

Republique Algerienne Democratique Et Populaire

Ministere 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 veterinaire**

THEME :

**Les effets secondaires de la doramectine en cas de
surdosage chez L'espèce ovine .**

Présenté par :

Aouimeur Khadidja

Bouteldja Ouafaa

Encadre par :

Dr; RABAI MOHAMAD

Année universitaire : 2018 – 2019

Remerciements

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

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

Merci! 

Dédicace



Je dédie ce modeste travail en signe de respect à :

*A mes chère parents, c'est grâce a vous sacrifices que je suis
arrivée à ce que*

*Je deviens aujourd'hui, merci pour tous ce que vous avez faire pour
moi.*

A mes chère sœurs: Marwa et Fatima

A mes chères frères : Mohamed et Aboubakr essedik

A la famille Aouimeur

*Je tiens également à remercier tous mes amies qui m'ont
encouragé pendant mon travail surtout Amàa, Amel, Masouda
Fella, Wissam, pour m'avoir épaulé à chaque instant de mes études
et avec les quelles on a partagé les bon moments de joie et de
bonheur.*

Khadidja

Dédicace



Du profond de mon cœur, je dédie ce travail à tous ceux qui me sont chers,

A MA TRÈS CHÈRE MÈRE

ZEHAF KHADIDJA

Quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurais point te remercier comme il se doit. Ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à mes côtés a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles.

A mon très cher père

Bouteldja moujah

Tu as toujours été à mes côtés pour me soutenir et m'encourager. Que ce travail traduise ma gratitude et mon affection.

Pour mon seul frère emir abdel-elkader

docteur cheikh lotfi

Mes oncles baghdad, bachir, taïbe, miloud, mohamed, abdelrahim, othmane

Mes tantes sousou, nadjet, fatma

Mon cousin mohamed zehaf

Mon amie mahjouba dris bacha, merci pour l'université qui m'a fait connaître

Mes amies : noura houria amina

wafaà

Sommaire

Introduction	01
--------------------	----

Chapitre I: Etude général des antiparasitaires

I - 1: Définition	03
I - 2: Classification des antiparasitaires	04
I-3: Etude générale sur les parasitoses traitées par les avermectines	05

Chapitre II: La doramectine

II-1: La doramectine est une avermectine endectocide	18
II-1 -1: La description	18
II-1 -2: l'origine de la doramectine	19
II-1 -3: Structure chimique	20
II-1 -4: Propriétés physico-chimiques	22
II-1 -5: Propriétés pharmacologiques	22
II-1 -5- 1: Spectre d'activité de la doramectine	22
II-1 -5- 2: Mode d'action	23
II-2: Propriétés pharmacocinétiques	24
II-2 - 1: Profil pharmacocinétique intrinsèque de la doramectine en solution aqueuse micellaire	24
II-2-2: Les facteurs influençant le profil pharmacocinétique de la doramectine	25
II-2-2- 1: Effet de la formulation	25
II-2-2- Effet de la voie d'administration	27
II -2-3- Profil pharmacocinétique de la doramectine en solution huileuse	28
II -3 - Métabolisme	33
II -3-1- Absorption	33
II -3-2- Destruction	33
II -3-3- Stockage	35
II -3-4- Elimination	35
II -3-5- Contre-indications	35
II -3-6- Mises en garde particulières à chaque espèce cible	35
II -3-7- Précautions particulières d'emploi	36

II -3-8- Effets indésirables (fréquence et gravité)	37
II -3-9- Utilisation en cas de gestation, de lactation ou de ponte	37
II-3-10- Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions	37
II -3-11- Posologie	38
II -3-12- Temps d'attente	39

Chapitre III: Le résidu

III-1: Le résidu	41
III-1-1: Localisation des résidus	41
III-1-2: Toxicité des résidus	42
III-1-3: Evaluation des risques pour l'environnement	43
III-1-4: Evaluation : bénéfique/risque	45

Chapitre IV: Partie expérimentale

IV -1: Matériel et méthode	48
IV -1-1: La région d'étude	48
IV -1-2: Les animaux	48
IV -1-3: Les acaricides	48
IV -1-4: Protocole d'étude	48
IV -2: Observation après le traitement	49
Discussion	49
Conclusion générale	51

TABLE DES ILLUSTRATIONS :

1. LISTE DES FIGURES :

Figure N°1: La doramectine, la doromectine, la doramectine BP, EP, USP	19
Figure N°2: Structure chimique de base des avermectines	21
Figure N°3: Structure chimique de la doramectine	21
Figure N°4: Profil pharmacocinétique de la doramectine et de la DHAVM obtenu après injection intraveineuse de ces molécules en solution micellaire	24
Figure N°5: Profil pharmacocinétique de la doramectine et de l'ivermectine, obtenu après une injection sous-cutanée.....	29
Figure N°6: Profil pharmacocinétique de la doramectine et de l'ivermectine, obtenu après application pour-on	29
Figure N°7: 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 200µg/kg	34

2. LISTE DES TABLEAUX :

Tableau N°1 : Balnéation	06
Tableau N°2 : Traitements systémiques	06
Tableau N°3 : Les genres et espèces de Muelleriose.....	13
Tableau N°4 : Spectre d'activité de la doramectine A.....	23
Tableau N°5 : Paramètres pharmacocinétiques	25
Tableau N°6 : Paramètres pharmacocinétiques	27
Tableau N°7: Paramètres pharmacocinétiques	30
Tableau N°8 : observation cliniques traitement (0 et 7, 14, 21) jours	49



Introduction

Introduction

L'Algérie dispose d'un potentiel considérable dans le domaine d'élevage des animaux domestiques, plus spécialement celui des ovins, vu que cette espèce présente une grande facilité dans son élevage, une très bonne adaptation aux conditions locales, tous les facteurs nécessaires à son épanouissement existent notamment des milliers d'hectares de la steppe et les pâturages des champs de céréale sur les hauts-plateaux qui constituent une source importante d'animaux malgré l'importance économique des ovins en Algérie dont un effectif national estimé à 18 millions de têtes, constitué de sept races réparties dans différentes régions du pays (**2003, MARA**), peu d'études ont été effectuées en vue de l'améliorer ou de l'analyser (estimation des naissances, mortalités, maladies, affection,...)

Le cheptel ovin algérien compte 18 millions de têtes, contribuant en grande partie dans l'exploitation des 12 millions d'hectares de la steppe (**M. A . 1992**), mais elle souffre de nombreuses affections; parmi celles-ci les maladies parasitaires ou la première place est tenue par la gale **Sarcoptique**, psoroptique qui cause des pertes sévères ; appelé aussi << Gale de la toison>> due à <<**psoroptesovis**>> qui affecte tout le corps de l'animal, les formes graves qui se traduisent par une chute de la toison et un prurit intense, donc elles sont généralisées .

Donc les parasitoses constituent un sérieux obstacle à la rentabilité des élevages ; par des pertes réelles liées à la mortalités ou aux saisies d'abattoirs et par pertes potentielles liées à la baisse des performances (amaigrissement, diminution des productions de lait ou de laine).

Pour réussir un élevage ovin ; on doit surveiller certains paramètres tels que :

Alimentation qui doit être équilibrée et adaptée aux besoins de l'animal selon les stades physiologiques; d'autres facteurs plus importants sont hygiéniques et utilisation des substances acaricides (antiparasitaire) tel que: **DORAMECTINE**.



Chapitre I

Etude générale des antiparasitaires

I- 1: Définition

Les antiparasitaires sont des produits qu'on utilise pour lutter contre le parasitisme, les ectoparasites et endoparasites, et surtout, empêche l'implantation et l'arrivée de ces parasites. Parmi les antiparasitaires externes, on trouve les antihelminthiques, les antipaludéens et les antiprotozoaires.

Le développement des **antiparasitaires externes ou internes** est une spécificité de la **médecine vétérinaire** par rapport à la médecine humaine. Car les animaux de compagnie ou de rente sont beaucoup plus exposés aux parasites que les humains, qu'il s'agisse des parasites externes ou internes.

Les parasites externes sont, soit des insectes, des puces, des mouches, des moustiques, des moucheron piqueurs, soit des acariens comme les tiques, les poux, les agents des gales. Ils sont la cible des **antiparasitaires externes** (APE), insecticides ou acaricides, qui se sont beaucoup développés chez les chiens et les chats depuis une vingtaine d'années. Contre les insectes, des inhibiteurs de croissance, permettent d'agir en « amont » en empêchant que les œufs et les larves d'insectes présents dans l'environnement des animaux deviennent des parasites adultes.

Les parasites internes ou helminthes se composent principalement de nématodes (communément les « vers ») avec entre autres des ascaris et des strongles, de cestodes (ou ténias), de trématodes (douve) chez les herbivores, de filaires chez les chiens surtout (dirofilariose). Les **anthelminthiques ou antiparasitaires interne** agissent d'abord comme nématocides. Certains composés sont: cestodicide, douvicide, filaricide.

Des composés appelés **endectocides** sont à la fois des antiparasitaires externes (insecticides et acaricides) et internes (nématocides).

Les antiprotozoaires:

Les coccidioses digestives affectent aussi les jeunes animaux d'élevage avant que ne se développe une immunité contre ces protozoaires : les coccidies. Les anticoccidiens sont donc indispensables chez les volailles, les porcelets, les veaux, les agneaux et les chevreaux. Chez les veaux, la lutte contre d'autres protozoaires est aussi nécessaire, notamment les cryptosporidies.

I- 2: Classification des antiparasitaires

On trouve de nombreux agents antiparasitaires en pharmacologie : Les antinématodes: Mébendazole (pour la plupart des infections de nématodes); Pamoate de pyrantel (pour la plupart des infections des nématodes) ; Thiabendazole (par ascaris infections); Diéthylcarbamazine (pour le traitement de la filariose lymphatique) ; L'ivermectine (pour la prévention de la cécité des rivières).

Les anticestodes: Niclosamide (pour ténias infections) ; Le praziquantel (pour les infections de ténias) ; L'Albendazole (à large spectre).

Les antitrématodes: Le praziquantel.

Les anti-amibéens: La rifampicine; L'amphotéricine B.

