

**ECOLE  
NATIONALE  
VETERINAIRE  
TOULOUSE**

ANNEE 2001    THESE : 2001 – TOU 3 – 4105

---

# **LA DORAMECTINE ET SON UTILISATION CONTRE LES STRONGLES CHEZ LES BOVINS**

---

THESE  
Pour obtenir le grade de  
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*présentée et soutenue publiquement en 2001  
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

*par*

**Céline CARLES**  
Née, le 19 août 1976 à RODEZ (Aveyron)

---

**Directeur de thèse : M. le Professeur Philippe DORCHIES**

---

**JURY**

PRESIDENT

**M. Jean-Louis FONVIEILLE**

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEUR :

**M. Philippe DORCHIES**

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

**M. Michel EECKHOUTTE**

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

# TABLE DES MATIERES

<b>INTRODUCTION</b>	6
<b>1. La doramectine : une avermectine endectocide</b>	7
<b>1. 1. Origine</b>	7
<b>1. 2. Structure chimique</b>	7
<b>1. 3. Propriétés physico-chimiques</b>	8
<b>1. 4. Propriétés pharmacodynamiques</b>	9
1. 4. 1. Spectre d'activité de la doramectine	9
1. 4. 2. Mode d'action	10
<b>1. 5. Propriétés pharmacocinétiques</b>	11
1. 5. 1. Profil pharmacocinétique intrinsèque de la doramectine en solution aqueuse micellaire	11
1. 5. 2. Facteurs influençant le profil pharmacocinétique de la doramectine	12
1. 5. 2. 1. Effet de la formulation	12
1. 5. 2. 2. Effet de la voie d'administration	13
1. 5. 3. Profil pharmacocinétique de la doramectine en solution huileuse	14
<b>1. 6. Métabolisme</b>	17
1. 6. 1. Absorption	17
1. 6. 2. Distribution	17
1. 6. 3. Stockage	18
1. 6. 4. Elimination	19
<b>1. 7. Résidus de doramectine</b>	19
1. 7. 1. Localisation des résidus	19
1. 7. 2. Toxicité des résidus	19
<b>1. 8. Toxicité</b>	20
<b>1. 9. Pollution de l'environnement</b>	20

<b>2. Efficacité et rémanence de la doramectine contre les parasites des bovins</b>	21
<hr/>	
<b>2. 1. Efficacité de la doramectine</b>	21
2. 1. 1. Efficacité contre les nématodes	21
2. 1. 1. 1. Variations de l'efficacité en fonction de la voie d'administration	21
2. 1. 1. 1. 1. Voie sous-cutanée	21
2. 1. 1. 1. 2. Pour-on	22
2. 1. 1. 2. Résistance de <i>Cooperia spp</i> ?	23
2. 1. 2. Efficacité contre les acariens responsables des gales	23
2. 1. 2. 1. La gale psoroptique	23
2. 1. 2. 2. La gale chorioptique	24
2. 1. 2. 3. La gale sarcoptique	24
2. 1. 3. Efficacité contre les insectes	25
2. 1. 3. 1. Les larves d'hypodermes	25
2. 1. 3. 2. <i>Dermatobia hominis</i>	26
2. 1. 3. 3. <i>Cochliomyia hominivorax</i>	26
2. 1. 3. 4. <i>Haematobia irritans</i>	27
2. 1. 3. 5. Les poux	27
2. 1. 4. Efficacité contre les tiques	28
2. 1. 4. 1. <i>Boophilus microplus</i>	28
2. 1. 4. 2. <i>Ixodes ricinus</i>	28
<b>2. 2. Rémanence de la doramectine contre les strongles des bovins</b>	29
2. 2. 1. Facteurs de variation de la rémanence	29
2. 2. 1. 1. Facteurs liés au protocole	29
2. 2. 1. 1. 1. La rémanence ou durée d'activité	29
2. 2. 1. 1. 2. La durée d'efficacité prophylactique	30
2. 2. 1. 2. Facteurs liés à l'hôte	31
2. 2. 1. 3. Facteurs liés au parasite	31
2. 2. 2. Les différentes durées de rémanence de la doramectine contre les strongles des bovins	31
<b>2. 3. Comparaison de l'efficacité et de la rémanence de la doramectine avec les autres lactones macrocycliques</b>	34
2. 3. 1. Comparaison simultanées de la doramectine avec plusieurs autres molécules	34
2. 3. 2. Comparaison de la doramectine injectable avec l'ivermectine injectable	36
2. 3. 3. Comparaison de la doramectine pour-on avec l'éprinomectine pour-on	36
2. 3. 4. Comparaison de la doramectine pour-on avec la moxidectine pour-on	36

<b>3. Utilisation de la doramectine contre les strongles chez les bovins</b>	<b>— 38</b>
<b>3. 1. Rappels sur les principales strongyloses bovines</b>	<b>39</b>
3. 1. 1. L'ostertagiose	39
3. 1. 1. 1. Cycle évolutif	39
3. 1. 1. 2. Etude clinique	40
3. 1. 1. 3. Etude lésionnelle	41
3. 1. 1. 4. Pathogénie	42
3. 1. 2. Les coopérioses	43
3. 1. 3. Les nématodiroses	44
3. 1. 4. La dictyocaulose	45
3. 1. 4. 1. Cycle évolutif	46
3. 1. 4. 2. Etude clinique	46
3. 1. 4. 3. Etude lésionnelle	47
3. 1. 4. 4. La dictyocaulose des bovins adultes	47
<b>3. 2. La contamination des pâturages et l'infestation des bovins par les strongles</b>	<b>48</b>
3. 2. 1. Strongles gastro-intestinaux	48
3. 2. 1. 1. Troupeaux laitiers	49
3. 2. 1. 1. 1. Jeunes bovins de première saison de pâturage	49
3. 2. 1. 1. 1. 1. Sans rotation de pâturage	49
3. 2. 1. 1. 1. 2. Avec rotation de pâturage	50
3. 2. 1. 1. 2. Bovins de deuxième saison de pâturage	50
3. 2. 1. 1. 3. Vaches laitières	50
3. 2. 1. 2. Troupeaux allaitants	51
3. 2. 1. 2. 1. Veaux sous la mère	51
3. 2. 1. 2. 1. 1. Veaux nés automne-début d'hiver	51
3. 2. 1. 2. 1. 2. Veaux nés en fin d'hiver-début de printemps	51
3. 2. 1. 2. 2. Bovins de deuxième saison de pâturage	52
3. 2. 1. 2. 3. Vaches seules	52
3. 2. 1. 2. 4. Troupeaux en estive	52
3. 2. 2. Strongles pulmonaires	53
<b>3. 3. Interaction de la doramectine avec le développement de l'immunité contre les strongles, chez les bovins</b>	<b>54</b>
3. 3. 1. Rappels sur le développement de l'immunité contre les strongles, chez les bovins	54
3. 3. 1. 1. Etablissement de l'immunité	54
3. 3. 1. 2. Vitesse d'établissement de l'immunité	54
3. 3. 1. 3. Estimation du niveau d'immunité	55
3. 3. 1. 4. Importance de l'exposition aux infestations parasitaires durant la première saison de pâturage	55
3. 3. 2. Interaction de la doramectine avec le développement de l'immunité contre <i>Dictyocaulus viviparus</i>	56
3. 3. 3. Interaction de la doramectine avec le développement de l'immunité contre <i>Ostertagia spp</i> et <i>Cooperia spp</i>	57

<b>3. 4. Utilisation de la doramectine contre les strongles, chez les bovins</b>	59
3. 4. 1. Chez les jeunes bovins en première saison de pâturage	59
3. 4. 1. 1. Jeunes bovins laitiers	59
3. 4. 1. 1. 1. Mise à l'herbe au printemps	59
3. 4. 1. 1. 2. Mise à l'herbe l'été	61
3. 4. 1. 1. 3. Mélange de jeunes bovins nés en automne-début d'hiver et de jeunes bovins nés en fin d'hiver-début de printemps	61
3. 4. 1. 1. 4. Mélange de bovins de première et deuxième saison de pâturage	62
3. 4. 1. 2. Veaux sous la mère	62
3. 4. 1. 2. 1. Veaux nés en automne-début d'hiver	62
3. 4. 1. 2. 2. Veaux nés en fin d'hiver-début de printemps	63
3. 4. 1. 2. 2. 1. Traitement de milieu de saison	63
3. 4. 1. 2. 2. 2. Traitement de rentrée à l'étable	63
3. 4. 2. Chez les bovins en deuxième saison de pâturage	64
3. 4. 3. Chez les bovins adultes	65
3. 4. 4. Chez les bovins en estive	65

<b>CONCLUSION</b>	67
-------------------	----

<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b>	68
------------------------------------	----

## TABLE DES ILLUSTRATIONS

### FIGURES

Figure n°1 : Structure chimique de base des avermectines	8
Figure n°2 : Structure chimique de la doramectine	8
Figure n°3 : Profil pharmacocinétique de la doramectine et de la DHAVM obtenu après injection intra-veineuse de ces solutions en solution micellaire	11
Figure n°4 : Profil pharmacocinétique de la doramectine et de l'ivermectine obtenu après une injection sous-cutanée	14
Figure n°5 : Profil pharmacocinétique de la doramectine et de l'ivermectine obtenu après une application pour-on	14
Figure n°6 : Aire sous la courbe (AUC)	15
Figure n°7 : Signification de la biodisponibilité	16
Figure n°8 : Aires sous la courbe comparées pour la doramectine dans le plasma et dans différents tissus cibles, obtenues après une injection sous-cutanée de doramectine à 200 µg/kg	18

### TABLEAUX

Tableau n°I : Spectre d'activité de la doramectine	10
Tableau n°II : Paramètres pharmacocinétiques	12
Tableau n°III : Paramètres pharmacocinétiques	13
Tableau n°IV : Paramètres pharmacocinétiques	15
Tableau n°V : LMR de la doramectine chez les bovins	19
Tableau n°VI : Efficacité et durée d'activité de la doramectine contre les strongles des bovins	32
Tableau n°VII : Durées de rémanence de la doramectine contre <i>Cooperia oncophora</i> , <i>Ostertagia ostertagi</i> et <i>Dictyocaulus viviparus</i> , retenues par l'AMM en France	34
Tableau n°VIII : Principaux parasites de l'ordre des Strongylida rencontrés chez les bovins	38
Tableau n°IX : Pourcentage moyen d'établissement de <i>Dictyocaulus viviparus</i> après infestation artificielle, chez des bovins en début de deuxième saison de pâturage	56
Tableau n°X : Plans thérapeutiques et préventifs utilisant la doramectine, en fonction du statut de l'animal	66

### ILLUSTRATIONS

Illustration n°1 : Bourse copulatrice d' <i>Ostertagia</i>	39
Illustration n°2 : Lésion de gastrite nodulaire (lésion en « cuir maroquin »)	42
Illustration n°3 : Œuf de <i>Cooperia</i>	43
Illustration n°4 : Spicules de <i>Nematodirus</i>	45

## INTRODUCTION

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

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

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

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

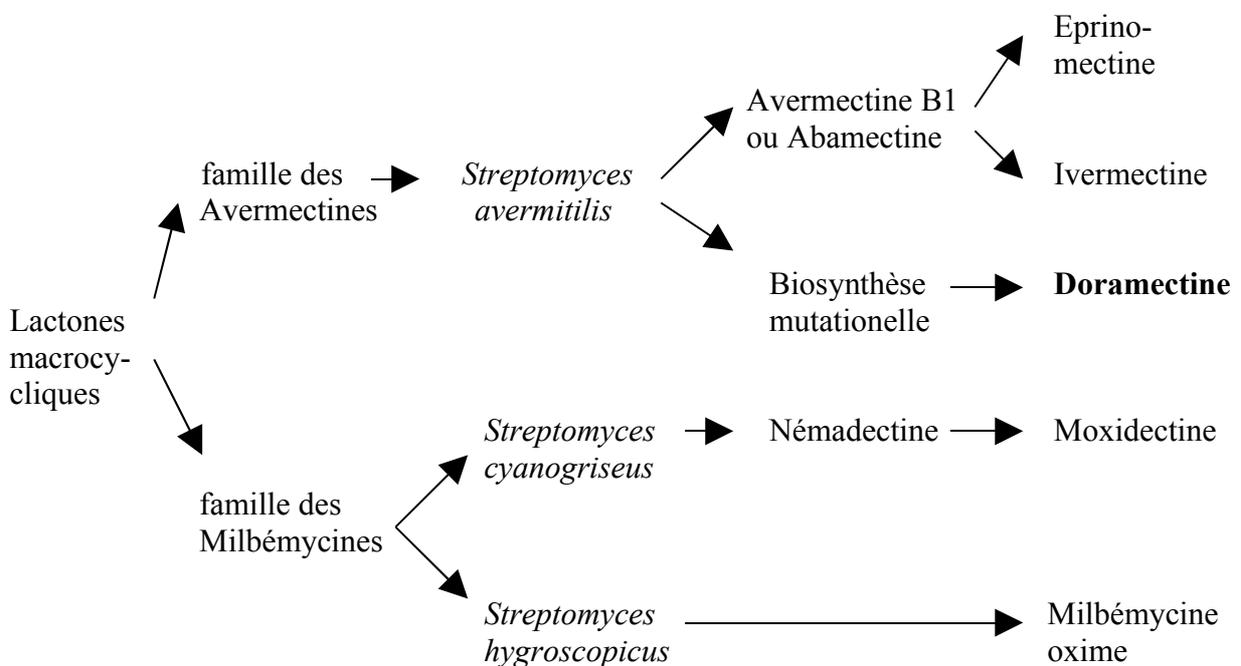
La première partie s'intéresse à la pharmacie chimique et aux propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques de la doramectine. La deuxième partie consiste en l'évaluation de l'efficacité et de la durée d'action de la doramectine contre les strongles cibles. Enfin, après avoir rappelé l'épidémiologie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

### **1. La doramectine : une avermectine endectocide**

## 1. 1. Origine

Les avermectines appartiennent à un groupe d'antiparasitaires qui sont des lactones macrocycliques, naturellement produites par fermentation de *Streptomyces avermitilis*, actinomycète vivant dans le sol.

Jusqu'à une époque récente, il n'y avait aucune nouvelle avermectine autre que celles chimiquement dérivées des produits de fermentation initiaux. Cependant, une grande série de nouvelles avermectines a été préparées par biosynthèse mutationnelle. Tous ces composés ont été confrontés à une grande variété de parasites in vitro, et les meilleurs ont été testés in vivo sur des animaux de laboratoire. Parmi ces avermectines, les plus prometteuses ont été étudiées par la suite chez les bovins. Sur la base de sa pharmacocinétique et de son profil biologique, la doramectine a été choisie pour des essais plus poussés.

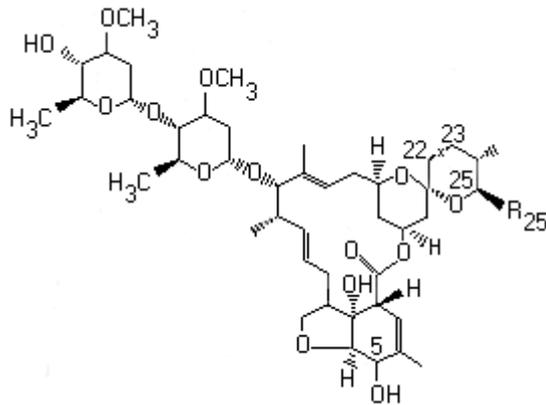


## 1. 2. Structure chimique

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

- A : groupe méthoxy en 5 (CH<sub>3</sub>)
- B : groupe hydroxy en 5 (OH)
- 1 : double liaison entre 22 et 23
- 2 : pas de double liaison entre 22 et 23 et un OH en 23
- a : une chaîne secondaire butyle en 25
- b : une chaîne isopropyle en 25

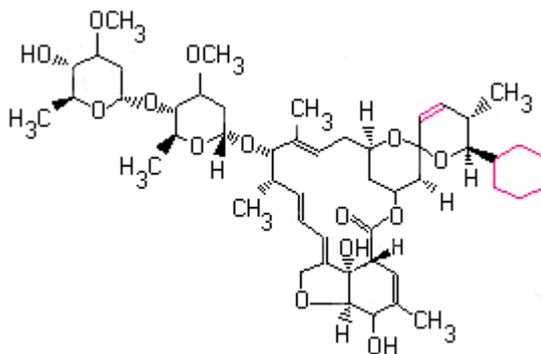
**Figure n°1 : Structure chimique de base des avermectines (44)**



La doramectine est obtenue par synthèse biomutationnelle à partir d'une souche modifiée de *Streptomyces avermitilis*, incubée dans un milieu contenant l'acide cyclohexane carboxylique comme précurseur.

La doramectine (25-cyclohexyl-5-O-déméthyl-25-de(1-méthyl-propyl avermectine A1a)) possède une double liaison entre C22 et C23, et un constituant cyclohexyl lipophile en C25.

**Figure n°2 : Structure chimique de la doramectine (22)**



### 1. 3. Propriétés physico-chimiques

La doramectine est une molécule très lipophile. Elle est insoluble dans l'eau, mais soluble dans des solvants organiques.

Elle se caractérise par une volatilité très faible.

Elle a une forte capacité de liaison aux particules du sol et aux bouses. Elle est dégradée par le soleil et est biodégradable.

## **1. 4. Propriétés pharmacologiques**

### **1. 4. 1. Spectre d'activité de la doramectine chez les bovins**

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

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

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

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

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

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

#### 1. 4. 2. Mode d'action

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

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

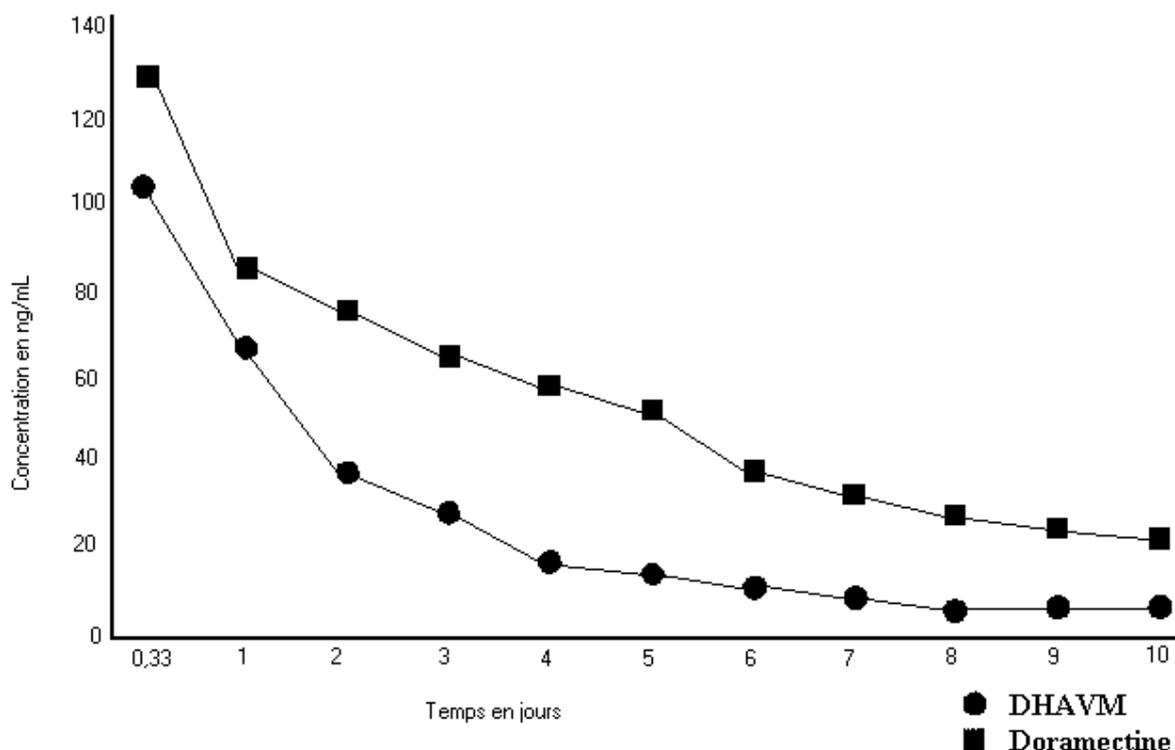
## 1. 5. Propriétés pharmacocinétiques

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

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

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

**Figure n°3 : Profil pharmacocinétique de la doramectine et de la DHAVM obtenu après injection intra-veineuse de ces molécules en solution micellaire (21)**



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

**Tableau n°II : Paramètres pharmacocinétiques (22)**

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

La doramectine a un temps de demi-vie plasmatique (89 h) presque deux fois supérieur à celui de la DHAVM (47 h). Cela suppose une élimination plus lente.

Le temps de demi-vie plasmatique est le temps nécessaire pour que les concentrations plasmatiques soient divisées par deux lorsque l'équilibre de pseudo-distribution est atteint.

