

La sensibilité de certaines races canines à l'ivermectine serait due à une mutation génétique

---

La toxicité de l'ivermectine chez le Colley a été rapportée pour la première fois en 1983. Des recherches récentes ont permis de mieux cerner l'origine de la sensibilité marquée de certains animaux de cette race à l'ivermectine et d'élucider les mécanismes qui sous-tendent cette toxicité. L'ivermectine est en effet responsable de signes neurologiques sévères d'intoxication chez certains Colley à des doses 50 à 200 fois inférieures à celles requises pour entraîner des symptômes similaires chez des chiens de race Beagle. Curieusement, des cas de neurotoxicose induite notamment par du loperamide ont également été rapportés chez des Colley, alors que, parallèlement, des descriptions sporadiques de réactions idiosyncrasiques à l'ivermectine ont été rapportées chez d'autres races de chiens que les Colley.

Cet article a pour but d'informer le vétérinaire praticien des découvertes récentes relatives à la problématique de l'usage de principes actifs tels que l'ivermectine chez certaines races de chiens, et de le sensibiliser aux implications pratiques qui en découlent quant au choix des agents thérapeutiques à utiliser.

### Implication de la P-gp

En 2001, des chercheurs ont mis en évidence une mutation sur le gène *mdr -1* (multi-drug resistance-1) chez des Colley sensibles à l'ivermectine. Ce gène code pour une glycoprotéine transmembranaire, appelée glycoprotéine-P (P-gp), dont le rôle est de transporter activement les xénobiotiques depuis le milieu intracellulaire vers le milieu extracellulaire. L'activité de la P-gp affecte par conséquent directement les concentrations tissulaires en principes actifs, ce qui a pour effet de moduler l'efficacité de ceux-ci, mais aussi leur sécurité chez l'animal. Chez des souris KO pour le gène *mdr1* (*mdr1a* *-/-*), il a ainsi été possible de montrer que l'absence de P-gp résultait en des niveaux élevés de principes actifs dans de nombreux tissus — spécialement le cerveau —, et en une excrétion ralentie de ceux-ci. A titre d'exemple, lors de traitement à l'ivermectine chez des souris *mdr1a* (+/+) et *mdr1a* (-/-), les concentrations cérébrales en ivermectine chez les souris KO sont 100 fois supérieures à celles des souris sauvages (*mdr1a* +/+). L'absence de P-gp au niveau de la barrière hémato-méningée chez les souris KO est en effet responsable de concentrations cérébrales en ivermectine anormalement élevées, résultant en l'apparition de signes neurologiques d'intoxication.

L'activité de la P-gp n'est pas limitée à la molécule de l'ivermectine. La P-gp possède en effet une large spécificité de substrats, transportant des molécules aux structures chimiques variées, comprenant notamment des agents anti-cancéreux, des agents immunosuppresseurs, des anti-parasitaires, des hormones stéroïdes. Le tableau 1 fournit une liste de principes actifs pertinents pour la médecine vétérinaire et qui ont été reconnus comme substrats de la P-gp.

La P-gp est exprimée dans de nombreux tissus de mammifères, incluant le pôle apical des entérocytes, les cellules endothéliales des capillaires du cerveau, le pôle biliaire des hépatocytes, le pôle apical des cellules épithéliales des tubules proximaux rénaux, le placenta. En transportant activement les xénobiotiques depuis le milieu intracellulaire vers la lumière de l'intestin, des capillaires cérébraux, des canalicules biliaires ou encore des tubules rénaux, la P-gp protège l'organisme en diminuant son exposition aux xénobiotiques potentiellement toxiques. La P-gp limite ainsi l'absorption intestinale des principes actifs, l'accès de ceux-ci au cerveau, et promeut leur excrétion rénale et/ou biliaire.

### Impact de la diversité génétique de la P-gp

La mutation du gène *mdr-1* résulte en la production d'un fragment de protéine P-gp non fonctionnel. Les conséquences cliniques de cette mutation sont à présent bien connues chez le chien. Les individus homozygotes récessifs pour cette délétion présentent en effet une sensibilité exacerbée à l'ivermectine, mais sont également sensibles à la toxicité des autres principes actifs substrats de la P-gp. En outre, une capacité de transport altérée semble être non seulement présente chez les individus homozygotes, mais également chez les individus hétérozygotes. Des chercheurs ont en effet relaté récemment le cas d'un Colley hétérozygote ayant présenté des signes de toxicité gastro-intestinale et de myélosuppression suite à un traitement à la doxorubicine et à la vincristine, deux substrats de la P-gp.

