



**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE
ET POPULAIRE**

**MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

**UNIVERSITE IBN KHALDOUN DE TIARET
INSTITUT DES SCIENCES VETERINAIRES**

**PROJET DE FIN D'ETUDES EN VUE DE L'OBTENTION DU
DIPLOME DE DOCTEUR VETERINAIRE**

Sous le theme:

***Efficacité de la doramectine
contre la gale chorioptique***

Présenté Par:

**Djahel Rachid
LAKHDARI Sofian**

Encadreur:

Dr; RABAI MOHAMAD

**Année Universitaire
2017-2018**

Sommaire:

Sommaire:

INTRODUCTION :	7,8
<i>CHAPPITRE01</i>	<i>9,10,11,</i>
LA GALE CHORIOPTIQUE	9
1- EPIDEMIOLOGIE	10
1.1- LES SYMPTOMES	10
1.2- BIOLOGIE	10
1.2.1- LE CYCLE	10,11
1.2.2- INFESTATIONS	11
1.2.3- PATHOGENIE	11
1.2.4- DIAGNOSTIC	11
<i>CHAPPITRE02</i>	<i>14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32</i>
2- LA DORAMECTINE	14
2.1.1ORIGINE	14,15
2.2. STRUCTURE CHIMIQUE	16,17
2.3. PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES	17
2.4. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES :	
2.4.1. Spectre d'activité de la doramectine chez les bovins	18,19
2.4.2. Mode d'action	20
2.5. Profil pharmacocinétique intrinsèque de la doramectine en solution aqueuse	20,21,22

2.6. Les facteurs influençant le profil pharmacocinétique de la doramectine.....	22
2.6.1.Effetdelaformulation	22,23
2.6.2. Effet de la voie d'administration.....	24,25
2.7. Profil pharmacocinétique de la doramectine en solution huileus.....	25,26,27,28,29

METABOLISME :

2.8.1. Absorption	29
2.8.2Distribution	29 ,30
2.8.3. Stockage	30
2.8.4. Elimination	31
2.9. Résidus	31
2.9.1. Localisation des résidus (53) :.....	31
2.9.2. Toxicité des résidu.....	31, 32

***CHAPPITRE03***

***La race El Hamra(Deghma)***

Les races ovines en algérie.....	34
El Hamra (Deghma).....	34
Nom de la race.....	34
Le plus courant.....	34
Localisation dans le pays.....	34
Utilisation.....	34

Qualités de la race.....	34
Caractéristique particulière du produit.....	34
Adaptation à un environnement particulier.....	34
Autres aptitudes particulières.....	34
Couleurs de la race.....	34,35
PARTIE EXPERIMENTALE.....	36
L' EXPERIMENTATION	37
1-LES ANIMAUX.....	37
2-LES ACARICIDES.....	37
3-PROTOCOLE D'ETUDE.....	37
4-LES ANIMAUX AVANT LE TRAITEMENT	38
4-	
1 Les animaux touchés par la gale chorioptique	38
<i>Le cas-1</i>	<i>38</i>
<i>Le cas-2</i>	<i>39</i>
<i>Le cas-3.....</i>	<i>40</i>
<i>Le cas-4</i>	<i>41</i>
5-OBSERVATION APRES LE TRAITEMENT	42
-1-Les cas guérissant	43
Le cas-1	43
Le cas-2	44
Le cas-3	45

Lecas-4.....46

DISCUSSION.....47

CONCLUSION GENERALE.....49

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES.....50,55.

TABLE DES ILLUSTRATIONS :

1. LISTE DES FIGURES :

Figure 01 : cycle évolutif de chorioptes.....	6
Figure02 : schéma d'étude de l'origine de la doramectine.....	9
Figure 03 : Structure chimique de base des avermectines.....	10
Figure 04 : Structure chimique de la doramectine.....	11
Figure 05 : Profil pharmacocinétique de la doramectine et de la DHAVM obtenu après injection intra-veineuse de ces solutions en solution micellaires.....	15
Figure 06 : Profil pharmacocinétique de la doramectine et de l'ivermectine obtenu après une injection sous-cutanée.....	19
Figure 07: Profil pharmacocinétique de la doramectine et de l'ivermectine obtenu après une application pour-on.....	20
Figure 08 : Signification de la biodisponibilité 16.....	21
Figure 09 : Aires sous la courbe comparées pour la doramectine dans le plasma et dans différents tissus cibles, obtenues après une injection sous-cutanée de doramectine à 200 µg/kg	24
Figure 10 : brebis et bélier de race Hamra.....	29
Figure11 : bélier de 05 ans avant le traitement.....	32

Figure12 : brebie de 05 ans avant le traitement.....	33
Figure13 : brebie de 03 ans avant le traitement.....	34
Figure 14 : agneau de 05 mois avant le traitement.....	35
Figure 15 : bélier de 5 ans avant et après traitement.....	37
Figure 16 : brebie de 5 ans avant et après traitement.....	38
Figure 17 : brebis de 03 ans avant et après traitement.....	39
Figure 18 : agneau de 05 mois avant et après traitement.....	40

2. LISTE DES TABLEAUX :

Tableau I : Spectre d'activité de la doramectine	13
Tableau II : Paramètres pharmacocinétiques	15
Tableau III : Paramètres pharmacocinétiques.....	18
Tableau IV : Paramètres pharmacocinétiques.....	20
Tableau V: caractères morphologiques de la race El Hamra.....	20
Tableau VI : observation clinique traitement de la doramectine de (j7) a (j21).....	36

Dédicace

Tout d'abord on prie dieu de m'avoir donné la force et le Courage de terminer mon étude. Je dédie ce mémoire à :

Ma mère, qui a œuvré pour ma réussite, de par son amour, son soutien, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie, reçois à travers ce travail aussi modeste soit-il, l'expression de mes sentiments et de mon éternelle gratitude.

Mon père Pour tout ce qu'il a fait pour moi pour que je sois celle que je suis aujourd'hui, je te demande en m'inclinant devant tes sacrifices et bonté, de bien vouloir trouver dans ces petits mots toute ma gratitude ainsi que mon profond dévouement je t'aime.

Mes frères : Mohamed, Fatouma, Farida, Faysal, Houari, Oualid, Ali Cherif,

A la mémoire de mes grands parents : surtout Mima Milouda tu étais ma source de tendresse.

Mes oncles : Mohamed, Djaloula, Madani, Kadouma, Ali Cherif

A toute la famille : Djahel et Habbab

Mes professeurs de l'institut qui doivent voir dans ce travail la fierté d'un savoir bien acquis.

Mes amies : Sofiane, Nordine, Amine, Houari,

Beaucoup de mots et quelques lignes reflètent mon amour et de gratitude pour tous les amis qui ne les ont pas écrits et à tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin.

RACHID

∞ Dédicace ∞

Je dédie ce modeste travail en signe de Respect, de Reconnaissance et

d'Amour à :

*Ma très chères mamans, pour leurs Amour, leurs sacrifices, leurs
Soutien et pour Tous, Merci;*

*Mon cher père EL HADJ BEGHDEDE pour leurs
Encouragements et leur soutien moral et physique;*

*Ma familles AISSA ,AMINE et mes sœur; et ses enfants ;
MERJAME, DJILLELI ,YOUSSEFE, ISSELEME, RAYENE,
MOMEDE, KHOLOUDE , BOCHERA.*

mes amis :

*Nordine Madjid ,, Nouba, Khyrdinne ,Rachid, Hicham ,ABD ERAHMEN
,..... qui ont ma aidés de près et de loin afin de réaliser ce modeste
travail.*

Amon metre en primmaire ;Mr BOUTAIFORE OTMEN

SOFIAN

∞ Remerciements ∞

En premier lieu, je remercie Dieu le tout Puissant pour me avoir accordé le courage, la force et la patience de mener à bien ce modeste travail.

Mes remerciements vont également à mon promoteur Dr MOHAMED RABIA qui me a toujours accueilli à bras ouverts et à tout moment, de nous avoir assisté le long de la réalisation du travail, qu'il trouve ici ma sincères gratitude et ma profondes reconnaissances pour tous les efforts qui ont été déployés dans ce sujet, ainsi que de sa compréhension et sa patience.

Qu'il Nous soit donné l'opportunit d'exprimie nos sincères respects pour tous les enseignants qui nous ont formés et tous les tavailleus de la ferme EL HADJ HABEBE BOU TLILISSE

je profité aussi de cette occasion solennelle pour adresser mes remerciements à toute les étudiant DE :l'institut des sciences vétérinaire TIARET

Je remercie enfin tous ceux qui n'ont pas été cités dans ces quelques lignes et qui ont contribué de près ou de loin par leur aide au bon déroulement de ce travail.

INTRODUCTION :

INTRODUCTION :

Le parasitisme demeure un compagnon douloureusement fidèle d'élevage et lui cout chaire et même s'il ne tue plus que rarement, il réduit les performances zootechniques et devient dès lors une maladie économique majeur qui mérite d'être contrôlé.