La doramectine présente une clairance et un volume de distribution plus bas que ceux de la DHAVM. La clairance est un paramètre pharmacocinétique majeur qui mesure la capacité d'un organisme à éliminer un médicament. Plus elle est élevée, plus le médicament est éliminé rapidement. Le volume de distribution, quant à lui, est le volume occupé par la matière active si elle était uniformément répartie à l'état d'équilibre. La doramectine se répartit largement dans l'organisme, mais dans une moindre mesure que la DHAVM.

Par conséquent, nous pouvons déduire de ces données que les concentrations plasmatiques de la doramectine, après une injection intra-veineuse, sont plus élevées et se prolongent plus longtemps que celles de la DHAVM.

### **1. 5. 2. Les facteurs influençant le profil pharmacocinétique de la doramectine**

#### **1. 5. 2. 1. Effet de la formulation**

Les études initiales axées sur le profil pharmacologique de la doramectine chez les 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) (65) ont alors cherché à identifier une présentation commerciale qui soit bien tolérée, et en même temps, qui permette à la doramectine d'assurer une efficacité thérapeutique de longue durée à la dose prévue de 200µg/kg (forme injectable). La doramectine est une molécule lipophile, avec une solubilité aqueuse limitée. Il fallait donc sélectionner pour la doramectine, un véhicule ayant de bonnes propriétés de solvant. Or, les substances lipophiles sont solubles dans les surfactants aqueux et les solvants miscibles à l'eau, mais elles se dissolvent aussi dans l'huile. Diverses solutions huileuses ont alors été évaluées, suite à une administration parentérale.

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

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

huileux. L'addition d'oléate d'éthyle, afin de réduire la viscosité de la solution, à l'huile de sésame, peut produire de petits changements sur le profil pharmacocinétique ; l'effet est en général bénéfique quant à la durée d'efficacité, lorsque le rapport huile de sésame/oléate d'éthyle est de 90/10, volume/volume.

Les observations effectuées au moment de l'administration et quotidiennement par la suite, de même que l'examen macroscopique post-mortem des points d'injection, indiquaient que ce type de formulation était bien toléré.

Par conséquent, les formulations parentérales à base d'huile de sésame et d'oléate d'éthyle permettent à la doramectine de combiner une efficacité forte et prolongée, avec une bonne tolérance au site d'injection.

#### 1. 5. 2. 2. Effet de la voie d'administration

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

**Tableau n°III : Paramètres pharmacocinétiques (42)**

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

Suite à une injection intra-musculaire, la concentration plasmatique maximale (Cmax) et l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps (AUC), qui représente le niveau d'exposition de l'organisme au médicament, sont légèrement plus élevées, par rapport à une injection sous-cutanée. Toutefois, d'un point de vue statistique, les deux voies d'administration sont bioéquivalentes. Deux formulations pharmaceutiques sont dites équivalentes, lorsqu'on démontre statistiquement leurs similitudes pharmacocinétiques. De plus, deux formulations bioéquivalentes sur le plan pharmacocinétique, sont considérées comme équivalentes sur le plan thérapeutique.

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

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

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

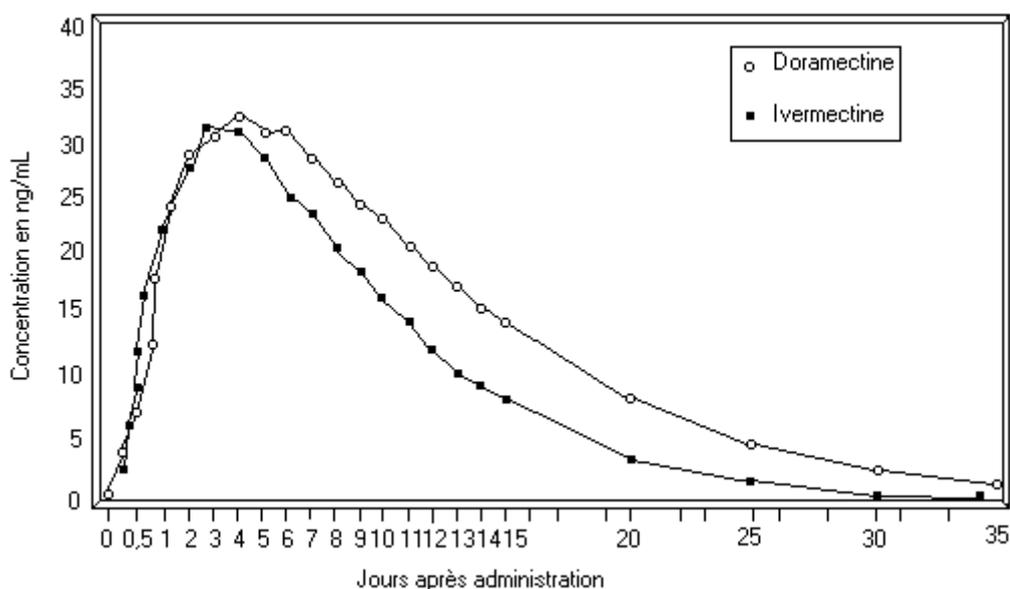
bioéquivalentes. L'établissement de la bioéquivalence entre les deux voies permet de ne pas compromettre l'utilisation de la doramectine en cas d'injection intra-musculaire « accidentelle ».

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

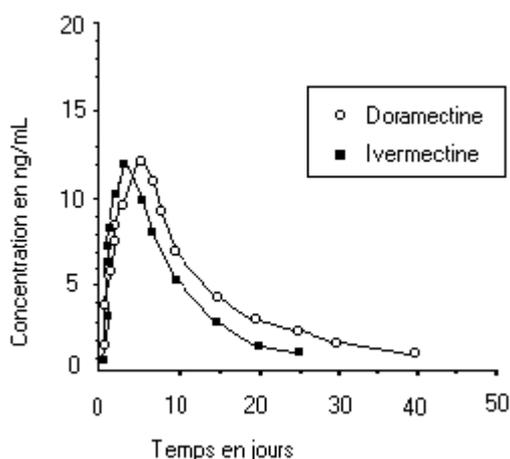
Toutain et al. (1997) (54) ont comparé les profils pharmacocinétiques de la doramectine et de l'ivermectine, sur 40 veaux de 7 mois, pesant entre 201 et 289 kg, après une injection sous-cutanée de doramectine ou d'ivermectine (formulation commerciale), à 200 $\mu$ g/kg.

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

**Figure n°4 : Profil pharmacocinétique de la doramectine et de l'ivermectine, obtenu après une injection sous-cutanée (54)**



**Figure n°5 : Profil pharmacocinétique de la doramectine et de l'ivermectine, obtenu Après application pour-on (16)**



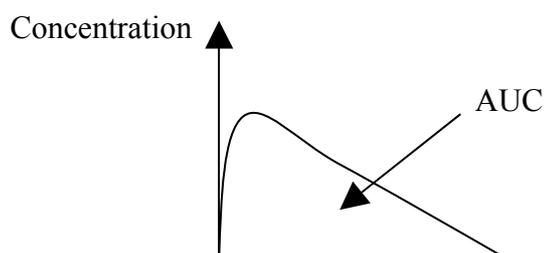
**Tableau n°IV : Paramètres pharmacocinétiques (54) (16)**

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

La doramectine atteint la même concentration plasmatique maximale que l'ivermectine, que ce soit suite à une administration sous-cutanée (environ 32ng.mL), ou pour-on (environ 12ng/kg), mais plus lentement (voie sous-cutanée : 5,4j pour la doramectine, contre 4j pour l'ivermectine ; application pour-on : 4,3j pour la doramectine, contre 3,4j pour l'ivermectine). Cela suppose que l'absorption est plus lente pour la doramectine.

Après avoir atteint la même concentration plasmatique maximale, la doramectine a cependant des concentrations plasmatiques plus élevées que l'ivermectine, après une administration sous-cutanée ou pour-on.

L'aire sous la courbe, AUC, est la surface sous tendue par la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps, qui exprime le niveau d'exposition de l'organisme au médicament.

**Figure n° 6: Aire sous la courbe (AUC) (1)**

—————▶ Durée

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

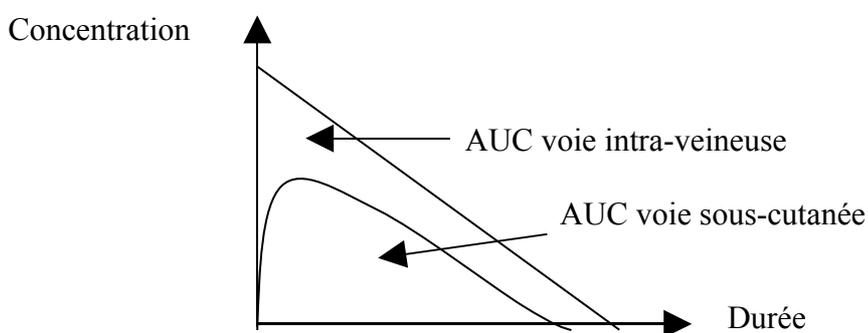
D'après les essais, le niveau d'exposition mesuré par l'aire sous la courbe :

- est supérieur de 40% pour la doramectine par rapport à l'ivermectine, lorsque les molécules sont administrées par voie sous-cutanée (54).
- est supérieur de 45% pour la doramectine par rapport à l'ivermectine, lorsque les molécules sont appliquées en pour-on (16).

Ces différences de niveau d'exposition entre la doramectine et l'ivermectine peuvent être attribuées à 3 facteurs : une clairance et un volume de distribution de la doramectine plus bas, et une meilleure biodisponibilité de la doramectine par rapport à l'ivermectine.

La biodisponibilité est la fraction ou le pourcentage du médicament qui, après résorption, atteint la circulation générale (la voie intra-veineuse génère une biodisponibilité de 100%). La biodisponibilité relative mesure les quantités relatives du médicament, lorsque celui-ci est administré au même sujet, par des voies d'administration différentes ou sous 2 ou plusieurs formes pharmaceutiques, dans un essai comparatif.

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



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

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

Le temps de demi absorption est celui au terme duquel la moitié de la quantité administrée est absorbée. Le temps de demi élimination, quant à lui, est le temps au bout duquel la moitié de

la quantité absorbée est éliminée. Les temps de demi absorption ( $t_{1/2\lambda 2}$ ) de la doramectine administrée par voie sous-cutanée ( $5,39\pm 0,36$  j) ou en pour-on ( $9,8\pm 2,6$  j) sont plus élevés que celui de la doramectine injectée par voie intra-veineuse (89h). Cela suggère que l'absorption est le processus limitant dans la cinétique de la doramectine injectable ou pour-on.

De plus, les temps de demi absorption de la doramectine injectable ( $5,39\pm 0,36$  j) ou pour-on ( $9,8\pm 2,6$  j) sont plus élevés que ceux de l'ivermectine injectable ( $4,32\pm 0,25$  j) ou pour-on ( $5,3\pm 1,8$  j), respectivement. Cela signifie que la doramectine présente une plus longue persistance dans le plasma que l'ivermectine.

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

Les profils pharmacocinétiques de la doramectine et de l'ivermectine sont différents, même si ces molécules appartiennent à la même famille. On avance deux hypothèses pour expliquer ces différences : d'une part, la présence d'un substituant cyclohexyl lipophile en 25 sur la structure chimique de la doramectine, et la formulation huileuse de la doramectine, d'autre part.

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

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

## **1. 6. Métabolisme**

### **1. 6. 1. Absorption**

L'absorption de la doramectine est plus lente en solution huileuse qu'en en solution aqueuse micellaire.

La doramectine appliquée en pour-on serait retenue dans certaines couches de la peau, et serait absorbée plus lentement que la doramectine administrée par la voie sous-cutanée.

### **1. 6. 2. Distribution**

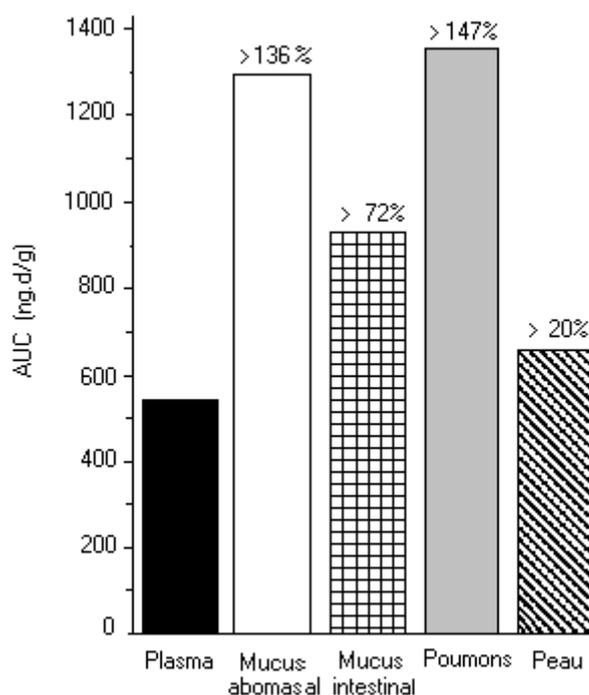
La doramectine est une molécule lipophile, qui se distribue largement à partir du compartiment sanguin, dans différents tissus.

Lifschitz et al. (2000) (30) ont analysé les tissus dans lesquels on retrouve la doramectine, suite à une injection sous-cutanée : plasma, sécrétions de l'intestin grêle, mucus abomasal, bile, fécès, poumons, peau.

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

Ils comparent ensuite, les aires sous la courbe (AUC) pour la doramectine dans le plasma et dans différents tissus cibles, tels que le mucus abomasal, le mucus intestinal, les poumons et la peau.

**Figure n°8 : Aires sous la courbe comparées pour la doramectine dans le plasma et dans différents tissus cibles, obtenues après une injection sous-cutanée de doramectine, à 200µg/kg (30)**



Les taux d'exposition (exprimés par AUC) pour le mucus abomasal, le mucus intestinal, les poumons et la peau sont nettement supérieurs par rapport au plasma.

Les concentrations les plus élevées sont retrouvées dans les poumons et le mucus abomasal. Des concentrations moindres sont retrouvées dans le mucus intestinal et la peau. Or, ces sites d'action sont les tissus où se localisent certains parasites : poumons (*Dictyocaulus viviparus*), caillette et intestins (nématodes gastro-intestinaux), peau (ectoparasites). La distribution relativement large de la doramectine et le fait que cette dernière se retrouve à des concentrations élevées dans certains tissus cibles expliqueraient le spectre d'activité et l'efficacité thérapeutique de la molécule.

Par contre, on ne connaît pas la concentration minimale efficace de la doramectine sur les parasites pour inhiber leur établissement ou leur développement.

### 1. 6. 3. Stockage

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

#### 1. 6. 4. Elimination

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

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

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

#### 1. 7. Résidus

##### 1. 7. 1. Localisation des résidus (53)

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

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

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

##### 1. 7. 2. Toxicité des résidus (53)

La Limite Maximale des Résidus (LMR), qui est la limite maximale des résidus acceptable dans les denrées alimentaires issues des animaux traités, a été déterminée.

C'est le résidu principal, à savoir la doramectine sous forme inchangée, qui sert de marqueur dans les tissus cibles (foie, graisse, rein et muscle). Le rapport ensemble des résidus/marqueur et la distribution de la doramectine sous forme inchangée dans les tissus, 28 jours après administration, sont les critères d'évaluation.

L'établissement d'une LMR pour les résidus de la doramectine dans le lait n'a pas été demandé. Etant donné que des résidus de doramectine sont retrouvés dans le lait quand les vaches tarées sont traitées avant le vêlage, il est interdit d'utiliser la doramectine chez les femelles laitières, en lactation ou en période de tarissement, productrices de lait de consommation, ni chez les femelles gravides futures productrices de lait de consommation, dans les deux mois précédant la mise bas.

**Tableau n°V : LMR de la doramectine, chez les bovins (53)**

Substance	Résidu marqueur	Espèce	LMR	Tissus cibles
-----------	-----------------	--------	-----	---------------

Doramectine	Doramectine	Bovins	150µg/kg 100µg/kg 30µg/kg 10µg/kg	graisse foie rein muscle
-------------	-------------	--------	--	-----------------------------------

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 <sup>(53)</sup>

Chez le rat, la DL50 (dose létale qui après une administration, engendre la mort de 50% des animaux traités) de la doramectine (formulation commerciale) est de 50 à 100mg/kg par voie orale ou par voie intra-péritonéale. Les signes d'intoxication chez le rat sont : diminution de l'activité, diminution de la fréquence respiratoire, tremblements et ataxie.

Chez les bovins, la dose thérapeutique est de 200µg/kg par voie parentérale, et de 500µg/kg par application pour-on. L'administration de 3 fois la dose thérapeutique à des taureaux, des vaches en gestation et des veaux à la naissance n'affecte ni la fertilité, la gestation, la parturition, ou le développement post-natal.

La race Murray Gray est particulièrement sensible à la toxicité de l'ivermectine. Pour tester la sensibilité de cette race à la doramectine, 22 veaux Murray Gray ont reçu une injection intramusculaire de 600µg/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.

### 1. 9. Pollution de l'environnement

Les fèces éliminent la plus grande partie de la doramectine sous forme inchangée. Dans le sol, la doramectine est rapidement dégradée par la lumière solaire et les organismes telluriques.

Les larves des insectes bousiers sont sensibles à la doramectine : la CL90% (Concentration Larvicide) est de 55 ppb. Néanmoins, la vitesse de dégradation des bouses ne semble pas être influencée, sous nos climats.

Dans l'eau, ce sont les daphnies qui sont les plus sensibles à la doramectine, à partir de 0,025 ppb. Mais cette concentration reste environ 30 fois supérieure à celle susceptible d'être trouvée. Les propriétés physiques de la doramectine (affinité pour les sols et mauvaise hydrosolubilité), limitent les risques de pollution aquatique. Sur les truites, la marge de sécurité est de 2500, sur les lombrics, elle est supérieure à 10000.

D'après cette première partie, on constate que la doramectine possède un spectre d'activité intéressant pour lutter contre certaines infestations parasitaires chez les bovins. Mais surtout, il se dégage clairement que les caractéristiques pharmacocinétiques de la molécule expliquent

son efficacité thérapeutique et préventive. La plus lente élimination de la doramectine par rapport à l'ivermectine, ainsi que son niveau d'exposition plus élevé dans l'organisme, sont compatibles avec une augmentation de la durée d'exposition des parasites, et ce à des concentrations efficaces. La meilleure persistance de la doramectine dans l'organisme lui autorise également une meilleure efficacité préventive.

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

### 2. 1. Efficacité de la doramectine

#### 2. 1. 1. Efficacité contre les nématodes

##### 2. 1. 1. 1. Variations de l'efficacité en fonction de la voie d'administration

##### 2. 1. 1. 1. 1. Voie sous-cutanée

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

- 99,6% d'efficacité au moins contre les nématodes gastro-intestinaux adultes et immatures suivants : *Ostertagia ostertagi* (y compris les larves inhibées), *Ostertagia lyrata* (adultes seulement), *Haemonchus placei*, *Trichostrongylus axei*, *Trichostrongylus colubriformis*, *Cooperia oncophora* (y compris les larves inhibées), *Cooperia pectinata* (adultes seulement), *Cooperia punctata*, *Cooperia spatulata*, *Cooperia surnabada*, *Bunostomum phlebotomum* (adultes seulement), *Strongyloides papillosus* (adultes seulement), *Oesophagostomum radiatum*.

- 99,6% d'efficacité au moins contre les nématodes adultes et immatures de l'appareil respiratoire, *Dictyocaulus viviparus*.

- 93,1%, 96,5% et 94,6% d'efficacité contre les nématodes gastro-intestinaux adultes : *Trichostrongylus longispicularis*, *Nematodirus spathiger* et *Trichuris spp*, respectivement.

- 73,3% d'efficacité contre le nématode gastro-intestinal adulte, *Nematodirus helvetianus*, et 75,5% d'efficacité contre ce même nématode, mais au stade larvaire.

Les nématodes les plus importants d'un point de vue économique chez les bovins, en Europe et en Amérique du nord, sont *Ostertagia ostertagi*, *Cooperia oncophora* et *Dictyocaulus viviparus*. Or, d'après les résultats précédents, la doramectine est efficace à 99,6% au moins contre tous les stades, y compris les larves inhibées.

L'efficacité de la doramectine est un peu moins bonne contre *Nematodirus helvetianus* (73,3% et 75,5%).

Une étude menée par Kennedy et al. (1993) (27) a permis de déterminer l'efficacité de la doramectine contre les nématodes des yeux, *Thelazia gulosa* et *Thelazia skrjabini*, chez les bovins, infestés naturellement ou expérimentalement. Après une injection sous-cutanée de doramectine, à 200µg/kg, l'efficacité de cette dernière contre *Thelazia gulosa* et *Thelazia skrjabini* adultes est de 100%.