Les antiprotozoaires: Mélarsoprol (pour le traitement de la maladie de sommeil causée par Trypanosomabrucei; Eflornithine (pour la maladie du sommeil); Le Métronidazole (pour une vaginite causée par Trichomonas); Tinidazole (pour les infections intestinales causées par Giardia) ; Miltefosine (pour le traitement de la leishmaniose viscérale et cutanée, actuellement en cours d'enquête pour la maladie de Chagas).

Rôle des antiparasitaires (but):

Plus ou moins synonyme de parasiticide ou antimicrobien, avec la nuance que le parasiticide est destiné à tuer les parasites, non à la prévention. Les vermifuges sont des antiparasites quand les vermicides sont des parasiticides.

Un antiparasitaire est un médicament utilisé chez les humains et les animaux pour le traitement des infections causées par des bactéries et des parasites et pour le traitement de certaines formes de cancer. Il existe également des colis antiparasitaires .

Globalement, les antiparasitaires intestinaux sont une classe de médicaments qui sont indiqués pour le traitement de maladies parasitaires comme les nématodes, les cestodes, Trématodes les protozoaires infectieux et les amibes.

Les symptômes reliés à un parasite dans l'organisme (endoparasite) peuvent amener: des diarrhées, des problèmes gastro-intestinaux, des douleurs articulaires, des irritations vaginales, de la fatigue chronique, des problèmes au niveau du système immunitaire. Les vers parasitaires peuvent demeurer dans notre organisme pendant de longues périodes voir même des années.

Ces vers parasites sécrètent des toxines potentiellement nuisibles à la santé. Les vers parasites du corps détournent les nutriments dont il se nourrit, pouvant aboutir à une dénutrition ou une malnutrition. Il est donc important de se débarrasser de ces hôtes indésirables.

I-3: Etude générale sur les parasitoses traitées par les avermectines:

La peau:

La gale psoroptique:

- C'est la maladie cutanée la plus grave des ovins
- Distribution cosmopolite
- A déclaration obligatoire, elle a été éradiquée de quelques pays et fait
- l'objet d'une lutte intensive dans beaucoup d'autres.

Etiologie:

Psoroptesovis: morphologie identique à celle de la variété bovine. Cycle Semblable. MAIS : se nourrit surtout de globules graisseux → importance au niveau Thérapeutique.

Epidémiologie:

Voisine de celle de la gale psoroptique bovine. En été, la maladie est souvent silencieuse (effet de la tonte et de l'exposition au soleil)

Signes cliniques:

Au début, prurit plus ou moins marqué : l'animal se frotte contre différents Objets. A ce stade, il faut différencier :

- des autres affections cutanées parasitaires : poux, myiases
- de la tremblante

Beaucoup de porteurs asymptomatiques !!

Peu après, de larges portions de la toison commencent à tomber Croûtes écailleuses et jaunâtres caractéristiques (flocons de maïs) surtout à la périphérie des lésions.

Amaigrissement ; crises épileptiformes fréquentes.

Effet économique majeur.

Pathogénie:

Réaction d'hypersensibilité aux produits d'excrétion et sécrétion de l'acarien

Diagnostic:

- Examen du comportement des moutons (différencier des poux, des agents de myiases).
- Stimulation manuelle des lésions (mouvement des lèvres caractéristiques).
- Prélèvement en périphérie des lésions (acariens souvent peu nombreux).
- Sérologie pour les études épidémiologiques.

Tableau N°1: Balnéation :

Molécule	Spécialité	Toxicité relative	Durée de la protection	Coût relatif
Diazinon	Diazipid, Dimpigal	++	env. 8 semaines	+
Propétamphos	Blotic	++	4-6 semaines	+
Phoxim	Sevacil, Sarnacuran	+	env. 8 semaines	+
Amitraz	Tactic	+	?	+
Fenvalérate	Acadrex 60	+/-	?	++
Fluméthrine		+/-	8-12 semaines	++

Tableau N° 2: Traitements systémiques:

Molécule	Spécialité	Posologie (mg/kg)	Nombre et rythme admin.	Rémanence
Ivermectine	Ivomec injectable	0,2 mg/kg	2 x à 7-10 jours	Faible voire Nulle
Moxidectine	Cydectin injectable	0,2 mg/kg	2 x à 10 j	Au moins 28 Jours
Doramectine	Dectomax injectable	0,3 mg/kg	(cur) 1 x (Prophy.) 1 x	?

Les myiases cutanées:

Définition : infestation cutanée par les larves de mouches diptères

Les principaux genres concernés sont *Lucilia*, *Phormia*, et *Calliphora*

Maladies observées en été par temps chaud et humide

Mortalité fréquente en l'absence de traitement rapide

Myiases dues à *Luciliasericata* et espèces voisines

(*Calliphora*, *Phormia*)

Espèce très fréquente ; les asticots ne se retrouvent qu'au niveau des zones enlainées préalablement lésées soit par des traumatismes (morsures, fils barbelés...) soit par la suite de macérations locales :

→ importance des facteurs favorisant (toison non tondue, diarrhée, pluie et chaleur, facteurs raciaux, dermatophilose, « pourriture de la toison » par *Pseudomonas aeruginosa*...)

Biologie:

- Mouches de couleur métallique (verte, bleue ou noire) mesurant 1 cm environ
- Ovipares (1000 à 3000 œufs) déposés sur la laine, les endroits lésés, les cadavres, les matières organiques en décomposition (myiases facultatives)
- L1, L2, L3 sur l'animal en quelques jours puis pupe sur le sol
- Cycle complet en 10 jours environ en été

Diagnostic :

- En principe, il doit se réaliser le plus rapidement possible par un examen régulier des régions de prédilection (épaules, anus, région caudale...).
- Les animaux atteints se tiennent à l'écart du troupeau et cessent de s'alimenter.
- En l'absence de traitement, les animaux meurent souvent.

Prévention hygiénique:

Il faut éliminer les causes favorisantes :

- Nettoyer et protéger les plaies (caudectomie, morsures, ombilic...)
- Tondre les moutons avant de les mettre en prairie
- Éviter les diarrhées (vermifugation régulière)

Chimioprophylaxie

- Traitement de routine par balnéation (diazinon, phoxim, fluméthrine, propéthamphos...)
- Application locale de cyromazine (inhibiteur de la synthèse de chitine) ; protection de 8 semaines (non disponible en Belgique ou en France)
- Dicyclanil (régulateur de croissance) (Click Pour-on) 24 semaines de protection.

Traitement:

- Nettoyer la plaie et éliminer les larves
- Appliquer des insecticides souvent plusieurs fois de suite : phoxim, amitraz ...
- Mettre sous antibiotiques si nécessaire

N.B: En fonction des endroits, on trouve d'autres agents de myiases ; en France dans les Pyrénées, au-dessus de 700 mètres, on trouve par exemple *Wohlfartiamagnifica*, agent de myiases génitales, podales ou auriculaires

Infestations par les Poux:

Grande importance économique dans les grands pays d'élevage.

Poux broyeur : *Damalineaovis*++ pou de la laine.

Damaliniacaprae

Poux piqueurs:

- *Linognathuspedalis*: parties inférieure des membres postérieurs.
- *L. ovillus*: sur la face.

Epidémiologie: semblable à celle de l'infestation chez les bovins

Pathogénie et signes cliniques: *D.ovis* est une espèce importante génératrice de prurit et de chute de la toison.

Diagnostic: par examen à l'œil nu de la toison.

Diagnostic différentiel: gale psoroptique Traitement et prophylaxie: voir bovins

Infestation par *Melophagusovinus* (faux poux du mouton)

Définition: infestation par *Melophagusovinus*, un hippoboscidé aptère du mouton. Très fréquent en Belgique.

Morphologie: 5 mm; aspect velu et aplati dorso-ventralement; pièces buccales piqueuses; aptère; membres très développés et pourvus de griffes.

Cycle: l'adulte vit plusieurs mois; la femelle produit des larves immobiles Les populations croissent lentement. Elles sont les plus importantes en hiver.

Signes cliniques: prurit et perte de laine; anémie éventuelle chez l'agneau.

Peut piquer l'homme.

Traitement: les produits actifs sur les gales, poux ou agents de myiases sont actifs (bains, spot-on, pour-on).

Les avermectines sont actives mais il faut répéter une fois le traitement après un mois car la pupa est insensible.

Les Gales Chorioptique et Sarcoptique:

Chez le mouton:

- Gale des membres due à *Chorioptesbovis*: limitée aux bas des membres, parfois le scrotum. Induit la formation de petites croûtes peu visibles.
- Importance pathogène faible mais interférence possible avec la fertilité chez le bélier. Fréquente en Belgique.
- Traitement: acaricides sous forme de bains.
- Gale de la face due à *Sarcoptes scabieivar. ovis*: rare en Belgique. Localisation faciale très croûteuse. Peu de retentissement avec l'état général sauf si interférence avec la nutrition.
- **Traitement:** lactones macrocycliques sous forme Injectable

Chez la chèvre:

- Gale des membres due à *Chorioptesbovis*: idem ovins
- Gale généralisée due à *Sarcoptes scabieivar. ovis*: rare en Belgique. Localisation faciale très croûteuse au départ puis généralisation. Hyperkératose marquée avec retentissement sur l'état général et mortalité en l'absence de traitement.
- **Traitement:** lactones macrocycliques sous forme Injectable

Les Infestations par les Tiques:

- Les infestations par les tiques sont peu fréquentes.
- *Ixodes ricinus* rencontre essentiellement.
- Rôle vectoriel: pyémie à tiques (*S. aureus*) et Loupingill (Flavivirus).

L'appareil digestif et ses annexes :

Quelques spécificités chez les petits ruminants

Caractère pathogène très marqué avec mortalités parfois massives:

- Forme aiguë – 2 à 6 semaines après ingestion massive de métacercaires; mortalité brusque lors de complication par *Clostridium novyi* « Black Disease »)
- Forme subaiguë – 6 à 10 semaines après ingestion de environ 500-1500 métacercaires (fin de l'automne et hiver)
- Forme chronique – la plus fréquente. En fin d'hiver ou début du printemps après

ingestion de 200 à 500 métacercaires. Anémie et hypoalbuminémie dominant.