#### Présence au sein de la population

La mutation du gène *mdr 1* semble être largement répandue dans la population des Colley. Une étude récente menée en Australie sur un échantillon de 33 Colley a en effet montré que 12 % des individus étaient homozygotes pour l'allèle normal, 64 % étaient hétérozygotes et 24 % étaient homozygotes pour l'allèle mutant. Des données similaires ont été enregistrées aux Etats-Unis (n = 40): 22 % de Colley homozygotes pour l'allèle normal, 42 % d'hétérozygotes et 35 % d'homozygotes pour l'allèle mutant. Une étude de 2004 menée auprès d'une population de 25 Colley vivant en France indiquait une distribution des allèles *mdr1* mutant et normal relativement proche: 20 % des Colley étaient homozygotes pour l'allèle normal, 32 % étaient hétérozygotes et 48 % étaient homozygotes pour l'allèle mutant. Ces chiffres sont assez interpellants, puisque, in fine, ils indiquent que la majorité des Colley — de l'ordre de 80 % — possèdent au moins un allèle mutant.

#### Races

Il faut souligner que la mutation du gène *mdr1* a été identifiée non seulement chez le Colley, mais aussi chez plusieurs races de chiens de berger, ainsi que chez deux races de lévriers : le Whippet à poils longs et le Silken Windhound (tableau 2). La fréquence de l'allèle mutant varie néanmoins selon la race — moins de 4 % chez les Bobtail à plus de 40 % chez les Whippet à poils longs —, mais semble également dépendre de l'origine géographique des animaux. Ainsi, la fréquence de l'allèle mutant chez les Bergers australiens aux Etats-Unis (échantillon de 178 chiens) est de 16,6 %, alors qu'elle est de 64 % en Australie (n = 17). De même, la fréquence de l'allèle mutant chez les Shetland Sheepdog aux Etats-Unis (n = 190) est de 8,4 %, alors qu'elle s'élève à 43 % en Australie (n = 7).

Une seule étude est actuellement connue en Belgique concernant la distribution de l'allèle mutant chez un certain nombre de chiens (n=92) de races différentes dont on sait qu'ils sont susceptibles de porter l'allèle mutant. Dans cette étude, on a identifié une mutation génétique chez le Berger Australien, le Colley, le berger des Shetland et le Berger blanc suisse, mais pas chez le Colley barbu, le Border Collie et le Berger allemand.

#### Substances

Comme cela a été dit précédemment, la P-gp possède une large spécificité de substrats, parmi lesquels figure l'ivermectine. A côté de l'ivermectine, d'autres lactones macrocycliques telles que la moxidectine et la milbémycine sont responsables de neurotoxicose chez les chiens porteurs d'une mutation sur le gène *mdr1*. Bien que réputée être bien tolérée, la sélamectine devrait faire l'objet d'une surveillance particulière chez les races sensibles. Des réactions idiosyncrasiques ont également été rapportées dans la littérature avec des molécules appartenant à d'autres classes pharmacologiques. C'est notamment le cas du lopéramide

(Imodium®), un agent anti-diarrhéique parfois utilisé en médecine vétérinaire. Des chiens homozygotes pour l'allèle mutant ont ainsi présenté des signes nerveux sévères d'intoxication suite à l'administration de loperamide à la dose recommandée pour l'espèce canine (0,2 mg/kg). Similairement, des chiens homozygotes pour la mutation ont montré une sensibilité exacerbée à l'acépromazine et au butorphanol par rapport à des chiens homozygotes pour l'allèle normal, lors de l'administration de 0,04 mg/kg d'acépromazine et de 0,05 mg/kg de butorphanol (dépression du système nerveux central plus forte et plus longue). De même, un cas d'intoxication à la digoxine a récemment été relaté chez un Colley homozygote mutant. Le chien a présenté des concentrations sériques en digoxine anormalement élevées, conduisant à des symptômes d'intoxication (anorexie, vomissements, cardiotoxicité), suite à l'administration d'une dose réduite de digoxine (60 % de la dose journalière recommandée). Il semble que l'absence de P-gp ait conduit à une augmentation de la biodisponibilité orale de la digoxine et à une excrétion intestinale et/ou rénale diminuée chez ce Colley.

## Conclusions

L'absence de P-gp fonctionnelle, observée chez les chiens porteurs d'une mutation sur le gène *mdr1*, modifie l'absorption, la distribution, la métabolisation et l'excrétion d'une série de principes actifs couramment utilisés en médecine vétérinaire. Des cas d'intoxication à l'ivermectine, au loperamide ou à la digoxine sont autant d'exemples cités dans la littérature. Un pourcentage élevé de Colley sont touchés par cette mutation, de même qu'une certaine fraction des chiens de type chien de berger et lévrier. Si l'impact du génotype homozygote mutant est bien connu, peu d'informations sont néanmoins disponibles concernant les chiens hétérozygotes. Dans ce contexte, on ne peut qu'inciter le vétérinaire praticien à être prudent quant au choix des principes actifs à utiliser, les molécules substrats de la P-gp pouvant représenter un danger potentiel chez les races à risque. Idéalement, tous les chiens de ces races à risque devraient pouvoir être traités avec ces substances à risque après caractérisation génotypique ou dans certains cas, la posologie pourrait en être adaptée pour ces chiens.