La maîtrise des infestations parasitaires est la principale clé de la réussite en matière d'élevage des animaux bétails (ovins), tant au plan des conséquences pathologiques que de point de vue zootechnique et économique, les connaissances actuelles sur la biologie des parasites alliées à un usage judicieux de l'arsenal thérapeutique apportent des possibilités nouvelles pour réaliser des bonnes pratiques d'élevage .

La thérapie des maladies parasitaires à travers des principes actifs disponibles et de leur spectre d'action l'arsenal thérapeutique est riche de sa diversité et de sa disponibilité dans la lutte contre les parasites.

CHAPPITRE01 :
La gale chorioptique

1- EPIDEMIOLOGIE

La gale chorioptique due à l'acarien ; le choriopte elle reste localisé à la partie postérieure de l'animale les lésions sont parfois discrets.

La peau et recouvert des squames la gale sévit surtout sur les animaux en manque d'état corporelle et une mauvaise hygiène la maladie apparait principalement sur les moutons après passage en bergerie mais aussi au printemps et enfin d'été dans les élevages au elles sévissent a l'état endémique.

1.1- LES SYMPTOMES :

Sont discret en début d'infestation il Ya apparition du prurit avec quelques mèches tiré de la toison la maladies évolué rapidement dans un lot provoquant une forte augmentation du temps passé des animaux au grattage la toison s'arrache par des plaques sur le dos et les flanc des touffes de la laine s'observent sur les clôtures suit au prurit la peau s'épaissit et se forme une induration du derme dans les croutes ,des plés et des abcès de surinfection apparition des taches blanches, humide sur le corps donnant un aspet d'agneau l'éopard la laine et blanchie par la salive suite au l'échage provoqué par le prurit ces taches sont très caractéristique d'infestation et associées a un grattage important.

1.2- BIOLOGIE :

Chorioptes acarien, mesurent de ;(0.30à0.40mm), les mâles on des lobes postérieurs munis d'appendices, n'entre pas dans la partie interne de la peau, il vit à la surfac de l'èpiderme

1.2.1- LE CYCLE :

L'évolution se déroule en 04 stades biologiques ; œufs, larves, nymphes, adultes.

1.2.2- INFESTATIONS :

Naturelle ; par contact direct ; l'animal acarien ou avec un autre animale galeux ou infecté asymptomatique qui se réalise principalement dans les bâtiments d'élevage indirect ; avec les parties des bois, les anfractuosités des murs. La forte densité des animaux favorisé le développement des infestations, à l'extérieure le frottement des animaux avec des bois ou des troncs d'arbre favorise l'infestation.

1.2.3- PATHOGENIE ;

- action traumatique : faible action directe mais irritation importante.
- action spoliatrice : hypoprotéinémie et hypoalbuminémie.
- action immunologique : réaction humorale avec production d'anticorps précipitants.

1.2.4- DIAGNOSTIC :

- Suspicion épidémioclinique

Topographie lésionnelle, aspect contagieux, caractère saisonnier, présence de prurit, perte de la laine.

- Diagnostic de confirmation (identification de l'acarien)
 - observation à l'oeil nu
 - raclages cutanés
 - trichogramme
 - scotch-test
 - biopsies

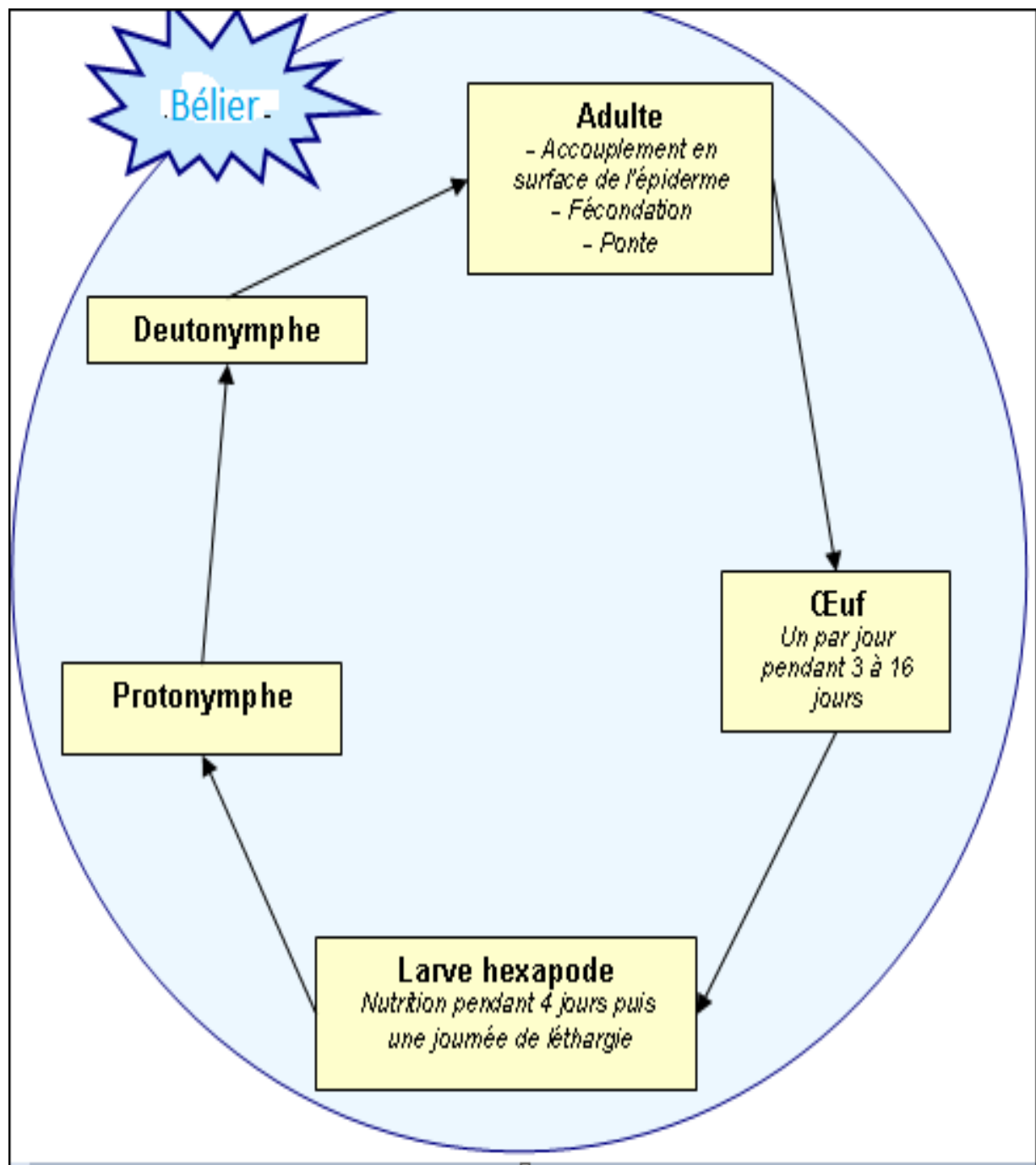


Figure 1 : le cycle évolutif de chironomides

CHAPPITRE02 :
La doramectine

2- LA DORAMECTINE :

La doramectine, molécule découverte récemment, appartient à la famille des avermectines C'est un endectocide actif contre différentes espèces de nématodes et d'arthropodes parasites des bovins. Dans un contexte où l'élevage moderne est de plus en plus confronté aux problèmes liés aux résidus (sécurité alimentaire), au développement de la résistance des anthelminthiques, à la diminution drastique des marges bénéficiaires et au développement de l'agriculture biologique, le recours aux anthelminthiques doit se faire avec parcimonie. Il est en effet nécessaire de choisir les moments les plus adéquats pour les traitements, de définir leur durée, leur répétition et les animaux cibles du traitement. Cette étude propose donc de définir une utilisation raisonnée de la doramectine contre les strongles, chez les bovins.

La première partie s'intéresse à la pharmacie chimique et aux propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques de la doramectine. La deuxième partie consiste en l'évaluation de l'efficacité et de la durée d'action de la doramectine contre les strongles cibles. Enfin, après avoir rappelé l'épidémiologie des strongles, nous proposerons des plans d'utilisation de la doramectine chez les bovins, pour lutter contre les infestations par les strongles.

2.1. LA DORAMECTINE : UNE AVERMECTINE ENDECTOCIDE :

2.1.1. ORIGINE :

Les avermectines appartiennent à un groupe d'antiparasitaires qui sont des lactones macrocycliques, naturellement produites par fermentation de *Streptomyces avermitilis*, actinomycète vivant dans le sol. Jusqu'à une époque récente, il n'y avait aucune nouvelle avermectine autre que celles chimiquement dérivées des produits de fermentation initiaux. Cependant, une grande série de nouvelles avermectines a été préparées par biosynthèse mutationnelle. Tous ces composés ont été confrontés à une grande variété de parasites *in vitro*, et les meilleurs ont été testés *in vivo* sur des animaux de laboratoire.

Parmi ces avermectines, les plus prometteuses ont été étudiées par la suite chez les bovins. Sur la base de sa pharmacocinétique et de son profil biologique, la doramectine a été choisie pour des essais plus poussés.