Trois espèces de *Thelazia* sont présentes en Amérique du nord et au Canada ; *Thelazia gulosa* et *Thelazia skrjabini* sont les plus fréquentes, tandis que *Thelazia lacrymalis*, parasite des

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

#### 2. 1. 1. 1. 2. Pour-on

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

- à 95,3% au moins 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 spp*.

- de l'appareil respiratoire : *Dictyocaulus viviparus*

- des yeux : *Thelazia gulosa* et *Thelazia skrjabini*

- à 95,1% contre les stades immatures (larves L4) des nématodes :

- gastro-intestinaux : *Haemonchus placei*, *Ostertagia ostertagi*, *Ostertagia lyrata*, *Trichostrongylus axei*, *Cooperia oncophora*, *Cooperia pectinata*, *Cooperia spatulata*, *Cooperia surnabada*, *Nematodirus helvetianus*, *Trichostrongylus colubriformis*, *Oesophagostomum radiatum* et *Trichuris spp*.

- de l'appareil respiratoire : *Dictyocaulus viviparus*.

- à 98,1% au moins contre les larves inhibées d' *Ostertagia ostertagi* et *Ostertagia spp*.

- à 84,5% contre *Nematodirus helvetianus* adulte.

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

Pour les deux formulations de la doramectine, *Nematodirus helvetianus* est le nématode dose-limitant, en terme d'efficacité. Yazwinski et al. (1994) (66) ont avancé une hypothèse à ce propos : l'activité de la doramectine serait dirigée contre les *Nematodirus helvetianus* adultes mais pas encore féconds. Cela expliquerait, qu'après un traitement avec la doramectine, les niveaux d'excrétion fécale d'œufs ne soient pas affectés.

Pourtant, dans les conditions naturelles, Eddi et al. (1997) (13) rapportent que l'efficacité de la doramectine contre *Nematodirus helvetianus* est de 97,9%, pourcentage supérieur à celui obtenu dans les conditions expérimentales. On peut l'expliquer par le fait que l'activité de la doramectine, couplée à la réponse immunitaire que les bovins développent sur le pâturage, permet une amélioration de l'efficacité de la doramectine contre *Nematodirus helvetianus*.

## 2. 1. 1. 2. Résistance de *Cooperia spp* ?

*Cooperia spp* peuvent être pathogènes chez les jeunes bovins au pâturage, surtout durant leur première saison de pâturage. Ces parasites exercent leur action pathogène dans l'intestin grêle ; aussi, la digestion et l'absorption des nutriments sont perturbées, ce qui affecte la productivité des animaux. Même si *Cooperia spp* sont moins pathogènes qu'*Ostertagia spp*, l'infestation par *Cooperia spp* exacerbe les effets nuisibles d'*Ostertagia spp* sur la physiologie et la productivité des 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 (63).

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

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

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

### 2. 1. 2. 1. La gale psoroptique

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

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

La gale psoroptique est très contagieuse et très prurigineuse ; elle se propage en automne et en hiver, surtout chez les bovins en mauvaise condition. Elle débute au niveau des zones de contacts entre animaux (épaules, pointes des fesses), puis s'étend au reste du corps, voire sur

les membres. Les signes cliniques sont de grandes plages dépilées, des croûtes et des plissements de peau.

Logan et al. (1993) (31) ont évalué l'efficacité de la doramectine injectée par voie sous-cutanée, à 200µg/kg, contre *Psoroptes bovis*, selon une infestation expérimentale chez les bovins. La doramectine a réduit les infestations par *Psoroptes bovis* de 100%, sur 28 jours d'étude.

D'après les essais menés par Clymer et al. (1997) (9), une injection sous-cutanée de doramectine, à 200µg/kg, est efficace à 100% contre *Psoroptes ovis*, chez les bovins. On suppose que *Psoroptes ovis* est exposé à la dose létale de doramectine, lorsqu'il se nourrit de sérosités de l'hôte. Or, sur un bovin infesté, se trouvent des acariens adultes qui pondent, des nymphes, des larves et des œufs non éclos, qui ne sont pas sensibles à la doramectine. Par conséquent, pour éliminer tous les stades du cycles des acariens (œufs, larves, nymphes), la doramectine doit persister à des concentrations suffisamment efficaces dans les sérosités, en attendant que les larves issues des œufs non éclos, commencent à se nourrir de sérosités, ce qui correspond à la durée d'un cycle. Le cycle de *Psoroptes ovis* dure 10 à 12 jours. Clymer a alors évalué la durée d'efficacité protectrice de la doramectine contre *Psoroptes ovis*. Les résultats montrent que la doramectine empêche toute infestation pendant 3 semaines et réduit les niveaux d'infestation pendant 2 semaines supplémentaires. La doramectine possède donc une activité rémanente suffisante pour lutter contre *Psoroptes ovis*. Toutefois, un isolement strict des bovins traités, d'au moins 14 jours, semble requis si l'on veut contrôler l'infestation du troupeau. En effet, des larves, nymphes et adultes, apparemment mobiles, et des œufs qui ont éclos 7 à 10 jours après la ponte, se révèlent infestants pour des bovins sains.

La doramectine pour-on est également efficace contre la gale psoroptique (>99,0%).

## 2. 1. 2. 2. La gale chorioptique

La gale chorioptique des bovins s'est étendue dans les élevages laitiers ces dernières années, ainsi que dans les ateliers d'engraissement.

Les chorioptes se nourrissent de débris cutanés. Ils ne percent pas la peau et ne sucent donc ni sang ni lymphe.

Cliniquement, la gale chorioptique est localisée au niveau de la fosse ischio-anale, à l'arrière des testicules ou de la mamelle, et des lombes. Il se forme des croûtes sèches et le prurit est modéré. Les lésions hyperkératosiques engendrées peuvent être confondues avec celles de la gale psoroptique. Il n'y a pas d'information disponible en ce qui concerne les pertes économiques, suite à une sévère infestation par *Chorioptes bovis*.

Losson et al. (1998) (32) rapportent que 35 jours après une injection sous-cutanée de doramectine, à 200µg/kg, une réduction de 99,3% de *Chorioptes bovis* est constatée. L'efficacité de la doramectine pour-on est supérieure : 100% en conditions d'infestations naturelles et 99,9% après infestation artificielle (Rooney et al. 1999) (43).

## 2. 1. 2. 3. La gale sarcoptique

La gale sarcoptique des bovins est rare.

Les sarcoptes se nourrissent de sang et de lymphe. Les femelles creusent des sillons dans l'épaisseur de la couche cornée de la peau.

La gale sarcoptique est très contagieuse. Elle débute au niveau des épaules et des pointes des fesses, lors de la stabulation, l'hiver. On note un prurit intense associé à des boutons de gale, des croûtes, des plissements de la peau et des scarifications.

Logan et al. (1993) (31) ont constaté une efficacité de 100% de la doramectine injectable, à 200µg/kg, contre *Sarcoptes scabiei*.

Rooney et al. (1999) (43) ont rapporté également une efficacité de 100% de la doramectine pour-on (500 µg/kg) contre la gale sarcoptique bovine.

### 2. 1. 3. Efficacité contre les insectes

#### 2. 1. 3. 1. Les larves d'hypodermes

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

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

Au printemps, les larves migrent vers la peau du dos qu'elles transpercent. Elles tombent alors sur le sol et subissent une métamorphose en mouche adulte. La traversée de la peau est douloureuse et laisse un trou.

*Hypoderma bovis* et *Hypoderma lineatum* sont des parasites fréquents et d'une grande incidence économique, chez les bovins, dans l'hémisphère nord. Les pertes économiques sont essentiellement dues à la migration des larves à travers les tissus de l'hôte et à la perforation des cuirs, qui sont alors inutilisables. De plus, les jeunes bovins infestés par ces larves, peuvent présenter des retards de croissance. Enfin, les animaux infestés peuvent se montrer plus sensibles aux maladies bactériennes, virales et parasitaires, à cause des propriétés immunodépressives des enzymes produites par les larves de premier stade, au cours de leur migration.

Les résultats de l'étude menée par Hendrickx et al. (1993) (24) montrent que la doramectine injectable est efficace à 100% contre les larves d'*Hypoderma bovis*, quel que soit leur stade de développement.

Traditionnellement, on a imputé aux traitements contre le varron (surtout aux traitements utilisant des insecticides organophosphorés), diverses réactions indésirables causées par deux facteurs : la toxicité de la substance elle-même due à l'activité anticholinestérasique des insecticides organophosphorés, et la mort soudaine des larves entraînant la libération d'antigènes et de toxines dans les tissus de l'animal hôte. Ces antigènes et ces toxines ont de puissantes propriétés inflammatoires qui peuvent entraîner une réaction toxique et anaphylactique généralisée, parfois mortelle.

Si les larves de premier stade sont tuées à l'endroit où elles ont coutume de passer l'hiver, c'est à dire dans la paroi oesophagienne pour *Hypoderma lineatum* et dans le canal médullaire pour *Hypoderma bovis*, les réactions inflammatoires qui en résultent peuvent entraîner des symptômes de dysphagie et de météorisme avec le premier de ces parasites, et une ataxie ou une paralysie de l'arrière train avec le deuxième. La période de risque maximum pour ces effets secondaires locaux ou systémiques correspond au moment où la majorité des larves de

premier stade se trouvent au lieu où elles passent l'hiver. Ce moment varie d'une année à l'autre, selon les conditions météorologiques et la situation géographique. En France, dans le but de tenir compte de toutes ces variations, on recommande généralement de traiter les animaux, soit avant la mi-novembre, soit après la mi-février. Néanmoins, des réactions peuvent occasionnellement être observées en dehors de ces périodes de risque maximal, en particulier chez les animaux soumis à une forte infestation.

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

La doramectine présente une grande sécurité d'utilisation lors du traitement contre les larves d'*Hypoderma bovis*, quand ce traitement est correctement planifié dans le temps.

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

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

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

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

### 2. 1. 3. 3. *Cochliomyia hominivorax*

*Cochliomyia hominivorax* est un insecte absent en Europe, mais très fréquent sur le continent américain. Il a été introduit accidentellement en Afrique du nord (Lybie) en 1988. La larve est à l'origine de myiase très grave, souvent mortelle. La larve ne peut se développer qu'en se nourrissant obligatoirement sur un Mammifère vivant, quel qu'il soit. La lutte contre cet insecte se réalise par des lâchers de mâles stériles (la femelle ne s'accouplant qu'une seule fois) et par l'utilisation d'insecticides.

Moya-Borja et al. (1993) (38) ont évalué l'efficacité d'une injection de doramectine, à 200µg/kg, contre *Cochliomyia hominivorax*, chez les bovins. La doramectine est efficace à

100% contre le développement de myiase pendant 14 à 21 jours, après le traitement. Elle exerce un effet larvicide.

Toutes les pratiques d'élevage qui causent des plaies, comme la castration ou l'écornage par exemple, prédisposent les bovins aux infestations par *Cochliomyia hominivorax*. Muniz et al. (1995) (41) ont mené un essai dans lequel des veaux recevaient une injection de doramectine, à 200µg/kg, puis étaient castrés chirurgicalement. Sur les 12 jours de l'étude, la doramectine a été 100% efficace contre les infestations par *Cochliomyia hominivorax*, dans les conditions naturelles. En 12 jours, la plaie de castration a eu le temps de cicatriser et n'est plus alors un site attractif de ponte pour les mouches femelles.

De même, les veaux à la naissance (ombilic) et les vaches après le vêlage (muqueuse vaginale déchirée) sont sensibles aux infestations par *Cochliomyia hominivorax*. Muniz et al. (1995) (40) ont montré qu'une injection de doramectine, à 200µg/kg, sur des veaux à la naissance ou des vaches après le vêlage, permettait de contrôler les infestations par *Cochliomyia hominivorax*.

#### 2. 1. 3. 4. *Haematobia irritans*

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

Farkas et al. (2000) (15) ont déterminé la période pour laquelle une seule application de doramectine pour-on, à 500µg/kg, permettait de contrôler les infestations par *Haematobia irritans*, chez les bovins, dans les conditions naturelles. La doramectine a une efficacité persistente supérieure à 92,8%, pour au moins 6 semaines après le traitement.

Par contre, d'après Anziani et al. (1999) (3), la doramectine par voie sous-cutanée ne permet pas un contrôle aussi efficace : réduction de la population des mouches *Haematobia irritans* égale à 81% 7 jours après le traitement, et seulement égale à 40% 49 jours après le traitement.

#### 2. 1. 3. 5. Les poux

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

4 espèces de poux sont fréquemment rencontrées chez les bovins : les poux piqueurs (*Haematopinus eurysternus*, *Linognathus vituli*, *Solenopotes capillatus*) qui se nourrissent de sang, et les poux broyeurs (*Bovicola* ou *Damalinia bovis*) qui rongent les productions épidermiques, les squames et les poils.

D'après les essais de Logan et al. (1993) (31), la doramectine injectable, à 200µg/kg, s'avère efficace à 100% contre les infestations par les poux piqueurs (*Haematopinus eurysternus*, *Linognathus vituli*, *Solenopotes capillatus*). Elle réduit les infestations par *Damalinia bovis*, de 82% en moyenne. Les 3 espèces de poux piqueurs sont entièrement éradiquées par une seule injection sous-cutanée de doramectine. Par contre, la doramectine injectable ne permet qu'un contrôle de l'infestation par *Damalinia bovis*. Cette moins bonne efficacité peut être attribuée à la moindre exposition des poux broyeurs aux liquides corporels contenant la

doramectine, puisqu'ils se nourrissent des débris épithéliaux de l'hôte. Au contraire, les poux piqueurs se nourrissent de sang et de sérosités, et sont donc ainsi plus exposés.

Rooney et al. (1999) (43) rapportent que la formulation pour-on de doramectine, à 500µg/kg, possède 100% d'efficacité contre *Solenopotes capillatus*, *Haematopinus eurytenuis*, *Linognathus vituli* et *Damalinia bovis*. On constate que la doramectine appliquée en pour-on est efficace contre les poux broyeur *Damalinia bovis*, alors que la doramectine injectable ne permet qu'un contrôle de l'infestation. Cela vient du fait que les débris épithéliaux des bovins, supports de l'alimentation de *Damalinia bovis*, contiennent des concentrations de doramectine plus élevées, suite à une application pour-on de la molécule, par rapport à une injection sous-cutanée.

La doramectine pour-on possède aussi une rémanence validée par l'AMM permettant la protection des bovins traités contre l'infestation ou la réinfestation. Cette rémanence est de 49 jours pour *Linognathus vituli*, 35 jours pour *Solenopotes capillatus* et 42 jours pour *Damalinia bovis*.

#### 2. 1. 4. Efficacité contre les tiques

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

##### 2. 1. 4. 1. *Boophilus microplus*

*Boophilus microplus* est largement répandue dans l'hémisphère sud, notamment en Argentine, Afrique, Asie et Australie. Les pertes économiques sont multiples : spoliation sanguine lors de repas sanguin, transmission d'agents pathogènes comme *Babesia bovis*, *Babesia bigemina* ou *Anaplasma spp*, cuir endommagé par les piqûres lors d'infestations massives.

Gonzales et al. (1993) (18) ont évalué l'efficacité de la doramectine injectable contre *Boophilus microplus*, chez les bovins (infestation expérimentale). Les tiques gorgées de sang chez les bovins traités meurent et commencent à se détacher presque immédiatement après le traitement. L'efficacité (réduction du nombre de tiques femelles gorgées) de la doramectine progresse de 51% un jour après le traitement, à 96% 3 jours après. L'efficacité atteint 100% au bout de 8 jours. Toutes les tiques qui se détachent des bovins traités, ne meurent pas forcément. Cela dépend de leur repas sanguin et de la quantité de sang prélevé : une tique fortement gorgée est beaucoup plus exposée à la doramectine qu'une tique peu gorgée. La tique fortement gorgée est susceptible de mourir. La ponte des tiques femelles survivantes et l'éclosion des œufs sont diminuées. Gonzales a aussi montré que le traitement avec la doramectine permet la prévention de l'infestation pendant 20 jours.

##### 2. 1. 4. 2. *Ixodes ricinus*

*Ixodes ricinus* est la tique rencontrée le plus fréquemment sur les bovins en Europe.

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

Son pouvoir pathogène est direct par effet inflammatoire et spoliateur, mais surtout indirect par le rôle de vecteur d'agents pathogènes. *Ixodes ricinus* est notamment le vecteur de la babésiose bovine à *Babesia divergens*.

Gray et al. (1996) (23) présentent l'effet d'une injection sous-cutanée de doramectine, à 200µg/kg, contre une infestation artificielle d'*Ixodes ricinus*, sur des bovins. La doramectine exerce un effet dépressif marqué sur les capacités de reproduction d'*Ixodes ricinus* quand celles-ci prennent leur repas sanguin : mort de certaines tiques gorgées mais pas de toutes, diminution de la ponte et diminution de la métamorphose chez les nymphes. La doramectine interfère surtout avec la reproduction des tiques.

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

## **2. 2. Rémanence de la doramectine contre les strongles des bovins**

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

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

### **2. 2. 1. Facteurs de variation de la rémanence**

#### 2. 2. 1. 1. Facteurs liés au protocole

##### 2. 2. 1. 1. 1. La rémanence ou durée d'activité (18) (10)

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

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

(durée moyenne de la période prépatente des strongles chez les bovins) pour détecter les œufs dans les fécès de l'hôte.

Trois types d'études sont utilisés pour évaluer la rémanence (10) :

- Type 1 : les bovins sont traités une seule fois, puis sont infestés expérimentalement selon une seule infestation aussi, 7 jours, 14 jours ou plus après le traitement. Environ 3 semaines après l'infestation, quand les larves infestantes se sont développées en adultes, les animaux sont autopsiés. La réduction du nombre de parasites chez les bovins traités par rapport au nombre de parasites chez les bovins non traités (mais infestés expérimentalement), donne une bonne indication de l'efficacité persistente pour chaque date, 7 jours, 14 jours, ou plus.

- Type 2 : les bovins sont traités puis infestés expérimentalement quotidiennement, du 1<sup>er</sup> au 7<sup>ième</sup> jour, du 1<sup>er</sup> au 14<sup>ième</sup> jour, ou plus après le traitement. Les animaux sont abattus environ 3 semaines après la dernière infestation. Ce schéma simule les conditions naturelles d'infestation, mais les résultats obtenus représentent la réduction moyenne du nombre de vers sur la période d'infestation entière. Or, à la fin de la période d'évaluation, la protection conférée par le traitement est considérablement plus basse que celle révélée par la moyenne calculée. A partir de ce test, il est difficile de déterminer à quel moment la protection diminue ou disparaît.

- Type 3 : les bovins sont traités puis infestés expérimentalement comme dans le type 2, mais ils sont abattus plus tôt, 2 à 5 jours après la dernière infestation. La réduction du nombre de parasites à différents stades du cycle parasitaire chez les bovins traités, est comparée à celle chez les bovins non traités. La connaissance du cycle du parasite et de la réduction du nombre de parasites à différents stades, permet de calculer l'efficacité persistente sur les différentes périodes de l'essai.

Les valeurs d'efficacité obtenues par les différents types d'étude ne sont pas toujours comparables, ce qui entraîne des estimations différentes de la rémanence.

## 2. 2. 1. 1. 2. La durée d'efficacité prophylactique (18)

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

La durée d'efficacité prophylactique doit donc être au moins supérieure à 2-3 semaines à la durée d'activité déterminée par bilan parasitaire. Cependant, la mesure du délai de ré-excrétion fécale d'œufs de strongles ne permet pas de définir avec fiabilité la durée d'activité d'une molécule. En effet, il n'existe pas toujours de corrélation entre le nombre d'œufs de

strongles rejetés par un bovin et le nombre de parasites qu'il héberge ; d'autre part, l'infestation étant naturelle, le nombre et les espèces de parasites ingérés varient en fonction de la contamination du pâturage. En revanche la durée d'efficacité prophylactique est une donnée utile car elle permet de valider, à large échelle et dans les conditions du terrain, les durées d'activité déterminées par bilans parasitaires, dans le sens où ces dernières ne seraient pas confirmées si le délai de ré-excrétion fécale d'œufs de strongles ne leur était pas supérieur d'au moins 2 à 3 semaines.

Gosselin (1998) (18) a décrit une étude menée en France dont le but était de confirmer, dans les conditions naturelles, les durées d'activité de la doramectine sur les strongles gastro-intestinaux des bovins. L'injection de doramectine a permis de prévenir la ré-excrétion fécales des œufs d'*Ostertagia spp* et de *Cooperia spp* pendant 42 à 56 jours, sur des veaux en première saison de pâturage. D'après les études expérimentales, les infestations par *Ostertagia ostertagi* et *Cooperia oncophora* sont prévenues pendant respectivement, 21 à 28 jours et 14 à 21 jours. Le délai de ré-excrétion fécale d'œufs obtenu dans l'étude de Gosselin (42 à 56 jours) est bien supérieur à 2 à 3 semaines à la durée d'activité, ce qui confirme les résultats obtenus dans les études expérimentales.

