

Table des matières

Table des illustrations.....	5
Introduction	7
1. La doramectine : un endectocide de la famille des avermectines.....	9
1. 1. Origine.....	9
1. 2. Structure chimique.....	9
1. 3. Propriétés physico-chimiques.....	10
1. 4. Propriétés pharmacodynamiques	10
1. 4. 1. Spectre d'activité de la doramectine.....	10
1. 4. 2. Mode d'action.....	11
1. 5. Propriétés pharmacocinétiques.....	13
1. 5. 1. Profil pharmacocinétique intrinsèque de la doramectine en solution aqueuse micellaire	13
1. 5. 2. Facteurs influençant le profil pharmacocinétique de la doramectine	15
1. 5. 2. 1. Effet de la formulation.....	15
1. 5. 2. 2. Effet de la voie d'administration	16
1. 5. 3. Profil pharmacocinétique de la doramectine en solution huileuse	17
1. 6. Métabolisme.....	21
1. 6. 1. Absorption	22
1. 6. 2. Distribution.....	22
1. 6. 3. Stockage	23
1. 6. 4. Elimination	23
1. 7. Résidus de doramectine	23
1. 7. 1. Localisation des résidus.....	23
1. 7. 2. Toxicité des résidus	24
1. 8. Toxicité.....	24
1. 9. Impact sur l'environnement.....	25

2. Efficacité et rémanence de la doramectine contre les parasites des bovins	27
2. 1. Efficacité de la doramectine	27
2. 1. 1. Efficacité contre les acariens responsables des gales	27
2. 1. 1. 1. <i>Psoroptes ovis</i>	28
2. 1. 1. 2. <i>Chorioptes bovis</i>	28
2. 1. 1. 3. <i>Sarcoptes scabiei</i>	29
2. 1. 2. Efficacité contre les tiques.....	29
2. 1. 2. 1. <i>Boophilus microplus</i>	30
2. 1. 2. 2. <i>Ixodes ricinus</i>	31
2. 1. 3. Efficacité contre les insectes	32
2. 1. 3. 1. Les poux.....	32
2. 1. 3. 2. <i>Hypoderma larvae</i>	33
2. 1. 3. 3. <i>Dermatobia hominis</i>	35
2. 1. 3. 4. <i>Cochliomyia hominivorax</i>	36
2. 1. 3. 5. <i>Haematobia irritans</i>	36
2. 1. 4. Efficacité contre les nématodes.....	38
2. 1. 4. 1. Voie sous-cutanée.....	38
2. 1. 4. 2. Pour-on	39
2. 2. Rémanence de la doramectine contre les gales et les phtirioses des bovins	40
2. 2. 1. Les gales	41
2. 2. 2. Les phtirioses.....	41
2. 3. Comparaison de l'efficacité et de la rémanence de la doramectine avec les autres antiparasitaires	46
2. 3. 1. Comparaison de l'efficacité et de la rémanence de la doramectine avec les autres lactones macrocycliques.....	46
2. 3. 1. 1. Les gales	46
2. 3. 1. 1. 1. Efficacité	46
2. 3. 1. 1. 1. 1. Gale psoroptique	46
2. 3. 1. 1. 1. 2. Gale chorioptique	46
2. 3. 1. 1. 1. 3. Gale sarcoptique.....	47
2. 3. 1. 1. 2. Rémanence.....	47
2. 3. 1. 2. Les phtirioses	48
2. 3. 1. 2. 1. Efficacité	48
2. 3. 1. 2. 2. Rémanence.....	49
2. 3. 2. Comparaison avec les autres antiparasitaires externes.....	52
2. 3. 2. 1. Les organophosphorés	52
2. 3. 2. 2. Les diamides	53
2. 3. 2. 3. Les pyréthrinoïdes	53
2. 3. 2. 4. Les organochlorés.....	55
2. 3. 2. 5. Les carbamates.....	56

3. Utilisation de la doramectine dans les gales et les phtirioses des bovins	59
3. 1. Les gales	59
3. 1. 1. Rappel général	59
3. 1. 2. Importance	59
3. 1. 3. Epidémiologie	60
3. 1. 3. 1. Epidémiologie descriptive	60
3. 1. 3. 2. Epidémiologie analytique	60
3. 1. 3. 2. 1. Sources de parasites	60
3. 1. 3. 2. 2. Résistance des parasites	60
3. 1. 3. 2. 3. Mode d'infestation	61
3. 1. 3. 2. 4. Causes favorisantes	61
3. 1. 3. 2. 5. Réceptivité	61
3. 1. 4. Gale psoroptique	63
3. 1. 4. 1. Morphologie des parasites	63
3. 1. 4. 2. Mode de vie	64
3. 1. 4. 3. Cycle biologique	64
3. 1. 4. 4. Symptômes	64
3. 1. 4. 5. Diagnostic	64
3. 1. 5. Gale chorioptique	64
3. 1. 5. 1. Morphologie des parasites	64
3. 1. 5. 2. Mode de vie	65
3. 1. 5. 3. Cycle biologique	65
3. 1. 5. 4. Symptômes	65
3. 1. 5. 5. Diagnostic	65
3. 1. 6. Gale sarcoptique	66
3. 1. 6. 1. Morphologie des parasites	66
3. 1. 6. 2. Mode de vie	66
3. 1. 6. 3. Cycle biologique	67
3. 1. 6. 4. Symptômes	67
3. 1. 6. 5. Diagnostic	67
3. 2. Les phtirioses	68
3. 2. 1. Rappel général	68
3. 2. 2. Importance	68
3. 2. 3. Epidémiologie	70
3. 2. 3. 1. Sources de parasites	70
3. 2. 3. 2. Résistance des parasites	70
3. 2. 3. 3. Mode d'infestation	70
3. 2. 3. 4. Causes favorisantes	70
3. 2. 3. 5. Réceptivité	70
3. 2. 4. Pathologie	72
3. 2. 4. 1. Symptômes	72
3. 2. 4. 2. Diagnostic	73
3. 2. 4. 3. Pronostic	73
3. 2. 5. Anoploures ou poux piqueurs	73
3. 2. 5. 1. Morphologie	73
3. 2. 5. 2. Biologie	75

3. 2. 6. Mallophages ou poux broyeur	75
3. 2. 6. 1. Morphologie	75
3. 2. 6. 2. Biologie	76
3. 3. Utilisation de la doramectine dans les gales et les phtirioses des bovins	76
3. 3. 1. Les gales	77
3. 3. 2. Les phtirioses	82
3. 4. Les résistances	83
3. 4. 1. Déterminisme des résistances aux lactones macrocycliques	83
3. 4. 2. Le problème des résistances aux insecticides et aux acaricides	85
3. 4. 3. Détection des résistances vraies ou physiologiques	85
3. 4. 4. Règles à suivre en présence d'un cas de résistance	86
3. 4. 5. Prévention des résistances	86
 Conclusion	 87
 Bibliographie	 88

Table des illustrations

FIGURES

Figure n°1 : Classification et origine des lactones macrocycliques	8
Figure n°2 : Formule chimique développée générique des avermectines	9
Figure n°3 : Formule chimique développée de la doramectine	10
Figure n°4 : Evolution des concentrations plasmatiques d'un xénobiotique en fonction du temps après administration autre que par voie intra-veineuse	13
Figure n°5 : Concentrations plasmatiques (ng/ml) en fonction du temps (jours) de doramectine et de dihydroavermectine B1a (DHAVM) en solution aqueuse micellaire après injection intraveineuse à la posologie de 200 µg/kg chez des bovins	14
Figure n°6 : Concentrations plasmatiques (moyennes en ng/ml $\pm \sigma$) en fonction du temps (jours) de doramectine et d'ivermectine obtenues après une injection sous-cutanée à la dose de 200 µg/kg chez des bovins	17
Figure n°7 : Concentrations plasmatiques (ng/ml) en fonction du temps (jours) de doramectine et d'ivermectine après une application pour-on à la dose de 500 µg/kg chez des bovins	17
Figure n°8 : Aire sous la courbe (AUC)	19
Figure n°9 : Signification de la biodisponibilité	20
Figure n°10 : Schéma général du devenir des xénobiotiques dans l'organisme	21
Figure n°11 : Comparaison des aires sous la courbe (AUC) de la doramectine dans le plasma et dans différents tissus cibles après une injection sous-cutanée de doramectine à 200 µg/kg chez les bovins	22
Figure n°12 : Cycle monophasique de <i>Boophilus microplus</i>	30
Figure n°13 : Cycle triphasique de <i>Ixodes ricinus</i>	31
Figure n°14 : <i>Psoroptes ovis</i> , face ventrale	63
Figure n°15 : <i>Chorioptes bovis</i> , face ventrale	65
Figure n°16 : <i>Sarcoptes scabiei</i>	66
Figure n°17 : Evolution annuelle de la population de poux piqueurs chez les bovins	71
Figure n°18 : Evolution annuelle de la population de poux broyeurs chez les bovins	71
Figure n°19 : Sous-unités α et sous-unités β du récepteur d'un canal à ions chlorures glutamate dépendant	83
Figure n°20 : Représentation supposée de la disposition des cinq sous-unités dont les sous-unités α et les sous-unités β formant le récepteur au glutamate	84

TABLEAUX

Tableau n°1 : Spectre d'activité de la doramectine chez les bovins	12
Tableau n°2 : Paramètres pharmacocinétiques de la dihydroavermectine B1a (DHAVM) et de la doramectine chez des bovins (moyenne \pm σ).....	14
Tableau n°3 : Paramètres pharmacocinétiques (moyenne \pm σ) de la doramectine administrée par voie sous-cutanée et intramusculaire à des bovins	16
Tableau n°4 : Paramètres pharmacocinétiques des formulations injectables par voie sous-cutanée (200 μ g/kg) et pour-on (500 μ g/kg) de doramectine et d'ivermectine chez des bovins	18
Tableau n°5 : Limites maximales en résidus (LMR en μ g/kg) de la doramectine chez les bovins	24
Tableau n°6 : Marges de sécurité de la doramectine pour-on chez les organismes terrestres ou aquatiques	26
Tableau n°7 : Principaux parasites de l'ordre des <i>Strongylida</i> rencontrés chez les bovins en France	37
Tableau n°8 : Durées de rémanence (jours) de la doramectine injectable et pour-on contre <i>Cooperia oncophora</i> , <i>Ostertagia ostertagi</i> et <i>Dictyocaulus viviparus</i> selon l'AMM en vigueur en France	40
Tableau n°9 : Efficacité (%) et durée d'activité (jours) de la doramectine contre les poux des bovins	44
Tableau n°10 : Durées de rémanence (jours) de la doramectine pour-on contre les poux selon l'AMM en vigueur en France	45
Tableau n°11 : Efficacité des lactones macrocycliques contre les poux broyeur et piqueurs des bovins	51
Tableau n°12 : Modalités d'emploi des acaricides et des insecticides contre les gales et les phtirioses des bovins	57
Tableau n°13 : Localisations des gales chez les bovins	67
Tableau n°14 : Localisation des poux chez les bovins	72
Tableau n°15 : Clés de travail dans une exploitation bovine atteinte par la gale.....	81

ILLUSTRATIONS

Illustration n°1 : <i>Linognathus vituli</i>	73
Illustration n°2 : <i>Haematopinus eurysternus</i>	74
Illustration n°3 : <i>Solenopotes capillatus</i>	74
Illustration n°4 : <i>Bovicola bovis</i>	75

INTRODUCTION

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

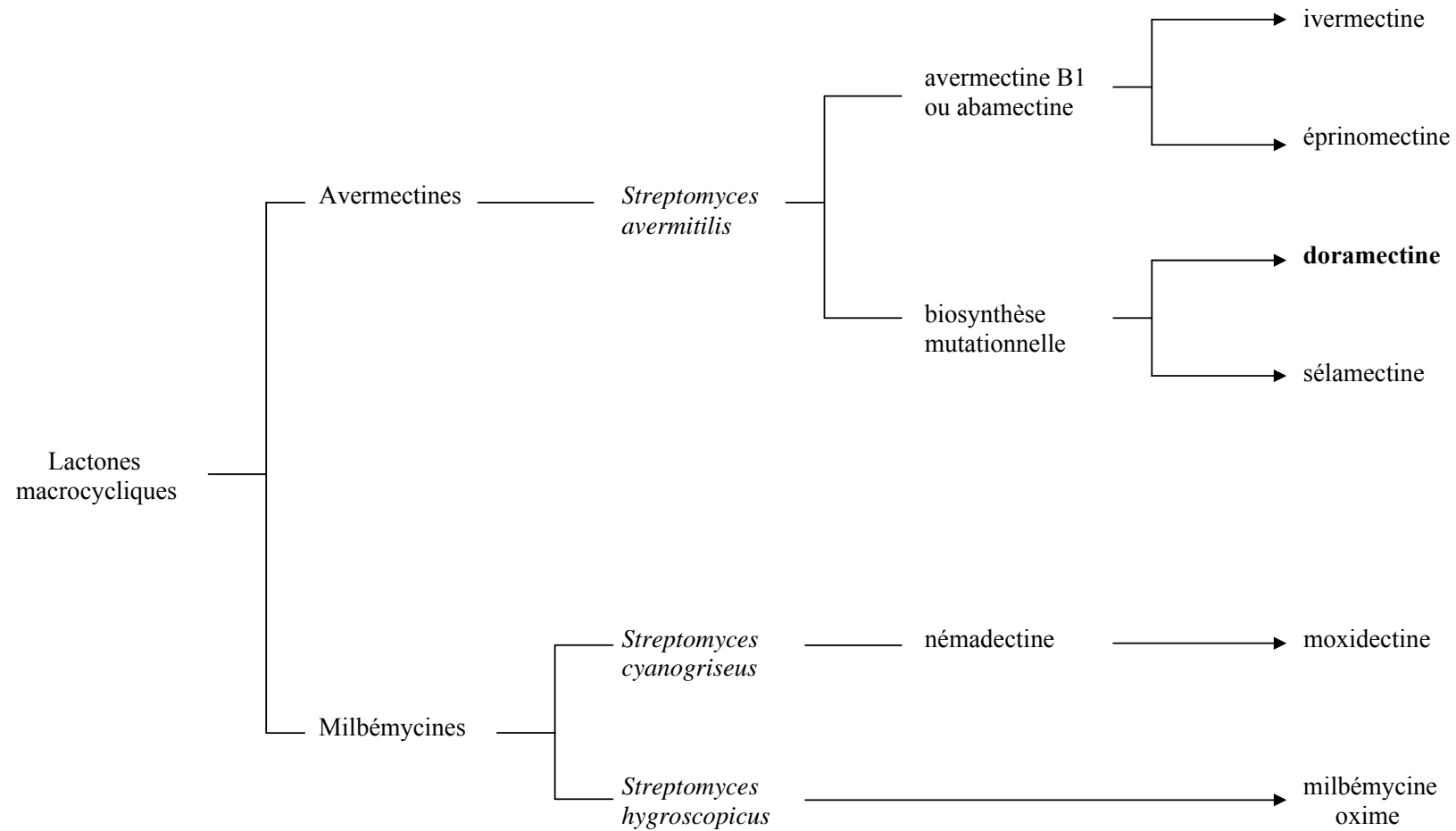
Au pâturage ou en stabulation, les bovins peuvent être infestés par les acariens responsables des gales ou par les poux, parasites externes obligatoires. Les conditions d'élevage font que parfois ces parasites n'entraînent aucune répercussion pathologique, ni zootechnique. C'est le cas lorsque les animaux sont faiblement contaminés. Il s'agit alors d'un parasitisme insidieux car c'est généralement lors de la rentrée à l'étable que les symptômes apparaissent et s'étendent à l'ensemble du troupeau. Lors de parasitisme massif, au contraire, les agents des gales et les poux provoquent, entre autres, des retards de croissance, des amaigrissements, des surinfections bactériennes, des anémies, du prurit et la dépréciation des peaux. Seule la prévention parasitaire permet d'assurer le statut indemne du troupeau.

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 bovins.

Dans un contexte où l'élevage moderne est de plus en plus confronté aux problèmes de sécurité alimentaire (résidus), de développement de résistances aux anthelminthiques, de diminution drastique des marges bénéficiaires et du développement de l'agriculture biologique, le recours aux antiparasitaires doit se faire de façon réfléchie. Il est donc nécessaire d'envisager les traitements de façon globale en choisissant le moment optimal pour l'administration, la durée, la fréquence et les animaux cibles du traitement. Cette étude propose donc de définir une utilisation raisonnée de la doramectine contre les agents des gales et les poux chez les bovins.

La première partie s'intéresse à la pharmacie chimique et aux propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques de la doramectine. La deuxième partie présente l'évaluation de l'efficacité et de la durée d'action de la doramectine contre les agents des gales et les poux. Enfin, après avoir rappelé la biologie et l'épidémiologie des agents des gales et des poux, nous proposons des plans d'utilisation de la doramectine chez les bovins, pour lutter contre les gales et les phtirioses des bovins.

Figure n°1 : Classification et origine des lactones macrocycliques
 (Shoop et Soll, 2002; Conder et Baker, 2002; Jung *et al.*, 2002; Rock *et al.*, 2002)



1. La doramectine : un endectocide de la famille des avermectines

1. 1. Origine (Goudie *et al.*, 1993)

Les avermectines sont des lactones macrocycliques naturellement produites par fermentation de *Streptomyces avermitilis*, un actinomycète vivant dans le sol.

Jusqu'à une époque récente (1993), il n'y avait aucune nouvelle avermectine autre que celles chimiquement dérivées des produits de fermentation initiaux. Cependant, un programme d'amélioration de cultures a permis la production de nouvelles avermectines par biosynthèse mutationnelle. Tous ces composés ont été confrontés *in vitro* à une grande variété de parasites et les meilleurs ont été testés *in vivo* sur des animaux de laboratoires. Parmi ces avermectines, les plus prometteuses ont été étudiées par la suite chez les bovins. Sur la base de sa pharmacodynamie et de sa pharmacocinétique, la doramectine a été choisie pour des essais plus poussés.

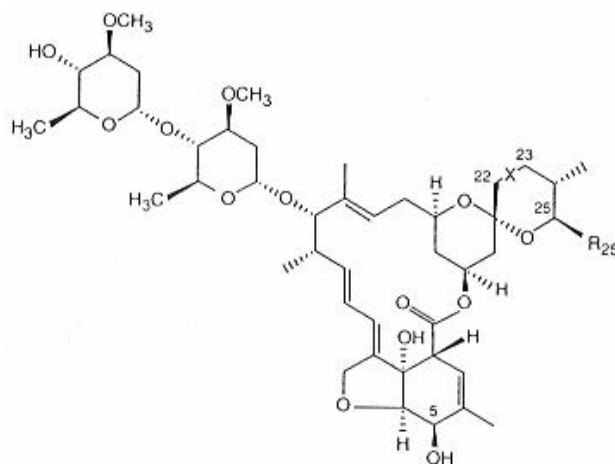
1. 2. Structure chimique (Shoop *et al.*, 1995)

Les avermectines appartiennent à la classe des lactones macrocycliques qui comporte 16 membres. Les avermectines sont produites par fermentation de *Streptomyces avermitilis* sous la forme d'un mélange de huit composés :

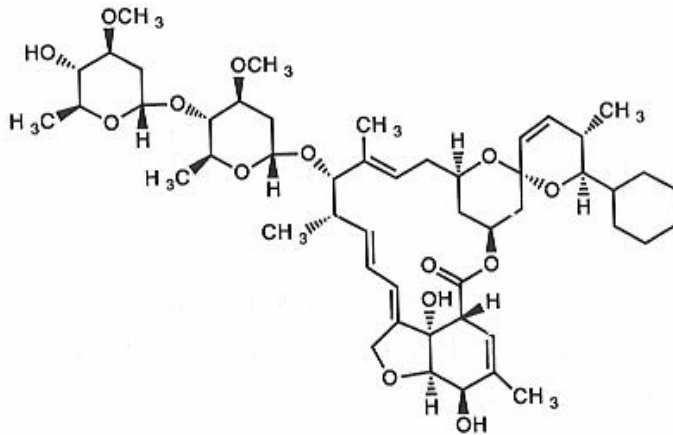
A1a, A1b, A2a, A2b, B1a, B1b, B2a et B2b.

- A : groupe méthoxy en C₅ (-OCH₃)
- B : groupe hydroxy en C₅ (-OH)
- 1 : double liaison entre C₂₂ et C₂₃
- 2 : liaison simple entre C₂₂ et C₂₃ avec un groupe (-OH) en C₂₃
- a : une chaîne secondaire butyle en C₂₅
- b : une chaîne isopropyle en C₂₅

Figure n°2 : Formule chimique développée générique des avermectines (Shoop *et al.*, 1995)



La doramectine est une poudre blanche à brunâtre, dont la formule moléculaire est $C_{50}H_{74}O_{14}$ pour un poids moléculaire de 899,14.



médicament sur les zones de peau souillées par de la boue ou du fumier, comme pour les autres produits pour-on.

Skogerboe *et al.* (1999) ont étudié l'influence de la pluie sur l'efficacité de la doramectine pour-on dosée à 500 µg/kg. Ils ont démontré qu'elle conservait une haute efficacité contre les nématodes en cas de pluie avant traitement (20 minutes avant) ou après traitement (20 minutes ou 40 minutes après). Dans 4 études d'efficacité sur le terrain, les animaux ont été exposés à de la pluie dans les 48 heures après administration de la doramectine pour-on et l'efficacité observée était équivalente à l'efficacité observée par temps sec.

La doramectine pour-on peut donc être utilisée en cas de pluie précédant ou suivant l'administration. L'effet de conditions climatiques différentes n'est pas connu.

Chez les bovins, le spectre d'activité de la doramectine comprend des parasites internes, comme de nombreux nématodes et les larves responsables d'hypodermoses, et des parasites externes, comme les acariens des gales, les poux et *Haematobia irritans* (mouche des cornes) (cf. tableau n°1). En revanche, il n'y a pas d'activité sur les plathelminthes (cestodes et trématodes). En raison de son très large spectre d'activité sur des parasites externes et internes (cf. tableau n°1), la doramectine est souvent qualifiée d'endectocide.

1. 4. 2. Mode d'action (Martin *et al.*, 2002)

La doramectine interagit de façon stéréospécifique avec des canaux à ions chlorures contrôlés par le glutamate (GluCl), un neurotransmetteur spécifique des Invertébrés. Il se produit une augmentation du flux entrant d'ions chlorures dans les cellules nerveuses chez les nématodes et dans les cellules nerveuses et musculaires chez les arthropodes. Il en résulte une hyperpolarisation des membranes qui inhibe l'activité électrique des cellules nerveuses et musculaires. La réduction de l'activité motrice précède la paralysie non spastique conduisant éventuellement à la mort du parasite par interférence avec la transmission des signaux nerveux.

Turner et Schaeffer (1989) ont montré que les canaux à ions chlorures, présents sur les membranes de cellules nerveuses et musculaires, sont plus accessibles chez les nématodes et les arthropodes que chez les Vertébrés. La toxicité sélective de la doramectine pour les Invertébrés peut s'expliquer par l'action des canaux à ions chlorures contrôlés par le glutamate (GluCl), absents chez les Vertébrés.

Chez les Mammifères, la doramectine ne peut interagir qu'avec les récepteurs GABA (acide γ-aminobutyrique) situés dans le système nerveux central. Or, seule une concentration négligeable de doramectine atteint le système nerveux central puisqu'elle ne peut traverser la barrière hémato-méningée.

Tableau n°1 : Spectre d'activité (efficacité > 90 %) de la doramectine chez les bovins (Anziani *et al.*, 1999; Gonzales *et al.*, 1993; Hendrickx *et al.*, 1993; Jones *et al.*, 1993; Kennedy *et al.*, 1993; Logan *et al.*, 1993; Moya-Borja *et al.*, 1993; Muniz *et al.*, 1995)

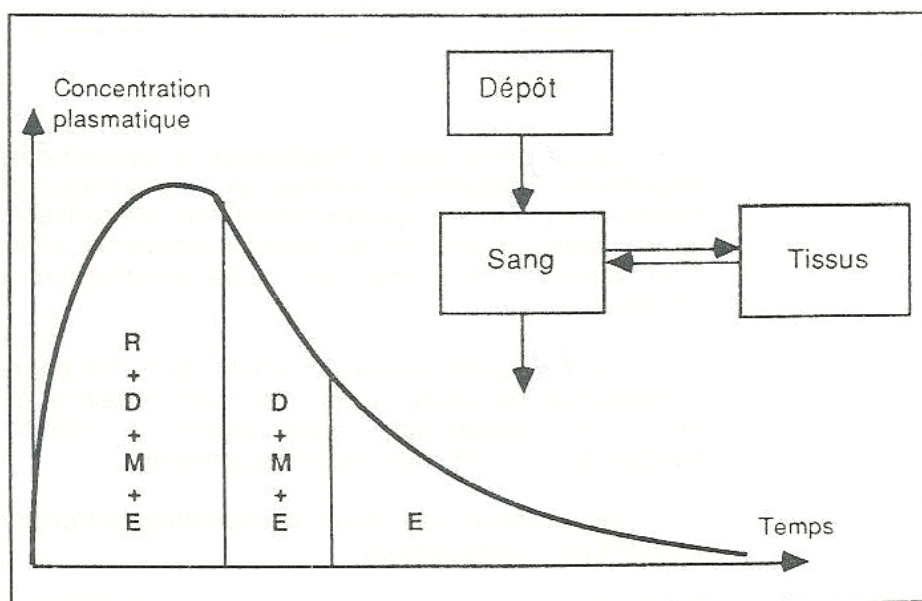
Parasites \ Dectomax®	Injectable	Pour-on
Nématodes gastro-intestinaux (adultes et larves L4)	<i>Ostertagia</i> spp. <i>Trichostrongilus</i> spp. <i>Cooperia</i> spp. <i>Oesophagostomum radiatum</i> <i>Bunostomum phlebotomum</i> <i>Haemonchus placei</i> <i>Nematodirus</i> sp. <i>Trichuris</i> spp. <i>Strongyloïdes papillosus</i>	<i>Ostertagia</i> spp. <i>Trichostrongilus</i> spp. <i>Cooperia</i> spp. <i>Oesophagostomum radiatum</i> <i>Bunostomum phlebotomum</i> <i>Haemonchus</i> spp. <i>Nematodirus</i> sp. <i>Trichuris</i> spp. <i>Strongyloïdes papillosus</i>
Nématodes pulmonaires (adultes et larves L4)	<i>Dictyocaulus viviparus</i>	<i>Dictyocaulus viviparus</i>
Nématodes des yeux (adultes)	<i>Thelazia</i> spp.	<i>Thelazia</i> spp.
Agents de myiase	<i>Hypoderma bovis</i> <i>Hypoderma lineatum</i> <i>Cochliomyia hominivorax</i> <i>Dermatobia hominis</i>	<i>Hypoderma bovis</i> <i>Hypoderma lineatum</i>
Poux broyeur		<i>Bovicola bovis</i>
Poux piqueurs	<i>Linognathus vituli</i> <i>Haematopinus eurytenuis</i> <i>Solenopotes capillatus</i>	<i>Linognathus vituli</i> <i>Haematopinus eurytenuis</i> <i>Solenopotes capillatus</i>
Acariens responsables de la gale	<i>Psoroptes ovis</i> <i>Sarcoptes scabiei</i>	<i>Psoroptes ovis</i> <i>Chorioptes bovis</i> <i>Sarcoptes scabiei</i>
Mouches des cornes		<i>Haematobia irritans</i>
Tiques	<i>Boophilus microplus</i>	

1. 5. Propriétés pharmacocinétiques

L'activité de la doramectine dépend, d'une part, de son action intrinsèque sur le parasite cible, et d'autre part, du couple de variables « concentration ; temps » sur le site d'action.

Figure n°4 : Evolution des concentrations plasmatiques d'un xénobiotique en fonction du temps après administration autre que par voie intra-veineuse (Puyt *et al.*, 1991)

(R : résorption, D : distribution, M : métabolisme, E : élimination)



1. 5. 1. Profil pharmacocinétique intrinsèque de la doramectine en solution aqueuse micellaire

Goudie (1994) décrit un essai clinique dans lequel huit génisses croisées Hereford, pesant entre 150 et 200 kg, sont réparties en deux groupes afin de comparer les profils pharmacocinétiques de la doramectine et de la DHAVM (dihydroavermectine B1a, principal constituant de l'ivermectine) administrées par injection dans la veine jugulaire à la dose de 200 µg/kg en solution aqueuse micellaire (*cf.* figure n°5).

Les échantillons sanguins sont prélevés à la veine jugulaire, avant l'injection du principe actif, à 8 et 24 heures après l'injection du principe actif puis quotidiennement pendant 10 jours.

Les profils pharmacocinétiques plasmatiques de la doramectine et de la DHAVM obtenus chez les génisses après injection intraveineuse montre que les concentrations plasmatiques de doramectine sont approximativement le double de celles de la DHAVM sur la totalité de la période d'observation de 10 jours (*cf.* figure n°5).

Figure n°5 : Concentrations plasmatiques (ng/ml) en fonction du temps (jours) de doramectine et de dihydroavermectine B1a (DHAVM) en solution aqueuse micellaire après injection intraveineuse à la posologie de 200 µg/kg chez des bovins (Goudie, 1994)

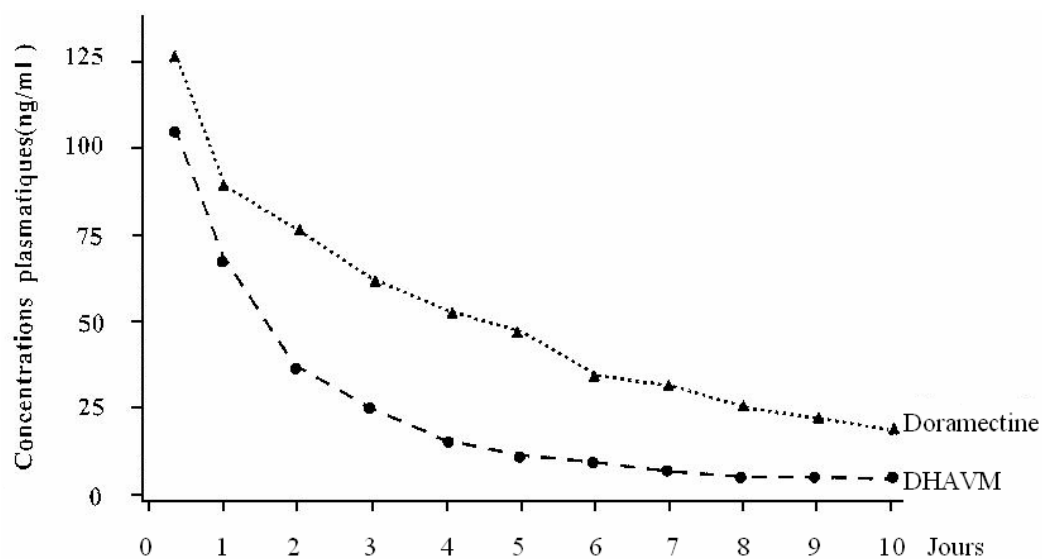


Tableau n°2 : Paramètres pharmacocinétiques de la dihydroavermectine B1a (DHAVM) et de la doramectine chez des bovins (moyennes ± σ) (Goudie *et al.*, 1993)
 σ : écart-type

Traitement	Clairance (ml.min ⁻¹ .kg ⁻¹)	Volume de distribution (l.kg ⁻¹)	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 demi-vie plasmatique de la doramectine est presque le double de celle de la DHAVM (Tableau n°2). La demi-vie plasmatique est le temps nécessaire pour que la concentration en xénobiotique décroisse d'une valeur quelconque à la moitié de cette valeur après atteinte de l'équilibre de pseudo distribution.

La doramectine présente une clairance et un volume de distribution inférieurs à ceux de la DHAVM.

La clairance plasmatique correspond au volume virtuel de plasma totalement épuré par unité de temps. Ce paramètre pharmacocinétique est fondamental puisqu'il mesure la capacité d'un

organisme à éliminer un médicament. La vitesse d'élimination est proportionnelle à la clairance.

Le volume de distribution représente le volume virtuel nécessaire pour contenir la quantité de xénobiotique présente dans l'organisme si ce xénobiotique se répartissait de façon homogène à une concentration égale à la concentration plasmatique. Bien que la doramectine se répartisse largement dans l'organisme, son volume de distribution reste inférieur à celui de la DHAVM.

Ces données montrent qu'après une injection intraveineuse, la concentration plasmatique et la rémanence de la doramectine sont supérieures à celles de la DHAVM même si son volume de distribution reste inférieur.

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 pharmacocinétique de la doramectine chez les bovins, ont porté sur une formulation expérimentale aqueuse à base de micelles, de manière à procéder à une évaluation de l'activité biologique intrinsèque de la substance, sans qu'interviennent des effets liés à la formulation. Wicks *et al.* (1993) ont alors cherché à identifier une présentation commerciale qui soit bien tolérée, et en même temps, qui permette à la doramectine d'assurer une efficacité thérapeutique de longue durée à la dose prévue de 200 µg/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 l'huile, dans les surfactants aqueux et dans les solvants miscibles à l'eau. Diverses solutions huileuses ont alors été évaluées, suite à une administration parentérale.

Wicks *et al.* (1993) ont constaté dans l'essai, qu'après administration de doramectine à des bovins, par la voie sous-cutanée à la dose de 200 µg/kg, des taux plasmatiques cliniquement significatifs peuvent être maintenus de façon prolongée par l'utilisation de formulations à base d'excipients huileux, notamment par une formulation combinant l'huile de sésame et l'oléate d'éthyle.

La formulation influence donc le profil pharmacocinétique en modifiant 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 excipient. Ce choix 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 de l'excipient huileux.