<b>Tableau 1 : Exemples de substrats de la P-gp</b>	
<b>Molécules anti-cancéreuses</b>	<b>Molécules agissant sur le système cardiovasculaire</b>
Doxorubicine	Digoxine
Vincristine	Diltiazem
Vinblastine	Verapamil
<b>Hormones Stéroïdes</b>	Talinolol
Aldostérone	<b>Agents immunosuppresseurs</b>
Cortisol	Cyclosporine
Dexaméthasone	Tacrolimus
Méthylprednisolone	<b>Divers</b>
<b>Agents antimicrobiens</b>	Ivermectine
Erythromycine	Terfénadine
Kétoconazole	Ondansetron
Itraconazole	Domperidone
Tétracycline	Moxidectine
Doxycycline	Acépromazine
<b>Opiïdes</b>	Vecuronium
Loperamide	Milbémycine

Butorphanol	
Morphine	

<b>Tableau 2 : Races de chiens pour lesquelles une mutation sur le gène <i>mdr1</i> a été documentée</b>	
<b>Chiens de berger</b>	<b>Lévriers</b>
Colley	Whippet à poils longs
Berger australien (standard et miniature)	Silken windhound
English shepherd	
McNab	
Old English sheepdog (bobtail)	
Shetland sheepdog	
Berger allemand*	
Border Collie	

\* La fréquence chez les Bergers allemands blancs est plus élevée que chez les chiens d'autres couleurs.

## Bibliographie

- CAMPBELL W.C. & BENZ G.W., 1984. Ivermectin: a review of efficacy and safety. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 7, 1-16.
- EKENS T., DAMINET S., ROGIERS C., GOMMEREN K., LAMPO E., VANDER DONCKT D., VAN DEN BROEKE A., VAN POUKE M., VAN ZEVEREN A., PEELMAN L.J., 2009. Presence of the ABCB1 (MDR1) deletion mutation causing ivermectin hypersensitivity in certain dog breeds in Belgium. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift* 78, 256-260
- HUGNET C., CADORE J.L., BURONFOSSE F., PINEAU X., MATHET T., BERNY P.J., 1996. Loperamide poisoning in the dog. *Vet. Human Toxicol.* 38, 31-33.
- HUGNET C., BENTJEN S.A., MEALEY K.L., 2004. Frequency of the mutant MDR1 allele associated with multidrug sensitivity in a sample of Collies from France. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 27, 227-229.
- MARTINEZ M., MODRIC S., SHARKEY M., TROUTMAN L., WALKER L., MEALEY K., 2008. The pharmacogenomics of P-glycoprotein and its role in veterinary medicine. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 31, 285-300.
- MEALEY K.L., BENTJEN S.A., WAITING D.K., 2002. Frequency of the mutant MDR1 allele associated with ivermectin sensitivity in a sample population of Collies from the northwestern United States. *Am. J. Vet. Res.* 63, 479-481.
- MEALEY K.L., NORTHRUP N.C., BENTJEN S.A., 2003. Increased toxicity of P-glycoprotein-substrate chemotherapeutic agents in a dog with the MDR1 deletion mutation associated with ivermectin sensitivity. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 223, 1453-1455.
- MEALEY K.L., 2004. Therapeutic implications of the MDR-1 gene. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 27, 257-264.
- MEALEY K.L., MUNYARD K.A., BENTJEN S.A., 2005. Frequency of the mutant MDR1 allele associated with multidrug sensitivity in a sample of herding breed dogs living in Australia; *Vet. Parasitol.* 131, 193-196.
- MEALEY K.L., 2006. Adverse drug reactions in herding-breed dogs: the role of P-glycoprotein. *Compendium* 28, 23-33.
- NEFF M.W., ROBERTSON K.R., WONG A.K., SAFRA N., BROMAN K.W., SLATKIN M., MEALEY K.L., PEDERSEN N.C., 2004. Breed distribution and

history of canine *mdr1-1Δ*, a pharmacogenetic mutation that marks the emergence of breeds from the Collie lineage. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 101, 11725-11730.

- PAUL A.J., TRANQUILLI W.J., SEWARD R.L., TODD K.S., DIPIETRO J.A., 1987. Clinical observations in Collies given ivermectin orally. *Am. J. Vet. Res.* 48, 684-685.
- PULLIAM J.D., SEWARD R.L., HENRY R.T., STEINBERG S.A., 1985. Investigating ivermectin toxicity in Collies. *Vet. Med.* 80, 33-40.
- SARTOR L.L., BENTJEN S.A., TREPANIER L., MEALEY K.L., 2004. Loperamide toxicity in a Collie with the MDR1 mutation associated with ivermectin sensitivity. *J.Vet. Intern. Med.* 18, 117-118