#### 2. 2. 1. 2. Facteurs liés à l'hôte

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

#### 2. 2. 1. 3. Facteurs liés au parasite

En fonction des souches de parasites, il y a des différences de fécondité des vers, d'immunogénicité et de pathogénicité. Par exemple, les *Cooperia* sont beaucoup plus prolifiques mais moins pathogènes que les *Ostertagia*.

La capacité d'hypobiose de la souche parasitaire est un facteur de variation, en sachant toutefois que la doramectine est capable d'atteindre les larves inhibées.

Enfin, le niveau d'infestation semble revêtir une importance. Vercruyse et al. (1998) (57) rapportent que la durée d'activité de la doramectine injectable contre *Cooperia oncophora* semble être plus courte quand les animaux traités sont soumis expérimentalement à un haut niveau d'infestation (10 000 L3/j), comparé à un niveau d'infestation plus bas (1000 L3/j). En fait, plus le nombre de parasites ingérés est grand, plus les vers vont s'établir, se développer et survivre au sein de l'animal.

### 2. 2. 2. Les différentes durées de rémanence de la doramectine contre les strongles des bovins

D'après des essais développés par plusieurs auteurs, différents pourcentages d'efficacité et différentes durées d'activité ont été établis, en fonction du type d'étude, de la voie d'administration et du niveau d'infestation par des larves.

#### **Tableaux n°VI : Efficacité et durée d'activité de la doramectine contre les strongles des bovins (5) (6) (7) (37) (46) (47) (56) (57) (62)**

Explications des abréviations des tableaux n°VI :

SC : sous-cutanée

Types d'étude 1, 2 ou 3 en référence au chapitre 2. 2. 1. 1. 1.

Efficacité (%) et durée d'activité (j)						
<i>Ostertagia ostertagi</i>	<i>Dictyocaulus viviparus</i>	<i>Cooperia oncophora</i>	<i>Cooperia punctata</i>	<i>Haemonchus spp</i>	<i>Oesophagostomum</i>	
93,7% sur 28 j; 99,9% sur 21 j	90,7% sur 21 j; 99,2% sur 14 j					
	99,9% sur 28 j; 100% sur 21 j					
	≥ 97,5% sur 28 j					
			93,6% sur 28; 99,8% sur 21 j			
	94,1% sur 28 j; 99,5% sur 21 j; 100% sur 14 j					
				≥ 96,9% sur 14 à 28 j		
35 j		> 28 j				
35 j		28 j				

	Types d'étude	Voie d'administration	Infestation par des larves L3
Weatherley et al. (1993) (62)	2	SC	1000 L3/j
			100 L3/j
Stromberg et al. (1999) (47)	2	SC	50 L3/j
			1000 L3/j
(6) Barton et al. (1995)	(6) Barton et al. (1995)	SC	2700 L3
Ballweber et al. (1999) (5)	2	SC	300 L3/j
Vercruyse et al. (2000) (56)	3	SC	1000 L3/j
			10000 L3/j

Voie d'administration	Infestation par des larves L3	Efficacité (%) et durée d'activité (j)					
		<i>Ostertagia ostertagi</i>	<i>Dictyocaulus viviparus</i>	<i>Cooperia oncophora</i>	<i>Cooperia punctata</i>	<i>Haemonchus spp</i>	<i>Oesophagostomum</i>
SC	200 L3/j	25 j (l'effet du niveau d'infestation n'a pas pu être démontré)	28 j				
	1000 L3/j		28 j				
	10000 L3/j		21 à 28 j				
SC	50 L3/j		88,2% sur 42 j; 96,4% sur 35 j				
Pour-on	1000 L3/j	98,7% sur 35 j		93,2% sur 28 j	95,1% sur 28 j		
	50 L3/j		91,9% sur 35 j				
SC	naturelle					97,4% sur 35 j	99,9% sur 28 j
	100 L3/j		100% sur 49 j				
Pour-on	100 L3/j		81,5% sur 42 j; 93,1% sur 35 j; 100% sur 28 j				

Types d'étude	3	2	2	2
	Vercruyse et al. (1998) (57)	Burden et al. (1997) (7)	Molento et al. (1999) (37)	Stromberg et al. (1999) (46)

L'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), en France, n'a retenu que certaines durées d'activité contre les strongles des bovins.

**Tableau n°VII : Durées de rémanence de la doramectine contre *Cooperia oncophora*, *Ostertagia ostertagi* et *Dictyocaulus viviparus*, retenues par l'AMM, en France**

<i>Cooperia oncophora</i>	<i>Ostertagia ostertagi</i>	<i>Dictyocaulus viviparus</i>	
Doramectine injectable	21 jours	28 jours	28 jours
Doramectine pour-on	28 jours	35 jours	42 jours

## 2. 3. Comparaison de l'efficacité et de la rémanence de la doramectine avec les autres lactones macrocycliques

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

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

### 2. 3. 1. Comparaisons simultanées de la doramectine avec plusieurs autres molécules

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

la doramectine, l'abamectine et l'ivermectine, respectivement, par rapport au lot témoin. En moyenne sur une période de 63 jours, toutes les molécules ont été efficaces à 95%. L'essai a donc conclu à une absence de différence significative entre l'ivermectine, l'abamectine, la doramectine et la moxidectine, en terme d'efficacité préventive.

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

Meeus et al (1997) (36) ont comparé l'efficacité persistente des mêmes molécules, en Zambie. Quatre jours avant le début de l'essai, tous les bovins ont été traités avec de l'oxfendazole (anthelminthique à action immédiate) pour supprimer les infestations existantes. Quatre lots ont été traités avec de l'ivermectine, de l'abamectine, de la doramectine ou de la moxidectine ; le lot témoin n'a pas été traité. Les numérations d'œufs dans les fécès ont été effectuées par la méthode de MacMaster modifiée. Les parasites identifiés étaient *Cooperia*, *Haemonchus*, *Oesophagostomum* et *Trichostrongylus*. Comme dans l'essai d'Entrocasso et al (1996) (13), les dénombrements cumulés d'œufs excrétés des bovins traités, quelle que soit la molécule utilisée, étaient plus bas que ceux du lot témoin. Toutefois, à partir de 35 jours, des différences entre les lots traités ont été observées : les numérations d'œufs ont augmenté à partir de 35, 42, 42 et 45 jours d'étude chez les bovins traités avec la moxidectine, l'abamectine, la doramectine et l'ivermectine, respectivement. Le pourcentage de réduction du nombre d'œufs excrétés était de 95% sur 42 jours, chez tous les bovins traités, sans différence significative entre les lots traités. Le pourcentage d'efficacité était de 84% à la fin de l'essai (84 jours).

Williams et al (1999) (65) ont comparé l'efficacité persistente des formulations pour-on de la doramectine, l'ivermectine, l'éprinomectine et la moxidectine contre les nématodes gastrointestinaux. Des jeunes bovins, âgés de 9 à 12 mois, ont été divisés en 5 lots : un lot témoin non traité et quatre lots traités avec la doramectine, l'ivermectine, l'éprinomectine et la moxidectine. Des prélèvements de fécès ont été effectués à intervalles réguliers. *Cooperia*, *Ostertagia*, *Haemonchus*, *Oesophagostomum* et *Trichostrongylus* sont les parasites retrouvés dans cet essai.

A aucun moment, le dénombrement d'œufs chez les bovins traités n'a été égal à zéro, contrairement à l'essai d'Entrocasso et al (1996) (13). Cela était peut-être attribuable à la technique utilisée que l'auteur ne précisait pas. Dans cet essai, les numérations d'œufs étaient effectuées par la méthode de MacMaster modifiée, avec une sensibilité de 50 œufs par gramme ou la technique de flottation avec une sensibilité de 25 œufs par gramme.

Sept jours après le traitement, on dénombreait moins d'œufs dans les fécès des bovins traités avec la moxidectine, la doramectine et l'éprinomectine que dans les fécès des bovins traités avec l'ivermectine et les bovins témoins.

Sur la base de l'excrétion fécale, l'efficacité de l'éprinomectine et de la moxidectine était supérieure à l'ivermectine jusqu'au jour 28. La doramectine était plus efficace que l'ivermectine aux jours 7 et 14. Contrairement aux publications d'Entrocasso et al. (1996) et de Meeus et al. (1997), cette étude a donc montré des différences d'efficacité significatives entre produits, en particulier en début d'étude.

Cependant, de 42 jours après les traitements jusqu'à la fin de l'étude (jour 112), peu de différences significatives ont été notées entre les différents groupes traités.

En fin d'étude, les poids moyens et le gain moyen quotidien des animaux traités avec la doramectine, l'éprinomectine ou la moxidectine ne présentaient pas de différence significative entre eux, mais étaient significativement supérieurs à ceux du groupe témoin. Le groupe traité avec l'ivermectine ne présentait quant à lui pas de différence significative pour le poids moyen et le gain moyen quotidien avec le groupe témoin. Dans cette étude, les auteurs considèrent que la réponse immunitaire des bovins, l'inhibition larvaire et les conditions climatiques en fin d'étude sont des facteurs qui ont probablement joué un rôle dans les résultats observés.

### **2. 3. 2. Comparaison de la doramectine injectable avec l'ivermectine injectable**

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

### **2. 3. 3. Comparaison de la doramectine pour-on avec l'éprinomectine pour-on**

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

### **2. 3. 4. Comparaison de la doramectine pour-on avec la moxidectine pour-on**

Taylor et al. (2001) (48) ont comparé dans deux études similaires réalisées en Normandie et en Irlande du Nord, la durée d'action de la doramectine pour-on et de la moxidectine pour-on contre des infestations naturelles par *Cooperia oncophora*. La persistance d'efficacité a été

évaluée par le délai de l'excrétion fécale de veaux naïfs traités et placés sur des pâtures contaminées par *Cooperia oncophora*. Ils ont constaté que la doramectine pour-on prévenait l'infestation par *Cooperia oncophora* pendant 24 jours, contre 10 jours pour la moxidectine pour-on.

Chaque lactone macrocyclique a ses propres propriétés physico-chimiques, sa propre formulation et son propre profil pharmacocinétique. L'efficacité et la rémanence qui en découlent peuvent donc être différentes d'une molécule à l'autre, mais aussi selon le niveau d'infestation et d'autres facteurs non déterminés.

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

### 3. Utilisation de la doramectine contre les strongles chez les bovins

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

**Tableau n°VIII : Principaux parasites de l'ordre des Strongylida rencontrés chez les bovins en France (28)**

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, favorise les infections virales et bactériennes	++
---------------------	-------------------------------	------------------------------------	------------	---	----

Parmi les nématodes gastro-intestinaux des bovins, *Ostertagia ostertagi*, *Cooperia spp*, *Nematodirus spp* et *Trichostrongylus spp* sont les plus importants, d'un point de vue économique.

### 3. 1. Rappels sur les principales strongyloses bovines

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

#### 3. 1. 1. L'ostertagiose

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



**Illustration n°1 : bourse copulatrice d'*Ostertagia*** (source : ENVL)

### 3. 1. 1. 1. Cycle évolutif

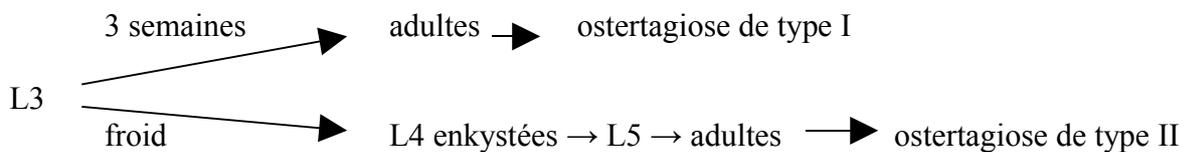
Le cycle biologique est direct : les œufs sont éliminés avec les matières fécales et, dans les conditions optimales, se développent jusqu'au stade infestant, la larve 3 (L3), en 1 à 2 semaines. Lorsque la prairie est suffisamment humide, les L3 quittent les matières fécales et entament une migration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

stopper leur évolution chez l'hôte au stade 4, quand les conditions extérieures sont défavorables.

### 3. 1. 1. 2. Etude clinique

L'ostertagiose est un syndrome gastrique de gravité variable.

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



**L'ostertagiose de type I** est à l'origine d'une gastrite en cours de saison de pâture, touchant les jeunes bovins, avec une morbidité élevée (75%), dont la gravité est fonction du niveau d'infestation. Elle est due à l'extrême irritation de la muqueuse de la caillette, résultant de l'entrée des larves infestantes L3, puis de la sortie des larves L5 immatures qui achèvent leur transformation en adultes, dans la caillette elle-même. Des vers adultes étant présents dans la caillette, le diagnostic par coproscopie est possible.

La maladie apparaît lorsque la population de strongles, accumulée dans l'appareil digestif, atteint un niveau supérieur aux défenses de l'organisme de l'animal. Cette situation est fréquente en automne sur des prairies fortement contaminées et lorsque la hauteur de l'herbe pâturable est faible, obligeant les animaux à brouter près du sol, et donc à ingérer plus de larves infestantes. Dans le même temps, la raréfaction de l'herbe crée une situation de pénurie alimentaire par rapport aux besoins de croissance des animaux, ce qui amoindrit leur résistance. L'ostertagiose de type I concerne souvent tous les animaux d'un lot au pâturage.

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

- La forme subclinique est observée lors d'infestations minimales ou d'acquisition d'une immunité. Il n'y a pas alors de troubles diarrhéiques, mais uniquement une incidence économique. L'association du parasitisme d'*Ostertagia* avec les autres strongles ne fait qu'accentuer ces symptômes. Cette affection se traduit donc par des moindres performances, mais la mortalité est généralement nulle.

- Une forme de réinfestation, rare, est parfois observée sur des animaux de seconde saison de pâturage ou des adultes. Elle correspond à des phénomènes d'hypersensibilité de type I, engendrant un œdème de la caillette. Les bovins sont hypersensibilisés par les passages

successifs de larves dans les glandes gastriques. Les signes cliniques sont une anémie et une diarrhée sévère. La mort de l'animal s'ensuit rapidement.

L'ostertagiose de pré-type II, qui comme son nom l'indique précède l'ostertagiose de type II, correspond à l'accumulation de larves en hypobiose durant l'automne et l'hiver.

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

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

### 3. 1. 1. 3. Etude lésionnelle

La lésion caractéristique est une gastrite nodulaire. La muqueuse de la caillette présente des nodules en nombre variable, de 2 à 4 mm de diamètre, percés d'un pertuis à leur sommet. Ils correspondent à des cryptes fundiques hypertrophiées dans lesquelles se développent les larves L4 et L5. Si les nodules sont nombreux, la muqueuse de la caillette prend un aspect en « cuir maroquin ». Les cryptes glandulaires sont hyperplasiées et les cellules à HCl disparaissent. Une infiltration de la sous-muqueuse par des cellules inflammatoires (dont des éosinophiles et des mastocytes) est observée.

D'autres lésions sont possibles : gastrite chronique (muqueuse épaissie, mucus abondant), gastrite ulcéralive, gastrite congestive et hémorragique, œdème de la caillette lors de la forme de réinfestation (volume et poids de l'organe multipliés par 2 à 3, aspect gélatineux de la caillette).



**Illustration n°2 : lésion de gastrite nodulaire (lésion en « cuir maroquin »)**  
(source : ENVL)

#### 3. 1. 1. 4. Pathogénie

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

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

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

### 3. 1. 2. Les coopérioses

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

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



**Illustration n°3 : Œuf de *Cooperia* (source : ENVL)**

Le pouvoir pathogène des *Cooperia* a longtemps été négligé, la responsabilité majeure des lésions étant attribuée aux *Ostertagia*. En fait, les deux genres de parasites semblent bien

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

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

### 3. 1. 3. Les nématodiroses

Une espèce de *Nematodirus* infeste principalement les bovins : *Nematodirus helvetianus*. Elle parasite l'intestin grêle. *Nematodirus battus*, espèce commune avec les ovins et *Nematodirus spathiger*, espèce commune avec les petits ruminants, sont plus occasionnellement rencontrées, mais peuvent dans certains cas, être responsables d'infestations importantes des jeunes bovins, surtout en cas de pâturage alterné. Ces parasites contribuent au syndrome « strongylose », en association avec les autres strongles. Il n'y a jamais d'infestation monospécifique par ces nématodes chez les bovins.

Le cycle de développement des *Nematodirus* est un peu différent de celui des autres strongles. L'éclosion des œufs est très tardive, surtout pour *Nematodirus battus*, qui requiert un choc thermique pour éclore. Le délai requis pour le développement des œufs en larves L3 est de 2 à 3 mois. En conséquence, il n'y a qu'une seule génération par an pour cette espèce. Pour les autres, le cycle est plus rapide et plusieurs générations par an sont possibles. La résistance dans le milieu extérieur est très importante et la survie sur les pâturages est très longue (supérieure à deux ans).



**Illustration n°4 : spicules de *Nematodirus*** (source : ENVL)

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

Il n'y a pas eu de reproduction expérimentale de la maladie chez les bovins. On ne dispose donc pas de renseignement sur le pouvoir pathogène spécifique de ces parasites. Ils sont cependant associés à de la diarrhée parasitaire.

### **3. 1. 4. La dictyocaulose**

La dictyocaulose est une strongylose de l'appareil respiratoire des bovins, provoquée par *Dictyocaulus viviparus*, seul strongle respiratoire des bovins, en zone tempérée d'Europe de l'ouest.

Autrefois très fréquente chez les veaux de première saison de pâturage, la dictyocaulose est maintenant plus rare dans cette classe d'âge, sans doute en raison des traitements anti-parasitaires répétés chez ces animaux. En revanche, il semble que les cas de dictyocaulose soient de plus en plus répertoriés chez des bovins adultes, occasionnant dans certains troupeaux une forte morbidité et des pertes économiques conséquentes.

Le risque maximal pour les broutards nés au printemps se situe en août-septembre, plus tôt dans l'été pour les bovins de deuxième année d'herbe, lors d'une forte contamination de la prairie. Une faible infestation, inversement, stimule les réactions immunitaires qui protégeront ultérieurement les animaux contre le développement de la maladie.

Il existe un vaccin conférant une protection vis à vis des infestations par *Dictyocaulus viviparus*. Il contient des larves L3 irradiées.

### 3. 1. 4. 1. Cycle évolutif

Les adultes sont localisés dans la trachée et les grosses bronches ; ils se nourrissent de sécrétions trachéo-bronchiques. Les femelles pondent des œufs qui éclosent presque immédiatement en larves de premier stade (L1). Celles-ci sont dégluties puis éliminées dans les matières fécales. A la différence des strongles digestifs, les bovins parasités par *Dictyocaulus viviparus*, même s'ils sont partiellement immunisés, excrètent avec les bouses non pas des œufs, mais des larves L1. L'évolution dans le milieu extérieur est courte, les larves de *Dictyocaulus viviparus* sont peu mobiles et ne se trouvent qu'autour des bouses. Toutefois, la larve infestante de dictyocaulose bénéficie d'un mode de dispersion original : la projection jusqu'à deux mètres grâce aux champignons du genre *Pilobolus*. En effet, ces champignons présents dans les matières fécales des ruminants évoluent à l'air libre lors de leur dessiccation. A leur maturité, ils projettent des spores qui entraînent les larves L3 (qui sont à leur contact), jusqu'à deux mètres, beaucoup plus si le vent est favorable. Les larves L3 ainsi éparpillées peuvent éventuellement assurer la contamination d'un pâturage voisin, isolé par une simple clôture, sans déplacement effectif d'animaux infestés.

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

### 3. 1. 4. 2. Etude clinique

*Dictyocaulus viviparus* est pathogène : même une dose infestante faible, d'environ 500 L3 ingérées, provoque l'apparition de symptômes.

- La forme classique s'observe chez les jeunes bovins, en première saison de pâturage, ou chez des animaux ayant perdu ou n'ayant pas acquis d'immunité protectrice suite à des infestations antérieures. Elle est liée à l'action mécanique et inflammatoire des adultes dans les bronches, mais aussi à l'action des œufs et des larves L1, perdues pour le cycle, qui se retrouvent dans les alvéoles pulmonaires.

Durant la période prépatente, les animaux peuvent présenter des signes de pneumonie : polypnée, toux, râles muqueux, sans hyperthermie. La migration des dictyocauloses entraîne une réponse éosinophilique (éosinophilie pouvant atteindre 30%). Durant la période patente, les signes de bronchite s'associent à la pneumonie : toux importante, difficulté à respirer (jetage abondant, râles sifflants, animaux en position d'orthopnée), avec possibilité d'accès de suffocation. Les symptômes généraux sont généralement marqués, dominés par l'amaigrissement des bovins.

L'évolution reste apyrétique en l'absence de surinfections bactériennes. Elle est favorable lors d'infestations faibles ou de la mise en œuvre d'un traitement. Elle peut être fatale lors d'infestations massives.