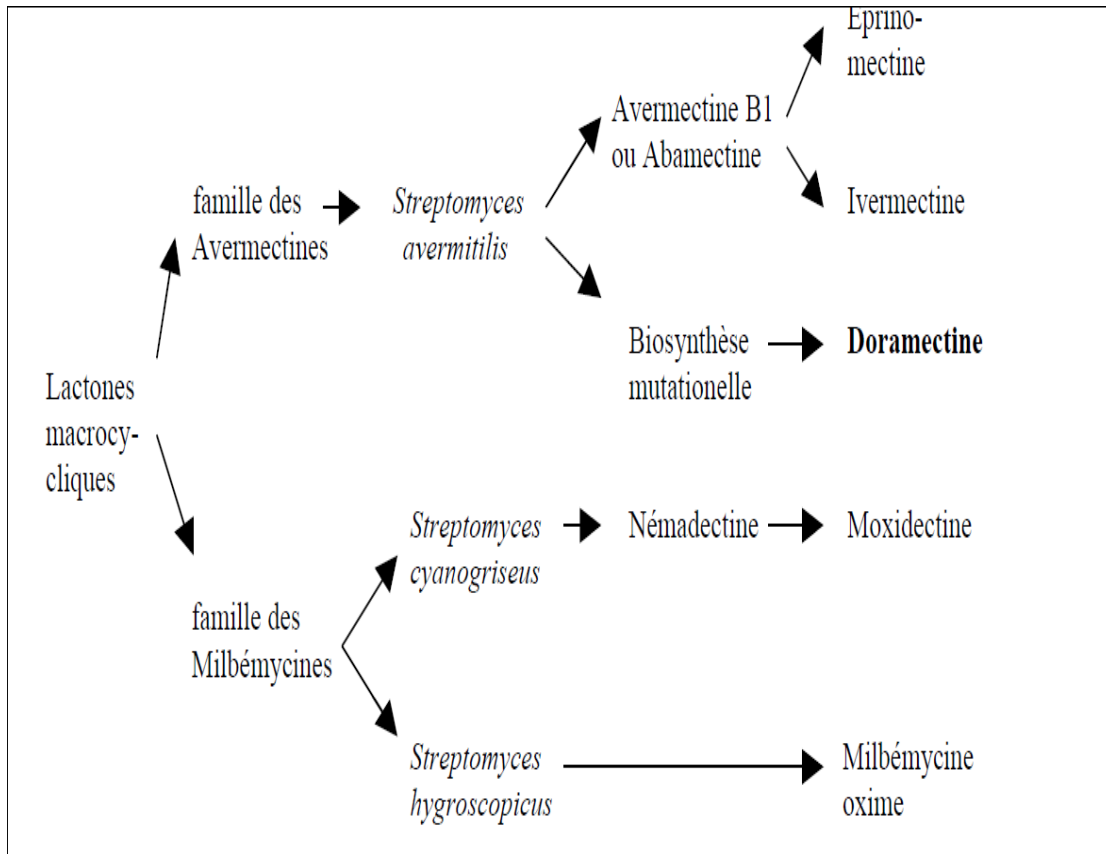


Figure02 : schéma d'étude de l'origine de la doramectine.

2.2. STRUCTURE CHIMIQUE :

Les avermectines sont des lactones macrocycliques à 16 membres. Elles sont produites sous la forme d'un mélange de 8 composés par fermentation de *Streptomyces avermitilis* : A1a, A1b, A2a, A2b, B1a, B2a et B2b.

- A : groupe méthoxy en 5 (CH₃)
- B : groupe hydroxy en 5 (OH)
- 1 : double liaison entre 22 et 23
- 2 : pas de double liaison entre 22 et 23 et un OH en 23
- a : une chaîne secondaire butyle en 25
- b : une chaîne isopropyle en 25

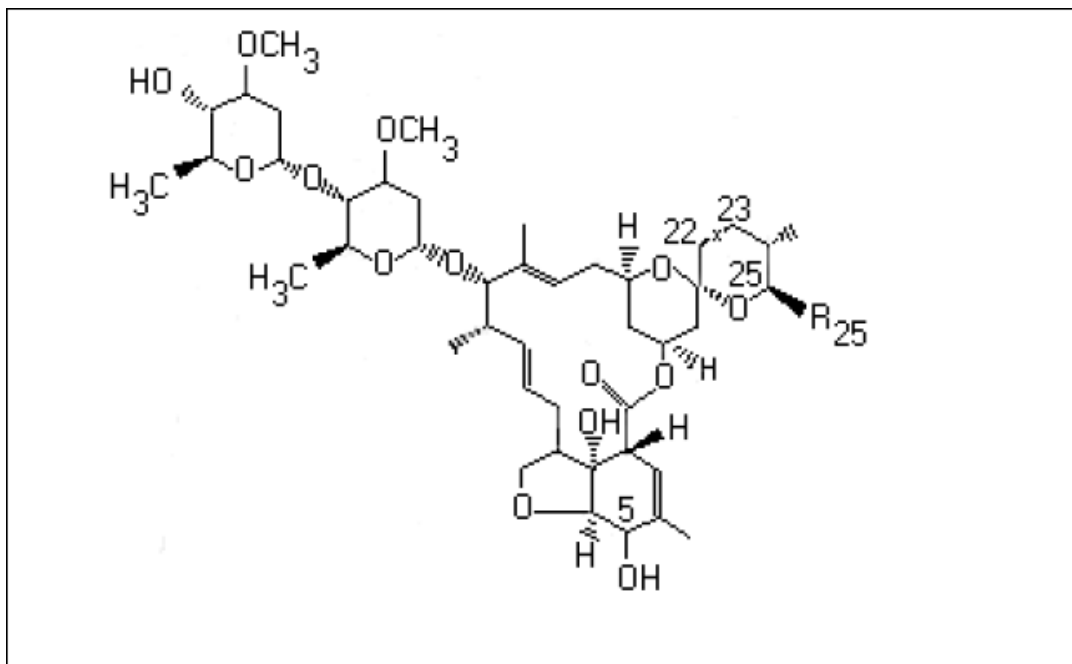


Figure 03 : Structure chimique de base des avermectines

La doramectine est obtenue par synthèse biomutationnelle à partir d'une souche modifiée de streptomyces avermitilis, incubée dans un milieu contenant l'acide cyclohexane carboxylique comme précurseur. La doramectine (25-cyclohexyl-5-O-déméthyl-25-de (1-méthyl-propyl avermectine A1a)) possède une double liaison entre C22 et C23, et un constituant cyclohexyl lipophile en C25.

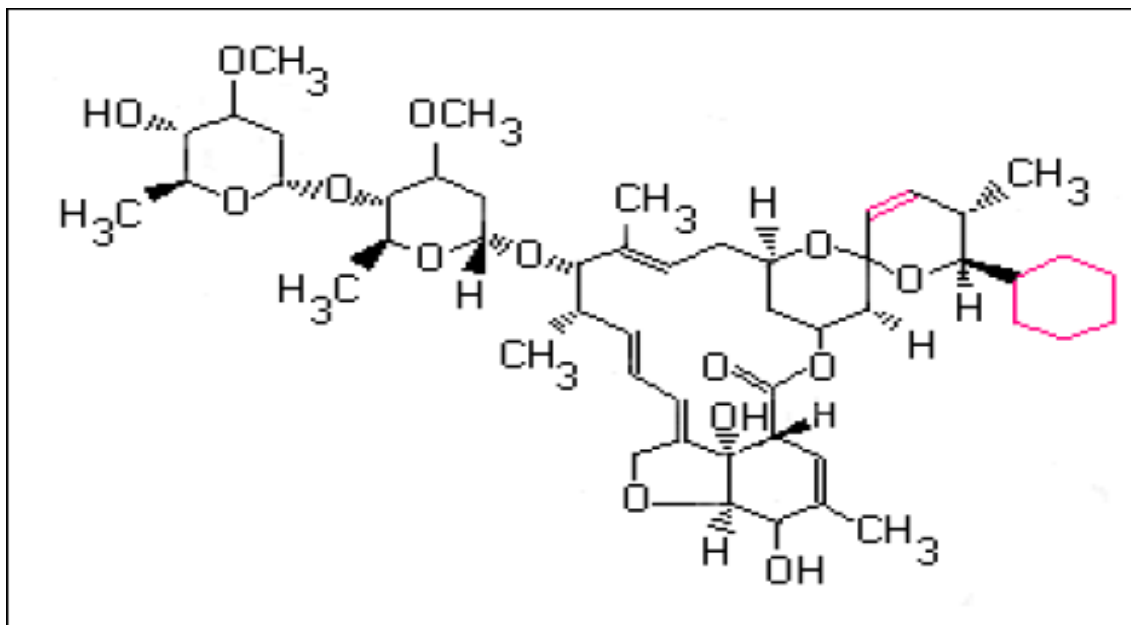


Figure 04 : Structure chimique de la doramectine (22)

2. 3. PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES :

- La doramectine est une molécule très lipophile. Elle est insoluble dans l'eau, mais soluble dans des solvants organiques.
- Elle se caractérise par une volatilité très faible.
- Elle a une forte capacité de liaison aux particules du sol et aux bouses. Elle est dégradée par le soleil et est biodégradable.