Pas de développement d'une résistance immune

Les verminoses gastro-intestinales:

Liste des principaux trichostrongles G.I. chez les ovins et caprins : les genres les plus importants sont par ordre décroissant : *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Ostertagia*, *Nematodirus* Caillette

- *Haemonchus contortus*
- *Trichostrongylus axei*
- *Ostertagia (Teladorsagia) circumcincta*
- *Ostertagia (Teladorsagia) trifurcata*

Intestin grêle

- *Trichostrongylus colubriformis*
- *T. vitrinus*
- *Cooperia punctata* et *C. pectinata*
- *Nematodirus fillicollis*, *N. spathiger*, *N. battus*

L'haemonchose (*Haemonchus contortus*)

Parasite cosmopolite de la caillette mais surtout important en régions tropicales et subtropicales.

En Belgique, le parasite est présent ; les étés chauds et humides peuvent s'accompagner de cas cliniques.

Cycle biologique: classique de celui des trichostrongles G.I. mais les L'acquittent déjà les glandes fundiques 4 jours après l'infestation → peu de lésions tissulaires à ce niveau → pas de diarrhée

Activité hématophage stricte très marquée de tous les stades (0,05 ml de sang/jour/ver).

Chez les jeunes animaux, mortalité fréquente car le contrôle de l'hématopoïèse n'est plus possible.

Autres caractéristiques de *Haemonchus contortus*:

- 1) Cycle court (PP de 21 jours); grande prolificité
- 2) Forte tendance à l'hypobiose (liée à la sécheresse – induction au mois d'août en Europe). Passe l'hiver sous forme hypobiotique uniquement
- 3) Très forte tendance à développer des résistances (espèce n° 1 à ce sujet)

4) Résistance individuelle et raciale très variable vis-à-vis de ce ver

La trichostrongylose :

Ces vers se développent dans la partie antérieure de l'intestin grêle en régions sub-épithéliales

→ Atrophie villaire

→ Atrophie des microvillosités

→ Lésions locales dites en empreinte digitale

→ Modification de la physiologie digestive avec modification de la motilité digestive

→ Croissance ralentie ou perte de poids, diarrhée plus ou moins importante, mortalité éventuelle

La nématodirose:

On retrouve deux espèces fréquentes : *N. fillicollis* et *N. battus*

Maladie de l'agneau à la fin du printemps : diarrhée, perte de poids, mortalité éventuelle

Prophylaxie chez les ovins:

1) Vermifuger les brebis 1 à 2 semaines après le part (ce seul traitement suffit)

2) Utiliser des produits actifs sur les formes adultes et inhibées (albendazole, fenbendazole, oxfendazole, avermectines, milbémycines). Bien estimer le poids

3) Mettre les brebis sur une prairie sûre ou propre (sinon très peu d'effet)

4) Réaliser un OPG sur quelques animaux 4-5 semaines plus tard

5) Essayer si possible de déplacer les agneaux en cours de saison (dose and move)

N.B. Chez les PR, le problème de la résistance aux anthelminthiques est de plus en plus préoccupant. Ceci nécessite la gestion de ce problème

Principe d'une bonne vermifugation chez les PR

Au niveau de l'animal :

- Utiliser une dose adéquate (se baser sur l'animal le plus lourd)

- Utiliser la posologie caprine (1,5 à 2 fois la dose « ovins »)
- Administrer sous un petit volume à la base de la langue (solution concentrée)

Au niveau du troupeau:

- Limiter le nombre de traitements à 2-3 par an en ciblant les périodes à risque (printemps, automne) et les parasites (trichostrongles)
- Ne traiter que les troupeaux à risque (pas nécessaire pour le zéro-pâturage)
- Alternier annuellement les familles de vermifuges (benzimidazoles, lévamisole-pyrantel, lactones macrocycliques)
- Vérifier une fois par an l'efficacité du traitement (test de réduction de l'OPG)
- Lors de l'introduction de nouveaux animaux les traiter et vérifier l'efficacité du traitement
- Certains recommandent de ne traiter que les animaux les plus atteints

Perspectives pour l'avenir

- Plantes riches en tannins ou tannins condensés (composés polyphénoliques)
- Vaccins ?
- Sélection de lignées génétiquement résistantes
- Emploi de champignons nématophages

La Cysticercose à *Cysticercustenuicollis*:

Définition: développement au niveau de la face postérieure du foie et de l'épiploon des larves du cestode *Taeniahydatigena*.

Cycle: parasite de grande taille (5 mètres) de l'intestin grêle du chien. Après éclosion de l'œuf, l'oncosphère migre par voie sanguine vers le foie et y migre pendant plusieurs semaines pour gagner la face postérieure de l'organe → *C. tenuicollis* ou boule d'eau (taille d'une prune, contenu cristallin, un gros scolex).

Souvent une découverte d'autopsie à différencier du kyste hydatique. Les fortes infestations peuvent être confondues avec la fasciolose.

L'Appareil Cardio-respiratoire :

La Muelleriose et entités voisines

Définition: infestation du système respiratoire (poumons, bronchioles) par différentes espèces de nématodes de la famille des Métastrongylidés.

Ce sont des parasites très fréquents mais assez peu importants sur le plan clinique (mouton, chèvre, chevreuil)

On décrit plusieurs genres et espèces:

Tableau N° 3: Les genres et espèces de Muelleriose :

<i>Muelleriuscapillaris</i>	+++	alvéoles	escargots, limaces
<i>Protostrongylus</i> sp	+	petites bronchioles	escargots (nombreuses sp)

Autres genres mineurs: *Neostrongylus*, *Cystocaulus*, *Spiculocaulus*.

Identification: Très petits vers brunâtres de 1 à 3 cm, très fins et difficiles à voir à l'oeil nu.

Cycle: INDIRECT

Emission d'oeufsembryonnés → éclosion de la L1 → pénétration du pied du mollusque → développement en L3 en 2-3 semaines → infestation par ingestion du mollusque → migration par voie lymphatique vers le poumon → stade adulte

P.P.: 6-10 semaines pour *Muellerius* 5-6 pour *Protostrongylus*.

Période patente très longue : > 2 ans

Pathogénie et signes cliniques:

- Formation de petits nodules à la surface du poumon ou sous celle-ci. Ces nodules entourent une colonie parasitaire (granulome inflammatoire parfois calcifié). Ces lésions peuvent confluer.

- En général asymptomatique mais on note parfois une toux chronique.

Epidémiologie: affection très fréquente car:

- Très longue survie des L1 dans les matières fécales.
- Longue survie de la L3 dans le mollusque.
- Longue période patente.

- Absence d'immunité protectrice (maladie plus fréquente chez les adultes).

Diagnostic:

Par examen coprologique: recherche des L1 par la méthode de Baermann. La larve est facile à identifier du fait de la présence d'une épine caudale et de sa petite taille.

Traitement: assez difficile.

- Ivermectine et molécules voisines: deux fois à un mois d'intervalle
- Oxfendazole (Systamex) 5 mg/kg 3 fois de suite à 48 heures d'intervalle
- Netobimin (Hapadex) 10 mg/kg 3 jours de suite.

Prophylaxie: illusoire vu l'ubiquité des H.I.

L'Oestrose:

Définition: infestation du mouton et de la chèvre par *Oestrusovis*, un diptère de la famille des Oestridés.

- Parasite obligatoire.
- La mouche adulte ne se nourrit pas.
- La larve se développe dans les cavités nasales et sinus frontaux de l'hôte.

Distribution géographique: très fréquent dans certaines régions d'Europe: France au sud de la Loire, sud de l'Angleterre, Italie, Espagne... Absent de Belgique apparemment.

Cycle:

Adulte (10-12 mm grisâtre); femelle vivipare → dépôt des larves par projection en plein vol sur les orifices nasaux → L1 (1mm) migre vers l'ethmoïde → L2 (3,5 à 12 mm) → sinus frontaux → L3 qui grossit jusque 20 mm → retour vers les cavités nasales → et expulsion vers le sol pour y donner une puppe → imago qui vit 2 semaines et pond 500 œufs.

Cycle:

- La durée du cycle est très variable en fonction de:
- L'existence d'une diapause éventuelle de la L1 (en

hiver),

- L'âge de l'animal,
- La température et l'humidité qui influencent la durée du stade pupal,
- Régions froides: une génération par an,
- Régions plus chaudes: plusieurs générations par an.

Signes cliniques:

- Eternuement marqué et prurit nasal (L1)
- Rhinite purulente (L2-L3)
- Amaigrissement, complications pulmonaires (abcès)
- Atteinte possible du cerveau vis l'ethmoïde: « faux tournis »

Aspect zoonosique: des atteintes oculaires suraiguës ont été décrites chez l'homme.

Diagnostic: sur les signes cliniques (prurit, jetage) ; à différencier des autres affections respiratoires et de l'ecthyma contagieux.

Traitement:

- Viser les L1 plutôt que les L2 ou les L3 (le traitement tardif s'accompagne souvent de complications bactériennes) → traiter en automne.
- Nitroxynil (Dovenix) 20 mg/kg
- Closantel (Flukiver) 5 mg/kg
- Ivermectine, doramectine, moxidectine à 0,2 mg/kg

L'Hydatidose (*E. granulosus*) → voir zoonose

Muscles :**Les Sarcosporidioses**

Elles sont très fréquentes chez les petits ruminants.

- Utilisant le chien comme H.D.:

- *S. ovicanis*(*S. tenella*)

- *S. capricanis*

- Utilisant le chat comme H.D.:

- *S. ovifelis* (*S. tenella*)

Se reporter aux sarcosporidioses bovines.

Le système nerveux :**La Coenurose****Définition:**

infestation du mouton et de la chèvre par la larve de *Taenia* est apparemment *multiceps*(*Coenurus cerebralis*), un ténia du chien et canidés sauvages. Il absent de Belgique.

Cycle:

l'œuf est ingéré par l'H.I.; la larve va migrer par voie sanguine pour gagner le cerveau ou la moelle épinière pour y donner en 8 mois environ un kyste de la grosseur d'une noix.

Signes cliniques:

liés à la compression progressive: parésie, mouvements en cercles (tournis), posture anormale, hyperesthésie.