L'addition d'oléate d'éthyle à l'huile de sésame réduit la viscosité de la solution et n'affecte pas significativement le profil pharmacocinétique ; l'effet sur la durée d'efficacité est généralement bénéfique lorsque le rapport « huile de sésame/oléate d'éthyle » est, respectivement, de 90/10 en volume.

L'innocuité de la formulation a été vérifiée au cours de l'administration, lors des visites quotidiennes et aux points d'injection par un examen macroscopique post-mortem.

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) 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°3 : Paramètres pharmacocinétiques (moyennes \pm σ) de la doramectine administrée par voie sous-cutanée et intramusculaire à des bovins (Nowakowski *et al.*, 1995)
 σ : écart-type

Voie d'administration Paramètres	Sous-cutanée	Intramusculaire
C_{\max} plasmatique (ng.ml ⁻¹)	27,8 \pm 7,9	33,1 \pm 9,0
Aire sous la courbe (ng.j.ml ⁻¹)	457 \pm 66	475 \pm 82
Demi-vie (j)	7,5	6,5

La concentration plasmatique maximale (C_{\max}) et l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps (AUC) sont légèrement plus élevées suite à une injection intramusculaire qu'après 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 étant plus développée dans le muscle que dans le tissu sous-cutané, l'absorption est plus rapide lors d'une injection intramusculaire. On pourrait s'attendre à une concentration plasmatique plus élevée par 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.

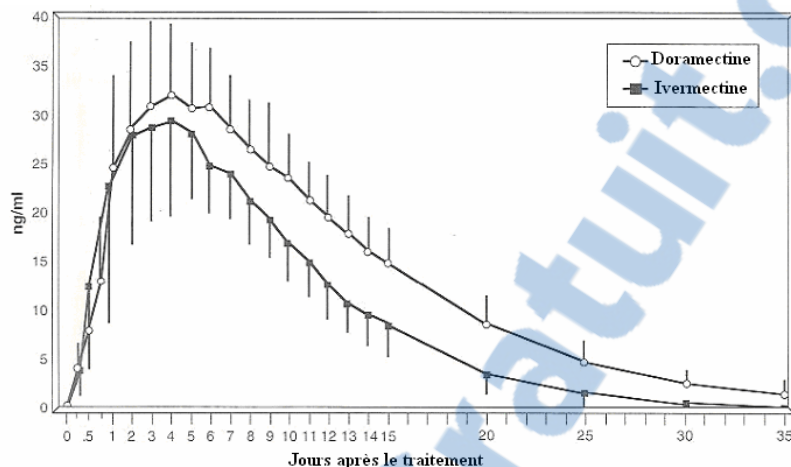
Par conséquent, la voie sous-cutanée et la voie intramusculaire sont bioéquivalentes : la doramectine est absorbée avec une biodisponibilité identique.

La voie sous-cutanée est, chez les bovins, la voie d'administration 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.

1. 5. 3. Profil pharmacocinétique de la doramectine en solution huileuse

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

Figure n°6 : Concentrations plasmatiques (moyennes en ng/ml \pm σ) en fonction du temps (jours) de doramectine et d'ivermectine après une injection sous-cutanée à la dose de 200 µg/kg chez des bovins (Toutain *et al.*, 1997)
Les barres représentent les écart-types (σ) d'un seul côté.



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

Figure n°7 : Concentrations plasmatiques (ng/ml) en fonction du temps (jours) de doramectine et d'ivermectine après une application pour-on à la dose de 500 µg/kg chez des bovins (Gayrard *et al.*, 1999)

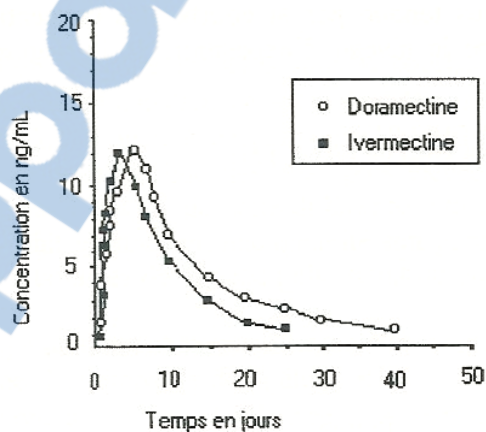


Tableau n°4 : Paramètres pharmacocinétiques (moyennes $\pm \sigma/n$) des formulations injectables par voie sous-cutanée (200 $\mu\text{g/kg}$) et pour-on (500 $\mu\text{g/kg}$) de doramectine et d'ivermectine chez des bovins (Toutain *et al.*, 1997; Gayrard *et al.*, 1999)

σ/n : variabilité de la moyenne

Voie d'administration Paramètres	Sous-cutanée		Pour-on	
	Doramectine	Ivermectine	Doramectine	Ivermectine
$t_{1/2} \lambda_1^* (j) =$ demi-vie initiale	$3,00 \pm 0,33$	$2,02 \pm 0,23$	$1,4 \pm 0,6$	$1,5 \pm 0,4$
$t_{1/2} \lambda_2^* (j) =$ demi-vie terminale	$5,39 \pm 0,36$	$4,32 \pm 0,25$	$9,8 \pm 2,6$	$5,3 \pm 1,8$
$T_{\max} (j) =$ temps nécessaire pour atteindre C_{\max}	$5,31 \pm 0,35$	$3,98 \pm 0,28$	$4,3 \pm 1,6$	$3,4 \pm 0,8$
$C_{\max} (\text{ng/ml}) =$ concentration plasmatique maximale	$32,6 \pm 1,45$	$31,7 \pm 2,45$	$12,2 \pm 4,8$	$12,2 \pm 6,0$
AUC (ng.j/ml) = aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps	511 ± 16	361 ± 17	$180,6 \pm 39,9$	$121,5 \pm 42,7$
MRT (j) = temps moyen de résidence	$11,8 \pm 0,53$	$9,0 \pm 0,48$	$12,8 \pm 1,9$	$8,4 \pm 1,5$

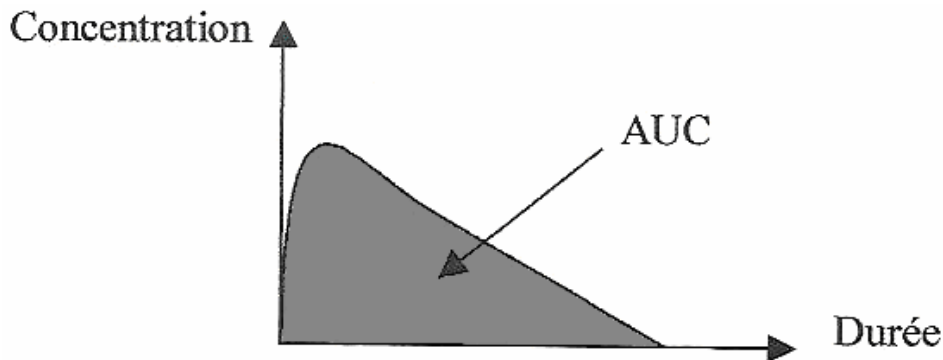
* Les auteurs considèrent que la demi-vie initiale correspond à la demi-vie d'élimination et la demi-vie terminale à la demi-vie d'absorption (phénomène flip-flop). Il existe une controverse sur la véritable définition de ces deux paramètres en fonction du nombre de compartiment.

La concentration plasmatique maximale (C_{\max}) de la doramectine et de l'ivermectine est la même, que la voie d'administration soit sous-cutanée (environ 32 ng/mL) ou pour-on (environ 12 ng/ml). Mais la doramectine l'atteint plus lentement par voie sous-cutanée (5,3 j pour la doramectine, contre 4 j pour l'ivermectine) qu'en application pour-on (4,3 j pour la doramectine, contre 3,4 j pour l'ivermectine).

L'absorption de la doramectine est donc plus lente que celle de l'ivermectine. Mais après avoir atteint la même concentration plasmatique maximale (C_{\max}), les concentrations plasmatiques de doramectine sont plus élevées que celles de l'ivermectine, que l'administration soit sous-cutanée ou pour-on.

L'aire sous la courbe (Area Under Curve, ou AUC) est la surface définie sous la courbe d'évolution des concentrations plasmatiques en fonction du temps. Elle est proportionnelle à la quantité de xénobiotique résorbée par l'organisme.

Figure n°8 : Aire sous la courbe (AUC) (Alvinerie, 2000)



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. Dès lors, le profil des concentrations plasmatiques est une variable explicative beaucoup plus pertinente que la dose pour étudier l'activité d'une molécule.

D'après les essais, le niveau d'exposition mesuré par l'aire sous la courbe :

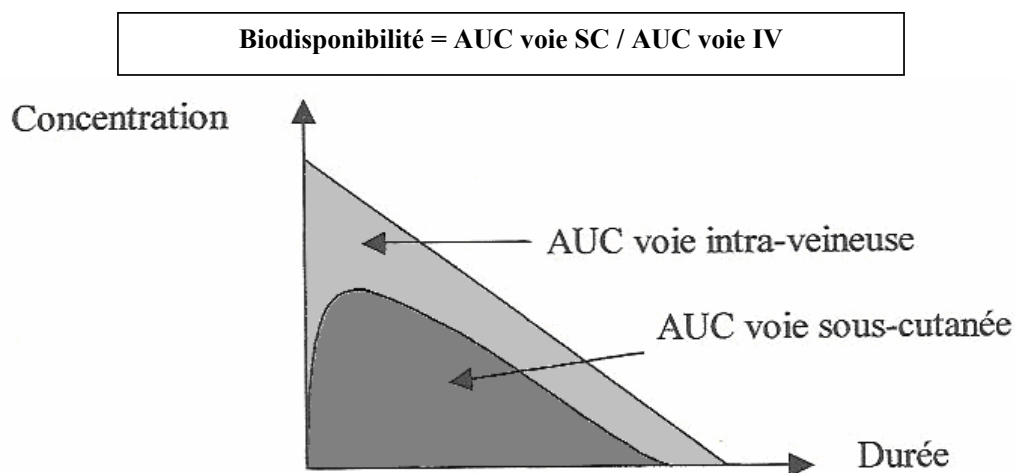
- est supérieur de 40 % pour la doramectine par rapport à l'ivermectine, lorsque les molécules sont administrées par voie sous-cutanée (Toutain *et al.*, 1997).
- est supérieur de 45 % pour la doramectine par rapport à l'ivermectine, lorsque les molécules sont appliquées en pour-on (Gayard *et al.*, 1999).

Trois facteurs permettent d'expliquer ces différences de niveau d'exposition :

- la clairance,
- le volume de distribution,
- la biodisponibilité.

La doramectine présente d'une part, une clairance et un volume de distribution inférieurs à ceux de l'ivermectine et d'autre part, une biodisponibilité supérieure à celle de l'ivermectine. La biodisponibilité est le pourcentage du xénobiotique qui, après résorption, atteint la circulation générale. La voie intraveineuse génère une biodisponibilité de 100 %. La biodisponibilité relative mesure les quantités relatives du xénobiotique, lorsque celui-ci est administré au même sujet, par des voies d'administration différentes ou sous plusieurs formes pharmaceutiques, dans un essai comparatif.

Figure n°9 : Signification de la biodisponibilité (Alvinerie, 2000)



L'aire sous la courbe de la doramectine administrée par voie sous-cutanée (511 ± 16) est environ 3 fois supérieure à celle de la doramectine appliquée en pour-on ($180,6 \pm 39,9$). La biodisponibilité relative de la doramectine injectable en sous-cutanée est donc plus élevée que celle de la doramectine Pour-on. L'hypothèse retenue par Gayrard *et al.* (1999) stipule qu'hormis un phénomène marginal de dégradation locale de la molécule sur la peau lors de l'application pour-on, la doramectine serait retenue dans certaines couches cutanées. Elle pourrait ainsi être relarguée plus lentement et sur une plus longue période que la doramectine administrée par voie sous-cutanée.

Le temps de demi absorption est le temps au terme duquel la moitié de la quantité administrée est absorbée. Le temps de demi élimination est le temps au bout duquel la moitié de la quantité absorbée est éliminée.

L'absorption est le facteur limitant dans la cinétique de la doramectine injectable par voie sous-cutanée et de la doramectine pour-on.

Les demi-vies d'absorption et d'élimination de la doramectine injectable par voie sous-cutanée sont significativement plus élevées que celles de l'ivermectine injectable par voie sous-cutanée. En Pour-on, la demi-vie d'absorption de la doramectine est significativement plus élevée que celle de l'ivermectine, alors que les demi-vies d'élimination ne sont pas significativement différentes.

Cela se traduit par une plus longue persistance de la doramectine dans le plasma par rapport à l'ivermectine après application pour-on ou injectable.

Le temps moyen de résidence (TMR) (Mean Residence Time, MRT) est une approche statistique par la méthode des probabilités de la persistance d'un xénobiotique dans l'organisme. Il correspond au temps moyen probable pendant lequel chacune des molécules de xénobiotiques est susceptible de persister dans l'organisme.

Les temps moyens de résidence de la doramectine sont plus élevés que ceux de l'ivermectine. La doramectine persiste donc 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. Deux hypothèses expliquent ces différences : d'une part, la présence d'un substituant cyclohexyl lipophile en C₂₅ sur la structure chimique de la doramectine et d'autre part, la formulation huileuse de la doramectine.

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

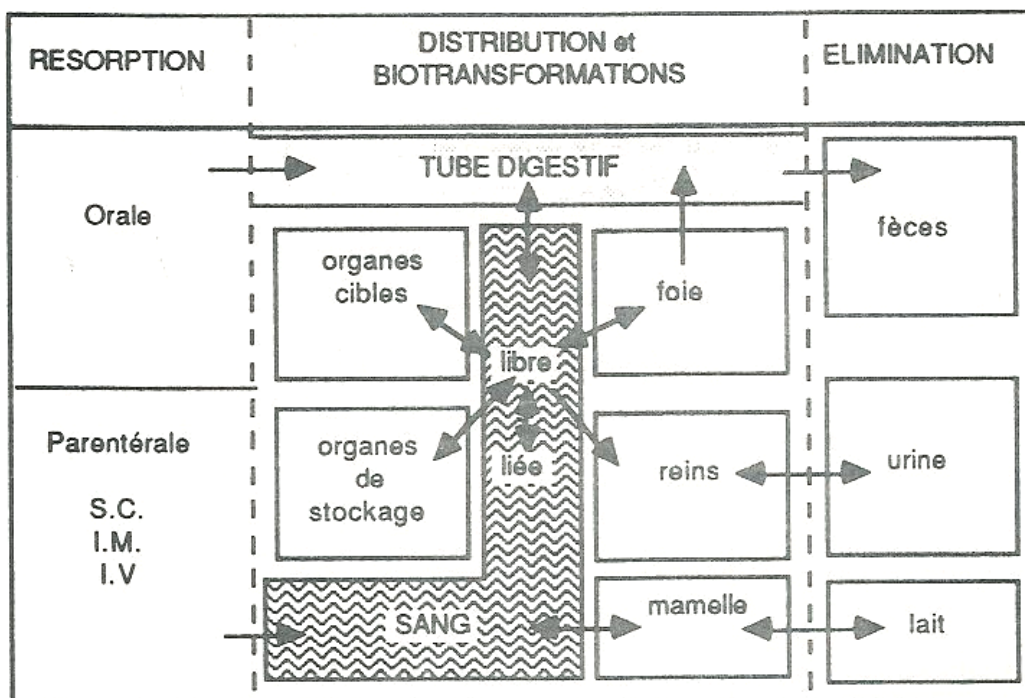
Dans l'étude des profils pharmacocinétiques de la doramectine, seule sa concentration plasmatique est étudiée. Or, tous les parasites ne se nourrissent pas de plasma. Il est donc nécessaire de connaître la distribution de la doramectine dans l'organisme, pour confirmer son efficacité. De plus, la concentration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

Enfin, l'activité dépend de la concentration et de la durée d'exposition de la molécule sur le site d'action. Elle serait de l'ordre de 1 à 2 ng/ml et variable selon les parasites (Gayraud *et al.* 1999, Lifschitz *et al.*, 2000).

1. 6. Métabolisme

La pharmacocinétique est la discipline qui décrit la disposition des médicaments dans l'organisme, elle précise de façon qualitative et quantitative les processus d'absorption, de distribution, de métabolisation et d'élimination du principe actif. La pharmacocinétique envisage l'action de l'organisme sur le médicament, alors que la pharmacodynamie s'intéresse à l'action du médicament sur l'organisme ou le parasite.

Figure n°10 : Schéma général du devenir des xénobiotiques dans l'organisme (Puyl et al., 1991)



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 cutanées et serait absorbée plus lentement que la doramectine administrée par voie sous-cutanée.

1. 6. 2. Distribution

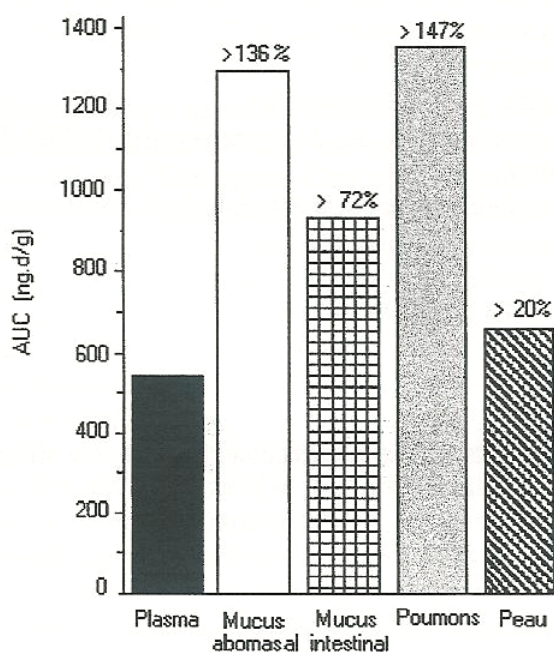
La doramectine est une molécule lipophile qui se distribue dans l'organisme à partir du compartiment sanguin.

Lifschitz *et al.* (2000) ont analysé les tissus et les sécrétions dans lesquels la doramectine est retrouvée suite à une injection sous-cutanée : poumons, mucus abomasal, mucus intestinal, peau, plasma.

Ils ont démontré l'étroite corrélation entre les concentrations plasmatiques et les concentrations observées aux sites d'action, tels que le mucus abomasal et la peau. Les concentrations dans les tissus cibles sont supérieures à celles du plasma.

Ils ont ensuite comparé les aires sous la courbe (AUC) de 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°11 : Comparaison des aires sous la courbe (AUC en ng.j/g) de la doramectine dans le plasma et dans différents tissus cibles après une injection sous-cutanée de doramectine à 200 µg/kg chez les bovins (Lifschitz *et al.*, 2000)



Les taux d'exposition (AUC) pour le mucus abomasal, le mucus intestinal, les poumons et la peau sont significativement supérieurs à celui du 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, certains parasites correspondent à ces sites d'action :

- poumons (*Dictyocaulus viviparus*),
- caillette et intestins (nématodes gastro-intestinaux),
- peau (ectoparasites).

La distribution relativement large et les concentrations élevées de doramectine dans certains tissus cibles expliqueraient son spectre d'activité et son efficacité thérapeutique. Mais la concentration minimale efficace de doramectine nécessaire pour inhiber l'établissement ou le développement des parasites est inconnue.

1. 6. 3. Stockage

La doramectine, molécule lipophile, est stockée dans le tissu adipeux qui agit comme un réservoir à partir duquel elle est lentement relarguée. Cela expliquerait à la fois la persistance de la doramectine dans l'organisme et les périodes étendues de protection contre les ectoparasites et les strongles gastro-intestinaux et respiratoires.

1. 6. 4. Elimination

D'après Traeder (1994), 14 jours après une administration sous-cutanée de doramectine à des bovins, 87 % de la dose est éliminée par la bile et les 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-desméthyldoramectine, principal métabolite,
- le 24 hydroxyméthyldoramectine,
- le 24 hydroxyméthyl-3"-O-desméthyldoramectine.

Un isomère de la doramectine a aussi été détecté dans la graisse des bovins mais en plus faible quantité.

1. 7. Résidus (EMEA, 1997)

1. 7. 1. Localisation des résidus

Les résidus sont toutes les substances pharmaco-actives 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 la graisse puis à des concentrations inférieures, dans les muscles et les reins.

La doramectine sous forme inchangée représente le principal résidu 28 jours après une administration de doramectine. Par rapport au total des résidus, elle représente :

- 55 % dans la graisse,
- 45 % dans les muscles,
- 40 % dans le foie,
- 35 % dans les reins.

1. 7. 2. Toxicité des résidus

La limite maximale de résidus (LMR) est la valeur seuil maximale fixée pour les denrées alimentaires issues des animaux traités.

C'est le résidu principal, à savoir la doramectine sous forme inchangée, qui sert de marqueur dans les tissus cibles comme le foie, la graisse, les reins et les muscles.

Les critères d'évaluation, 28 jours après administration, sont :

- le rapport « ensemble des résidus/marqueur »,
- la distribution de la doramectine sous forme inchangée dans les tissus.

L'établissement d'une LMR pour les résidus de la doramectine dans le lait n'a pas été nécessaire car des résidus de doramectine sont retrouvés dans le lait quand les vaches tarées sont traitées avant le vêlage. Il est donc 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.

**Tableau n°5 : Limites maximales en résidus (LMR en µg/kg)
de la doramectine chez les bovins (EMEA, 1997)**

Substance pharmacologiquement active	Résidu marqueur	Espèce animale	LMR (µg/kg)	Denrées cibles	Autres instructions
Doramectine	Doramectine	Bovins	150 100 30 10	Graisse Foie Rein Muscle	Utilisation interdite chez les femelles productrices de lait destiné à la consommation humaine

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 inférieurs 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 (communication Pfizer)

La DL₅₀ est la dose létale qui engendre la mort de 50 % des animaux traités après une administration du produit.

Chez le rat, la DL₅₀ de la doramectine (formulation commerciale) est de 50 à 100 mg/kg par voie orale ou par voie intrapéritonéale. Les signes d'intoxication chez le rat sont :

- la diminution de l'activité,
- la diminution de la fréquence respiratoire,
- les tremblements,
- l'ataxie.

Chez les bovins, la dose thérapeutique recommandée est de 200 µg/kg par voie sous-cutanée et de 500 µg/kg en application Pour-on. L'administration sous-cutanée de 25 fois la dose recommandée chez des bovins adultes n'entraîne pas d'effets secondaires attribuables au traitement. Pour la formulation pour-on, l'administration de 5 fois la dose recommandée pendant 3 jours consécutifs n'entraîne pas d'effets secondaires attribuables au traitement.

La race Murray Gray, race allaitante de haute valeur génétique aux Etats-Unis d'Amérique, originaire d'Australie, est particulièrement sensible à la toxicité de l'ivermectine. Pour tester la sensibilité de cette race à la doramectine, 22 veaux Murray Gray ont reçu une injection intramusculaire de 600 µg/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 veaux ont eu une croissance normale.

La tolérance de la doramectine en solution injectable, à la dose de 600 µg/kg (3 fois la posologie recommandée, SC) a été étudiée sur des vaches en œstrus, pendant la conception, et en début de gestation (3 jours, 11 jours ou 18 jours post-œstrus ou 10 jours post-insémination). Aucun effet du traitement n'a été constaté sur la durée de l'œstrus, les performances de reproduction ou les taux de gestation.

Un autre essai a été réalisé pour étudier la tolérance de la doramectine, à la dose de 600 µg/kg (3 fois la posologie recommandée, SC), sur des vaches gestantes. Le traitement a été réalisé entre J12 et J55 post-insemination et une deuxième fois à J224 post-insemination. Aucun effet toxique n'a été observé après ces traitements. Les performances de reproduction ont été normales après ces traitements. Aucune anomalie ou malformation n'a été observée chez les veaux nés des vaches traitées, lors de la mise bas ou dans les 7 jours après leur naissance.

La tolérance de la doramectine, à la dose de 600 µg/kg (3 fois la posologie recommandée, SC) a aussi été étudiée chez des taureaux reproducteurs. Des taureaux âgés de un ou deux ans ont été traités et des examens ont été réalisés 14 jours avant le traitement et pendant 70 jours après le traitement (signes cliniques, examen de l'appareil génital et de la semence). Aucun effet indésirable lié au traitement n'a été observé, en ce qui concerne l'état de santé des taureaux, la qualité de la semence et l'ensemble de l'appareil génital.

Ces études démontrent l'innocuité de la doramectine chez les bovins. Elle peut donc être utilisée en toute sécurité sur les jeunes animaux, y compris les veaux nouveaux-nés, les vaches reproductrices pendant l'œstrus ou la gestation et les taureaux reproducteurs (restriction pour les vaches laitières: cf. mentions légales).

1. 9. Impact sur l'environnement (communication Pfizer)

L'usage de certains produits vétérinaires sur les insectes coprophages peut conduire à des modifications d'équilibre des systèmes pâturés, avec un ralentissement de certains processus biologiques et certainement une perte, ou tout au moins une raréfaction de composantes de l'écosystèmes tels que les Diptères et les Coléoptères, peut-être aussi les Annélides. La prise de conscience de ce problème est en train de se faire, tant de la part des gestionnaires des espaces protégés que des firmes qui mettent au point et commercialisent ces produits. D'ailleurs une récente Directive européenne subordonne maintenant les autorisations de mise sur le marché (AMM) des produits vétérinaires à une étude préalable de l'impact de ces derniers sur la faune des insectes non-cibles de l'écosystème (Directive 93/40/CEE du Conseil du 14 Juin 1993 modifiant les Directives 81/851/CEE et 81/852/CEE relatives aux législations des Etats membres sur les médicaments vétérinaires). La première A.M.M. délivrée laboratoire Pfizer pour la doramectine a été obtenue, en France, le 4 janvier 1995 pour la formulation injectable et le 16 janvier 1998 pour la formulation pour-on. En accord avec la Directive 93/40/CEE, la doramectine a donc fait l'objet d'un programme d'études approfondi afin de déterminer son devenir et ses effets sur l'environnement, et en particulier ses effets potentiels sur la flore et la faune terrestre et aquatique.

Les caractéristiques physico-chimiques de la doramectine, en particulier sa volatilité extrêmement faible, sa faible solubilité dans l'eau et sa forte capacité de liaison aux particules du sol et des bouses, limitent très fortement sa diffusion dans l'atmosphère et dans les eaux de ruissellement ou souterraines. De plus, la doramectine est dégradée par les rayons ultra-violet

(UV) et les organismes telluriques, ce qui contribue à réduire encore la quantité de résidus qui pourraient diffuser dans l'environnement aquatique.

La doramectine est excrétée dans les bouses des bovins traités, principalement sous sa forme inchangée. Les larves des insectes bousiers sont sensibles à la doramectine ; la concentration létale 90 % des larves (CL₉₀) est de 55 ppb (1 ppb = 1 µg/kg). Or, les bousiers participent au processus de dégradation des bouses, notamment sous les climats méditerranéens caractérisés par une faible pluviométrie. A contrario, le délitement des bouses par la pluie reste le phénomène dominant en Normandie (Lumaret, 2004). Toutefois, l'utilisation de la doramectine dans les conditions habituelles d'élevage ne conduit pas à la persistance de bouses non dégradées sur les pâtures.

Tableau n°6 : Marges de sécurité de la doramectine pour-on chez les organismes terrestres ou aquatiques (communication Pfizer)

Organisme	Marge de sécurité de la doramectine pour-on**
Sol :	
Micro-organismes telluriques	≥ 35 000 fois
Semences	≥ 1 400 fois
Jeunes plants	≥ 40 000 fois
Lombrics	≥ 1 700 fois
Eau :	
Algues	> 6 600 fois
Daphnies	> 6 fois
Poisson arlequin (<i>Lepomis macrochirus</i>)	> 500 fois
Truite	> 600 fois

** Calcul des concentrations maximales de doramectine susceptibles d'être retrouvées dans l'environnement selon la méthode recommandée par la FEDESA (Fédération Européenne de la Santé Animale) puis calcul des marges de sécurité à partir de l'étude de tolérance à doses croissantes.

Même pour les daphnies, espèce aquatique connue pour son extrême sensibilité aux avermectines, il existe une marge de sécurité d'un facteur au moins égal à 6. Pour les daphnies, l'effet toxique apparaît dès 0,025 ppb mais cette concentration reste environ 30 fois supérieure à celle susceptible d'être trouvée dans l'environnement. Pour toutes les autres espèces d'organismes testées, les marges de sécurité sont beaucoup plus importantes.

Toutes ces études (archives, Pfizer) ont permis de conclure à une absence pratique de risque d'exposition des espèces terrestres ou aquatiques à des concentrations toxiques de doramectine dans l'environnement. En outre, le poids moléculaire élevé et la très faible solubilité dans l'eau de la doramectine s'opposent à une accumulation dans les plantes ou animaux qui pourraient y être exposés de façon répétée.

Cette première partie a montré que le large spectre d'activité de la doramectine est intéressant pour lutter contre de nombreuses parasitoses bovines. De plus, les caractéristiques pharmacocinétiques de la molécule expliquent son efficacité thérapeutique et préventive. L'élimination plus lente 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. L'utilisation de la doramectine aux doses recommandées chez les bovins ne représente pas un risque significatif pour les populations des espèces non cibles ou pour l'environnement.

Commentaire [PKK1] : Répétée ??

Commentaire [bp2] : attention vous êtes un peu abrupte pour votre conclusion sur l'environnement

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

2. 1. Efficacité de la doramectine

Dans la plupart des publications, l'efficacité thérapeutique est représentée par le pourcentage de réduction du nombre des parasites entre les animaux traités et les animaux témoins en utilisant la moyenne géométrique des comptages.

2. 1. 1. Efficacité contre les acariens responsables des gales

Trois espèces d'agents des gales infestent les bovins : *Psoroptes ovis*, *Chorioptes bovis* et *Sarcoptes scabiei* var. *bovis*. Le mode de vie et le mode de nutrition des agents des gales influent sur la quantité de médicament absorbé et donc sur l'efficacité des formulations utilisées.

Les études relatives à l'efficacité thérapeutique de la doramectine sont réalisées sur des bovins infestés, soit naturellement, soit expérimentalement. Mais dans les deux cas, l'évaluation de l'effet sur les parasites nécessite plusieurs prélèvements sur chaque animal. Cela permet de vérifier la présence d'acariens des gales, de déterminer la ou les espèces en cause et d'identifier, éventuellement, les différents stades de développement. De plus, il est fondamental de distinguer les individus morts de ceux encore vivants.

Les modalités de prélèvement ainsi que l'interprétation des résultats font l'objet d'un consensus de la part des différents auteurs. Au cours des études, seule une partie aliquote a été comptée et enregistrée lorsque les échantillons étaient très riches (la plupart des cas avant traitement). Dans le cas de prélèvements pauvres en psoroptes, tout le prélèvement a été examiné. Le nombre d'acariens ne peut être rapporté à la surface prélevée ou au poids total de l'échantillon car les lésions galeuses ne sont pas suffisamment homogènes. Il peut y avoir des croûtes plus ou moins épaisses, plus ou moins riches en acariens, etc. Les numérations ne font que donner une indication de la richesse en parasites des prélèvements et la présence des différents stades de développement montre la vitalité de l'infestation. Comme il est notoirement difficile de quantifier l'infestation d'un animal galeux, l'évaluation de la surface atteinte par des lésions actives (peau avec lésions exsudatives, suppurations, dépilations) et surtout la présence ou l'absence d'acariens dans les prélèvements cutanés ont donc été les critères retenus pour apprécier l'efficacité des traitements (Hendrickx *et al.*, 1995).

L'évaluation de l'efficacité thérapeutique repose souvent uniquement sur la démonstration de l'absence d'agents des gales. Or, ceci peut présenter des inconvénients majeurs :

- les acariens tués peuvent être retrouvés plusieurs semaines après le traitement effectif, rendant l'interprétation des données parfois difficiles,
- la répétition des collectes de matériel infesté sur des animaux faiblement infestés peut induire une guérison spontanée,
- il existe une faible corrélation entre les comptages des acariens et l'évaluation clinique (Lonneux *et al.*, 1997).

2. 1. 1. 1. *Psoroptes ovis*

Les acariens de l'espèce *Psoroptes ovis* ne creusent pas de galeries mais vivent à la surface de la peau à la base des poils et dans les croûtes qu'ils engendrent. Ils se nourrissent de sérosités, de débris cutanés et même de sang en perçant l'épiderme avec leur rostre puissant.

Logan *et al.* (1993) et Clymer *et al.* (1997) ont évalué l'efficacité d'une injection sous-cutanée de doramectine à 200 µg/kg (J0) pour le traitement de l'infestation naturelle et expérimentale par *Psoroptes ovis* chez les bovins. Des raclages cutanés sont réalisés à J0, J7, J14, J21 et J28 en périphérie des lésions afin de dénombrer les adultes, les nymphes et les larves de *P. ovis*. Les psoroptes sont retrouvés en nombre variable sur tous les animaux du groupe témoin traité avec une solution saline, démontrant ainsi la persistance de l'infestation durant toute la durée de l'étude. Au contraire, aucun psoropte n'a été retrouvé après J7 sur les animaux traités par la doramectine. L'efficacité thérapeutique de la doramectine injectable est donc de 100 % contre *P. ovis*.

Hendrickx *et al.* (1995) et Losson *et al.* (1996b) ont évalué l'efficacité thérapeutique d'une injection sous-cutanée de doramectine à 200 µg/kg (J0) contre l'infestation naturelle par *P. ovis* chez des bovins de race blanc bleu belge. Des raclages cutanés sont réalisés à J0, J7, J14, J21 et J28 à la périphérie des lésions afin de dénombrer les adultes, les nymphes et les larves de *P. ovis*. Tous les animaux témoins sont restés porteurs de psoroptes vivants jusqu'à la fin de l'essai.