2.4. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES :

2. 4. 1. Spectre d'activité de la doramectine chez les bovins :

Le nom déposé de la doramectine est DECTOMAX®. Les présentations commerciales sont sous deux formes, selon la voie d'administration :

- la doramectine injectable (doramectine : 1g, excipient huileux QSP : 100 ml). Chez les bovins, elle s'administre par la voie sous-cutanée ou la voie intra-musculaire, au niveau de l'encolure, à la posologie de 200µg/kg (1mL/50kg).

- la doramectine pour-on (doramectine : 5g, octanoate de cétéaryle : 160mg, triéthanolamine : 0,5mg, isopropanol QSP : 1mL). Elle s'administre par voie locale externe, à la posologie de 500µg/kg (1mL/10kg). On l'applique le long de la ligne dorso-lombaire du bovin, entre le garrot et la base de la queue, là où la peau n'est pas souillée par de la boue ou du fumier. Skogerboe et al. (1999) (45) ont testé l'efficacité de la doramectine pour-on, à 500µg/kg, avant et après la pluie. Ils ont montré que l'efficacité thérapeutique dans le traitement des affections à parasites internes et externes, n'est pas affectée par de fortes pluies, 20 minutes avant le traitement ou 20 minutes (voire 40) après le traitement.

Chez les bovins, le spectre d'activité de la doramectine est dirigé contre des parasites internes (nématodes, larves d'insectes) et des parasites externes (acariens responsables des gales, poux et mouches). La doramectine possède donc une action anthelminthique et une action insecticide-acaricide, d'où le nom d'endectocide. Elle n'a pas d'action cestodicide ou douvicide.

Tableau n°I : Spectre d'activité de la doramectine (3) (17) (24) (26) (27) (31) (38) (39)

	Doramectine injectable	Doramectine pour-on
Nématodes gastro-intestinaux	<i>Ostertagia spp</i> , <i>Trichostrongylus spp</i> , <i>Cooperia spp</i> , <i>Oesophagostomum radiatum</i> , <i>Bunostomum phlebotomum</i> , <i>Haemonchus placei</i> , <i>Nematodirus spp</i> , <i>Trichuris spp</i> , <i>Strongyloides papillosus</i>	<i>Ostertagia spp</i> , <i>Trichostrongylus spp</i> , <i>Cooperia spp</i> , <i>Oesophagostomum radiatum</i> , <i>Bunostomum phlebotomum</i> , <i>Haemonchus spp</i> , <i>Nematodirus spp</i> , <i>Trichuris spp</i> , <i>Strongyloides papillosus</i>
Nématodes de l'appareil respiratoire	<i>Dictyocaulus viviparus</i>	<i>Dictyocaulus viviparus</i>
Nématodes de l'œil	<i>Thelazia spp</i>	<i>Thelazia spp</i>
Acariens responsables de gale	<i>Sarcoptes scabiei</i> , <i>Psoroptes bovis</i> , <i>Psoroptes ovis</i> , <i>Chorioptes bovis</i>	<i>Sarcoptes scabiei</i> , <i>Psoroptes ovis</i> , <i>Chorioptes bovis</i>
Hypodermes	<i>Hypoderma bovis</i> , <i>Hypoderma lineatum</i>	<i>Hypoderma bovis</i> , <i>Hypoderma lineatum</i>
Poux piqueurs	<i>Haematopinus eurysternus</i> , <i>Linognathus vituli</i> , <i>Solenopotes capillatus</i>	<i>Haematopinus eurysternus</i> , <i>Linognathus vituli</i> , <i>Solenopotes capillatus</i>
Poux broyeur	<i>Damalimia bovis</i>	<i>Damalimia bovis</i>
Mouches	<i>Cochliomyia hominivorax</i> , <i>Dermatobia hominis</i>	<i>Haematobia irritans</i>
Tiques	<i>Boophilus microplus</i>	

2.4.2. Mode d'action :

La doramectine interagit de manière stéréospécifique avec des canaux chlore contrôlés par le glutamate (spécifiques des Invertébrés), qui sont différents de ceux contrôlés par le GABA, au niveau des cellules nerveuses chez les nématodes et au niveau des cellules nerveuses et musculaires chez les arthropodes. Il se produit une augmentation du flux d'ions chlorures entrant dans les cellules, ce qui entraîne une hyperpolarisation des membranes. L'activité électrique au niveau des cibles des cellules nerveuses ou musculaires est inhibée. L'effet est une paralysie non spastique, conduisant éventuellement à la mort du parasite, par interférence au niveau de la transmission des signaux nerveux. Chez les Mammifères, les récepteurs au niveau des cellules nerveuses avec lesquels la doramectine peut interagir (GABA récepteurs), sont situés dans le système central. Une concentration négligeable de doramectine atteint le système nerveux central.

2.5. Profil pharmacocinétique intrinsèque de la doramectine en solution aqueuse :

Micellaire Goudie et al. (1993) (22) décrivent un essai dans lequel 3 génisses croisées Hereford, Pesant entre 150 et 200 kg, ont été réparties en 2 groupes de même taille et ont reçu par Injection dans la veine jugulaire soit de la doramectine soit de la DHAVM (dihydroavermectine B1a), principal constituant de l'ivermectine. Les 2 molécules ont été administrées à la posologie De 200µg/kg, dans une formulation micellaire aqueuse. Les profils pharmacocinétiques obtenus (concentrations plasmatiques en fonction du temps) ont été comparés.

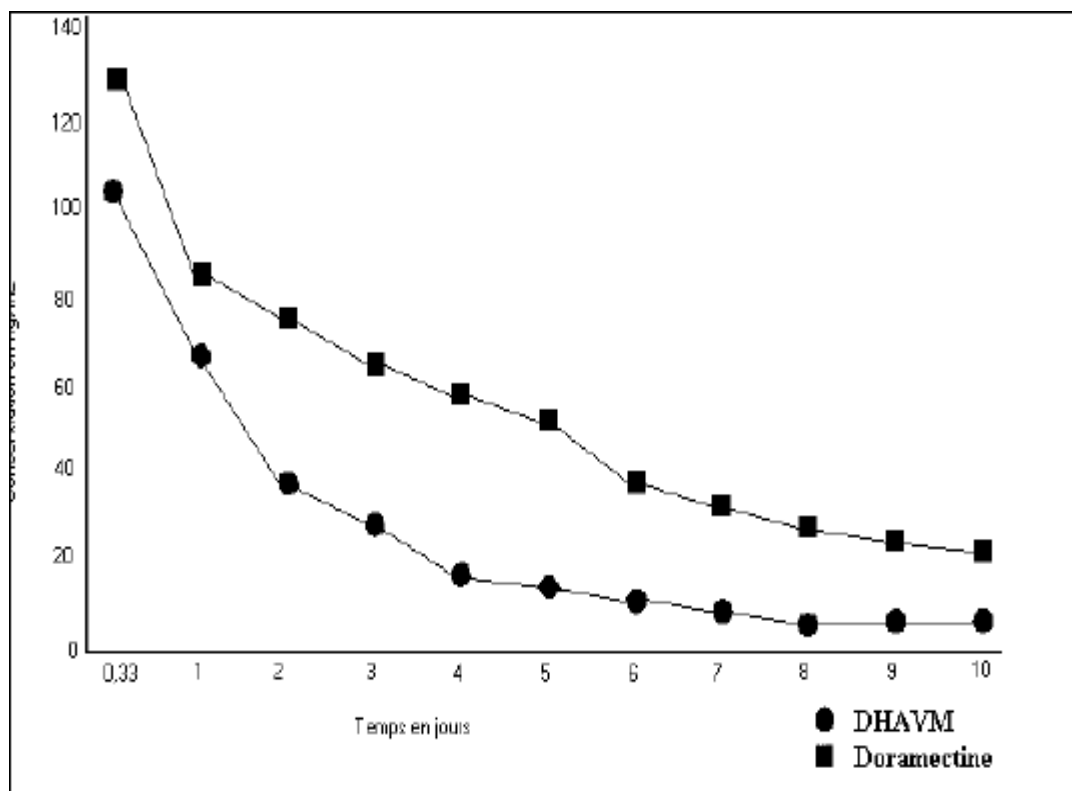


Figure 05 : Profil pharmacocinétique de la doramectine et de la DHAVM obtenu après injection intra-veineuse de ces molécules en solution micellaire (21)

Du premier au septième jour, les concentrations plasmatiques de la doramectine sont environ deux fois plus élevées que celles de la DHAVM.

