

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT

SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE IBN KHALDOUN DE TIARET

INSTITUT DES SCIENCES VETERINAIRES



**Mémoire de fin d'études
en vue de l'obtention du diplôme de docteur vétérinaire**

THEME :

L'effet de la doramectine sur les strongles ovins

Présenté par :

belkacem Khaled
Belhadj bekhada hichem

Encadré par :

Dr. Rabie Mohamed

Année universitaire : 2018 – 2019

Remerciements

Nous remercions tout d'abord Allah " عز و جل " de nous avoir donné le courage, la patience et par-dessus tout la santé de mener à bien ce modeste travail.

*Bien sûr nous tenons avant tout à remercier notre encadreur **Dr. Rabie Mohammed** pour sa disponibilité, ses encouragements et conseils.*

*Nos remerciements vont également vers tous ceux qui nous ont permis de mener à bien notre travail : les enseignants de l'institut vétérinaire de Tiaret surtout **Dr. Rabie**, Et les collègues de l'institut vétérinaire ainsi que tous mes amis.*

Merci aux personnes qui ont nous apporter des éclaircissements sur l'effet de la doramectine sur les strongles ovins

Enfin, nous exprime toute notre reconnaissance envers nos proches, qui ont eu la tâche ardue de nous supporter pendant ces 5 années parfois entrecoupées de moments difficiles ! Nos parents, pour leur soutien

Logistique et moral continu, Nous leur sommes infiniment redevables. Nos familles : pour leur aide inestimable : sans eux notre travail aurait été beaucoup plus difficile.

Dédicace

Je dédie ce modeste travail de fin d'étude :

A ma Mère qui m'a tant soutenue avec ses prières et qui m'a toujours encouragé.

A mon Père, pour son soutien durant toute la période de mes études.

Ma famille pour leur aide.

Je profite de cet occasion pour le dédié encore à mes amies

En fin je dédié ce modeste travail à ma promotion 2018/2019.

Et bien sûr qui m'aime

belkacem

Khalef

Dédicace

Je dédie ce modeste travail de fin d'étude à :

Ma Mère qui a veillé mes nuits et qui a tout fait pour me avoir un jour réussir

Mon Père, qui a sacrifié sa jeunesse et qui n'a jamais su dire non pour subvenir à mes besoins, au cours de mes études et ma formation..

En fin je dédié ce modeste travail à ma promotion 2018/2019

Belhadj Bekhedda Hichem

Sommaire

Page

Liste des figures	08
Liste des tableaux	08
Introduction	09
1. La doramectine : une avermectine endectocide	11
1.1. Origine	11
1.2. Structure chimique	11
1.3. Propriétés physico-chimiques	13
1.4. Propriétés pharmacologiques	13
1.4.1. Spectre d'activité de la doramectine chez les ovins	13
1.4.2. Mode d'action	14
1.5. Propriétés pharmacocinétiques	15
1.5.1. Profil pharmacocinétique intrinsèque de la doramectine en solution aqueuse micellaire.	15
1.5.2. Les facteurs influençant le profil pharmacocinétique de la doramectine	17
1.5.2.1. Effet de la formulation	17
1.5.2.2. Effet de la voie d'administration	18
1.5.3. Profil pharmacocinétique de la doramectine en solution huileuse	19
1.6. Métabolisme	23
1.6.1. Absorption	23
1.6.2. Distribution	23
1.6.3. Stockage	25
1.6.4. Elimination	25
1.7. Résidus	25
1.7.1. Localisation des résidus	25
1.7.2. Toxicité des résidus	25
1.8. Toxicité	26
1.9. Pollution de l'environnement	27
2. Efficacité et rémanence de la doramectine contre les parasites des ovins	28
2.1. Efficacité de la doramectine	28
2.1.1. Efficacité contre les nématodes	28
2.1.1.1. Variations de l'efficacité en fonction de la voie d'administration	28
2.1.1.1.1. Voie sous-cutanée	28
2.1.1.1.2. Pour-on	29
2.1.1.2. Résistance de <i>Cooperia spp</i> ?	30
2.1.2. Efficacité contre les acariens responsables des gales	30
2.1.2.1. La gale psoroptique	30
2.1.2.2. La gale chorioptique	31
2.1.2.3. La gale sarcoptique	32
2.1.3. Efficacité contre les insectes	32
2.1.3.1. Les larves d'hypodermes	32
2.1.3.2. <i>Dermatobia hominis</i>	34
2.1.3.3. <i>Cochliomyia hominivorax</i>	34
2.1.3.4. <i>Haematobia irritans</i>	34
2.1.3.5. Les poux	35
2.1.4. Efficacité contre les tiques	36
2.1.4.1. <i>Boophilus microplus</i>	36
2.1.4.2. <i>Ixodes ricinus</i>	36
2.2. Rémanence de la doramectine contre les strongles des ovins	37
2.2.1. Facteurs de variation de la rémanence	37
2.2.1.1. Facteurs liés au protocole	37

2.2.1.1.1. La rémanence ou durée d'activité	37
2.2.1.1.2. La durée d'efficacité prophylactique	38
2.2.1.2. Facteurs liés à l'hôte	39
2.2.1.3. Facteurs liés au parasite	39
2.3. Comparaison de l'efficacité et de la rémanence de la doramectine avec les autres lactones macrocycliques	39
2.3.1. Comparaisons simultanées de la doramectine avec plusieurs autres molécules	40
2.3.2. Comparaison de la doramectine injectable avec l'ivermectine injectable	41
2.3.3. Comparaison de la doramectine pour-on avec l'éprinomectine pour-on	42
2.3.4. Comparaison de la doramectine pour-on avec la moxidectine pour-on	42
3. Utilisation de la doramectine contre les strongles chez les ovins	43
Rappels sur les principales strongyloses ovines	43
3.1.1. L'ostertagiose	43
3.1.1.1. Cycle évolutif	44
3.1.1.2. Etude clinique	44
3.1.1.3. Etude lésionnelle	46
3.1.1.4. Pathogénie	47
3.1.2. Les coopérioroses	48
3.1.3. Les nématodiroses	49
3.1.4. La dictyocaulose	50
3.1.4.1. Cycle évolutif	51
3.1.4.2. Etude clinique	51
3.1.4.3. Etude lésionnelle	52
3.1.4.4. La dictyocaulose des ovins adultes	52
CONCLUSION	54
Références bibliographiques	55

<u>Listes des figures</u>	<u>Page</u>
Figure 1 Structure chimique de base des avermectines	12
Figure 2 Structure chimique de la doramectine	13
Figure 3 Profil pharmacocinétique de la doramectine et de la DHAVM obtenu après injection intra-veineuse de ces solutions en solution micellaire	16
Figure 4 Profil pharmacocinétique de la doramectine et de l'ivermectine obtenu après une injection sous-cutanée	20
Figure 5 Profil pharmacocinétique de la doramectine et de l'ivermectine obtenu après une application pour-on	20
Figure 6 Aire sous la courbe (AUC)	21
Figure 7 Signification de la biodisponibilité	22
Figure 8 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 50 µg/kg	24
Figure 9 Bourse copulatrice d' <i>Ostertagia</i>	43
Figure 10 Lésion de gastrite nodulaire (lésion en « cuir maroquin »)	47
Figure 11 Œuf de <i>Cooperia</i>	48
Figure 12 Spicules de <i>Nematodirus</i>	50

<u>Liste des tableaux</u>	<u>Page</u>
Tableau 1 Spectre d'activité de la doramectine	14
Tableau 2 Paramètres pharmacocinétiques	16
Tableau 3 Paramètres pharmacocinétiques	18
Tableau 4 Paramètres pharmacocinétiques	20
Tableau 5 LMR de la doramectine chez les ovins	26

INTRODUCTION :

Le parasitisme en élevage ovin est la principale cause de pertes économiques. De nombreuses espèces, qu'il s'agisse de parasites internes ou externes, peuvent affecter la productivité.

Au pâturage, les ovins peuvent être infestés par les strongles, parasites de l'appareil digestif et de l'appareil pulmonaire. Les conditions d'élevage font que parfois ces parasites n'amènent aucune répercussion pathologique, ni zootechnique. Il s'agit alors de parasitisme « tolérable ». C'est le cas lorsque les animaux sont sur des prairies faiblement contaminées : ils s'infestent alors peu et il s'établit un équilibre favorable entre les parasites et l'animal dont les moyens de défense immunitaires limitent le développement des vers. Bien souvent, par contre, les strongles provoquent des retards de croissance (sensibles en fin d'été), ou une médiocre valeur de réforme des brebis. Ce parasitisme insidieux est alors appelé « latent » ; il peut devenir un parasitisme « maladie » (retard de croissance important, diarrhée ou toux, poil piqué, amaigrissement, complications bactériennes...). Cela se produit lorsque les animaux sensibles, mis sur des prairies fortement contaminées, ingèrent une grande quantité des parasites : l'infestation déborde alors les capacités de défense immunitaire de l'animal. Les éleveurs cherchent donc à limiter les ni agneaux d'infestation des ovins en les mettant sur des prairies peu contaminées et en pratiquant des traitements raisonnés. La prévention parasitaire vise à maintenir l'infestation à un agneau « tolérable », et à développer une immunité protégeant l'animal.

Voilà presque vingt ans, le monde des antiparasitaires connaissait une véritable révolution avec l'apparition d'une nouvelle famille de produits : les **avermectines**, composés issus de la fermentation d'un actinomycète, *Streptomyces avermitilis*. Toutefois, le parasitisme n'a pas disparu, car disposer d'armes efficaces ne signifie nullement qu'on les utilise toujours à bon escient. En quelques années, les **avermectines** se sont imposées comme des spécialités antiparasitaires incontournables, à tel point que leur utilisation n'était parfois pas raisonnée.

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 ovins.

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,

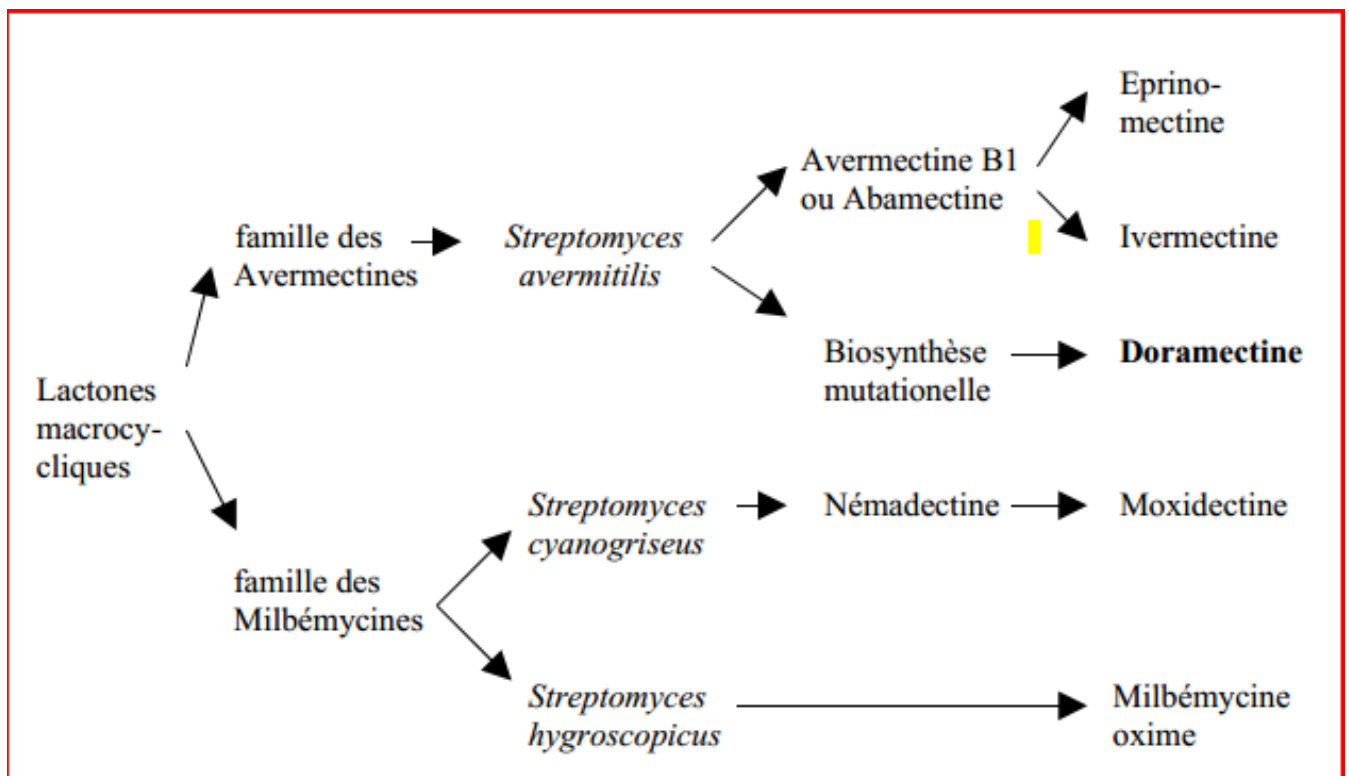
le recours aux anthelminthiques doit se faire avec parcimonie. Il est en effet nécessaire de choisir les moments les plus adéquats pour les traitements, de définir leur durée, leur répétition et les animaux cibles du traitement. Cette étude propose donc de définir une utilisation raisonnée de la doramectine contre les strongles, chez les ovins.

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 ovins, pour lutter contre les infestations par les strongles.

1. La doramectine : une avermectine endectocide :

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 ovins. Sur la base de sa pharmacocinétique et de son profil biologique, la doramectine a été choisie pour des essais plus poussés.



1.2. 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.

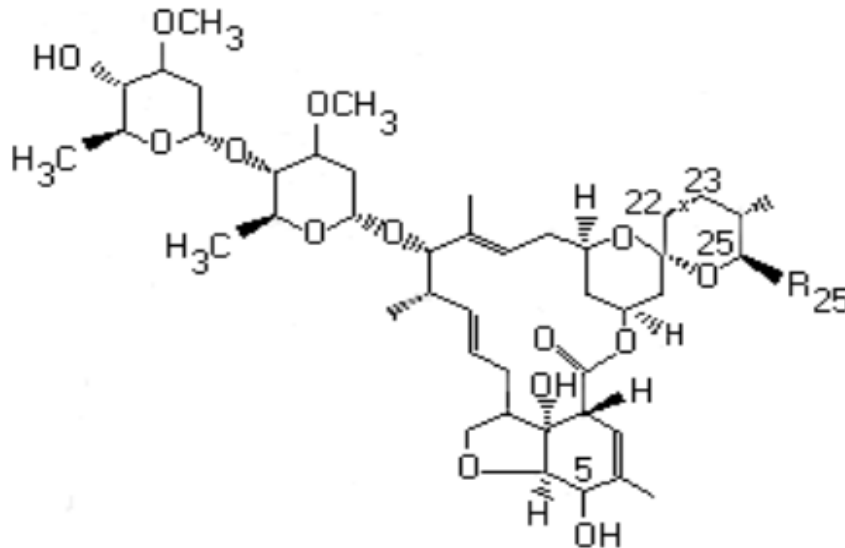


Figure 1 : Structure chimique de base des avermectines

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.