- La forme de réinfestation est liée à un phénomène d'hypersensibilité, à l'origine de crises asthmatiformes (respiration courte) avec polypnée et toux, associées à une baisse de production. Elle s'observe sur des animaux âgés.

### 3. 1. 4. 3. Etude lésionnelle

Les lésions observées dans la dictyocaulose sont :

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

### 3. 1. 4. 4. La dictyocaulose des bovins adultes (49)

Le problème de la dictyocaulose chez les vaches adultes est apparu pour la première fois à la fin des années 1980. On constate qu'elle est consécutive à l'introduction de bovins porteurs, soit des jeunes taureaux, soit des vaches de remplacement introduits dans des troupeaux n'ayant pas été, depuis des années, atteints par cette maladie. Souvent, la vaccination a été interrompue et des traitements anthelminthiques suppressifs sont utilisés comme moyen prophylactique.

Ce sont surtout les exploitations laitières qui sont touchées. La morbidité peut s'élever à plus de 50%. Les animaux présentent de la toux, une dyspnée, une chute de la production laitière, des écoulements oculaires et nasaux et une perte de poids. Ils ont reçu des traitements anthelminthiques la première, la deuxième année d'herbe, et parfois même durant les années ultérieures. Cette situation entraîne une diminution de la séroprévalence des anticorps contre *Dictyocaulus viviparus*.

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

## **3. 2. La contamination des pâturages et l'infestation des bovins par les strongles**

### **3. 2. 1. Strongles gastro-intestinaux**

Même si la population de larves infestantes d'automne meurt progressivement de vieillissement durant l'hiver et le printemps, le froid et la neige, le cas échéant, n'en viennent pas complètement à bout. Lors de la mise à l'herbe, fin mars-début avril, quelques dizaines à quelques centaines de larves L3/kg de matière sèche d'herbe sont encore présentes, constituant un potentiel d'infestation non négligeable pour les bovins qui vont pâturer.

En revanche, l'absence d'animaux assurant le recyclage des parasites dès le printemps contribue à assainir le milieu. Il n'y a ainsi pratiquement plus de larves infestantes courant juin sur les parcelles réservées à la fauche pour l'ensilage ou la fenaison. On peut considérer « saine » une prairie récoltée en ensilage ou en foin, pour conduire des bovins en été.

Il n'en va pas de même des parcelles pâturées au printemps qui se trouvent plus ou moins rapidement «ensemencées» en œufs de strongles, qui donnent naissance à une nouvelle génération de larves infestantes. La vitesse et le niveau de recontamination de la prairie dépendent en fait à la fois des conditions climatiques et du type d'animal qui pâture.

La climatologie intervient sur le degré de contamination des prairies en augmentant ou en diminuant la population de larves infestantes, mais a peu d'influence sur la période du « pic » d'apparition en été-automne de la nouvelle génération de larves. Une période pluvieuse au printemps ou au début de l'été va favoriser le développement d'un très grand nombre de larves infestantes sur l'herbe. Inversement, lors de sécheresse de printemps ou d'été, l'ensoleillement détruit une partie des larves infestantes. Mais un automne humide et chaud peut aussi générer une importante population de larves infestantes sur les prairies pâturées en été qui ont reçu beaucoup d'œufs. Ces effets du climat sur la contamination des prairies n'ont cependant pas de répercussion directe sur l'infestation des bovins. Celle-ci dépend pour l'essentiel de la quantité d'herbe disponible ; de plus, un pâturage trop ras en particulier, favorise l'infestation compte tenu de la localisation des larves au pied de la masse végétale.

Mais l'infestation varie aussi beaucoup avec le type de bovin qui pâture. En élevage bovin, on distingue deux types de troupeaux :

- des troupeaux spécialisés pour la production de viande bovine (troupeaux allaitants) ; les veaux constituent la seule source de profit.
- des troupeaux spécialisés pour la production laitière (troupeaux laitiers) ; le lait constitue la principale source de profit ; les veaux qui ne servent pas au renouvellement du troupeau, sont destinés à la boucherie.

Une partie des veaux nés chaque année, que ce soit en troupeaux allaitants ou laitiers, sont destinés à l'élevage. Ces veaux sont soumis à des infestations parasitaires répétées au cours des pâturages successifs, jusqu'à la réforme.

Les autres veaux nés chaque année sont destinés à la boucherie. La plupart d'entre eux ne sont nourris qu'au lait ou au lait plus concentrés, et ne pâturent pas. Les autres par contre, pâturent un ou deux ans, voire plus (broutards, taurillons, bœufs, génisses) et sont susceptibles de s'infester par les strongles.

L'âge est un facteur important de différences de sensibilité aux parasites, à la fois au plan des conséquences sur les animaux malades, qu'à celui du potentiel d'excrétion des œufs, et donc de recontamination des prairies. Ceci conduit à distinguer plusieurs situations.

### 3. 2. 1. 1. Troupeaux laitiers (34)

#### 3. 2. 1. 1. 1. Jeunes bovins de première saison de pâturage

##### 3. 2. 1. 1. 1. 1. Sans rotation de pâturage

Au début du printemps, la contamination résiduelle (quantité de larves infestantes ayant survécu à la période hivernale, exprimée en nombre de L3/kg de matière sèche d'herbe) est fonction des conditions climatiques de l'hiver précédent. En climat océanique, elle est comprise entre 400 et 1000L3/kg de matière sèche ; en revanche, en climat continental, elle excède rarement 200 L3/kg de matière sèche. Dès la mise à l'herbe courant avril, les jeunes bovins ingèrent les larves infestantes présentes sur l'herbe. La seule source de contamination des jeunes bovins laitiers, qui pâturent seuls en première saison de pâturage, sont les larves L3 transhivernantes. Ces larves ingérées deviennent adultes parce que les jeunes bovins n'ont pas d'immunité contre les parasites. Ainsi, la présence d'animaux pleinement réceptifs va entraîner un recyclage rapide des larves transhivernantes et les premiers œufs sont rejetés dans les bouses, 3 semaines après la mise à l'herbe.

Les jeunes bovins de première année d'herbe s'infestent plus que les autres bovins et contaminent les pâtures. Toutefois, au printemps, les conditions de température ne sont pas optimales pour le développement des stades libres : ainsi, on estime que les œufs déposés en avril parviennent au stade infestant en même temps que les œufs déposés fin mai-début juin. Le pic de contamination des pâtures est alors atteint en fin d'été, plus précocement en climat océanique (fin août à début octobre) qu'en climat continental (fin septembre à début novembre). A ces moments précis, deux phénomènes se conjuguent : la contamination des pâtures est importante (près des bouses, elle atteint plusieurs dizaines de milliers de L3/kg de matière sèche) et la disponibilité fourragère diminue, ce qui favorise le surpâturage et donc la consommation de végétaux situés près des bouses. La conséquence immédiate est l'augmentation des populations parasitaires sur un rythme faible en début de saison de pâturage, accéléré à partir de l'été pour atteindre un pic en fin d'été et automne. L'incidence des strongyloses digestives se manifeste à partir de ce moment-là. Les parasites présents sont au stade adulte ou en évolution rapide dans la paroi de la caillette. On peut voir apparaître des ostertagioses de type I à la fin de l'été et à l'automne, qui se traduisent par de la diarrhée : les larves d'*Ostertagia* migrent dans la muqueuse de la caillette, muent dans les glandes gastriques, provoquent des lésions, perturbent la digestion, puis regagnent le tube digestif.

Les jeunes veaux laitiers mis sur le pâturage vers 160-170 kg, mi avril-début mai, ont une croissance continue en début de saison, puis qui s'infléchit pour rester en plateau fin juillet-début août. Cet infléchissement est le premier effet objectif de l'infestation parasitaire qui est massive à partir de ce moment là. Dans certains cas, apparaissent des symptômes qui nécessitent un traitement ; puis la croissance reprend en fin de saison.

Ensuite, les mécanismes immunitaires se mettent en place (plus rapidement pour *Cooperia spp* et *Nematodirus spp* que pour *Ostertagia ostertagi* et *Trichostrongylus axei*) : réduction de la ponte des femelles puis diminution du développement des vers nouvellement ingérés, enfin seulement, expulsion des vers adultes et résistance aux réinfestations.

Au cœur de l'hiver, l'intensité des populations parasitaires a diminué et la structure démographique de ces populations s'est également modifiée : on y trouve essentiellement des larves L4 inhibées d'*Ostertagia ostertagi*. L'infestation, souvent très élevée, occasionne des retards de croissance de 5 à 40 kg de poids vif. Plus la saison de pâturage est prolongée en fin d'automne, plus l'ingestion de larves L3 « refroidies » et donc conditionnées pour entrer en hypobiose chez l'hôte, est importante, augmentant ainsi le risque d'ostertagiose de type II.

### 3. 2. 1. 1. 2. Avec rotation de pâturage

Ce type de conduite d'élevage est très courant. Au printemps, les veaux sont placés sur une parcelle où le recyclage débute. Dans le courant du mois de juillet, les animaux sont retirés de la première parcelle et placés sur une seconde, relativement saine, après la récolte de foin ou d'ensilage d'herbe. Un traitement associé au passage sur un pré assaini (« drug and move » des auteurs anglo-saxons) est une excellente solution. Mais même en l'absence de traitement au moment du changement de pâture, les contaminations sont faibles car on est au cœur de l'été. En revanche, le retour en septembre sur la première pâture s'accompagne d'une exposition brutale à de fortes populations de larves L3, qui ont survécu dans les bouses pendant l'été, et qui contaminent les herbes avoisinantes à la faveur des premières pluies d'automne. L'ostertagiose de type I est de règle car les parasites s'implantent facilement et en grand nombre. En outre, plus la période de pâture automnale est longue et plus le risque d'ostertagiose de type II sera important.

### 3. 2. 1. 1. 2. Bovins de deuxième saison de pâturage

Les bovins de deuxième année d'herbe, ayant été infestés l'année précédente par des strongles digestifs, sont plus ou moins immunisés. L'immunité acquise pendant la première saison de pâture conditionne l'évolution des infestations au cours de la seconde année. La durée et l'intensité des infestations (ingestion des larves L3 au pâturage) sont les paramètres essentiels dans l'acquisition de cette immunité. En revanche, la présence continue d'une population de L4 inhibées pendant tout l'hiver dans la muqueuse abomasale n'est pas essentielle au maintien de l'immunité.

L'excrétion d'œufs de strongles des bovins de deuxième année de pâturage est faible pendant la saison d'herbe. L'infestation parasitaire diminue naturellement après la mise à l'herbe, bien que les animaux ingèrent des larves infestantes de strongles (phénomène d'auto-élimination des parasites). En juin, le nombre de larves sur les prairies pâturées par ces animaux est très peu élevé. Les œufs sur le pâturage donnent une nouvelle génération de larves infestantes à partir d'août-septembre, mais le niveau de contamination de la prairie demeure généralement bas en été, bien que le nombre de parasites hébergés par le bovin augmente dès septembre-octobre. Les larves s'enkystent progressivement dans la muqueuse de la caillette. Ce parasitisme digestif n'a pas de répercussion sur la croissance des bovins de deuxième saison de pâturage, si leur immunité est correcte. Dans le cas d'une bonne acquisition d'immunité en première saison de pâturage, les infestations restent faibles (très peu de *Cooperia*, quelques milliers d'*Ostertagia*). Dans le cas inverse, les populations d'*Ostertagia ostertagi* peuvent être importantes (jusqu'à 100 000 vers, essentiellement sous la forme de L4 inhibées) et donner lieu à un risque d'ostertagiose de type II, lors de l'intégration de ces animaux dans le troupeau adulte ou lors du premier vêlage.

### 3. 2. 1. 1. 3. Vaches laitières

Un phénomène d'auto-régulation (self-cure) des strongles s'observe durant le printemps, du à l'immunité acquise par les réinfestations successives. Les vaches laitières adultes sont donc immunisées. Pourtant cette immunité peut parfois s'avérer partielle contre *Ostertagia ostertagi* car l'immunité acquise contre ce ver s'établit lentement. Ainsi, *Ostertagia ostertagi* est le nématode le plus important chez les vaches laitières. Les jeunes vaches (3 ans) et les plus vieilles (>10 ans) sont les plus parasitées, soulignant dans le premier cas, une immunité encore imparfaite, et dans le deuxième cas, un affaiblissement de l'immunité.

### 3. 2. 1. 2. Troupeaux allaitants (33)

#### 3. 2. 1. 2. 1. Veaux sous la mère

Chez les vaches, l'excrétion d'œufs de strongles dans les bouses reste peu importante tout au long de l'année, de l'ordre de 15 à 60 œufs par gramme de fécès, en raison de leur immunité développée au fil des infestations successives. Les vaches n'opèrent pas de recyclage rapide des larves et ont donc un effet décontaminateur de la pâture.

Il n'en va pas de même pour les veaux sous la mère, qui sont dépourvus de résistance puisqu'ils sont en contact pour la première fois avec les parasites. La source d'infestation des veaux est double : la présence de larves L3 transhivernantes et les larves L3 qui se développent à partir des œufs excrétés par les vaches adultes (mères). L'excrétion des œufs par les veaux, se signale bien souvent courant juin et progresse fortement jusqu'à la fin du pâturage. Elle peut dépasser jusqu'à 500 œufs par gramme de fécès en septembre-octobre. Les veaux apparaissent donc à la fois comme les animaux les plus sensibles, mais aussi les plus disséminateurs.

Le risque pour les veaux est fonction de la quantité d'herbe ingérée. Il est différent selon que les veaux sont nés en fin d'automne-début d'hiver, ou bien en fin d'hiver-début de printemps.

#### 3. 2. 1. 2. 1. 1. Veaux nés en fin d'automne-début d'hiver

Au printemps, ces veaux consomment essentiellement de l'herbe et un peu de lait. Ils s'infestent donc par les larves L3 transhivernantes et les larves L3 rejetées par leurs mères. L'infestation est massive et rapide. Les veaux recyclent les larves rescapées de l'hiver et celles rejetées par leurs mères. Peu de temps après, on a une importante production d'œufs par les veaux non immunisés. Avec des conditions d'évolution favorables du cycle biologique du parasite sur la prairie, une nouvelle génération de larves infestantes se développe alors en été. Le pic de contamination des pâtures se situe en août-septembre. C'est à cette période là que des signes de gastro-entérites parasitaires peuvent apparaître.

#### 3. 2. 1. 2. 1. 2. Veaux nés en fin d'hiver-début de printemps

Au printemps, ces veaux consomment essentiellement du lait et très peu d'herbe. Ils n'ingèrent de plus grandes quantités d'herbe que plus tard dans la saison (été et automne), à un moment où les larves transhivernantes ont pratiquement disparu.

L'infestation évolue de manière croissante avec les quantités d'herbe que les animaux consomment. Un veau consomme 1,5 kg de matière sèche en mai-juin, 4,7 kg de matière sèche en septembre, et plus de 5 kg de matière sèche en octobre. De 2500 parasites en juillet, l'infestation passe à plus de 10 000 parasites en octobre, au moment du sevrage. L'incidence sur la croissance d'avril à octobre est relativement faible. C'est par contre, après le sevrage, que les retards de croissance se manifestent, et ce d'autant plus que les veaux sont entretenus sur les pâtures contaminées jusqu'en novembre-décembre, ou nourris avec une alimentation insuffisante. Les manifestations zootechniques de l'infestation par les strongles gastro-intestinaux débutent vers le sevrage (mi-septembre). En fait, plus la quantité d'herbe diminue en automne, plus l'infestation augmente, pouvant entraîner des retards de poids de 20 à 30 kg, courant novembre. Dans de très fortes infestations, les symptômes d'ostertagiose de type I peuvent apparaître.

### 3. 2. 1. 2. 2. Bovins de deuxième saison de pâturage

L'infestation des bovins de deuxième saison de pâturage est liée à la qualité de l'immunité acquise au cours de la première saison. D'une manière générale, l'infestation est faible d'avril à juillet, plus conséquente ensuite (plusieurs dizaines de milliers de vers en moyenne à la rentrée à l'étable).

Dans le cas d'une mauvaise acquisition de l'immunité en première saison de pâturage, les populations d'*Ostertagia ostertagi* peuvent être importantes, essentiellement sous la forme de L4 inhibées et donner lieu à un risque d'ostertagiose de type II, avant ou au moment de la mise à l'herbe.

### 3. 2. 1. 2. 3. Vaches seules

Les réactions immunitaires chez l'animal adulte, résultant d'infestations successives, ont pour première conséquence, une réduction de l'excrétion d'œufs. Les prairies exploitées par les vaches seules, généralement à l'engrais, sont donc proportionnellement moins contaminées que celles accueillant des vaches suitées. Il se produit néanmoins un pic de contamination en août-septembre, mais la population de larves infestantes est restreinte (entre 500 et 3000 L3/kg de matière sèche d'herbe). L'infestation des vaches elles-mêmes diminue durant le printemps pour atteindre un point bas en juin-juillet, puis progresse de nouveau en fin d'été et en automne : à la rentrée en stabulation, 70 à 80% des strongles gastro-intestinaux sont au stade larvaire en hypobiose. Des risques d'ostertagiose de type II peuvent se manifester au vêlage.

### 3. 2. 1. 2. 4. Troupeaux en estive

Dans les zones de montagne, les bovins exploitent fréquemment de juin à septembre, des pâturages d'altitude, estive ou alpage. Le système d'élevage comprend quatre périodes essentielles :

- la période de stabulation de décembre à fin avril
- une période de pâture dans des zones de moyenne altitude (<1000 m) de mai à juin
- une période de pâture dans des zones de haute altitude (>1000 m, parfois jusqu'à 2300 m dans les Alpes) de juillet à septembre
- un retour sur les parcelles de moyenne altitude de fin septembre à fin novembre.

En estive, les veaux, les génisses et les vaches adultes sont mélangés ; on trouve parfois également des moutons et des chevaux partageant les mêmes parcours. Les larves infestantes de strongles gastro-intestinaux de bovins (*Ostertagia spp*, *Cooperia spp*, *Trichonstrongylus spp*, *Oesophagostomum spp*) sont capables de résister à l'hiver dans les pâturages de moyenne et de haute altitude, protégées par le manteau neigeux. La survie à l'hiver peut également être assurée par des larves L4 inhibées chez l'hôte de l'automne au printemps. Pendant l'été, la survie des larves se fait dans les bouses.

Les animaux commencent à recycler les larves sur les parcelles les plus basses qui servent à la mise à l'herbe, puis ils sont transférés sur des pâtures plus élevées en altitude, ce qui rompt le recyclage des strongles. Cette conduite est favorable à l'obtention d'un faible degré d'infestation : celle des génisses et des vaches est faible, celle des veaux est modérée.

### 3. 2. 2. Strongles pulmonaires (33) (34)

A la mise à l'herbe, on peut considérer que les larves infestantes sur le pâturage ont été détruites par le froid ( $-2^{\circ}\text{C}$ ). Les veaux de première saison de pâturage sont pratiquement sains au printemps.

Leur contamination se fait dans la plupart des cas par des bovins adultes ou de deuxième année d'herbe, porteurs de dictyocaulos dans la trachée et les bronches. Ces bovins sont immunisés et vivent avec l'infestation, sans être malades. Pendant l'hiver, les larves de strongles pulmonaires restent dans le poumon, mais leur développement est inhibé. Elles reprennent leur activité biologique au printemps, et donnent des populations adultes. Lors de la mise à l'herbe, ces bovins excrètent des larves L1 dans les bouses.

Les jeunes bovins de première saison de pâturage et tous les bovins non immunisés s'infestent dès la mise à l'herbe, puis disséminent des larves sur la surface pâturée. Ces bovins réceptifs servent de relais multiplicateurs. Le nombre de larves infestantes sur la prairie augmente rapidement 2 à 2,5 mois après la mise à l'herbe, avec l'apparition de symptôme de la maladie. Le pic des larves infestantes sur la parcelle est de courte durée.

Habituellement, la dictyocaulose atteint les veaux, lors de leur première année au pâturage. Mais depuis une quinzaine d'années, elle touche des bovins plus âgés. Par le passé, un nombre important de bovins plus jeunes étaient porteurs ; ils excrétaient davantage de larves que les animaux adultes. Aujourd'hui, cet état de porteur est devenu moins courant. L'utilisation répandue d'endectocides en est la cause. En effet, les jeunes bovins de première année d'herbe sont largement traités avec des anthelminthiques, parfois de manière abusive, dans le but de prévenir les strongyloses gastro-intestinales et respiratoires. Ainsi, ils ne sont pas porteurs de larves. Néanmoins, la pression parasitaire étant diminuée, le développement de l'immunité est retardé. Plus tard, ces bovins seront beaucoup plus sensibles à l'infestation quand le parasite sera réintroduit. Lors d'épisodes impliquant des vaches adultes, l'arrivée de bovins porteurs en est souvent l'origine : il s'agit d'une génisse ou d'un taureau introduit dans le troupeau. Si un tel animal est porteur, des conditions climatiques propices favoriseront la survie et la multiplication des larves et provoqueront alors des signes cliniques de dictyocaulose chez les vaches adultes non immunisées.