Tableau n°II : Paramètres pharmacocinétiques (22)

Traitement	Clairance (mL/min/kg)	Volume de distribution (L/kg)	Demi-vie (h)
DHAVM	0,59±0,16	2,4±0,6	47±5
Doramectine	0,22±0,04	1,7±0,2	89±12

La doramectine a un temps de demi-vie plasmatique (89 h) presque deux fois supérieur à celui de la DHAVM (47 h). Cela suppose une élimination plus lente. Le temps de demi-vie plasmatique est le temps nécessaire pour que les concentrations plasmatiques soient divisées par deux lorsque l'équilibre de pseudo-distribution est atteint. La doramectine présente une clairance et un volume de distribution plus bas que ceux de la DHAVM. La clairance est un paramètre pharmacocinétique majeur qui mesure la capacité d'un organisme à éliminer un médicament. Plus elle est élevée, plus le médicament est éliminé rapidement. Le volume de distribution, quant à lui, est le volume occupé par la matière active si elle était uniformément répartie à l'état d'équilibre. La doramectine se répartit largement dans l'organisme, mais dans une moindre mesure que la DHAVM. Par conséquent, nous pouvons déduire de ces données que les concentrations plasmatiques de la doramectine, après une injection intra-veineuse, sont plus élevées et se prolongent plus longtemps que celles de la DHAVM.

2.6. Les facteurs influençant le profil pharmacocinétique de la doramectine :

2.6.1. Effet de la formulation :

Les études initiales axées sur le profil pharmacologique de la doramectine chez les bovins, ont porté sur une formulation expérimentale aqueuse à base de micelles, de manière à procéder à une évaluation de l'activité biologique intrinsèque de la substance, sans qu'interviennent des effets liés à la formulation. Wicks et al. (1993) ont alors cherché à identifier une présentation commerciale qui soit bien tolérée, et en même temps, qui permette à la doramectine d'assurer une efficacité thérapeutique de longue durée à la dose prévue de 200µg/kg (forme injectable). La doramectine est une molécule lipophile, avec une solubilité aqueuse limitée. Il fallait donc sélectionner pour la doramectine, un véhicule ayant de bonnes propriétés de solvant. Or, les substances lipophiles sont solubles dans les surfactants aqueux et les solvants miscibles à l'eau, mais elles se dissolvent aussi dans l'huile. Diverses solutions huileuses ont alors été évaluées, suite à une administration parentérale.

Wicks et al. ont constaté dans l'essai, qu'après administration de doramectine à des bovins, par la voie sous-cutanée, à 200µg/kg, des taux plasmatiques cliniquement significatifs peuvent être maintenus de façon prolongée par l'utilisation de formulations à base de véhicules huileux, notamment par une formulation combinant l'huile de sésame et l'oléate d'éthyle. La formulation a donc bien un effet sur le profil pharmacocinétique, probablement à travers le contrôle de la vitesse de résorption du principe actif, à partir de l'espace sous-cutané. Bien que les huiles, en général, constituent de bons solvants pour la doramectine, la vitesse de Libération de la molécule dépend de l'huile sélectionnée comme véhicule de la formulation, ce qui peut avoir une influence significative sur la biodisponibilité de la doramectine. Dans une stratégie visant à optimiser la formulation, l'élément premier est donc le choix du véhicule huileux. L'addition d'oléate d'éthyle, afin de réduire la viscosité de la solution, à l'huile de sésame, peut produire de petits changements sur le profil pharmacocinétique ; l'effet est en général bénéfique quant à la durée d'efficacité, lorsque le rapport huile de sésame/oléate d'éthyle est de 90/10, volume/volume. Les observations effectuées au moment de l'administration et quotidiennement par la suite, de même que l'examen macroscopique post-mortem des points d'injection, indiquaient que ce type de formulation était bien toléré. Par conséquent, les formulations parentérales à base d'huile de sésame et d'oléate d'éthyle permettent à la doramectine de combiner une efficacité forte et prolongée, avec une bonne tolérance au site d'injection.

2.6.2. Effet de la voie d'administration:

Nowakowski et al. (1995) ont comparé les concentrations plasmatiques de la doramectine, chez les bovins, suite à une injection sous-cutanée ou intra-musculaire, à 200µg/kg. Les paramètres pharmacocinétiques sont proches.

Tableau n°III : Paramètres pharmacocinétiques (42)

Voie sous-cutanée	Voie intra-musculaire	
C _{max} (ng/mL)	27,8±7,9	33,1±9,0
AUC (ng.j/mL)	457±66	475±82
Temps de demi-absorption (j)	7,5	6,5

Suite à une injection intra-musculaire, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) et l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps (AUC), qui représente le niveau d'exposition de l'organisme au médicament, sont légèrement plus élevées, par rapport à une injection sous-cutanée. Toutefois, d'un point de vue statistique, les deux voies d'administration sont bioéquivalentes. Deux formulations pharmaceutiques sont dites équivalentes, lorsqu'on démontre statistiquement leurs similitudes pharmacocinétiques. De plus, deux formulations bioéquivalentes sur le plan pharmacocinétique, sont considérées comme équivalentes sur le plan thérapeutique. La circulation sanguine est plus développée dans le muscle que dans le tissu sous-cutané. L'absorption est plus rapide et facilitée lors d'une injection dans le muscle. On pourrait s'attendre à une concentration plasmatique plus élevée, pour la voie intra-musculaire. Mais lors d'une injection sous-cutanée, le produit se répand dans tout l'espace sous-cutané, qui est généralement plus grand que l'espace engendré par une injection intra-musculaire. Si l'aire de dépôt sous-cutané est augmentée, l'aire d'absorption l'est aussi, ce qui compense le fait que la circulation sanguine est moindre dans le tissu sous-cutané.

Par conséquent, la voie sous-cutanée et la voie intra-musculaire sont bioéquivalentes : la doramectine est absorbée avec une biodisponibilité identique. La voie sous-cutanée, chez les bovins, est la voie recommandée. Pourtant, la solution à 1% de doramectine, dans un excipient à base d'huile de sésame et d'oléate d'éthyle, est aussi bien tolérée par la voie sous-cutanée que par la voie intra-musculaire, et les deux voies sont bioéquivalentes. L'établissement de la bioéquivalence entre les deux voies permet de ne pas compromettre l'utilisation de la doramectine en cas d'injection intra-musculaire« accidentelle ».

2.7. Profil pharmacocinétique de la doramectine en solution huileuse :

Toutain et al. (1997) ont comparé les profils pharmacocinétiques de la doramectine et de l'ivermectine, sur 40 veaux de 7 mois, pesant entre 201 et 289 kg, après une injection sous-cutanée de doramectine ou d'ivermectine (formulation commerciale), à 200µg/kg.

Gayraud et al. (1999) ont aussi comparé les profils pharmacocinétiques de la doramectine et de l'ivermectine, sur 24 veaux de 7 mois, pesant en moyenne 282 kg, mais après une application pour-on de doramectine ou d'ivermectine (formulation commerciale) à 500µg/kg.

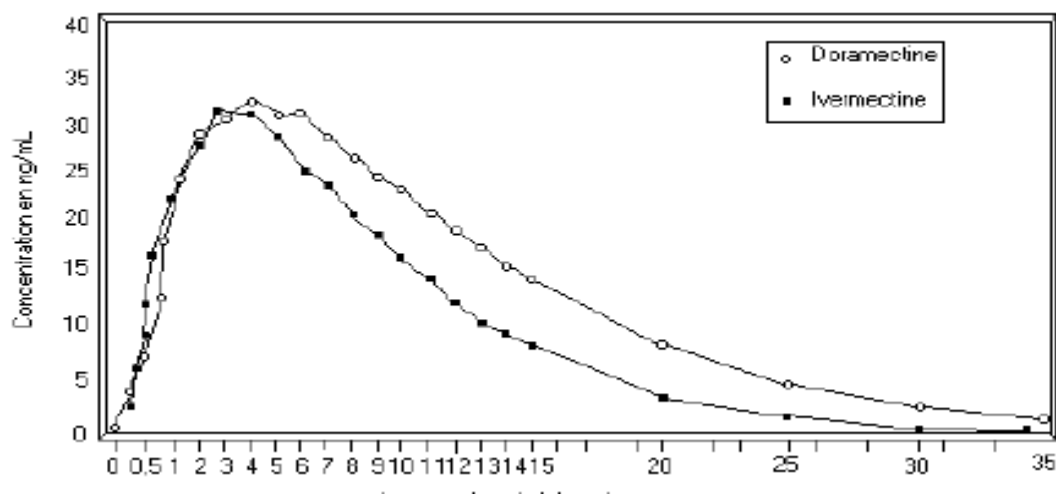


Figure 06 : profil pharmacocinétique de la doramectine et l'ivermectine obtenu après injection sous cutanée.