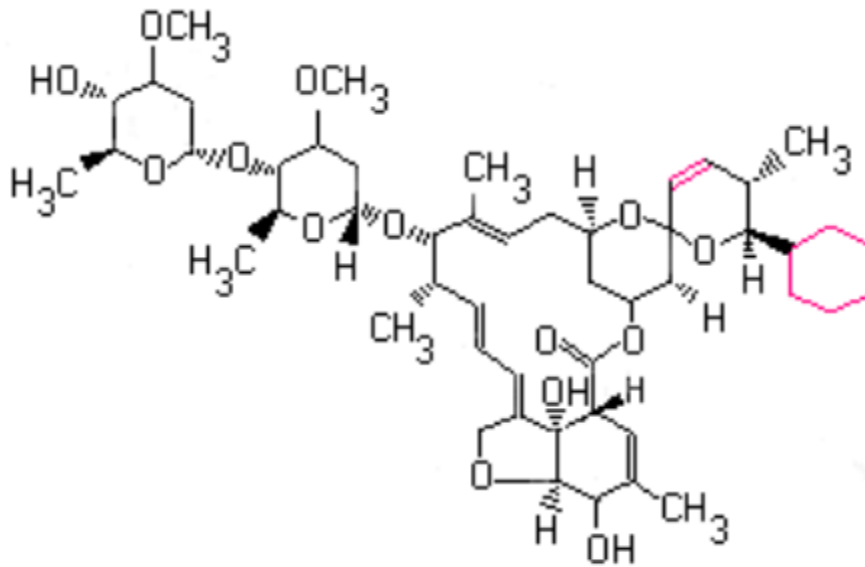


Figure 2 : Structure chimique de la doramectine

1.3. Propriétés 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.

1.4. Propriétés pharmacologiques :

1.4.1. Spectre d'activité de la doramectine chez les ovins :

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 ovins, elle s'administre par la voie sous-cutanée ou la voie intramusculaire, au ni agneau de l'encolure, à la posologie de 50µg/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 dorsolombaire du ovin, 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 ovins, 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>Strongyloïdes 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>Strongyloïdes 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 broyeurs	<i>Damalinea bovis</i>	<i>Damalinea bovis</i>
Mouches	<i>Cochliomyia hominivorax</i> , <i>Dermatobia hominis</i>	<i>Haematobia irritans</i>
Tiques	<i>Boophilus microplus</i>	

1.4.2. 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 noyau 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.

1.5. Propriétés pharmacocinétiques :

L'activité de la doramectine est reliée à la fois à l'action intrinsèque du médicament sur le parasite cible et à la présence de concentrations significatives en terme de niveau et de durée de pharmacophore sur le site d'action.

1.5.1. 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 50 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 50 µg/kg, dans une formulation micellaire aqueuse. Les profils pharmacocinétiques obtenus (concentrations plasmatiques en fonction du temps) ont été comparés.

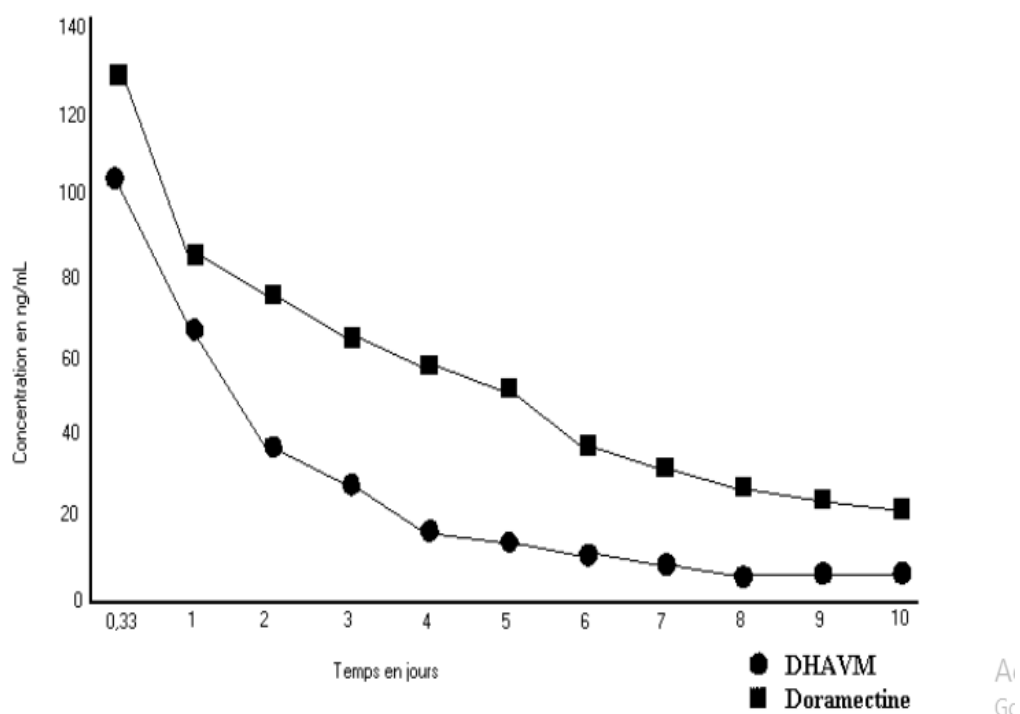


Figure 3 : Profil pharmacocinétique de la doramectine et de la DHAVM obtenu après injection intra-veineuse de ces molécules en solution micellaire

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.

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

1.5.2.1. Effet de la formulation :

Les études initiales axées sur le profil pharmacologique de la doramectine chez les ovins, 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) (65) 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 50µg/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 ovins, par la voie sous-cutanée, à 50µg/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.

1.5.2.2. Effet de la voie d'administration :

Nowakowski et al. (1995) (42) ont comparé les concentrations plasmatiques de la doramectine, chez les ovins, suite à une injection sous-cutanée ou intra-musculaire, à 50µg/kg. Les paramètres pharmacocinétiques sont proches.

Tableau n°III : Paramètres pharmacocinétiques (42)

Voie sous-cutanée	Voie intra-musculaire	
Cmax (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 (Cmax) 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 bioéquivalences. Deux formulations pharmaceutiques sont dites équivalentes, lorsqu'on démontre statistiquement leurs similitudes pharmacocinétiques. De plus, deux formulations bioéquivalences 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 intramusculaire. 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 intramusculaire. 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 intramusculaire sont bioéquivalences : la doramectine est absorbée avec une biodisponibilité identique. La voie sous-cutanée, chez les

ovins, 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 intramusculaire, 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 intramusculaire« accidentelle ».

1.5.3. Profil pharmacocinétique de la doramectine en solution huileuse :

Toutain et al. (1997) (54) ont comparé les profils pharmacocinétiques de la doramectine et de l'ivermectine, sur 40 agneaux de 7 mois, pesant entre 201 et 289 kg, après une injection sous cutanée de doramectine ou d'ivermectine (formulation commerciale), à 50 μ g/kg. Gayrard et al. (1999) (16) ont aussi comparé les profils pharmacocinétiques de la doramectine et de l'ivermectine, sur 24 agneaux de 7 mois, pesant en moyenne 282 kg, mais après une application pour-on de doramectine ou d'ivermectine (formulation commerciale), à 500 μ g/kg.

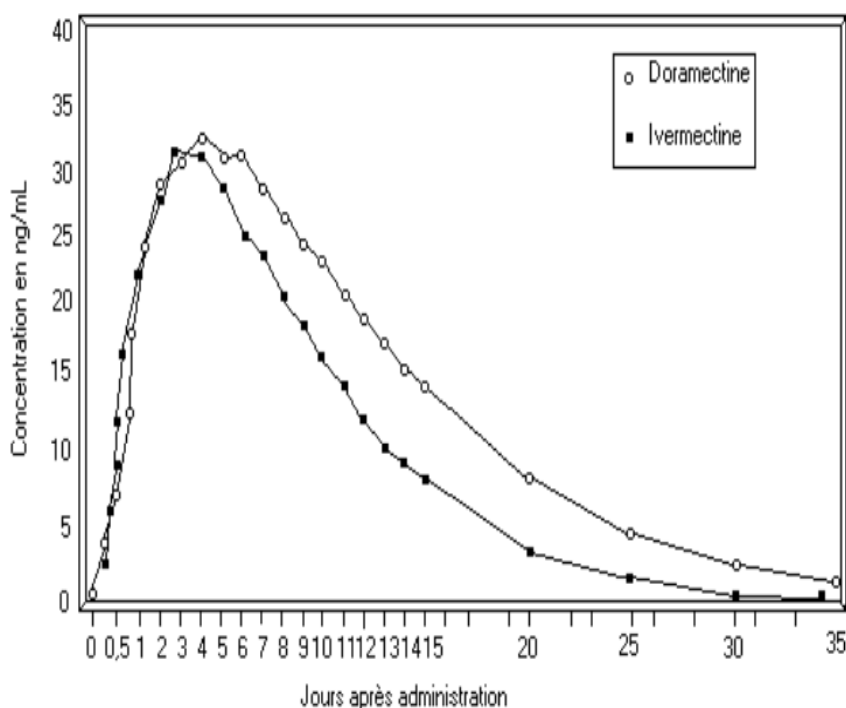


Figure 4 : Profil pharmacocinétique de la doramectine et de l'ivermectine, obtenu après une injection sous-cutanée

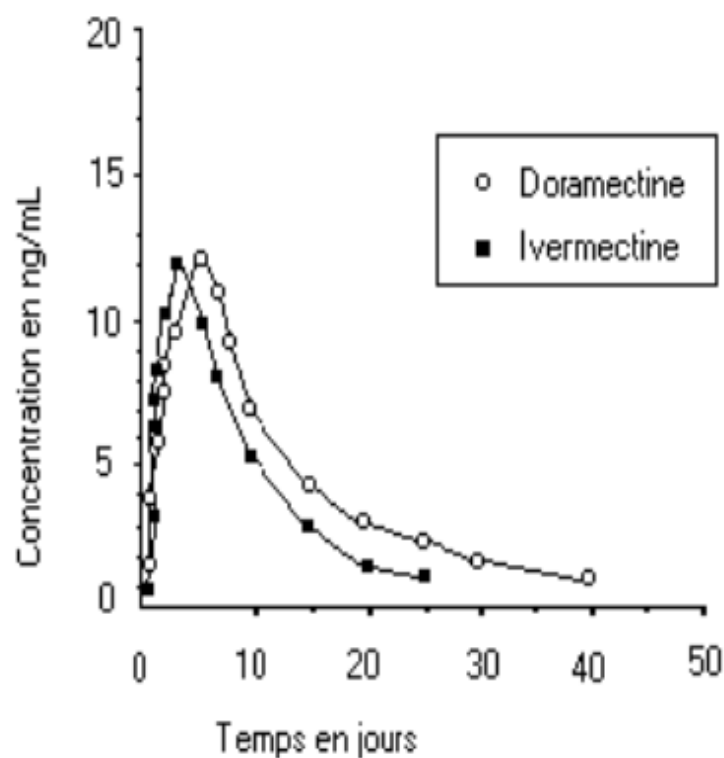


Figure 5 : Profil pharmacocinétique de la doramectine et de l'ivermectine, obtenu Après application pour-on

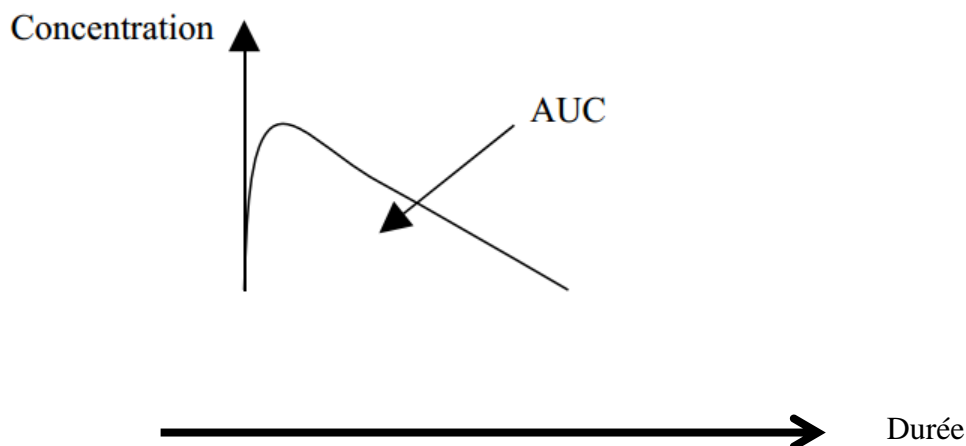
Tableau n°IV : Paramètres pharmacocinétiques (54) (16)

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	
Tmax (j) = temps nécessaire pour atteindre Cmax	5,31±0,35	3,98±0,28	4,3±1,6	3,4±0,8	
Cmax (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 n° 6: Aire sous la courbe (AUC) (1)



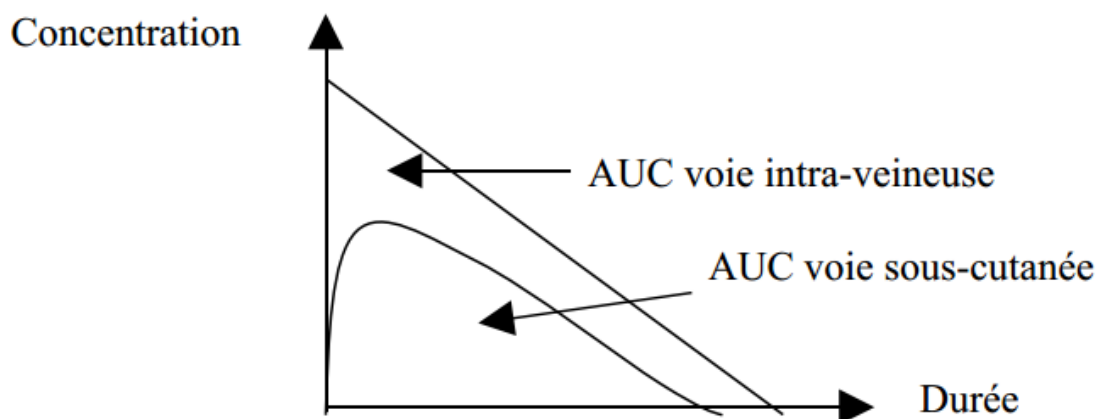
Il est maintenant généralement admis que l'effet anti-parasitaire d'une molécule est plus étroitement lié au niveau d'exposition mesuré chez l'animal (AUC), qu'à la dose administrée. En effet, la dose est une variable imposée : elle est transformée par l'organisme en un profil de concentrations, via les propriétés physiologiques et métaboliques (biodisponibilité, distribution, clairance) de l'animal. Dès lors, le profil des concentrations plasmatiques est une variable explicative beaucoup plus pertinente que la dose. D'après les essais, le niveau d'exposition mesuré par l'aire sous la courbe :

- Est supérieur de 40% pour la doramectine par rapport à l'ivermectine, lorsque les molécules sont administrées par voie sous-cutanée.
- Est supérieur de 45% pour la doramectine par rapport à l'ivermectine, lorsque les molécules sont appliquées en pour-on.

Ces différences de niveau d'exposition entre la doramectine et l'ivermectine peuvent être attribuées à 3 facteurs : une clairance et un volume de distribution de la doramectine plus bas, et une meilleure biodisponibilité de la doramectine par rapport à l'ivermectine. La biodisponibilité est la fraction ou le pourcentage du médicament qui, après résorption, atteint la circulation générale (la voie intra-veineuse génère une biodisponibilité de 100%). La biodisponibilité relative

mesure les quantités relatives du médicament, lorsque celui-ci est administré au même sujet, par des voies d'administration différentes ou sous 2 ou plusieurs formes pharmaceutiques, dans un essai comparatif

Figure n°7 : Signification de la biodisponibilité (1)



$$\text{Biodisponibilité} = \text{AUC voie sous-cutanée} / \text{AUC voie intra-veineuse}.$$

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 ($180,6 \pm 39,9$). Par conséquent, la biodisponibilité relative de la doramectine injectable est plus élevée que celle de la doramectine pour-on. On ne reconnaît 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 re-larguée 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 ($t_{1/2\lambda}$) de la doramectine administrée par voie sous-cutanée ($5,39 \pm 0,36$ j) ou en pour-on ($9,8 \pm 2,6$ j) sont plus élevés que celui de la doramectine injectée par voie intra-veineuse (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) sont 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 semble 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 endectocide dépend de la concentration et de la durée d'exposition de la molécule sur le site d'action.

1.6. Métabolisme :

1.6.1. 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.

1.6.2. Distribution :

La doramectine est une molécule lipophile, qui se distribue largement à partir du compartiment sanguin, dans différents tissus. Lifschitz et al. (500) (30) 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.