Il n'y a pas de traitement sauf chirurgical dans certains cas



Chapitre II

La doramectine

II-1: La doramectine est une avermectine endectocide

II-1 -1: La description

La doramectine, la doromectine, la doramectine BP, EP, USP (Dectomax) est un médicament vétérinaire approuvé dans de nombreux pays. Cette substance est utilisée pour traiter les parasites comme les vers ronds, les vers du poumon, les vers oculaires, les vers, les poux suceurs et les acariens de la gale chez les bovins.

Doramectine, Doromectine, Doramectine BP, EP, USP (Dectomax) est utilisé pour le traitement et le contrôle de la parasitose interne, des tiques et de la gale. C'est un dérivé de la matière première de l'ivermectine.

La doramectine, la doromectine, la doramectine BP, EP, USP (Dectomax) agit lorsque vous vous battez contre *Haemonchus*, *Ostertagia*, *Trichostrongylus*, etc. Il est très efficace contre beaucoup d'autres parasites internes et externes.

La doramectine, la doromectine, la doramectine BP, EP, USP (Dectomax) est disponible en injection et en solution topique à 5 mg par ml.

La doramectine, la doromectine, la doramectine BP, EP et USP (Dectomax) est également vendu dans de nombreux pays et régions d'Amérique latine et de certains pays et régions d'Asie et d'Afrique.

De plus, la doramectine, la doromectine, la doramectine BP, EP, USP (Dectomax) est également disponible pour les chevaux sous forme de gel bioadhésif buccal, aromatisé. Ce produit pourrait être utilisé pour contrôler et traiter les parasites internes tels que les vers ronds, les vers pulmonaires et certains parasites externes.

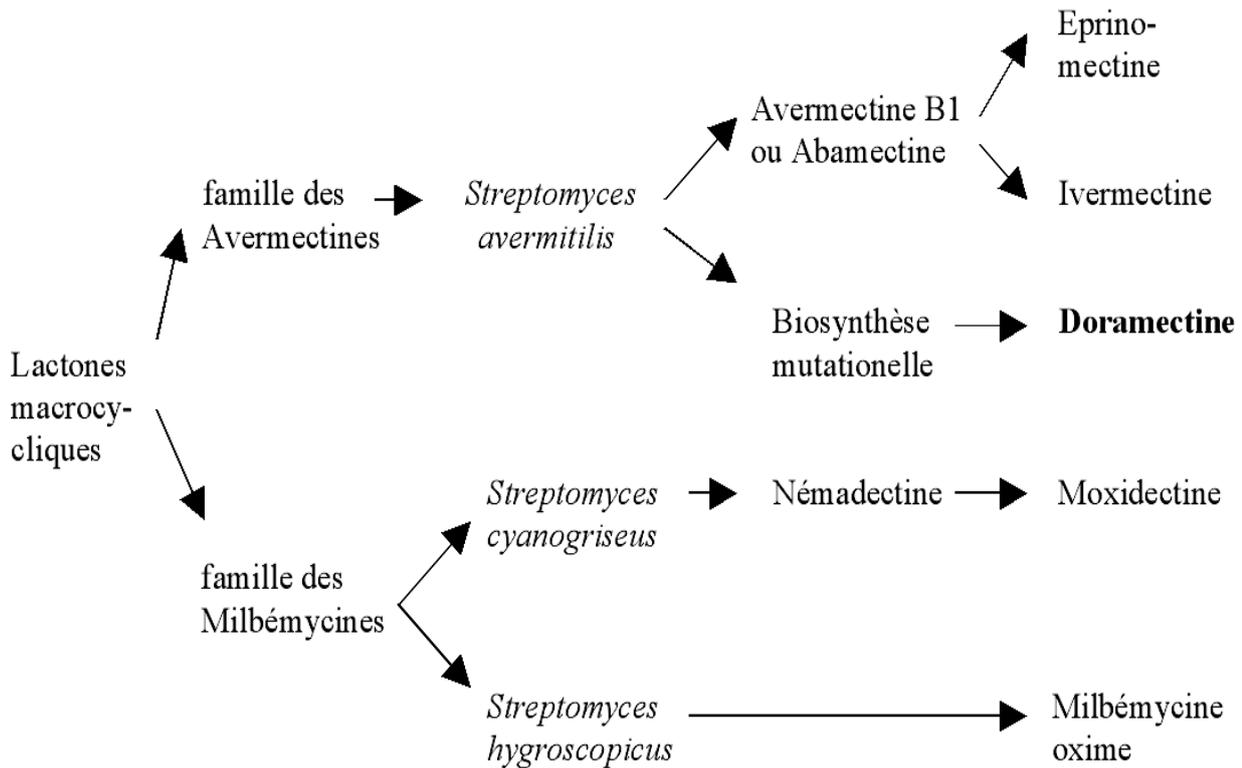


Figure N° 1: La doramectine, la doromectine, la doramectine BP, EP, USP

II-1 -2: l'origine de la doramectine :

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 préparée 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.



II-1 -3: 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 methoxy 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

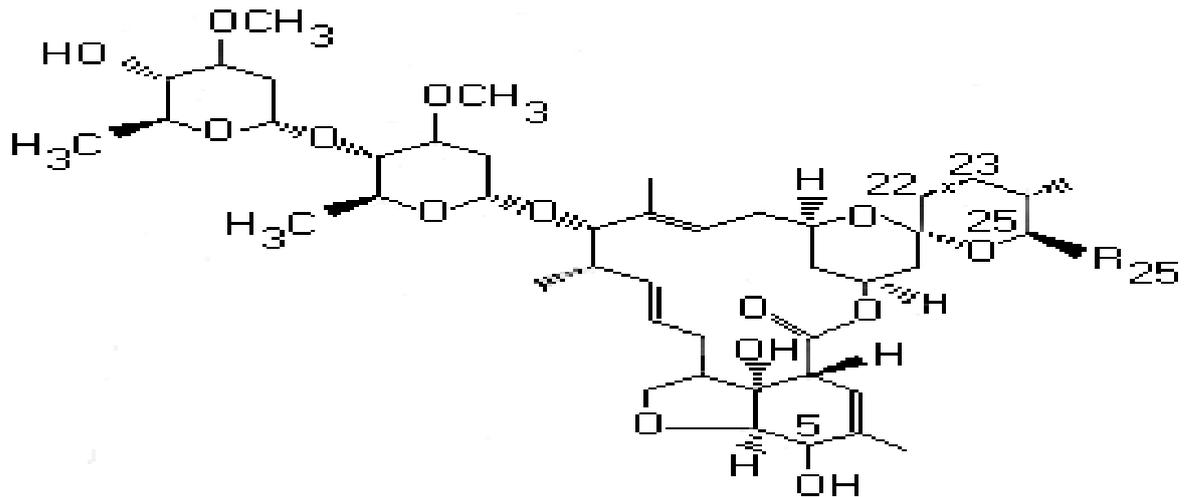


Figure N° 2: Structure chimique de base des avermectines

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-méthyle-propylée avermectine A1a))

Possède une double liaison entre C22 et C23, et un constituant cyclohexyl lipophile en C25.

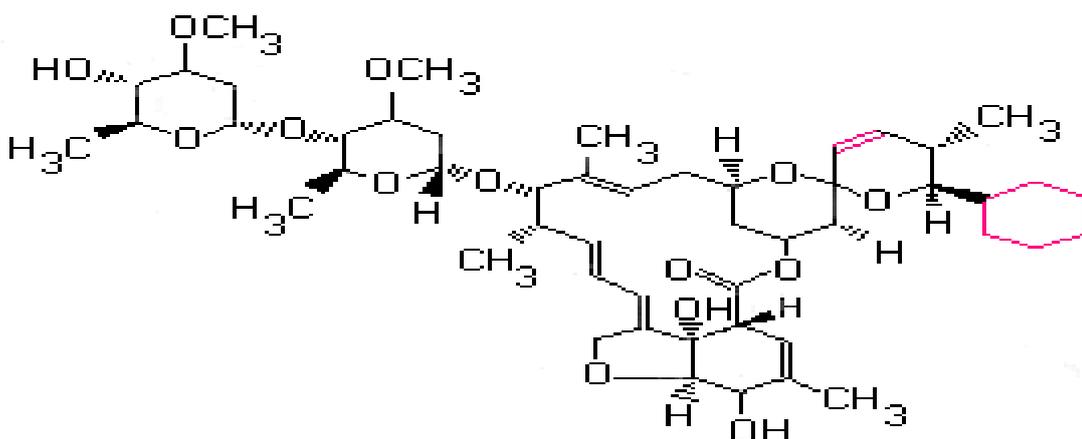


Figure N° 3: Structure chimique de la doramectine

II-1 -4: 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.

II-1 -5: Propriétés pharmacologiques :

II-1 -5- 1: Spectre d'activité de la doramectine :

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

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

- la doramectine pour-on (doramectine : 5g, octanoate de cetearyle : 160mg, triethanolamine : 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 bovin, entre le garrot et la base de la queue, 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.

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 cestodaire ou corvicide.