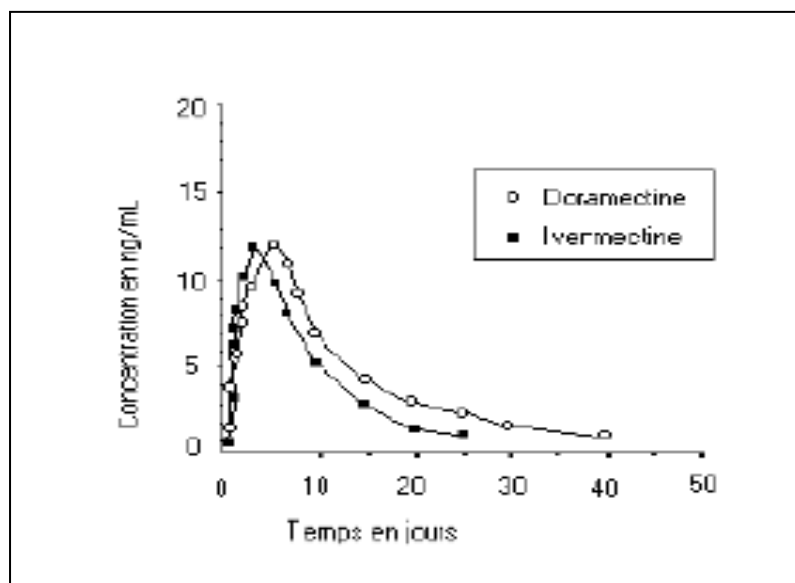


Figure 07 : profil pharmacocinétique de la doramectine et de l'ivermectine, obtenu après application pour-on.

Tableau n°IV : Paramètres pharmacocinétiques (54) (16)

Voie sous-cutanée	Application pour-on				
	doramectine	ivermectine	doramectine	ivermectine	
$t_{1/2\lambda 1}$ (j) = temps de demi élimination		3,00±0,33	2,02±0,23	1,4±0,6	1,5±0,4
$t_{1/2\lambda 2}$ (j) = temps de demi absorption		5,39±0,36	4,32±0,25	9,8±2,6	5,3±1,8
T_{max} (j) = temps nécessaire pour atteindre C_{max}		5,31±0,35	3,98±0,28	4,3±1,6	3,4±0,8
C_{max} (ng/mL) = concentration plasmatique maximale		32,6±1,45	31,7±2,45	12,2±4,8	12,2±6,0
AUC (ng.j/mL) = aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps		511±16	361±17	180,6±39,9	121,5±42,7
MRT (j) = temps moyen de résidence		11,8±0,53	9,0±0,48	12,8±1,9	8,4±1,5

La doramectine atteint la même concentration plasmatique maximale que l'ivermectine, que ce soit suite à une administration sous-cutanée (environ 32ng.mL), ou pour-on (environ 12ng/kg), mais plus lentement (voie sous-cutanée : 5,4j pour la doramectine, contre 4j pour l'ivermectine ; application pour-on : 4,3j pour la doramectine, contre 3,4j pour l'ivermectine). Cela suppose que l'absorption est plus lente pour la doramectine. Après avoir atteint la même concentration plasmatique maximale, la doramectine a cependant des concentrations plasmatiques plus élevées que l'ivermectine, après une administration sous-cutanée ou pour-on. L'aire sous la courbe, AUC, est la surface sous tendue par la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps, qui exprime le niveau d'exposition de l'organisme au médicament.

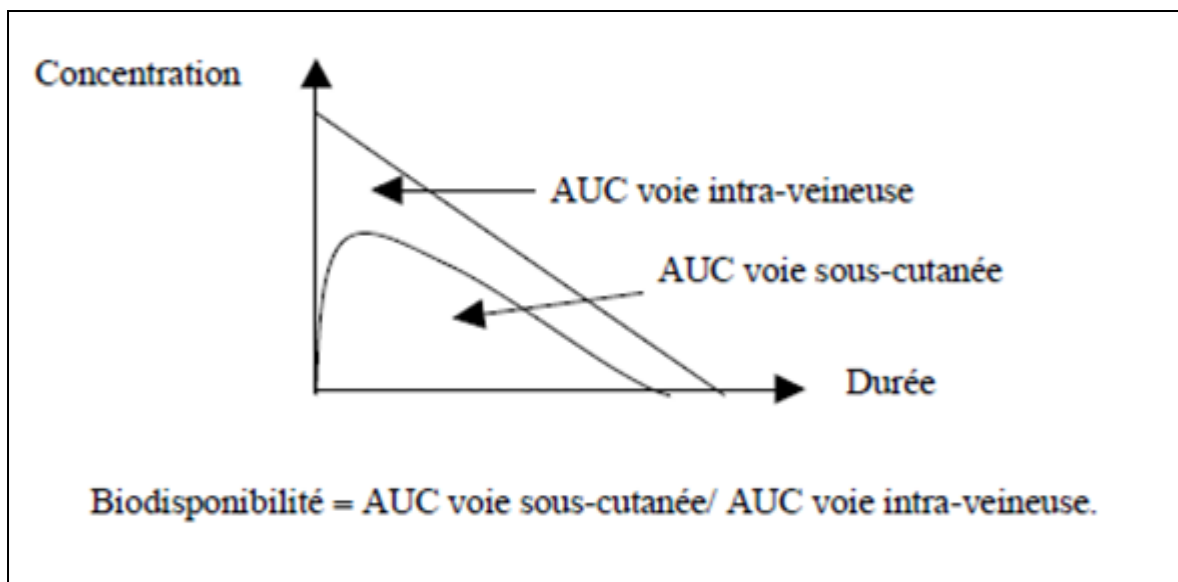


Figure 08 : signification de la biodisponibilité

Lorsqu'on compare les aires sous la courbe de la doramectine, on constate que celle de la doramectine administrée en sous-cutanée (511±16) est environ 3 fois supérieure à celle de la doramectine appliquée en pour-on (180,6±39,9). Par conséquent, la biodisponibilité relative de la doramectine injectable est plus élevée que celle de la doramectine pour-on. On ne connaît pas l'origine de cette différence. On pense que la doramectine appliquée en pour-on, outre le fait qu'une certaine quantité soit gaspillée lors du dépôt sur la peau, est retenue dans certaines couches de la peau ; elle serait aussi relarguée plus lentement et sur une plus longue période.

Le temps de demi absorption est celui au terme duquel la moitié de la quantité administrée est absorbée. Le temps de demi élimination, quant à lui, est le temps au bout duquel la moitié de la quantité absorbée est éliminée. Les temps de demi absorption ($t_{1/2}$) de la doramectine administrée par voie sous-cutanée ($5,39 \pm 0,36$ j) ou en pour-on ($9,8 \pm 2,6$ j) est plus élevés que celui de la doramectine injectée par voie intraveineuse (89h) Cela suggère que l'absorption est le processus limitant dans la cinétique de la doramectine injectable ou pour-on. De plus, les temps de demi -absorption de la doramectine injectable ($5,39 \pm 0,36$ j) ou pour-on ($9,8 \pm 2,6$ j) est plus élevés que ceux de l'ivermectine injectable ($4,32 \pm 0,25$ j) ou pour-on ($5,3 \pm 1,8$ j), respectivement. Cela signifie que la doramectine présente une plus longue persistance dans le plasma que l'ivermectine.

Les temps moyens de résidence (MRT) de la doramectine sont plus élevés que ceux de l'ivermectine. Le temps moyen de résidence est le temps passé en moyenne par une molécule dans l'organisme. Donc, la doramectine persiste plus que l'ivermectine. Contrairement au temps de demi-vie, le temps moyen de résidence prend en compte la totalité des processus d'absorption, de distribution et d'élimination. C'est un paramètre moins ambigu que le temps de demi-vie, dans sa signification biologique.

Les profils pharmacocinétiques de la doramectine et de l'ivermectine sont différents, même si ces molécules appartiennent à la même famille. On avance deux hypothèses pour expliquer ces différences : d'une part, la présence d'un substituant cyclohexyl lipophile en 25 sur la structure chimique de la doramectine, et la formulation huileuse de la doramectine, d'autre part. Quoiqu'il en soit, les différences cinétiques entre la doramectine et l'ivermectine semblent avoir des conséquences différentes, en termes d'efficacité thérapeutique ou préventive.

Dans l'étude des profils pharmacocinétiques de la doramectine, il est question de concentrations de la molécule dans le plasma. Or, tous les parasites ne se nourrissent pas de plasma. Il est donc nécessaire de connaître la distribution de la doramectine dans l'organisme, pour confirmer son efficacité. De plus, la concentration minimale active pour l'activité antiparasitaire, n'est pas établie et varie en fonction du parasite cible.

Enfin, l'activité endectocidique dépend de la concentration et de la durée d'exposition de la molécule sur le site d'action.

2.8. METABOLISME :

2.8.1. Absorption :

L'absorption de la doramectine est plus lente en solution huileuse qu'en en solution aqueuse micellaire. La doramectine appliquée en pour-on serait retenue dans certaines couches de la peau, et serait absorbée plus lentement que la doramectine administrée par la voie sous-cutanée.

2.8.2. Distribution :

La doramectine est une molécule lipophile, qui se distribue largement à partir du compartiment sanguin, dans différents tissus. Lifschitz et al. (2000) ont analysé les tissus dans lesquels on retrouve la doramectine, suite à une injection sous-cutanée : plasma, sécrétions de l'intestin grêle, mucus abomasal, bile, fécès, poumons, peau. Ils ont démontré l'étroite corrélation qui relie les concentrations plasmatiques aux concentrations observées au niveau des sites d'action, tels que le mucus abomasal et la peau. Les concentrations dans les tissus cibles sont supérieures à celles du plasma. Ils comparent ensuite, les aires sous la courbe (AUC) pour la doramectine dans le plasma et dans différents tissus cibles, tels que le mucus abomasal, le mucus intestinal, les poumons et la peau.