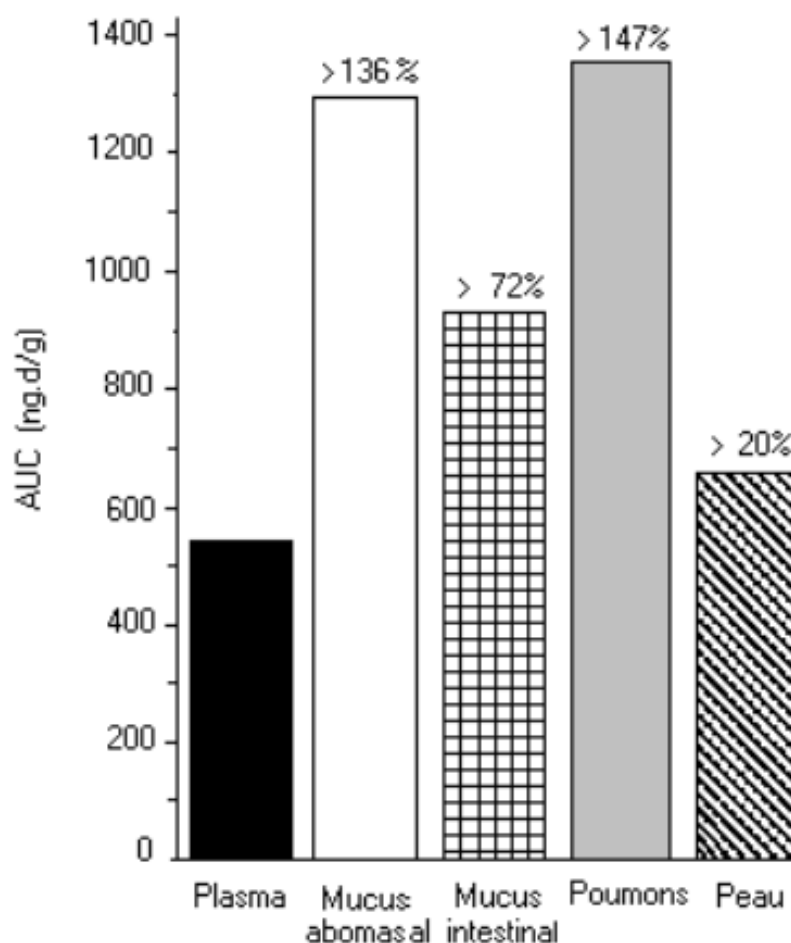


Figure 8 : Aires sous la courbe comparées pour la doramectine dans le plasma et dans différents tissus cibles, obtenues après une injection sous-cutanée de doramectine, à 50 µg/kg

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). 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.

1.6.3. 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.

1.6.4. Élimination :

D'après Traeder (1994) (55), 14 jours après une administration sous-cutanée de doramectine à des ovins, 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-desméthyl doramectine, principal métabolite
- le 24 hydroxyméthyl doramectine et le 24 hydroxyméthyl-3"-O desméthyl doramectine, métabolites en moindre quantité. On a aussi détecté, mais à un faible niveau, un épimère de la doramectine, dans la graisse des ovins.

1.7. Résidus :

1.7.1. Localisation des résidus :

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.

1.7.2. Toxicité des résidus :

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 brebis tarées sont traitées avant le agnelage, 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 précédent de la mise bas.

Substance	Résidu marqueur	Espèce	LMR	Tissus cibles
Doramectine	Doramectine	Ovins	150µg/kg	graisse
			100µg/kg	foie
			30µg/kg	rein
			10µg/kg	muscle
Tableau 5 : LMR de la doramectine, chez les ovins				

Le temps d'attente est le temps qui s'écoule entre la dernière administration du produit et le moment où les teneurs en résidus dans les tissus sont inférieures aux LMR. Pour la doramectine, seul un temps d'attente pour la viande et les abats, a été déterminé. Il est de 42 jours pour la doramectine injectable et de 35 jours pour la doramectine pour-on.

1.8. Toxicité :

Chez le rat, la DL50 (dose létale qui après une administration, engendre la mort de 50% des animaux traités) de la doramectine (formulation commerciale) est de 50 à 100mg/kg par voie orale ou par voie intra-péritonéale. Les signes d'intoxication chez le rat sont : diminution de l'activité, diminution de la fréquence respiratoire, tremblements et ataxie. Chez les ovins, la dose thérapeutique est de 50µg/kg par voie parentérale, et de 500µg/kg par application pour-on. L'administration de 3 fois la dose thérapeutique à des taureaux, des brebis en gestation et des agneaux à la naissance n'affecte ni la fertilité, la gestation, la parturition, ou le développement post-natal.

La race Murray Gray est particulièrement sensible à la toxicité de l'ivermectine. Pour tester la sensibilité de cette race à la doramectine, 22 agneaux Murray Gray ont reçu une injection

intra-musculaire de 100µg/kg de doramectine, et 28 autres, une injection sous-cutanée à la même dose. Aucun signe de toxicité n'a été observé et tous les agneaux ont eu une croissance normale.

1.9. Pollution de l'environnement :

Les fécès éliminent la plus grande partie de la doramectine sous forme inchangée. Dans le sol, la doramectine est rapidement dégradée par la lumière solaire et les organismes telluriques. Les larves des insectes bousiers sont sensibles à la doramectine : la CL90% (Concentration Larvicide) est de 55 ppb. Néanmoins, la vitesse de dégradation des bouses ne semble pas être influencée, sous nos climats. Dans l'eau, ce sont les daphnies qui sont les plus sensibles à la doramectine, à partir de 0,025ppb. Mais cette concentration reste environ 30 fois supérieure à celle susceptible d'être trouvée. Les propriétés physiques de la doramectine (affinité pour les sols et mauvaise hydrosolubilité), limitent les risques de pollution aquatique. Sur les truites, la marge de sécurité est de 2500, sur les lombrics, elle est supérieure à 10000. D'après cette première partie, on constate que la doramectine possède un spectre d'activité intéressant pour lutter contre certaines infestations parasitaires chez les ovins. Mais surtout, il se dégage clairement que les caractéristiques pharmaco-cinétiques de la molécule expliquent son efficacité thérapeutique et préventive. La plus lente élimination de la doramectine par rapport à l'ivermectine, ainsi que son niveau d'exposition plus élevé dans l'organisme, sont compatibles avec une augmentation de la durée d'exposition des parasites, et ce à des concentrations efficaces. La meilleure persistance de la doramectine dans l'organisme lui autorise également une meilleure efficacité préventive.

2. Efficacité et rémanence de la doramectine contre les parasites des ovins :

2.1. Efficacité de la doramectine :

2.1.1. Efficacité contre les nématodes :

2.1.1.1. Variations de l'efficacité en fonction de la voie d'administration :

2.1.1.1.1. Voie sous-cutanée :

Jones et al. (1993) (26) en Amérique du nord et en Europe, ont évalué l'efficacité de la doramectine contre trois principaux strongles des ovins : *Ostertagia ostertagi*, *Cooperia oncophora* et *Dictyocaulus viviparus*. Les résultats montrent que le nématode le moins sensible, parmi ces trois strongles, est *Cooperia oncophora*. Aussi, la dose thérapeutique a été fixée par rapport à ce strongle : à 200µg/kg, la doramectine est efficace contre *Cooperia oncophora*. Cette dose présente :

- 99,6% d'efficacité au moins contre les nématodes gastro-intestinaux adultes et immatures suivants : *Ostertagia ostertagi* (y compris les larves inhibées), *Ostertagia lyrata* (adultes seulement), *Haemonchus placei*, *Trichostrongylus axei*, *Trichostrongylus colubriformis*, *Cooperia oncophora* (y compris les larves inhibées), *Cooperia pectinata* (adultes seulement), *Cooperia punctata*, *Cooperia spatulata*, *Cooperia surnabada*, *Bunostomum phlebotomum* (adultes seulement), *Strongyloides papillosus* (adultes seulement), *Oesophagostomum radiatum*.
- 99,6% d'efficacité au moins contre les nématodes adultes et immatures de l'appareil respiratoire, *Dictyocaulus viviparus*.
- 93,1%, 96,5% et 94,6% d'efficacité contre les nématodes gastro-intestinaux adultes : *Trichostrongylus longispicularis*, *Nematodirus spathiger* et *Trichuris spp*, respectivement.
- 73,3% d'efficacité contre le nématode gastro-intestinal adulte, *Nematodirus helvetianus*, et 75,5% d'efficacité contre ce même nématode, mais au stade larvaire. Les nématodes les plus importants d'un point de vue économique chez les ovins, en Europe et en Amérique du nord, sont *Ostertagia ostertagi*, *Cooperia oncophora* et *Dictyocaulus viviparus*. Or, d'après les résultats précédents, la doramectine est efficace à 99,6% au moins contre tous les stades, y compris les larves inhibées. L'efficacité de la doramectine est un peu moins bonne contre *Nematodirus helvetianus* (73,3% et 75,5%).

Une étude menée par Kennedy et al. (1993) (27) a permis de déterminer l'efficacité de la doramectine contre les nématodes des yeux, *Thelazia gulosa* et *Thelazia skrjabini*, chez les ovins, infestés naturellement ou expérimentalement. Après une injection sous-cutanée de doramectine,

à 200µg/kg, l'efficacité de cette dernière contre *Thelazia gulosa* et *Thelaziaskrjabini* adultes est de 100%.

Trois espèces de *Thelazia* sont présentes en Amérique du nord et au Canada ; *Thelazia gulosa* et *Thelazia skrjabini* sont les plus fréquentes, tandis que *Thelazia lacrymalis*, parasite des 21 chevaux, n'est rencontré qu'exceptionnellement chez les ovins. On ne connaît pas l'importance économique des infestations par *Thelazia spp* en Amérique du nord. La mouche, *Musca autumnalis*, y est le seul vecteur connu de ces *Thelazia*. On connaît mal l'importance des *Thelazia* dans l'incidence des conjonctivites chez les ovins. De nombreux rapports décrivent des effets subcliniques chez les ovins infestés par *Thelazia gulosa* et *Thelazia skrjabini*. Il semble que des conjonctivites dues à *Thelazia* soient confondues avec des infections bactériennes.

2.1.1.1.2. Pour-on :

L'application de la doramectine pour-on est intéressante pour sa facilité d'administration. Marley et al. (1999) (35) ont mené une étude pour savoir si la formulation pour-on de la doramectine a la même efficacité contre les parasites internes que celle obtenue avec la formulation injectable, chez les ovins. Après une application pour-on, à 500µg/kg, la doramectine est efficace :

- A 95,3% au moins contre les nématodes adultes :
 - Gastro-intestinaux : *Haemonchus contortus*, *Haemonchus placei*, *Ostertagia ostertagi*, *Ostertagia lyrata*, *Trichostrongylus axei*, *Bunostomum phlebotomum*, *Capillariaspp*, *Cooperia oncophora*, *Cooperia pectinata*, *Cooperia punctata*, *Cooperia spatulata*, *Cooperia surnabada*, *Nematodirus spathiger*, *Strongyloides papillosus*, *Trichostrongylus colubriformis*, *Oesophagostomum radiatum* et *Trichuris spp*.
 - De l'appareil respiratoire : *Dictyocaulus viviparus*
 - Des yeux : *Thelazia gulosa* et *Thelazia skrjabini*
- À 95,1% contre les stades immatures (larves L4) des nématodes :
 - Gastro-intestinaux : *Haemonchus placei*, *Ostertagia ostertagi*, *Ostertagia lyrata*, *Trichostrongylus axei*, *Cooperia oncophora*, *Cooperia pectinata*, *Cooperia spatulata*, *Cooperia surnabada*, *Nematodirus helvetianus*, *Trichostrongylus colubriformis*, *Oesophagostomum radiatum* et *Trichuris spp*.
 - De l'appareil respiratoire : *Dictyocaulus viviparus*.
- A 98,1% au moins contre les larves inhibées d'*Ostertagia ostertagi* et *Ostertagia spp*.
- À 84,5% contre *Nematodirus helvetianus* adulte.

L'efficacité de la doramectine appliquée en pour-on est légèrement inférieure à celle de la doramectine injectable, mais elle reste toutefois supérieure à 95% pour la majorité des nématodes, sauf pour *Nematodirus helvetianus* adulte (84,5%).

Pour les deux formulations de la doramectine, *Nematodirus helvetianus* est le nématode dose limitant, en terme d'efficacité. Yazwinski et al. (1994) (66) ont avancé une hypothèse à ce propos : l'activité de la doramectine serait dirigée contre les *Nematodirus helvetianus* adultes mais pas encore féconds. Cela expliquerait, qu'après un traitement avec la doramectine, les niveaux d'excrétion fécale d'œufs ne soient pas affectés. Pourtant, dans les conditions naturelles, Eddi et al. (1997) (13) rapportent que l'efficacité de la doramectine contre *Nematodirus helvetianus* est de 97,9%, pourcentage supérieur à celui obtenu dans les conditions expérimentales. On peut l'expliquer par le fait que l'activité de la doramectine, couplée à la réponse immunitaire que les ovins développent sur le pâturage, permet une amélioration de l'efficacité de la doramectine contre *Nematodirus helvetianus*.

2.1.1.2. Résistance de *Cooperia spp* :

Cooperia spp peuvent être pathogènes chez les jeunes ovins au pâturage, surtout durant leur première saison de pâturage. Ces parasites exercent leur action pathogène dans l'intestin grêle ; aussi, la digestion et l'absorption des nutriments sont perturbées, ce qui affecte la productivité des animaux. Même si *Cooperia spp* sont moins pathogènes qu'*Ostertagia spp*, l'infestation par *Cooperia spp* exacerbe les effets nuisibles d'*Ostertagia spp* sur la physiologie et la productivité des ovins. *Cooperia spp* sont les espèces de nématodes les moins sensibles aux lactones macrocycliques endectocides, chez les ovins. Or, depuis 15 ans, ces dernières ont été largement utilisées, notamment en Nouvelle Zélande. Récemment des formulations variées d'ivermectine se sont révélées inefficaces contre *Cooperia spp*, dans plusieurs troupeaux d'ovins, en Nouvelle Zélande.

Cooperia oncophora est un parasite commun en Nouvelle Zélande et il est probable que ce soit l'espèce impliquée dans la résistance à l'ivermectine. Vermunt et al. (1996) (61), décrivent deux cas dans lesquels des souches de *Cooperia spp* de ovins se sont avérées résistantes aux formulations orales ou injectables d'ivermectine. Ces mêmes souches de *Cooperia spp* seraient également résistantes à la doramectine. Le fait que des souches de *Cooperia spp* des ovins soient résistantes à la fois à l'ivermectine et à la doramectine, n'est pas surprenant, dans la mesure où les molécules, qui sont toutes deux des avermectines, ont une structure similaire et le même mécanisme d'action. Par conséquent, il serait imprudent d'utiliser la doramectine à la place de

l'ivermectine, quand on sait ou quand on suppose qu'il existe une résistance vis à vis de l'ivermectine.

2.1.2. Efficacité contre les acariens responsables des gales :

Les infestations de gales se manifestent pendant la période de stabulation. Ce sont des maladies contagieuses qui peuvent réapparaître d'année en année si elles ne sont pas combattues de façon adéquate.

1.2.1. La gale psoroptique :

La gale psoroptique des ovins est largement répandue dans les régions tempérées du monde, et elle cause des pertes économiques significatives. Elle est particulièrement présente au sud du Brésil et en Argentine, où elle peut prendre des formes sévères et entraîner une diminution de la productivité, voire de la mortalité, chez les ovins. En Europe et en Amérique du nord, elle est plus sporadique et ses formes sont moins sévères.

Les psoroptes vivent à la surface de la peau. Ils se nourrissent autour des lésions formées qui sont suintantes et croûteuses et peuvent percer la peau afin de sucer les liquides tissulaires et lymphatiques.

La gale psoroptique est très contagieuse et très prurigineuse ; elle se propage en automne et en hiver, surtout chez les ovins en mauvaise condition. Elle débute au niveau des zones de contacts entre animaux (épaules, pointes des fesses), puis s'étend au reste du corps, voire sur les membres. Les signes cliniques sont de grandes plages dépilées, des croûtes et des plissements de peau. Logan et al. (1993) (31) ont évalué l'efficacité de la doramectine injectée par voie sous-cutanée, à 200µg/kg, contre *Psoroptes bovis*, selon une infestation expérimentale chez les ovins. La doramectine a réduit les infestations par *Psoroptes bovis* de 100%, sur 28 jours d'étude.