### **3. 3. Interaction de la doramectine avec le développement de l'immunité contre les strongles, chez les bovins**

La prévention parasitaire vise à maintenir l'infestation à un niveau « tolérable », pour que se développe l'immunité. Elle prend en compte la biologie des parasites, mais aussi les modalités d'exploitation de l'herbe, les besoins des animaux et leur plus ou moins grande sensibilité.

Le recours à un strongylicide doit être raisonné pour écrêter ou réguler le niveau d'infestation, en tenant compte des techniques de pâturage, du type de bovins qui pâturent et du mode d'action propre de la molécule choisie.

La doramectine est un strongylicide à action rémanente. Elle détruit donc les strongles pendant toute la durée de sa rémanence, supprime l'excrétion d'œufs ou de larves dans les bouses et réduit partiellement de ce fait la contamination des pâturages. On a une amélioration du contrôle des maladies parasitaires chez les bovins. Mais la question est de savoir si les bovins traités avec la doramectine, subissent une stimulation antigénique suffisante, pour qu'une immunité contre les strongles s'installe et se développe.

#### **3. 3. 1. Rappels sur le développement de l'immunité contre les strongles, chez les bovins**

Les bovins ont la particularité de développer une « résistance contre les strongles », c'est à dire qu'après une infestation lors de la première ou de la deuxième saison de pâturage, ils deviennent moins sensibles aux réinfestations, au cours des saisons suivantes.

##### **3. 3. 1. 1. Etablissement de l'immunité**

La réponse immunitaire à l'égard des nématodes pulmonaires et gastro-intestinaux est complexe, et nos connaissances sur les mécanismes du développement de l'immunité contre ces parasites internes chez les bovins, sont limitées.

Les bovins développent des réactions immunitaires lors d'infestations parasitaires. Il s'agit d'une immunité de contact qui nécessite la présence de parasites pour qu'elle soit maintenue. Les parasites et leur sécrétions provoquent la formation d'anticorps présents dans l'intestin et les poumons. Ils sont spécifiques et assurent une protection contre les surinfestations. Cette protection se développe lorsque l'infestation est peu importante et prolongée, durant le pâturage. La résistance aux réinfestations se traduit par la réduction de l'excrétion fécale d'œufs ou de larves. La mise en oeuvre de l'immunité contre les strongles comprend une séquence d'événements : diminution de la fécondité des parasites, ralentissement de leur croissance, arrêt de leur développement, expulsion des parasites adultes, et résistance à l'établissement de nouvelles infestations.

L'immunité peut être rompue lorsque les bovins sont insuffisamment nourris ou après un traitement antiparasitaire. Cela se traduit par une reprise d'activité des parasites ; l'excrétion d'œufs ou de larves augmente dans les bouses, aggravant de nouveau la contamination de la pâture. Une réinfestation massive des bovins peut faire apparaître la maladie.

La règle générale est que les bovins adultes sont mieux immunisés, donc mieux protégés contre une infestation par des strongles, que les veaux en première saison de pâturage.

##### **3. 3. 1. 2. Vitesse d'établissement de l'immunité**

Le développement de l'immunité ne se fait pas à la même vitesse pour les différentes espèces de strongles. Normalement, les bovins acquièrent une résistance contre *Nematodirus spp* et

*Cooperia spp.*, en une année. Par contre, la réponse immunitaire à l'égard de *Trichostrongylus spp.* et surtout *Ostertagia spp.* est plus longue à s'installer. Par conséquent, ces derniers peuvent être présents aussi bien chez les bovins adultes que les veaux. Le développement de l'immunité contre *Dictyocaulus viviparus* est influencé par le niveau d'infestation auquel les bovins sont exposés. Bien que le développement de l'immunité soit relativement rapide, des bovins de n'importe quel âge, peuvent être affectés par *Dictyocaulus viviparus*, parce qu'il est difficile de déterminer à quel moment les animaux subissent leur première infestation.

### 3. 3. 1. 3. Estimation du niveau d'immunité

Actuellement, on ne sait pas mesurer le niveau exact d'immunité acquise contre les nématodes gastro-intestinaux chez les veaux. On peut seulement l'estimer, soit directement par l'excrétion fécale d'œufs, soit indirectement, par les concentrations de pepsinogène dans le sérum ou les concentrations d'anticorps. Ces paramètres, quand ils sont mesurés à la fin de la première saison de pâturage, ou au début de la période stabulation, reflètent le niveau d'exposition de l'animal à l'infestation par des parasites, durant la première année d'herbe. Ces paramètres peuvent donc être utilisés indirectement, pour savoir si l'animal a acquis une immunité ou non. La résistance acquise peut être définie de manière plus précise à l'autopsie, en déterminant le nombre total de vers, en évaluant la composition de la population de vers, les caractéristiques des vers, et en se référant aux résultats de l'histologie.

La résistance acquise à l'égard de *Dictyocaulus viviparus* peut être forte et se manifester de différentes façons. Des larves administrées à un animal résistant peuvent ne pas s'établir dans les poumons, ou peuvent atteindre les poumons mais être inhibées ou éliminées ou détruites avant de devenir mûres. Des contacts hôte-parasite sont essentiels pour que se développe une immunité contre *Dictyocaulus viviparus*. Les méthodes sérologiques ne sont pas assez sensibles pour détecter de faibles infestations initiales, mais la présence d'anticorps reflète bien des niveaux élevés de contamination des pâtures.

### 3. 3. 1. 4. Importance de l'exposition aux infestations parasitaires durant la première saison de pâturage

Le développement de l'immunité contre les strongles gastro-intestinaux chez les bovins dépend du niveau d'exposition durant la première saison de pâturage. Si l'exposition aux strongles est retardée, l'acquisition de l'immunité efficace est elle aussi retardée. C'est pourquoi des animaux plus âgés peuvent être atteints de pathologies parasitaires. Les veaux exposés à un faible niveau d'infestation durant leur première saison de pâturage, ne développeront pas une résistance suffisante pour supporter les effets pathogènes d'une réinfestation pendant leur deuxième année d'herbe. Le fait que des animaux plus âgés soient affectés est d'autant plus préjudiciable si cela correspond à la période de croissance maximale ou de production de lait. Pour prévenir les réinfestations durant la deuxième année de pâturage et les années suivantes, et pour éviter une diminution de la productivité, les bovins doivent avoir l'opportunité de développer une immunité, sans que leur productivité soit pénalisée.

Quant à *Dictyocaulus viviparus*, il est beaucoup plus difficile de prévoir le niveau d'exposition et l'immunité acquise qui en résulte. Généralement, on ne sait pas à quel moment se produit l'infestation initiale de *Dictyocaulus viviparus*. De plus, les niveaux de ces infestations ne sont pas connus. Les bovins développent une immunité s'ils sont initialement exposés à un niveau élevé d'infestation. L'immunité peut se développer chez des bovins de 2

ans ou de 3 ans, si l'infestation initiale, qui a lieu la première ou la deuxième année, respectivement, est faible.

Classiquement, l'utilisation des traitements anthelmithiques prévient de graves maladies parasitaires, mais elle affecte l'installation de l'immunité contre les strongles. Ces traitements anthelminthiques entraînent une réduction de l'exposition aux parasites, exposition qui est toutefois nécessaire pour stimuler une réponse immunitaire efficace. Qu'en est-il de la doramectine ? Quel effet exerce la doramectine sur le développement de l'immunité contre les strongles, chez les bovins ?

### 3. 3. 2. Interaction de la doramectine avec le développement de l'immunité contre *Dictyocaulus viviparus*

Taylor et al (1997) (51) ont évalué l'effet d'un traitement avec la doramectine sur l'immunité des bovins de deuxième saison de pâturage, contre une infestation expérimentale par *Dictyocaulus viviparus*. En première saison de pâturage, les bovins ont été placés dans des conditions naturelles d'infestation à *Dictyocaulus viviparus* et ont été allotés :

- un lot de témoins non traités
- un lot de jeunes bovins traités avec la doramectine, le jour de la mise à l'herbe J0, puis 8 semaines après
- un lot de jeunes bovins traités à l'aide d'un bolus intraruminal d'ivermectine à J0.

Après la rentrée à l'étable, les veaux sont traités au tartrate de morantel pour les débarrasser de la plupart des strongles digestifs, sans affecter les strongles respiratoires. A J 229, 5 veaux de chacun des trois groupes et 5 veaux naïfs sur le plan parasitaire (lot de veaux naïfs) sont infestés expérimentalement par des larves L3 de *Dictyocaulus viviparus*, puis ont été abattus un mois après, pour évaluer leur statut immunitaire. Les animaux restant sont logés durant toute la saison hivernale et à J370, à nouveau 5 veaux de chaque groupe et 5 veaux naïfs sont de la même manière infestés par *Dictyocaulus viviparus* et abattus un mois après.

**Tableau n°IX : Pourcentage moyen d'établissement de *Dictyocaulus viviparus* après infestation artificielle, chez des bovins en début de deuxième saison de pâturage (49)**

Traitement en première saison de pâturage	Pourcentage d'établissement de <i>Dictyocaulus viviparus</i>
Lot témoin	0,05%
Lot traité avec la doramectine	2,2%
Lot traité à l'aide du bolus d'ivermectine	11,1%
Animaux naïfs	18,7%

Le lot témoin s'avère résistant à la réinfestation par *Dictyocaulus viviparus*. Le lot traité avec la doramectine est légèrement sensible, mais toutefois résistant à *Dictyocaulus viviparus*, ce qui signifie qu'une immunité s'est développée. Par contre, le lot traité à l'aide d'un bolus intraruminal d'ivermectine est sensible à *Dictyocaulus viviparus*, ce qui signifie que l'ivermectine sous forme de bolus interfère avec le développement de l'immunité.

Taylor et al. (2000) (50) ont montré dans leur étude, que lors d'une infestation massive expérimentale par *Dictyocaulus viviparus* et lors d'un traitement simultané avec la doramectine injectable, une immunité significative peut être stimulée, empêchant le développement des larves. Cette immunité s'installe après la mort des larves et le relargage systémique des antigènes issus de l'exuvie et des antigènes somatiques. Par conséquent, la doramectine respecte le développement naturel de l'immunité contre *Dictyocaulus viviparus*.

Toutefois, on peut se demander si l'immunité acquise atteint un niveau suffisant. En effet, si le pâturage héberge un faible nombre de larves infestantes de dictyocaulos, les veaux sont moins susceptibles de développer une immunité, et ce d'autant plus s'ils sont traités avec la doramectine. Jacobs et al (1996) (25) ont mené des travaux sur la compatibilité de la vaccination contre la dictyocaulose avec un traitement utilisant la doramectine. Des veaux ont été vaccinés à l'aide d'un vaccin contenant des larves L3 irradiées, six semaines puis deux semaines avant la mise à l'herbe. Ensuite, ils ont reçu deux injections de doramectine par voie sous-cutanée, le jour de la mise à l'herbe (J0) et 8 semaines après. A J115, les veaux ont été infestés expérimentalement. Des échantillons de fécès ont été prélevés pour dénombrer les larves selon la méthode de Baermann. Aucune larve n'a été dénombrée dans les fécès des veaux vaccinés et traités. Un certain niveau d'immunité s'est donc développé. Par conséquent, selon cette étude, la doramectine administrée le jour de la mise à l'herbe et 8 semaines plus tard, n'interfère pas avec le développement de l'immunité chez des veaux vaccinés.

### **3. 3. 3. Interaction de la doramectine avec l'immunité contre *Ostertagia spp* et *Cooperia spp***

L'immunité acquise dans l'ostertagiose s'établit lentement, contrairement à ce qui est connu pour la coopérose. Cette immunité est très incomplète à la fin de la première saison de pâturage, elle n'est que partielle après la deuxième, voire la troisième année d'herbe, faisant ainsi d'*Ostertagia ostertagi* le principal nématode gastro-intestinal des vaches adultes. Le développement de l'immunité contre *Ostertagia ostertagi* dépend de l'intensité et de la durée d'exposition aux larves infestantes.

Il semble que l'immunité contre *Cooperia* soit relativement bonne et se développe plus rapidement que celle dirigée contre les *Ostertagia*. Ceci explique que, dans un système traditionnel de gestion du troupeau, ce sont surtout les bovins de première saison de pâturage qui sont infestés. Une partie des vers pourrait être expulsée, et il n'y aurait pas, comme dans le cas des *Ostertagia*, un turn-over continu de la population de parasites. La répartition des vers dans l'intestin est fonction de l'importance de la population : limitée aux premiers mètres si elle est petite, s'étendant tout au long de l'intestin en cas d'infestation massive. Elle dépend aussi de la réaction immunitaire, les vers étant capables de migrer lors du développement de la réponse immunitaire locale de la muqueuse intestinale.

Claerebout et al. (1998) (8) ont évalué l'influence de traitements anthelminthiques chez des veaux en première saison de pâturage, sur la résistance à des infestations naturelles par des strongles gastro-intestinaux, durant la deuxième saison de pâturage. L'intensité des traitements est différente. Les veaux ont été allotés :

- lot traité à l'aide d'un bolus d'ivermectine (chimio prophylaxie de haute intensité)
- lot traité avec la doramectine, le jour de la mise à l'herbe, puis 8 semaines après (chimio prophylaxie à intensité modérée)
- lot non traité (témoin « d'immunisation »)

Pendant la première saison de pâturage, l'infestation s'est faite dans les conditions naturelles, le lot non traité étant beaucoup plus infesté que les lots traités.

Trois semaines après le début de la deuxième saison de pâturage, la moitié des jeunes bovins de chaque lot est abattue pour évaluer les paramètres immunologiques. Les résultats montrent que les animaux traités sont moins résistants aux infestations par les *Ostertagia* que les animaux non traités, et qu'il existe une relation entre le degré de suppression de contacts hôte-parasites (intensité de la chimioprophylaxie) pendant la première saison de pâturage et le développement de l'immunité : les animaux non traités sont plus résistants que ceux traités avec la doramectine, eux-mêmes étant plus résistants que les animaux traités à l'aide du bolus d'ivermectine. Au début de la deuxième saison de pâturage, aucun lot n'est encore complètement immunisé contre *Cooperia*. Les bovins de chaque lot qui restent, sont laissés au pâturage jusqu'à la fin de la deuxième saison de pâturage. Tous les lots ont alors le même niveau de résistance acquise contre *Ostertagia* et tous sont immunisés contre *Cooperia*, à la fin de la deuxième année d'herbe.

Une réduction de l'exposition aux parasites par la chimioprophylaxie la première année, a affecté le développement de la protection immunitaire contre les nématodes gastro-intestinaux. En début de seconde année, la diminution de l'immunité acquise des animaux traités a provoqué celle de la résistance contre les nématodes gastro-intestinaux. Mais cette perte d'immunité dépend de la sévérité de la chimioprophylaxie (les animaux traités avec le bolus d'ivermectine sont moins résistants que ceux traités avec la doramectine).

Au cours de la deuxième saison de pâturage, les différences entre les animaux traités ou non sont moins prononcées. A la fin de la seconde saison, les niveaux de résistance acquise contre *Ostertagia* par l'ensemble des groupes sont similaires ; tous les animaux sont immunisés contre *Cooperia*. Par conséquent, la chimioprophylaxie a certes un effet négatif sur l'immunité acquise en début de seconde saison, mais cet effet a presque disparu à la fin de cette période. Cela peut s'expliquer par des niveaux d'infestations naturelles peu élevés au cours de la deuxième saison de pâturage.

C'est donc au début de la deuxième saison de pâturage que des différences de résistance acquise contre *Ostertagia* et *Cooperia* sont les plus évidentes (exposition à une plus grande population de larves transhivernantes). Même si les traitements anthelminthiques réduisent l'exposition des bovins aux parasites, tous n'empêchent pas complètement le développement d'une résistance contre ces parasites. C'est le cas de la doramectine qui, administrée à de jeunes bovins en première saison de pâturage, permet la mise en place d'une immunité naturelle contre *Ostertagia* et *Cooperia*. Le développement de cette immunité est indispensable pour une meilleure résistance à l'infestation, au cours des saisons de pâturage suivantes.

D'après les études de Taylor (51) et Claerebout (8), on constate que la doramectine ne supprime pas complètement l'infestation par les strongles, mais elle laisse une « fenêtre d'infestation », relativement légère, à l'origine d'une stimulation de l'immunité.

Dans la mesure où pour acquérir une immunité suffisante contre les parasites, il faut rechercher un taux d'infestation suffisant, il est toutefois nécessaire d'adapter la chimioprophylaxie au niveau d'infestation qui est attendu dans un système de pâture spécifique. Même si l'administration de doramectine à J0 et J56 jours sur de jeunes bovins de première année d'herbe permet le développement d'une immunité, il est recommandé de placer les animaux, la seconde année, sur un pâturage peu infesté.

### 3. 4. Utilisation de la doramectine contre les strongles, chez les bovins

L'utilisation de la doramectine, en tant que stronglycide, chez les bovins, ne se conçoit que si ces derniers sortent au pâturage et consomment de l'herbe. En effet, c'est au pâturage que les bovins s'infestent par les strongles. En restant à l'étable, ils ne s'infestent pas. La doramectine est donc employée sur les broutards (veaux élevés au lait de la mère puis à l'herbe pâturée), les taurillons, les bœufs, les génisses et les vaches adultes.

De plus, la démarche de traitement antiparasitaire est fonction du type de production :

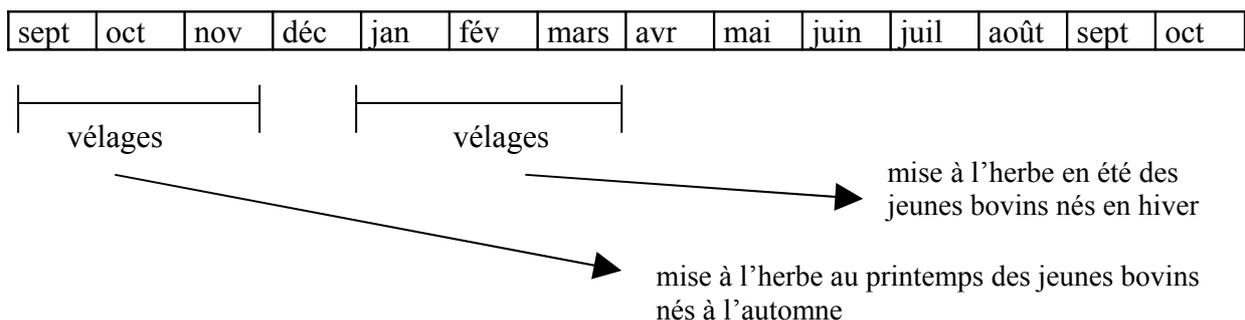
- prévention maximale pour les animaux de boucherie (recherche d'une forte limitation de l'infestation parasitaire pour une croissance optimale).
- nécessaire acquisition d'une immunité protectrice pour les animaux d'élevage.

#### 3. 4. 1. Chez les jeunes bovins en première saison de pâturage

##### 3. 4. 1. 1. Jeunes bovins laitiers

Les jeunes bovins laitiers, qui pâturent seuls les prairies, n'ont comme seule source de contamination au pâturage, que les larves L3 transhivernantes.

La mise au point d'un programme de traitement utilisant la doramectine dépend de la période de mise à l'herbe des jeunes bovins laitiers.



##### 3. 4. 1. 1. 1. Mise à l'herbe au printemps

Lors de la mise à l'herbe au printemps, les jeunes bovins recyclent les larves L3 transhivernantes des strongles gastro-intestinaux. Peu de temps après, ils déposent des œufs en grande quantité sur la pâture. La contamination de la prairie en larves infestantes apparaît alors en cours d'été, pour culminer en un pic en août-septembre. L'objectif d'un traitement avec la doramectine consiste à obtenir des jeunes bovins de première saison de pâturage faiblement infestés tout au long de la saison de pâturage, et par conséquent des pâturages également faiblement contaminés. Pour l'atteindre, il suffit d'empêcher l'infestation des jeunes bovins par les larves L3 transhivernantes au printemps. Le résultat sera une faible infestation des animaux, une faible excrétion d'œufs pendant le printemps et une contamination limitée des prairies pendant l'été et l'automne. On conçoit donc l'intérêt d'un traitement avec la doramectine à la mise à l'herbe. Cependant, même si la doramectine est une molécule rémanente, elle ne permet pas une protection des jeunes bovins durant la saison entière de pâturage.

D'après les études menées en station expérimentales vues précédemment, la doramectine possède une efficacité supérieure à 90%, 28 et 21 jours après l'injection, sur *Ostertagia ostertagi* et *Cooperia oncophora*, respectivement. Ces derniers sont les deux parasites gastro-intestinaux majeurs retrouvés systématiquement sur les pâturages en Europe et en France.