Tableau N° 4 : Spectre d'activité de la doramectine

	Doramectine injectable	Doramectine pour-on
Nématodesgastrointestinaux	<i>Ostertagiaspp</i> , <i>Trichostrongylus spp</i> , <i>Cooperiaspp</i> , <i>Oesophagostomumradiatum</i> , <i>Bunostomumphlebotomum</i> , <i>Haemonchusplacei</i> , <i>Nematodirus spp</i> , <i>Trichuris spp</i> , <i>Strongyloïdespapillosus</i>	<i>Ostertagiaspp</i> , <i>Trichostrongylusspp</i> , <i>Cooperia spp</i> , <i>Oesophagostomum radiatum</i> , <i>Bunostomum phlebotomum</i> , <i>Haemonchusspp</i> , <i>Nematodirus spp</i> , <i>Trichuris spp</i> , <i>Strongyloïdespapillosus</i>
Nématodes de l'appareil respiratoire	<i>Dictyocaulusviviparus</i>	<i>Dictyocaulusviviparus</i>
Nématodes de l'œil	<i>Thelaziaspp</i>	<i>Thelaziaspp</i>
Acariens responsables de gale	<i>Sarcoptes scabiei</i> , <i>Psoroptesbovis</i> , <i>Psoroptesovis</i> , <i>Chorioptesbovis</i>	<i>Sarcoptes scabiei</i> , <i>Psoroptes ovis</i> , <i>Chorioptesbovis</i>
Hypodermes	<i>Hypodermabovis</i> , <i>Hypodermalineatum</i>	<i>Hypodermabovis</i> , <i>Hypodermalineatum</i>
Poux broyeur	<i>Damaliniabovis</i>	<i>Damaliniabovis</i>
Mouches	<i>Cochliomyiahominivorax</i> , <i>Dermatobiahominis</i>	<i>Haematobiairritans</i>
Tiques	<i>Boophilusmicroplus</i>	

II-1 -5- 2: Mode d'action :

La doramectine interagit de manière stéréospécifique avec des canaux chlore contrôlés par le glutamate (spécifiques des Invertébrés), qui sont différents de ceux contrôlés par le GABA, au niveau des cellules nerveuses chez les nématodes et au niveau des cellules nerveuses et musculaires chez les arthropodes. Il se produit une augmentation du flux d'ions chlorures entrant dans les cellules, ce qui entraîne une hyperpolarisation des membranes. L'activité

électrique au niveau des cibles des cellules nerveuses ou musculaires est inhibée. L'effet est une paralysie non spastique, conduisant éventuellement à la mort du parasite, par interférence au niveau de la transmission des signaux nerveux.

Chez les Mammifères, les récepteurs au niveau des cellules nerveuses avec lesquels la doramectine peut interagir (GABA récepteurs), sont situés dans le système central. Une concentration négligeable de doramectine atteint le système nerveux central.

II-2: 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.

II-2 -1 : Profil pharmacocinétique intrinsèque de la doramectine en solution aqueuse micellaire :

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

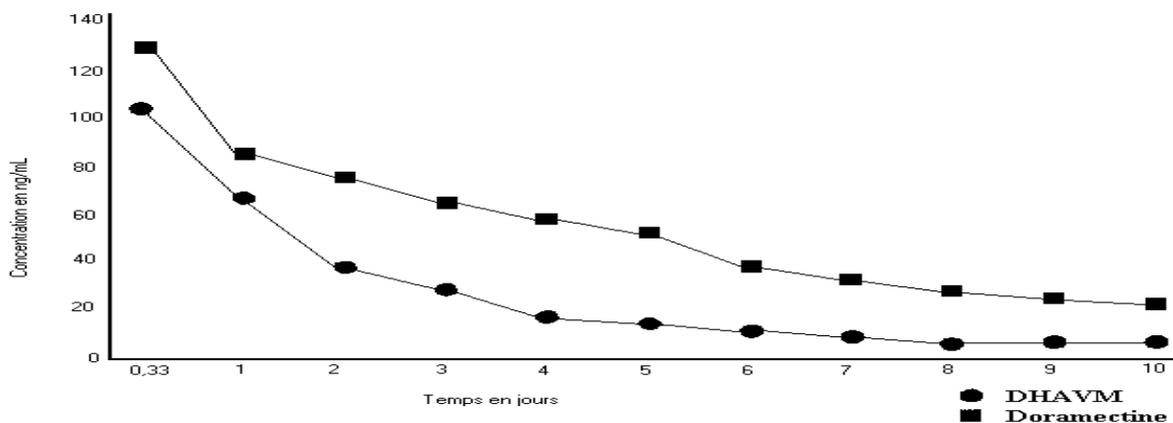


Figure N° 4: Profil pharmacocinétique de la doramectine et de la DHAVM obtenu après injection intraveineuse de ces molécules en solution micellaire

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

Tableau N° 5: Paramètres pharmacocinétiques

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 supérieure 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 intraveineuse, sont plus élevées et se prolongent plus longtemps que celles de la DHAVM.

II-2-2: Les facteurs influençant le profil pharmacocinétique de la doramectine

II-2-2- 1: Effet de la formulation :

Les études initiales axées sur le profil pharmacologique de la doramectine chez les bovins, sont portées 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 200µg/kg (forme injectable). La doramectine est une molécule lipophile, avec une solubilité aqueuse limitée. Il fallait donc sélectionner pour la doramectine, un véhicule ayant de bonnes propriétés de solvant. Or, les substances lipophiles sont solubles dans les surfactants aqueux et les solvants miscibles à l'eau, mais elles se dissolvent aussi dans l'huile. Diverses solutions huileuses ont alors été évaluées, suite à une administration parentérale.

Wicks et al. ont constaté dans l'essai, qu'après administration de doramectine à des bovins, par la voie sous-cutanée, à 200µg/kg, des taux plasmatiques cliniquement significatifs peuvent être maintenus de façon prolongée par l'utilisation de formulations à base de véhicules huileux, notamment par une formulation combinant l'huile de sésame et l'oléate d'éthyle.

La formulation a donc bien un effet sur le profil pharmacocinétique, probablement à travers le contrôle de la vitesse de résorption du principe actif, à partir de l'espace sous-cutané. Bien que les huiles, en général, constituent de bons solvants pour la doramectine, la vitesse de libération de la molécule dépend de l'huile sélectionnée comme véhicule de la formulation, ce qui peut avoir une influence significative sur la biodisponibilité de la doramectine. Dans une stratégie visant à optimiser la formulation, l'élément premier est donc le choix du véhicule¹² 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.

II-2-2: Effet de la voie d'administration :

Nowakowski et al. (1995) (42) ont comparé les concentrations plasmatiques de la doramectine, chez les bovins, suite à une injection sous-cutanée ou intramusculaire, à 200 µg/kg. Les paramètres pharmacocinétiques sont proches.

Tableau N° 6 : Paramètres pharmacocinétiques

Voie sous-cutanée	Voie intramusculaire	
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 intramusculaire, 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 bioéquivalentes. Deux formulations pharmaceutiques sont dites équivalentes, lorsqu'on démontre statistiquement leurs similitudes

Pharmacocinétiques. De plus, deux formulations bioéquivalentes sur le plan pharmacocinétique, sont considérées comme équivalentes sur le plan thérapeutique.

La circulation sanguine est plus développée dans le muscle que dans le tissu sous-cutané. L'absorption est plus rapide et facilitée lors d'une injection dans le muscle. On pourrait s'attendre à une concentration plasmatique plus élevée, pour la voie intramusculaire. Mais lors d'une injection sous-cutanée, le produit se répand dans tout l'espace sous-cutané, qui est musculaire. Si l'aire de dépôt sous-cutané est augmentée, l'aire d'absorption l'est aussi, ce qui compense le fait que la circulation sanguine est moindre dans le tissu sous-cutané.

Par conséquent, la voie sous-cutanée et la voie intramusculaire sont bioéquivalentes : la doramectine est absorbée avec une biodisponibilité identique.

La voie sous-cutanée, chez les bovins, est la voie recommandée. Pourtant, la solution à 1% de doramectine, dans un excipient à base d'huile de sésame et d'oléate d'éthyle, est aussi bien tolérée par la voie sous-cutanée que par la voie intramusculaire, et les deux voies

sont bioéquivalences. 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>>.

II -2-3: 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 veaux de 7 mois, pesant entre 201 et 289 kg, après une injection sous-cutanée de doramectine ou d'ivermectine (formulation commerciale), à 200µg/kg.

Gayrard et al. (1999) (16) ont aussi comparé les profils pharmacocinétiques de la doramectine et de l'ivermectine, sur 24 veaux de 7 mois, pesant en moyenne 282 kg, mais après une application pour-on de doramectine ou d'ivermectine (formulation commerciale), à 500µg/kg.

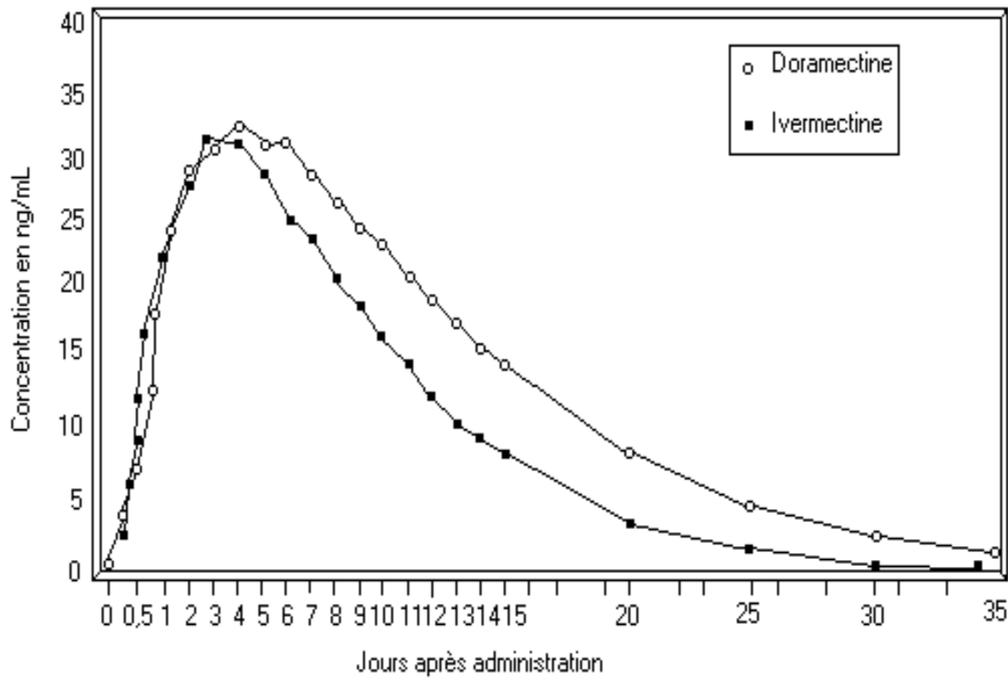


Figure N° 5: Profil pharmacocinétique de la doramectine et de l'ivermectine, obtenu après une injection sous-cutanée

