

P8408

## UTILISATION, CHEZ LE PORC, DE L'IVERMECTINE, ANTIPARASITAIRE ENDECTOCIDE.

### Essais Préliminaires

J. FOREST (1), A. RICHARD (2), A. APPERT (3)

(1) Ets LANGLOIS - Cedex 2015 - 35040 RENNES ST-JACQUES

(2) U F A C - 95450 VIGNY

(3) M S D AGVET - 20, rue de la ville l'Évêque - 75008 PARIS

avec la participation de M. DAGOREAU (2)

Aujourd'hui en élevage porcin de type intensif, on est tenté de considérer que le parasitisme **interne** (ascaris + strongles gastro-intestinaux) n'est plus une dominante pathologique chez le porc charcutier... lorsqu'une prévention systématique est mise en œuvre. (GLOAGUEN Y., 1979)

Chez la truie les progrès de l'hygiène et des installations permettent d'arriver à une conclusion comparable. (RAYNAUD *et al.*, 1982).

Il en va tout autrement du parasitisme externe - gales et phtiriose (poux) - dont l'impact économique réel n'est pas toujours bien perçu. On a encore trop souvent tendance à ne considérer que la maladie sous son aspect clinique en négligeant son coût direct (traitement, main d'œuvre) ou indirect (augmentation de l'indice de consommation, de la truie, mauvais état d'entretien, retards de croissance des porcelets, etc.). (EUZEBY *et al.*, 1981)

« De plus, la gale porcine constitue toujours l'un des meilleurs révélateurs des mauvaises conditions d'hygiène d'une exploitation » (GOURREAU, 1982).

En effet, la prévention ou le traitement du parasitisme externe chez le porc restent difficiles en raison, tant par les contraintes qu'ils entraînent (brossage énergique, douches) que par la variabilité de l'efficacité des matières actives utilisées. Certaines, comme le lindane, sont en outre, assorties de contraintes légales d'emploi bien connues. (FAUBLEE, 1979 - PEYRAUD J.C., 1983).

Face à cette situation, la récente mise au point par la recherche pharmaceutique d'un nouveau type d'antiparasitaires appelés les endectocides parce que actifs à la fois sur les principaux endo et ectoparasites bien tolérés et utilisables par injection, ouvre des possibilités nouvelles dans la lutte contre la parasitisme du porc.

## L'IVERMECTINE

### PRÉSENTATION

#### COMPOSITION

L'ivermectine est un mélange complexe appartenant à une nouvelle famille d'antiparasitaires à très large spectre tout à fait originaux : les avermectines. Obtenues par modification chimique de produits de fermentation de *Streptomyces avermitilis*, elles se caractérisent par une structure chimique de lactones macrocycliques (ROBIN B., 1983).

L'ivermectine contient au moins 80 % de 22,23 dihydroavermectine B1a et au plus 20 % de dihydroavermectine B1b.

La formulation commerciale utilisée dans nos essais est un soluté injectable à 1 % d'ivermectine.

#### MODE D'ACTION

L'ivermectine paralyse les nématodes, les arachnidés et les insectes. Son action sur les nématodes se fait par inhibition de la transmission du stimulus provenant des neurones intermédiaires du cordon ventral vers les neurones excitomoteurs. Il se produit une stimulation de la libération du neuro-méiateur à effet inhibiteur - l'acide gamma-amino-butyrrique (GABA) - à partir des terminaisons nerveuses, en même temps qu'une potentialisation de la fixation de cet acide gamma-amino-butyrrique sur les récepteurs post-synaptiques. Les nématodes traités par l'ivermectine ne reçoivent plus l'influx moteur d'origine centrale (BARTH D., 1980 - BROKKEN E.S. 1980). Chez les arthropodes, l'ivermectine agit en inhibant la transmission de l'influx au niveau de la jonction neuromusculaire selon le même mécanisme d'amplification de l'action de l'acide gamma-amino-butyrrique. Les parasites sensibles sont paralysés de ce fait et meurent.

L'ivermectine n'est pas active sur les douves et les ténias, dans lesquels l'acide gamma-amino-butyrrique ne se trouve pas en tant que neuro-méiateur. Aux doses thérapeutiques, l'ivermectine est sans effet décelable sur les mammifères puisque leurs systèmes à acide gamma-amino-butyrrique se limitent au système nerveux central dans lequel l'ivermectine en fait ne pénètre pas. C'est la raison de sa grande marge de sécurité chez les animaux traités.