De J14 à J28, tous les animaux traités par la doramectine sont négatifs (100 % de guérison) et les différences entre les groupes traités et témoins sont hautement significatives ($P < 0,01$).

Hendrickx *et al.* (1997) ont montré que l'efficacité thérapeutique d'une application Pour-on de doramectine à 500 µg/kg (J0) est de 100 % contre l'infestation naturelle par *P. ovis*. De plus, la guérison des lésions et l'élimination quasi-totale des psoroptes intervient dès J14.

2. 1. 1. 2. *Chorioptes bovis*

Chorioptes bovis est un agent de gale non invasif, libre à la surface de la peau. Il se nourrit de débris cutanés. Sa localisation très superficielle limite souvent l'efficacité des molécules administrées par voie parentérale.

Rooney *et al.* (1999) ont étudié l'efficacité thérapeutique d'une application Pour-on de doramectine à 500 µg/kg (J0) pour le traitement de l'infestation naturelle et expérimentale par *Chorioptes bovis* chez les bovins. Des raclages cutanés sont réalisés sur les lésions de gale une fois par semaine de J0 à J35.

La réduction du nombre de parasites est supérieure à 99 % de J14 à la fin de l'étude à J35. Aucun choriopte n'a été retrouvé après J7 sur les bovins traités par la doramectine pendant les études menées sur les animaux infestés naturellement.

L'infestation expérimentale est réalisée 4 mois avant le traitement (J0) en déposant au moins 500 *C. bovis* par animal. Après J7, seuls quelques chorioptes sont retrouvés sur les animaux traités par la doramectine avec une différence hautement significative ($P < 0,001$) par rapport aux témoins.

L'efficacité thérapeutique de la doramectine Pour-on est donc de 100 % contre *C. bovis*.

Hendrickx *et al.* (1997) ont montré qu'une application Pour-on de doramectine à 500 µg/kg (J0) est efficace à 100 % contre l'infestation naturelle par *C. bovis* et que la guérison des lésions et l'élimination quasi-totale des chorioptes intervient dès J14.

Losson *et al.* (1998) ont étudié l'efficacité thérapeutique d'une injection de doramectine à 200 µg/kg (J0) contre l'infestation naturelle à *Chorioptes bovis* chez des bovins de race blanc bleu belge. Des raclages cutanés sont réalisés tous les 7 jours de J0 à J35 afin de dénombrer les différents stades de développement de *C. bovis*.

De J14 à J35, les moyennes géométriques du nombre total de chorioptes vivants sont significativement différentes ($P < 0,001$) entre les animaux traités et les témoins. L'efficacité thérapeutique est supérieure à 99,5 % à J21 et atteint 99,9 % à J35.

2. 1. 1. 3. *Sarcoptes scabiei*

Les femelles *Sarcoptes scabiei* var. *bovis* vivent sur la peau ou dans des refuges creusés dans les couches superficielles de la peau (*stratum corneum*). Elles se nourrissent de débris cutanés et de sérosités.

Logan *et al.* (1993) ont évalué l'efficacité d'une injection sous-cutanée de doramectine à 200 µg/kg (J0) pour le traitement de l'infestation naturelle par *Sarcoptes scabiei* chez les bovins. Des raclages cutanés sont réalisés à J0, J7, J14, J21 et J28 sur les lésions afin de dénombrer les adultes, les nymphes et les larves de *S. scabiei*.

A J7, la diminution du nombre de parasites sur les animaux traités par la doramectine est significative ($P < 0,05$) par rapport aux témoins. Puis aucun parasite n'est retrouvé jusqu'à J28 sur les animaux traités.

L'efficacité thérapeutique de la doramectine injectable est donc de 100 % contre *S. scabiei*.

Hendrickx *et al.* (1997) et Rooney *et al.* (1999) ont étudié l'efficacité d'une application pour-on de doramectine à 500 µg/kg (J0) pour le traitement de l'infestation naturelle par *Sarcoptes scabiei* chez les bovins. Des raclages cutanés sont réalisés sur les lésions de gale une fois par semaine de J0 à J35.

La réduction du nombre de parasites est de 99 % à J7 et atteint 100 % de J14 à la fin de l'étude à J35. L'efficacité thérapeutique de la doramectine pour-on est donc de 100 % contre *S. scabiei*.

2. 1. 2. Efficacité contre les tiques

L'activité des tiques est saisonnière avec généralement un pic au printemps et un pic à l'automne. Les infestations correspondent souvent aux pics d'activité. La climatologie est donc un facteur essentiel de l'infestation à tiques.

Chez les bovins, il est possible de rencontrer de très nombreuses espèces de tiques. Les expérimentations sur les tiques sont plus limitées et se cantonnent à quelques espèces importantes chez les bovins.

2. 1. 2. 1. *Boophilus microplus*

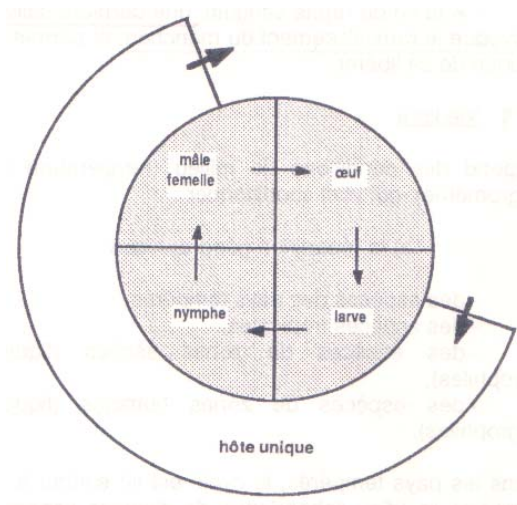
Boophilus microplus est une tique largement répandue dans l'hémisphère sud. Elle est notamment présente en Amérique du Sud, en Asie et en Afrique.

Cette espèce de tique suit un cycle monophasique. Les 3 stades successifs, et les 2 mues, s'observent sur le même hôte. Il y a donc suppression de 2 phases de vie libre. Par

conséquent, le cycle est beaucoup plus rapide mais la période de séjour sur l'hôte est au contraire prolongée.

De type monotrope, les larves, les nymphes et les adultes recherchent le même type d'hôte.

Figure n°12 : Cycle monophasique de *Boophilus microplus* (Bussi ras et Chermette, 1991)



Les pertes économiques engendrées par *Boophilus microplus* résultent de :

- la spoliation sanguine car une tique adulte peut prélever entre 0,5 et 2,0 ml de sang durant son cycle de développement,
- la transmission d'agents pathogènes tels que *Babesia bovis*, *Babesia bigemina* et *Anaplasma* spp.,
- l'altération des peaux et leur dépréciation pour l'industrie du cuir.

Gonzales *et al.* (1993) ont évalué l'efficacité d'une injection sous-cutanée de doramectine à 200 µg/kg (J0) pour le traitement et la prévention de l'infestation expérimentale à *Boophilus microplus* chez des génisses Hereford de 8   13 mois issues d'une région indemne de tiques.

Dans la première étude, chaque animal est infesté par 2500 larves de *Boophilus microplus*, 3 fois par semaine entre J-24 et J-1 avant le traitement, soit un total de 11 fois. Dès le début du traitement par la doramectine, les tiques meurent et commencent à se détacher des génisses traitées. L'efficacité de la doramectine, définie comme le pourcentage de réduction de tiques femelles gorgées, passe de 51 %, 24 heures après le traitement, à 96 % à J3. De J4   J7, l'efficacité est d'au moins 99 % et atteint 100 % à J8. L'émission d'œufs décroît rapidement durant les 6 jours suivants le traitement. Après J6, aucune tique fertile n'est retrouvée et plus aucun œuf n' clot. L'efficacité demeure totale jusqu'à la fin de l'étude à J21. La mort des tiques est possible mais non systématique car l'effet toxique est dose dépendant et la quantité de sang prélevée à chaque repas est variable.

Dans la seconde étude, chaque animal est infesté par 2500 larves de *Boophilus microplus*, 3 fois par semaine entre J1 et J17 après le traitement, soit un total de 9 fois. L'efficacité protectrice de la doramectine est d'au moins 99 % jusqu'à la fin de l'étude à J42.

La doramectine injectable est donc efficace tant pour le traitement que pour la prévention des infestations   *Boophilus microplus* chez les bovins pour une durée minimale de 42 jours.

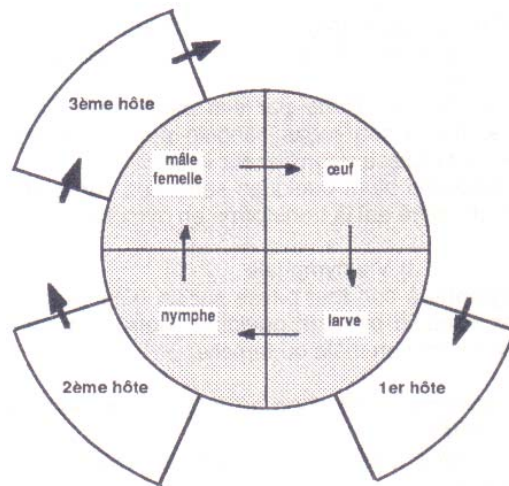
2. 1. 2. 2. *Ixodes ricinus*

En Europe, *Ixodes ricinus* est l'espèce la plus fréquemment isolée sur les bovins. Son cycle est triphasique : trois hôtes différents sont nécessaires pour accomplir un cycle complet. Les formes libres vivent surtout dans les bois (hêtres et chênes), les broussailles et les bords de prairies. De type télotrope, les larves et les nymphes (formes endophiles) se nourrissent sur tous les Vertébrés terrestres disponibles alors que les adultes (formes exophiles) se nourrissent sur les grands Mammifères. Actives surtout au printemps et à l'automne, la durée totale du cycle varie entre 2 et 4 ans soit en moyenne un stade par an.

Ixodes ricinus exerce un rôle pathogène (Bussieras et Chermette, 1991) :

- indirect comme vecteur de nombreux agents pathogènes et notamment de la babésiose bovine à *Babesia divergens* et de la maladie de Lyme à *B. burgdorferi*. La transmission transovarienne permet à une tique femelle adulte de transmettre ces deux agents pathogènes à sa descendance.
- direct avec l'inflammation consécutive à la pénétration du rostre dans la peau et de l'action spoliatrice, qui reste généralement limitée.

**Figure n°13 : Cycle triphasique de *Ixodes ricinus*
(Bussi  ras et Chermette, 1991)**



Gray *et al.* (1996) ont étudié l'effet d'une injection sous-cutanée de doramectine    200   g/kg (J0) contre l'infestation expérimentale par *Ixodes ricinus* chez les bovins. La doramectine exerce un effet dépressif marqué sur les capacités de reproduction d'*I. ricinus*. Le repas sanguin des femelles provoque la mort de certaines tiques gorgées, la diminution de la ponte chez les femelles et la diminution du nombre de métamorphoses chez les nymphes. La doramectine agit surtout sur la reproduction des tiques. Même si un effet existe, il reste très limité et insuffisant pour avoir une efficacité probante contre cette espèce de tique.

2. 1. 3. Efficacité contre les insectes

2. 1. 3. 1. Les poux

Les poux sont des ectoparasites permanents très spécifiques d'espèce. La durée totale de leur cycle est d'environ 18 jours et les adultes vivent de 6 à 8 semaines. Leur mode de nutrition détermine deux sous-ordres :

- les Anoploures ou « poux piqueurs » sont hématophages. *Linognathus vituli*, *Haematopinus eurysternus* et *Solenopotes capillatus* sont fréquemment isolés sur les bovins.
- Les Mallophages ou « poux broyeurs » ne sont pas hématophages. Ils se nourrissent de débris épidermiques comme *Bovicola* (anciennement dénommé *Damalinia*) *bovis* chez les bovins.

Ces quatre espèces sont à l'origine des phtirioses bovines caractérisées par du prurit, des dépilations irrégulières et du squamosis. Les animaux massivement infestés par des anoploures peuvent même manifester des signes d'anémie. Durant l'hiver, l'intensité des symptômes est généralement majorée.

De nombreux facteurs tels que l'alimentation, l'ensoleillement, la température, l'humidité, la promiscuité, la réaction cutanée de l'hôte, l'état du pelage, la longueur et la densité du pelage, l'entretien de l'animal ou la résistance de l'hôte influent sur les variations de population de poux chez les bovins (Ely et Harvey, 1969). Parmi ces facteurs, la promiscuité, la malnutrition, les températures froides et la longueur du pelage sont susceptibles de favoriser la pullulation des poux.

Les pertes économiques se traduisent essentiellement par une baisse de productivité.

Logan *et al.* (1993), Lloyd *et al.* (1996) et Phillips *et al.* (1996) ont étudié l'efficacité d'une injection sous-cutanée de doramectine à 200 µg/kg (J0) pour le traitement de l'infestation naturelle par *Linognathus vituli*, *Haematopinus eurysternus*, *Solenopotes capillatus* et *Bovicola bovis* chez les bovins.

Les trois espèces de poux piqueurs, *L. vituli*, *H. eurysternus* et *S. capillatus*, sont éliminées chez tous les animaux traités dans les 7 jours qui suivent le traitement. Aucun pou n'est réapparu pendant toute la durée de l'étude (28 jours). L'efficacité thérapeutique de la doramectine injectable est donc de 100 % contre les poux piqueurs.

A J28, la diminution de l'infestation à *B. bovis* varie entre 58 et 98 % avec une moyenne de 82 % par rapport au niveau d'infestation constaté avant le traitement. Même si l'efficacité contre le pou broyeur *B. bovis* est moindre que celle constatée contre les trois autres espèces, la doramectine permet néanmoins un contrôle significativement efficace ($P < 0,005$) de l'infestation. L'efficacité thérapeutique partielle de la doramectine injectable contre *B. bovis* est attribuable au mode de nutrition des poux broyeurs. En effet, les poux broyeurs se nourrissent de débris épithéliaux et sont donc soumis à des concentrations de doramectine plus faibles que les poux piqueurs qui se nourrissent de sang.

Gosselin *et al.* (1995) ont étudié l'efficacité d'une injection de doramectine à 200 µg/kg (J0) en traitement de rentrée à l'étable sur des brouards naturellement infestés par les poux piqueurs. L'examen des animaux a lieu tous les 28 jours jusqu'à J140.

A J28, tous les animaux du lot traité par la doramectine, qui étaient porteurs de poux, en sont débarrassés. Aucune réinfestation n'est apparue jusqu'à la fin de l'essai. Dans le lot témoin, l'infestation s'est maintenue durant toute la période d'essai, avec un nombre d'animaux infestés diminuant progressivement jusqu'à la fin. La différence du nombre d'animaux

porteurs de poux entre les animaux traités et les témoins est statistiquement significative ($P \leq 0,05$) de J28 à J112, puis non significative à J140.

Rooney *et al.* (1999) ont étudié l'efficacité d'une application Pour-on de doramectine à 500 µg/kg (J0) pour le traitement de l'infestation naturelle par *Linognathus vituli*, *Haematopinus eurysternus*, *Solenopotes capillatus* et *Bovicola bovis* chez les bovins. Le comptage des poux est réalisé une fois par semaine de J0 à J35.

L'efficacité thérapeutique de la doramectine Pour-on est de 100 %, à J14 contre *S. capillatus*, à J21 contre *L. vituli* et *H. eurysternus* et à J28 contre *B. bovis*.

Hendrickx *et al.* (1997) ont montré qu'une application Pour-on de doramectine à 500 µg/kg est efficace à 100 % contre l'infestation naturelle par *L. vituli*, *H. eurysternus*, *S. capillatus* et *B. bovis*.

2. 1. 3. 2. Larves d'hypodermes

Les larves d'hypodermes ou varons sont des parasites obligatoires. Deux espèces, *Hypoderma bovis* et *Hypoderma lineatum*, parasitent les bovins, leur hôte naturel. Les mouches adultes mesurent de 13 à 15 mm et pondent leurs œufs sur le pelage des bovins. A l'éclosion, une larve L1 sort de l'œuf et perce le tégument grâce à la sécrétion de collagénases. Elle migre ensuite dans l'organisme selon un trajet spécifique à chaque espèce :

- *Hypoderma bovis* pond sur le tronc ou sur les membres, jamais sur la tête. Chaque œuf est pondu isolément sur un poil près de sa base. Les larves L1 migrent en suivant le tissu conjonctif lâche le long des filets nerveux puis séjournent quelques semaines dans le canal rachidien durant l'hiver.
- *Hypoderma lineatum* pond sur la partie inférieure des membres mais aussi sur tout le corps des bovins en décubitus. Les œufs sont pondus par série de 5 à 15 sur un même poil et sont alignés dans un même plan. Les larves L1 migrent en suivant le tissu conjonctif entre les plans musculaires puis se logent dans la sous-muqueuse œsophagienne durant l'hiver.

Mais quelle que soit l'espèce, les larves L1 migrent toujours dans le tissu conjonctif grâce à la présence d'enzymes très spécifiques telles que des collagénase, élastase, mucopolysaccharidase, enzyme fibrinolytique, dans leurs sécrétions salivaires. Ces enzymes ont un triple intérêt (Boulard *et al.*, 1988) :

- D'une part, sécrétées régulièrement, elles empêchent l'enkystement de la larve et favorisent sa migration en détruisant toutes les structures tissulaires réactionnelles de l'hôte.
- D'autre part, ces enzymes, après avoir détruit les tissus, sont réabsorbées et s'accumulent dans le tube digestif aveugle en partie postérieure des L1 jusqu'au stade varon ; un bouchon cellulaire entre l'intestin moyen et l'intestin postérieur permet l'accumulation des tissus dégradés de l'hôte, mais également et surtout, le stockage des enzymes digestives et salivaires de la larve. C'est au cours de la première mue larvaire, lorsque s'achève la migration, et que le tube digestif se modifie et s'ouvre à ses deux extrémités, que cette masse enzymatique est rejetée et lyse le tissu sous-cutané et le derme. C'est grâce à cet orifice que les larves L2 et L3 respirent car elles sont aérobies et ne possèdent aucune de ces enzymes collagénolytiques.
- Ces enzymes jouent également un rôle primordial dans la survie des larves en migration exposées au système de défense de l'hôte. Elles ont un rôle anti-inflammatoire, immunodépresseur, mais certaines ont des propriétés antigéniques intéressantes qui ont été exploitées dans la mise au point d'immunodiagnostic.

Au printemps, les larves L1 continuent leur migration et viennent se loger dans le tissu conjonctif sous-cutané dorso-lombaire où se déroulent les mues L1-L2 et L2-L3. La présence de varrons sous-cutanés provoque la formation de nodules observables à partir de février ou mars. Des enzymes protéolytiques perforent le tégument lors de la mue L1-L2, les L2 et L3 sont aérobies, puis les larves L3 sortent par les orifices cutanés. Elles tombent ensuite sur le sol, s'y enfouissent légèrement, et se transforment en pupes. Après la métamorphose accomplie durant les 30 à 40 jours de vie pupale, la mouche adulte effectue sa sortie en été (Hendrickx *et al.*, 1993).

Hypoderma bovis et *Hypoderma lineatum* sont fréquemment rencontrées dans l'hémisphère nord. Leur incidence économique dans la filière bovine est très importante. La perforation des peaux rend les cuirs inutilisables. Les propriétés immunosuppressives des enzymes produites par les larves L1 au cours de leur migration dans les tissus de l'hôte augmentent la sensibilité des animaux aux affections bactériennes, virales et parasitaires. De plus, les larves provoquent des retards de croissance chez les jeunes bovins (Hendrickx *et al.*, 1993).

Hendrickx *et al.* (1993) ont évalué l'efficacité d'une injection sous-cutanée de doramectine à 200 µg/kg (J0) pour le traitement de l'infestation naturelle par *Hypoderma bovis* sur des Charolais de 6 à 24 mois. Une prise de sang à J0 a permis de montrer que le taux d'anticorps anti-*Hypoderma* n'était pas significativement différent entre le groupe témoin et le groupe traité. Ainsi, ces résultats renforcent l'hypothèse selon laquelle l'importance de l'infestation était similaire dans les deux groupes au début de l'expérience.

Dans la première étude, l'injection de doramectine (J0) a lieu au mois d'octobre. L'efficacité, définie comme le pourcentage d'animaux sans hypoderme après traitement, est de 100 % à J161 et J190.

Dans la seconde étude, l'injection de doramectine (J0) a lieu au mois de mars lorsque tous les animaux présentaient des nodules matures contenant une larve L2 ou L3. La présence de larves vivantes dans chaque nodule a été déterminée par l'observation des plaques stigmatiques et l'aspect de l'orifice respiratoire. L'efficacité, définie comme le pourcentage de larves mortes au sein des nodules, est de 100 % à J14.

La doramectine injectable est donc très efficace pour le traitement des infestations par les larves L1, L2 ou L3 d'*Hypoderma bovis* chez les bovins.

Les traitements de l'hypodermose bovine, notamment les insecticides organophosphorés, sont traditionnellement associés à des effets indésirables imputables à deux types de facteur :

- la toxicité du principe actif en lui-même, liée à l'activité anticholinestérasique dans le cas des insecticides organophosphorés,
- et la mort brutale des larves qui provoquent la libération d'antigènes et de toxines dans les tissus de l'hôte. Ces antigènes et ces toxines possèdent de puissantes propriétés inflammatoires, sources potentielles de réactions toxiques et anaphylactiques généralisées, parfois mortelles (Hendrickx *et al.*, 1993).

Si les larves L1 sont détruites sur les sites correspondant à leurs localisations hivernales, soit dans le canal rachidien pour *Hypoderma bovis*, soit dans la paroi œsophagienne pour *Hypoderma lineatum*, il s'ensuit une réaction inflammatoire susceptible de se manifester par une ataxie ou une paralysie des membres postérieurs dans le premier cas, et par la dysphagie et le météorisme dans le second cas. Le risque d'apparition de ces symptômes est maximal lorsque la majorité des larves L1 se situent sur les localisations hivernales. Cette période varie d'une année à l'autre en fonction de l'espèce d'hypoderme, des conditions météorologiques et de la position géographique. En France, il est recommandé de traiter les animaux soit avant la

mi-novembre, soit après la mi-février. Malgré cette recommandation, il est possible d'observer occasionnellement des réactions accidentelles, notamment chez des animaux massivement infestés (Hendrickx *et al.*, 1993; Gosselin *et al.*, 1995).

Bien que les animaux inclus dans l'étude d'Hendrickx *et al.* (1993) fussent massivement infestés, aucun symptôme imputable à la mort des larves L1 ou à la doramectine n'a pu être observé chez les animaux traités. L'absence de réaction indésirable s'explique par le mode d'action de la doramectine. L'augmentation de la perméabilité membranaire aux ions chlorures provoque une hyperpolarisation à l'origine de la paralysie et de la mort progressive des arthropodes. La destruction progressive des larves sur quelques jours permet d'éviter la libération brutale et massive des toxines larvaires comme c'était le cas avec les insecticides organophosphorés.

La doramectine présente donc une grande sécurité d'utilisation lorsque le traitement des larves d'hypodermes est correctement planifié.

L'éradication d'*H. bovis* et *H. lineatum*, au Danemark, en Irlande, en Scandinavie, aux Pays-Bas, au Royaume-Uni et dans certaines régions d'Allemagne et de France, est le résultat d'un traitement larvicide efficace et d'une lutte simultanée dans les régions voisines. Les programmes d'éradication élaborés à l'échelle régionale ou nationale sont à ce titre nécessaires. De par sa très grande efficacité sur tous les stades larvaires, la doramectine, comme les autres lactones macrocycliques, constitue le traitement larvicide de choix.

De plus, une administration de doramectine à l'automne, lors de la rentrée à l'étable par exemple, alors que les mouches sont devenues inactives ($T < 18^{\circ}\text{C}$), permet de tuer les larves d'hypoderme avant qu'elles n'endommagent les peaux.

2. 1. 3. 3. *Dermatobia hominis*

Dermatobia hominis est une espèce de mouche largement répandue dans les régions tropicales et subtropicales d'Amérique du Sud jusqu'à 1500 m d'altitude. Elle est à l'origine de pertes économiques considérables.

Les bovins constituent l'hôte naturel du parasite mais les larves peuvent se développer chez toutes les espèces homéothermes, y compris les humains et les oiseaux. Les larves se développent dans le tissu sous-cutané de l'hôte où elles s'enkystent et forment des nodules parasitaires. Ces nodules sont similaires à ceux produits par *Hypoderma bovis* et *Hypoderma lineatum*. Cependant, les stades larvaires de *Dermatobia hominis* se déroulent exclusivement sur le lieu de pénétration initial des larves. De plus, la mouche femelle utilise des espèces de moustiques ou de petites mouches (19 espèces répertoriées) pour transporter et déposer ses œufs sur l'hôte (phénomène de phorésie).

Moya-Borja *et al.* (1993a) ont évalué l'efficacité d'une injection sous-cutanée de doramectine à 200 µg/kg (J0) pour le traitement et la prévention de l'infestation expérimentale par *Dermatobia hominis* chez des taurillons Holstein de 10 à 12 mois ne présentant aucun nodule visible de *Dermatobia hominis*.

Dans la première étude, chaque animal est infesté par 25 larves L1 de *Dermatobia hominis* à J-24 par rapport au traitement. Le nombre de nodules a diminué de 74 %, 48 heures après l'injection de doramectine. L'efficacité, définie comme le pourcentage de nodules disparus, est de 95 % à J4 et atteint 100 % de J6 à la fin de l'étude, à J11.

Dans la seconde étude, chaque animal est infesté par 25 larves L1 de *Dermatobia hominis* à J21, J28 ou J35 selon les groupes. Les observations sont réalisées 6, 12 et 18 jours après chaque infestation car ces délais correspondent respectivement aux temps de développement

connus pour les larves L1, L2 et L3 de *Dermatobia hominis*. Aucun nodule n'a été identifié sur les animaux traités.

La doramectine injectable est donc efficace tant pour le traitement que pour la prévention des infestations à *Dermatobia hominis* chez les bovins pour une durée minimale de 35 jours.

2. 1. 3. 4. *Cochliomyia hominivorax*

Cochliomyia hominivorax est une mouche de 8 à 10 mm, largement répandue sur le continent américain. *Cochliomyia hominivorax* est un parasite obligatoire, dont les larves peuvent se développer chez toutes les espèces homéothermes, y compris les humains et les oiseaux. Les femelles adultes pondent leurs œufs sur les plaies cutanées ou muqueuses puis les larves carnassières se nourrissent de tissus sains et creusent des galeries à l'origine de lésions très sévères. Elles achèvent ensuite leur développement en tombant sur le sol pour former une puppe et devenir adulte.

Véritable fléau de l'élevage en Amérique tropicale, cause de pertes économiques considérables, *Cochliomyia hominivorax* a été éradiquée avec succès en Amérique du Nord grâce à des lâchers de mâles stériles.

Moya-Borja *et al.* (1993b) ont évalué l'efficacité d'une injection sous-cutanée de doramectine injectable à 200 µg/kg (J0) pour le traitement et la prévention des infestations expérimentales à *Cochliomyia hominivorax* chez des taurillons croisés Holstein de 6 à 13 mois n'ayant aucun antécédent de myiases.

Dans la première et dans la deuxième étude, 50 larves L1 de *Cochliomyia hominivorax* sont placées respectivement sur chacune des quatre plaies longitudinales ou circulaires réalisées à J0. L'efficacité, définie comme le pourcentage de myiases disparues, atteint 100 % 48 heures après le traitement et la cicatrisation des plaies est complète à J5.

Dans la troisième étude, 30 larves L1 de *Cochliomyia hominivorax* sont placées sur chacune des quatre plaies à J3, J7 ou J14 selon le groupe. L'efficacité atteint 100 % 24 heures après l'infestation dans les trois groupes. Les animaux infestés à J3, J7 et J14 présentent une cicatrisation complète respectivement 5, 3 et 2 jours après l'infestation.

La doramectine injectable est donc efficace tant pour le traitement que pour la prévention des infestations à *Cochliomyia hominivorax* chez les bovins pour une durée minimale de 14 jours.

2. 1. 3. 5. *Haematobia irritans*

Haematobia irritans, dénommée aussi mouche des cornes ou horn fly, est une mouche hématophage de 3 à 5 mm. Présente de façon quasi permanente sur le corps des bovins, les mâles et les femelles prennent une vingtaine de repas par jour. Ces nuisances se traduisent cliniquement par l'anémie, l'agacement des bovins et la transmission éventuelle d'agents pathogènes. Quasiment ubiquitaire, elle est la cause de pertes économiques importantes par la perte de poids et la baisse de production laitière qu'elle occasionne.

Farkas *et al.* (2000) ont évalué l'efficacité d'une application de doramectine pour-on à 500 µg/kg (J0) pour le contrôle de l'infestation naturelle par *Haematobia irritans* chez des bovins de 11 mois à 8 ans. L'activité de *Haematobia irritans* étant maximale durant la période estivale, cette saison a été retenue pour réaliser l'étude.

L'efficacité, définie comme le pourcentage de réduction du nombre de *Haematobia irritans* sur les bovins, est d'au moins 92,8 % jusqu'à J42 après le traitement.

La doramectine pour-on est donc efficace pour le traitement des infestations à *Haematobia irritans* chez les bovins pour une durée minimale de 42 jours.

Tableau n°7 : Principaux parasites de l'ordre des *Strongylida* rencontrés chez les bovins en France (Kerboeuf et Jacquet, 2000)

Localisation chez l'hôte	Espèce	Morphologie	Nutrition	Pouvoir pathogène	Importance en France
Caillette	<i>Trichostrongylus axei</i>	Très petits vers (4 à 7 mm)	Hématophages	Anémie, inflammation de la caillette, ulcération	+
	<i>Ostertagia ostertagi</i>	Petits vers (8 à 12 mm), brun-rougeâtres	Histophages	Altérations histologiques et biochimiques de la muqueuse de la caillette	+++
Intestin grêle	<i>Cooperia oncophora</i>	Petits vers (6 à 11 mm)	Chymivores	Spoliation, abrasion des villosités intestinales	++
	<i>Nematodirus helvetianus</i>	Vers longs (10 à 30 mm), fins et blanchâtres	Chymivores	Lié au développement des larves dans la muqueuse	++
	<i>Trichostrongylus colubriformis</i>	Très petits vers (4 à 6 mm)	Chymivores	Spoliation, abrasion des villosités intestinales	+
	<i>Bunostomum phlebotomum</i>	Vers de grande taille (15 à 30 mm), épais et blanc-jaunâtres	Hématophages	Anémie sévère	Très rare en France
Gros intestin	<i>Oesophagostomum radiatum</i>	Petits vers (8 à 20 mm), blancs	Histophages	Lié aux larves dans les nodules	+
Trachée et bronches	<i>Dictyocaulus viviparus</i>	Vers de grande taille (50 à 80 mm)	Chymivores	Obstruction bronchique, toux chronique, surinfections virales et bactériennes	++

2. 1. 4. Efficacité contre les nématodes

Les parasites internes majeurs visés sont dans tous les cas les strongles digestifs (universellement répandus) et les strongles respiratoires dans les exploitations où ces parasites sont présents, ce qui est loin d'être systématique. Ces parasites se sont accumulés dans l'organisme des bovins au cours de la saison de pâturage et l'infestation des animaux est d'autant plus importante qu'ils sont rentrés tardivement. La rentrée tardive des animaux s'accompagne également d'une augmentation de population de larves de strongles digestifs entrant en hypobiose. Le traitement vise à éliminer ces parasites à tous leurs stades de développement : adultes, larves et larves en hypobiose (Gosselin *et al.*, 1995).

Seuls les résultats des expérimentations avec comptages des vers ont été retenus car il est généralement admis que ce paramètre est meilleur et plus précis que la réduction du comptage de l'excrétion fécale des œufs pour étudier l'efficacité des avermectines (Vercruysse et Rew, 2002).

2. 1. 4. 1. Voie sous-cutanée

Jones *et al.* (1993) ont évalué, en Amérique du Nord et en Europe, l'efficacité thérapeutique d'une injection de doramectine injectable contre les trois principaux strongles des bovins : *Ostertagia ostertagi*, *Cooperia oncophora* et *Dictyocaulus viviparus*. D'après les résultats, *Cooperia oncophora* est le moins sensible des trois strongles. La dose thérapeutique de 200 µg/kg a donc été choisie pour son efficacité contre ce strongle.

Cette dose présente une efficacité :

- $\geq 99,6$ % contre les nématodes gastro-intestinaux adultes et immatures suivants : *Ostertagia ostertagi* (y compris les larves en hypobiose), *Ostertagia lyrata* (adultes seulement), *Haemonchus placei*, *Trichostrongylus axei*, *Trichostrongylus colubriformis*, *Cooperia oncophora* (y compris les larves en hypobiose), *Cooperia pectinata* (adultes seulement), *Cooperia punctata*, *Cooperia spatulata*, *Cooperia surnabada*, *Bunostomum phlebotomum* (adultes seulement), *Strongyloides papillosus* (adultes seulement), *Oesophagostomum radiatum*,
- $\geq 99,6$ % contre les formes adultes et immatures des nématodes de l'appareil respiratoire : *Dictyocaulus viviparus*,
- de 93,1 %, 96,5 % et 94,6 % contre les nématodes gastro-intestinaux adultes, *Trichostrongylus longispicularis*, *Nematodirus spathiger* et *Trichuris* sp., respectivement,
- de 73,3 % contre le nématode gastro-intestinal adulte *Nematodirus helvetianus* et de 75,5 % contre le stade larvaire de ce même nématode.