D'après les essais menés par Clymer et al. (1997) (9), une injection sous-cutanée de doramectine, à 200µg/kg, est efficace à 100% contre *Psoroptes ovis*, chez les ovins. On suppose que *Psoroptes ovis* est exposé à la dose létale de doramectine, lorsqu'il se nourrit de sérosités de l'hôte. Or, sur un ovin infesté, se trouvent des acariens adultes qui pondent, des nymphes, des larves et des œufs non éclos, qui ne sont pas sensibles à la doramectine. Par conséquent, pour éliminer tous les stades des cycles des acariens (œufs, larves, nymphes), la doramectine doit persister à des concentrations suffisamment efficaces dans les sérosités, en attendant que les larves issues des œufs non éclos, commencent à se nourrir de sérosités, ce qui correspond à la durée d'un cycle. Le cycle de *Psoroptes ovis* dure 10 à 12 jours. Clymer a alors évalué la durée d'efficacité protectrice de la doramectine contre *Psoroptes ovis*. Les résultats montrent que la doramectine empêche toute infestation pendant 3 semaines et réduit les niveaux d'infestation

pendant 2 semaines supplémentaires. La doramectine possède donc une activité rémanente suffisante pour lutter contre *Psoroptes ovis*. Toutefois, un isolement strict des ovins traités, d'au moins 14 jours, semble requis si l'on veut contrôler l'infestation du troupeau. En effet, des larves, nymphes et adultes, apparemment mobiles, et des œufs qui ont éclos 7 à 10 jours après la ponte, se révèlent infestant pour des ovins sains. La doramectine pour-on est également efficace contre la gale psoroptique (>99,0%).

2.1.2.2. La gale chorioptique :

La gale chorioptique des ovins s'est étendue dans les élevages laitiers ces dernières années, ainsi que dans les ateliers d'engraissement. Les chorioptes se nourrissent de débris cutanés. Ils ne percent pas la peau et ne sucent donc ni sang ni lymphé. Cliniquement, la gale chorioptique est localisée au niveau de la fosse ischio-anale, à l'arrière des testicules ou de la mamelle, et des lombes. Il se forme des croûtes sèches et le prurit est modéré. Les lésions hyperkératosiques engendrées peuvent être confondues avec celles de la gale psoroptique. Il n'y a pas d'information disponible en ce qui concerne les pertes économiques, suite à une sévère infestation par *Chorioptes bovis*. Losson et al. (1998) rapportent que 35 jours après une injection sous-cutanée de doramectine, à 200µg/kg, une réduction de 99,3% de *Chorioptes bovis* est constatée. L'efficacité de la doramectine pour-on est supérieure : 100% en conditions d'infestations naturelles et 99,9% après infestation artificielle (Rooney et al. 1999).

2.1.2.3. La gale sarcoptique :

La gale sarcoptique des ovins est rare. Les sarcoptes se nourrissent de sang et de lymphé. Les femelles creusent des sillons dans l'épaisseur de la couche cornée de la peau.

La gale sarcoptique est très contagieuse. Elle débute au niveau des épaules et des pointes des fesses, lors de la stabulation, l'hiver. On note un prurit intense associé à des boutons de gale, des croûtes, des plissements de la peau et des scarifications. Logan et al. (1993) (31) ont constaté une efficacité de 100% de la doramectine injectable, à 200µg/kg, contre *Sarcoptes scabiei*. Rooney et al. (1999) (43) ont rapporté également une efficacité de 100% de la doramectine pour-on (500 µg/kg) contre la gale sarcoptique ovine.

2.1.3. Efficacité contre les insectes :

2.1.3.1. Les larves d'hypodermes :

Les varrons sont des larves de mouches du genre *Hypoderma* qui pondent des œufs sur les poils des ovins en fin d'été. A l'éclosion, les œufs libèrent des larves qui traversent activement la peau et migrent à travers les tissus de l'animal. Il existe deux espèces susceptibles de parasiter les ovins :

- *Hypoderma bovis* pond de préférence sur les pattes arrière. Ses larves migrent le long des trajets nerveux et passent l'hiver dans la colonne vertébrale à proximité de la moelle épinière.
- *Hypoderma lineatum* pond plutôt sur les pattes avant. Ses larves migrent entre les plans musculaires pour atteindre la sous-muqueuse de l'œsophage dans laquelle elles passent l'hiver.

Au printemps, les larves migrent vers la peau du dos qu'elles transpercent. Elles tombent alors sur le sol et subissent une métamorphose en mouche adulte. La traversée de la peau est douloureuse et laisse un trou. *Hypoderma bovis* et *Hypoderma lineatum* sont des parasites fréquents et d'une grande incidence économique, chez les ovins, dans l'hémisphère nord. Les pertes économiques sont essentiellement dues à la migration des larves à travers les tissus de l'hôte et à la perforation des cuirs, qui sont alors inutilisables. De plus, les jeunes ovins infestés par ces larves, peuvent présenter des retards de croissance. Enfin, les animaux infestés peuvent se montrer plus sensibles aux maladies bactériennes, virales et parasitaires, à cause des propriétés immunodépressives des enzymes produites par les larves de premier stade, au cours de leur migration. Les résultats de l'étude menée par Hendrickx et al. (1993) montrent que la doramectine injectable est efficace à 100% contre les larves d'*Hypoderma bovis*, quel que soit leur stade de développement. Traditionnellement, on a imputé aux traitements contre le varron (surtout aux traitements utilisant des insecticides organophosphorés), diverses réactions indésirables causées par deux facteurs :

La **toxicité** de la substance elle-même due à l'activité anticholin estérasique des insecticides organophosphorés, et la **mort soudaine** des larves entraînant la libération d'antigènes et de toxines dans les tissus de l'animal hôte. Ces antigènes et ces toxines ont de puissantes propriétés inflammatoires qui peuvent entraîner une réaction toxique et anaphylactique généralisée, parfois mortelle. Si les larves de premier stade sont tuées à l'endroit où elles ont coutume de passer l'hiver, c'est à dire dans la paroi oesophagienne pour *Hypoderma lineatum* et dans le canal médullaire pour *Hypoderma bovis*, les réactions inflammatoires qui en résultent peuvent entraîner des symptômes de dysphagie et de météorisme avec le premier de ces parasites, et une ataxie ou une paralysie de l'arrière train avec le deuxième. La période de risque maximum pour ces effets secondaires locaux ou systémiques correspond au moment où la majorité des larves de premier stade se trouvent au lieu où elles passent l'hiver. Ce moment varie d'une année à l'autre, selon les conditions météorologiques et la situation géographique. En France, dans le but de tenir compte de toutes ces variations, on recommande généralement de traiter les animaux, soit avant la mi-novembre, soit après la mi-février. Néanmoins, des réactions

peuvent occasionnellement être observées en dehors de ces périodes de risque maximal, en particulier chez les animaux soumis à une forte infestation.

Dans l'étude d'Hendrickx, aucun signe clinique n'a été observé qui soit imputable, soit à la mort des larves, soit à la doramectine, chez aucun animal traité avec celle-ci. Cette absence de réaction peut s'expliquer par le mécanisme d'action de la doramectine. Celle-ci paralyse les arthropodes en augmentant la perméabilité membranaire aux ions chlorures, ce qui entraîne une paralysie progressive, aboutissant à la mort. Par ce mode d'action, les larves sont tuées progressivement, en quelques jours. On évite ainsi la libération soudaine et massive de toxines larvaires, comme cela se produit après traitement avec les insecticides organophosphorés.

La doramectine présente une grande sécurité d'utilisation lors du traitement contre les larves

d'*Hypoderma bovis*, quand ce traitement est correctement planifié dans le temps. On est en grande partie parvenu à éliminer *Hypoderma* au Danemark, en Irlande, en Scandinavie, aux Pays Bas, au Royaume Uni et dans certaines régions de l'Allemagne et de la France. Le succès de l'éradication dépend d'un traitement larvicide efficace et de la lutte contre la réinfestation par les régions voisines ; pour ce faire, il est nécessaire de mettre en œuvre de manière complète des campagnes d'éradication obligatoires à échelle régionale ou nationale. La très haute efficacité de la doramectine en fait un médicament adéquat pour un traitement larvicide. En outre, une administration de doramectine à l'automne, par exemple à la rentrée à l'étable, une fois que les mouches sont devenues inactives, permettra de tuer les larves d'*Hypoderma spp* avant qu'elles ne puissent endommager le cuir.

2.1.3.2. *Dermatobia hominis* :

La mouche du genre *Dermatobia hominis* est largement répandue dans les régions tropicales et sub-tropicales d'Amérique latine, et causent de sérieuses pertes économiques. Les larves se développent dans le tissu sous-cutané de l'hôte, pour donner des nodules parasitaires ou des mouches. Tout le cycle de *Dermatobia hominis* se fait sur le lieu de pénétration des larves. Le cycle comprend un vecteur (moustique).

Une étude menée dans des conditions naturelles par Muniz et al. (1995) (39) montre qu'une seule injection de doramectine, à 200µg/kg, est efficace à 100% contre tous les stades de *Dermatobia hominis*, permet la disparition des nodules sous-cutanés et évite l'établissement d'une nouvelle infestation pendant 30 jours.

2.1.3.3. *Cochliomyia hominivorax* :

Cochliomyia hominivorax est un insecte absent en Europe, mais très fréquent sur le continent américain. Il a été introduit accidentellement en Afrique du nord (Lybie) en 1988. La larve est à l'origine de myiase très grave, souvent mortelle. La larve ne peut se développer qu'en

se nourrissant obligatoirement sur un Mammifère vivant, quel qu'il soit. La lutte contre cet insecte se réalise par des lâchers de mâles stériles (la femelle ne s'accouplant qu'une seule fois) et par l'utilisation d'insecticides. Moya-Borja et al. (1993) (38) ont évalué l'efficacité d'une injection de doramectine, à 200 µg/kg, contre *Cochliomyia hominivorax*, chez les ovins. La doramectine est efficace à 100% contre le développement de myiase pendant 14 à 21 jours, après le traitement. Elle exerce un effet larvicide. Toutes les pratiques d'élevage qui causent des plaies, comme la castration ou l'écornage par exemple, prédisposent les ovins aux infestations par *Cochliomyia hominivorax*. Muniz et al. (1995) (41) ont mené un essai dans lequel des agneaux recevaient une injection de doramectine, à 200 µg/kg, puis étaient castrés chirurgicalement. Sur les 12 jours de l'étude, la doramectine a été 100% efficace contre les infestations par *Cochliomyia hominivorax*, dans les conditions naturelles. En 12 jours, la plaie de castration a eu le temps de cicatriser et n'est plus alors un site attractif de ponte pour les mouches femelles. De même, les agneaux à la naissance (nombril) et les brebis après l'agnelage (muqueuse vaginale déchirée) sont sensibles aux infestations par *Cochliomyia hominivorax*. Muniz et al. (1995) ont montré qu'une injection de doramectine, à 200 µg/kg, sur des agneaux à la naissance ou des brebis après l'agnelage, permettait de contrôler les infestations par *Cochliomyia hominivorax*.

2.1.3.4. Haematobia irritans :

Haematobia irritans est un insecte hématophage, parasite des ovins, vivant en permanence sur le dos et l'avant main des animaux. Cette mouche est présente quasiment partout dans le monde. Elle est responsable de pertes économiques chez les ovins (diminution de poids, diminution de la production de lait). Les nuisances proviennent de l'anémie, de l'agacement et de la transmission éventuelle de maladies.

Farkas et al. (2000) (15) ont déterminé la période pour laquelle une seule application de doramectine pour-on, à 50 µg/kg, permettait de contrôler les infestations par *Haematobia irritans*, chez les ovins, dans les conditions naturelles. La doramectine a une efficacité persistente supérieure à 92,8%, pour au moins 6 semaines après le traitement. Par contre, d'après Anziani et al. (1999), la doramectine par voie sous-cutanée ne permet pas un contrôle aussi efficace : réduction de la population des mouches *Haematobia irritans* égale à 81% 7 jours après le traitement, et seulement égale à 40% 49 jours après le traitement.

1.3.5. Les poux :

Les infestations par les poux chez les ovins peuvent causer une diminution de productivité et des dégâts au niveau de la peau. Les signes de phtiriose sont plus marqués l'hiver, du fait de la pullulation des populations de poux, liée à la promiscuité des animaux. Le tableau clinique est dominé par le prurit, avec usure et cassure des poils, dépilations, formation de squames et de croûtes. 4 espèces de poux sont fréquemment rencontrées chez les ovins : les poux piqueurs

(*Haematopinus eurysternus*, *Linognathus vituli*, *Solenopotes capillatus*) qui se nourrissent de sang, et les poux broyeur (*Bovicola* ou *Damalinia bovis*) qui rongent les productions épidermiques, les squames et les poils.

D'après les essais de Logan et al. (1993) (31), la doramectine injectable, à 20µg/kg, s'avère efficace à 100% contre les infestations par les poux piqueurs (*Haematopinus eurysternus*, *Linognathus vituli*, *Solenopotes capillatus*). Elle réduit les infestations par *Damalinia bovis*, de 82% en moyenne. Les 3 espèces de poux piqueurs sont entièrement éradiquées par une seule injection sous-cutanée de doramectine. Par contre, la doramectine injectable ne permet qu'un contrôle de l'infestation par *Damalinia bovis*. Cette moins bonne efficacité peut être attribuée à la moindre exposition des poux broyeur aux liquides corporels contenant la doramectine, puisqu'ils se nourrissent des débris épithéliaux de l'hôte. Au contraire, les poux piqueurs se nourrissent de sang et de sérosités, et sont donc ainsi plus exposés. Rooney et al. (1999) (43) rapportent que la formulation pour-on de doramectine, à 50µg/kg, possède 100% d'efficacité contre *Solenopotes capillatus*, *Haematopinus eurysternus*, *Linognathus vituli* et *Damalinia bovis*. On constate que la doramectine appliquée en pour-on est efficace contre les poux broyeur *Damalinia bovis*, alors que la doramectine injectable ne permet qu'un contrôle de l'infestation. Cela vient du fait que les débris épithéliaux des ovins, supports de l'alimentation de *Damalinia bovis*, contiennent des concentrations de doramectine plus élevées, suite à une application pour-on de la molécule, par rapport à une injection sous-cutanée. La doramectine pour-on possède aussi une rémanence validée par l'AMM permettant la protection des ovins traités contre l'infestation ou la réinfestation. Cette rémanence est de 49 jours pour *Linognathus vituli*, 35 jours pour *Solenopotes capillatus* et 42 jours pour *Damalinia bovis*.

1.4. Efficacité contre les tiques :

Les infestations par les tiques sont souvent saisonnières avec un pic automnal et un pic printanier, mais elles dépendent étroitement de la climatologie. Les tiques qui infestent les ovins sont souvent des adultes, mais il est possible de rencontrer des stades larvaires ou nymphaux, habituellement parasites des micromammifères (Rongeurs, Insectivores) ou des oiseaux.

2.1.4.1. *Boophilus microplus* :

Boophilus microplus est largement répandue dans l'hémisphère sud, notamment en Argentine, Afrique, Asie et Australie. Les pertes économiques sont multiples : spoliation sanguine lors de repas sanguin, transmission d'agents pathogènes comme *Babesia bovis*, *Babesia bigemina* ou *Anaplasma spp*, cuir endommagé par les piqûres lors d'infestations massives. Gonzales et al. (1993) (18) ont évalué l'efficacité de la doramectine injectable contre *Boophilus microplus*, chez les ovins (infestation expérimentale). Les tiques gorgées de sang chez les ovins traités meurent et commencent à se détacher presque immédiatement après le traitement.

L'efficacité (réduction du nombre de tiques femelles gorgées) de la doramectine progresse de 51% un jour après le traitement, à 96% 3 jours après. L'efficacité atteint 100% au bout de 8 jours. Toutes les tiques qui se détachent des ovins traités, ne meurent pas forcément. Cela dépend de leur repas sanguin et de la quantité de sang prélevé : une tique fortement gorgée est beaucoup plus exposée à la doramectine qu'une tique peu gorgée. La tique fortement gorgée est susceptible de mourir. La ponte des tiques femelles survivantes et l'éclosion des œufs sont diminuées. Gonzales a aussi montré que le traitement avec la doramectine permet la prévention de l'infestation pendant 20 jours.