Les taux d'exposition (exprimés par AUC) pour le mucus abomasal, le mucus intestinal, les poumons et la peau sont nettement supérieurs par rapport au plasma. Les concentrations les plus élevées sont retrouvées dans les poumons et le mucus abomasal. Des concentrations moindres sont retrouvées dans le mucus intestinal et la peau. Or, ces sites d'action sont les tissus où se localisent certains parasites : poumons (*Dictyocaulus viviparus*), caillette et intestins (nématodes gastro-intestinaux), peau (ectoparasites).

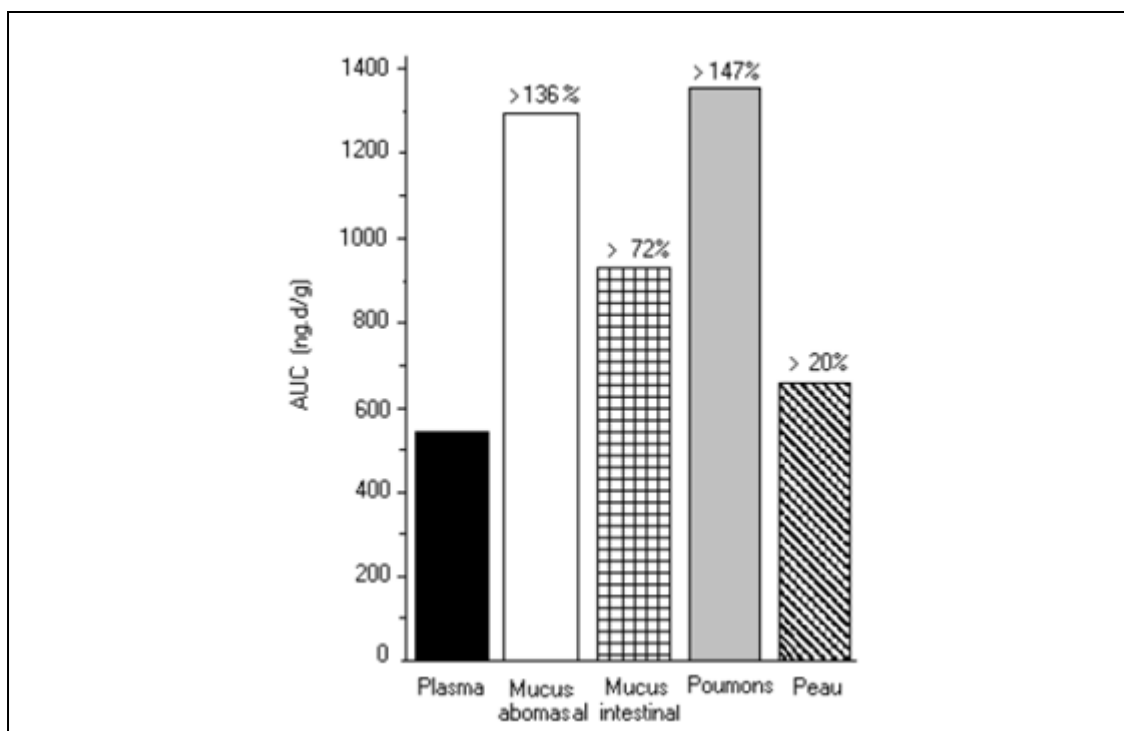


Figure 09 : aires sous la courbe comparées pour la doramectine dans le plasma et dans différents tissus cibles : obtenu après une injection sous cutanée de doramectine.

La distribution relativement large de la doramectine et le fait que cette dernière se retrouve à des concentrations élevées dans certains tissus cibles expliqueraient le spectre d'activité et l'efficacité thérapeutique de la molécule. Par contre, on ne connaît pas la concentration minimale efficace de la doramectine sur les parasites pour inhiber leur établissement ou leur développement.

2.8.3. Stockage :

La doramectine est stockée dans le tissu adipeux, ce qui est probablement dû à sa lipophilie. La graisse constitue alors un réservoir de doramectine : la molécule est lentement excrétée à partir des tissus adipeux. Cela pourrait expliquer la persistance de la doramectine dans l'organisme et les périodes étendues de protection contre les strongles gastro-intestinaux et respiratoires qu'elle confère.

2.8.4. Elimination :

D'après Traeder (1994), 14 jours après une administration sous-cutanée de doramectine à des bovins, 87% de la dose est éliminée par la bile et les fécès, et seulement 1% par les urines. C'est sous forme inchangée que la doramectine est essentiellement éliminée dans les fécès : 33% 7 jours après une injection sous-cutanée, 80% 12 jours après. Des métabolites ont toutefois été détectés dans le foie et les fécès :

- le 3"-O-desméthyldoramectine, principal métabolite
- le 24 hydroxyméthyl-doramectine et le 24 hydroxyméthyl-3"-O-desméthyldoramectine, métabolites en moindre quantité.

On a aussi détecté, mais à un faible niveau, un épimère de la doramectine, dans la graisse des bovins.

2.9. Résidus :

2.9.1. Localisation des résidus (53) :

Les résidus sont toutes les substances pharmacoactives et les métabolites associés, qui persistent dans les denrées alimentaires.

Les concentrations les plus importantes de résidus sont retrouvées au site d'injection, dans le foie et dans la graisse. De plus basses concentrations sont détectées dans le muscle et le rein.

La doramectine sous forme inchangée représente le résidu principal, 28 jours après une administration de doramectine. Elle représente 40% du total des résidus dans le foie, 55% dans la graisse, 35% dans le rein, 45% dans le muscle.

2.9.2. Toxicité des résidus (53) :

La Limite Maximale des Résidus (LMR), qui est la limite maximale des résidus acceptable dans les denrées alimentaires issues des animaux traités, a été déterminée. C'est le résidu principal, à savoir la doramectine sous forme inchangée, qui sert de marqueur dans les tissus cibles (foie, graisse, rein et muscle).

Le rapport ensemble des résidus/marqueur et la distribution de la doramectine sous forme inchangée dans les tissus, 28 jours après administration, sont les critères d'évaluation. L'établissement d'une LMR pour les résidus de la doramectine dans le lait n'a pas été demandé. Etant donné que des résidus de doramectine sont retrouvés dans le lait quand les vaches tarées sont traitées avant le vêlage, il est interdit d'utiliser la doramectine chez les femelles laitières, en lactation ou en période de tarissement, productrices de lait de consommation, ni chez les femelles gravides futures productrices de lait de consommation, dans les deux mois précédant la mise bas.

CHAPPITRE03 :
La race El Hamra(Deghma)

Les races ovies en algérie:

El Hamra (Deghma):

Nom de la race:

Le plus courant: el Hamra (arabe), Oranais (français).

Origine et le développement: la race El Hama est une race berbère, originaire des hautes plaines de l'Ouest (Saida, Mécherai, Ain-Sefra, El-aricha de la wilaya de Tlemcen, Oran, Ain-timouchente, Masecara, Rilizene, Mostaganem, Sidi-bél abesse).

Localisation dans le pays:

Son aire d'extension est comprise entre le Chotte chergui à L'Est, l'atlas saharien au Sud-Est, le Maroc à L'ouest et les monts de Tlemcen et de Saida du nord. Meradi et al(2012) indiquent que la race El Hamra pure n'existe qu'aux niveaux des institutions étatiques de préservation I.T.ELV, CNIAAG, et les éleveurs conventionnés avec l'ITELV de Saida.

Utilisation:

C'est la meilleure race à viande.

Qualités de la race:

Caractéristique particulière du produit: excellente race à viande.

Adaptation à un environnement particulier: la race El Hamra est connue pour sa résistance aux conditions steppiques (froid hivernal, vent violent et chaleur estivale).

Autres aptitudes particulières: La race El Hamra est connue par la finesse de son osature et la rondeur de ses lignes (Gigots et cotes). Elle était très prisée pour la qualité de sa viande (tendre et savoureuse).

Couleurs de la race:

Multicolore: blanche avec tête et pattes rouges acajou foncé à presque noirs.

Tableau V: caractères morphologiques de la race El Hamra

Sexe	Mâles	Femelle
Hauteur garrot (cm)	76	67
Longueur du corps (cm)	71	70
Tour de poitrine (cm)	36	27
Poids vif(Kg)	71	40
Nombre de cornes	2	0/2
Age de puberté (mois)	7 à 12	12



Figure 10 : brebier et bélier de race hamra

PARTIE EXPERIMENTALE

EXPERIMENTATION :

L'expérimentation se déroule dans 02 fermes privées distinctes, l'une située dans la région de Boutillilisse ((mazraa chik ben Khelifa, hadj faycel-foret de msilla)) Et l'autre dans la même région dans la ferme ((el hadj habbab oussama)), située respectivement à 23 km de la wilaya d'Oran. Le climat se rapproche de semi-aride, avec des températures mensuelles moyennes dont le minimum est -2°C et le maximum est de 35°C , la température la plus haute est enregistrée de juin à septembre et la plus basse de novembre à février.