La doramectine présente une efficacité thérapeutique d'au moins 99,6 % contre tous les stades de développement, y compris les larves inhibées, de *Ostertagia ostertagi*, *Cooperia oncophora* et *Dictyocaulus viviparus*, les principaux nématodes impliqués dans les pertes économiques de l'élevage bovin en Europe et en Amérique du Nord.

Kennedy *et al.* (1993) ont montré qu'une injection sous-cutanée de doramectine à 200 µg/kg permet d'atteindre une efficacité thérapeutique de 100 % contre les infestations expérimentales ou naturelles par les nématodes des yeux *Thelazia gulosa* et *Thelazia skrjabini*.

Trois espèces de *Thelazia* sévissent aux Etats-Unis d'Amérique et au Canada. *Thelazia skrjabini* et *Thelazia gulosa* sont fréquemment retrouvées sur les bovins alors que *Thelazia*

lacrymalis, parasite des chevaux, n'est que rarement rencontrée chez les bovins. La mouche *Musca autumnalis* (face fly) est le seul vecteur connu pour les trois espèces en Amérique du Nord. L'incidence exacte des *Thelazia* dans les conjonctivites des bovins reste méconnue. De nombreuses études décrivent des effets sub-cliniques chez les bovins infestés par *Thelazia skrjabini* et *Thelazia gulosa*. Et comme il semble que des conjonctivites dues à *Thelazia* soient confondues avec des infections bactériennes, l'importance économique véritable de *Thelazia* demeure encore floue.

2. 1. 4. 2. Pour-on

La concentration plasmatique maximale de la formulation pour-on étant considérablement plus basse que celle de la formulation injectable 28 jours après traitement, il est naturel d'attendre une meilleure efficacité de la formulation injectable contre les strongles des bovins.

Marley *et al.* (1999) ont mené une étude pour savoir si la doramectine pour-on avait la même efficacité contre les parasites internes que celle obtenue avec la formulation injectable chez les bovins. Une application pour-on de doramectine à 500 µg/kg présente une efficacité :

- ≥ 95,3 % contre les nématodes adultes :
 - gastro-intestinaux : *Haemonchus contortus*, *Haemonchus placei*, *Ostertagia ostertagi*, *Ostertagia lyrata*, *Trichostrongylus axei*, *Bunostomum phlebotomum*, *Capillaria* spp., *Cooperia oncophora*, *Cooperia pectinata*, *Cooperia punctata*, *Cooperia spatulata*, *Cooperia surnabada*, *Nematodirus spathiger*, *Strongyloides papillosus*, *Trichostrongylus colubriformis*, *Oesophagostomum radiatum* et *Trichuris* sp.,
 - de l'appareil respiratoire : *Dictyocaulus viviparus*,
 - des yeux : *Thelazia gulosa* et *Thelazia skrjabini*,
- de 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* sp.,
 - de l'appareil respiratoire : *Dictyocaulus viviparus*,
- ≥ 98,1 % contre les larves en hypobiose d'*Ostertagia ostertagi* et d'*Ostertagia lyrata*,
- de 84,5 % contre *Nematodirus helvetianus* adulte.

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

En terme d'efficacité, *Nematodirus helvetianus* est le nématode dose limitant pour les deux formulations de doramectine. Yazwinski *et al.* (1994) ont formulé une hypothèse à ce propos : l'activité de la doramectine serait dirigée contre les *Nematodirus helvetianus* adultes mais pas encore féconds. Cela expliquerait pourquoi le niveau d'excrétion fécale des œufs reste inchangé après un traitement à la doramectine.

Pourtant, Eddi *et al.* (1997) ont montré que, dans les conditions naturelles, l'efficacité de la doramectine contre *Nematodirus helvetianus* est de 97,9 %, pourcentage supérieur à celui obtenu dans les conditions expérimentales. L'activité de la doramectine, associée à la réponse

immunitaire que les bovins développent aux pâturages, permet une amélioration de l'efficacité contre *Nematodirus helvetianus*.

Tableau n°8 : Durées de rémanence (jours) de la doramectine injectable et pour-on contre *Cooperia oncophora*, *Ostertagia ostertagi* et *Dictyocaulus viviparus* selon l'AMM en vigueur en France (DMV, 2003)

Nématode Formulation	<i>Cooperia oncophora</i>	<i>Ostertagia ostertagi</i>	<i>Dictyocaulus viviparus</i>
Injectable	21 j	28 j	28 j
Pour-on	28 j	35 j	42 j

La doramectine possède une efficacité thérapeutique contre un large éventail de parasites externes et internes, habituellement incriminés dans les pertes économiques de l'élevage bovin. Lorsque les deux formulations de Dectomax® possède une efficacité contre un parasite, le choix se fait d'une part, en fonction du niveau de l'efficacité thérapeutique en privilégiant naturellement celle qui possède la plus élevée, et d'autre part, en fonction du spectre d'action des formulations en privilégiant, cette fois-ci, celle qui correspond le mieux au contexte de l'infestation parasitaire, qui rappelons-le, peut être déterminée par une ou plusieurs espèces parasitaires. Il est surtout nécessaire de retenir, *in fine*, que les formulations injectable et pour-on de Dectomax® ont des spectres d'action différents, notamment contre les agents des gales et les poux.

L'efficacité thérapeutique est un paramètre nécessaire mais non suffisant pour assurer l'éradication de parasitoses comme les gales et les phtirioses. C'est la rémanence, ou efficacité protectrice, qui prolonge l'efficacité thérapeutique dans la durée.

2. 2. Rémanence de la doramectine contre les gales et les phtirioses des bovins

Il faut insister sur le fait que, contrairement aux infestations par les nématodes, un contrôle adéquat des infestations par les ectoparasites requiert presque 100 % d'efficacité contre les différents stades de développement chez les bovins. Dès lors, l'importance qualitative et quantitative de la rémanence prend tout son sens dans les études relatives à l'efficacité protectrice de la doramectine contre les gales et les phtirioses des bovins.

La rémanence dépend de la persistance de concentrations plasmatiques efficaces après l'administration de doramectine à un bovin. Cette valeur est susceptible de varier, pour le même principe actif et le même parasite, en fonction du protocole expérimental, avec entre autres, le niveau d'infestation, l'âge des animaux, la saison, la sensibilité des souches de parasites et la formulation utilisée. La variabilité des effets entre individus est significativement plus importante avec les formulations pour-on qu'avec les formulations injectables.

Au cours des études relatives à l'efficacité protectrice, le traitement est toujours réalisé sur des animaux sains avant leur infestation alors qu'il intervient après l'infestation des animaux dans les études relatives à l'efficacité thérapeutique.

2. 2. 1. Les gales

Lors de l'analyse des études relatives à l'efficacité protectrice de la doramectine contre les agents des gales, il est important de se rappeler que la guérison spontanée n'est pas rare chez les bovins infectés par *P. ovis* (Pouplard *et al.*, 1990) et *C. bovis*. Par conséquent, les résultats doivent être interprétés avec prudence dans les études sans animaux témoins.

Clymer *et al.* (1997) ont évalué l'efficacité protectrice d'une injection sous-cutanée de doramectine à 200 µg/kg (J0) contre l'infestation expérimentale par *Psoroptes ovis* sur des bovins âgés de 6 à 18 mois. Une infestation expérimentale est réalisée, tous les 7 jours de J0 à J49 sur un groupe différent d'animaux, par transfert direct de matériel infesté prélevé sur les animaux sources. Des raclages cutanés sont effectués respectivement 7 et 14 jours après chaque infestation afin de dénombrer les adultes, les nymphes et les larves de *P. ovis*.

Tous les stades de développement sont retrouvés en nombre substantiel sur les groupes d'animaux témoins, indiquant l'établissement d'une infestation active après chaque infestation expérimentale. Les infestations significatives ne commencent pas à s'établir avant J28 sur les animaux traités par la doramectine et le niveau d'infestation n'atteint pas l'équivalence statistique ($P \geq 0,05$) des témoins avant J42.

La doramectine possède une efficacité protectrice de 100 % contre les infestations à *P. ovis* durant 3 semaines et réduit significativement ($P < 0,05$) le niveau d'infestation pendant 2 semaines supplémentaires.

2. 2. 2. Les phtirioses

Un nombre relativement limité de publications relatent des études concernant la rémanence de la doramectine contre les phtirioses des bovins. L'objectif de ces études est d'évaluer l'évolution de l'efficacité en fonction du temps afin de déterminer la durée maximale au-delà de laquelle elle n'est plus suffisante pour traiter une infestation. Ces études sont donc, par définition, beaucoup plus longues que celles concernant l'efficacité thérapeutique. Cette différence est importante car la diminution des populations de poux introduit un biais récurrent dans les études sur la rémanence. Néanmoins, certains protocoles d'infestations

permettent d'atténuer l'importance relative de ce phénomène ; c'est pourquoi j'explicite de façon détaillée les trois études suivantes :

- Villeneuve et Daigneault (1997) ont évalué l'efficacité protectrice de la doramectine injectable à 200 µg/kg (J0) selon un protocole utilisant le modèle d'infestation naturelle permanente. L'étude se déroule pendant la saison hivernale sur des bovins âgés de 2 à 6 mois. Les vingt bovins inclus dans l'étude sont répartis au hasard en fonction de leur poids en un groupe témoin et un groupe traité par la doramectine. Puis les animaux sont logés en stabulation libre avec dix animaux donneurs infestés. Le comptage direct des poux est réalisé une fois par semaine de J0 à J91 selon la technique du « hair-parting » décrite par Weeks *et al.* (1995).

- Skorgerboe *et al.* (2000) ont évalué l'efficacité protectrice de la doramectine Pour-on à 500 µg/kg (J0) selon un protocole utilisant le modèle d'infestation naturelle permanente et répétée. L'étude se déroule pendant la saison hivernale sur des bovins âgés de 5 à 10 mois. Les bovins sont répartis équitablement et au hasard entre les animaux traités par la doramectine et les animaux témoins non traités. Des groupes de trois bovins sont ensuite constitués avec un animal traité, un témoin et un animal source infesté. Chaque groupe de trois bovins est ensuite logé dans une case de 8,5 m² (3,7 m x 2,3 m). Seuls les bovins sources avec au moins 50 *B. bovis* et plus de 50 poux piqueurs sont inclus dans le protocole d'étude. De plus, chaque bovin source est remplacé par un nouveau bovin source infesté tous les 14 jours, de J0 à J98. Ainsi, l'hébergement de chaque groupe sur une surface réduite et l'exposition répétée aux bovins sources très infestés portent au maximum la probabilité de transmission des poux par contact d'un animal à l'autre. La pression d'infestation est donc maximale et constante durant toute la durée de l'étude (112 jours). Cela est primordial car la diminution spontanée de la population de poux sur les bovins sources est un biais fréquent dans les études de rémanence.

Le modèle d'infestation naturelle par expositions répétées s'avère donc être un modèle fiable, sévère et adapté à l'évaluation de l'efficacité protectrice de la doramectine Pour-on contre les phtirioses à *B. bovis*, *L. vituli* et *H. eurysternus*.

Le comptage direct des poux est réalisé une fois par semaine de J0 à J112 dans les neuf zones déterminées par Watson *et al.* (1997) comme étant des sites de prédilection pour les poux piqueurs et broyeurs.

Bien que tous les bovins source soient porteurs d'une population importante de *S. capillatus*, les infestations à *S. capillatus* ne s'établissent que beaucoup plus lentement que celles à *B. bovis* et *L. vituli* chez les animaux témoins. Le lent passage de *S. capillatus* des bovins source hautement infestés aux animaux témoins peut s'expliquer par la distribution de *S. capillatus* lors des infestations et de ses déplacements. Les zones de prédilection de *S. capillatus* sont généralement limitées à la tête sur laquelle ils forment des colonies regroupées en amas. De plus, lors de l'examen visuel de ces zones, *S. capillatus* ne manifeste que des déplacements réduits sur la peau et les poils, notamment par rapport à *B. bovis* et dans une moindre mesure à *L. vituli*. Les caractéristiques de *S. capillatus* et les résultats de l'infestation par expositions répétées suggèrent qu'un modèle d'infestation expérimentale serait plus approprié pour évaluer l'efficacité protectrice de la doramectine sur l'établissement des infestations à *S. capillatus*.

L'hypothèse la plus probable pour expliquer la non infestation des animaux témoins par *H. eurysternus* est le petit nombre de bovins sources infestés par *H. eurysternus*.

- Lloyd *et al.* (2001) ont évalué l'efficacité protectrice de la doramectine pour-on à 500 µg/kg selon un protocole utilisant le modèle de la double infestation expérimentale. L'étude se déroule pendant la saison hivernale sur des bovins âgés de moins de 12 mois logés en cases individuelles. Les bovins sont répartis équitablement et au hasard entre les animaux traités par la doramectine et les animaux témoins non traités. Le traitement Pour-on est appliqué selon les groupes à J0, J35, J63 ou J91. Chaque animal reçoit 100 adultes et 100 nymphes stade 3 de *B. bovis* et 13 adultes et 12 nymphes stade 3 de *S. capillatus* à J119. A J126, chaque animal reçoit en plus 200 adultes de *B. bovis* et 13 adultes et 12 nymphes stade 3 de *S. capillatus*. Le comptage direct des poux est réalisé respectivement 7 et 14 jours après la double infestation expérimentale (J126). Il est plus difficile d'identifier *B. bovis* que *S. capillatus* lors d'examen visuels, notamment sur les bovins à robe rousse. Cela peut expliquer la faible proportion de *B. bovis* retrouvée lors de cette étude. De plus, *B. bovis* est une espèce mobile ce qui rend plus difficile la localisation car quelques parasites migrent du site de dépôt vers des localisations où l'observation sur l'animal vivant peut être plus délicate (proportion estimée à 25 %). Le reste migre sur les zones environnantes. *S. capillatus* reste au contraire exclusivement sur la zone de dépôt original, la tête.

L'efficacité protectrice est un paramètre déterminant pour le choix d'un produit de lutte contre les phtirioses car les produits utilisés ne sont généralement pas ovicides. Le produit disposant de l'efficacité protectrice la plus longue est donc le plus performant pour contrôler les œufs qui éclosent après le traitement. De plus, c'est l'efficacité protectrice qui détermine la durée de prévention de réinfestations des animaux traités lorsqu'ils sont exposés à des animaux infestés après le traitement.

Les résultats des études (*cf.* tableau n°9) montrent que la doramectine pour-on procure une efficacité protectrice ≥ 49 jours contre *L. vituli*, ≥ 35 jours contre *S. capillatus* et ≥ 42 jours contre *B. bovis*. Ces périodes de protection sont plus longues que la durée de persistance des œufs, variant entre 7 et 13 jours selon les espèces, et permettent donc de lutter contre les nouvelles nymphes. Ces résultats sont bien conformes aux données retenues pour l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de la formulation pour-on (*cf.* tableau n°10).

Tableau n°9 : Efficacité (%) et durée d'activité (jours) de la doramectine contre les poux des bovins
(Villeneuve et Daigneault, 1997; Skogerboe *et al.*, 2000; Lloyd *et al.*, 2001; Burden *et al.*, 1999, 1997; Titchener *et al.*, 1996)

SC : sous-cutanée; ND : non déterminé; ++ : modéré; +++ : élevé

Paramètres de l'étude Références	Type d'étude	Voie d'administration	Niveau d'infestation	Efficacité (%) et durée d'activité (j)			
				<i>L. vituli</i>	<i>S. capillatus</i>	<i>H. eurysternus</i>	<i>B. bovis</i>
Villeneuve et Daigneault (1997)	Infestation naturelle permanente	SC	++	100 % à 28 j	100 % à 28 j		
Skogerboe <i>et al.</i> (2000)	Infestation naturelle permanente et répétée	Pour-on	+++	100 % à 105 j	ND	ND	100 % à 77 j
Lloyd <i>et al.</i> (2001)	Double infestation expérimentale post-traitement	Pour-on	+++		100 % à 35 j 95 % à 63 j 86 % à 91 j 75 % à 126 j		100 % à 126 j
Burden <i>et al.</i> (1999)	Infestation naturelle transitoire	Pour-on	++				100 % à 42 j

Paramètres de l'étude Références	Type d'étude	Voie d'administration	Niveau d'infestation	Efficacité (%) et durée d'activité (j)			
				<i>L. vituli</i>	<i>S. capillatus</i>	<i>H. eurytarnus</i>	<i>B. bovis</i>
Burden <i>et al.</i> (1997)	Infestation expérimentale	Pour-on	++	100 % à 71 j			
Titchener <i>et al.</i> (1996)	Infestation expérimentale	SC	++	100 % à 28 j			
Pfizer (1998), non publiée	Infestation expérimentale	Pour-on	+++	100 % à 49 j			

**Tableau n°10 : Durées de rémanence (jours) de la doramectine pour-on contre les poux
selon l'AMM en vigueur en France (DMV 2003)**

Espèces de poux Formulation	<i>Linognathus vituli</i>	<i>Solenopotes capillatus</i>	<i>Bovicola bovis</i>
Pour-on	49 j	35 j	42 j

2. 3. Comparaison de l'efficacité et de la rémanence de la doramectine avec les autres antiparasitaires

2. 3. 1. Comparaison de l'efficacité et de la rémanence de la doramectine avec les autres lactones macrocycliques (Vercruysse et Rew, 2002)

2. 3. 1. 1. Les gales

Seules les formulations injectable et Pour-on des lactones macrocycliques sont efficaces contre les agents des gales. L'efficacité incomplète de l'ivermectine administrée par voie orale dans le traitement des gales est probablement dû à une concentration insuffisante d'ivermectine sur le site d'infestation et la rémanence est plus courte que lors d'une administration par voie sous-cutanée (Meleney, 1982 ; Benz *et al.*, 1989).

2. 3. 1. 1. 1. Efficacité

2. 3. 1. 1. 1. 1. Gale psoroptique

Une efficacité supérieure à 99 % a été retrouvée contre *P. ovis* après un seul traitement par l'abamectine (Heinze-Mutz *et al.*, 1993). Logan *et al.* (1993), Hendrickx *et al.* (1995) et Losson *et al.* (1996b) ont montré que la doramectine injectable permet d'éliminer l'infestation par *P. ovis* (100 % d'efficacité). De nombreuses études décrivent l'efficacité de l'ivermectine injectable et Pour-on contre *P. ovis* chez les bovins (Guillot et Meleney, 1982; Meleney, 1982; Wright et Guillot, 1984; Soll *et al.*, 1987; Benz *et al.*, 1989; Lonneux *et al.*, 1997). Les formulations injectable et pour-on de moxidectine donnent des résultats parasitologiques et cliniques similaires à ceux de l'ivermectine avec une efficacité totale (Lonneux et Losson, 1992, Lonneux *et al.*, 1997).

Cependant d'après Benz *et al.* (1989), les formulations pour-on de doramectine, d'éprinomectine et d'ivermectine n'éliminent pas toujours complètement les infestations à *P. ovis* (il n'y a pas d'indication sur l'AMM du pour-on d'éprinomectine et d'ivermectine) et ne sont donc pas recommandées dans le traitement des infestations à *P. ovis*. Néanmoins, Lonneux *et al.* (1997) ont montré que les bovins traités par l'ivermectine Pour-on étaient parasitologiquement négatifs 28 et 42 jours après le traitement.

Bien que de nombreuses études relatent l'élimination complète des populations d'acariens des gales par les lactones macrocycliques, l'efficacité clinique semble moins évidente. En pratique, il est courant de réaliser plus d'un traitement pour obtenir une guérison clinique, en particulier lorsque les animaux souffrent de lésions hyperkératosiques (Lonneux et Losson, 1992, études non publiées). Un échec thérapeutique, lié à la persistance de quelques acariens des gales qui demeurent indétectables, provient généralement du fait que le médicament ne peut atteindre les parasites au sein des lésions hyperkératosiques ou lors de réinfestations par l'environnement.

L'utilisation des lactones macrocycliques nécessite une période de quarantaine après le traitement avant de réintroduire les animaux traités dans un troupeau sain. La période d'isolement recommandée varie entre 7 et 21 jours (Meleney et Christy, 1978; Guillot et Meleney, 1982; Guillot *et al.*, 1986; Strickland et Gerrish, 1987; Losson *et al.*, 1996a, b).

2. 3. 1. 1. 1. 2. Gale chorioptique

Scheffler (1995) et Losson *et al.* (1998) ont montré l'efficacité de la doramectine injectable sur des bovins naturellement infestés par *C. bovis*. La doramectine Pour-on possède 100 %

d'efficacité sur les bovins naturellement infestés par *C. bovis* et une efficacité supérieure à 99 % sur des bovins infestés expérimentalement (Rooney *et al.*, 1999). L'éprinomectine est efficace (≥ 95 %) contre *C. bovis* (Shoop *et al.*, 1996 ; Barth *et al.*, 1997; Eagleson *et al.*, 1997b). *C. bovis* est contrôlé de façon satisfaisante par la formulation Pour-on d'ivermectine (Barth et Preston, 1988).

Bien que le taux d'ivermectine soit 2,5 fois supérieur dans la formulation topique que dans la formulation injectable, il a été suggéré que la meilleure efficacité de la formulation Pour-on d'ivermectine contre *C. bovis* soit imputable à la présence du médicament sur la peau et les poils de l'animal puisque, dans les études avec la gale chorioptique, aucune lésion n'était localisée à proximité des zones d'application. Il n'existe pas de données disponibles concernant la distribution de l'ivermectine appliquée par voie topique sur la peau (*stratum corneum*) et le pelage, mais des molécules comme les pyréthroïdes de synthèse sont connus pour leur répartition extensive sur l'ensemble de l'animal à partir des points d'application (Jekinson *et al.*, 1986). La moxidectine injectable ne permet de réduire que faiblement à modérément les populations de *C. bovis* avec un large intervalle d'efficacité (de 9 à 100 %) (Losson et Lonneux, 1993a; Scheffler, 1995). Ceci contraste avec l'efficacité totale de la formulation Pour-on de moxidectine contre *C. bovis* pendant 14 jours (Losson et Lonneux, 1996a).

2. 3. 1. 1. 1. 3. Gale sarcoptique

Parmi les agents des gales, *S. scabiei* var. *bovis* est le plus sensible à toutes les lactones macrocycliques, qu'il s'agisse de formulations injectable ou Pour-on. Les infestations par *S. scabiei* sont complètement éliminées (i.e. une efficacité de 100 %) après un traitement par l'abamectine injectable (Heinze-Mutz *et al.*, 1993), la doramectine injectable et Pour-on (Logan *et al.*, 1993; Rooney *et al.*, 1999), l'éprinomectine Pour-on (Barth *et al.*, 1997; Thompson *et al.*, 1997), l'ivermectine injectable et Pour-on (Soll *et al.*, 1987, 1992; Barth et Preston, 1988), et finalement la moxidectine injectable et Pour-on (Losson et Lonneux, 1993; Matthes *et al.*, 1993).

Barth et Preston (1988) ont abouti, suite aux résultats de trois études, à la conclusion que la formulation Pour-on d'ivermectine administrée sur une peau saine est totalement efficace contre la gale sarcoptique, mais que son efficacité est diminuée lorsque le médicament est appliqué sur des lésions sévères causées par le parasite. Ceci résulte probablement du fait que l'absorption de l'ivermectine étant diminuée dans ces zones épaissies et incrustées, la concentration plasmatique de l'ivermectine est diminuée, ce qui explique alors la baisse d'efficacité du médicament sur les parasites internes.

2. 3. 1. 1. 2. Rémanence

Il n'existe seulement qu'un nombre limité de publications relatives à la persistance de l'efficacité des lactones macrocycliques contre les agents des gales. Cela provient probablement des difficultés de mise au point des protocoles, du choix du mode d'infestation (naturel ou expérimental), et/ou de l'interprétation des résultats.

Meleney *et al.* (1982) ont montré qu'une injection intramusculaire d'ivermectine protège les bovins de l'infestation par *P. ovis* pendant 3 semaines. Dans leur étude, l'infestation naturelle était réalisée par l'intermédiaire d'animaux sources infestés et renouvelés tous les 3 jours. Clymer *et al.* (1997) ont démontré qu'un traitement unique avec la doramectine injectable protège complètement de la gale psoroptique pendant 3 semaines et partiellement pendant 2 semaines supplémentaires. Le mode d'infestation utilisé dans leur étude est expérimental avec

le transfert direct de matériel infestant sur des animaux dans l'impossibilité de se lécher ce qui constitue un test sévère pour l'efficacité protectrice du médicament.

Dans le cas d'une infestation naturelle par contact avec des animaux infestés, la période de protection complète atteint 5 semaines avec la doramectine. Par comparaison, la période de protection conférée par l'ivermectine dans la même étude est de 4 semaines.

Il est intéressant de souligner que, à la fois pour la doramectine et l'ivermectine, la période de protection résiduelle est supérieure dans le cas d'infestations naturelles que lors d'infestations expérimentales, suggérant ainsi que l'infestation naturelle apparaît comme la meilleure méthode de prédiction de l'efficacité protectrice des lactones macrocycliques en pratique. Clymer *et al.* (1997) ont alors mené une étude sur les effets du comportement de léchage sur l'efficacité des médicaments utilisés. Il n'est pas inhabituel que les activités de léchage au sein d'un groupe d'animaux se traduisent par la guérison spontanée des gales. La comparaison des résultats, entre les animaux libres pour lesquels le léchage est interdit et les animaux entravés pour lesquels le léchage est permis, ne montre aucune différence dans la période de protection conférée par la doramectine (5 semaines) et l'ivermectine (4 semaines).

Cependant, il existe une différence entre les deux molécules concernant le délai au-delà duquel une infestation significative s'établit. Dans le cas de l'ivermectine, les comptages des acariens des gales sont significativement supérieurs à zéro, une semaine plus tard, à 5 semaines, alors que la doramectine prévient l'établissement d'infestations significativement supérieures à zéro jusqu'au dernier examen de l'étude, à 7 semaines.

2. 3. 1. 2. Les phtirioses

2. 3. 1. 2. 1. Efficacité

En général, les formulations injectables des lactones macrocycliques sont recommandées, principalement pour le traitement des poux piqueurs (*cf.* tableau n°11).

L'efficacité relativement basse des formulations injectables des lactones macrocycliques contre *B. bovis* s'explique par la faible exposition des poux broyeurs aux sécrétions corporelles contenant le médicament puisqu'ils se nourrissent des débris épithéliaux de l'hôte. Les formulations Pour-on sont efficaces sur les poux piqueurs et broyeurs, bien que pour certaines lactones macrocycliques aucune donnée ne soit disponible (*cf.* tableau n°11). L'excellente efficacité des formulations pour-on, contrairement aux formulations injectables, s'explique probablement par la présence de concentrations élevées de principe actif à la surface de la peau, tuant ainsi les poux par contact et par ingestion (Titchener *et al.*, 1994).

Il est important de souligner que les populations de poux peuvent décroître spontanément ; ce phénomène étant généralement corrélé aux saisons. Le nombre de poux augmente en automne et au début de l'hiver puis il décroît au printemps (Villeneuve et Daigneault, 1997). C'est pourquoi les études menées sans animaux témoins n'ont qu'une valeur limitée.

Campbell *et al.* (2001) ont montré que les formulations pour-on de doramectine, d'ivermectine, d'éprinomectine et de moxidectine ont une efficacité thérapeutique de 100 % contre les infestations naturelles, mixtes ou non, par *B. bovis*, *L. vituli*, *H. eurysternus* et *S. capillatus*.

Titchener *et al.* (1994) ont démontré que l'abamectine injectable est efficace à 100 % contre *L. vituli* et permet une réduction de 97 % des comptages de *B. bovis*. Heinze-Mutz *et al.* (1993) ont démontré que l'abamectine est complètement efficace contre *L. vituli* et *H. eurysternus*, mais pas contre *B. bovis*.

Logan *et al.* (1993), Lloyd *et al.* (1996), Phillips *et al.* (1996) et Watson *et al.* (1996) ont étudié le spectre d'activité de la doramectine injectable. Les trois espèces de poux piqueurs communément rencontrées sont totalement contrôlées. L'efficacité contre les poux broyeur se situe entre 58 et 98 %. Rooney *et al.* (1999) ont démontré que l'efficacité de la doramectine pour-on est de 100 % contre les quatre espèces communes de poux jusqu'à 28 jours après le traitement.

L'éprinomectine a démontré une efficacité complète contre les quatre espèces majeures des poux des bovins (Shoop *et al.*, 1996 ; Eagleson *et al.*, 1997a ; Holste *et al.*, 1997).

Benz *et al.* (1989) ont confirmé, grâce aux données de nombreuses études, l'efficacité de l'ivermectine injectable contre les poux piqueurs ; elle ne constitue qu'une aide au contrôle de l'infestation contre les poux broyeur. Titchener *et al.* (1994) et Polley *et al.* (1998) ont démontré l'efficacité (100 %) de l'ivermectine pour-on contre *L. vituli* et *B. bovis*.

Titchener *et al.* (1994) ont démontré l'efficacité totale de la moxidectine injectable sur *L. vituli* ; bien qu'elle soit inefficace contre *B. bovis*. Chick *et al.* (1993) ont ainsi montré qu'une injection de moxidectine n'élimine pas significativement *B. bovis* (l'efficacité varie entre 0 et 85 %). Au contraire, la moxidectine pour-on assure une efficacité (de 84 à 100 %) contre *B. bovis*. La moxidectine pour-on réduit significativement les populations de *B. bovis* ; cependant un petit nombre de poux vivants persistent durant au moins 8 semaines (Polley *et al.*, 1998). Un haut degré d'efficacité contre *L. vituli* est obtenu soit par injection (de 97 à 100 %), soit par application pour-on (de 95 à 100 %) de moxidectine (Chick *et al.*, 1993 ; Losson et Lonneux, 1996a).

2. 3. 1. 2. 2. Persistance

Peu d'études ont été menées pour évaluer l'efficacité protectrice des lactones macrocycliques contre les poux et déterminer la période approximative de protection.

Villeneuve et Daigneault (1997) ont évalué l'efficacité protectrice de la doramectine injectable contre les poux piqueurs dans les conditions naturelles d'infestation. L'établissement des infestations à *L. vituli* et *S. capillatus* a été retardé de 25,6 jours en moyenne sur les animaux traités par la doramectine par rapport aux animaux témoins, la différence entre les deux groupes étant hautement significative ($P \leq 0,001$).

Dans une étude comparative des formulations injectables de doramectine et d'ivermectine/clorsulon, Tichener et Purnell (1996) ont montré que l'efficacité protectrice contre l'infestation par *L. vituli* est de 28 jours pour la doramectine et de 21 jours pour l'ivermectine.

La moxidectine injectable présente une efficacité protectrice de 42 jours contre une infestation naturelle à *L. vituli* (Colwell, 2002).

Un modèle d'infestation par expositions répétées a été utilisé pour évaluer l'efficacité protectrice de la formulation pour-on de doramectine sur l'établissement des infestations à *L. vituli* et *B. bovis* chez les bovins (Skogerboe *et al.*, 2000). L'acquisition des infestations à *L. vituli* et *B. bovis* a été retardée respectivement de 105 et 77 jours.

Dans une étude au protocole similaire, Clymer *et al.* (1998) ont conclu que l'ivermectine pour-on présente une efficacité protectrice de 100 % contre les infestations par *B. bovis* sur une période de 35 à 49 jours après le traitement.

Toujours selon le même protocole que précédemment, Colwell (2002) a montré que la formulation pour-on de moxidectine confère une efficacité protectrice de 42 jours contre l'infestation naturelle par *L. vituli* et *B. bovis*.

Ces études confirment l'efficacité protectrice de la doramectine, de l'ivermectine et de la moxidectine contre les poux. Les formulations injectables des lactones macrocycliques ont une efficacité thérapeutique comprise entre 0 et 100 % mais située le plus souvent entre 80 et 90 %. Les formulations pour-on des lactones macrocycliques ont une meilleure efficacité thérapeutique (84 à 100 %) que les formulations injectables. La doramectine procure une efficacité protectrice plus longue que l'ivermectine.

Tableau n°11 : Efficacité des lactones macrocycliques contre les poux broyeur et piqueurs des bovins (Vercruysse et Rew, 2002)

+ : 100 % ; ± : aide à contrôler l'infestation (85-90 % en moyenne); - : inefficace; ? : aucune référence disponible

S.C. : sous-cutanée

Produit et voie d'administration	<i>B. bovis</i>	<i>L. vituli</i>	<i>H. eurysternus</i>	<i>S. capillatus</i>	Références
Abamectine S.C.	- / ±	+	+	?	Titchener <i>et al.</i> (1994) Heinze-Mutz <i>et al.</i> (1993)
Doramectine S.C.	- / ±	+	+	+	Lloyd <i>et al.</i> (1996) Logan <i>et al.</i> (1993) Watson <i>et al.</i> (1996)
Doramectine Pour-on	+	+	+	+	Rooney <i>et al.</i> (1999)
Eprinomectine Pour-on	+	+	+	+	Eagleson <i>et al.</i> (1997a) Shoop <i>et al.</i> (1996) Holste <i>et al.</i> (1997)
Ivermectine S.C.	±	+	+	+	Benz <i>et al.</i> (1989)
Ivermectine Pour-on	+	+	?	?	Titchener <i>et al.</i> (1994)
Moxidectine S.C.	-	+	?	+	Titchener <i>et al.</i> (1994) Chick <i>et al.</i> (1993) Webb <i>et al.</i> (1991)
Moxidectine Pour-on	± / +	+	?	?	Losson et Lonneux (1996) Chick <i>et al.</i> (1993)

2. 3. 2. Comparaison avec les autres antiparasitaires externes (Losson, 1997; DMV, 2003)

Les acaricides actuellement utilisés n'ont pas d'activité ovicide. Ces produits doivent donc posséder une durée d'action suffisante pour tuer les larves au fur et à mesure de leur éclosion. Il est donc nécessaire, avec les produits peu rémanents, de répéter le traitement à un moment où tous les œufs déposés ont éclos et où les parasites qui en sont issus n'ont pu atteindre leur maturité sexuelle. Le temps d'incubation des œufs peut atteindre 10 jours tandis que la durée du cycle le plus court (œuf à œuf) est aussi de 10 jours. Un intervalle de 10 jours entre les deux traitements topiques est donc indispensable pour les produits peu ou pas rémanents (Lonneux et Losson, 1996).