2.1.4.2. *Ixodes ricinus* :

Ixodes ricinus est la tique rencontrée le plus fréquemment sur les ovins en Europe. Elle est triphasique: elle prend trois repas de sang sur trois hôtes différents et mue entre chaque stade/repas. Elle est hygrophile et exophile ; on la rencontre dans les zones suffisamment humides et ombragées, le plus souvent en lisière de bois, de forêts, de bocages.

Son pouvoir pathogène est direct par effet inflammatoire et spoliateur, mais surtout indirect par le rôle de vecteur d'agents pathogènes. *Ixodes ricinus* est notamment le vecteur de la babésiose ovine à *Babesia divergens*. Gray et al. (1996) présentent l'effet d'une injection sous-cutanée de doramectine, à 20µg/kg, contre une infestation artificielle d'*Ixodes ricinus*, sur des ovins. La doramectine exerce un effet dépressif marqué sur les capacités de reproduction d'*Ixodes ricinus* quand celles-ci prennent leur repas sanguin : mort de certaines tiques gorgées mais pas de toutes, diminution de la ponte et diminution de la métamorphose chez les nymphes. La doramectine interfère surtout avec la reproduction des tiques.

Au total, la doramectine est efficace contre les parasites internes habituellement incriminés dans la plupart des pertes économiques, mais aussi contre les parasites externes dont les stimulations désagréables permanentes nuisent certainement à la rentabilité de l'élevage ovien, même si cette action irritative demeure généralement peu quantifiable.

2.2. Rémanence de la doramectine contre les strongles des ovins :

La persistance prolongée de concentrations plasmatiques effectives après une administration de doramectine à un ovien, peut expliquer la rémanence de la molécule à l'égard des strongles des ovins.

Pour les lactones macrocycliques, la rémanence varie entre les différentes molécules. Mais on a aussi constaté que, pour une molécule donnée, la rémanence contre une même espèce de nématode, pouvait varier. Cela peut être dû à plusieurs facteurs : le protocole choisi pour déterminer la rémanence, l'hôte, le parasite.

2.2.1. Facteurs de variation de la rémanence :

2.2.1.1. Facteurs liés au protocole :

2.2.1.1.1. La rémanence ou durée d'activité :

La durée d'activité de la doramectine s'appuie sur des études en stations expérimentales. Les animaux y sont traités, puis infestés à intervalles réguliers. Le pourcentage d'efficacité (calculé à partir de moyenne géométrique) est établi par comptage direct des parasites après infestation, par rapport aux animaux témoins.

Après le traitement, on mesure le délai au terme duquel une espèce de nématode donnée peut s'établir en quantité significative chez les ovins. Concrètement, l'efficacité de la molécule est déterminée sur différents intervalles, après son administration. Pour chaque intervalle étudié, deux groupes d'ovins reçoivent l'un la doramectine, l'autre un placebo, puis sont infestés expérimentalement, avec un nombre défini de larves infestantes d'une ou plusieurs espèces de nématodes. L'infestation est pratiquée quotidiennement jusqu'à la fin de l'intervalle de temps testé, ou en une seule fois au terme de celui-ci. A l'issue de cette période, les animaux sont abattus pour réaliser des autopsies helminthologiques (ou bilans parasitaires). L'efficacité de la molécule sur l'intervalle de temps testé, est obtenue en comparant le nombre de parasites comptés chez les ovins traités, à celui des ovins témoins. La durée d'activité est définie, pour chaque espèce de nématode, comme le plus grand intervalle pour lequel le pourcentage d'efficacité est supérieur à un seuil arbitrairement donné, qui peut être fixé à 90%, 95% ou 99%. A la fin de la période correspondante, le parasite peut commencer à survivre et à s'établir. Il faut alors attendre environ 3 semaines supplémentaires (durée moyenne de la période prépatente des strongles chez les ovins) pour détecter les œufs dans les fèces de l'hôte.

Trois types d'études sont utilisés pour évaluer la rémanence :

- **Type 1** : les ovins sont traités une seule fois, puis sont infestés expérimentalement selon une seule infestation aussi, 7 jours, 14 jours ou plus après le traitement. Environ 3 semaines après l'infestation, quand les larves infestantes se sont développées en adultes, les animaux sont autopsiés. La réduction du nombre de parasites chez les ovins traités par rapport au nombre de parasites chez les ovins non traités (mais infestés expérimentalement), donne une bonne indication de l'efficacité persistente pour chaque date, 7 jours, 14 jours, ou plus.
- **Type 2** : les ovins sont traités puis infestés expérimentalement quotidiennement, du 1^{er} au 7^{ième} jour, du 1^{er} au 14^{ième} jour, ou plus après le traitement. Les animaux sont abattus environ 3 semaines après la dernière infestation. Ce schéma simule les conditions naturelles d'infestation, mais les résultats obtenus représentent la réduction moyenne du nombre de vers sur la période d'infestation entière. Or, à la fin de la période d'évaluation,

la protection conférée par le traitement est considérablement plus basse que celle révélée par la moyenne calculée. A partir de ce test, il est difficile de déterminer à quel moment la protection diminue ou disparaît.

- **Type 3** : les ovins sont traités puis infestés expérimentalement comme dans le type 2, mais ils sont abattus plus tôt, 2 à 5 jours après la dernière infestation. La réduction du nombre de parasites à différents stades du cycle parasitaire chez les ovins traités, est comparée à celle chez les ovins non traités. La connaissance du cycle du parasite et de la réduction du nombre de parasites à différents stades, permet de calculer l'efficacité persistante sur les différentes périodes de l'essai. Les valeurs d'efficacité obtenues par les différents types d'étude ne sont pas toujours comparables, ce qui entraîne des estimations différentes de la rémanence.

2.2.1.1.2. La durée d'efficacité prophylactique :

La durée d'efficacité prophylactique s'appuie sur des études terrains. Cette durée correspond au délai qui sépare le traitement de la réapparition des œufs ou des larves de strongles dans des conditions non contrôlées (conditions normales d'élevage). En fait, la durée d'efficacité prophylactique correspond à la durée d'activité à laquelle on ajoute la période prépatente d'environ 3 semaines (19 à 35 jours) pour les strongles.

La durée d'efficacité prophylactique doit donc être au moins supérieure à 2-3 semaines à la durée d'activité déterminée par bilan parasitaire. Cependant, la mesure du délai de ré-excrétion fécale d'œufs de strongles ne permet pas de définir avec fiabilité la durée d'activité d'une molécule. En effet, il n'existe pas toujours de corrélation entre le nombre d'œufs de strongles rejetés par un ovin et le nombre de parasites qu'il héberge ; d'autre part, l'infestation étant naturelle, le nombre et les espèces de parasites ingérés varient en fonction de la contamination du pâturage. En revanche la durée d'efficacité prophylactique est une donnée utile car elle permet de valider, à large échelle et dans les conditions du terrain, les durées d'activité déterminées par bilans parasitaires, dans le sens où ces dernières ne seraient pas confirmées si le délai de ré-excrétion fécale d'œufs de strongles ne leur était pas supérieur d'au moins 2 à 3 semaines. Gosselin (1998) a décrit une étude menée en France dont le but était de confirmer, dans les conditions naturelles, les durées d'activité de la doramectine sur les strongles gastro-intestinaux des ovins. L'injection de doramectine a permis de prévenir la ré-excrétion fécales des œufs d'*Ostertagia spp* et de *Cooperia spp* pendant 42 à 56 jours, sur des agneaux en première saison de pâturage. D'après les études expérimentales, les infestations par *Ostertagia ostertagi* et *Cooperia oncophora* sont prévenues pendant respectivement, 21 à 28 jours et 14 à 21 jours. Le délai de ré-excrétion fécale d'œufs obtenu dans l'étude de Gosselin (42 à 56 jours) est bien

supérieur à 2 à 3 semaines à la durée d'activité, ce qui confirme les résultats obtenus dans les études expérimentales.

2.1.2. Facteurs liés à l'hôte :

Le type d'élevage, le statut nutritionnel de l'ovin et la quantité de graisse dans l'organisme de l'ovin peuvent faire varier la rémanence contre une même espèce de strongle.

2.1.3. Facteurs liés au parasite :

En fonction des souches de parasites, il y a des différences de fécondité des vers, d'immunogénicité et de pathogénicité. Par exemple, les *Cooperia* sont beaucoup plus prolifiques mais moins pathogènes que les *Ostertagia*. La capacité d'hypobiose de la souche parasitaire est un facteur de variation, en sachant toutefois que la doramectine est capable d'atteindre les larves inhibées.

Enfin, le niveau d'infestation semble revêtir une importance. Vercruysse et al. (1998), rapportent que la durée d'activité de la doramectine injectable contre *Cooperia oncophora* semble être plus courte quand les animaux traités sont soumis expérimentalement à un haut niveau d'infestation (10 000 L3/j), comparé à un niveau d'infestation plus bas (1000 L3/j). En fait, plus le nombre de parasites ingérés est grand, plus les vers vont s'établir, se développer et survivre au sein de l'animal.

2.3. Comparaison de l'efficacité et de la rémanence de la doramectine avec les autres lactones macrocycliques :

Les spectres d'action des différentes lactones macrocycliques sont proches, mais les essais relatifs à une molécule en particulier indiquent des pourcentages d'efficacité et des rémanences spécifiques contre les strongles. Des études ont alors été menées dans le but de comparer l'efficacité persistante de certaines lactones macrocycliques chez les ovins. Les animaux soumis aux essais sont dans les mêmes conditions ; on s'affranchit donc des facteurs de variation que sont le protocole choisi, le niveau et le mode d'infestation et la voie d'administration du produit.

Etant donné qu'un des objectifs du contrôle antiparasitaire est de réduire le niveau de contamination des prairies, les numérations d'œufs de strongles après un traitement utilisant des lactones macrocycliques, est un indicateur utile pour comparer l'efficacité des molécules.

2.3.1. Comparaisons simultanées de la doramectine avec plusieurs autres molécules :

Entrocasso et al (1996) (14) ont mené des essais en Argentine, au Brésil et en Colombie, sur des jeunes ovins. Quatre lots ont reçu une injection sous-cutanée d'ivermectine, d'abamectine, de doramectine ou de moxidectine. Un cinquième lot non traité a servi de témoin. L'infestation parasitaire était naturelle : les animaux pâturaient ensemble sur la même prairie. Les parasites identifiés étaient *Cooperia*, *Haemonchus*, *Ostertagia* et *Oesophagostomum*. Les dénombrements cumulés d'œufs excrétés par les lots traités étaient significativement plus bas que ceux du lot témoin, sans qu'il n'y ait de différence entre les lots traités. Ils ont été réduits de 96, 97, 95 et 96% chez les ovins traités avec la moxidectine, la doramectine, l'abamectine et l'ivermectine, respectivement, par rapport au lot témoin.

En moyenne sur une période de 63 jours, toutes les molécules ont été efficaces à 95%. L'essai adonc conclu à une absence de différence significative entre l'ivermectine, l'abamectine, la doramectine et la moxidectine, en termes d'efficacité préventive.

Toutefois, dans cette étude, les ovins n'ont pas été préalablement traités (avant le début de l'essai) avec un anthelminthique à action immédiate pour supprimer les infestations existantes. Dans ces conditions, l'excrétion fécale d'œufs observée dans le lot témoin pouvait être en relation avec une infestation antérieure à l'essai ; or, elle a été utilisée en tant qu'indicateur du niveau d'infestation auquel les ovins traités étaient exposés. On ne peut donc pas savoir si les faibles dénombrements d'œufs observés dans les lots traités proviennent d'une faible exposition aux parasites ou de l'efficacité persistante des molécules employées.

Meeus et al (1997) (36) ont comparé l'efficacité persistante des mêmes molécules, en Zambie. Quatre jours avant le début de l'essai, tous les ovins ont été traités avec de l'oxfendazole (anthelminthique à action immédiate) pour supprimer les infestations existantes. Quatre lots ont été traités avec de l'ivermectine, de l'abamectine, de la doramectine ou de la moxidectine ; le lot témoin n'a pas été traité. Les numérations d'œufs dans les fécès ont été effectuées par la méthode de MacMaster modifiée. Les parasites identifiés étaient *Cooperia*, *Haemonchus*, *Oesophagostomum* et *Trichostrongylus*. Comme dans l'essai d'Entrocasso et al (1996), les dénombrements cumulés d'œufs excrétés des ovins traités, quelle que soit la molécule utilisée, étaient plus bas que ceux du lot témoin. Toutefois, à partir de 35 jours, des différences entre les lots traités ont été observées : les numérations d'œufs ont augmenté à partir de 35, 42, 42 et 45 jours d'étude chez les ovins traités avec la moxidectine, l'abamectine, la doramectine et l'ivermectine, respectivement.

Le pourcentage de réduction du nombre d'œufs excrétés était de 95% sur 42 jours, chez tous les ovins traités, sans différence significative entre les lots traités. Le pourcentage d'efficacité était de 84% à la fin de l'essai (84 jours). Williams et al (1999) (65) ont comparé l'efficacité persistante des formulations pour-on de ladoramectine, l'ivermectine, l'éprinomectine et la moxidectine contre les nématodes gastrointestinaux. Des jeunes ovins, âgés de 9 à 12 mois, ont été divisés en 5 lots : un lot témoin non traité et quatre lots traités avec la doramectine, l'ivermectine, l'éprinomectine et la moxidectine. Des prélèvements de fécès ont été effectués à intervalles réguliers. *Cooperia*, *Ostertagia*, *Heamonchus*, *Oesophagostomum* et *Trichostrongylus* sont les parasites retrouvés dans cet essai.

A aucun moment, le dénombrement d'œufs chez les ovins traités n'a été égal à zéro, contrairement à l'essai d'Entrocasso et al (1996) (13). Cela était peut-être attribuable à la technique utilisée que l'auteur ne précisait pas. Dans cet essai, les numérations d'œufs étaient effectuées par la méthode de MacMaster modifiée, avec une sensibilité de 50 œufs par gramme ou la technique de flottation avec une sensibilité de 25 œufs par gramme. Sept jours après le traitement, on dénombrait moins d'œufs dans les fécès des ovins traités avec la moxidectine, la doramectine et l'éprinomectine que dans les fécès des ovins traités avec l'ivermectine et les ovins témoins. Sur la base de l'excrétion fécale, l'efficacité de l'éprinomectine et de la moxidectine était supérieure à l'ivermectine jusqu'au jour 28. La doramectine était plus efficace que l'ivermectine aux jours 7 et 14. Contrairement aux publications d'Entrocasso et al. (1996) et de Meeus et al. (1997), cette étude a donc montré des différences d'efficacité significatives entre produits, en particulier en début d'étude.

Cependant, de 42 jours après les traitements jusqu'à la fin de l'étude (jour 112), peu de différences significatives ont été notées entre les différents groupes traités. En fin d'étude, les poids moyens et le gain moyen quotidien des animaux traités avec la doramectine, l'éprinomectine ou la moxidectine ne présentaient pas de différence significative entre eux, mais étaient significativement supérieurs à ceux du groupe témoin. Le groupe traité avec l'ivermectine ne présentait quant à lui pas de différence significative pour le poids moyen et le gain moyen quotidien avec le groupe témoin. Dans cette étude, les auteurs considèrent que la réponse immunitaire des ovins, l'inhibition larvaire et les conditions climatiques enfin d'étude sont des facteurs qui ont probablement joué un rôle dans les résultats observés.

2.3.2. Comparaison de la doramectine injectable avec l'ivermectine injectable :

Vercruyse et al. (2000) (56) ont étudié, dans les mêmes conditions, la rémanence de la doramectine injectable et de l'ivermectine injectable contre des infestations modérées ou fortes par *Ostertagia ostertagi* et *Cooperia oncophora*, chez les ovins (infestations expérimentales quotidiennes pendant 21 jours par 1000 L3 ou 10 000 L3 de chaque espèce). Cette étude a confirmé (bilans parasitaires à J40) que la rémanence d'un endectocide était variable selon la pression d'infestation par les strongles, mais que d'autres facteurs pouvaient aussi intervenir. La doramectine a montré dans les conditions d'infestation modérées, une rémanence d'au moins 35 jours contre *Ostertagia ostertagi*, et d'au moins 28 jours contre *Cooperia oncophora*. En conditions de fortes infestations, la rémanence était réduite à 33 jours maximum contre *Ostertagia*, et d'environ 28 jours contre *Cooperia*. La rémanence de l'ivermectine injectable contre *Ostertagia ostertagi* au niveau modéré d'infestation était entre 14 et 25 jours, et 25 jours maximum sous forte infestation. Dans les conditions de cette étude, la rémanence de l'ivermectine contre *Cooperia oncophora* n'a pas pu être observée.

