine)

Champignons : pas d'effet

Bactéries : pas d'effet

2. Biomasse (250 ppm ivermectine)

carbone microbien extractible : pas d'effet après 15 jours

Turn over du C microbien marqué au ^{14}C : pas d'effet

3. Nitrification de l'azote ammoniacal dans le sol (50 ppm ivermectine) : pas d'effet

4. Cinétique de minéralisation du ^{14}C -carbofuran (10 ppm ivermectine) : pas d'effet

4. Effets de l'ivermectine sur la microflore du sol

Interaction entre l'ivermectine et d'autres xénobiotiques

comportement de l'ivermectine dans des bacs de traitements des déchets phytosanitaires (biobacs) très riches en pesticides, surfactants et huiles (études préliminaires)

La présence d'ivermectine (170 ppm) n'affecte pas la dégradation (rapide) du ^{14}C -diuron et du ^{14}C -glyphosate (1700 ppm) dans les bacs.

L'addition simultanée d'un détergent provoque une inhibition faible (n.s.) de la minéralisation des deux herbicides.

L'ivermectine seule (100 ppm) n'affecte pas la minéralisation du ^{14}C -glucose dans le sol mais accroît légèrement (significatif) l'impact de divers surfactants (Brij 35, Tween 20 et Triton X100) introduits simultanément (accroissement de la fraction de carbone minéralisée)



5. Effets de l'ivermectine sur les champignons du sol

Effet sur la croissance fongique

Effet comparé de l'ivermectine purifiée sur la croissance de quatre souches fongiques du sol en milieu de culture liquide

Fusarium oxysporum, deutéromycète

Mucor racemosus, zygomycète

Fusarium solani, ascomycète

Phanerochaete chrysosporium, basidiomycète

- pas de toxicité aiguë sur la formation de biomasse entre 10^{-8} et 10^{-3} M
- une légère stimulation de croissance est observée chez *P. chrysosporium* sur des temps de courts aux fortes concentrations
- pas de toxicité chronique observée après 4 générations de champignons incubé en présence d'ivermectine à 10^{-5} M

5. Effets de l'ivermectine sur les champignons du sol

Effet sur l'activité des exo-enzymes fongiques

Effet comparé de l'ivermectine purifiée sur la production de deux enzymes exprimées par deux basidiomycètes du sol en milieu de culture liquide

La production de **laccase** (une phénoloxydase) est mesurée chez *Trametes versicolor* après 2 et 3 jours de traitement par l'ivermectine à $0.5 \cdot 10^{-3} \text{ M}$

→ l'ivermectine et son dérivé 8,9-Z doublent la production de laccases, le dérivé 10,11-Z la triple par rapport au témoin non traité.

La production de **peroxydases** est mesurée chez *Phanerochaete chrysosporium* après 4, 8 et 12 jours de traitement par l'ivermectine de 10^{-6} à 10^{-3} M

→ l'ivermectine ne modifie pas la production de peroxydases

5. Effets de l'ivermectine sur les champignons du sol

Effet sur la reproduction

Effet comparé de l'ivermectine purifiée sur la reproduction de quatre souches fongiques du sol en milieu de culture liquide

Les 4 souches fongiques sont cultivées en milieu liquide en présence d'ivermectine à la concentration de 10^{-5} M et les spores produites sont inoculées dans un nouveau milieu contenant l'endectocide, les filaments formés produisent de nouvelles spores qui sont isolées puis inoculées à leur tour dans un nouveau milieu.....

→ nous n'observons pas d'effet net de l'ivermectine sur la sporulation des champignons, après 4 générations

sauf chez *Fusarium oxysporum*

6. Effets de l'ivermectine sur un mollusque, la dreissène

Détermination de la sensibilité de *Dreissena polymorpha*

Résultat de l'exposition de 200 dreissènes à diverses concentrations d'ivermectine incorporée à des microparticules de gélatine:gomme arabique en aquarium de 5 litres

Dose (µg/L)	Mortalité (p100)
0	< 5
1	6,9
10	15,0
30	36,6

Relation dose / toxicité

la dose de 1 µg/L est inférieure à la limite de solubilité (6 à 8 µg/L), il est donc possible d'avoir des effets uniquement par la solubilisation de résidus présents dans différentes matrices

on peut conclure à l'existence d'une réelle toxicité de l'ivermectine pour la dreissène

6. Effets de l'ivermectine sur un mollusque, la dreissène

Bioaccumulation de l'ivermectine chez *Dreissena polymorpha*

Exposition de 200 dreissènes à diverses concentrations d'ivermectine incorporée ou non à des microparticules de gélatine:gomme arabique en aquarium de 5 litres

Exposition ($\mu\text{g/L}$ / forme)	Concentration D. vivantes ($\mu\text{g/g}$)	Concentration D. mortes ($\mu\text{g/g}$)
1 / eau	55,5	71,0
1 / particules	28,3	56,5
10 / particules	171,0	411,5
30 / particules	734,0	1041,8

La bioaccumulation apparaît dose-dépendante avec un facteur de 20 à 50,

Les dreissènes mortes recèlent de plus fortes concentrations tissulaires que les vivantes,

Elle semble plus importante à concentration égale, lorsque l'ivermectine est en solution aqueuse par rapport à son incorporation dans les microparticules.

PREMIERES CONCLUSIONS

Le bolus intraruminal d'ivermectine semble être la forme galénique la plus dangereuse pour le biotope des bovins en élevage extensif.

Ainsi utilisée, cette molécule peut sélectionner des nématodes parasites résistant et entraîner des effets délétères chez les insectes coprophages et les mollusques d'eau douce au sein desquels elle s'accumule.

En revanche, le risque pour la microflore du sol demeure inexistant ou perceptible pour de très fortes concentration, sans commune mesure avec les taux naturels faibles liés à la faible disponibilité de la molécule dans le sol.

Par mesure de précaution, une conduite thérapeutique optimale consisterait à éviter l'usage du bolus ou à le maintenir en complément d'autres formes.