L'ivermectine est sans relation structurelle avec aucun des antiparasitaires actuellement mis sur le marché. En raison de ce fait et de son mode d'action original, qui n'appartient à aucun autre agent antiparasitaire, il est fortement improbable que des manifestations de résistance croisée puissent se produire.

#### ESSAIS D'EFFICACITÉ

Seront résumées d'abord les expérimentations effectuées dans divers pays (BARTH D. et Coll., 1980, SCHILLORN VAN DEEN, 1983, ZUKOVIC M. et coll. 1982)

#### MATÉRIEL ET MÉTHODES

Une première série d'essais a été effectuée pour déterminer une fourchette de posologie et ensuite rechercher la dose efficace optimale qui a été confirmée par d'autres expérimentations, y compris sur le terrain dans les conditions de la pratique.

#### a - Détermination d'une « fourchette » de posologie

En général, dans ces essais les animaux provenaient de la même origine et étaient placés dans des cages individuelles sans aucun contact avec les autres porcs. Les infestations étaient naturelles ou artificielles. Pour les infestations naturelles, il a été nécessaire d'évaluer la gravité de l'infestation parasitaire qui était généralement faite par la détermination du nombre d'œufs de parasites par gramme de fèces (OPG) pour les parasites internes ou par observation directe pour les parasites externes en incluant le nombre de parasites sur tout le corp et les grattages effectués sur la peau. L'exposition artificielle des animaux traités aux parasites a permis de mieux déterminer le pourcentage d'efficacité selon les stades évolutifs du parasite.

#### b - Recherche d'une dose optimale

Les essais de détermination de la dose ont concrétisé les résultats obtenus dans les études de détermination de la fourchette et ont aidé à préciser la dose optimale d'ivermectine qui contrôle les espèces sensibles d'endo et d'ectoparasites. Ces essais comprenaient au moins 4 répétitions dans chaque groupe de traitement d'animaux identifiés individuellement ayant approximativement le même âge, le même poids et la même origine.

On a traité les animaux à la dose recommandée et on les a observés du 5<sup>e</sup> au 56<sup>e</sup> jour ou jusqu'à la fin de l'essai selon l'espèce de parasite et le stade de développement. On les a autopsié et/ou on a prélevé des échantillons pour déterminer le nombre de parasites internes et externes.

#### c - Confirmation de la dose

On a vérifié la dose optimale d'ivermectine sur les parasites internes et externes par des essais de confirmation de la dose. On a identifié individuellement des porcs d'âge et poids voisins, on les a pesés et divisés généralement en 5 répétitions au moins. Chaque essai sur les parasites internes comprend l'autopsie des animaux et un comptage des strongles gastro-intestinaux pour déterminer la population de parasites. On a déterminé la population de parasites externes en examinant la surface externe du corps et/ou par examen microscopique pour comptage des parasites.

#### d - Essais cliniques (terrain)

A la suite des essais de confirmation de la dose, on a réalisé des essais cliniques (sur le terrain) pour déterminer l'efficacité et la tolérance de l'ivermectine lorsqu'on l'administre par voie sous-cutanée à des porcs à la dose thérapeutique recommandée (0,3 mg/kg) dans les conditions de la pratique. On a identifié les animaux individuellement et on les a placés dans leur environnement naturel. On n'a fait aucune modification dans les méthodes d'élevage pendant les essais, bien que l'on ait séparé les animaux traités des témoins pour empêcher des infestations croisées ou des erreurs dues à la coprophagie.

Avant le traitement et pendant la période d'observation qui était généralement de 7 à 21 jours après le traitement, on a noté le nombre d'OPG, les parasites externes (poux et gales) pour évaluer l'activité du produit. Le comportement clinique des animaux à la suite du traitement fut noté dans un cahier d'observations.

## RÉSULTATS

### a - PARASITES INTERNES

Les résultats correspondent à la moyenne des résultats obtenus dans les diverses expérimentations ( $P < 0,01$ ) de recherche de dose, de confirmation de la dose et du terrain.

Parasites Internes	Nombre d'expérimentations	Nature de l'infestation	Moyenne d'efficacité
Ascaris suum adultes larves L <sub>4</sub>	14	artificielle, naturelle	100 % 99,4 %
Oesophagostomum (O.dentatum, O.quadrspinulatum) adultes larves L <sub>4</sub>	5 3	artificielle (3) naturelle (7)	96,4 % 94,7 %
Hyostrongylus rubidus adultes larves	5 3	artificielle (3) naturelle (2)	98,2 % 98,9 %
Strongyloides ransomi* adultes	2 2	artificielle naturelle	98,7 %
Metastrongylus apri* adultes	8	artificielle ou naturelle	100 %

\* Les premiers résultats laissent espérer une activité intéressante également sur les larves L<sub>4</sub>.