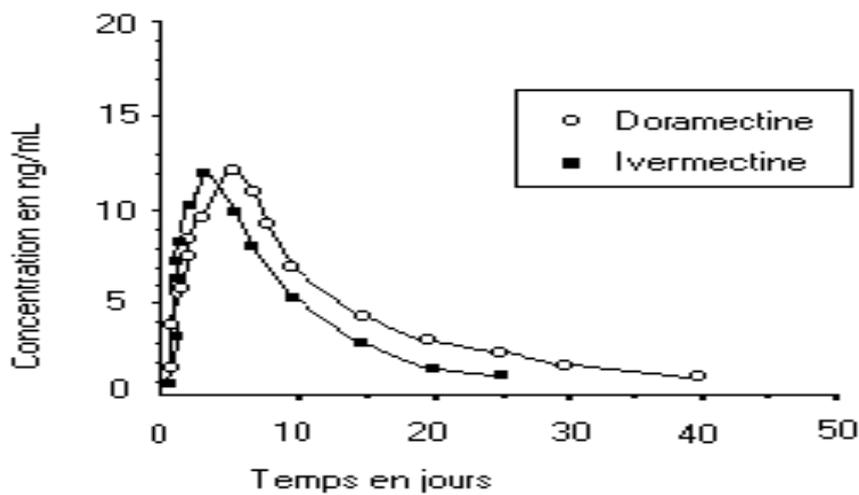


Figure N° 6: Profil pharmacocinétique de la doramectine et de l'ivermectine, obtenu après application pour-on

Tableau N° 7: Paramètres pharmacocinétiques

	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 contre 4j pour (environ 12ng/kg), mais plus lentement (voie sous-cutanée : 5,4j pour la doramectine, 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 les mêmes concentrations plasmatiques plus élevées que l'ivermectine, après une concentration plasmatique maximale, la doramectine a cependant des administrations 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.

Il est maintenant généralement admis que l'effet antiparasitaire 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. Des 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 (16).

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 intraveineuse 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.

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 connaît pas l'origine de cette différence. On pense que la doramectine appliquée en pour-on, outre le fait qu'une certaine quantité soit

gaspillée lors du dépôt sur la peau, est retenue dans certaines couches de la peau ; elle serait aussi rélargie plus lentement et sur une plus longue période.

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

De plus, les temps de demi absorption de la doramectine injectable ($5,39 \pm 0,36$ j) ou pour-on ($9,8 \pm 2,6$ j) est plus élevée 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 cyclohexyle lipophile en 25 sur la structure chimique de la doramectine, et la formulation huileuse de la doramectine, d'autre part.

Quoiqu'il en soit, les différences cinétiques entre la doramectine et l'ivermectine semblent avoir des conséquences différentes, en termes d'efficacité thérapeutique ou préventive.

Dans l'étude des profils pharmacocinétiques de la doramectine, il est question de concentrations de la molécule dans le plasma. Or, tous les parasites ne se nourrissent pas de plasma. Il est donc nécessaire de connaître la distribution de la doramectine dans l'organisme, pour confirmer son efficacité. De plus, la concentration minimale active pour

l'activité antiparasitaire, n'est pas établie et varie en fonction du parasite cible. Enfin, l'activité endectocide dépend de la concentration et de la durée d'exposition de la molécule sur le site d'action.

II-3: Métabolisme

II-3-1-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.

II-3-2- Destruction :

La doramectine est une molécule lipophile, qui se distribue largement à partir du compartiment sanguin, dans différents tissus.

Lifschitz et al. (2000) (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, fèces, 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.

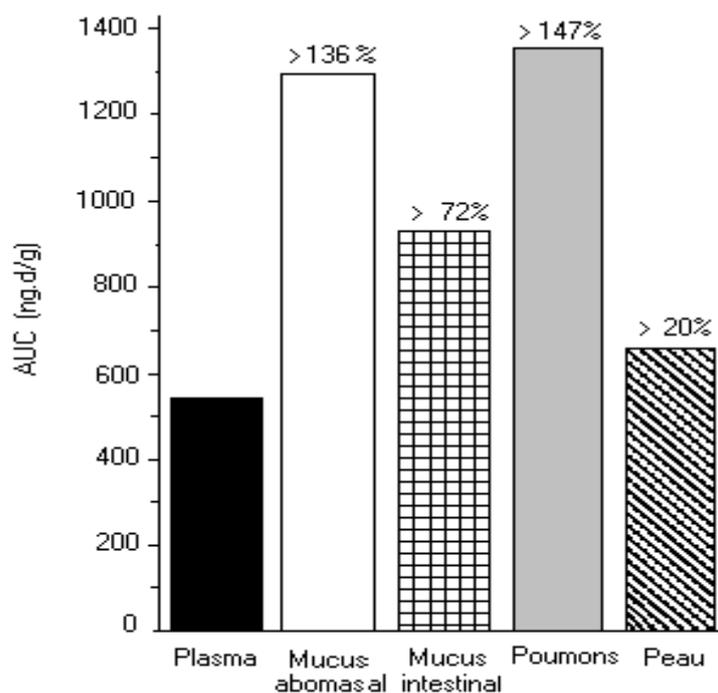


Figure N° 7: Aires sous la courbe comparées pour la doramectine dans le plasma et dans différents tissus cibles, obtenues après une injection sous-cutanée de doramectine, à 200 µg/kg

Les taux d'exposition (exprimes 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.

II-3-3- Stockage :

La doramectine est stockée dans le tissu adipeux, ce qui est probablement dû à sa lipophile. 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.

II-3-4- Elimination :

D'après Traeder (1994) (55), 14 jours après une administration sous-cutanée de doramectine à des bovins, 87% de la dose est éliminée par la bile et les fèces, et seulement 1% par les urines. C'est sous forme inchangée que la doramectine est essentiellement éliminée dans les fèces : 33% 7 jours après une injection sous-cutanée, 80% 12 jours après. Des métabolites ont toutefois été détectés dans le foie et les fèces :

- le 3"-O-desmethyldoramectine, principal métabolite
- le 24 hydroxymethyldoramectine et le 24 hydroxymethyl-3"-O-desmethyldoramectine, métabolites en moindre quantité.

II -3-5- Contre-indications :

Ne pas utiliser chez les chiens car des effets secondaires sévères peuvent se produire. Comme avec les avermectines, certaines races de chiens comme les colleys sont particulièrement sensibles à la doramectine et une attention particulière doit être prise pour éviter la consommation accidentelle du produit par ces espèces.

Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

II -3-6- Mises en garde particulières à chaque espèce cible :

Une attention particulière doit être portée afin d'éviter les pratiques suivantes qui augmentent le risque de développement de résistances au produit, ce qui pourrait entraîner à terme une inefficacité thérapeutique:

- des utilisations fréquentes et répétées d'anthelminthiques de la même classe, sur une période de temps trop étendue,

- un sous-dosage, qui peut être dû à une sous-estimation du poids de l'animal, une mauvaise administration du produit ou à un mauvais calibrage de l'appareil servant au dosage.

Des investigations devraient être menées à propos des cas suspectés de résistance aux anthelminthiques, en utilisant des tests appropriés (ex : test de réduction du nombre d'oeufs éliminés par voie fécale). Lorsque les résultats de ces tests suggèrent une résistance à un anthelminthique, un anthelminthique appartenant à une classe différente et ayant un mode d'action différent devrait être utilisé.

En Europe, des résistances aux avermectines ont été reportées chez les moutons pour *Teladorsagia* et *Haemonchus*. Par conséquent, l'utilisation de ce médicament devrait s'appuyer sur des informations épidémiologiques locales (régionale, élevage) sur la sensibilité des parasites et les recommandations sur la manière de limiter une émergence supplémentaire de résistance aux anthelminthiques.

II -3-7-Précautions particulières d'emploi :

1/ Précautions particulières d'emploi chez l'animal :

Les avermectines peuvent ne pas être bien tolérées par les espèces autres que l'espèce cible. Des cas d'intolérance ayant entraîné la mort ont été rapportés chez des chiens, notamment des colleys, des chiens âgés de race berger anglais ou apparentée ou des croisés, ainsi que chez les tortues. Eviter l'ingestion de produit renversé ainsi que l'accès aux flacons de produit pour ces espèces.

Utiliser un système de multi-dosage automatique adapté pour traiter des groupes d'animaux. Pour traiter les porcins de manière individuelle, utiliser des aiguilles et des seringues jetables de taille appropriée conseillées par le vétérinaire. Pour traiter les porcelets pesant 16 kg ou moins, utiliser une seringue jetable de 1 ml avec des graduations de 0,1 ml ou moins.

Utiliser un équipement stérile et respecter l'asepsie. Eviter l'introduction de contaminants dans les flacons. Ne pas percer les bouchons plus de 1 fois. Nettoyer l'ouverture avant de retirer chaque dose.

2/ Précautions particulières à prendre par la personne qui administre le médicament vétérinaire aux animaux :

Ne pas fumer ou manger durant la manipulation du médicament. Bien se laver les mains après utilisation.

Prendre toutes les précautions pour éviter une injection accidentelle chez l'homme. Consulter un médecin en cas d'apparition de signes cliniques suspects.

Avis aux médecins : en cas d'injection accidentelle chez l'homme, il n'a été que rarement observé des symptômes cliniques spécifiques. Dès lors, tout cas clinique ne peut être traité qu'en fonction des symptômes observés.

3/ Autres précautions

La doramectine est très toxique pour les bousiers et les organismes aquatiques et peut s'accumuler dans les sédiments.

Le risque pour les écosystèmes aquatiques et les bousiers peut être réduit en évitant d'utiliser la doramectine de façon fréquente et répétée (ainsi que tous les autres produits appartenant à la même classe d'anthelminthique) chez les bovins et les ovins.

Le risque pour les écosystèmes peut être encore diminué en tenant les bovins traités à l'écart de tout plan d'eau pendant 2 à 5 semaines après le traitement.

II -3-8-Effets indésirables (fréquence et gravité) :

Aucun.

II -3-9-Utilisation en cas de gestation, de lactation ou de ponte :

Le produit peut être utilisé chez les vaches et les brebis gestantes. Le produit est indiqué chez les truies en lactation et en gestation et chez les verrats reproducteurs.

II-3-10-Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions :

Aucune connue.