La tonte des animaux et l'élimination mécanique des croûtes entre les traitements permettraient d'éliminer un grand nombre d'œufs et en particulier les plus éloignés de la peau susceptibles d'éclore après le deuxième traitement.

2. 3. 2. 1. Les organophosphorés (cf. tableau n°12)

Utilisés dès les années cinquante, les organophosphorés représentent un groupe très largement utilisé dans la lutte contre les arthropodes parasites. Ce sont des produits liposolubles qui agissent par contact, sont vite métabolisés et s'accumulent peu dans les tissus. Leur rémanence est en général assez faible et ils agissent par inhibition de l'acétylcholinestérase. Résorbés via la peau, ils s'utilisent surtout en bain, douche ou aspersion.

L'efficacité thérapeutique des organophosphorés contre *Bovicola bovis* présente des résultats inégaux (de 73 à 100 %) selon les molécules testées (Keetle et Pearce, 1974; Titchener, 1985). Les organophosphorés présentent une efficacité thérapeutique également inconstante contre *L. vituli* (de 0 à 100 %) et variable en fonction de la dose et de la fréquence d'application (Keetle et Pearce, 1974; Titchener, 1985; Keetle, 1972, Keetle et Lukies, 1979; Keetle et Watson, 1981).

Le propétamphos (BLOTIC®) se caractérise par son efficacité contre les agents des gales et les poux, sa rémanence liée à sa formulation et une tolérance élevée aux doses recommandées. Bien que plusieurs modes d'applications soient possibles, la balnéation est vivement recommandée pour une efficacité maximale et durable du produit.

La préparation des bains requiert plusieurs milliers de litres d'eau. De plus, il est nécessaire de réajuster le niveau des bains après une diminution de 10 % de son volume, équivalent au passage de 20 à 50 animaux. L'homogénéisation du bain est indispensable avant de commencer l'opération. Les contraintes liées à ce mode de traitement sont lourdes :

- Temps d'immersion de 30 secondes à 1 minute par animal.
- Immerger la tête au moins deux fois.
- Traiter tout le troupeau mais
- Ne pas immerger des animaux fatigués, assoifés ou excités.
- Le port de gants et de vêtements de protection pour l'opérateur.
- En cas de contact avec la peau ou les yeux, laver immédiatement et abondamment avec de l'eau.

Le dympilate (ou diazinon) est utilisé pour ses propriétés acaricides, insecticides et larvicides. L'excipient tensio-actif du DIAZAPID® assure la pénétration dans les lésions parasitaires. L'efficacité immédiate du DIMPYGAL® se prolonge grâce à son affinité pour le sébum cutané. En plus des contraintes précédemment citées pour les balnéations, il faut ajouter :

- Ne pas utiliser le bain plus de 24 heures après sa préparation (DIMPYGAL®).
- Ne pas traiter les veaux de moins de 8 semaines (DIMPYGAL®).
- Ne pas épandre les eaux résiduelles dans les fossés, mares et cours d'eau ni près des sources et des puits car le dympilate est toxique pour les palmipèdes et les poissons.

Le phoxim débarrasse les animaux de leurs parasites externes grâce à sa double activité, par contact et par effet vapeur. Il a même une rémanence pouvant aller jusqu'à 56 jours. Son utilisation est strictement interdite chez les femelles laitières dont le lait est destiné à la consommation humaine.

Durant la période estivale, *Psoroptes ovis* survivrait, chez les bovins, dans les fosses infraorbitales, dans les oreilles, le creux interdigité, la région inguinale, les entrecuisses, le chignon et la base des cornes (Spence, 1949; Bussi  ras, 1987). Ces sites, parfois sommairement traités lors des aspersions effectuées avec des organo-phosphorés, représentent des réservoirs et agissent comme sources de recontamination, à l'origine de l'échec de certains traitements.

Certains organophosphorés sont référencés par l'association de codification logistique (A.C.L.) qui assure l'attribution et la maintenance des codes logistiques de l'ensemble des produits et articles de parapharmacie : trichlorfon, chlorpyrifos, dichlorvos, malathion et azam  thiphos. Il s'agit de produits acaricides et/ou insecticides utilisés pour la désinsectisation des bâtiments d'élevage pendant le vide sanitaire. Leur rémanence varie généralement entre 8 et 12 semaines.

2. 3. 2. 2. Les diamides (cf. tableau n  12)

Cette famille renferme une seule molécule d'emploi courant en thérapeutique animale : l'amitraz. C'est une molécule liposoluble, rapidement dégradée et qui ne s'accumule pas dans les tissus. Son mode d'action est voisin de celui des pyr  thrino  ides. L'amitraz est actif sur les adultes et les formes larvaires des acariens des gales et des poux, y compris sur ceux ayant développé une résistance aux organophosphorés et aux organochlorés. La toxicité aiguë de l'amitraz (DL₅₀ entre 400 et 800 mg/kg). Aux doses préconisées, son emploi est sans problème tant sur les femelles en gestation que sur les très jeunes animaux. Les résidus sont inactivés rapidement dans le sol.

Detry (1985)   value l'efficacité de l'amitraz (TAKTIC  ) après de deux traitements par pulvérisation à J0 et J7 contre la gale psoroptique sur des bovins de race blanc bleu belge. Un seul individu sur les six bovins traités est encore porteur de psoroptes vivants à J35 alors que les témoins présentent, tous, une gale aiguë qui nécessite une intervention rapide. Une réapparition précoce de psoroptes vivants chez un des bovins traités permet de prévoir des récidives fréquentes dans la pratique.

2. 3. 2. 3. Les pyr  thrino  ides (cf. tableau n  12)

Les pyr  thrino  ides sont des produits de synthèse analogues aux pyréthrines végétales mais beaucoup plus stables et plus actifs. Ces esters lipophiles d'acides cyclopropaniques agissent par contact. L'action très rapide de ces neurotoxiques se manifeste par l'hyperexcitation, la paralysie et la mort quasi immédiate des arthropodes (effet « knock down »). Ces produits ne traversent pas la peau saine et sont donc dépourvus d'effet systémique. Le butoxyde de pipéronyle est souvent associé aux pyr  thrino  ides en raison de son effet synergique. Après

application cutanée, ils sont captés par l'épiderme dans lequel ils diffusent rapidement et de façon radiale. Rapidement métabolisés, ils ne s'accumulent pas dans l'organisme animal. Les délais d'attente sont donc nuls ou très courts et ils sont très peu toxiques. De très nombreux composés existent sur le marché mondial. Citons plus particulièrement le fenvalérate, la deltaméthrine, la cyhalothrine, la cyperméthrine et la cyfluthrine qui disposent d'AMM pour le traitement des gales et/ou des phtirioses chez les bovins.

Le fenvalérate est un antiparasitaire externe de la famille des pyréthrinoïdes, rémanent et très peu toxique pour les mammifères. Un seul traitement suffit contre les phtirioses alors que les gales requièrent deux traitements à 10-12 jours d'intervalle. Son intérêt réside en un temps d'attente nul : le lait des vaches traitées peut être livré le jour même du traitement.

Les contraintes liées au mode d'application par pulvérisations sont nombreuses :

ACADREX® 60 :

- En cas de contact avec la peau (produit pur ou dilué), rincer abondamment à l'eau et au savon.
- En raison de la toxicité des pyréthrinoïdes pour les poissons, éviter toute contamination des points d'eau avec des restes de préparation.

ARKOFLY® :

- Extrêmement inflammable
- Nocif par inhalation.
- Pendant les pulvérisations, porter un masque naso-buccal simple.
- Bien ventiler après usage.
- Perte d'efficacité en cas de pluie dans les 2 heures après le traitement.
- Eviter de pulvériser face au vent afin de ne pas respirer le produit et de limiter les pertes au traitement.

La deltaméthrine est un pyréthrinoïde caractérisé par sa grande puissance insecticide, sa faible toxicité et son faible pouvoir diluant. La lipophilité de cette molécule permet une migration rapide dans la couche superficielle de l'épiderme et de la toison et protège des risques de lessivage par les eaux de pluie. Le principe actif est toxique pour les poissons : ne pas contaminer les étangs et les cours d'eau.

Moreau *et al.* (1987) ont évalué l'efficacité d'une application pour-on de deltaméthrine à 0,75 mg/kg, à J0, contre les poux piqueurs et broyeurs sur des bovins. L'efficacité de la deltaméthrine à J30 est de 98 % contre *L. vituli*, de 99 % contre *H. eurysternus* et de 94 % contre *B. bovis*. A J60, L'efficacité contre ces trois espèces est encore ≥ 95 %.

La cyhalothrine fait partie des plus récents pyréthrinoïdes utilisés en médecine vétérinaire. Elle possède une activité insecticide puissante. La formulation huileuse de TRANSIT® permet une bonne diffusion de la molécule sur la surface corporelle des bovins. Elle garantit aussi, après une application pour-on, une longue durée d'action et la résistance à la pluie. Bien que la cyhalothrine soit biodégradable, elle est dangereuse pour les poissons et la faune aquatique.

La cyperméthrine est active contre les poux des bovins. Sa rémanence permet de contrôler les réinfestations pendant les 2 mois qui suivent le traitement. La cyperméthrine est toxique pour les organismes aquatiques et les abeilles.

Rothwell *et al.* (1999) ont montré que la cyperméthrine pour-on à 2,5 mg/kg élimine totalement *Bovicola bovis* et *Haematopinus eurysternus* et fournit un bon niveau de contrôle des infestations naturelles à *Linognathus vituli* et *Solenopotes capillatus*.

La cyfluthrine est une molécule originale parmi les pyréthrinoïdes car son activité insecticide s'exerce principalement par contact bien qu'elle soit aussi dotée d'une bonne efficacité par ingestion (effet « knock-down »).

D'autres molécules du groupe des pyréthrinoïdes, comme la fluméthrine et la perméthrine, possèdent une activité contre les gales et les phtirioses des bovins mais elles ne disposent pas d'AMM pour cette indication en France.

Losson et Lonnew (1992) ont évalué l'efficacité thérapeutique de deux applications à 10 jours d'intervalle (J0 et J10) de fluméthrine pour-on à 1 % (2 mg/kg) contre l'infestation naturelle par *P. ovis* sur des bovins. Des raclages cutanés sont réalisés à J0, J7, J14, J28 et J42 pour détecter la présence de psoroptes vivants. Aucun psoropte vivant n'a été retrouvé de J7 à J42. Les animaux atteints de pyodermite sévère à J0 présentent une nette amélioration clinique dès J7.

Genchi *et al.* (1995) ont montré qu'une application de fluméthrine pour-on à 1 % (2 mg/kg) possède une efficacité thérapeutique convenable contre les gales psoroptique et chorioptique des bovins. En revanche, l'efficacité thérapeutique n'est que partielle contre la gale sarcoptique et ceci en dépit de deux applications réalisées à 14 jours d'intervalle. La localisation du parasite dans les couches profondes du plan cutané et la très faible absorption du produit expliquent l'efficacité partielle de cette formulation contre la gale sarcoptique. L'efficacité thérapeutique de la fluméthrine Pour-on à 1 % n'est donc maximale (100 %) qu'avec deux applications à 10 jours d'intervalle contre l'infestation naturelle à *P. ovis*.

Campbell *et al.* (2001) ont montré qu'une application des formulations pour-on ou en spray de perméthrine associée ou non à une molécule synergique, le PBO (butoxyde de pipéronyle) permet un contrôle efficace des infestations naturelles à *B. bovis*, *L. vituli*, *H. eurysternus* et *S. capillatus*. Mais l'une des contraintes rencontrées par les éleveurs réside dans le fait que la perméthrine, sous sa forme commerciale, nécessite plus d'un traitement pour obtenir un contrôle efficace des phtirioses.

Certains pyréthrinoïdes sont référencés par l'association de codification logistique (A.C.L.) comme produits acaricides et/ou insecticides utilisés pour la désinsectisation des bâtiments d'élevage pendant le vide sanitaire : alphaséthrine, deltaméthrine, cyfluthrine et perméthrine (photostable). Leur rémanence varie généralement entre 6 et 10 semaines.

2. 3. 2. 4. Les organochlorés

Très utilisés dans les années quarante, les composés organochlorés sont cités pour mémoire car ils ont tous été interdits en raison de leur accumulation dans les tissus et plus particulièrement dans les graisses animales. Ce sont des poisons neurotoxiques pour l'arthropode. Le lindane a été utilisé pendant très longtemps et a donné d'excellents résultats dans le traitement des gales. Néanmoins, il est actuellement interdit chez les bovins comme chez tous les animaux de rente.

2. 3. 2. 5. Les carbamates

Ce sont des dérivés de l'acide carbamique qui inhibent l'acétylcholinestérase. Les carbamates, dont le chef de file est le carbaryl, n'ont plus d'AMM en France chez les animaux de rente.

Depuis l'introduction des lactones macrocycliques, aucune autre molécule n'a permis le contrôle simultané des agents des gales, des poux et des autres ectoparasites d'intérêt, associé au contrôle des endoparasites majeurs des bovins. Les lactones macrocycliques ont révolutionné le traitement des gales bovines et marquent une rupture avec les précédents acaricides dont l'efficacité est rarement totale et pour lesquels des traitements répétés et relativement contraignants sont souvent la règle.

D'après les études « cas/témoins » et les études comparatives, la doramectine apparaît comme la lactone macrocyclique possédant l'efficacité thérapeutique la plus élevée et la rémanence la plus longue contre les gales et les phtirioses des bovins.

**Tableau n°12 : Modalités d'emploi des acaricides et des insecticides contre les gales et les phtirioses des bovins
(Losson et Lonneux, 1996; DMV, 2003)**

Ø : pas de temps d'attente car interdit sur les femelles laitières dont le lait est destiné à la consommation humaine

? : non précisé

Famille	Molécule	Nom déposé	Spectre	Mode d'administration	Nombre d'applications	Rémanence (j)	Temps d'attente	
							Viandes et abats (j)	Lait (traites)
Organophosphorés	Propétamphos	BLOTIC®	Gales et poux	Pulvérisation, aspersion, baignée	2 fois à 15 jours 1 fois	? ?	14	4
	Dimpylate	DIAZAPID®	Gales et poux	Pulvérisation, baignée	2 fois à 10-14 jours 1 fois	? ?	14	0
		DIMPYGAL®	Gales et poux	Pulvérisation, baignée	2 fois à 10-15 jours 1 fois	? ?	14	4
	Phoxim	SEBACYL®	Gales et poux	Baignée, douche, aspersion	2 fois à 14 jours	< 56	28 j	Ø
Diamides	Amitraz	TAKTIC®	Gales et poux	Bains ou pulvérisations	?	?	14	2

Famille	Molécule	Nom déposé	Spectre	Mode d'administration	Nombre d'applications	Rémanence (j)	Temps d'attente	
							Viandes et abats (j)	Lait (traites)
Pyréthrynoïdes	Fenvalérate	ACADREX® 60	Gales	Brossage	2 fois à 10-12 jours	?	0	0
		ARKOFLY®	Poux	Pulvérisation	1 fois	28	0	0
	Deltaméthrine	BUTOX® 50 ‰	Gales et poux	Pulvérisation ou baignée	2 fois à 10 jours 1 fois	56 à 70 ?	3	0
		BUTOX® 7.5	Poux	Pour-on	1 fois	56 à 70	0	0
		VERSATRINE®	Poux	Pour-on	1 fois	?	0	0
	Cyhalothrine	TRANSIT®	Poux	Pour-on	1 fois	56	0	0
		TRIATIX®	Poux	Pour-on	1 fois	?	0	0
	Cyperméthrine	ECTOTRINE®	Poux	Pour-on	1 fois	56 j à 80 ‰	0	0
	Cyfluthrine	BAYOFLY®	Poux	Pour-on	1 fois	?	0	0

3. Utilisation de la doramectine dans les gales et les phthirioses des bovins

3. 1. Les gales

3. 1. 1. Rappel général (Bussi ras et Chermette, 1991)

Les gales sont des acarioses cutanées, à caractère infectieux, contagieuses et déterminées uniquement par des Acari s psoriques vivant à la surface ou dans l'épaisseur de l'épiderme. Elles affectent pratiquement tous les Mammifères, avec cependant des particularités selon les parasites mais aussi selon l'espèce hôte. Ce sont des maladies cosmopolites déterminées chez les bovins par :

- des acariens de la famille des Sarcoptid s, *Sarcoptes scabiei*,
- et des Psoroptid s, *Psoroptes ovis* et *Chorioptes bovis*.

Il existe trois types de gales : la gale psoroptique, la gale chorioptique et la gale sarcoptique. Elles affectent plus particulièrement les animaux en stabulation pendant l'hiver. Ces dermatoses frappent surtout des animaux déficients et se traduisent par des lésions toujours prurigineuses et le plus souvent croûteuses et dépilées.

Le creusement de sillons, le mode de nutrition et les antigènes issus des matières fécales des acariens des gales vivant sur ou dans la peau provoquent une irritation et par conséquent du prurit à l'origine de l'inflammation et de l'exsudation cutanée. Les gales ont une forte composante allergique.

3. 1. 2. Importance

L'importance des gales des bovins est considérable :

- Importance médicale :
Bien qu'aisément curable avec les thérapeutiques actuelles, les gales sont parfois très sévères chez les bovins avec des lésions recouvrant jusqu'à 50 % de la surface corporelle. Il existe encore des cas mortels avec la gale psoroptique, par exemple.
- Importance  conomique :
Les gales représentaient dans le passé de véritables fléaux. Actuellement, certaines d'entre elles semblent en recrudescence comme la gale psoroptique des bovins. Au mieux asymptomatiques lors de portage latent, les gales entraînent généralement des baisses de gains moyens quotidiens (GMQ), des retards de croissance et peuvent même provoquer des baisses de poids dans les formes généralisées. De plus, les peaux des bovins atteints ne peuvent servir à la fabrication de cuir. Losson *et al.* (1996) démontre l'effet négatif très marqué de la gale psoroptique sur la croissance chez le jeune bovin : durant la période expérimentale de 28 jours, les G.M.Q. moyens furent significativement différents ($P = 0,0075$) avec 0,26 kg/jour (soit 7,28 kg) chez les animaux témoins contre 0,84 kg/jour (soit 23,52 kg) chez les animaux traités par la doramectine. Losson et Lonneux (1992) ont montré que l'effet d'un traitement acaricide sur le G.M.Q. est en relation avec l'étendue des lésions corporelles et est particulièrement spectaculaire lorsque plus de 10 % de la surface corporelle est atteinte. Cole *et al.* (1984) ont montré que dès que la gale atteint plus de 15 % de la surface corporelle, le gain de poids est affecté et ceci peut aller jusqu'à des pertes de poids dans les formes généralisées.

- Importance sociale :
La gale sarcoptique est une zoonose. Chez les humains, les lésions apparaissent, en général, sous forme de papules érythémateuses, moins souvent de vésicules. Le prurit est intense et l'éruption des lésions concerne les zones ayant été en contact avec les animaux, principalement les avant-bras et les jambes. La lésion pathognomonique est le sillon galeux creusé par la femelle mais elle est rarement retrouvée (Merchant, 1990; Chakrabarti, 1985).
- Importance réglementaire :
Le décret n° 47-498 du 21 mars 1947 ajoutant la gale des bovidés à la Nomenclature des maladies réputées contagieuses est abrogé par le décret n° 95-218 du 27 février 1995, publié au journal officiel de la république française (JORF) du 1^{er} mars 1995. Les maladies légalement réputées contagieuses (MLRC) sont toutes à déclaration obligatoire (DO).

3. 1. 3. Epidémiologie

3. 1. 3. 1. Epidémiologie descriptive

Caractérisées par une grande contagiosité, les gales apparaissent surtout dans les collectivités animales comme les troupeaux sous forme d'épizooties éclatant souvent 2 à 3 semaines après l'introduction d'un animal atteint. La possibilité de cas isolés existe. Les gales frappent plus gravement les populations d'animaux déficients, surmenés ou sous-alimentés. Souvent implantées dans les effectifs, elles prennent alors chez les bovins un caractère enzootique, réapparaissant saisonnièrement à chaque hiver.

3. 1. 3. 2. Epidémiologie analytique

3. 1. 3. 2. 1. Sources de parasites

Les sources de parasites sont les animaux déjà infestés, atteints cliniquement ou infestés latents. Ces derniers jouent un rôle très important car les sujets infestés mais bien entretenus peuvent paraître sains tout en contaminant leurs congénères. Durant la période estivale, *P. ovis* survivrait chez les bovins dans les fosses infraorbitales, dans les oreilles, le creux interdigité, la région inguinale, les entre cuisses, le chignon et la base des cornes (Spence, 1949; Bussi  ras, 1987).

3. 1. 3. 2. 2. Résistance des parasites

Leur résistance est faible dans le milieu extérieur et ne dépasse généralement pas une quinzaine de jours. Gr  ce à la surveillance constante de l'humidité et de la température, Liebisch *et al.* (1985) ont déterminé les conditions optimales de survie pour *Psoroptes ovis* et *Chorioptes bovis* lors de cultures *in vitro* : 70 % d'humidité relative à 4  C. Dans ces conditions, la longévité maximale atteint 49 jours pour *Psoroptes ovis* et 69 jours pour *Chorioptes bovis* mais ils ne sont infestants que pendant 15 à 16 jours (O'Brien *et al.*, 1994), période après laquelle ils meurent lentement de malnutrition et/ou de déshydratation. Dans des conditions optimales (taux élevé d'hygrométrie    10  C), *Sarcoptes scabiei* peut survivre dans l'environnement jusqu'à trois semaines. Mais sous les climats chauds, les agents des gales ne survivent pas plus de 3 jours et sous les climats froids, ils ne survivent généralement pas plus de 12 jours dans l'environnement.

Hormis la déshydratation et la privation de ressources nutritives, il existerait une action létale non négligeable des ultra-violets sur *P. ovis* dans le milieu extérieur (Hiepe *et al.*, 1989).

3. 1. 3. 2. 3. Mode d'infestation

La faible résistance des parasites dans le milieu extérieur détermine l'importance relative des deux possibilités d'infestation :

- la contagion directe par contact entre un sujet malade et un sujet sain ; le malade notamment cherchant à satisfaire son prurit contre ses voisins. La contagion est assurée par les formes présentes à la surface de la peau (de jeunes femelles fécondées dans le cas des Sarcoptidés).
- La contagion indirecte par l'environnement : fils barbelés, clôtures, barrières, murs des locaux et matériel de l'exploitation (Bates, 1998). Ce mode de contagion reste marginal.

3. 1. 3. 2. 4. Causes favorisantes

- Saison

Elle joue un rôle important chez les bovins puisque les gales sont des maladies surtout hivernales, en raison notamment de la vie dans les locaux et de la promiscuité entre individus. En été, le léchage des animaux atteints libérés sur les prairies permet un recul de l'infestation. En effet, les symptômes de gale (excepté la gale chorioptique) persistent même pendant la saison estivale sur les bovins équipés de dispositifs empêchant le léchage. En outre, il semblerait que la fécondité des psoroptes diminue pendant l'été.

- Mode de vie

La vie en groupe est une cause fréquente de contamination. La gale psoroptique apparaît sporadiquement sous forme subclinique, mais elle peut engendrer des pertes économiques significatives lorsqu'elle n'est pas traitée, notamment dans les élevages intensifs où la densité animale est importante. Aux Etats-Unis d'Amérique, les épisodes de gales sont fréquemment associés à la conduite en lots, très répandue en élevage allaitant.

- Immunité

Le développement de l'immunité pourrait favoriser le développement des populations d'acariens en leur procurant un exsudat abondant et, suite à l'hyperkératose, une protection contre l'élimination mécanique. Une étude de Pruett *et al.* (1989) montre que la corticothérapie par son action immunosuppressive entraverait le développement des populations de parasites.

3. 1. 3. 2. 5. Réceptivité et sensibilité

- Espèce

Les acariens psoriques sont relativement spécifiques, avec cependant des possibilités de passage de *Psoroptes ovis* des moutons vers d'autres Ruminants (Bates, 1998), dont les bovins, ou vers les Equidés. Les chorioptes sont communs aux Equidés et aux Ruminants domestiques. Avec *Sarcoptes scabiei*, les passages d'espèce à espèce se font assez difficilement en raison de l'existence de diverses variétés de sarcoptes, chacune spécifique de son hôte.

- Race

La sensibilité aux psoroptes est très variable selon les races. En Belgique, la gale psoroptique est invariablement citée comme un problème de l'élevage du blanc bleu belge (Pouplard *et al.*, 1990). Les charolais sont souvent parasités par les psoroptes alors que les bovins de race laitière par des chorioptes. La race blanc bleu belge semble être la race la plus sensible aux gales, notamment la gale psoroptique. Cette race se caractérise, en effet, par sa très grande sensibilité à *P. ovis* et par l'incidence élevée des formes hyperkératosiques (Pouplard *et al.*, 1990). Les éleveurs de la race Pie-Noire (Prim'holstein) semblent ignorer ce problème. Hourrigan (1979) commentait l'évolution des foyers de gale psoroptique déclarés aux Etats-Unis d'Amérique les décennies précédentes en indiquant que la maladie n'avait jamais touché d'élevages laitiers. En Italie, selon Restani *et al.* (1988), la gale psoroptique touche exclusivement les animaux de boucherie et sa prévalence est nulle dans les élevages laitiers. En Israël, Yeruham *et al.* (1981) n'ont pu trouver qu'un seul cas de gale psoroptique lors d'une enquête épidémiologique touchant 109 élevages laitiers. Une revue de la littérature montre que la plupart des expériences sur la gale psoroptique sont effectuées sur des races allaitantes : hereford aux Etats-Unis d'Amérique (Meleney, 1982; Boisvenue et Clymer, 1982); charolais en France (Euzéby *et al.*, 1981) et en Allemagne (Heinze-Mutz *et al.*, 1993); blanc bleu belge en Belgique (Detry, 1985) et en Allemagne (Von Hagemeister et Schulz, 1983).

Les races laitières sont donc peu réceptives à la gale psoroptique et très réceptives à la gale chorioptique.

- Age

Lors d'une primo-infection, les symptômes sont relativement discrets, si bien que chez les jeunes bovins, la gale est souvent moins spectaculaire que chez les individus plus âgés. Ce facteur est à relier à l'état de sensibilisation de la peau par les infestations antérieures qui permettent le développement de phénomènes allergiques et l'apparition d'un prurit beaucoup plus violent.

- Alimentation

La baisse de qualité de la nourriture hivernale des herbivores augmente leur réceptivité aux parasites. Une infection expérimentale se développe rapidement même en plein été chez des bovins recevant seulement une ration de survie.

- Individuelle

Certains individus semblent réfractaires aux gales. Cette résistance semble indépendante de la réponse immunitaire de l'hôte et serait principalement d'ordre comportemental. Le léchage et le grattage constituent des freins puissants à la transmission et au développement des infestations par *P. ovis*. La tonte des animaux est recommandée dès que possible car elle augmente l'efficacité de ces comportements tout en éliminant du matériel infestant (Lonneux et Losson, 1996).

- Logement

Les symptômes sont souvent plus évidents chez les animaux maintenus dans une atmosphère chaude et humide, comme à l'étable, par exemple. L'hygrométrie est un facteur essentiel puisque les bovins gardés à l'étable durant l'été, dans une humidité relative à peu près constante, ne bénéficient d'aucune rémission, que la gale soit psoroptique ou chorioptique.

3. 1. 4. Gale psoroptique

Déterminée par *P. ovis*, la gale psoroptique est une maladie particulièrement contagieuse. Actuellement, elle est de très loin la plus fréquente en France (Bussi  ras, 1987). Elle affecte presque uniquement les races à viande. La transmission de *P. ovis* entre bovins et ovins est possible dans les deux sens mais elle reste inhabituelle dans les conditions naturelles (Bates, 1998).

Le prurit intense perturbe le mode de vie et les performances zootechniques des animaux. Elle atteint les jeunes bovins, en particulier de race Charolaise, en hiver quand les conditions d'élevage ne sont pas optimales (Bussi  ras, 1987; Levasseur, 1993a). Elle peut entraîner des pertes importantes pour l'éleveur : croissance ralentie, dépréciation des cuirs et même parfois mort des animaux (Gevrey, 1993). Les bovins de race Blanc Bleu Belge peuvent présenter des lésions d'une gravité exceptionnelle (Losson *et al.*, 1996).

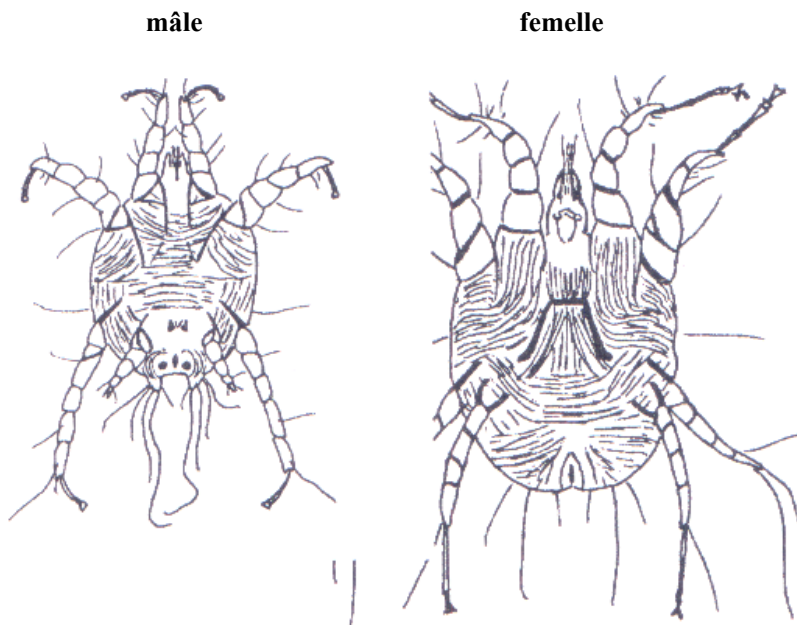
3. 1. 4. 1. Morphologie des parasites

P. ovis se distingue par son rostre long et pointu. Les ventouses des pattes sont portées par un long pédicule formé de 3 articles. Il possède un appareil copulateur particulier :

- mâle : les lobes abdominaux portent 2 longues soies et des ventouses copulatrices,
- femelle pubère : tubercules copulateurs.

La femelle mesure de 600 à 700   m.

**Figure n  14 : *Psoroptes ovis*, face ventrale
(Bussi  ras et Chermette, 1991)**



3. 1. 4. 2. Mode de vie

Tous les stades restent à la surface de la peau où ils se nourrissent de sérosités, de squames cutanées, de débris épidermiques (élevage possible *in vitro*) et même de globules rouges.

3. 1. 4. 3. Cycle biologique

Dans des conditions optimales, les œufs de *P. ovis* éclosent entre 78 et 88 heures après la ponte. Avec la diminution de la température, l'incubation des œufs peut atteindre au maximum 10 jours. Après l'éclosion, *P. ovis* passe par une période larvaire de 2 à 4 jours, suivie d'une double période nymphale de 3 à 4 jours. Entre chacun des stades, il existe une période de quiescence d'une trentaine d'heures pendant laquelle s'effectue la mue. La durée minimale du cycle serait de 9 à 12 jours.

3. 1. 4. 4. Symptômes

La lésion typique de gale psoroptique comprend une zone dépilée, hémorragique et la présence de croûtes jaunâtres, plus abondantes en périphérie des lésions. Le violent prurit est à l'origine des dépilations et des croûtes sanguinolentes. Les lésions débutent vers la base de la queue puis s'étendent sur le tronc par la ligne du dos et le garrot pour atteindre ensuite les membres, l'encolure et la tête. Cela se traduit par une exsudation intense qui engendre des croûtes purulentes. La pyodermatite est une complication fréquente de la gale psoroptique ; elle est causée par des infections bactériennes secondaires (Bates, 1998).

La microscopie électronique permet d'observer des micro-ulcères épidermiques dus aux parasites et la dégranulation de nombreux mastocytes cutanés, indiquant l'importance des phénomènes d'hypersensibilité.

De plus, il semblerait que les bovins infestés soient prédisposés aux infections pulmonaires.

3. 1. 4. 5. Diagnostic

La contagion, l'apparition hivernale et le prurit intense constituent des signes d'appel majeurs. La maladie est grave, notamment chez les jeunes de moins d'un an, parfois mortelle. Les symptômes s'atténuent et disparaissent lors de la mise à l'herbe, au printemps. Le diagnostic de certitude repose sur l'observation microscopique des parasites.

3. 1. 5. Gale chorioptique

Déterminée par *Chorioptes bovis*, la gale chorioptique est au contraire peu contagieuse et assez discrète. Elle affecte surtout les troupeaux laitiers de race Pie-Noire. Lorsqu'elle affecte des races à viande, elle semble alors s'associer à la gale psoroptique. D'importance mineure car relativement peu pathogène, elle reste néanmoins fréquente.