Gosselin (1998) (18) a confirmé cette durée d'activité sur le terrain en montrant que des veaux en première saison de pâturage, infestés par *Ostertagia spp* et *Cooperia spp*, commençaient à excréter des œufs de parasites entre 42 à 56 jours après une injection de doramectine. Le rejet d'œufs de parasites, suite à une injection de doramectine, est donc bloqué pendant au moins 6 semaines. De plus, Vercruysse et al (1993) (60) ont montré que l'excrétion fécale d'œufs était réduite de 71 à 87% sur 9 semaines, suite à un traitement avec la doramectine. D'après ces données, on a alors suggéré que deux injections de doramectine, administrées à un intervalle de temps restant à déterminer, pourraient permettre le contrôle du parasitisme gastro-intestinal, sur l'ensemble d'une saison de pâturage, chez des jeunes bovins en première saison de pâturage, non immunisés.

Le Stang et al (1995) (29) ont évalué l'efficacité de deux programmes de traitement consistant en deux injections de doramectine, à 200µg/kg, la première intervenant à la mise à l'herbe et la seconde 56 jours (programme 0-8 semaines) ou 70 jours (programme 0-10 semaines) plus tard, contre les strongyloses gastro-intestinales des jeunes bovins en première saison de pâturage. Les jeunes bovins sont des veaux mâles de race Montbéliarde, âgés de 5 à 8 mois lors de la mise à l'herbe en avril et pesant entre 154 et 349 kg. Les résultats montrent que la plupart des jeunes bovins non traités ont développé des gastro-entérites parasitaires et que seul un animal traité avec la doramectine, selon le programme 0-10 semaines, a présenté des signes de gastro-entérite parasitaire sur la saison de pâturage. Les strongles retrouvés de façon significative sur les prairies étaient *Ostertagia ostertagi* et *Cooperia spp*. Les programmes de traitement utilisant la doramectine ont permis de réduire l'excrétion d'œufs et de maintenir ainsi la contamination des pâturages à un niveau faible. Les jeunes bovins traités avec la doramectine ont présenté de nettes améliorations de croissance : les avantages de gains de poids, par rapport aux animaux non traités se situent entre 63 et 94 kg. Par conséquent, les programmes de doramectine 0-8 semaines et 0-10 semaines, appliqués sur des jeunes bovins en première saison de pâturage, ont permis de maintenir, sur l'ensemble de la saison, l'infestation des animaux par les strongles gastro-intestinaux, à un faible niveau. Cependant, les résultats obtenus ne permettent pas de mettre en évidence, entre les deux types de programme (0-8 semaines et 0-10 semaines), de différences d'efficacité notables, dans la maîtrise des strongyloses gastro-intestinales. Dans la pratique, on peut recommander aux éleveurs de réaliser une première intervention sur des jeunes bovins de première saison de pâturage, lors de la mise à l'herbe au printemps, suivie d'une deuxième intervention 8 à 10 semaines plus tard.

Vercruysse et al. (1995) (59) ont conduit un essai pour savoir si deux traitements avec la doramectine, le premier à la mise à l'herbe et le deuxième 8 semaines après, sur des jeunes bovins de première saison de pâturage, permettait un contrôle efficace des gastro-entérites parasitaires. Aucun jeune bovin traité n'a présenté de signe clinique de gastro-entérite parasitaire sur toute la saison de pâturage et la production fécale d'œufs a été réduite. La réduction du nombre de strongles gastro-intestinaux (*Ostertagia ostertagi* et *Cooperia oncophora*) s'élève à 94%. Un intervalle de 8 semaines entre les deux traitements avec la doramectine a été retenu pour un contrôle des strongyloses gastro-intestinales, mais aussi, pour permettre à un certain nombre de larves de se développer de manière limitée (mais pas au point de causer des maladies parasitaires). En effet, la présence d'un petit nombre de larves qui atteignent ensuite la maturité, permet de stimuler l'immunité, alors que les animaux sont traités. L'intervalle de temps entre les deux injections de doramectine dépend de la pression parasitaire : si elle est forte, l'intervalle est de 8 semaines, si elle est plus faible, il est possible de reporter d'une à deux semaines la deuxième injection (intervalle de 10 semaines).

Taylor et al. (1996) (52) ont évalué l'efficacité de deux injections de doramectine, la première à la mise à l'herbe et la deuxième 8 semaines après, sur des jeunes bovins de 6 mois en première saison de pâturage. Ils ont aussi déterminé l'effet de ce programme de traitement sur l'immunité au regard d'une infestation expérimentale par des strongles pulmonaires (*Dictyocaulus viviparus*) à la fin de cette première saison de pâturage. Cette étude indique que le programme 0-8 semaines de doramectine protège les jeunes bovins des pires effets d'une infestation potentiellement sévère par des strongles pulmonaires durant leur première saison de pâturage. En effet, de légers signes de bronchite vermineuse sont apparus lors de la huitième semaine après la première injection. Un nombre inhabituellement élevé de larves transhivernantes était présent sur la pâture, et la prolongation de l'intervalle de 8 semaines entre les deux injections de doramectine aurait pu se solder par une sévère maladie. La même situation pourrait résulter de la présence de porteurs sains sur ces pâtures, plus tôt dans la saison. Cependant, une stimulation de l'immunité est obtenue en laissant se développer une infestation relativement légère suivie du deuxième traitement à 8 semaines. Le programme d'utilisation de la doramectine, à 0 et 8 semaines, n'interfère pas de façon substantielle avec le développement de l'immunité contre *Dictyocaulus viviparus*. Par conséquent, la doramectine administrée à la mise à l'herbe puis 8 semaines plus tard, permet le contrôle des bronchites vermineuses dues à *Dictyocaulus viviparus* et permet une stimulation efficace de l'immunité contre ces parasites, dans le cadre d'une infestation sévère (malgré la difficulté de prévision du statut immunitaire du jeune bovin face aux strongles pulmonaires).

#### 3. 4. 1. 1. 2. Mise à l'herbe l'été

La population de larves L3 transhivernantes, importante au printemps, décroît progressivement pour devenir faible en début d'été. Par conséquent, les jeunes bovins mis à l'herbe de juin à juillet, sur des repousses d'ensilage ou de foin, s'infestent peu. Les strongles ingérés n'ont pas de répercussion zootechnique, ni a fortiori clinique.

La contamination des prairies pâturées est très faible, voire pratiquement nulle, à la mise à l'herbe l'été. La durée du pâturage (3 ou 4 mois) ne permet pas un fort recyclage des strongles. Aucun traitement systémique n'est donc nécessaire.

Toutefois, l'exposition de ces jeunes bovins aux parasites n'est peut-être pas suffisante pour qu'une immunité s'installe, même sans traitement anthelminthique. En deuxième saison de pâturage, ces animaux sont susceptibles d'être sensibles aux infestations par les strongles, à cause d'une immunité insuffisante acquise en première saison de pâturage.

#### 3. 4. 1. 1. 3. Mélange de jeunes bovins nés en automne-début d'hiver et de jeunes bovins nés en fin d'hiver-début de printemps

Les jeunes bovins nés en automne-début d'hiver sont mis à l'herbe au printemps ; les jeunes bovins nés en fin d'hiver-début de printemps sont introduits sur la prairie en été, mélangés avec les autres. Cette pratique de pâturage entraîne un risque parasitaire important pour les deux catégories de bovins, mais surtout pour les plus jeunes. En effet, ces derniers, lors de la mise à l'herbe l'été, vont être en contact avec une importante population de larves L3 infestantes (pic d'été) et vont s'infester massivement.

L'objectif de l'utilisation d'un traitement avec la doramectine est de limiter l'infestation des jeunes bovins lors de leur introduction sur la prairie et de limiter la contamination de celle-ci.

Le contrôle de l'infestation peut être assuré par l'administration de doramectine à la mise à l'herbe de chaque groupe de jeunes bovins, suivie d'une deuxième administration 8 semaines plus tard.

#### 3. 4. 1. 1. 4. Mélange de bovins de première et de deuxième saison de pâturage

La conduite de deux générations de bovins sur une seule prairie toute l'année est une pratique à fort risque parasitaire, notamment par rapport à la dictyocaulose. En effet, les bovins de deuxième saison de pâturage peuvent être porteurs de dictyocauls dans la trachée et les bronches et excréter des larves L1 dans les bouses, lors de la mise à l'herbe. Les jeunes bovins de première saison de pâturage risquent donc de s'infester en ingérant les larves L1 de dictyocauls. Cette situation mime tout à fait l'essai expérimental de Taylor et al. (1996) (52) (chapitre 3. 4. 1. 1. 1. ). Il est alors recommandé de traiter les jeunes bovins de première saison de pâturage avec la doramectine lors de la mise à l'herbe, puis 8 semaines plus tard.

#### 3. 4. 1. 2. Veaux sous la mère

La source d'infestation des veaux sous la mère est double : la présence des larves L3 transhivernantes et les L3 qui se développent à partir des œufs excrétés par les mères.

La mise au point des traitements avec la doramectine dépend de la période de naissance des veaux.

##### 3. 4. 1. 2. 1. Veaux nés en automne-début d'hiver

Ces veaux sont élevés au lait de la mère et à l'herbe pâturée de printemps. Ils sont donc exposés à une forte population de larves L3 transhivernantes et aux larves rejetées par leurs mères. Ils recyclent activement ces larves et contaminent la pâture.

L'objectif d'un traitement avec la doramectine est d'empêcher le recyclage des larves L3 par les veaux au printemps, de la même manière que pour les jeunes bovins laitiers mis à l'herbe au printemps.

Deux administrations de doramectine, l'une à la mise à l'herbe au printemps et la deuxième 8 semaines plus tard, permettent une diminution de l'excrétion fécale d'œufs de strongles et une amélioration de la croissance.

L'objectif d'un traitement utilisant la doramectine peut aussi être d'empêcher le recyclage des larves L3 par les veaux au printemps et de limiter l'excrétion des œufs par les mères.

Ballweber et al. (2000) (4) ont mené des essais aux Etats Unis pour déterminer l'efficacité d'une seule application pour-on de doramectine, à 500µg/kg, à des vaches et leurs veaux, dans le contrôle des nématodes gastro-intestinaux. Ils ont aussi évalué l'incidence d'un tel traitement sur la productivité des veaux. Les veaux, âgés de 2 à 5 mois, ont reçu en même temps que leurs mères, une application de doramectine pour-on, en janvier. Les résultats montrent qu'un seul traitement à l'aide de la doramectine pour-on sur les veaux et leurs mères réduit la production d'œufs de strongles sur toute la saison de pâturage. De plus, on constate une augmentation de gain de poids de 17,4 kg des veaux traités par rapport aux veaux non traités. D'après cet essai aux Etats Unis, la doramectine pour-on, appliquée à la fois sur les veaux et leurs mères, a réduit l'excrétion fécale d'œufs de strongles pendant toute la saison de pâturage et a limité ainsi la contamination de la pâture. Ce traitement présente l'avantage, par rapport au programme 0-8 semaines, de ne manipuler les animaux qu'une seule fois ; mais il

est moins économique car il suppose de traiter les vaches qui ont un poids plus important que les veaux.

### 3. 4. 1. 2. 2. Veaux nés en fin d'hiver-début de printemps

Ces veaux sont élevés au lait de la mère et à l'herbe pâturée d'été et d'automne. En été et en automne, les larves L3 transhivernantes ont quasiment disparu, détruites par la chaleur et le sec. Les veaux nés en fin d'hiver-début de printemps recyclent peu les larves rescapées de l'hiver. Mais leur infestation progresse avec la quantité d'herbe ingérée : plus la saison de pâturage avance, plus les veaux consomment de l'herbe, augmentant ainsi le niveau parasitaire. Aussi, les manifestations zootechniques de l'infestation par les strongles débutent vers le sevrage (mi-septembre). On conçoit donc qu'un traitement avec la doramectine avant ou au moment du sevrage, améliore la croissance des veaux.

#### 3. 4. 1. 2. 2. 1. Mise à l'herbe au printemps

Lors de la mise à l'herbe au printemps, les veaux nés en fin d'hiver-début de printemps consomment essentiellement du lait et très peu d'herbe. Ils n'ingèrent de plus grandes quantités d'herbe qu'en milieu de saison de pâturage, c'est à dire en été. Or, c'est souvent à cette période (été) que les veaux sous la mère, nés en fin d'hiver et mis à l'herbe au printemps, sont traités avec une seule administration d'un produit antiparasitaire. Ce programme est choisi par les éleveurs pour réduire les coûts de traitement et par facilité de manipulation. Cependant, il n'offre pas toujours la protection optimale souhaitée par l'éleveur.

Des études ont été réalisées pour évaluer l'efficacité d'une administration de doramectine en milieu de saison, sur des veaux sous la mère, en comparaison avec un antiparasitaire non rémanent (fenbendazole ou lévamisole) (Essais internes Pfizer).

Ces essais ont montré que pendant la deuxième partie de saison de pâture (après le traitement), l'administration de doramectine a réduit fortement l'excrétion fécale d'œufs de strongles. Dans trois études sur quatre, les groupes traités avec la doramectine ont montré un gain de poids moyen significativement supérieur à celui des groupes traités avec un produit non rémanent. Un second traitement à la rentrée à l'étable est le plus souvent effectué, mais devrait être raisonné en fonction de la pression parasitaire. Ce programme de traitement s'adresse à des veaux nés en fin d'hiver-début de printemps, et mis à l'herbe au printemps. Le traitement a lieu au plus tôt 3 mois après la mise à l'herbe et est généralement réalisé entre fin juillet et fin septembre.

Ballweber et al. (2000) (4) ont mené des essais aux Etats Unis sur des veaux nés en fin d'hiver-début de printemps, parallèlement aux veaux nés en automne-début d'hiver. Ils ont évalué l'efficacité d'un traitement avec la doramectine pour-on, à 500µg/kg, sur des veaux et leurs mères. Les veaux, âgés de 1 à 3 mois, ont reçu en même temps que leurs mères, une application de doramectine pour-on, en mai. L'excrétion fécale d'œufs de strongles chez les veaux et les vaches a été réduite sur toute la saison de pâturage et les veaux ont eu un supplément de gain de poids de 9,8 kg par rapport aux veaux non traités. Ce traitement, par rapport à celui de rentrée à l'étable juste après le sevrage, présente l'avantage de limiter la contamination des pâtures, mais il est beaucoup plus onéreux.

### 3. 4. 1. 2. 2. 2. Mise à l'herbe l'été

Gosselin et al. (1995) (20) ont réalisé un essai sur des génisses charolaises sevrées pour analyser l'efficacité d'une seule injection de doramectine, à 200 µg/kg, contre les strongles, lors de la rentrée à l'étable. Les génisses, âgées de 6 à 12 mois, ont effectué leur première saison de pâturage en tant que veaux sous la mère, ont été traitées en milieu de saison avec du lévamisole et ont été sevrées juste avant la rentrée à l'étable. L'infestation par les strongles s'est faite de manière naturelle.

Les résultats de cet essai montrent que les conséquences d'une infestation subclinique par les strongles gastro-intestinaux sur la croissance des génisses ne sont pas négligeables. En effet, les génisses traitées avec la doramectine présentent, en fin de saison hivernale, un supplément de gain de poids de 23,5 kg par rapport aux génisses non traitées à la rentrée à l'étable. Compte tenu de l'efficacité de la doramectine, les animaux traités sont débarrassés de tous les stades de strongles (adultes, larves et larves inhibées) qu'ils hébergent. De plus, la doramectine administrée à la rentrée à l'étable, juste après le sevrage des génisses, permet de contrôler l'hypodermose bovine, de débarrasser les animaux des poux et de les protéger contre d'éventuelles réinfestations pendant la saison hivernale. Cela suppose néanmoins que les animaux traités le soient tous, et ne soient pas remis en contact avec des porteurs, au delà de la période de protection conférée par la doramectine.

Par conséquent, la doramectine utilisée en traitement de rentrée à l'étable sur des génisses broutardes à peine sevrées, suite à leur première saison de pâturage, permet de contrôler les strongyloses digestives et les infestations par les parasites externes, pour l'ensemble de la période de stabulation. Le traitement permet en plus d'améliorer la croissance des animaux.

### 3. 4. 2. Chez les bovins en deuxième saison de pâturage

Les bovins en deuxième saison de pâturage sont plus ou moins bien immunisés contre les strongles. Leur résistance acquise dépend du niveau d'exposition aux parasites pendant la première saison de pâturage. Au début de la deuxième année d'herbe, les bovins peuvent être encore sensibles aux infestations parasitaires. L'objectif d'un programme de traitement utilisant la doramectine est donc de :

- protéger les bovins contre la reprise d'activité des larves L4 inhibées et contre l'infestation par les larves L3 ayant passé l'hiver.
- réduire le recyclage des parasites en limitant le rejet d'œufs de strongles sur les pâtures qui, en l'absence de contrôle, peut contribuer à élever notablement l'infestation du pâturage, au cours de l'été et de l'automne.

Dorchies et al. (1996) (11) ont évalué l'intérêt d'une injection unique de doramectine administrée à la mise à l'herbe dans le contrôle des strongles gastro-intestinaux chez les bovins en deuxième saison de pâturage, dans des conditions naturelles. Des femelles charolaises, âgées de 13 à 16 mois et entrant dans leur deuxième saison de pâturage, ont reçu une injection de doramectine, à 200µg/kg, le jour de la mise à l'herbe.

Les résultats de ces essais montrent que les génisses traitées ont un supplément de gain de poids de 35 à 44 kg par rapport aux bovins non traités, en fin de saison. La différence de croissance entre les animaux traités et non traités s'est faite au printemps puis en automne. La différence établie au printemps peut s'expliquer par le fait que les animaux traités avec la doramectine à la mise à l'herbe, sont d'une part débarrassés d'une éventuelle population résiduelle de strongles, et d'autre part protégés pendant les premières semaines de l'infestation par les larves L3 transhivernantes. C'est pendant les premières semaines de

pâturage que cette population est la plus nombreuse, puis elle diminue progressivement au cours du printemps. Les paramètres mesurés ne permettent pas cependant, d'expliquer le mécanisme pathogénique par lequel la différence de croissance s'est accentuée en automne. En outre, les animaux traités n'ont pas présenté de signe clinique de strongylose gastro-intestinale.

Gosselin et al. (1998) (19) rapportent des résultats similaires, suite à une application de doramectine pour-on, à 500µg/kg, à des bovins de deuxième saison de pâturage, lors de la mise à l'herbe.

Ce programme de traitement utilisant la doramectine lors de la mise à l'herbe sur des bovins de deuxième saison de pâturage, s'applique toutefois à des animaux ayant déjà développé une certaine immunité contre les strongles, en première saison de pâturage.

### **3. 4. 3. Chez les bovins adultes**

Au delà de la deuxième année d'herbe, l'immunité parasitaire acquise et entretenue par les infestations successives, protège les bovins des risques pathogènes graves. C'est pourquoi, les bovins adultes ne nécessitent pas de traitement systématique.

Seule une intervention thérapeutique ponctuelle peut se révéler nécessaire si un mauvais état général est constaté sur un animal. Rappelons que la doramectine ne possède pas de temps d'attente pour le lait, donc son utilisation est interdite chez les vaches laitières.

### **3. 4. 4. Chez les bovins en estive**

Les prairies pâturées en plaine durant le printemps (prairies servant à la mise à l'herbe) sont contaminées par des œufs et par quelques larves infestantes de strongles jusqu'en juin. Le transfert des bovins sur des pâtures d'alpage peu contaminées par l'absence d'animaux depuis 8 mois environ, limite l'infestation durant l'été. Cette pratique a pour conséquence d'interrompre le recyclage des strongles gastro-intestinaux pendant l'été. Si, à partir de la descente de l'alpage en septembre jusqu'à la rentrée à l'étable en novembre, les bovins pâturent des repousses de fauche, d'ensilage ou les prairies pâturées au printemps, l'infestation des animaux reste faible et n'entraîne pas de conséquences zootechniques défavorables.

Dans ces conditions où le niveau d'infestation par les strongles est maintenu à un niveau tolérable, il n'est généralement pas nécessaire de traiter les bovins avec la doramectine.

Ces données ont permis de mettre au point des plans thérapeutiques et préventifs utilisant la doramectine, en fonction du statut de l'animal.