II -3-11-Posologie :

Traitement et contrôle des nématodes gastro-intestinaux, respiratoires, de l'oeil, des hypodermes, des poux et des agents responsables de la gale chez les bovins et des nématodes gastro-intestinaux et des oestres chez les ovins, injection unique de 1 mL (10 mg de doramectine) pour 50 kg de poids vif, ce qui équivaut à 200 µg de doramectine par kg de poids vif, administré dans la région du cou par voie sous-cutanée chez les bovins et par voie intramusculaire chez les ovins.

Traitement des signes cliniques de Psoroptesovis (gale ovine) et élimination des agents de la gale, injection unique à la dose de 1 mL pour 33 kg de poids vif, ce qui correspond à 300 µg de doramectine par kg de poids vif, administré par voie intramusculaire dans le cou. De plus, des mesures de biosécurité doivent être mises en place pour éviter la ré-infestation. Il est important de s'assurer que tous les ovins ayant été en contact avec des animaux infestés soient traités.

Pour assurer l'administration d'une dose correcte, le poids de l'animal doit être déterminé le plus précisément possible et le calibrage de l'appareil servant au dosage doit être vérifié. Si les animaux doivent être traités en groupe, plutôt qu'individuellement, ils doivent être regroupés selon leur poids et traités en conséquence, de façon à éviter tout sous-dosage ou surdosage.

Volume d'injection maximal pour chaque espèce cible :

Bovins : 5 mL par site d'injection

Ovins : 1,5 mL par site d'injection

Le produit peut être utilisé avec un système automatique d'injection.

Ne pas ponctionner les bouchons plus d'une fois.

Les surdosages allant jusqu'à 25 fois la dose recommandée chez les bovins, jusqu'à 10 fois la dose recommandée chez les ovins et 10 fois la dose recommandée chez les porcins n'ont entraîné aucun signe clinique particulier.

signe clinique particulier:

II -3-12-Temps d'attente :

Bovins :

Viande et abats : 70 jours.

Lait : Ne pas utiliser chez les vaches laitières dont le lait est destiné à la consommation humaine, ni chez les vaches en période de tarissement ou chez les génisses laitières gravides dans les 60 jours avant le vêlage.

Ovins :

Viande et abats : 70 jours.

Lait : Ne pas utiliser chez les brebis laitières dont le lait est destiné à la consommation humaine, ni chez les brebis en période de tarissement ou chez les brebis laitières gravides dans les 70 jours avant le vêlage.



Chapitre III

Le Résidu

III-1: Résidus

Il a été noté que la majorité des études de déplétion des résidus mises à disposition pour l'évaluation par le CVMP ont été effectuées avant l'introduction de l'actuelle note explicative relative à l'échantillonnage au niveau du site d'injection: la ligne directrice 48 du VICH relative aux études sur la déplétion des résidus marqueurs pour établir les temps d'attente des produits (EMA/CVMP/VICH/463199/2009) qui indique que des mesures de contrôle de la qualité doivent être introduites pour garantir que le site d'injection est correctement échantillonné, par exemple en recueillant un noyau séparé et des échantillons environnants, qui est la méthodologie recommandée dans la ligne directrice du CVMP relative aux résidus au site d'injection (EMA/CVMP/542/03). En conséquence, ces études ne comprenaient pas de mesures de contrôle de la qualité et la précision de l'échantillonnage au niveau du site d'injection est donc mise en question. Cela constitue une source potentielle de variation des taux de résidus observés.

III-1-1: Localisation des résidus :

Les résidus sont toutes les substances pharmaco actives et les métabolites associées, 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.

Viande et abats:

Deux études chez les ovins ont été fournies. Le site d'injection était le tissu dans lequel le résidu marqueur a persisté le plus longtemps et était par conséquent le tissu pour l'établissement du temps d'attente. D'après les données d'une étude pivot avec Dectomax Injectable, un temps d'attente de 65 jours a pu être établi. Cependant, au vu du fait que l'étude n'a pas été effectuée conformément aux normes actuellement en vigueur, il a été considéré que le temps d'attente de 70 jours recommandé dans la procédure de saisine de 2005 au titre de l'article 34 de la directive 2001/82/CE pour Dectomax solution injectable à 1 % chez les bovins et les ovins (EMA/V/A/009) doit être maintenu. Ce temps d'attente

(70 jours) est recommandé pour les deux doses chez les ovins (c'est-à-dire 200 µg/kg de p.c. et 300 µg/kg p.c.) approuvées pour une administration intramusculaire.

Lait - laps de temps entre le traitement des animaux n'étant pas en lactation et l'agnelage:

Comme indiqué ci-dessus, 3 µg/l est considéré comme représentant un taux sûr de doramectine dans le lait.

Une étude de déplétion des résidus conforme aux BPL chez les brebis n'étant pas en lactation était disponible pour l'évaluation par le CVMP, ainsi que deux études publiées chez les brebis en lactation.

Sur la base des données disponibles, il a été considéré que la phrase d'avertissement existante dans les informations sur le produit (*Ne pas utiliser chez les brebis en période de tarissement ou chez les brebis laitières gravides dans les 70 jours avant l'agnelage*) est prudente et offre des garanties suffisantes en termes de sécurité des consommateurs suite à une administration à la dose recommandée la plus élevée de 300 µg/kg p.c.

III-1-2: 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. Étant donné que des résidus de doramectine sont retrouvés dans le lait quand les vaches tarées sont traitées avant le vêlage, il est interdit d'utiliser la doramectine chez les femelles laitières, en lactation ou en période de tarissement, productrices de lait de consommation, ni chez les femelles gravides futures productrices de lait de consommation, dans les deux mois précédant la mise bas.

III-1-3: Evaluation des risques pour l'environnement :

Les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché ont fourni une évaluation des risques pour l'environnement (ERE) de Phase II. Le résultat de l'ERE indique que les QR sont supérieurs à 1 dans l'évaluation de niveau A dans deux cas, à savoir pour les invertébrés aquatiques (d'après le scénario d'excrétion directe) et pour la faune du fumier. Cette conclusion s'applique aux médicaments pour application cutanée et aux médicaments injectables. Conformément à la ligne directrice VICH 38 Phase II, une évaluation de niveau B est requise. Dans le premier cas, le risque pour les invertébrés aquatiques n'a pas pu être exclu en procédant à plusieurs affinements des PEC pour le scénario de l'excrétion directe. Une étude de la reproduction de *Daphnia magna* pour la réalisation d'une évaluation de niveau B n'a pas été présentée dans l'ERE.

Concernant l'impact sur l'environnement de l'utilisation de la solution injectable chez les ovins, le CVMP a considéré que, conformément à la note explicative du CVMP, seuls les bovins sont concernés par le scénario de «l'excrétion directe dans les eaux de surface». Par conséquent, ce scénario n'a pas été examiné pour les ovins. Pour le scénario du ruissellement, la PEC la plus élevée pour les bovins (0,84 µg/kg) étant supérieure à la PEC la plus élevée pour les ovins (0,48 µg/kg), la conclusion tirée pour les bovins peut être extrapolée aux ovins. Il a été considéré qu'il n'y avait pas de risque pour les organismes aquatiques que la doramectine pénètre dans les étendues d'eau de surface par ruissellement à partir d'une utilisation chez les ovins.

Pour la faune du fumier, les résultats de l'évaluation de niveau A ont montré un QR très élevé, indiquant un risque aigu inacceptable. Cette conclusion s'applique aux médicaments pour application cutanée et aux médicaments injectables. Les données supplémentaires fournies n'ont pas permis d'exclure un risque à moyen ou à long terme pour les insectes du fumier. Comme il n'existe actuellement aucune note explicative harmonisée sur la manière de mener des études d'évaluation de niveau B pour les insectes du fumier, des mesures d'atténuation des risques visant à réduire l'exposition sont envisagées pour pallier le risque identifié.

En termes de bioaccumulation, la valeur du log P octanol/eau n'est pas jugée robuste, étant donné la méthode employée (agitation en flacon), mais indique néanmoins que la doramectine est potentiellement bioaccumulable. L'ensemble actuel de données ne permet

pas d'évaluer la bioaccumulation et par conséquent, la bioaccumulation de la doramectine ne peut être exclue.

Pour pallier les risques identifiés pour les organismes aquatiques et la faune du fumier, ainsi que toute incertitude qui subsiste concernant la bioaccumulation, les mesures d'atténuation des risques ci-dessous sont recommandées pour les médicaments vétérinaires pour application cutanée contenant de la doramectine.

Le texte suivant doit être inclu dans la rubrique 4.5 du RCP (précautions particulières d'emploi):

La doramectine est très toxique pour les bousiers et les organismes aquatiques et peut s'accumuler dans les sédiments.

Le risque pour les écosystèmes aquatiques et les bousiers peut être réduit en évitant d'utiliser la doramectine de façon fréquente et répétée (ainsi que tous les autres produits appartenant à la même classe d'anthelminthique) chez les bovins.

Le risque pour les écosystèmes aquatiques sera réduit en gardant les bovins traités éloignés des étendues d'eau pendant deux à cinq semaines après le traitement.

Le texte suivant doit être inclu dans la rubrique 5.3 du RCP (propriétés environnementales):

Comme toutes les autres lactones macrocycliques, la doramectine peut affecter des espèces non cibles. Après traitement, l'excrétion d'une quantité de doramectine potentiellement toxique peut durer pendant plusieurs semaines. Les fèces, contenant de la doramectine, excrétées sur les pâtures par les animaux traités, peuvent réduire la quantité de bousiers et ainsi avoir des conséquences sur la dégradation du fumier.

La doramectine est très toxique pour les organismes aquatiques et peut s'accumuler dans les sédiments.

Pour pallier les risques identifiés pour les organismes aquatiques et la faune du fumier, ainsi que toute incertitude qui subsiste concernant la bioaccumulation, les mesures d'atténuation des risques ci-dessous sont recommandées pour les médicaments vétérinaires injectables contenant de la doramectine.

Le texte suivant doit être inclus dans la rubrique 4.5 du RCP (précautions particulières d'emploi):

La doramectine est très toxique pour les bousiers et les organismes aquatiques et peut s'accumuler dans les sédiments.