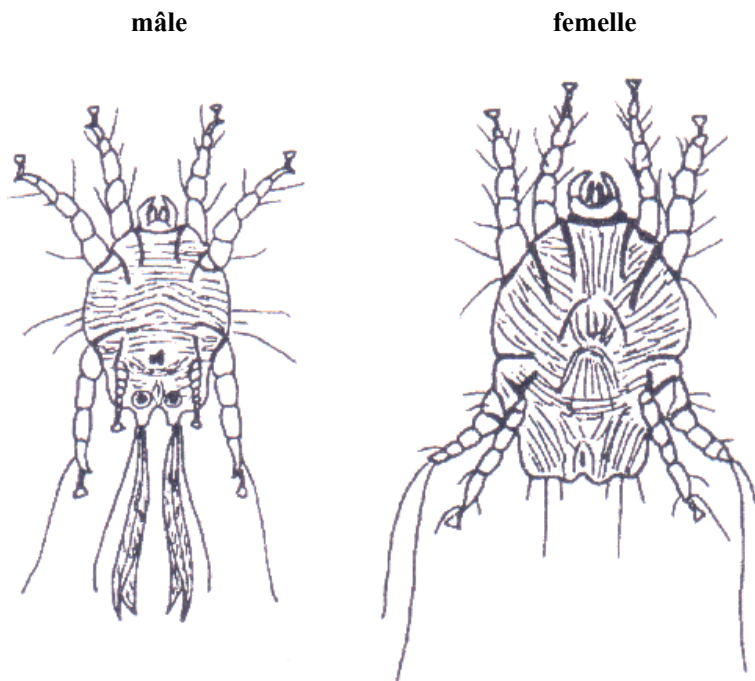
3. 1. 5. 1. Morphologie des parasites

C. bovis se distingue par son rostre court et pointu. Les ventouses subsessiles sont portées par des pédicules très courts. Il possède un appareil copulateur particulier :

- mâle : les lobes abdominaux sont bien développés et portent des soies, certaines d'entre elles sont foliacées (larges et applaties),
- femelle pubère : tubercules copulateurs.

La femelle ovigère mesure de 360 à 390 µm.

Figure n°15 : *Chorioptes bovis*, face ventrale
(Bussi ras et Chermette, 1991)



3. 1. 5. 2. Mode de vie

Tous les stades restent à la surface de la peau où ils se nourrissent de sérosités et de débris cutanés. Son mode de vie saprophytique lui permet d'être cultivé *in vitro*.

3. 1. 5. 3. Cycle biologique

Il est semblable à celui de *Psoroptes ovis*.

3. 1. 5. 4. Symptômes

Même si la population de chorioptes augmente de façon importante durant l'hiver, la gale chorioptique demeure en général peu sévère avec de petites lésions sur les postérieurs. Elle se localise principalement sur la zone allant des pointes ischiales au milieu de la face postérieure de la mamelle. Une extension vers la base de la queue, le pourtour de l'anus, les jarrets et les paturons est possible. Les infestations sévères sont exceptionnelles.

3. 1. 5. 5. Diagnostic

La contagion, l'apparition hivernale et le prurit intense constituent des signes d'appel majeurs. La forme hyperkératosique de la gale chorioptique peut être confondue avec la gale psoroptique (Pouplard *et al.*, 1990). Le diagnostic de certitude repose sur l'observation microscopique des parasites.

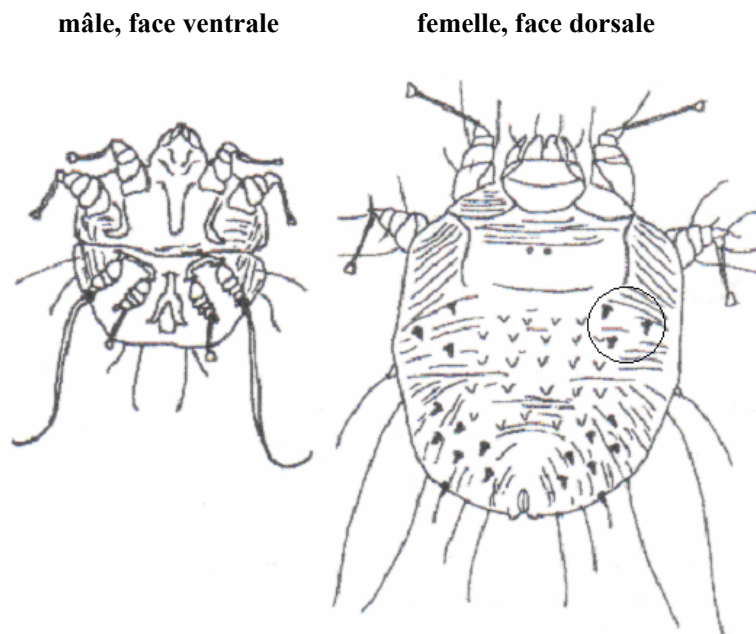
3. 1. 6. Gale sarcoptique

Déterminée par *Sarcoptes scabiei* var. *bovis*, la gale sarcoptique est la plus grave des trois gales bovines. Il s'agit d'une zoonose. Les pertes économiques peuvent se révéler considérables mais elle demeure relativement rare.

3. 1. 6. 1. Morphologie des parasites

S. scabiei se distingue par ses courtes pattes et son rostre court et carré. Les ventouses sont portées par de longs pédicules. La face dorsale porte des écailles triangulaires et des épines réparties en 3 paires antérieures et 7 paires postérieures (cf. figure n°16). Le mâle mesure de 200 à 250 μm et la femelle de 350 à 500 μm .

**Figure n°16 : *Sarcoptes scabiei*
(Bussi ras et Chermette, 1991)**



3. 1. 6. 2. Mode de vie

Les différents stades vivent sur la peau ou dans des refuges creusés dans le *stratum corneum*. Seules les femelles ovigères s'enfoncent dans l'épiderme en creusant un tunnel (« sillon ») jusqu'à proximité du corps muqueux de Malpighi et sont histophages (absorption notamment de k ratosyaline). Les sarcoptes se nourrissent de débris épidermiques et de sérosités.

3. 1. 6. 3. Cycle biologique

La fécondation se produit à la surface de la peau. Puis la femelle, devenue ovigère, attaque l'épiderme et creuse un tunnel (environ 2 mm/jour) au moyen de son rostre, de ses pattes et grâce à l'action de sa salive (digestion externe des tissus). Elle pond une cinquantaine d'œufs au rythme de 2   3 par jour. De chaque œuf sort au bout de 2 à 2,5 jours une petite larve

hexapode qui regagne la surface de la peau et creuse une poche de mue où elle se transforme au bout de 4 à 6 jours en une protonympe octopode ; celle-ci donne une tritonympe mâle ou femelle ; la tritonympe mâle mue pour donner le mâle. L'accouplement, qui n'a jamais été observé, pourrait se faire entre le mâle et la tritonympe femelle, comme chez les psoroptes. Tous les stades peuvent se développer dans le sillon creusé par la femelle.

La durée totale du cycle varie de 10 à 14 jours. En 3 mois, un couple de sarcoptes pourrait donner 6 générations, soit un million de femelles et 500 000 mâles.

3. 1. 6. 4. Symptômes

L'animal se gratte avec ses cornes ou ses onglons, se frotte contre les murs ou les arbres, d'où des lésions de grattage très importantes. Le prurit, intense et permanent, provoque également des excoriations desquelles s'écoule une sérosité qui se dessèche en croûtes. La chute des croûtes fait place à des dépilations irrégulières. Une hyperkératose s'installe, la peau se dessèche, s'épaissit et se plisse, notamment sur l'encolure (« peau de rhinocéros »). La surface cutanée devient croûteuse et craquelée.

Les lésions débutent généralement sur la région du pis puis s'étendent sur le tronc et surtout sur l'encolure et la tête. En l'absence de traitement, la gale se généralise à l'ensemble du corps. Malgré la persistance de l'appétit, l'amaigrissement est la règle. Des troubles généraux apparaissent dans les formes les plus graves. En l'absence de traitement, le bovin peut succomber au bout de 2 à 3 mois de maladie.

3. 1. 6. 5. Diagnostic

La contagion, l'apparition hivernale, le prurit intense et les contaminations humaines constituent des signes d'appel majeurs. Lors de la mise à l'herbe au printemps, les symptômes s'atténuent et disparaissent mais avec des risques de récurrence l'année suivante. Le diagnostic de certitude repose sur l'observation microscopique des parasites.

Tableau n°13 : Localisations des gales chez les bovins
(Bussi ras et Chermette, 1991; Losson *et al.*, 1998; Losson *et al.*, 1996)

Gales	Localisation
Psoroptique	Tronc, encolure, garrot et base de la queue puis extensive
Chorioptique	Jarrets, face interne des membres postérieurs, pli para-anal et base de la queue. Train arrière
Sarcoptique	Extensive

3. 2. Les phtirioses

3. 2. 1. Rappel général

Les phtirioses sont des dermatoses parasitaires dues à la présence et à la pullulation d'insectes Phtiraptères (poux), sur la peau et dans le pelage, et se traduisant généralement par du prurit, des dépilations irrégulières et du squamosis. Chez les bovins, elles sont déterminées par :

- des Anoploures, poux piqueurs, de la famille des Hématopinidés, *Linognathus vituli*, *Haematopinus eurysternus*, *Solenopotes capillatus*,
- et des Mallophages, poux broyeurs, de la famille des Trichodectidés, *Bovicola (Damalinia) bovis* (Levasseur, 1993b; Lloyd, 1998).

Les phtirioses sont connues dans le monde entier et dans toutes les espèces domestiques. Les poux réalisent l'ensemble de leur cycle biologique sur l'animal hôte : ce sont des parasites permanents. La durée d'un cycle complet est de 3 semaines environ. La durée de vie des adultes varie de 6 à 8 semaines.

3. 2. 2. Importance économique

Les infestations faibles à modérées par *L. vituli*, *S. capillatus* et *B. bovis* n'ont pas une influence significative sur le GMQ, néanmoins la plupart des études relatent un gain de poids plus élevé chez les animaux indemnes de poux que sur ceux atteints de phtirioses (Cummins et Tweedle, 1977; Weeks *et al.*, 1995; Burns et Titchener, 1992, Davaney *et al.*, 1992, Chalmers et Charleston, 1980b). Les infestations sévères sont associées à une diminution significative du GMQ (Cummins et Graham, 1982; Gibney *et al.*, 1985). De plus, les infestations massives prédisposent aux maladies liées au stress, telles que les affections respiratoires lorsque le temps est froid.

Les infestations sont relativement fréquentes, tant en élevage laitier qu'en élevage allaitant. Les pertes directes sont les dommages aux cuirs (Nafstad et Grønstøl, 2001a,c), les baisses de GMQ, la diminution de la production laitière, la douleur et l'anémie pour les poux piqueurs. Les pertes indirectes sont liées aux dommages causés à l'équipement et aux clôtures en raison du prurit.

L'influence des phtirioses sur les bovins, en terme de spoliation sanguine, de baisse d'appétit et de gain de poids est considérée comme négligeable à moins que les niveaux d'infestations ne soient très importants (Gibney *et al.*, 1985) ou que les animaux ne soient en mauvais état général ou encore que le niveau des apports nutritionnels soit insuffisant (Burns *et al.*, 1992). Elles perturbent alors les animaux et provoquent des baisses de productivité significatives (chutes de lactation, retards de croissance) et des dégâts aux cuirs (Weeks *et al.*, 1995; Gibney *et al.*, 1985). L'impact des phtirioses dans les baisses de GMQ a été évalué à 9,2 % sur tous types de bovins (Byford *et al.*, 1992). Paradoxalement, les éleveurs n'accordent que peu d'intérêt à la mise en place de programme pour le contrôle efficace des phtirioses au regard des bénéfices mineurs escomptés. Les dommages aux peaux causés par les phtirioses ont de graves répercussions sur l'industrie européenne du cuir (Bugby *et al.*, 1990). Au Royaume-Uni, les pertes imputables aux dommages des peaux sont estimées, chaque année, à 20 millions de livres (soit 30 millions d'euros) pour l'industrie du cuir, et cette valeur est sûrement sous-estimée (Milnes et Green, 1999).

Nafstad et Grønstøl (2001b) ont étudié l'impact de l'éradication des poux sur l'importance quantitative et qualitative des dommages (perte de grain jusqu'à 3 mm) causés aux cuirs des bovins. La prévalence des cuirs sans tâche ni perte de grain est passée de 24,2 % avant traitement à 61,6 % après traitement. La prévalence des cuirs sans défaut a significativement augmentée. L'amélioration de la qualité des cuirs est plus importante dans les régions des

épaules et de l'encolure qui correspondent aux sites de prédilection des poux chez les bovins. La prévalence des défauts des cuirs a commencé à décroître entre 2 et 40 jours après l'éradication selon les animaux. La guérison complète des lésions s'étale sur une période de 4 mois environ. Le programme d'éradication a permis d'éliminer les variations saisonnières de la prévalence des défauts des cuirs présents avant le traitement.

Bovicola bovis et *Linognathus vituli* sont les deux espèces les plus fréquemment incriminées dans les défauts des cuirs. L'association entre les infestations par les poux durant le jeune âge et les dommages causés aux cuirs suggère que les phtirioses provoquent une fragilisation durable du derme. Cet affaiblissement peut entraîner une perte de grain superficiel durant le processus de tannage (Nafstad et Grønstøl, 2001c).

La gêne provoquée par l'irritation cutanée généralisée, et les adaptations comportementales en réponse à l'infestation, peuvent affecter profondément le bien-être animal. Si ces effets pouvaient être quantifiés, beaucoup plus d'éleveurs choisiraient d'éliminer les poux de leur cheptel.

Puisque le léchage joue un rôle important dans l'élimination des ectoparasites, il est naturel que la durée ou la fréquence du léchage varie en fonction du niveau d'infestation. La prévention du léchage se traduit par une élévation du niveau d'infestation des poux chez les bovins. Cependant, le léchage a un coût, et les animaux ne se lèchent pas proportionnellement à la gravité de l'infestation. Les pertes directes potentielles, dues au léchage, comprennent la perte de liquide salivaire, les dépenses énergétiques et la dépréciation des peaux. Les coûts indirects incluent la réduction du temps disponible pour d'autres activités comme le repos ou la rumination. Si le léchage était un stimulus provoqué, il serait naturel que les animaux les plus parasités se lèchent le plus. Sinon, le léchage pourrait constituer une mesure prophylactique, et être déterminé par un système de régulation interne. D'après des études récentes menées sur des antilopes par Hart *et al.* (1992), il semblerait que la version combinant les deux hypothèses précédentes soit la plus vraisemblable. Chez ces animaux, le léchage est périodiquement provoqué par un mécanisme de régulation interne, mais la fréquence peut être augmentée lors d'un accroissement des populations d'ectoparasites.

Les résultats de quelques études détaillées sur le comportement de léchage révèlent que les bovins se lèchent entre 20 secondes et 3 minutes par heure dans les conditions physiologiques avec une variabilité individuelle très importante (Kiley-Worthington et de la Plein, 1983; Kilgour *et al.*, 1975; Sato *et al.*, 1991). Les animaux infestés se mordent, se lèchent et se grattent plus fréquemment et plus longtemps que les animaux indemnes de poux (Cummins et Tweedle, 1977; Weeks *et al.*, 1995; Kettle, 1974).

Weeks *et al.* (1995) ont étudié les effets de l'infestation expérimentale par *L. vituli* sur le comportement de bovins en stabulation individuelle. La fréquence des démangeaisons, se manifestant par le grattage et le léchage, est significativement plus élevée chez les bovins infestés que chez les témoins indemnes. Les bovins infestés consacrent 28 s/h au grattage et 95 s/h au léchage alors que les bovins témoins indemnes n'y consacrent respectivement que 8 s et 62 s/h. Les bovins infestés consacrent deux fois plus de temps aux démangeaisons que les témoins. Les animaux traités et protégés contre les poux sont en meilleure santé, ont plus d'appétit et passent plus de temps à s'alimenter au lieu de se lécher et de se gratter.

3. 2. 3. Epidémiologie

3. 2. 3. 1. Sources de parasites

Les sources de parasites sont représentées presque uniquement par les animaux déjà infestés car il n'y a pratiquement pas de Phtiraptères dans le milieu extérieur.

3. 2. 3. 2. Résistance des parasites

Leur résistance au jeûne est extrêmement faible, au maximum de 3 ou 4 jours. Les poux sont rapidement détruits par la chaleur : les adultes en 15 minutes à 60°C, les œufs (lentes) en 5 minutes à 60°C et en 15 minutes à 50°C. Les lentes ne survivent dans le milieu extérieur que 15 à 20 jours.

3. 2. 3. 3. Mode d'infestation

En pratique, la contagion directe par contacts entre animaux sains et animaux parasités est le mode d'infestation le plus fréquent. La contagion indirecte par l'intermédiaire des lentes se trouvant dans les litières reste anecdotique.

3. 2. 3. 4. Causes favorisantes

La saison et le mode d'élevage sont les deux principaux paramètres : les animaux confinés dans des locaux surpeuplés pendant l'hiver sont plus exposés. Il en est de même pour les veaux élevés en batterie. Les stabulations entravées rendent les infestations individuelles plus fortes mais réduisent le nombre de sujets parasités.

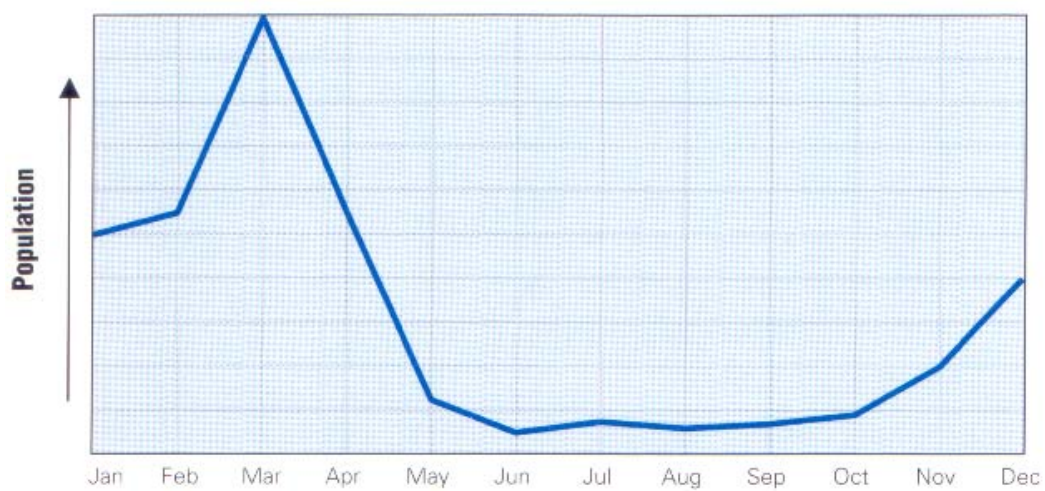
3. 2. 3. 5. Réceptivité et sensibilité

- Espèce : les parasites sont spécifiques.
- Age : les jeunes sont les plus touchés (Geden *et al.*, 1990; Chalmers et Charleston, 1980a; Cummings et Graham, 1982). Chez les bovins, *L. vituli* parasite plutôt les veaux et les génisses alors qu'*H. eurysternus* parasite plutôt les vaches adultes.
- Alimentation et état de santé : de nombreuses études ont montré que l'incidence des phtirioses est plus élevée chez les bovins malades et/ou atteints de malnutrition (Chalmers et Charleston, 1980b; Gibney *et al.*, 1985). Toute déficience de l'organisme entraîne une aggravation du parasitisme.
- Saison : le nombre de poux est généralement maximal de la fin de l'hiver au début du printemps (Geden *et al.*, 1990; Chalmers et Charleston, 1980a; Clymer, 1996a) (cf. figures n°18 et 19). La saison hivernale intervient sur l'incidence des phtirioses par la baisse de qualité de l'alimentation mais aussi par les conditions de l'hébergement hivernal. Les phtirioses bovines évoluent pendant l'hiver et disparaissent cliniquement à la mise à l'herbe au printemps. Durant les mois d'été, les animaux porteurs peuvent héberger des poux sur le scrotum ou sur l'extrémité des oreilles.

**Figure n°17 : Evolution annuelle de la population de poux piqueurs chez les bovins
(Clymer, 1996a)**



**Figure n°18 : Evolution annuelle de la population de poux broyeur chez les bovins
(Clymer, 1996b)**



3. 2. 4. Pathologie

3. 2. 4. 1. Symptômes

La triade clinique est constituée par les dépilations irrégulières, le squamosis et le prurit. Les animaux se lèchent, se mordent et se grattent pour satisfaire leur prurit. Ces agressions cutanées répétées sont à l'origine de dépilations, de dermatites, de dommages matériels ou de microlésions cutanées détectables lors du tannage des peaux (Oormazdi et Baker, 1980).

Des particularités existent selon l'espèce parasitaire et l'hôte. Les animaux infestés par les Anoploures se lèchent fréquemment, leurs poils sont mouillés et finissent par tomber en cas d'infestation importante. Dans ce cas, la peau est plissée et dépilée sur l'encolure mais sans hyperkératose. Les Mallophages n'étant pas hématophages, leur présence dérange moins les animaux. Ils sont découverts fortuitement, par exemple dans le Charolais, lors de la tonte des animaux, mais cette tradition tendant à se perdre, la présence de *Bovicola bovis* est souvent ignorée. Chez les jeunes, les infestations massives à *H. eurysternus* ont un retentissement sur l'état général dominé par l'amaigrissement et l'anémie.

Il est fréquent de retrouver des lentes sur les poils à la base des cornes.

La localisation des parasites varie en fonction de chaque espèce (cf. tableau n°14).

Tableau n°14 : Localisation des poux chez les bovins (Watson *et al.*, 1997; Skogerboe *et al.*, 2000; Lloyd *et al.*, 2001; Bussi  ras et Chermette, 1991)

Poux	Localisation
<i>Linognathus vituli</i>	Croupe, dos, épaules, thorax et abdomen Train arrière
<i>Haematopinus eurysternus</i>	Fanon, garrot, encolure, épaules, oreilles, chignon et les flancs
<i>Solenopotes capillatus</i>	Tête, front, mufle, gueule, yeux parfois l'encolure, le fanon et les oreilles
<i>Bovicola bovis</i>	Garrot, épaules, dos et croupe, puis encolure, tête, fanon

3. 2. 4. 2. Diagnostic

Malgré leurs dimensions, les parasites sont souvent peu visibles. Les symptômes étant peu caractéristiques, il est nécessaire d'observer directement les parasites ou leurs lentes pour établir le diagnostic de phtiriose. L'écrasement des lentes entre deux ongles provoque un bruit sec. Les lentes sont fixées sur les poils près de la peau et se révèlent ponctuées à l'examen microscopique.

3. 2. 4. 3. Pronostic

Le pronostic des phtirioses à mallophages reste bénin mais les conséquences économiques font apparaître des diminutions de croît si l'éleveur n'intervient pas assez tôt. Les phtirioses à anoploures occasionnent un plus grand dommage aux animaux par la spoliation sanguine qu'ils leur infligent et le risque de transmission d'agents de maladies infectieuses.

H. eurysternus est l'espèce la plus pathogène. Ses infestations, même modérées, peuvent provoquer une diminution du nombre d'érythrocytes et du taux d'hémoglobine, paramètres caractéristiques d'une anémie, et une baisse de productivité. Les infestations massives à *H. eurysternus* peuvent être mortelles (Nelson *et al.*, 1970).

3. 2. 5. Anoploures ou poux piqueurs (Levasseur, 1993b)

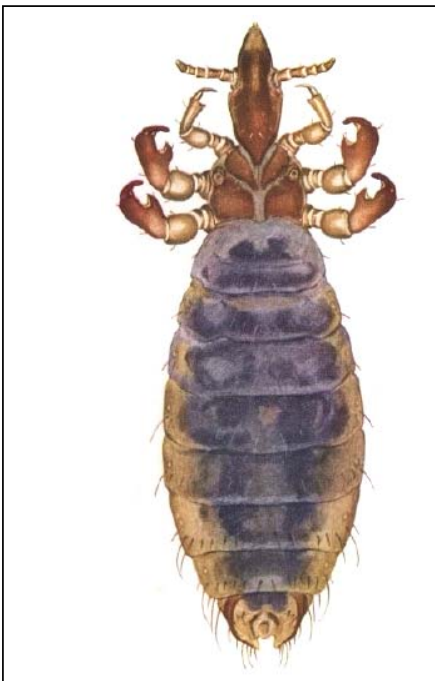
Ce sont tous des parasites hématophages.

3. 2. 5. 1. Morphologie

Les poux piqueurs se distinguent par une tête allongée plus étroite que le thorax et leurs antennes sont formées de 5 articles.

Illustration n°1 : *Linognathus vituli* (Matthysse, 1946)

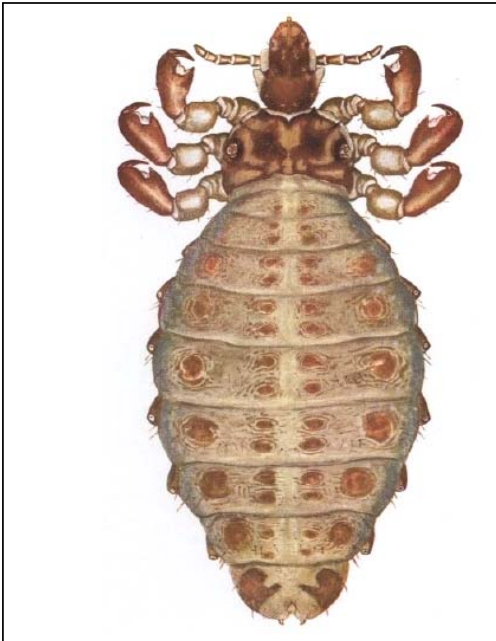
"The long-nosed cattle louse"



- *Linognathus vituli* ne possède pas de cornes temporales et sa première paire de pattes (P1) est peu développée. Sa tête est très allongée. Ses stigmates s'ouvrent directement à la surface de l'abdomen. Il mesure de 2,5 à 3 mm et sa couleur est châtain foncé.

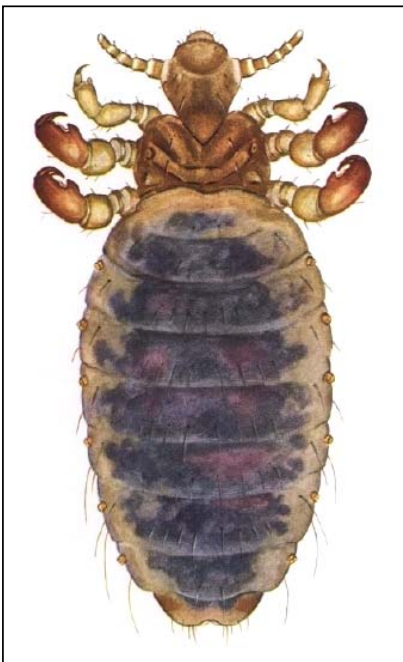
Cette espèce est très fréquente (Phillips *et al.*, 1996; Colwell *et al.*, 2001). Son cycle évolutif dure de 21 à 25 jours et la femelle pond environ 80 œufs au cours de sa vie.

Illustration n°2 : *Haematopinus eurysternus* (Matthysse, 1946)
 “The short-nosed cattle louse”



- *Haematopinus eurysternus* possède une tête avec des cornes temporales bien développées. Son thorax est très large. Ses 3 paires de pattes sont également développées et son abdomen porte latéralement des plaques pleurales proéminentes. Il mesure de 2 à 5 mm et sa couleur est fauve roussâtre avec des reflets ardoise. Cette espèce est relativement rare (Colwell *et al.*, 2001). Son cycle, d’œuf à œuf, dure de 14 à 40 jours. La femelle vit 16 jours et pond un à deux œufs par jour.

Illustration n°3 : *Solenopotes capillatus* (Matthysse, 1946)
 “The little blue cattle louse”



- *Solenopotes capillatus* possède aussi des cornes temporales et sa première paire de pattes est peu développée. Ses stigmates s’ouvrent au sommet de tubes. Il ressemble à *L. vituli* mais sa tête est plus courte, large et arrondie. Il mesure de 1,25 à 1,75 mm. Sa tête et son thorax sont brunâtres alors que son abdomen est bleuâtre. Cette espèce est peu fréquente (Phillips *et al.*, 1996) et rare en France.

3. 2. 5. 2. Biologie

Leur mode de vie se caractérise par un parasitisme permanent et spécifique d'espèce. Leur cycle évolutif est de type infectieux et se déroule entièrement sur l'hôte.

Les femelles fécondées pondent des œufs (lentes) ovoïdes, d'environ 1 mm de longueur, à coque ponctuée et pourvue d'un opercule. Les lentes sont fixées sur les poils au ras de la peau. Une femelle pond entre 300 à 400 œufs au cours de sa vie. L'éclosion se produit après environ 6 jours et libère une petite larve très fragile ressemblant à l'adulte. Ensuite, trois mues se succèdent jusqu'à la forme adulte. La durée totale du cycle est d'environ 18 jours.

Les adultes vivent de 6 à 8 semaines. Mais les températures élevées réduisent leur longévité et les températures basses, en hiver, favorisent volontiers leur développement. Ils ne résistent pas à un jeûne supérieur à quatre jours. Les poux étant lucifuges, ils recherchent un nouvel emplacement lorsque la zone colonisée se trouve dépillée.

3. 2. 6. Mallophages ou poux broyeur (Levasseur, 1993b)

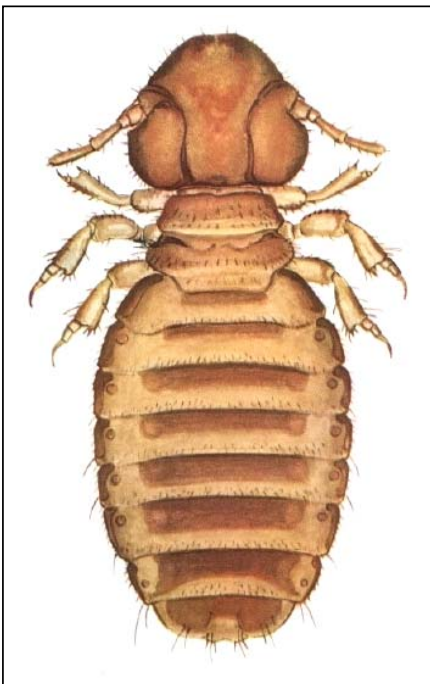
Chez les bovins, *Bovicola bovis* est la seule espèce d'importance.

3. 2. 6. 1. Morphologie

Les poux broyeur se distinguent par une tête aussi large ou plus large que longue et plus large que le thorax.

Illustration n°4 : *Bovicola bovis* (Matthysse, 1946)

"The little red cattle louse"



- *Bovicola bovis* possède une tête arrondie en avant, aussi large que longue. L'abdomen porte des bandes transversales brunes. Il mesure de 1 à 1,5 mm et est de couleur blanchâtre avec des tâches de teinte ferrugineuse.

Cette espèce est très fréquente (Phillips *et al.*, 1996). Il est souvent rencontré l'hiver en compagnie de *H. eurysternus* au niveau du cou, des épaules ou en région lombaire. En été, il se trouve au niveau du ventre, des flancs et de la queue. Son cycle dure 30 jours. La femelle vit 60 jours et pond un œuf par jour.

3. 2. 6. 2. Biologie

Les poux broyeur sont des parasites permanents. Très actifs, ils se déplacent fréquemment et rapidement à la recherche de nourriture. Généralement non hématophages, ils se nourrissent de débris épidermiques (étymologiquement « mallophages » signifie « mangeur de toison ») et de sécrétions. Leur cycle évolutif est comparable à celui des Anoploures.

Craig *et al.* (1998) ont montré que les ectoparasites constituent un facteur négatif de la production et des performances des bovins. Cependant, les mécanismes impliqués ne sont pas complètement élucidés. Les infestations parasitaires provoquent souvent une baisse d'appétit ou bien diminuent l'efficacité de la ration. La présence d'ectoparasites accroît les dépenses métaboliques, et réduit donc le niveau d'énergie métabolisable disponible pour la production.

3. 3. Utilisation de la doramectine dans les gales et les phtirioses des bovins

La santé animale est l'un des facteurs qui influe sur l'efficacité avec laquelle les bovins métabolisent les fourrages en protéines animales destinées à la consommation humaine (Byford *et al.*, 1992). Une étude de Drummond *et al.* (1981) dresse un bilan des pertes économiques causées par les ectoparasites aux Etats-Unis d'Amérique. L'estimation repose sur la valeur des productions, la valeur des ventes et le nombre de bovins parasités. L'estimation des pertes s'élève à 126,3 millions de dollars pour les poux et à 29,7 millions de dollars pour les gales.

D'après Gosselin *et al.* (1995), les impératifs de rentabilité en production bovine conduisent à pratiquer, chez les brouards, des traitements antiparasitaires systématiques à la rentrée à l'étable ou quelques semaines avant celle-ci. Ces traitements visent les parasites majeurs, internes et externes, susceptibles de les menacer au cours de la période de stabulation hivernale.

Parmi les parasites externes majeurs, le traitement vise les poux et les agents des gales qui vivent de manière inapparente sur les jeunes bovins au cours du printemps et de l'été. Lorsque les conditions deviennent favorables en automne-hiver, ils sont susceptibles de se développer et de provoquer des infestations cliniques. L'objet du traitement de rentrée consiste à éliminer cette menace potentielle pour la période hivernale en débarrassant tous les animaux de ces parasites souvent présents à l'état latent.

Les caractéristiques de la doramectine la positionnent comme une molécule de choix pour les traitements de rentrée à l'étable. Elle s'est, en effet, montrée efficace en injection unique, entre autres contre les poux, les varrons, les agents des gales, les larves et adultes des strongles digestifs et respiratoires, y compris les larves en hypobiose.