2.3.3. Comparaison de la doramectine pour-on avec l'éprinomectine pour-on :

Dorny et al. (2000) (12) ont comparé en Belgique, dans les mêmes conditions expérimentales, la rémanence de la doramectine pour-on et de l'éprinomectine pour-on sur des agneaux, contre l'infestation par les deux principaux strongles gastro-intestinaux des ovins : *Cooperia oncophora* et *Ostertagia ostertagi*. Des agneaux naïfs répartis en 5 lots, dont un lot témoin non traité, ont reçu une administration de doramectine pour-on ou d'éprinomectine pour-on à J0 ou J7, puis ont été infestés chaque jour artificiellement par 1000 L3 de *Cooperia oncophora* de J14 à J35, et 1000 L3 d'*Ostertagia ostertagi* de J21 à J42. Des coproscopies quantitatives ont été effectuées tous les 4 jours de J34 à J55, et un bilan parasitaire a été réalisé à l'autopsie, à J55. L'excrétion fécale était supérieure pour les lots traités avec l'éprinomectine. A l'autopsie, la doramectine a montré une efficacité significative de 99,6% à 100% contre *Cooperia*, et de 99,9% contre *Ostertagia*. L'efficacité et la persistance d'efficacité de l'éprinomectine n'ont pu être calculées, car les bilans parasitaires des lots traités avec l'éprinomectine n'étaient pas significativement différents du lot témoin. Dans cette étude, la doramectine pour-on a démontré une persistance d'efficacité de 35 jours contre *Cooperia oncophora* et de 42 jours contre *Ostertagia ostertagi*.

2.3.4. Comparaison de la doramectine pour-on avec la moxidectine pour-on :

Taylor et al. (2001) (48) ont comparé dans deux études similaires réalisées en Normandie et en Irlande du Nord, la durée d'action de la doramectine pour-on et de la moxidectine pour-on contre des infestations naturelles par *Cooperia oncophora*. La persistance d'efficacité a été évaluée par le délai de l'excrétion fécale d'agneaux naïfs traités et placés sur des pâtures contaminées par *Cooperia oncophora*. Ils ont constaté que la doramectine pour-on prévenait l'infestation par *Cooperia oncophora* pendant 24 jours, contre 10 jours pour la moxidectine pour-on. Chaque lactone macrocyclique a ses propres propriétés physico-chimiques, sa propre formulation et son propre profil pharmacocinétique. L'efficacité et la rémanence qui en découlent peuvent donc être différentes d'une molécule à l'autre, mais aussi selon le niveau d'infestation et d'autres facteurs non déterminés.

La connaissance des durées d'activité de la doramectine contre certains strongles est utile pour le développement des programmes anthelminthiques, dans le contrôle des strongyloses ovines. Le principe de ces programmes est de limiter à la fois les infestations parasitaires des ovins, et la contamination des pâturages par les œufs de strongles, durant la première moitié de la saison de pâturage, afin de maintenir le nombre de larves infestantes sur l'herbe à un faible niveau jusqu'à l'automne.

3. Utilisation de la doramectine contre les strongles chez les ovins :

Les ovins élevés au pâturage sont susceptibles d'être infestés par des strongles. La plupart des espèces de strongles ont une localisation digestive, de la caillette au gros intestin ; une seule deux espèce parasite de l'appareil respiratoire (*Dictyocaulus* et *Les protostrongles*).

- Rappels sur les principales strongyloses ovines :

Le recyclage des parasites est assuré par les ovins eux-mêmes, qui s'infestent au pâturage en ingérant de l'herbe et simultanément contaminent celle-ci en rejetant des œufs dans leurs bouses.

1- L'ostertagiose :

Ostertagia ostertagi est un ver gastro-intestinal, localisé dans la caillette. Les adultes sont sur la paroi de la caillette, les larves se localisent dans les cryptes glandulaires.



Figure 9 : bourse copulatrice d'*Ostertagia*

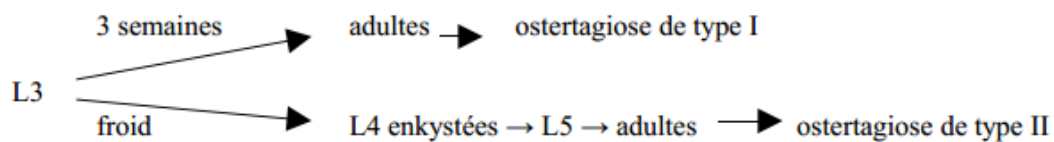
- **Cycle évolutif** :

Le cycle biologique est direct : les œufs sont éliminés avec les matières fécales et, dans les conditions optimales, se développent jusqu'au stade infestant, la larve 3 (L3), en 1 à 2 semaines. Lorsque la prairie est suffisamment humide, les L3 quittent les matières fécales et entament une migration horizontale puis verticale sur l'herbe. La survie de ces larves peut être très longue puisqu'elles survivent à l'hiver. Une fois ingérées par l'hôte, les L3 perdent leur gaine (exuvie du stade précédent) dans la caillette puis pénètrent dans les glandes gastriques, où vont avoir lieu deux mues respectivement 3 et 8-10 jours après l'ingestion. Le stade 5, juvénile, retourne dans la lumière de la caillette 17 à 18 jours après l'ingestion et le ver atteint la maturité sexuelle quelques jours après (21 jours après l'ingestion de la L3 en moyenne). Toutefois, dans certaines conditions, de nombreuses larves sont arrêtées dans leur développement au début du stade 4 (L4). C'est le phénomène d'hypobiose ou inhibition du développement larvaire. Dans les régions tempérées, ce phénomène intervient en fin d'automne et en hiver, assurant ainsi une survie à l'hiver chez l'hôte, en plus de la survie des L3 dans les prairies. L'hypobiose n'est pas seulement une donnée essentielle en épidémiologie et pour la survie de l'espèce, elle est aussi à l'origine d'une forme pathologique particulière : l'ostertagiose de type II, quand un grand nombre de L4 reprennent ensemble leur développement en fin d'hiver et en début de printemps. Le déterminisme de l'induction de l'hypobiose fait sans doute intervenir à la fois l'immunité de l'hôte, mais aussi et surtout, un facteur lié au nématode : des populations d'*Ostertagia ostertagi*

ont acquis la capacité de stopper leur évolution chez l'hôte au stade 4, quand les conditions extérieures sont défavorables.

- **Etude clinique :**

L'ostertagiose est un syndrome gastrique de gravité variable. Les larves L3 d'*Ostertagia* vont évoluer différemment en fonction de l'époque à laquelle elles ont été ingérées (possibilités d'hypobiose). Ainsi, les larves L3 ayant subi le froid vont s'enkyster au stade L4 dans la caillette ; elles évolueront en L5 et en adultes quelques semaines voire plusieurs mois plus tard. Par conséquent, deux types d'ostertagiose sont distingués : l'ostertagiose de type I et l'ostertagiose de type II.



L'ostertagiose de type I est à l'origine d'une gastrite en cours de saison de pâture, touchant les jeunes ovins, avec une morbidité élevée (75%), dont la gravité est fonction du niveau d'infestation. Elle est due à l'extrême irritation de la muqueuse de la caillette, résultant de l'entrée des larves infestantes L3, puis de la sortie des larves L5 immatures qui achèvent leur transformation en adultes, dans la caillette elle-même. Des vers adultes étant présents dans la caillette, le diagnostic par coproscopie est possible. La maladie apparaît lorsque la population de strongles, accumulée dans l'appareil digestif, atteint un niveau supérieur aux défenses de l'organisme de l'animal. Cette situation est fréquente en automne sur des prairies fortement contaminées et lorsque la hauteur de l'herbe pâturable est faible, obligeant les animaux à brouter près du sol, et donc à ingérer plus de larves infestantes. Dans le même temps, la raréfaction de l'herbe crée une situation de pénurie alimentaire par rapport aux besoins de croissance des animaux, ce qui amoindrit leur résistance. L'ostertagiose de type I concerne souvent tous les animaux d'un lot au pâturage.

- La forme subaiguë, classique est caractérisée par l'association de signes généraux et digestifs. Les signes généraux sont un appétit capricieux voire de l'anorexie, une apathie, un poil sec et terne et un arrêt de la croissance. Les signes digestifs sont de la diarrhée (profuse, aqueuse et verdâtre), une soif intense et un arrêt de la motricité ruminale associé à des borborygmes intestinaux. L'évolution est favorable, apyrétique, sauf lors de complications bactériennes (colibacillose, salmonellose, entérotoxémie).

- La forme subclinique est observée lors d'infestations minimales ou d'acquisition d'une immunité. Il n'y a pas alors de troubles diarrhéiques, mais uniquement une incidence économique. L'association du parasitisme d'*Ostertagia* avec les autres strongles ne fait qu'accentuer ces symptômes. Cette affection se traduit donc par des moindres performances, mais la mortalité est généralement nulle.
- Une forme de réinfestation, rare, est parfois observée sur des animaux de seconde saison de pâturage ou des adultes. Elle correspond à des phénomènes d'hypersensibilité de type I, engendrant un œdème de la caillette. Les ovins sont hyper sensibilisés par les passages successifs de larves dans les glandes gastriques. Les signes cliniques sont une anémie et une diarrhée sévère. La mort de l'animal s'ensuit rapidement. L'ostertagiose de pré-type II, qui comme son nom l'indique précède l'ostertagiose de type II, correspond à l'accumulation de larves en hypobiose durant l'automne et l'hiver.

L'ostertagiose de type II est une helminthose larvaire. La morbidité est faible, mais les conséquences médicales sont graves. Elle touche les animaux d'un an ou plus à la fin de l'hiver et au début du printemps. Cette forme apparaît chez des animaux aussi bien en stabulation qu'en plein air, qui ont ingéré de très importantes quantités de larves infestantes, en fin de saison de pâturage. La maladie est due au désenkystement massif et à la sortie simultanée des larves de la muqueuse de la caillette, après la période hivernale d'hypobiose. Le diagnostic coproscopique est par conséquent négatif. Elle se développe essentiellement chez les ovins adultes se trouvant en perte d'immunité, soit en relation avec un déficit alimentaire, ou après des traitements consécutifs à d'autres affections. Elle se développe également chez les brebis, en relation avec les modifications hormonales qui entourent la période de l'agnelage.

Les signes généraux sont de l'anorexie, un abattement, une déshydratation marquée, une soif intense et une anémie sévère. Les signes digestifs sont dominés par une diarrhée profuse, brunâtre, rebelle à tout traitement et une douleur abdominale. L'ostertagiose de type II n'entraîne qu'un ou deux cas cliniques dans un troupeau, mais le risque de mortalité des animaux malades est élevé. En effet, l'évolution vers une issue fatale n'est pas rare. Si l'animal guérit, la convalescence est longue et économiquement préjudiciable.

3.1.1.3. Etude lésionnelle :

La lésion caractéristique est une gastrite nodulaire. La muqueuse de la caillette présente des nodules en nombre variable, de 2 à 4 mm de diamètre, percés d'un pertuis à leur sommet. Ils correspondent à des cryptes fundiques hypertrophiées dans lesquelles se développent les larves

L4 et L5. Si les nodules sont nombreux, la muqueuse de la caillette prend un aspect en « cuir maroquin ». Les cryptes glandulaires sont hyperplasiées et les cellules à HCl disparaissent. Une infiltration de la sous-muqueuse par des cellules inflammatoires (dont des éosinophiles et des mastocytes) est observée. D'autres lésions sont possibles : gastrite chronique (muqueuse épaissie, mucus abondant), gastrite ulcérate, gastrite congestive et hémorragique, œdème de la caillette lors de la forme de réinfestation (volume et poids de l'organe multipliés par 2 à 3, aspect gélatineux de la caillette).

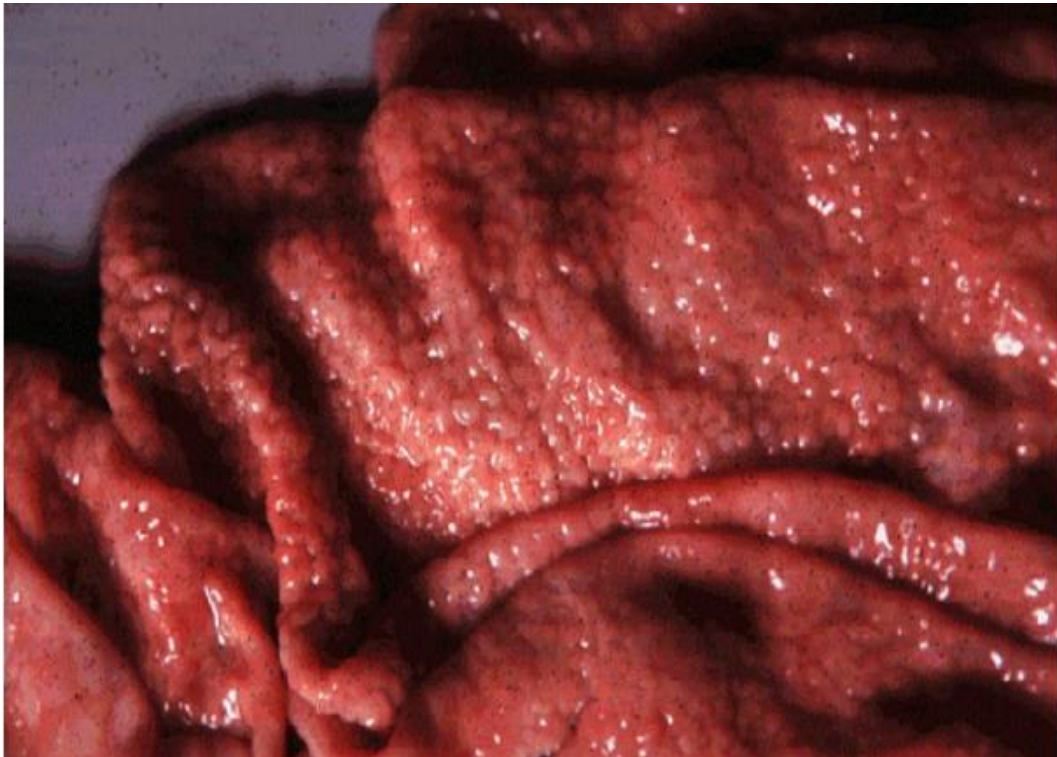


Figure 10 : lésion de gastrite nodulaire (lésion en « cuir maroquin »)

3.1.1.4. Pathogénie :

Les symptômes et lésions sont liés à l'action propre des larves et des adultes et à la réponse immunitaire et inflammatoire entraînant des modifications morphologiques et physiologiques des cryptes glandulaires. On peut noter une diminution des glandes gastriques fonctionnelles par la destruction des cellules pariétales sécrétant l'acide chlorhydrique et leur remplacement par des cellules indifférenciées à division rapide. L'acidité de la caillette est réduite (le pH passe de 3 à 7). Le pepsinogène n'est plus transformé en pepsine, d'où une moindre dégradation des protéines alimentaires et une diminution de l'activité bactériostatique. La perméabilité de la caillette augmentant, il y a passage de pepsinogène dans le sang et perte de protéines plasmatiques dans le tube digestif. Le taux de pepsinogène sérique peut avoir une valeur diagnostique du type I et II, chez des ovins en première ou seconde saison de pâturage. Les valeurs physiologiques vont de

500 à 2500 mU de tyrosine. Les valeurs sont souvent inférieures à 1000 pour des ovins dans leur première année de pâturage. Un taux de 1000 à 2000 mU/tyr correspond à une infestation minimale (environ 50 000 L3) ; un taux de 2000 à 3000 correspond à une infestation modérée (100 000 L3), soit une ostertagiose de type I en cours de saison de pâturage. Un taux hivernal de 1500 à 2000 mU/tyr peut indiquer la présence de larves hypobiotiques. Il peut s'élever jusqu'à 7000 à 8000 mU/tyr lors de la sortie d'hypobiose et l'apparition de l'ostertagiose de type II.