Le risque pour les écosystèmes aquatiques et les bousiers peut être réduit en évitant d'utiliser la doramectine de façon fréquente et répétée (ainsi que tous les autres produits appartenant à la même classe d'anthelminthique) chez les bovins et les ovins.

Le risque pour les écosystèmes aquatiques sera réduit en gardant les bovins traités éloignés des étendues d'eau pendant deux à cinq semaines après le traitement.

Le texte suivant doit être inclu dans la rubrique 5.3 du RCP (propriétés environnementales):

Comme toutes les autres lactones macrocycliques, la doramectine peut affecter des espèces non cibles. Après traitement, l'excrétion d'une quantité de doramectine potentiellement toxique peut durer pendant plusieurs semaines. Les fèces, contenant de la doramectine, excrétées sur les pâtures par les animaux traités, peuvent réduire la quantité de bousiers et ainsi avoir des conséquences sur la dégradation du fumier.

La doramectine est très toxique pour les organismes aquatiques et peut s'accumuler dans les sédiments.

III-1-4: Evaluation : bénéfique/risque

- **Sécurité des consommateurs**

Compte tenu des données de déplétion des résidus soumises par les demandeurs/titulaires de l'autorisation de mise sur le marché pour les médicaments vétérinaires injectables contenant de la doramectine, des temps d'attente de 70 jours pour la viande et les abats de bovin, de 70 jours pour la viande et les abats d'ovin, de 77 jours pour la viande et les abats de porc et de 70 jours pour la viande et les abats de cervidé ont été considérés comme sûrs. Par ailleurs, l'évaluation conclut que l'utilisation des médicaments vétérinaires injectables et pour application cutanée contenant de la doramectine durant la période de non-lactation pourrait conduire à des taux de résidus dans le lait entraînant une exposition des consommateurs supérieure à la dose journalière acceptable. Le comité a par conséquent calculé un laps de temps minimum de 2 mois pour les bovins et les cervidés et de 70 jours pour les ovins, qui doit s'écouler entre l'administration de ces médicaments contenant de la doramectine et le vêlage ou l'agnelage.

- **Sécurité pour l'environnement**

Outre le fait que les données disponibles ne permettent pas d'exclure une bioaccumulation de la doramectine, il a été identifié un risque pour les organismes aquatiques sur la base de données de toxicité disponibles (toxicité aiguë pour *Daphnia magna*), ainsi qu'un risque pour la faune du fumier exposée à du fumier contenant des résidus, lorsque les médicaments sont utilisés en respectant la posologie recommandée. Par conséquent, il a été considéré nécessaire d'inclure des mesures d'atténuation des risques dans les informations sur le produit, comme spécifié ci-dessus.

Conclusions relatives au rapport bénéfice/risque

Le rapport bénéfice/risque pour les médicaments concernés est considéré comme étant positif, sous réserve (i) de fixer les temps d'attente des médicaments injectables pour la viande et les abats à 70 jours pour les bovins, 70 jours pour les ovins, 77 jours pour les porcs et 70 jours pour les cervidés, (ii) de fixer, en ce qui concerne le lait et pour les médicaments injectables et pour application cutanée, des délais minimum devant s'écouler entre le traitement et le vêlage/l'agnelage: 2 mois pour les bovins et les cervidés et 70 jours pour les ovins et (iii) pour les médicaments injectables et pour application cutanée, d'ajouter des mesures d'atténuation des risques aux informations sur le produit en ce qui concerne les risques pour les organismes aquatiques et la faune du fumier.



Chapitre IV

Partie expérimentale

IV-1: Matériel et méthode

IV-1-1: La région d'étude

L'expérimentation se déroule dans 02 fermes privées distinctes qui se nomment : **Boudjellal Abdelghani** et **Boudjellal Droni** . les 02 se situent dans la Wilaya de Mascara (Daira : Bouhanifia, village : Djebailia).La distance entre ces 02 fermes est de 03km.

Le climat est semi aride, avec des températures mensuelles moyennes dont le minimum est - 2° C et le maximum de 38° C.

IV-1-2: Les animaux

Il s'agit de 02 troupeaux de 350 têtes de races locales (Rembi et Alhamra) et âgés de 01 à 08 ans. Ces animaux sont élevés en système extensif, sur pâturage de prairie mais le traitement a touché exactement 20 têtes (ferme de monsieur **Boujlal Abdelghani**) et d'autre 20 têtes de même ferme comme un témoins. 20 têtes aussi d'une autre ferme mais sans traitement et 20 têtes témoins dans même 2ème ferme. Aucune complémentation alimentaire n'est pratiquée.

L'examen clinique nous a permis de constater que ces animaux montraient

Les signes de **galesarcoptique** <<prurit intense et lésion de grattage >>.

IV-1-3: Les acaricides

La doramectine est un complexe, obtenu par formation d'un actinomycose et streptomyces avermitilis (BURG ET COLL, 1979).

La Doramectine: ces composants possèdent des propriétés antiparasitaires très large permettant ses utilisations chez de nombreuses espèces animales pour l'élimination simultanée des ectoparasites, des larves d'hypoderma spp, et des nématodes digestifs et respiratoires (DORICHIES ET COLL, 1982).

IV-1-4: Protocole d'étude

Les animaux sont traités avec la doramectine à la dose de 0,2 ml/5-7kg.

Administré par voie intra-musculaire, dans la région de muscle fessier.

Suivi des animaux : animaux dans la 1ère ferme.

A partir du j0 (jour du traitement) et toutes les semaines (j0 jusqu'à 21j), tous les animaux sont soumis à un examen clinique pour apprécier l'intensité du prurit et la gravité des lésions.

IV-2: Observation après le traitement

Le prurit a disparue chez 60% des animaux dès les 7 jours, qui suit le traitement (tableau n) Ce même jour, les lésions sont encore notables mais, chez un grand nombre d'animaux, l'épanchement sanguin n'est pas observé (tableau n) Les résultats obtenus lors de la deuxième visite (14j) étaient spectaculaire; absence totale de prurit et des épanchements sanguins.

A la fin de la troisième semaine on a observé un retour progressif de la peau à un aspect normal et un début du repoussement des poils.

Tableau N° 8 : observation cliniques traitement (0 et 7, 14,21)jours.

	Prurit		Lésions		Repousse des poils
	Fréquence	Intensité	Epanchements sanguins	Importance des plaies	
J0	+++	+++	+++	+++	-
J7	+	+	+	++	-
J14	-	-	-	++	Début
J21	-	-	-	+	Guérison

Discussion:

La doramectine administrée par la voie intra-musculaire à la dose unique de 0,2mg/kg entraine la guérison clinique des brebis atteintes d'une forme grave des gales. Cette guérison, appréciable dès la fin de la deuxième semaine, est complète vers la fin de la troisième semaine. L'absence de la vitalité des acariens observée chez les animaux traités témoigne d'une action acaricide puissante du produit.

Celle-ci semble importante surtout entre le 13 et le 15 jours qui suivent le traitement. La persistance, de plus ou moins grand nombre des acariens chez les animaux qui paraissent cliniquement guéris pourrait être due, en grand partie, à la biologie de ces parasites et surtout la gravité des lésions.

L'absence d'acarien chez nos animaux 64 jours après le traitement suggère que leurs tissus cutanés renferment encore suffisamment d'acaricide au moment où les larves, les nymphes ou les adultes se forment; c'est-à-dire entre les 13 et 15 jours suivant le traitement.



Conclusion Générale

Conclusion générale :

D'après cette étude, nous avons une idée sur l'efficacité de la doramectine pour le traitement des endoparasites et ectoparasites mais plus particulièrement ses efficacités contre la gale sarcoptique.

La gale sarcoptique est la forme généralisée touchant la tête, le corps, et les membres. Elle constitue une entrave non négligeable pour la promotion de l'élevage ovin en Algérie, les conséquences néfastes de gale se répercute directement sur les différentes productions de l'animal.

La laine est le facteur de reproduction le plus touché et en fin de minimiser les dégâts qui suggèrent ce qui suit.

Procéder à une opération de sensibilisation et de vulgarisation sur les affections parasitaires qui atteignent les moutons notamment les gales en insistant surtout sur l'incidence économique et l'importance de la prophylaxie sanitaire et médicale.

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

Lors du traitement, on montre que la doramectine est efficace pour la gale sarcoptique.

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



Références
Bibliographiques

REFERENCES :

- GMV1– Les maladies parasitaires des Petits ruminants
- http://oatao.univ-toulouse.fr/618/1/andro_618.pdf
- Cinétique plasmatique comparée de la Doramectine et de la ... - Beep
- www.beep.ird.fr/collect/eismv/index/assoc/TD07-34.dir/TD07-34.pdf
- <http://fr.fengchengroup.net/vet-api-and-premix/veterinary-antibiotics/doramectin-doromectin-doramectine-bp-ep-usp.html>
- <https://belopharm.dz/wp-content/uploads/2018/09/DECTOMAX.pdf>
- EMEA/CVMP/1172/04-FR 8 décembre 2004
- Christian dudouet 1997 mmouton et ces maladies
(editeur paris)
- Christian mage 1998 parasites des mouton (édition France agricole)
- Jaunes brugers – picoux , 1994 maladies des moutons (édition France agricole)
- Bouret , p 1989 mouton et ses maladies éditeur paris
- Fontaines 1992 vade mecumveterinaires
- Jeanne brugers – picoux 2004 (maladies des moutons)
- www.liste-hygiene.org/aivermetine.html
- www.infectiologie.com
- www.pharasuisse.org
- www.ollie-online.om/colley/molr1/toxicité-moleule-lyon-2008.pdf
- www.s.uhp-nany.f/docnum/scd-t-2010-0068-camargo.pdf
- [www.alameo.com /book](http://www.alameo.com/book)
- www.bioagrimix.com/produit1phenetin pour onfr.pdf
- www.infectiologie.org.tn/pdf/ journée-pasteur /a.klouz.pdf
- www.aademie-veteinaire-de frane.org/bulletin/ PDF /2009/numero1/33.pdf
- www.ovetlas.com/ressource-files/ivermectine-packae-5l.pdf



Annexe

Les cas avant et après l'administration du traitement :