1-LES ANIMAUX :

Il s'agit de 02 troupeaux de 355 têtes de races locales, âgés de 05 mois à 08 ans ces animaux sont élevés en système semi extensif sur pâturage de prairie mais le traitement a touché exactement 04 têtes ((02 fermes à Boutillilisse-ouled habbab. L'examen clinique permis de constater que les 04 animaux montraient des signes de gale (prurit intense et signes de grattage).

2-LES ACARICIDES :

La Doramectine : ces composants possèdent des propriétés antiparasitaires très large permettent son utilisation chez nombreuses espèces pour élimination simultanées des ectoparasites, des larves d'hypoderma, et des némathodes digestifs et respiratoires (DORICHIES ET COLL, 1982).

3-PROTOCOLE D'ETUDE :

L'efficacité de doramectine a été prouvée sur 03 animaux (agneaux, brebis et bélier) maintenus dans les 02 fermes. Les animaux sont traités avec doramectine à la dose de 1cc/50kg de poids vif, administré par voie sous-cutanée, dans la région post-scapulaire. Suivi des animaux : animaux dans les 02 fermes.

À partir du j0 (jour de traitement) et toutes les semaines suivantes (j0 jusqu'à j21). tous les animaux sont soumis à un examen clinique pour apprécier l'intensité du prurit et la gravité des lésions.

4-LES ANIMAUX AVANT LE TRAITEMENT :

4-1Les animaux touché par la gale chorioptique :

Le cas-1 :



Figure11 : béliér de 05 ans avant le traitement.

Le cas-2 :



Figure12 : brebier de 05 ans avant le traitement.

Le cas-3:



Figure13 : brebier de 03 ans avant le traitement.

Le cas-4 :



Figure 14 : agneau de 05 mois avant le traitement.

5-OBSERVATION APRES LE TRAITEMENT :

Le prurit a disparue chez 60% des animaux dès 8jour qui suit le traitement (tableau)
Ce même jour les lésions sont encore notable mais,chez la majorité des animaux ,l'épanchement sanguin n'est pas observé (tableau).

Les résultats obtenus lors de la deuxième visite (j14) étaient spectaculaire, absence totale de prurit et de l'épanchement sanguin, A la fin troisième semaines on a observé un retour de la peau à un aspect normal et un début du repoussement de poils.

Tableau VI : observation clinique traitement de la doramectine de (j7) a (j21)

Age	V1 le 25/01/2018 (j 0)			V2 le 01/02/2018 (j7)			V3 le 08/02 /2018 (j 14)			V4 le 15/02/2018 (j 21)		
	prurit	lésions	Repousse des poils	prurit	lésions	Repousse des poils	prurit	lésions	Repousse des poils	prurit	lésions	Repousse des poils
Bélier 5 ans	++++	++	-	++	+	début	absence	-	début	absence	-	guérie
Brebis 5 ans	++++	++	-	++	+	début	absence	-	début	absence	-	guérie
Brebis 3ans	++++	++	-	+++	++	-	++	+	Pas de guérison	absence	-	Pas de guérison
Agneau 5 mois	++++	+	-	++	+	début	absence	-	début	absence	+	guérie

-1-Les cas guérissant :

Le cas-1 :



Figure 15 : béliér de 5 ans avant et après traitement.

Le cas-2 :



Figure 16 : brebie de 5 ans avant et après traitement.

Le cas-3 :



Figure 17 : brebie de 03 ans avant et après traitement.

Le cas-4 :



Figure 18 : agneau de 05 mois avant et après traitement.

DISCUSSION :

La doramectine administré par la voie sus cutané a la dose unique de 0,2mg/kg entraine la guérison clinique des animaux attaients (bélier,brebie, agneux) d'une forme grave de gale. Cette guérison, appréciable dès la fin de la deuxième semaine, et complète vers la fin de la troisième semaine. L'absence de vitalité des acariens observé chez les animaux traités témoigne d'une action acaricide et puissante de produit (Rooney et al. 1999) .Celle-ci semble importante surtout entre la 10 et 15jours qui suivant le traitement.

On remarque ilya un cas n'set pas rependue au traitement (pas d'une guerison) , cela est favariser par plusieurs facteurs :

- *La temperture
- *L'humidité
- *Mauvaise hygiene
- *La saison
- *D'autre dermatose (teigne)

CONCLUSION

Conclusion general:

D'après cette étude, nous avons avoir une idée sur l'efficacité de doramectine pour le traitement des endo et ectoparasites mais plus particulièrement ses efficacités contre les gales ovines. (La gale chorioptique).

Les gales dans leurs différents formes constituent une entrave non négligeable pour la promotion d'élevage ovin en Algérie, les conséquences néfaste des gales se répercutent directement sur les différents productions de l'animal, à s'avoir viande, lait, peau, la laine et indirectement sur la bourse de l'éleveur .mais la gale chorioptique qu'est la forme généralisée touchant la tête, le corps, et les membres.

La laine est le facteur de reproduction le plus touché et en fin de minimiser les dégâts quoi, suggèrent ce qui suit: Procéder à une opération de sensibilisation et vulgarisation sur les affections parasitaires quoi atteignent les moutons notamment les gales en insistant surtout sur l'incidence économique et l'importance de la prophylaxie sanitaire et médicale.

Mise à la disposition de l'éleveur des médicaments vétérinaires et des matériels de traitements à de prix compétitifs.

Lors de traitement, essayer de prendre en concédé ration l'efficacité de doramectine contre la gale chorioptique.

Au terme de notre étude nous souhaitons que d'autres travaux soient entrepris en continuation de cet axe quoi permettra les endoits ou' résident les grands risques de l'infestation.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES:

- 1. Goudie et al. (1993)
- 2. Wicks et al. (1993)
- 3. Nowakowski et al. (1995)
- 4. Toutain et al. (1997)
- 5. Gayrard et al. (1999)
- 6. Lifschitz et al. (2000)
- 7. D'après Traeder(1994)
- 8. Les parasites des moutons
- 9. ALVINERIE, M. - Intérêt de la pharmacocinétique des antiparasitaires. 15-17 Nov. 2000. -
- 10. ALVINERIE, M. – Cours de Thérapeutique1999-2000.
- 11. ANZIANI, O.S., GUELIELMONE, A.A., FLORES, S.G., MOLTEDO, H. – Evaluation de ladoramectina injectable 1999
- 12. BALLWEBER, L.R., EVANS, R.R., SIEFKER, C., JOHNSON, E.G., ROWLAND, W.K.,ZIMMERMAN, G.L., THOMPSON, L., WALSTROM, D.J., SKOGERBOE, T.L., BRAKE,A.C., KARLE, V.K – Veterinary Parasitology, 2000,
- 13. BALLWEBER, L.R., SIEFKER, C., ENGELKEN, T., WALSTROM, D.J., SKOGERBOE, - Veterinary Parasitology, 1999
- 14.BARTON, N.J., MITCHELL, P.J., HOOKE, F.G., REYNOLDS, J. – The therapeutique efficacy and prophylactic activity of doramectin 1993, 72, 9, 349-351.
- 15. BURDEN, D.J., ELLIS, R.N.W. – Veterinary Record, 1993, 141, 393.
- 16. CLAEREBOUT, E., DORNY, P., VERCRUYSSSE, J., AGNEESSENS, J., DEMEULENAERE, D - Veterinary Parasitology, 1998, 76,287-303.
- 17. CLYMER, B.C., JANES, T.H., McKENZIE, M.E. – Evaluation of the therapeutic andprotective efficacy of doramectin against psoroptic scabies in cattle. - VeterinaryParasitology, 1997, 72, 79-89.

- 18. DEROOVER, E., COBB, R., ROCK, D.W., GUERINO - Veterinary Parasitology, 1997, 73, 365-371.
- 19. DORCHIES, P., GOSSELIN, J. – Intérêt d'une injection unique de doramectine– Revue de Médecine Vétérinaire (Toulouse), 1996, 147, 2, 145-150.71
- 20. DORNY, P., DEMEULENAERE, D., SMETS, K., CLAEREBOUT, E., VERCRUYSSSE. Veterinary Record, 2000, 147, 5, 139-140
- 21. EDDI, C., MUNIZ, R., CARACOSTANTOGOLO, J., LORDA, J., PENA, M. Veterinaria Argentina, 1997
- 22. ENTROCASSO, C., PARRA, D., VOTTERO, D., FARIAS, M., URIBE, L.F., RYAN, 1996, 138, 91-92.
- 23. FARKAS, R., GRÄFNER, G., HENDRICKX, H.O. – Persistent efficacy of doramectine– Veterinary Record, 2000
- 24. GAYRARD, V., ALVINERIE, M., TOUTAIN, P.L. - Veterinary Parasitology, 1999
- 25. GONZALES, J.C., MUNIZ, R.A., FARIAS, A., GONCALVES, L.C.B., REW, Veterinary Parasitology, 1993, 49, 107-119.