Le choix du mode de traitement dépend de plusieurs facteurs : la nature du produit utilisé, la localisation des lésions, les espèces parasitaires visées, le coût, le nombre d'animaux à traiter et les contraintes environnementales. Il existe deux formulations pour la doramectine :

- l'application cutanée topique dorsale (« pour-on ») ; le produit déposé sur la peau se répartit sur l'ensemble du corps de l'animal et diffuse dans tout l'organisme grâce à un passage systémique par voie transcutanée. C'est une méthode simple, facile et efficace. Elle ne nécessite aucun équipement spécifique comparée aux modes d'application par balnéation ou aspersion et elle évite le stress et les traumatismes aux animaux.

- Le traitement parentéral systémique repose sur l'administration du produit par injection sous-cutanée mais, même en cas d'erreur, la voie intramusculaire reste d'une innocuité totale.

3. 3. 1. Les gales

D'après Lonneux et Losson (1996), les populations d'acariens sont naturellement décimées en été par les variations importantes de l'humidité relative de l'air ambiant (H.R.). Cette période serait idéale pour la mise en place d'une politique sanitaire.

Les traitements systémiques nécessitent la diffusion de la molécule dans l'organisme et son ingestion par les acariens. Ils sont fréquemment défaillants quand ils sont appliqués par voie topique (« Pour-on ») du fait de leur difficulté à traverser la barrière que les lésions croûteuses et hyperkératosiques de la gale leur opposent. Barth et Preston (1988) ont démontré que la totale efficacité des traitements passe par une application sur une peau saine. Déposés sur les lésions, ces produits ne permettraient pas l'obtention de la résolution complète de l'infestation ectoparasitaire : dans 60 % des cas, ils seraient défaillants. Il est impossible de concentrer ces produits sur une zone de peau intacte lorsque les lésions, comme c'est souvent le cas, recouvrent la totalité du dos des animaux. Seules certaines circonstances comme l'impossibilité d'une contention efficace des animaux (en pâture) justifient l'utilisation des formulations Pour-on. Evidemment, elles s'imposent dans le traitement des gales chorioptiques. *C. bovis*, en effet, se nourrit de débris cutanés et peut vivre parfois en très grand nombre sur un animal sans induire de lésion. Son mode de vie saprophytique le rend relativement résistant aux formes injectables des acaricides systémiques. Il envahit fréquemment les croûtes et les lésions laissées vacantes par les psoroptes. Cette occupation d'une niche écologique brutalement laissée libre, retarde les améliorations cliniques et conduit parfois au renouvellement injustifié des traitements systémiques injectables. Dans ces circonstances, seul un diagnostic étiologique indique la meilleure approche thérapeutique.

P. ovis ne possède pas de pièce buccale lui permettant de percer la peau de ses hôtes (Rafferty et Gray, 1987). Les expériences d'alimentation *in vitro* montrent qu'il manifeste un tropisme effectif pour le sérum (Deloach, 1984) tandis qu'il refuse le sang entier mis à sa disposition. Avec ses pièces buccales, il provoque de petites abrasions vite enflammées par ses antigènes salivaires ou fécaux. Le comportement de prurit de l'hôte sur cette peau enflammée provoque très rapidement de petites blessures et l'exsudation qui en résulte sert de nourriture au parasite tout en contribuant à la formation de croûtes qui diminuent l'efficacité du grattage. L'absorption d'un acaricide systémique n'est donc pas immédiate comme elle peut l'être lorsqu'un parasite ponctionne un vaisseau sanguin ; aux exsudats de surface déjà présents vont s'ajouter de nouveaux exsudats chargés de la molécule active. Il existe donc un certain temps de latence entre l'injection du produit et l'ingestion de la dose létale par le parasite qui peut ne pas encore être sorti de l'œuf.

Isolé de son hôte, *P. ovis* peut survivre 49 jours dans des conditions expérimentales strictes d'humidité (70 % d'H.R.) et de température (4°C). En pratique cependant, il se révèle incapable de parasiter un nouvel hôte après 17 jours dans le milieu extérieur (Wilson *et al.*, 1977). Un vide sanitaire de deux semaines élimine donc presque certainement toute possibilité de réinfestation. L'élimination des parasites par la doramectine nécessite un certain délai : un animal traité est capable de transmettre des acariens infestants durant moins de 14 jours Clymer *et al.* (1997). Il faut donc éviter de mettre un tel animal en contact avec des animaux sains non traités durant ce laps de temps.

Clymer *et al.* (1997) ont montré que dans le cas de *P. ovis*, la dose toxique de doramectine est ingérée au cours du repas avec l'exsudat issu des tissus cutanés lésés. C'est pourquoi, afin d'être efficace contre tous les stades de développement des psoroptes, y compris les œufs non éclos, et de pérenniser l'effet curatif, le médicament doit persister à des concentrations efficaces dans les tissus suffisamment longtemps pour que les nouvelles larves, sorties des œufs les plus récemment déposés, commencent à s'alimenter. Le cycle de développement de *P. ovis* est généralement de 10 à 12 jours chez les bovins mais il peut durer jusqu'à 17 jours. L'absence de psoroptes vivants sur les animaux traités par la doramectine entre 14 et 28 jours après le traitement indique que la doramectine est présente à des concentrations efficaces contre la gale psoroptique pendant la période nécessaire ; un résultat corroboré par les données pharmacocinétiques montrant que la doramectine persiste dans le plasma pendant 35 jours (Toutain *et al.*, 1997; Goudie *et al.*, 1993).

Malgré la facilité du diagnostic et l'existence de moyens efficaces de contrôle, force est de constater que la gale reste un problème majeur de l'élevage belge (Pouplard *et al.*, 1990) où environ 50 % du cheptel national est représenté par la race blanc bleu belge. Dans ce cas, deux traitements administrés à un intervalle de 10 à 14 jours semblent indispensables pour un contrôle efficace de la gale psoroptique bovine.

Personne (2003) a mené une étude dans deux élevages bovins du Nord de la France afin de résoudre un épisode de gale psoroptique sévissant de façon récurrente depuis plusieurs années.

Les conséquences de la gale psoroptique bovine se manifestent par une baisse de croissance des bovins en engraissement et une diminution importante de la fertilité. Cette parasitose externe est fréquente aux frontières de la Belgique, en particulier dans le département du Nord. Un peu moins présente dans le reste de la France, elle concerne principalement les troupeaux allaitants de race Blanc Bleu Belge (BBB). Des traitements contre la gale psoroptique ont été mis en place dans deux élevages de bovins allaitants du département du Nord pour éradiquer cette maladie, observée depuis plusieurs années.

Dans une première étude réalisée dans un élevage regroupant 105 bovins de race blanc bleu belge. La gale y apparaît en 1997, suite à l'achat d'un taureau reproducteur en Belgique. La maladie se déclare dans le troupeau deux mois après son introduction. L'éleveur utilise plusieurs molécules pour tenter de contrôler la parasitose, sous forme injectable et en Pour-on, en une seule application annuelle, à l'entrée des bovins en stabulation. Cela ne semble pas particulièrement efficace. La maladie prend même de l'ampleur les années suivantes.

Devant cet échec, le vétérinaire identifie l'agent responsable de la gale (*Psoroptes ovis*) et prescrit un nouveau protocole de traitement. Deux administrations de doramectine injectable sont réalisées sur tous les animaux allaitants à deux semaines d'intervalle. Les signes cliniques de la maladie disparaissent après 60 jours : les animaux ne se grattent plus et la peau retrouve sa souplesse, ce qui facilite la tonte à l'entrée hivernale en stabulation.

Deux autres traitements sont réalisés fin janvier 2003, sur un lot de 70 animaux. En effet, l'éleveur a observé, chez quelques animaux, des démangeaisons et des croûtes localisées au-dessus des jarrets.

La dernière visite vétérinaire de contrôle, effectuée à la mi-mars 2003, confirme la disparition totale de la gale sur l'ensemble des animaux de l'élevage.

Le traitement de tous les animaux de l'élevage atteint de gale psoroptique semble également être une condition *sine qua non* de sa réussite. Une deuxième étude, réalisée sur un troupeau exclusivement allaitant, en apporte la confirmation.

Le cheptel est composé de 149 animaux de race Blanc Bleu Belge (BBB). Il présente une gale psoroptique de forte densité et un prurit important, en particulier les taurillons à l'engraissement. Cette parasitose est apparue en 2000, suite à l'achat d'animaux reproducteurs. Pendant l'hiver 2001-2002, la gale se répand sur une grande partie des animaux, rassemblés en trop grand nombre dans des bâtiments mal ventilés. L'éleveur réalise un traitement endectocide sur un lot seulement. Face à la persistance de la maladie, il applique un deuxième traitement par pulvérisation, avec un pyréthrianoïde de synthèse, toujours sans succès.

Devant l'ampleur de cette infestation parasitaire externe, le même protocole de traitement que dans le premier élevage est mis en place fin juin 2002, soit deux administrations de doramectine injectable à 14 jours d'intervalle sur tous les bovins de l'élevage. Des contrôles effectués à respectivement 30 et 60 jours après mettent en évidence une disparition du prurit et des croûtes. Par ailleurs, le troupeau est dans un meilleur état général. A la mi-octobre 2002, une injection supplémentaire de doramectine est réalisée sur un lot de 20 animaux en pâture, de nouveau contaminé par le voisinage. Lors d'un dernier contrôle réalisé en mars 2003, tous les bovins de l'élevage, entrés en stabulation, ne présentent plus aucun symptôme de la maladie.

L'administration par voie injectable augmente l'efficacité du traitement de la gale psoroptique. L'endectocide utilisé dans les deux études est la doramectine injectable par voie sous-cutanée, à la posologie de 0,2 mg/kg de poids vif, selon le poids des animaux par lot. Par ailleurs, il est également conseillé d'effectuer un autre traitement avant l'entrée des animaux en hivernage la première année d'infestation.

Ces traitements médicaux n'annulent pas les dispositions sanitaires complémentaires pour contrôler la maladie. Une mesure de prophylaxie indispensable de la gale psoroptique est la mise en quarantaine systématique des animaux nouvellement introduits dans l'élevage. Dans les deux études, l'apparition de la parasitose est d'ailleurs liée à l'achat de bovins reproducteurs. Un vide sanitaire est également primordial. En théorie, il devrait être d'une durée supérieure à trois semaines (les psoroptes peuvent vivre 16 jours dans le milieu extérieur), ce qui est difficilement réalisable en pratique.

La répétition du traitement à deux semaines d'intervalle, comme cela a été le cas dans les deux études, résoudrait ce problème. La recontamination par le voisinage est possible et implique parfois, comme dans le deuxième élevage étudié, la réalisation d'une injection supplémentaire de doramectine.

Ce dernier essai montre par ailleurs que cette molécule n'altère en aucun cas la fonction de reproduction des animaux. En effet, lors des échographies réalisées à environ 70 jours de gestation, le taux de vaches gravides était de 70 % fin 2002, au lieu de 40 % l'année précédente. L'éleveur avait toujours refusé d'effectuer un traitement sur les taureaux reproducteurs avec un endectocide, redoutant, à tort, des effets indésirables sur la fertilité.

Ce protocole, qui consiste en deux administrations de doramectine à deux semaines d'intervalle, est choisi compte tenu de la race (la Blanc Bleu Belge est particulièrement sensible à la gale), de l'importance des signes cliniques, de la durée d'action rapportée de 21 jours de la doramectine injectable sur les psoroptes des bovins (Clymer *et al.*, 1997) et de l'impossibilité pratique de réaliser un vide sanitaire supérieur à trois semaines (les psoroptes peuvent vivre 16 jours dans le milieu extérieur).

Le traitement de tous les animaux est un facteur essentiel au succès de la thérapie car certains animaux peuvent maintenir un faible niveau d'infestation et ne manifestent alors aucun

symptôme caractéristique. Ces animaux porteurs asymptomatiques sont probablement responsables des épisodes récurrents de gale au sein des troupeaux (Clymer, 1991).

La survie de *P. ovis* dans le milieu extérieur peut être longue mais sa probabilité d'être en contact et de reparasiter un hôte reste faible. Ce genre d'accident ne se produit que dans des milieux fortement infestés. Dès que les conditions extérieures lui sont défavorables et que la transmission par contact direct entre deux hôtes est empêchée par une barrière physique ou thérapeutique, son éradication est tout à fait réalisable.

Dans des conditions favorables d'humidité et de concentrations animales importantes, un certain nombre d'échecs thérapeutiques peuvent se produire. La plupart de ces échecs sont liés à des erreurs de gestion qui permettent à des animaux en traitement de transmettre le parasite avant que l'agent thérapeutique n'ait éliminé la totalité de la population d'acariens. L'environnement est bien sûr, potentiellement infestant mais, en général, il nécessite rarement un traitement spécifique : l'hygiène la plus simple permet d'éliminer la majeure partie du matériel infestant présent dans le milieu. La tonte s'ajoute dès que possible à une politique sanitaire systématique (cf. tableau n°15).

Une attention particulière doit être apportée aux infestations mixtes dont la plus fréquente associe *P. ovis* et *C. bovis* et qui nécessite généralement des thérapeutiques différentes.

**Tableau n°15 : Clés de travail dans une exploitation bovine atteinte par la gale
(Lonneux et Losson, 1996; Personne, 2003)**

1. Identification du parasite

- Par l'aspect clinique des animaux atteints
- Par prélèvement au niveau des lésions (éviter les parties les plus purulentes, gratter le plus profondément possible) et examen microscopique

Diagnostics possibles : • *Psoroptes ovis*
 • *Chorioptes bovis*
 • *Sarcoptes scabiei*

2. Avant de traiter :

Une infestation par *Psoroptes ovis* : tondre, éliminer le plus de croûtes possibles
 Une infestation par *Chorioptes bovis* : pas de prétraitement
 Une infestation par *Sarcoptes scabiei* : tonte optionnelle

3. Choix du traitement

Molécule	Doramectine	
Formulation	Injectable	Pour-on
Espèces incriminées :		
• <i>Psoroptes ovis</i>	Oui, 1 fois généralement ou 2 fois à 14 jours d'intervalle si BBB	Non, sauf si injection difficile
• <i>Chorioptes bovis</i>	Non, jamais	Oui, 1 fois
• <i>Sarcoptes scabiei</i>	Oui, 1 fois	Non, sauf si injection difficile

4. Traitement du milieu et quarantaine

- *Psoroptes ovis* : 14 jours de vide sanitaire après la sortie d'un animal galeux de son enclos et après traitement, les animaux subissent une quarantaine de 16 jours avant d'être mis en contact avec des animaux sains non traités
- *Sarcoptes scabiei* : 3 jours de vide sanitaire

3. 3. 2. Les phtirioses

Des quatre espèces de poux, *B. bovis* est l'espèce la plus fréquemment rencontrée, mais des infestations mixtes sont aussi possibles (Geden *et al.*, 1990). La plus fréquente des infestations mixtes fait intervenir deux espèces : *Bovicola bovis* et *Linognathus vituli* (Milnes et Green, 1999; Colwell *et al.*, 2001).

Les poux se répartissent en deux grands groupes dont le mode de nutrition conditionne la sensibilité aux différentes formulations de la doramectine. Les poux piqueurs, hématophages, sont sensibles aux formulations injectables et pour-on alors que les poux broyeur sont surtout sensibles aux formulations pour-on. La doramectine injectable ne modifie pas significativement le délai d'infestation par *B. bovis*. Cela n'est pas surprenant dans la mesure où les formulations injectables des avermectines ne présentent qu'une efficacité thérapeutique partielle en raison de la faible exposition des poux broyeur aux sécrétions corporelles contenant le médicament puisqu'ils se nourrissent des débris épithéliaux de l'hôte.

Le traitement des phtirioses est généralement réalisé par la doramectine Pour-on à la fin de l'automne, début de l'hiver, lorsque les animaux sont rentrés à l'étable ou avant l'introduction dans un lot. La prévention des réinfestations est un aspect important du contrôle efficace des phtirioses, particulièrement dans les conditions où l'isolement des animaux traités de ceux non traités n'est pas réalisable.

La doramectine pour-on possède une rémanence validée par l'AMM sur les poux broyeur et piqueurs suivants : *Bovicola bovis* (42 jours), *Linognathus vituli* (49 jours) et *Solenopotes capillatus* (35 jours).

Cette propriété est très importante pour garantir l'absence durable de poux dans un lot de bovins pendant toute la période qui suit un traitement unique, par exemple pendant la période de stabulation hivernale, et en l'absence de réinfestation externe. En effet, sa rémanence est supérieure à la durée du cycle biologique des poux (maximum un mois) ; cela permet au produit de détruire les poux au fur et à mesure de leur éclosion dans les premières semaines suivant le traitement. Ainsi une administration unique de doramectine Pour-on permet l'élimination de toute la population de poux présente au moment du traitement, et prévient une réinfestation qui serait possible à partir des lentes dans le cas d'utilisation d'un antiparasitaire non rémanent.

Les résultats de l'étude menée par Gosselin *et al.* (1995) sur les poux piqueurs suggèrent que le traitement de tous les animaux d'un lot avec une molécule comme la doramectine, présentant une activité durable sur ces parasites, permet non seulement de débarrasser les animaux porteurs des poux qu'ils hébergent à la rentrée à l'étable mais encore de protéger, sur l'ensemble de la saison hivernale, tous les animaux du lot d'éventuelles infestations ou réinfestations ; ceci suppose néanmoins que les animaux traités le soient tous et qu'ils ne soient pas remis en contact avec des animaux porteurs au-delà de la période de protection conférée par la molécule. Les mêmes observations ont été faites sur les poux piqueurs dans d'autres essais avec la doramectine (Mage et Brunault, 1995 ; Mage et Gosselin, 1995).

Le programme optimal pour le traitement et le contrôle des phtirioses est le traitement simultané de tous les animaux d'un groupe ou d'un troupeau afin d'éliminer le risque de bovins non traités, sources de réinfestations du troupeau (Skogerboe *et al.*, 2000). Dans ces conditions, l'excellente efficacité thérapeutique de la doramectine garantit des animaux indemnes de poux durant la période de confinement hivernale. Cependant, le contact avec des animaux dont le statut d'infestation est inconnu, tels les animaux nouvellement introduits ou

les animaux non traités de l'exploitation, constituent un risque de réinfestation. En effet, la répartition des poux se faisant sur tout le corps, un examen rapide ne permet pas de déclarer un animal indemne.

La conduite des troupeaux se révèle souvent en pratique comme une réunion de bovins traités et non traités après l'automne et/ou en hiver ; c'est pourquoi l'utilisation de la doramectine minimise le risque de réinfestation. L'efficacité protectrice de la doramectine permet de prévenir ce risque durant un mois (Villeneuve et Daigneault, 1997).

L'utilisation de la doramectine Pour-on, en conditions de terrain, a démontré une excellente efficacité pour le traitement et la prévention des phtirioses chez les bovins lors du traitement simultané de tous les animaux et en l'absence de recontamination extérieure.

3. 4. Les résistances

3. 4. 1. Déterminisme des résistances aux lactones macrocycliques (Martin *et al.*, 2002)

Les canaux à ions chlorures contrôlés par le glutamate (GluCl) sont constitués de 2 sous-unités α et de 2 sous-unités β . Ils comportent chacun :

- une longue chaîne N-terminale extracellulaire,
- quatre domaines transmembranaires : M1, M2, M3 et M4,
- une boucle intracellulaire entre M3 et M4 (*cf.* figure n°20).

En raison de la disposition des quatre domaines transmembranaires, seul le domaine M2 forme les parois du canal (*cf.* figure n°21).

Figure n°19 : Sous-unités α et sous-unités β du récepteur d'un canal à ions chlorures glutamate dépendant (Martin *et al.*, 2002)

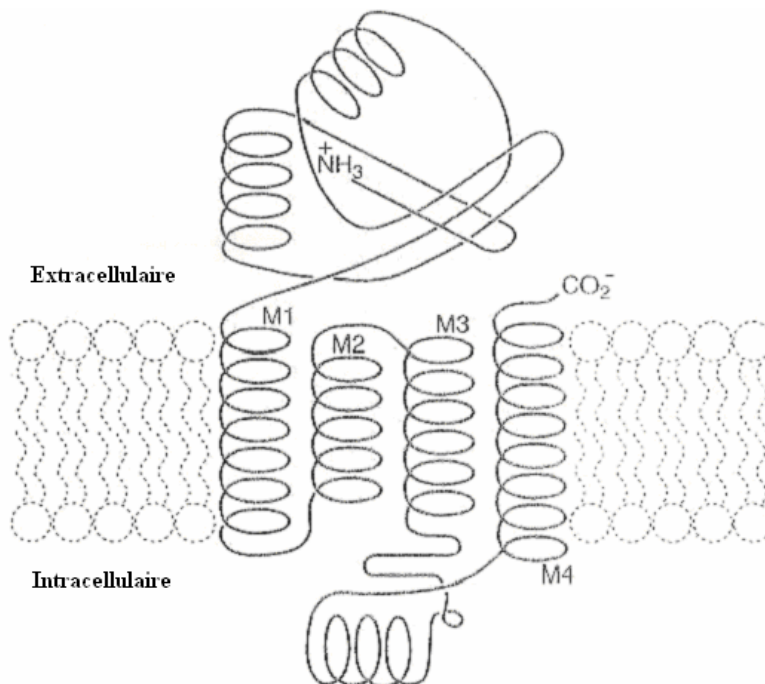
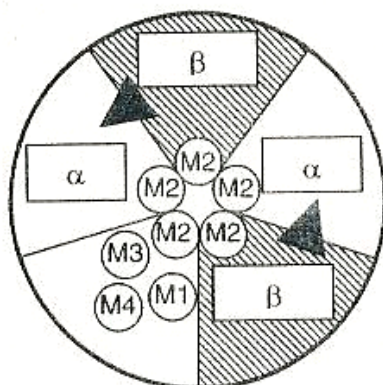


Figure n°20 : Représentation supposée de la disposition des cinq sous-unités dont les sous-unités α et les sous-unités β formant le récepteur au glutamate (Martin *et al.*, 2002)

Les sites de liaison de l'agoniste (\blacktriangle) sont à l'interface des sous-unités α et β



Dent *et al.* (2000) ont montré que seules les sous-unités α sont sensibles aux lactones macrocycliques. De plus, ils ont mis en évidence un déterminisme polygénique pour ces sous-unités α . Ainsi, le développement d'un haut niveau de résistance implique la présence simultanée de mutations sur les trois gènes majeurs *avr-15*, *avr-14* et *glc-1* étudiés chez *Coenorabditis elegans*.

Sangster (1994) a montré qu'il existe également, chez les Nématodes, un phénomène d'excrétion des lactones macrocycliques par l'intermédiaire d'une glycoprotéine phosphorylée.

Exemple : Résistance de *Cooperia* spp.

Cooperia spp. peuvent être pathogènes chez les jeunes bovins au pâturage, surtout durant leur première saison de pâturage. Ces parasites exercent leur action pathogène dans l'intestin grêle en perturbant la digestion et l'absorption des nutriments, 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 bovins.

Cooperia spp. sont les espèces de nématodes les moins sensibles aux lactones macrocycliques endectocides, chez les bovins. 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 de bovins, en Nouvelle Zélande (West *et al.*, 1994).

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), décrivent deux cas dans lesquels des souches de *Cooperia* spp. de bovins se sont avérées résistantes aux formulations orales ou injectables d'ivermectine. Ces mêmes souches de *Cooperia* spp. seraient également résistantes aux autres lactones macrocycliques, dans la mesure où ces molécules ont le même mécanisme d'action.

3. 4. 2. Le problème des résistances aux insecticides et aux acaricides (Losson, 1997)

Il est d'observation courante que certains traitements qui donnaient jusqu'alors toute satisfaction semblent perdre progressivement de leur efficacité. Il devient alors légitime de se demander s'il s'agit d'une résistance vraie ou physiologique (la population est devenue apte à supporter des doses naguère létales), d'une modification comportementale incitant l'arthropode à fuir l'insecticide ou bien encore, pour des raisons diverses, à une exposition insuffisante aux médicaments (Gevrey, 1992).

La résistance vraie physiologique répond à la définition de l'O.M.S. (1976) : « c'est l'apparition dans une population d'insectes ou d'acariens de la faculté de tolérer des doses de substances toxiques qui exercent un effet léthal sur la majorité des individus composant une population normale de même espèce ». Les mécanismes impliqués sont multiples et complexes et ont été abordés précédemment.

Ce type de résistance, de nature génétique, apparaît parce que dans toute population il existe quelques individus d'emblée moins sensibles que les autres et parce que leur sélection a été favorisée au fil des générations par des traitements réitérés éliminant seulement les individus les plus sensibles : c'est la pression de sélection.

Ce type de résistance concerne presque tous les insecticides. La sélection d'individus résistants est bien connue surtout chez les mouches, les moustiques et les tiques spécialement en régions tropicales où la pression de sélection est souvent plus importante. De très rares cas de résistance vraie ont été décrits chez les poux piqueurs des bovins et les agents des gales.

La résistance comportementale est plus rare. Elle est le fait d'une modification du comportement. C'est par exemple le cas des moustiques qui fuient les habitations domestiques.

Le manque d'apport d'insecticide peut être dû à des erreurs du manipulateur, à l'animal hôte (pharmacocinétique différente chez certains individus) ou à l'arthropode lui-même dont la biologie peut conditionner l'ingestion suffisante ou non du produit. Un bel exemple souvent rencontré en Belgique est celui de la gale chorioptique chez le bovin. Cet acarien peu pathogène vit à la surface de la peau. Il suscite une réaction inflammatoire peu marquée et se nourrit essentiellement de débris épidermiques. Chez le Blanc Bleu Belge, ce parasite complique souvent et peut même simuler à lui tout seul une gale psoroptique (Pouplard *et al.*, 1990). L'ivermectine injectable a une action limitée sur les chorioptes et il s'agit alors non pas d'une résistance vraie aux avermectines mais d'un manque d'apport d'insecticide. L'utilisation dans ce cas d'un produit topique en Pour-on est alors indiquée.

3. 4. 3. Détection des résistances vraies ou physiologiques (Losson, 1997)

La détermination de doses standards discriminatives, (D.L.₅₀ : dose létale 50 % et C.L.₅₀ : concentration létale 50 %) est de pratique courante chez les arthropodes entretenus au laboratoire ou capturés (mouches, moustiques, tiques, ...). Cette technique est lourde et de réalisation délicate sur les acariens des gales.

Les dosages enzymatiques sur les broyats d'insectes reposent sur la quantification des enzymes intervenant dans le processus de détoxification.

La caractérisation génétique de la population par les techniques de la biologie moléculaire (sondes ADN, ...) a permis de repérer des gènes de résistance. Cette approche reste encore au niveau fondamental mais ouvre de larges perspectives.

Dans la plupart des cas, ces techniques ne sont pas disponibles et il faut se contenter de l'appréciation globale d'un manque d'efficacité à la suite de traitement. Il faut dans ce cas faire la part entre vraies et fausses résistances : le parasite impliqué est-il bien celui que l'on croit, le produit est-il utilisé correctement (doses, nombre de traitements, formulation utilisée, application), l'animal a-t-il eu l'occasion de se réinfester au contact d'un voisin infesté mais cliniquement sain ?

3. 4. 4. Règles à suivre en présence d'un cas de résistance (Losson, 1997)

- Ne pas traiter de manière ininterrompue durant toute la saison d'activité du parasite.
- Ne pas traiter en début de saison d'activité et retarder le traitement le plus longtemps possible. Cette remarque concerne surtout les mouches d'étable et de pâturage.
- En cas de résistance à un produit, arrêter son utilisation quelles que soient la concentration et la formulation. L'utilisation de produits appartenant à la même classe pharmacologique est à proscrire dans tous les cas.
- Le traitement en fin de saison est, soit éliminé, soit réalisé avec une molécule alternative dotée d'un mode d'action différent.

3. 4. 5. Prévention des résistances (Losson, 1997)

- Ne pas sous-doser les produits. Ceci est particulièrement fréquent avec les molécules systémiques telles que les lactones macrocycliques plus coûteuses que les traitements plus anciens. Dans quelques pays européens, l'utilisation de minidosages d'ivermectine (1/10, 1/20 de la dose recommandée) pour la prophylaxie de l'hypodermose bovine (Argenté et Hillon, 1984; Argenté, 1987; Hammard, 1991; Charbon et Pfister, 1993; O'Brien, 1993; Benakhla *et al.*, 1998) pourraient avoir favorisé l'émergence de phénomènes de tolérance chez certains acariens présents de façon asymptomatique sur la peau des animaux en pâture. Il semble, en revanche, que ce phénomène ne soit plus problématique avec les microdosages (1/100).
- Limiter le nombre d'applications au strict minimum requis.
- Se méfier des produits à libération prolongée tels que les boucles auriculaires et les bolus (ivermectine).
- Associer éventuellement différents produits ; cette stratégie peut retarder l'apparition de résistance mais elle doit respecter les critères suivants : les composés actifs doivent avoir différents modes et sites d'action ou induire des mécanismes différents de résistance et leurs taux respectifs de dégradation et d'élimination doivent être similaires.

A la lumière de ces données, il est primordial de prévenir les erreurs qui rendent inéluctable l'échec des plans d'éradication au niveau des unités d'élevage et d'éviter que se répande une certaine anarchie thérapeutique éminemment favorable à la dissémination du parasite.

CONCLUSION

La doramectine, lactone macrocyclique de la famille des avermectines, possède une efficacité thérapeutique contre les agents des gales, les poux et certaines mouches mais aussi contre la plupart des nématodes gastro-intestinaux et pulmonaires d'importance économique chez les bovins.

L'étude des propriétés pharmacocinétiques de la doramectine a montré que des paramètres tels que l'aire sous la courbe, la demi-vie d'élimination, la demi-vie d'absorption et le temps moyen de résidence expliquaient la persistance de concentrations plasmatiques efficaces chez les bovins.

La doramectine présente une efficacité thérapeutique de 100 % contre les agents des gales (*Psoroptes ovis*, *Chorioptes bovis* et *Sarcoptes scabiei*) et les poux (*Linognathus vituli*, *Haematopinus eurysternus*, *Solenopotes capillatus* et *Bovicola bovis*) des bovins. Mais le choix de la formulation reste un paramètre déterminant puisque seule la doramectine injectable permet d'obtenir une efficacité optimale contre la gale psoroptique et la gale sarcoptique et que seule la formulation pour-on permet d'atteindre une efficacité optimale contre la gale chorioptique et toutes les phtirioses. De plus, la rémanence de la formulation pour-on est supérieure à celle de la formulation injectable. Ainsi, la doramectine permet un traitement efficace des gales et des phtirioses bovines. De plus, la doramectine et les autres lactones macrocycliques ont révolutionné le traitement des gales bovines par les précédents acaricides dont l'efficacité est rarement totale et pour lesquels des traitements répétés sont souvent la règle.

La biologie et l'épidémiologie des gales et des phtirioses bovines conjuguées aux données relatives aux efficacités thérapeutique et protectrice de la doramectine ont permis de définir des plans d'utilisation raisonnés chez les bovins. Qu'il s'agisse des gales ou des phtirioses, il est recommandé de traiter systématiquement et simultanément l'ensemble des animaux du troupeau afin d'optimiser au mieux le traitement. Les dispositions sanitaires de prophylaxie demeurent un atout essentiel à la réussite du traitement.

L'utilisation raisonnée de la doramectine permet d'éradiquer les gales et les phtirioses pendant toute l'année. Elle permet alors une amélioration de la productivité des bovins tout en prévenant l'apparition de résistances.

BIBLIOGRAPHIE

ALVINERIE M. Intérêt de la pharmacocinétique des antiparasitaires. In : *Revue de la Société Française de Buiatrie*, Paris, 15-17 Nov. 2000, 211-219.

ANZIANI OS, GUELIELMONE AA, FLORES SG, 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.

ARGENTE G, HILLON E. Utilisation de petites doses d'ivermectine pour le traitement préventif de l'hypodermose bovine. *Point Vet.*, 1984, **16**, 614-618.

ARGENTE G. Evolution of Hypodermosis control in Côtes du Nord department (France) in V. Puccini e P. Tassi (Ed.). Warble fly control in Europe In: *IV, A Symposium in the Program of Coordination of Research on Hypodermosis*. Bari, 9-11 April 1987, 213-221.

BARTH D, PRESTON JM. Efficacy of topically administered ivermectin against chorioptic and sarcoptic mange of cattle. *Vet. Rec.*, 1988, **123**, 101-104.

BARTH D, HAIR JA, KUNKLE BC, LANGHOLFF WK, LOWENSTEIN M, REHBEIN S, *et al.* Efficacy of eprinomectin against mange mites in cattle. *AJVR*, 1997, **58**, 1257-1259.

BATES P. Bovine mange in Great Britain. *Cattle Pract.*, 1998, **6**, 53-57.

BENAKHLA A, LOSSON B, LONNEUX JF, BOULARD C, BENOURETH D. Comparative efficacy of different insecticides in the treatment of cattle hypodermosis in north-eastern Algeria. *Vet. Rec.*, 1998, **29**, 21-29.

BENZ GW, RONCALLI RA, GROSS SJ. Use of ivermectin in cattle, sheep, goats, and swine. In : CAMPBELL WC (ed.). *Ivermectin and Abamectin*. New York : Springer-Verlag, 1989, 215-229.

BOISVENUE RJ, CLYMER BC. Systemic activity of nilfluridide against sucking lice and the common scabies mite on cattle. *Vet. Parasitol.*, 1982, **11**, 253-260.

BOULARD C, ARGENTE G, HILLION E. Hypodermose bovine : description et incidence économique. *Point Vét.*, 1988, **20**, 17-30.

BUGBY A, WEBSTER RM, TITCHENER RN. Light spot and fleck, part 2, animal infestation studies. Laboratory report 186. British Leather Confederation, Northampton, 1990.