**Tableau n°X : Plans thérapeutiques et préventifs utilisant la doramectine, en fonction du statut de l'animal**

Statut de l'animal			Traitement conseillé
Bovins de première saison de pâture	jeunes bovins laitiers	mise à l'herbe au printemps	une administration à la mise à l'herbe et une autre 8 semaines après
		mise à l'herbe l'été	pas de traitement
		mélange de veaux nés en automne début-d'hiver et de veaux nés en fin d'hiver-début de printemps	une administration à la mise à l'herbe et une autre 8 semaines après, pour chaque groupe
		mélange de bovins de première et de 2 <sup>ème</sup> saison de pâturage	une administration à la mise à l'herbe et une autre 8 semaines après
	veaux allaitants	nés en automne-début d'hiver → mise à l'herbe au printemps	une administration à la mise à l'herbe et une autre 8 semaines après
		nés en fin d'hiver-début de printemps → mise à l'herbe au printemps	une administration en milieu de saison
		nés en fin d'hiver-début de printemps → mise à l'herbe en été	une administration au sevrage, à la rentrée à l'étable
Bovins de deuxième saison de pâture			une administration à la mise à l'herbe
Bovins adultes			éventuellement une administration à effet curatif, au cours de la saison de pâturage
Bovins en estive			pas de traitement

## CONCLUSION

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

D'après des études pharmacocinétiques comparatives, la doramectine, après avoir été administrée à des bovins, possède une concentration plasmatique plus élevée que l'ivermectine et une surface sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps, supérieure. Cela lui confère un niveau et une durée d'exposition aux parasites plus élevés, ce qui expliquerait sa rémanence.

Pour l'ensemble des strongles d'importance économique majeure chez les bovins (*Ostertagia spp*, *Cooperia spp*, *Trichostrongylus spp*, *Dictyocaulus viviparus*), la doramectine présente une efficacité thérapeutique supérieure à 95%. *Nematodirus helvetianus* est l'espèce de nématode dose-limitante. La durée d'activité de la doramectine varie entre 21 et 42 jours, selon les nématodes et la voie d'administration (voie injectable ou application pour-on). La durée d'action prophylactique est d'au moins 6 semaines contre les strongles.

Ces données et celles de l'épidémiologie des strongyloses ont permis de définir des plans d'utilisation raisonnés, en fonction du statut du bovin.

Pour les jeunes bovins en première saison de pâturage, on recommande en pratique de réaliser :

- 2 administrations de doramectine à 0 et 8 semaines sur les jeunes bovins laitiers mis à l'herbe au printemps ou les veaux sous la mère nés en automne-début d'hiver,
- 1 administration de doramectine en milieu de saison ou au sevrage, au moment de la rentrée à l'étable sur les veaux sous la mère nés en fin d'hiver-début de printemps,

Pour les bovins de deuxième saison de pâturage, on recommande de réaliser 1 administration de doramectine à la mise à l'herbe au printemps.

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

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

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

12. DORNY, P., DEMEULENAERE, D., SMETS, K., CLAEREBOU, E., VERCRUYSSSE, J. – Persistent efficacy of topical doramectin and eprinomectin against *Ostertagia ostertagi* and *Cooperia oncophora* infections in cattle. *Veterinary Record*, 2000, **147**, 5, 139-140
13. EDDI, C., MUNIZ, R., CARACOSTANTOGOLO, J., LORDA, J., PENA, M. – Eficacia de doramectina contra infecciones gastrointestinales naturalmente adquiridas. *Veterinaria Argentina*, 1997, **14**, 136, 389-393.
14. ENTROCASSO, C., PARRA, D., VOTTERO, D., FARIAS, M., URIBE, L.F., RYAN, W.G. – Comparison of the persistent activity of ivermectin, abamectin, doramectin and moxidectin in cattle. – *Veterinary Record*, 1996, **138**, 91-92.
15. FARKAS, R., GRÄFNER, G., HENDRICKX, H.O. – Persistent efficacy of doramectin pour-on against *Haematobia irritans* in cattle. – *Veterinary Record*, 2000, **146**, 378-380.
16. GAYRARD, V., ALVINERIE, M., TOUTAIN, P.L. – Comparison of pharmacokinetic profiles of doramectin and ivermectin pour-on formulations in cattle. - *Veterinary Parasitology*, 1999, **81**, 47-55.
17. GONZALES, J.C., MUNIZ, R.A., FARIAS, A., GONCALVES, L.C.B., REW, R.S. – Therapeutic and persistent efficacy of doramectin against *Boophilus microplus* in cattle. - *Veterinary Parasitology*, 1993, **49**, 107-119.
18. GOSSELIN, J. – Confirmation de la durée d'action d'une injection unique de doramectine vis à vis des strongles gastro-intestinaux des bovins. – *Revue de Médecine Vétérinaire (Toulouse)*, 1998, **149**, 2, 155-160.
19. GOSSELIN, J., DORCHIES, P., MAGE, C., VERCRUYSSSE, J. – Control of gastrointestinal trichostrongyles with a single application of doramectin pour-on at turn-out in second-season beef cattle. – *Revue de Médecine Vétérinaire (Toulouse)*, 1998, **149**, 4, 331-338.
20. GOSSELIN, J., COUQUET, C., JOLY, B., FRANQUEVILLE, P. – Efficacité de la doramectine en traitement de rentrée à l'étable contre les strongles gastro-intestinaux et les ectoparasites des bovins. – *Bulletin mensuel de la société vétérinaire pratique de France*, 1995, **79**, 8, 381.
21. GOUDIE, A.C. – The discovery of the novel endectocide doramectin. In : Doramectin, a novel long acting endectocide. – Proceedings of Pfizer symposium, XVIII World Buiatrics Congress, Bologna (Italy), 31 Aug.-2 Sept. 1994, 9-11.
22. GOUDIE, A.C., EVANS, N.A., GRATION, K.A.F., BISHOP, B.F., GIBSON, S.P., HOLDOM, K.S., KAYE, B., WICKS, S.R., LEWIS, D., WEATHERLEY, A.J., BRUCE, C.I., HERBERT, A., SEYMOUR, D.J. – Doramectin – a potent novel endectocide. - *Veterinary Parasitology*, 1993, **49**, 5-15.
23. GRAY, J.S., ELLIS, R.N.W., PURNELL, R.E. – The effect of doramectin on induced infestations of *Ixodes ricinus* on cattle. – *Irish Veterinary Journal*, 1996, **49**, 609-610.

24. HENDRICKX, M.O., ANDERSON, L., BOULARD, C., SMITH, D.J., WEATHERLEY, A.J. – Efficacy of doramectin against warble fly larvae (*Hypoderma bovis*). - *Veterinary Parasitology*, 1993, **49**, 75-84.
25. JACOBS, D.E., HUTCHINSON, M.J., BURR-NYBERG, E. – Compatibility of the programmed use of doramectin with lungworm vaccination in calves. – *Veterinary Record*, 1996, **139**, 191-192.
26. JONES, R.M., LOGAN, N.B., WEATHERLEY, A.J., LITTLE, A.S., SMOTHERS, C.D. – Activity of doramectin against nematode endoparasites of cattle. - *Veterinary Parasitology*, 1993, **49**, 27-37.
27. KENNEDY, M.J., PHILLIPS, F.E. – Efficacy of doramectin against eyeworms (*Thelazia spp*) in naturally and experimentally infected cattle. - *Veterinary Parasitology*, 1993, **49**, 61-66.
28. KERBOEUF, D., JACQUIET, P. – Epidémiologie des strongyloses bovines. In : Société Française de Buiatrie, Paris, 15-17 Nov. 2000. – 6-22.
29. LE STANG, J.P., GOSSELIN, J., HEROUT, C. – Efficacité de deux programmes de traitement utilisant la doramectine dans le contrôle des strongyloses gastro-intestinales des jeunes bovins au pâturage. Résultats de 4 essais conduits en France. – *Revue de Médecine Vétérinaire* (Toulouse), 1995, **146**, 2, 93-102.
30. LIFSCHITZ, A., VIRKEL, G., SALLOVITZ, J., SUTRA, J.F., GALTIER, P., ALVINERIE, M., LANUSSE, C. – Comparative distribution of ivermectin and doramectin to parasite location tissues in cattle. - *Veterinary Parasitology*, 2000, **87**, 327-338.
31. LOGAN, N.B., WEATHERLEY, A.J., PHILLIPS, F.E., WILKINS, C.P., SHANKS, D.J. – Spectrum of activity of doramectin against cattle mites and lice. - *Veterinary Parasitology*, 1993, **49**, 67-73.
32. LOSSON, B.J., MIGNON, B., BOSSAERT, K., LECLIPTEUX, T., LONNEUX, J.F. – Field efficacy of injectable doramectin against *Chorioptes bovis* in naturally infected cattle. – *Veterinary Record*, 1998, **142**, 18-19.
33. MAGE, C. – Le parasitisme en élevage bovin allaitant. – *Institut de l'élevage*, 1997, Octobre, 1-33.
34. MAGE, C. – Le parasitisme en troupeau bovin laitier. – *Institut de l'élevage*, 1994, Août, 1-32.
35. MARLEY, S.E., ILLYES, E.F., KELLER, D.S., MEINERT, T.R., LOGAN, N.B., HENDRICKX, M.O., CONDER, G.A. – Efficacy of topically administered doramectin against eyeworms, lungworms and gastrointestinal nematodes of cattle. – *American Journal of Veterinary Research*, 1999, **60**, 6, 665-668.

36. MEEUS, P.F.M., DE BONT, J., VERCRUYSSSE, J. – Comparison of persistent activity of ivermectin, abamectin, doramectin and moxidectin in cattle in Zambia. – *Veterinary Parasitology*, 1997, **70**, 219-224.
37. MOLENTO, M.B., TRUDEAU, C., PRICHARD, R.K., ZIMMERMAN, G.L., JOHNSON, E.G., MARLEY, S., CONDER, G.A. – Persistent efficacy of doramectin pour-on against artificially induced infections of nematodes in cattle. - *Veterinary Parasitology*, 1999, **82**, 297-303.
38. MOYA-BORJA, G.E., OLIVEIRA, C.M.B., MUNIZ, R.A., GONCALVES, L.C.B. – Prophylactic and persistent efficacy of doramectin against *Cochliomyia hominivorax* in cattle. - *Veterinary Parasitology*, 1993, **49**, 95-105.
39. MUNIZ, R.A., CERQUEIRA-LEITE, R., CORONADO, A., SORACI, O., UMEHARA, O., MORENO, J., ERRECALDE, J. – Efficacy of injectable doramectin in the therapy and control of *Dermatobia hominis* infestations in Latin America. - *Veterinary Parasitology*, 1995, **60**, 265-271.
40. MUNIZ, R.A., ANZIANI, O.S., ORDONEZ, J., ERRECALDE, J., MORENO, J., REW, R.S. – Efficacy of doramectin in the protection of neonatal calves and post-parturient cows against field stikes of *Cochliomyia hominivorax*. - *Veterinary Parasitology*, 1995, **58**, 155-161.
41. MUNIZ, R.A., CORONADO, A., ANZIANI, O.S., SANAVRIA, A., MORENO, J., ERRECALDE, J., GONCALVES, L.C.B. – Efficacy of injectable doramectin in the protection of castrated cattle against field infestations of *Cochliomyia hominivorax*. - *Veterinary Parasitology*, 1995, **58**, 327-333.
42. NOWAKOWSKI, M.A., LYNCH, M.J., SMITH, D.G., LOGAN, N.B., MOUZIN, D.E., LUKASZEWICZ, J., RYAN, N.I., HUNTER, R.P., JONES, R.M. – Pharmacokinetics and bioequivalence of parenterally administered doramectin in cattle. – *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 1995, **18**, 290-298.
43. ROONEY, K.A., ILLYES, E.F., SUNDERLAND, S.J., SARASOLA, P., HENDRICKX, M.O., KELLER, D.S., MEINERT, T.R., LOGAN, N.B., WEATHERLEY, A.J., CONDER, G.A. – Efficacy of a pour-on formulation of doramectin against lice, mites and grubs of cattle. – *American Journal of Veterinary Research*, 1999, **60**, 4, 402-404.
44. SHOOP, W.L., MROZIK, H., FISHER, M.H. – Structure and activity of avermectins and milbemycins in animal health. – *Veterinary Parasitology*, 1995, **59**, 139-156.
45. SKOGERBOE, T.L., CRACKNELL, V.C., WALSTROM, D.J., RITZHAUPT, L., KARLE, V.K. – The effect of simulated rainfall on the efficacy of doramectin pour-on against nematode parasites of cattle. - *Veterinary Parasitology*, 1999, **86**, 229-234.
45. STROMBERG, B.E., AVERBECK, G.A., ANDERSON, J.F., WOODWARD, B.W., CUNNINGHAM, J., BRAKE, A., SKOGERBOE, T. – Comparison of the persistent efficacy of the injectable and pour-on formulations of doramectin against artificially induced infection with *Dictyocaulus viviparus* in cattle. - *Veterinary Parasitology*, 1999, **87**, 45-50.

47. STROMBERG, B.E., WOODWARD, B.W., COURTNEY, C.H., KUNKLE, W.E., JOHNSON, E.G., ZIMMERMAN, G.L., ZIMMERMAN, L.AL., MARLEY, S.E., KELLER, D.S., CONDER, G.A. – Persistent efficacy of doramectin injectable against artificially induced infections with *Cooperia punctata* and *Dictyocaulus viviparus* in cattle. - *Veterinary Parasitology*, 1999, **83**, 49-54.
48. TAYLOR, S. M., LE STANG, J. P., KENNY, J. – Persistent efficacy of doramectin and moxidectin against *Cooperia oncophora* infections in cattle. – *Veterinary Parasitology*, 2001, **96**, 323-328.
49. TAYLOR, S. M. – La dictyocaulose. – In : Société Française de Buiatrie, Paris, 15-17 Nov. 2000.- 94-98.
50. TAYLOR, S.M., KENNY, J., EDGAR, H.W., MALLON, T.R., CANAVAN, A. – Induction of protective immunity to *Dictyocaulus viviparus* in calves while under treatment with endectocides. - *Veterinary Parasitology*, 2000, **88**, 219-228.
51. TAYLOR, S.M., KENNY, J., EDGAR, H.W., WHITE, M. – Protection against *Dictyocaulus viviparus* in second year cattle after first year treatment with doramectin or an ivermectin bolus. – *Veterinary Record*, 1997, **141**, 593-597.
52. TAYLOR, S.M., EDGAR, H.W., KENNY, J., WHITE, M. - Comparison of doramectin with an intraruminal bolus of ivermectin for protection against *Dictyocaulus viviparus* infection/reinfection in cattle. In : Doramectin, innovation in cattle parasite control. – Proceedings of Pfizer symposium, XIX World Buiatrics Congress, Edinburgh (Scotland), 10 July 1996, 13-19.
53. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. – Committee for Veterinary medicinal products : doramectin, summary report 1 and 2, London (England), February 1997.
54. TOUTAIN, P.L., UPSON, D. W., TERHUNE, T.N., MCKENZIE, M.E. – Comparative pharmacokinetics of doramectin and ivermectin in cattle. - *Veterinary Parasitology*, 1997, **72**, 3-8.
55. TRAEDER, W. – Das pharmakologische Verhalten von Doramectin, einem neuen makrellytischen laktonderival aus der Gruppe der Avermectine. – *Tierärzth. Umschau*, 1994, **49**, 465-469.
56. VERCRUYSSSE, J., DORNY, P., CLAEREBOUT, E., DEMEULENAERE, D., SMETS, K., AGNEESSENS, J. – Evaluation of the persistent efficacy of doramectin and ivermectine injectable against *Ostertagia ostertagi* and *Cooperia oncophora* in cattle. - *Veterinary Parasitology*, 2000, **89**, 63-69.
57. VERCRUYSSSE, J., CLAEREBOUT, E., DORNY, P., DEMEULENAERE, D., AGNEESSENS, J., SMETS, K. - Persistence of the efficacy of doramectin against *Ostertagia ostertagi* and *Cooperia oncophora* in cattle. – *Veterinary Record*, 1998, **143**, 443-446.

58. VERCRUYSSSE, J. - Development of immunity to gastrointestinal nematodes and *Dictyocaulus viviparus* in cattle. In : Doramectin, innovation in cattle parasite control. – Proceedings of Pfizer symposium, XIX World Buiatrics Congress, Edinburgh (Scotland), 10 July 1996, 9-11.
59. VERCRUYSSSE, J., HILDERSON, H., CLAEREBOUT, E., ROELANTS, B. – Control of gastrointestinal nematodes in first season grazing calves by two strategic treatments with doramectine. - *Veterinary Parasitology*, 1995, **58**, 27-34.
60. VERCRUYSSSE, J., DORNY, P., HONG, C., HARRIS, T.J., HAMMET, N.C., SMITH, D.G., WEATHERLEY, A.J. – Efficacy of doramectin in the prevention of gastrointestinal nematode infections in grazing cattle. - *Veterinary Parasitology*, 1993, **49**, 51-59.
61. VERMUNT, J.J., WEST, D.M., POMROY, W.E. – Inefficacy of moxidectin and doramectin against ivermectin-resistant *Cooperia spp* of cattle in New Zealand. – *New Zealand Veterinary Journal*, 1996, **44**, 188-193.
62. WEATHERLEY, S.R. , HONG, C., HARRIS, T.J. , SMITH, D.J. , HAMMET, N.C. – Persistent efficacy of doramectin against experimental nematode infections in calves. - *Veterinary Parasitology*, 1993, **49**, 45-50.
63. WEST, D.M., VERMUNT, J.J., POMROY, W.E., BENTALL, H.P. – Inefficacy of ivermectin against *Cooperia spp*. Infection in cattle. - *New Zealand Veterinary Journal*, 1994, **42**, 192-193.
64. WICKS, S.R., KAYE, B., WEATHERLEY, A.J., LEWIS, D., DAVISON, E., GIBSON, S.P., SMITH, D.G. – Effect of formulation on the pharmacokinetics and efficacy of doramectin. - *Veterinary Parasitology*, 1993, **49**, 17-26.
65. WILLIAMS, J.C., LOYACANO, A.F., DE ROSA, A., GURIE, J., CLYMER, B.C., GUERINO, F. – A comparison of persistent anthelmintic efficacy of topical formulations of doramectin, ivermectin, eprinomectin and moxidectin against naturally acquired nematode infections of beef calves. - *Veterinary Parasitology*, 1999, **85**, 277-288.
66. YAZWINSKI, T.A., TUCKER, C., FEATHERSTON, H. – Efficacy of doramectin against naturally acquired gastrointestinal nematode infections in cattle. – *Veterinary Record*, 1994, **135**, 91-92.

Toulouse, 2001

NOM : CARLES

PRENOM : CELINE

TITRE : La doramectine et son utilisation contre les strongles chez les bovins

RESUME :

La doramectine, avermectine obtenue par synthèse biomutationnelle à partir de *Streptomyces avermitilis*, est un endectocide, c'est à dire qu'elle est active à la fois contre les endoparasites (nématodes, larves d'insectes) et les ectoparasites (acariens responsables des gales, poux, certaines mouches).

Cette étude propose dans un premier temps, de décrire la structure, les propriétés et la cinétique de la doramectine. Le profil pharmacocinétique révèle que la molécule, après administration, persiste pendant une période prolongée à des concentrations plasmatiques efficaces. Cette propriété serait due à l'effet d'un substituant cyclohexyl lipophile sur sa structure chimique et à sa formulation huileuse.

Le profil pharmacocinétique est à la base de l'efficacité et de la rémanence de la doramectine, objets de la deuxième partie de cette étude. Chez les bovins, la doramectine est efficace à plus de 95% contre *Ostertagia ostertagi*, *Cooperia oncophora* et *Dictyocaulus viviparus*, avec une rémanence qui varie entre 21 et 42 jours.

Enfin, à partir de la connaissance de l'épidémiologie des strongyloses et des durées de rémanence de la doramectine, des plans anthelminthiques adaptés à chaque catégorie de bovins, ont été établis, à titre indicatif. Ils visent à limiter les infestations parasitaires et la contamination des prairies, tout en respectant le développement naturel d'une immunité contre les strongles digestifs et respiratoires.

MOTS-CLES : DORAMECTINE, STRONGLLES, BOVINS

---

ENGLISH TITLE : Doramectin and its use against strongyles in cattle

ABSTRACT :

Doramectin, an avermectin compound obtained by mutational biosynthesis from *Streptomyces avermitilis*, is an endectocide agent, that is to say being at the same time active against endoparasites (nematodes, insect larvae) and ectoparasites (mites, lice, flies).

At first, this study describes the structure, properties and kinesis of doramectin. The pharmacokinetic profile indicates that the molecule, following treatment, is available for a prolonged period at effective plasmatic concentration. It would be due to the effect of a lipophilic cyclohexyl group on its chemical structure and to its oil based formulation.

Pharmacokinetic profile is based on the efficacy and persistency of doramectin, subjects of the second part of the study. In cattle, the efficacy of doramectin against *Ostertagia ostertagi*, *Cooperia oncophora* and *Dictyocaulus viviparus* is greater than 95%, with a persistent efficacy from 21 to 42 days.

Finally, based on the understanding of the epidemiology of gastrointestinal parasitic disease and the persistent efficacy of doramectin, anthelmintic programs adapted to each group of grazing cattle, have been established, as a skedule. Their aim is to control exposure to worms and pasture contamination, whilst respecting the development of a natural immunity against gastrointestinal worms and lungworms.

KEY WORDS : DORAMECTIN, STRONGYLES, CATTLE