Le dosage du pepsinogène sérique n'est intéressant que sur des animaux jeunes. Il doit être effectué sur plusieurs animaux d'un même lot (une dizaine) et doit être répété au sein d'un élevage durant plusieurs années, pour apprécier les mesures prophylactiques mises en œuvre.

3.1.2. Les coopérioroses :

Plusieurs espèces de *Cooperia* peuvent infester les ovins sous nos climats : *Cooperia oncophora*, *Cooperia punctata*, *Cooperia pectinata*, *Cooperia surnabada* (espèce commune aux ovins et aux ovins). Numériquement, les *Cooperia* sont très souvent dominants chez les ovins. Les exigences climatiques sont différentes selon les espèces : zones ou périodes tempérées humides pour *Cooperia oncophora*, zones ou périodes plus chaudes pour *Cooperia punctata* et *Cooperia pectinata*.

La période prépatente est de 2 à 3 semaines. Comme *Ostertagia*, les *Cooperia* s'inhibent au stade L4. La survie à la sécheresse est relativement bonne surtout pour les espèces adaptées aux zones chaudes. Le recyclage des larves en début de saison suit à peu près le même schéma que celui des *Ostertagia*, avec un pic de contamination en milieu d'été (fin juillet-août) et un prolongement assez tard dans la saison.



Figure 11 : Œuf de *Cooperia*

Le pouvoir pathogène des *Cooperia* a longtemps été négligé, la responsabilité majeure des lésions étant attribuée aux *Ostertagia*. En fait, les deux genres de parasites semblent bien pouvoir jouer un rôle très important. Cependant, l'effet pathogène de *Cooperia oncophora* serait plus modéré. La confusion vient sans doute du fait que les *Cooperia* sont des vers beaucoup plus prolifiques que les *Ostertagia*, qui pondent un tout petit nombre d'œufs. Les *Cooperia* sont généralement responsables d'environ 80% de la production d'œufs chez les animaux en première saison de pâturage. En conséquence, les seuils d'interprétation des examens coproscopiques au-delà desquels il y a risque de développement de lésions significatives, sont très différents.

Une donnée importante à considérer en épidémiologie est la cohabitation des genres et des espèces lors de polyparasitisme, ce qui est la règle pour les strongyloses. Au cours de certaines associations, il y a potentialisation des effets pathogènes, mais il existe aussi des interactions négatives : la présence d'une espèce (ou d'un genre) crée des conditions défavorables à l'implantation d'une autre espèce (ou d'un autre genre). Cette sorte d'interaction négative a été décrite pour les *Ostertagia* et les *Cooperia* lors d'infestations séquentielles et a été attribuée à une immunité croisée entre les deux parasites. D'autre part, ces équilibres peuvent être modifiés par les interventions thérapeutiques ou prophylactiques. En effet, pratiquement tous les anthelminthiques les plus récents sont efficaces à plus de 99% contre les *Ostertagia*, alors que l'efficacité contre les *Cooperia* est souvent moins bonne. De ce fait, il reste surtout des *Cooperia*

après traitement. En plus de cette survie partielle de la population des *Cooperia*, la disparition des *Ostertagia* laisserait la place libre pour un développement optimal des *Cooperia*.

3.1.3. Les nématodiroses :

Une espèce de *Nematodirus* infeste principalement les ovins : *Nematodirus helvetianus*. Elle parasite l'intestin grêle. *Nematodirus battus*, espèce commune avec les ovins et *Nematodirus spathiger*, espèce commune avec les petits ruminants, sont plus occasionnellement rencontrées, mais peuvent dans certains cas, être responsables d'infestations importantes des jeunes ovins, surtout en cas de pâturage alterné. Ces parasites contribuent au syndrome « strongylose », en association avec les autres strongles. Il n'y a jamais d'infestation monospécifique par ces nématodes chez les ovins. Le cycle de développement des *Nematodirus* est un peu différent de celui des autres strongles. L'éclosion des œufs est très tardive, surtout pour *Nematodirus battus*, qui requiert un choc thermique pour éclore. Le délai requis pour le développement des œufs en larves L3 est de 2 à 3 mois. En conséquence, il n'y a qu'une seule génération par an pour cette espèce. Pour les autres, le cycle est plus rapide et plusieurs générations par an sont possibles. La résistance dans le milieu extérieur est très importante et la survie sur les pâturages est très longue (supérieure à deux ans).



Figure 12 : spicules de *Nematodirus*

La réaction immunitaire vis à vis de *Nematodirus* est bonne. Ceci a pour conséquence une élimination rapide des vers et un blocage de la ponte des survivants assez tôt dans la saison (août-septembre) dans le schéma classique de pâturage continu avec mise à l'herbe au début du printemps. Il n'y a pas d'infestation en automne, même si des larves sont présentes sur le pâturage. Le recyclage des parasites a lieu exclusivement par le relais des jeunes animaux. Il ne semble pas exister de phénomène d'inhibition larvaire pour les *Nematodirus* : le retard de développement serait plutôt à attribuer à la réaction immunitaire. Il n'y a pas eu de reproduction expérimentale de la maladie chez les ovins. On ne dispose donc pas de renseignement sur le pouvoir pathogène spécifique de ces parasites. Ils sont cependant associés à de la diarrhée parasitaire.

3.1 4. La dictyocaulose :

La dictyocaulose est une strongylose de l'appareil respiratoire des ovins, provoquée par *Dictyocaulus viviparus*, seul strongle respiratoire des ovins, en zone tempérée d'Europe de l'ouest. Autrefois très fréquente chez les agneaux de première saison de pâturage, la dictyocaulose est maintenant plus rare dans cette classe d'âge, sans doute en raison des traitements antiparasitaires répétés chez ces animaux. En revanche, il semble que les cas de dictyocaulose soient de plus en plus répertoriés chez des ovins adultes, occasionnant dans certains troupeaux une forte morbidité et des pertes économiques conséquentes.

Le risque maximal pour les broutards nés au printemps se situe en août-septembre, plus tôt dans l'été pour les ovins de deuxième année d'herbe, lors d'une forte contamination de la prairie. Une faible infestation, inversement, stimule les réactions immunitaires qui protégeront ultérieurement les animaux contre le développement de la maladie. Il existe un vaccin conférant une protection vis à vis des infestations par *Dictyocaulus viviparus*. Il contient des larves L3 irradiées.

3.1.4.1. Cycle évolutif :

Les adultes sont localisés dans la trachée et les grosses bronches ; ils se nourrissent de sécrétions trachéo-bronchiques. Les femelles pondent des œufs qui éclosent presque immédiatement en larves de premier stade (L1). Celles-ci sont dégluties puis éliminées dans les matières fécales. A la différence des strongles digestifs, les ovins parasités par *Dictyocaulus viviparus*, même s'ils sont partiellement immunisés, excrètent avec les bouses non pas des œufs, mais des larves L1. L'évolution dans le milieu extérieur est courtes, les larves de *Dictyocaulus viviparus* sont peu mobiles et ne se trouvent qu'autour des bouses. Toutefois, la larve infestante

de dictyocaulose bénéficie d'un mode de dispersion original : la projection jusqu'à deux mètres grâce aux champignons du genre *Pilobolus*. En effet, ces champignons présents dans les matières fécales des ruminants évoluent à l'air libre lors de leur dessiccation. A leur maturité, ils projettent des spores qui entraînent les larves L3 (qui sont à leur contact), jusqu'à deux mètres, beaucoup plus si le vent est favorable. Les larves L3 ainsi éparpillées peuvent éventuellement assurer la contamination d'un pâturage voisin, isolé par une simple clôture, sans déplacement effectif d'animaux infestés.

Les larves sont peu résistantes ; elles sont sensibles au froid et à la sécheresse de telle sorte qu'il n'y a généralement pas de larves résiduelles sur le pâturage à la mise à l'herbe. La survie de l'espèce passe donc obligatoirement par la présence de stades 5 (immatures) en hypobiose dans le poumon des ovins porteurs latents.

3.1.4.2. Etude clinique :

Dictyocaulus viviparus est pathogène : même une dose infestante faible, d'environ 500 L3ingérées, provoque l'apparition de symptômes.

- La forme classique s'observe chez les jeunes ovins, en première saison de pâturage, ou chez des animaux ayant perdu ou n'ayant pas acquis d'immunité protectrice suite à des infestations antérieures. Elle est liée à l'action mécanique et inflammatoire des adultes dans les bronches, mais aussi à l'action des œufs et des larves L1, perdues pour le cycle, qui se retrouve dans les alvéoles pulmonaires. Durant la période prépatente, les animaux peuvent présenter des signes de pneumonie : polypnée, toux, râles muqueux, sans hyperthermie. La migration des dictyocaulose entraîne une réponse éosinophilique (éosinophilie pouvant atteindre 30%). Durant la période patente, les signes de bronchite s'associent à la pneumonie : toux importante, difficulté à respirer (jetage abondant, râles sifflants, animaux en position d'orthopnée), avec possibilité d'accès de suffocation. Les symptômes généraux sont généralement marqués, dominés par l'amaigrissement des ovins. L'évolution reste apyrétique en l'absence de surinfections bactériennes. Elle est favorable lors d'infestations faibles ou de la mise en œuvre d'un traitement. Elle peut être fatale lors d'infestations massives.
- La forme de réinfestation est liée à un phénomène d'hypersensibilité, à l'origine de crises asthmatiformes (respiration courte) avec polypnée et toux, associées à une baisse de production. Elle s'observe sur des animaux âgés.

3.1.4.3. Etude lésionnelle :

Les lésions observées dans la dictyocaulose sont :

- parenchymateuses, liées à l'action des œufs et des larves (qui jouent le rôle de corps étrangers antigéniques). Elles consistent en de l'emphysème interstitiel, des zones d'atélectasie et une pneumonie lobaire. L'action pathogène des larves est principalement due à l'irritation du tissu pulmonaire qu'elles provoquent, les lésions constituant des portes ouvertes à des surinfections bactériennes et (ou) virales.
- bronchiques, liées à l'action mécanique et antigénique des adultes. Elles sont caractérisées par l'inflammation de la paroi et la présence des parasites qui peuvent former de véritables bouchons et engendrer des crises d'asphyxie. La muqueuse est épaissie, congestionnée et recouverte par un abondant mucus.

3.1.4.4. La dictyocaulose des ovins adultes :

Le problème de la dictyocaulose chez les brebis adultes est apparu pour la première fois à la fin des années 1980. On constate qu'elle est consécutive à l'introduction d'ovins porteurs, soit des jeunes taureaux, soit des brebis de remplacement introduits dans des troupeaux n'ayant pas été, depuis des années, atteints par cette maladie. Souvent, la vaccination a été interrompue et des traitements anthelminthiques suppressifs sont utilisés comme moyen prophylactique. Ce sont surtout les exploitations laitières qui sont touchées. La morbidité peut s'élever à plus de 50%. Les animaux présentent de la toux, une dyspnée, une chute de la production laitière, des écoulements oculaires et nasaux et une perte de poids. Ils ont reçu des traitements anthelminthiques la première, la deuxième année d'herbe, et parfois même durant les années ultérieures. Cette situation entraîne une diminution de la séroprévalence des anticorps contre *Dictyocaulus viviparus*.

Dans de nombreux cas, la sur-utilisation de la chimioprophylaxie a diminué la pression parasitaire, avec pour résultat une augmentation de la sensibilité à l'infection quand le parasite est réintroduit dans l'exploitation. Elle est en partie responsable de la recrudescence de dictyocaulose chez les ovins adultes. D'où l'intérêt d'appliquer des traitements anthelminthiques avec modération la deuxième année d'herbe, et de veiller au bon développement de l'immunité, en permettant une certaine exposition à l'infestation.

CONCLUSION

La doramectine, qui appartient à la famille des avermectines, possède un spectre d'activité qui couvre la plupart des nématodes gastro-intestinaux et pulmonaires d'importance économique, ainsi que agents des gales, les poux et certaines mouches.

D'après des études pharmacocinétiques comparatives, la doramectine, après avoir été administrée à des ovins, possède une concentration plasmatique plus élevée que l'ivermectine et une surface sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps, supérieure. Cela lui confère un niveau et une durée d'exposition aux parasites plus élevés, ce qui expliquerait sa rémanence. Pour l'ensemble des strongles d'importance économique majeure chez les ovins (*Ostertagiaspp*, *Cooperia spp*, *Trichostrongylus spp*, *Dictyocaulus viviparus*), la doramectine présente une efficacité thérapeutique supérieure à 95%. *Nematodirus helvetianus* est l'espèce de nématode dose-limitante. La durée d'activité de la doramectine varie entre 21 et 42 jours, selon les nématodes et la voie d'administration (voie injectable ou application pour-on). La durée d'action prophylactique est d'au moins 6 semaines contre les strongles.

Ces données et celles de l'épidémiologie des strongyloses ont permis de définir des plans d'utilisation raisonnés, en fonction du statut de l'ovin. Pour les jeunes ovins en première saison de pâturage, on recommande en pratique de réaliser :

- 2 administrations de doramectine à 0 et 8 semaines sur les jeunes ovins laitiers mis à l'herbe au printemps ou les agneaux sous la mère nés en automne-début d'hiver,
 - 1 administration de doramectine en milieu de saison ou au sevrage, au moment de la rentrée à l'étable sur les agneaux sous la mère nés en fin d'hiver-début de printemps,
- Pour les ovins de deuxième saison de pâturage, on recommande de réaliser 1 administration de doramectine à la mise à l'herbe au printemps.

La doramectine, ainsi utilisée au cours de la saison de pâturage, permet de contrôler les infestations par les strongles sans interférer avec le développement de l'immunité. Elle autorise alors une amélioration de la productivité des ovins, qui n'est plus affectée par les infestations parasitaires.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

1. ALVINERIE, M. - Intérêt de la pharmacocinétique des antiparasitaires. In : Société Française de Buiatrie, Paris, 15-17 Nov. 2000. - 211-219.
2. ALVINERIE, M. – Cours de Thérapeutique, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, 1999-2000.
3. ANZIANI, O.S., GUELIELMONE, A.A., FLORES, S.G., MOLTEDO, H. – Evaluacion de doramectina inyectable para el control de infestations naturales de *Haematobia irritans* (Diptera : *Muscidae*) en bovinos. – *Veterinaria Argentina*, 1999, **16**, 157, 501-506.
4. 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. – The effectiveness of doramectin pour-on in the control of gastrointestinal nematode infections in cow-calf herds. – *Veterinary Parasitology*, 2000, **90**, 93-102.
5. BALLWEBER, L.R., SIEFKER, C., ENGELKEN, T., WALSTROM, D.J., SKOGERBOE, T. – Persistent activity of doramectin injectable formulation against experimental challenge with *Haemonchus placei* in cattle. - *Veterinary Parasitology*, 1999, **86**, 1-4.
6. BARTON, N.J., MITCHELL, P.J., HOOKE, F.G., REYNOLDS, J. – The therapeutic efficacy and prophylactic activity of doramectin against *Dictyocaulus viviparus* in cattle. – *Australian Veterinary Journal*, 1993, **72**, 9, 349-351.
7. BURDEN, D.J., ELLIS, R.N.W. – Use of doramectin against experimental infections of cattle with *Dictyocaulus viviparus*. – *Veterinary Record*, 1993, **141**, 393.
8. CLAEREBOUT, E., DORNY, P., VERCRUYSSSE, J., AGNEESSENS, J., DEMEULENAERE, D. – Effects of preventive anthelmintic treatment on acquired resistance to gastrointestinal nematodes in naturally infected cattle. - *Veterinary Parasitology*, 1998, **76**, 287-303.
9. CLYMER, B.C., JANES, T.H., MCKENZIE, M.E. – Evaluation of the therapeutic and protective efficacy of doramectin against psoroptic scabies in cattle. – *Veterinary Parasitology*, 1997, **72**, 79-89.
10. DEROOVER, E., COBB, R., ROCK, D.W., GUERINO, F. – Persistent efficacy : importance and impact of trial design. - *Veterinary Parasitology*, 1997, **73**, 365-371.
11. DORCHIES, P., GOSSELIN, J. – Intérêt d'une injection unique de doramectine administrée à la mise à l'herbe dans le contrôle des strongles gastro-intestinaux chez les bovins en deuxième saison de pâturage. Résultats de deux essais conduits en France. – *Revue de Médecine Vétérinaire* (Toulouse), 1996, **147**, 2, 145-150.