BURDEN D, TITCHENER RN, CRACKNELL VC, Mc KENZIE ME. The duration of the protective efficacy of doramectin pour-on against *Linognathus vituli* infestation of cattle. In: *16th International Conference of the World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology*. Sun City, South Africa, 10-15 August 1997.

BURDEN D, CRACKNELL VC, ELLIS RNW. Persistent activity of doramectin pour-on against *Damalinia bovis*. In: *Proceedings of the 17th International Conference of the World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology*. Copenhagen, Denmark, 15-19 August 1999.

BURNS LM, TITCHENER RN. Blood parameters and turnover data in calves infested with lice. *Res. Vet. Sci.*, 1992, **52**, 62-66.

BUSSIERAS J. Les gales bovines. *Point Vét.*, 1987, **19**, 145-153.

BUSSIERAS J, CHERMETTE R. *Parasitologie vétérinaire. Entomologie*. Polycopié. Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, Unité Pédagogique de Parasitologie et Maladies Parasitaires. 1991, 163p.

BYFORD RL, CRAIG ME, CROSBY BL. A review of ectoparasites and their effect on cattle production. *J. Anim. Sci.*, 1992, **70**, 597-602.

CAMPBELL JB, BOXLER DJ, DAVIS RL. Comparative efficacy of several insecticides for control of cattle lice (Mallophaga: Trichodectidae and Anoplura: Haematopinidae). *Vet. Parasitol.*, 2001, **96**, 155-164.

CHAKRABARTI A. Some epidemiological aspects of animal scabies in human population. *Int. J. Zoon.*, 1985, **12**, 39-52.

CHALMERS K, CHARLESTON WAG. Cattle lice in New Zeland: observations on the prevalence, distribution and seasonal patterns of distribution. *NZ. Vet. J.*, 1980, **28**, 198-200.

CHALMERS K, CHARLESTON WAG. Cattle lice in New Zeland: effects on host liveweight gain and haematocrit levels. *NZ. Vet. J.*, 1980, **28**, 235-237.

CHARBON JL, PFISTER K. A comparison of systemic treatment of hypodermosis using metrifdonate (Nepuvon) or microdoses of ivermectin (Ivomec): efficacy and residues in the milk, in B. Losson, JF Lonneux, K. Pithan (Ed.) Improvements in control methods for warble-fly in cattle and goats. CEC Cost 811, Agriculture, European cooperation in the field of scientific and technical research. Workshops held in Liege, 16-18 September 1992, 55-58, 1993.

CHICK B, MCDONALD D, COBB R, KIERAN PJ, WOOD I. The efficacy of injectable and pour-on formulations of moxidectin against lice on cattle. *Aust. Vet. J.*, 1993, **70**, 212-213.

CLYMER BC. Cattle scabies. *Compend. Cont. Educ. Pract. Vet.*, 1991, **13**, 875-877.

CLYMER B. Dectomax efficacy against lice. In : *Proceedings of Symposia convened at the American Association of bovine Practitioners. Annual meeting*, San Diego, CA September 11, 1996a.

CLYMER B. Dectomax efficacy against lice. In : *Proceedings of Symposia convened at the Academy of Veterinary Consultants. Winter meeting*, Denver, CO, December 5, 1996b.

- CLYMER BC, JANES TH, McKENZIE ME. Evaluation of the therapeutic and protective efficacy of doramectin against psoroptic scabies in cattle. *Vet. Parasitol.*, 1997, **72**, 79-89.
- CLYMER B, NEWCOMB KM, RYAN WG, SOLL MD. Persistence of the activity of topical ivermectin against biting lice (*Bovicola bovis*). *Vet. Rec.*, 1998, **143**, 193-195.
- COLE NA, GUILLOT FS, PURDY CW. Influence of *Psoroptes ovis* (Hering) (Acari: Psoroptidae) on the performance of beef steers. *J. Econ. Entomol.*, 1984, **77**, 390-393.
- COLWELL DD, CLYMER B, BOOKER CW, GUICHON PT, JIM GK, SCHUNICHT OC *et al.* Prevalence of sucking and chewing lice on cattle entering feedlots in southern Alberta. *Can. Vet. J.*, 2001, **42**, 281-285.
- COLWELL DD. Persistent activity of moxidectin pour-on and injectable against sucking and biting louse infestations in cattle. *Vet. Parasitol.*, 2002, **104**, 319-326.
- CONDER GA, BAKER WJ. Doramectin and selamectin. In : VERCRUYSSSE J, REW R, editors. *Macrocyclic Lactones in Antiparasitic Therapy*. Wallingford, Oxon, UK : CABI Publishing, 2002, 30-50.
- CRAIG ME, BYFORD RL, KNAPP FW. Nutritional and physiological responses of cattle to ectoparasites. *Recent Research Developments in Entomology*, 1998, **2**, 103-111.
- CUMMINS LJ, TWEEDLE NE. The influence of light infestations of *Linognathus vituli* on the growth of young cattle. *Aust. Vet. J.*, 1977, **53**, 591-592.
- CUMMINS LJ, GRAHAM JF. The effect of lice infestation on the growth of Hereford calves. *Aust. Vet. J.*, 1982, **58**, 194-196.
- DAVANEY JA, CRAIG TM, ROWE LD, WADE C, MILLER DK. Effect of low levels of lice and internal parasites on weight gain and blood parameters in calves in central Texas. *J. Econ. Entomol.*, 1992, **85**, 144-149.
- DELOACH JR. *In vitro* feeding of *Psoroptes ovis* (Acari. Psoroptidae). *Vet. Parasitol.*, 1984, **16**, 117-125.
- DENT JA, SMITH MM, VASSILATIS DK, AVERY L. The genetics of ivermectin resistance in *Caenorhabditis elegans*. In: *Proceedings of the National Academy of Science of the USA*, 2000, **97**, 2674-2679.
- DETRY M. Essai d'un nouvel agent antiparasitaire dans la lutte contre la gale bovine: l'Amitraz (Tactic N.D.). *Ann. Méd. Vét.*, 1985, **129**, 173-178.
- DMV, 4^{ème} édition, *Dictionnaire des Médicaments Vétérinaires et des produits de santé animale*. [cd-rom], Maisons-Alfort : Les Editions du Point Vétérinaire, 2003.
- DRUMMOND RO, LAMBERT G, SMALLEY HE, TERRILL SE. Estimated losses of livestock to pests. In: D. Pimentel, Editor. *CRC Handbook of Pest Management in Agriculture*. CRC Press, Boca Raton, FL, 1981.

EAGLESON JS, HOLSTE JE, POLLMEIER M. Efficacy of topically applied eprinomectin against the biting louse *Damalinia (Bovicola) bovis*. In: *Proceedings of the 16th International Conference of the World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology*, Sun City, South Africa, 10-15 August 1997a.

EAGLESON JS, HOLSTE JE, KUNKLE BN, BARTH D. The efficacy of topically applied eprinomectin for treatment of *Chorioptes bovis* infestations. In: *Proceedings of the 16th International Conference of the World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology*, Sun City, South Africa, 10-15 August 1997b.

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.

ELY DG, HARVEY TL. Relation of ration to short-nosed cattle louse infestations. *J. Econ. Entomol.*, 1969, **62**, 341-344.

EMA, The European Agency for the Evaluation of Medical Products. Committee for Veterinary Medical Products : doramectin, summary report 1 and 2, London (England), February 1997.

EUZEBY J, BUSSIERAS J, TAN HUNG N. Les avermectines dans la thérapeutique des gales des bovins. *Bull. Acad. Vet. France*, 1981, **54**, 273-278.

FARKAS R, GRÄFNER G, HENDRICKX HO. Persistent efficacy of doramectin pour-on against *Haematobia irritans* in cattle. *Vet. Rec.*, 2000, **146**, 378-380.

GAYRARD V, ALVINERIE M, TOUTAIN PL. Comparison of pharmacokinetic profiles of doramectin and ivermectin pour-on formulations in cattle. *Vet. Parasitol.*, 1999, **81**, 47-55.

GEDEN CJ, RUTZ DA, BISHOP DR. Cattle lice (Anoplura, Mallophaga) in New York: Seasonal population changes, effects of housing type on infestations of calves, and sampling efficiency. *J. Econ. Entomol.*, 1990, **83**, 1435-1438.

GENCHI C, BASANO SOLARI F, ZANIN E, FARINA G, GUELLA S, BOSSI P. Efficacia della flumetrina 1% pour-on nel trattamento delle rogne bovine. *Praxis Vet.*, 1995, **16**, 22-24.

GEVREY J. Les résistances aux traitements insecticides et acaricides. *Point Vét.*, 1992, **24**, 411-421.

GEVREY J. Pertes économiques liées aux ectoparasites. *Bull. G.T.V.*, 1993, **5**, 5-7.

GIBNEY VJ, CAMPBELL JB, BOXLER DJ, CLANTON DC, DEUTSCHER GH. Effects of various infestation levels of cattle lice (Mallophaga: Trichodectidae and Anoplura: Haematopinidae) on feed efficacy and weight gain of beef heifers. *J. Econ. Entomol.*, 1985, **78**, 1304-1307.

GONZALES JC, MUNIZ RA, FARIAS A, GONCALVES LCB, REW RS. Therapeutic and persistent efficacy of doramectin against *Boophilus microplus* in cattle. *Vet. Parasitol.*, 1993, **49**, 107-119.

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. *Bull. Soc. Vét. Prat. Fr.*, 1995, **79**, 381-391.

GOUDIE AC, EVANS NA, GRATION KAF, BISHOP BF, GIBSON SP, HOLDOM KS *et al.* Doramectin – a potent novel endectocide. *Vet. Parasitol.*, 1993, **49**, 5-15.

GOUDIE AC. 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., 1994, 9-11.

GRAY JS, ELLIS RNW, PURNELL RE. The effect of doramectin on induced infestations of *Ixodes ricinus* on cattle. *Ir. Vet. J.*, 1996, **49**, 609-610.

GUILLOT FS, MELENEY WP. The infectivity of surviving *Psoroptes ovis* (Hering) on cattle treated with ivermectin. *Vet. Parasitol.*, 1982, **10**, 73-78.

GUILLOT FS, WRIGHT FC, OEHLER D. Concentration of ivermectin in bovine serum and its effect on the fecundity of psoroptic mange mites. *Am. J. Vet. Res.*, 1986, **47**, 525-527.

HAGEMEISTER Von P, SCHULZ W. Untersuchungen über die Wirksamkeit von Ivermectin (Ivomec) gegen die Rinderräude. *Prakt. Tierärztl.*, 1983, **9**, 807-810.

HAMMARD E. Le plan d'éradication du varron en Bourgogne, in A. Gasca, S. Hernandez, J. Martinez, K. Pithan (Ed.) Improvements in control methods for warble-fly in cattle and goats. CEC Cost 811, Agriculture, European cooperation in the field of scientific and technical research. Workshops held in Cordoba, 8-10 May 1991, 29-35.

HART BL, HART LA, MOORING MS, OLUBAYO R. Biological basis of grooming behaviour in antelope: the body-size, vigilance and habitat principles. *Anim. Behav.*, 1992, **44**, 615-631.

HEINZE-MUTZ EM, BARTH D, CRAMER LG, GROSS SJ, VISSER M. Efficacy of abamectin against ectoparasites of cattle. *Vet. Rec.*, 1993, **132**, 455-457.

HENDRICKX MO, ANDERSON L, BOULARD C, SMITH DJ, WEATHERLEY AJ. Efficacy of doramectin against warble fly larvae (*Hypoderma bovis*). *Vet. Parasitol.*, 1993, **49**, 75-84.

HENDRICKX MO, LEVASSEUR G, SAGET Y, GEVREY J, SHANKS DJ. Etude de l'efficacité de la doramectine dans le traitement de la gale psoroptique des bovins. *Bull. G.T.V.*, 1995, **2**, 53-57.

HENDRICKX MO, GRAFNER G, HAMMET NC, LOSSON B, SARASOLA P. Efficacy of doramectin pour-on in the treatment of lice and mange infestations in cattle. In: *16th International Conference of the World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology*. Sun City, South Africa, 10-15 August 1997.

HIEPE TH, RIBBECK R, GEHRT M, REICHHARDT R. Einflub von UV-Strahlen auf parasitische Arthropoden. *Arch. exper. Vet. med.*, 1989, **43**, 367-377.

- HOLSTE JE, SMITH LL, HAIR JA, LANCASTER JL, LLOYD JE, LANGHOLFF WK *et al.* Eprinomectin: a novel avermectin for control of lice in all classes of cattle. *Vet. Parasitol.*, 1997, **73**, 153-161.
- HOURLIGAN JL. Spread and detection of psoroptic scabies of cattle. *JAVMA*, 1979, **175**, 1278-1281.
- JENKINSON D, HUTCHISON G, JACKSON D, McQUEEN L. Route of passage of cypermethrin across the surface of sheep skin. *Res. Vet. Sci.*, 1986, **41**, 237-241.
- JONES RM, LOGAN NB, WEATHERLEY AJ, LITTLE AS, SMOTHERS CD. Activity of doramectin against nematode endoparasites of cattle. *Vet. Parasitol.*, 1993, **49**, 27-37.
- JUNG M, SAITO A, BUESCHER G, MAURER M, GRAF JF. Milbemycin oxime. In : VERCURYSSE J, REW R, editors. *Macrocyclic Lactones in Antiparasitic Therapy*. Wallingford, Oxon, UK : CABI Publishing, 2002, 51-74.
- KENNEDY MJ, PHILLIPS FE. Efficacy of doramectin against eyeworms (*Thelazia spp*) in naturally and experimentally infected cattle. *Vet. Parasitol.*, 1993, **49**, 61- 66.
- KERBOEUF D, JACQUIET P. Epidémiologie des strongyloses bovines. In : *Société Française de Buiatrie*, Paris, 15-17 Nov. 2000, 6-22.
- KETTLE PR. Pour-on insecticides for the control of *Linognathus vituli*. *NZ. Vet. J.*, 1972, **20**, 167.
- KETTLE PR. The influence of cattle lice (*Damalinia bovis* and *Linognathus vituli*) on weight gain in beef animals. *NZ. Vet. J.*, 1974, **22**, 10-12.
- KETTLE PR, PEARCE DM. Pour-on insecticides for the control of cattle lice (*Damalinia bovis* and *Linognathus vituli*). *NZ. Vet. J.*, 1974, **22**, 76-77.
- KETTLE PR, LUKIES JM. The efficacy of some pour-on insecticides for the control of long-nosed sucking lice (*Linognathus vituli*) on cattle. *NZ. Vet. J.*, 1979, **27**, 78-79.
- KETTLE PR, WATSON AJ. The efficacy of phosmet 'pour-on' for the control of long-nosed sucking lice (*Linognathus vituli*) on cattle. *NZ. Vet. J.*, 1981, **29**, 187-188.
- KILEY-WORTHINGTON M, DE LA PLEIN S. *The behaviour of beef suckler cattle (Bos taurus)*. Basel, Birkhauser Verlag, 1983, 90p.
- KILGOUR R, WINFIELD CG, BREMNER KJ, MULLORD MM, DE LANGEN H, HUDSON SJ. Behaviour of early-weaned calves in indoor individual cubicles and group pens. *NZ. Vet. J.*, 1975, **23**, 119-123.
- LEVASSEUR G. Les acariens parasites des ruminants – les agents des gales et les tiques. *Bull. G.T.V.*, 1993a, **5**, 9-22.
- LEVASSEUR G. Les poux des Ruminants. *Bull. G.T.V.*, 1993b, **5**, 45-48.

LIEBISCH A, OLBRICH S, DEPPE M. Untersuchungen zur überlebensdauer von milben der arten *Psoroptes ovis*, *Psoroptes cuniculii* und *Chorioptes bovis* abseits des belebten wirtes. *Dtsch.Tierärztl. Wochenschr.*, 1985, **92**, 165-204.

LIFSCHITZ A, VIRKEL G, SALLOVITZ J, SUTRA JF, GALTIER P, ALVINERIE M *et al.* Comparative distribution of ivermectin and doramectin to parasite location tissues in cattle. *Vet. Parasitol.*, 2000, **87**, 327-338.

LLOYD JE, KUMAR R, WAGGONER JW, PHILLIPS. Doramectin systemic activity against cattle grubs, *Hypoderma lineatum* and *H. bovis* (Diptera: Oestridae) and cattle lice *Bovicola bovis* (Mallophaga: Trichodectidae), *Linognathus vituli* and *Solenopotes capillatus* (Anoplura: Linognathidae), and *Haematopinus eurysternus* (Anoplura: Haematopinidae), in Wyoming. *Vet. Parasitol.*, 1996, **63**, 307-317.

LLOYD JE. Lice infestation (pediculosis). *Curr. Vet. Ther.*, 1998, **4**, 707-710.

LLOYD JE, KUMAR R, GRUBBS MA, WAGGONER JW, NORELIUS EE, SMITH LL *et al.* Persistent efficacy of doramectin topical solution against induced infestations of *Bovicola bovis* and *Solenopotes capillatus*. *Vet. Parasitol.*, 2001, **102**, 235-241.

LOGAN NB, WEATHERLEY AJ, PHILLIPS FE, WILKINS CP, SHANKS DJ. Spectrum of activity of doramectin against cattle mites and lice. *Vet. Parasitol.*, 1993, **49**, 67-73.

LONNEUX JF, LOSSON B. Field efficacy of injectable and pour-on moxidectin in cattle naturally infested with *Psoroptes ovis* (Acarina: Psoroptidae). *Vet. Parasitol.*, 1992, **45**, 147-152.

LONNEUX JF, LOSSON B. Epidémiologie des gales bovines. *Ann. Méd. Vét.*, 1996, **140**, 317-327.

LONNEUX JF, NGUYEN TQ, LOSSON BJ. Efficacy of pour-on and injectable formulations of moxidectin and ivermectin in cattle naturally infected with *Psoroptes ovis*: parasitological, clinical and serological data. *Vet. Parasitol.*, 1997, **69**, 319-330.

LOSSON B, LONNEUX JF. Field efficacy of flumethrin pour-on against *Psoroptes ovis* in cattle. *Vet. Rec.*, 1992, **131**, 73-75.

LOSSON B, LONNEUX JF. Field efficacy of injectable moxidectin in cattle naturally infested with *Chorioptes bovis* and *Sarcoptes scabiei*. *Vet. Parasitol.*, 1993, **51**, 113-121.

LOSSON B, LONNEUX JF. Field efficacy of moxidectin 0,5 % pour-on against *Chorioptes bovis*, *Damalinea bovis*, *Linognathus vituli* and *Psoroptes ovis* in naturally infected cattle. *Vet. Parasitol.*, 1996a, **63**, 119-130.

LOSSON B, LONNEUX JF, ROELANTS B, DE KEULENAER KIT. Activité de la doramectine, une nouvelle avermectine, sur *Psoroptes ovis* chez le bovin lors d'infestations naturelles. *Ann. Méd. Vét.*, 1996b, **140**, 439-444.

LOSSON B. Traitements insecticides et acaricides : progrès récents et mise au point sur la problématique des résistances. *Ann. Méd. Vét.*, 1997, **141**, 71-75.

- LOSSON BJ, MIGNON B, BOSSAERT K, LECLIPTEUX T, LONNEUX JF. Field efficacy of injectable doramectin against *Chorioptes bovis* in naturally infected cattle. *Vet. Rec.*, 1998, **142**, 18-19.
- MAGE C, BRUNAULT G. Traitement avec la doramectine des jeunes bovins mâles charolais à l'entrée en stabulation. *L'Action Vétérinaire*, 1995, **1333**, 11-15.
- MARLEY SE, ILLYES EF, KELLER DS, MEINERT TR, LOGAN NB, HENDRICKX MO, CONDER GA. Efficacy of topically administered doramectin against eyeworms, lungworms and gastrointestinal nematodes of cattle. *Am. J. Vet. Res.*, 1999, **60**, 665-668.
- MARTIN RJ, ROBERTSON AP, WOLSTENHOLME AJ. Mode of action of the macrocyclic lactones. In : VERCRUYSSSE J, REW R, editors. *Macrocyclic Lactones in Antiparasitic Therapy*. Wallingford, Oxon, UK : CABI Publishing, 2002, 125-140.
- MATTHES HF, BUSCH A, DRÖBIGK U, HIEPE T. Efficacy of moxidectin against *sarcoptes bovis* in experimental infected calves. In: *Proceedings of the 14th International Conference of the World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology*, Cambridge, UK, 8-13 August 1993.
- MATTHYSSE JG. Cattle lice – Their biology and control. *Cornell Univ. Agric. Exper. State Bull.*, 1946, **832**, 3-67.
- MELENEY WP. Control of Psoroptic scabies on calves with ivermectin. *Am. J. Vet. Res.*, 1982, **43**, 329-331.
- MELENEY WP, CHRISTY JE. Factors complicating the control of psoroptic scabies of cattle. *JAMA*, 1978, **173**, 1473-1478.
- MERCHANT SR. Zoonotic diseases with cutaneous manifestations in food animals - Part I. *The Compendium*, 1990, **12**, 1489-1496.
- MILNES AS, GREEN LE. Prevalence of lice on dairy cattle in England and the bordering counties of Wales. *Vet. Rec.*, 1999, **145**, 357-362.
- MOREAU A, DE BUISSON J, BONJOUR G. Study of deltamethrin pour-on efficacy against flies and lice cattle ectoparasites. *Rec. Med. Vet.*, 1987, **163**, 245-257.
- MOYA-BORJA GE, MUNIZ RA, SANAVRIA A, GONCALVES LCB, REW RS. Therapeutic and persistent efficacy of doramectin against *Dermatobia hominis* in cattle. *Veterinary Parasitology*, 1993a, **49**, 85-93.
- MOYA-BORJA GE, OLIVEIRA CMB, MUNIZ RA, GONCALVES LCB. Prophylactic and persistent efficacy of doramectin against *Cochliomyia hominivorax* in cattle. *Veterinary Parasitology*, 1993b, **49**, 95-105.
- MUNIZ RA, CERQUEIRA-LEITE R, CORONADO A, SORACI O, UMEHARA O, MORENO J. *et al.* Efficacy of injectable doramectin in the therapy and control of *Dermatobia hominis* infestations in Latin America. *Vet. Parasitol.*, 1995, **60**, 265-271.

- NAFSTAD O, GRØNSTØL H. Variation in the level of grain defect light flecks and spots on cattle hides. *Acta Vet. Scand.*, 2001a, **42**, 91-98.
- NAFSTAD O, GRØNSTØL H. The effect of eradication of lice on the occurrence of the grain defect light flecks and spots on cattle hides. *Acta Vet. Scand.*, 2001b, **42**, 99-106.
- NAFSTAD O, GRØNSTØL H. Morphology of the leather defect light flecks and spots. *Acta Vet. Scand.*, 2001c, **42**, 107-112.
- NELSON WA, SHEMANCHUK JA, HAUFER WO. *Haematopinus eurysternus*: blood of cattle infested with the short-nosed cattle louse. *Exp. Parasitol.*, 1970, **28**, 263-271.
- NOWAKOWSKI MA, LYNCH MJ, SMITH DG, LOGAN NB, MOUZIN DE, LUKASZEWICZ J. *et al.* Pharmacokinetics and bioequivalence of parenterally administered doramectin in cattle. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 1995, **18**, 290-298.
- O'BRIEN DJ. Current progress on hypodermosis eradication. CEC Cost 811, Agriculture, European cooperation in the field of scientific and technical research. Improvements in control methods for warble-fly in cattle and goats. 1993, 101-102.
- O'BRIEN DJ, GRAY J, O'REILLY PF. Survival and retention of infectivity of the mite *Psoroptes ovis* off the host. *Vet. Res. Communications*, 1994, **18**, 27-36.
- OORMAZDI H, BAKER KP. Studies on the effects of lice on cattle. *Br. Vet. J.*, 1980, **136**, 146-153.
- PERSONNE F. La gale psoroptique bovine nécessite deux traitements. *Sem. Vét.*, **1102**, 21 juin 2003, supplément.
- PHILLIPS FE, LOGAN NB, JONES RM. Field evaluation of doramectin for treatment of gastrointestinal nematode infections and louse infestations on cattle. *Am. J. Vet. Res.*, 1996, **57**, 1468-1471.
- POLLEY LR, WAGNER BA, WARD TI, CAMPBELL JR. Effect of topical ivermectin and moxidectin for naturally acquired *Damalinia bovis* infestations in cattle treated under winter conditions in Canada. *Vet. Rec.*, 1998, **143**, 80-81.
- POUPLARD L, LOSSON B, DETRY M, HOLLANDERS W. Les gales bovines. *Ann. Méd. Vét.*, 1990, **134**, 531-539.
- PRUETT JH, FISHER WF, DELOACH JR. Dexamethasone induced bovine T-lymphocyte suppression and the effect upon susceptibility to sheep scab mite (Acari : Psoroptidae) infestation. *J. Econom. Entomol.*, 1989, **82**, 175-179.
- PUYT JD, MILHAUD G, EL BAHRI L, KECK G, TOUTAIN PL, JOSEPH-ENRIQUEZ B *et al.* *Notions de base en pharmacocinétique*. Polycopié. Ecole Nationale Vétérinaire de Nantes, Unité Pédagogique de Pharmacie et Toxicologie. 1991, 114p.
- RAFFERTY DE, GRAY JS. The feeding behaviour of *Psoroptes* spp. mites on rabbits and sheep. *J. Parasit.* 1987, **73**, 901-906.

RESTANI R, TAMPIERI MP, PAROLIN M. Diffusion del rogne bovine in provincia di Treviso. *Documenti Veterinari*, 1988, **6**, 53-54.

ROCK DW, DE LAY RL, GLIDDON MJ. Moxidectin. In : VERCRUYSSSE J, REW R, editors. *Macrocyclic Lactones in Antiparasitic Therapy*. Wallingford, Oxon, UK : CABI Publishing, 2002, 75-96.

ROONEY KA, ILLYES EF, SUNDERLAND SJ, SARASOLA P, HENDRICKX MO, KELLER DS *et al*. Efficacy of a pour-on formulation of doramectin against lice, mites and grubs of cattle. *Am. J. Vet. Res.*, 1999, **60**, 4, 402-404.

ROTHWELL JT, HACKET KC, RIDLEY I, MITCHELL L, DONALDSON C, LOWE LB. Therapeutic efficacy of zeta-cypermethrin pour-on for the treatment of biting and sucking lice in cattle under field conditions. *Aust. Vet. J.*, 1999, **77**, 255-258.

SANGSTER NC. P-glycoproteins in nematods. *Parasitology Today*, 1994, **10**, 319-322.

SATO S, SAKO S, MAEDA A. Social licking patterns in cattle (*Bos taurus*): influence of environmental and social factors. *Appl. Anim. Behav. Sci.*, 1991, **32**, 3-12.

SCHEFFLER C. Ergebnisse der einmaligen subkutanen Behandlung der *Chorioptes* – Räude in einem Mastrinderbestand mit Doramectin und Moxidectin. *Tierärztl. Umsch.*, 1995, **50**, 713-718.

SHOOP WL, MROZIK H, FISHER MH. Structure and activity of avermectins and milbemycins in animal health. *Vet. Parasitol.*, 1995, **59**, 139-156.

SHOOP WL, EGERTON JR, EARY CH, HAINES HW, MICHAEL BF, MROZIK H. *et al*. Eprinomectin: a novel avermectin for use as a topical endectocide for cattle. *Int. J. Parasitol.*, 1996, **26**, 1237-1242.

SHOOP W, SOLL M. Ivermectin, abamectin and eprinomectin. In : VERCRUYSSSE J, REW R, editors. *Macrocyclic Lactones in Antiparasitic Therapy*. Wallingford, Oxon, UK : CABI Publishing, 2002, 1-29.

SKOGERBOE TL, CRACKNELL VC, WALSTROM DJ, RITZHAUPT L, KARLE VK. The effect of simulated rainfall on the efficacy of doramectin pour-on against nematode parasites of cattle. *Vet. Parasitol.*, 1999, **86**, 229-234.

SKOGERBOE TL, SMITH LL, KARLE VK, DEROZIER CL. The persistent efficacy of doramectin pour-on against biting and sucking louse infestations in cattle. *Vet. Parasitol.*, 2000, **87**, 183-192.

SPENCE T. The latent phase of sheep scab: its nature and relation to the eradication of the disease. *J. Comp. Pathology*, 1949, **59**, 305-318.

SOLL MD, CARMICHAEL IH, SWAN GE, SCHERER H. Control of cattle mange in Southern Africa using ivermectin. *Tropical Animal Health and Production*, 1987, **19**, 93-102.

- SOLL MD, d'ASSONVILLE JA, SMITH CJZ. Efficacy of topically applied ivermectin against sarcoptic mange (*Sarcoptes scabiei* var. *bovis*) of cattle. *Parasitology Research*, 1992, **78**, 120-122.
- STRICKLAND RK, GERRISH RR. Infestivity of *Psoroptes ovis* on ivermectin-treated cattle. *Am. J. Vet. Res.*, 1987, **48**, 342-344.
- THOMPSON DR, REHBEIN S, LOEWENSTEIN M, VILLENEUVE A, BOWMAN D, EAGLESON JS. Efficacy of eprinomectin against *Sarcoptes scabiei* infestation in cattle. In: *Proceedings on the 16th International Conference of the World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology*, Sun City, South Africa, 10-15 August 1997.
- TITCHENER RN. The control of lice in domestic livestock. *Vet. Parasitol.*, 1985, **18**, 281-288.
- TITCHENER RN, PARRY JM, GRIMSHAW WTR. Efficacy of formulations of abamectin, ivermectin and moxidectin against sucking and biting lice of cattle. *Vet. Rec.*, 1994, **134**, 452-453.
- TITCHENER RN, PURNELL RE. Duration of persistence of injectable avermectins against sucking lice of cattle. *Vet. Rec.*, 1996, **139**, 345-346.
- TOUTAIN PL, UPSON DW, TERHUNE TN, MCKENZIE ME. Comparative pharmacokinetics of doramectin and ivermectin in cattle. *Vet. Parasitol.*, 1997, **72**, 3-8.
- TRAEDER W. Das pharmakologische Verhalten von Doramectin, einem neuen makrolytischen Laktonderivat aus der Gruppe der Avermectine. *Tierärztl. Umsch.*, 1994, **49**, 465-469.
- TURNER MJ, SCHAEFFER JM. Mode of action of ivermectin. In: W.C. CAMPBELL (Editor). *Ivermectin and Abamectin*. Springer, New York, 1989, 73-78.
- VERCRUYSSSE J, REW RS. General efficacy of the macrocyclic lactones to control parasites of cattle. In : VERCROYSSSE J, REW R, editors. *Macrocyclic Lactones in Antiparasitic Therapy*. Wallingford, Oxon, UK : CABI Publishing, 2002, 185-222.
- VERCRUYSSSE J, REW RS. *Macrocyclic Lactones in Antiparasitic Therapy*. Wallingford, Oxon, UK : CABI Publishing, 2002, 432 p.
- VERMUNT JJ, WEST DM, POMROY WE. Inefficacy of moxidectin and doramectin against ivermectin-resistant *Cooperia spp* of cattle in New Zealand. *NZ. Vet. J.*, 1996, **44**, 188-193.
- VILLENEUVE A, DAIGNEAULT J. Evaluation of the protective efficacy of doramectin against sucking lice of cattle. *Vet. Parasitol.*, 1997, **72**, 91-99.
- WATSON DW, LLOYD JE, KUMAR R. Density and distribution of cattle lice (Phthiraptera: Haematopinidae, Linognathidae, Trichodectidae) on six steers. *Vet. Parasitol.*, 1997, **69**, 283-296.

WEBB JD, BURG JG, KNAPP FW. Moxidectin evaluation against *Solenopotes capillatus* (Anoplura: Linognathidae), *Bovicola bovis* (Mallophaga: Trichodectidae), and *Musca autumnalis* (Diptera: Muscidae) on cattle. *Journal of Economic Entomology*, 1991, **84**, 1266-1269.

WEEKS CA, NICOL CJ, TITCHENER RN. Effects of the sucking louse (*Linognathus vituli*) on the grooming behaviour of housed calves. *Vet. Rec.*, 1995, **137**, 33-35.

WEST DM, VERMUNT JJ, POMROY WE, BENTALL HP. Inefficacy of ivermectin against *Cooperia spp.* Infection in cattle. *NZ. Vet. J.*, 1994, **42**, 192-193.

WICKS SR, KAYE B, WEATHERLEY AJ, LEWIS D, DAVISON E, GIBSON SP, SMITH DG. Effect of formulation on the pharmacokinetics and efficacy of doramectin. *Vet. Parasitol.*, 1993, **49**, 17-26.

WILKINSON PK, POPE DG, BAYLIS FP. Pharmacokinetics of ivermectin administered intravenously to cattle. *J. Pharm. Sci.*, 1985, **74**, 1105-1107.

WILSON GI, BLACHUT K, ROBERTS I. The infestivity of scabies (mange) mites, *Psoroptes ovis* (Acarina: Psoroptidae), to sheep in naturally contaminated enclosures. *Res. Vet. Sc.*, 1977, **22**, 292-297.

WRIGHT FC, GUILLOT FS. Effect of ivermectin in heifers on mortality and egg production of *Psoroptes ovis*. *Am. J. Vet. Res.*, 1984, **45**, 2132-2134.

YAZWINSKI TA, TUCKER C, FEATHERSTON H. Efficacy of doramectin against naturally acquired gastrointestinal nematode infections in cattle. *Vet. Rec.*, 1994, **135**, 91-92.

YERUHAM I, HADANI A, SKLAR A, MOMBAS A. The occurrence of chorioptic mange in dairy cattle in Israël. *Refuah Vet.*, 1981, **38**, 176-179.