12. DORNY, P., DEMEULENAERE, D., SMETS, K., CLAEREBOU, E., VERCRUYSSSE, J. – Persistent efficacy of topical doramectin and eprinomectin against *Ostertagia ostertagi* and *Cooperia oncophora* infections in cattle. *Veterinary Record*, 2000, **147**, 5, 139-140
13. EDDI, C., MUNIZ, R., CARACOSTANTOGOLO, J., LORDA, J., PENA, M. – Eficacia de doramectina contra infecciones gastrointestinales naturalmente adquiridas. *Veterinaria Argentina*, 1997, **14**, 136, 389-393.
14. ENTROCASSO, C., PARRA, D., VOTTERO, D., FARIAS, M., URIBE, L.F., RYAN, W.G. – Comparison of the persistent activity of ivermectin, abamectin, doramectin and moxidectin in cattle. – *Veterinary Record*, 1996, **138**, 91-92.
15. FARKAS, R., GRÄFNER, G., HENDRICKX, H.O. – Persistent efficacy of doramectin pour-on against *Haematobia irritans* in cattle. – *Veterinary Record*, 2000, **146**, 378-380.
16. GAYRARD, V., ALVINERIE, M., TOUTAIN, P.L. – Comparison of pharmacokinetic profiles of doramectin and ivermectin pour-on formulations in cattle. – *Veterinary Parasitology*, 1999, **81**, 47-55.
17. GONZALES, J.C., MUNIZ, R.A., FARIAS, A., GONCALVES, L.C.B., REW, R.S. – Therapeutic and persistent efficacy of doramectin against *Boophilus microplus* in cattle. - *Veterinary Parasitology*, 1993, **49**, 107-119.
18. GOSSELIN, J. – Confirmation de la durée d'action d'une injection unique de doramectine vis à vis des strongles gastro-intestinaux des bovins. – *Revue de Médecine Vétérinaire* (Toulouse), 1998, **149**, 2, 155-160.
19. GOSSELIN, J., DORCHIES, P., MAGE, C., VERCRUYSSSE, J. – Control of gastrointestinal trichostrongyles with a single application of doramectin pour-on at turn-out in second-season beef cattle. – *Revue de Médecine Vétérinaire* (Toulouse), 1998, **149**, 4, 331- 338.
20. GOSSELIN, J., COUQUET, C., JOLY, B., FRANQUEVILLE, P. – Efficacité de la doramectine en traitement de rentrée à l'étable contre les strongles gastro-intestinaux et les ectoparasites des bovins. – *Bulletin mensuel de la société vétérinaire pratique de France*, 1995, **79**, 8, 381.
21. GOUDIE, A.C. – The discovery of the novel endectocide doramectin. In : Doramectin, a novel long acting endectocide. – Proceedings of Pfizer symposium, XVIII World Buiatrics Congress, Bologna (Italy), 31 Aug.-2 Sept. 1994, 9-11.
22. GOUDIE, A.C., EVANS, N.A., GRATION, K.A.F., BISHOP, B.F., GIBSON, S.P., HOLDOM, K.S., KAYE, B., WICKS, S.R., LEWIS, D., WEATHERLEY, A.J., BRUCE, C.I., HERBERT, A., SEYMOUR, D.J. – Doramectin – a potent novel endectocide. - *Veterinary Parasitology*, 1993, **49**, 5-15.

- 23.** GRAY, J.S., ELLIS, R.N.W., PURNELL, R.E. – The effect of doramectin on induced infestations of *Ixodes ricinus* on cattle. – *Irish Veterinary Journal*, 1996, **49**, 609-610.
- 24.** HENDRICKX, M.O., ANDERSON, L., BOULARD, C., SMITH, D.J., WEATHERLEY, A.J. – Efficacy of doramectin against warble fly larvae (*Hypoderma bovis*). – *Veterinary Parasitology*, 1993, **49**, 75-84.
- 25.** JACOBS, D.E., HUTCHINSON, M.J., BURR-NYBERG, E. – Compatibility of the programmed use of doramectin with lungworm vaccination in calves. – *Veterinary Record*, 1996, **139**, 191-192.
- 26.** JONES, R.M., LOGAN, N.B., WEATHERLEY, A.J., LITTLE, A.S., SMOTHERS, C.D. – Activity of doramectin against nematode endoparasites of cattle. - *Veterinary Parasitology*, 1993, **49**, 27-37.
- 27.** KENNEDY, M.J., PHILLIPS, F.E. – Efficacy of doramectin against eyeworms (*Thelazia spp*) in naturally and experimentally infected cattle. - *Veterinary Parasitology*, 1993, **49**, 61- 66.
- 28.** KERBOEUF, D., JACQUIET, P. – Epidémiologie des strongyloses bovines. In : Société Française de Buiatrie, Paris, 15-17 Nov. 2000. – 6-22.
- 29.** LE STANG, J.P., GOSSELIN, J., HEROUT, C. – Efficacité de deux programmes de traitement utilisant la doramectine dans le contrôle des strongyloses gastro-intestinales des jeunes bovins au pâturage. Résultats de 4 essais conduits en France. – *Revue de Médecine Vétérinaire* (Toulouse), 1995, **146**, 2, 93-102.
- 30.** LIFSCHITZ, A., VIRKEL, G., SALLOVITZ, J., SUTRA, J.F., GALTIER, P., ALVINERIE, M., LANUSSE, C. – Comparative distribution of ivermectin and doramectin to parasite location tissues in cattle. - *Veterinary Parasitology*, 2000, **87**, 327-338.
- 31.** LOGAN, N.B., WEATHERLEY, A.J., PHILLIPS, F.E., WILKINS, C.P., SHANKS, D.J. – Spectrum of activity of doramectin against cattle mites and lice. - *Veterinary Parasitology*, 1993, **49**, 67-73.
- 32.** LOSSON, B.J., MIGNON, B., BOSSAERT, K., LECLIPTEUX, T., LONNEUX, J.F. – Field efficacy of injectable doramectin against *Chorioptes bovis* in naturally infected cattle. – *Veterinary Record*, 1998, **142**, 18-19.
- 33.** MAGE, C. – Le parasitisme en élevage bovin allaitant. – *Institut de l'élevage*, 1997, Octobre, 1-33.
- 34.** MAGE, C. – Le parasitisme en troupeau bovin laitier. – *Institut de l'élevage*, 1994, Août, 1 32.
- 35.** MARLEY, S.E., ILLYES, E.F., KELLER, D.S., MEINERT, T.R., LOGAN, N.B., HENDRICKX, M.O., CONDER, G.A. – Efficacy of topically administered doramectin against

eyeworms, lungworms and gastrointestinal nematodes of cattle. – *American Journal of Veterinary Research*, 1999, **60**, 6, 665-668.

36. MEEUS, P.F.M., DE BONT, J., VERCRUYSSSE, J. – Comparison of persistent activity of ivermectin, abamectin, doramectin and moxidectin in cattle in Zambia. – *Veterinary Parasitology*, 1997, **70**, 219-224.

37. MOLENTO, M.B., TRUDEAU, C., PRICHARD, R.K., ZIMMERMAN, G.L., JOHNSON, E.G., MARLEY, S., CONDER, G.A. – Persistent efficacy of doramectin pour-on against artificially induced infections of nematodes in cattle. - *Veterinary Parasitology*, 1999, **82**, 297-303.

38. MOYA-BORJA, G.E., OLIVEIRA, C.M.B., MUNIZ, R.A., GONCALVES, L.C.B. – Prophylactic and persistent efficacy of doramectin against *Cochliomyia hominivorax* in cattle. - *Veterinary Parasitology*, 1993, **49**, 95-105.

39. MUNIZ, R.A., CERQUEIRA-LEITE, R., CORONADO, A., SORACI, O., UMEHARA, O., MORENO, J., ERRECALDE, J. – Efficacy of injectable doramectin in the therapy and control of *Dermatobia hominis* infestations in Latin America. - *Veterinary Parasitology*, 1995, **60**, 265-271.

40. MUNIZ, R.A., ANZIANI, O.S., ORDONEZ, J., ERRECALDE, J., MORENO, J., REW, R.S. – Efficacy of doramectin in the protection of neonatal calves and post-parturient cows against field stikes of *Cochliomyia hominivorax*. - *Veterinary Parasitology*, 1995, **58**, 155- 161.

41. MUNIZ, R.A., CORONADO, A., ANZIANI, O.S., SANAVRIA, A., MORENO, J., ERRECALDE, J., GONCALVES, L.C.B. – Efficacy of injectable doramectin in the protection of castrated cattle against field infestations of *Cochliomyia hominivorax*. - *Veterinary Parasitology*, 1995, **58**, 327-333.

42. NOWAKOWSKI, M.A., LYNCH, M.J., SMITH, D.G., LOGAN, N.B., MOUZIN, D.E., LUKASZEWICZ, J., RYAN, N.I., HUNTER, R.P., JONES, R.M. – Pharmacokinetics and bioequivalence of parenterally administered doramectin in cattle. – *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 1995, **18**, 290-298.

43. ROONEY, K.A., ILLYES, E.F., SUNDERLAND, S.J., SARASOLA, P., HENDRICKX, M.O., KELLER, D.S., MEINERT, T.R., LOGAN, N.B., WEATHERLEY, A.J., CONDER, G.A. – Efficacy of a pour-on formulation of doramectin against lice, mites and grubs of cattle. – *American Journal of Veterinary Research*, 1999, **60**, 4, 402-404.

44. SHOOP, W.L., MROZIK, H., FISHER, M.H. – Structure and activity of avermectins and milbemycins in animal health. – *Veterinary Parasitology*, 1995, **59**, 139-156. **45.** SKOGERBOE, T.L., CRACKNELL, V.C., WALSTROM, D.J., RITZHAUPT, L., KARLE, V.K. – The effect of simulated rainfall on the efficacy of doramectin pour-on against nematode parasites of cattle. - *Veterinary Parasitology*, 1999, **86**, 229-234.

45. STROMBERG, B.E., AVERBECK, G.A., ANDERSON, J.F., WOODWARD, B.W., CUNNINGHAM, J., BRAKE, A., SKOGERBOE, T. – Comparison of the persistent efficacy of the injectable and pour-on formulations of doramectin against artificially induced infection with *Dictyocaulus viviparus* in cattle. - *Veterinary Parasitology*, 1999, **87**, 45-50.
47. STROMBERG, B.E., WOODWARD, B.W., COURTNEY, C.H., KUNKLE, W.E., JOHNSON, E.G., ZIMMERMAN, G.L., ZIMMERMAN, L.A.L., MARLEY, S.E., KELLER, D.S., CONDER, G.A. – Persistent efficacy of doramectin injectable against artificially induced infections with *Cooperia punctata* and *Dictyocaulus viviparus* in cattle. – *Veterinary Parasitology*, 1999, **83**, 49-54.
48. TAYLOR, S. M., LE STANG, J. P., KENNY, J. – Persistent efficacy of doramectin and moxidectin against *Cooperia oncophora* infections in cattle. – *Veterinary Parasitology*, 2001, **96**, 323-328.
49. TAYLOR, S. M. – La dictyocaulose. – In : Société Française de Buiatrie, Paris, 15-17 Nov. 2000.- 94-98.
50. TAYLOR, S.M., KENNY, J., EDGAR, H.W., MALLON, T.R., CANAVAN, A. – Induction of protective immunity to *Dictyocaulus viviparus* in calves while under treatment with endectocides. - *Veterinary Parasitology*, 2000, **88**, 219-228.
51. TAYLOR, S.M., KENNY, J., EDGAR, H.W., WHITE, M. – Protection against *Dictyocaulus viviparus* in second year cattle after first year treatment with doramectin or an ivermectin bolus. – *Veterinary Record*, 1997, **141**, 593-597.
52. TAYLOR, S.M., EDGAR, H.W., KENNY, J., WHITE, M. - Comparison of doramectin with an intraruminal bolus of ivermectin for protection against *Dictyocaulus viviparus* infection/reinfection in cattle. In : Doramectin, innovation in cattle parasite control. – Proceedings of Pfizer symposium, XIX World Buiatrics Congress, Edinburgh (Scotland), 10 July 1996, 13-19.
53. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. – Committee for Veterinary medicinal products : doramectin, summary report 1 and 2, London (England), February 1997.
54. TOUTAIN, P.L., UPSON, D. W., TERHUNE, T.N., McKENZIE, M.E. – Comparative pharmacokinetics of doramectin and ivermectin in cattle. - *Veterinary Parasitology*, 1997, **72**, 3-8.
55. TRAEDEER, W. – Das pharmakologische Verhalten von Doramectin, einem neuen makrolytischen laktonderival aus der Gruppe der Avermectine. – *Tierärzth. Umschau*, 1994, **49**, 465-469.
56. VERCRUYSSSE, J., DORNY, P., CLAEREBOU, E., DEMEULENAERE, D., SMETS, K., AGNEESSENS, J. – Evaluation of the persistent efficacy of doramectin and ivermectine

injectable against *Ostertagia ostertagi* and *Cooperia oncophora* in cattle. – *Veterinary Parasitology*, 2000, **89**, 63-69.

57. VERCRUYSSSE, J., CLAEREBOUT, E., DORNY, P., DEMEULENAERE, D., AGNEESSENS, J., SMETS, K. - Persistence of the efficacy of doramectin against *Ostertagia ostertagi* and *Cooperia oncophora* in cattle. – *Veterinary Record*, 1998, **143**, 443-446.

58. VERCRUYSSSE, J. - Development of immunity to gastrointestinal nematodes and *Dictyocaulus viviparus* in cattle. In : Doramectin, innovation in cattle parasite control. – Proceedings of Pfizer symposium, XIX World Buiatrics Congress, Edinburgh (Scotland), 10 July 1996, 9-11.

59. VERCRUYSSSE, J., HILDERSON, H., CLAEREBOUT, E., ROELANTS, B. – Control of gastrointestinal nematodes in first season grazing calves by two strategic treatments with doramectine. - *Veterinary Parasitology*, 1995, **58**, 27-34.

60. VERCRUYSSSE, J., DORNY, P., HONG, C., HARRIS, T.J., HAMMET, N.C., SMITH, D.G., WEATHERLEY, A.J. – Efficacy of doramectin in the prevention of gastrointestinal nematode infections in grazing cattle. - *Veterinary Parasitology*, 1993, **49**, 51-59.

61. VERMUNT, J.J., WEST, D.M., POMROY, W.E. – Inefficacy of moxidectin and doramectin against ivermectin-resistant *Cooperia spp* of cattle in New Zealand. – *New Zealand Veterinary Journal*, 1996, **44**, 188-193.

62. WEATHERLEY, S.R. , HONG, C., HARRIS, T.J. , SMITH, D.J. , HAMMET, N.C. – Persistent efficacy of doramectin against experimental nematode infections in calves. - *Veterinary Parasitology*, 1993, **49**, 45-50.

63. WEST, D.M., VERMUNT, J.J., POMROY, W.E., BENTALL, H.P. – Inefficacy of ivermectin against *Cooperia spp*. Infection in cattle. - *New Zealand Veterinary Journal*, 1994, **42**, 192-193.

64. WICKS, S.R., KAYE, B., WEATHERLEY, A.J., LEWIS, D., DAVISON, E., GIBSON, S.P., SMITH, D.G. – Effect of formulation on the pharmacokinetics and efficacy of doramectin. - *Veterinary Parasitology*, 1993, **49**, 17-26.

65. WILLIAMS, J.C., LOYACANO, A.F., DE ROSA, A., GURIE, J., CLYMER, B.C., GUERINO, F. – A comparison of persistent anthelmintic efficacy of topical formulations of doramectin, ivermectin, eprinomectin and moxidectin against naturally acquired nematode infections of beef calves. - *Veterinary Parasitology*, 1999, **85**, 277-288.

66. YAZWINSKI, T.A., TUCKER, C., FEATHERSTON, H. – Efficacy of doramectin against naturally acquired gastrointestinal nematode infections in cattle. – *Veterinary Record*, 1994, **135**, 91-92.