## b - PARASITES EXTERNES

### *Sarcoptes scabiei var suis*

Pour déterminer la dose efficace, trois études ont été réalisées avec une infestation naturelle. Une autre a été menée avec une contamination induite par application (collage pendant 24 heures) de raclages de peau provenant de porcs galeux sur les oreilles de sujets non infestés.

Huit essais sur le terrain ont confirmé l'activité de la dose de 0,3 mg/kg de PV administré soit en sous-cutanée soit même en intramusculaire.

Dans toutes ces expérimentations, l'ivermectine s'est révélée hautement efficace ; très peu ou pas de parasites étant retrouvés dans les 2 ou 3 semaines suivant le traitement.

- A titre d'exemple citons une expérimentation assez significative :

Un effectif de truies gestantes et de cochettes atteintes de gale fut divisé en 2 lots et traité soit avec de l'ivermectine à 0,3 mg/kg de PV, soit seulement avec l'excipient, entre le 7<sup>e</sup> et le 37<sup>e</sup> jour avant la mise-bas. Chez les porcelets issus des truies traitées à l'ivermectine, il ne restait plus de sarcoptes, alors que ceux provenant des mères ayant reçu seulement le placebo présentèrent des démangeaisons dues aux sarcoptes dont ils étaient porteurs.

Après sevrage, ces porcelets galeux furent divisés en deux groupes : l'un traité à l'ivermectine, l'autre par l'excipient. Les premiers guérirent et n'avaient plus de sarcoptes au bout de 15 jours tandis que les seconds restèrent galeux et porteurs de parasites.

### • *Haematopinus suis*

Dans un ensemble de neuf expérimentations conduites avec une infestation soit artificielle soit naturelle, l'ivermectine s'est montrée très efficace, le nombre de poux vivants diminuant rapidement dans les jours suivant le traitement.

Des œufs d'*Haematopinus suis* recueillis postérieurement au traitement et mis en incubation ont évolué normalement. Une réinfestation est donc possible à partir des œufs restant collés aux soies.

### c - PERSISTANCE D'ACTION

Toutefois, certaines études permettent de penser que l'ivermectine a une persistance d'action de 14 à 21 jours après l'injection, les parasites de recontamination ne s'étant pas développés durant cette période (Barth et al., 1980).

## C - TESTS D'INNOCUITÉ

Les résultats des études d'efficacité - soit près d'une cinquantaine d'expérimentations - portant sur des animaux traités par voie sous-cutanée à des doses s'échelonnant de 0,02 à 0,5 mg d'ivermectine par kg de poids vif - ont montré que cette molécule utilisée dans ces conditions est dénuée de toxicité chez le porc.

### TOXICITÉ AIGUE

Une étude portant sur 24 sujets - 12 mâles, 12 femelles - a été effectuée à des doses de 1, 10, 50 et 100 fois la dose recommandée de 0,3 mg/kg PV en sous-cutanée en comparaison avec des témoins non traités et des animaux recevant l'excipient seulement.

Les porcs ayant reçu jusqu'à 15 mg/kg (soit 50 fois la dose recommandée) en sous-cutanée n'ont montré aucun signe clinique ou anatomopathologique de toxicité.

Par contre, ceux ayant reçu 100 fois cette dose recommandée ont montré des signes d'abattement suivis d'ataxie, de mydriase, de tremblements intermittents, de difficultés respiratoires avec décubitus latéral ainsi qu'une réaction locale au lieu d'injection.

### TOLÉRANCE CHEZ LES REPRODUCTEURS

#### a - Recherche de propriétés materno-toxiques

Une étude a été menée sur 21 truies gestantes à double dose en sous-cutanée (soit 0,6 mg/kg/PV) administrée à 4 semaines d'intervalle pendant les dix dernières semaines de la gestation. D'autres truies ont reçu dans les mêmes conditions l'excipient ou rien (témoins).

L'analyse statistique des résultats n'a montré aucune différence significative ( $P < 0,05$ ) entre les femelles traitées ou non pour ce qui concernait le gain de poids, le nombre des porcelets nés, la fréquence des anomalies ou mortalités.

#### b - Recherche de propriétés tératogènes

Une expérimentation a été menée pour rechercher un éventuel pouvoir tératogène pendant les 30 premiers jours de la gestation sur 42 truies. Selon les lots, les animaux ont reçu :

- rien (témoins)
- double dose (0,6 mg/kg en SC au J + 1 et 18 de la gestation)
- double dose (0,6 mg/kg en SC au J + 6 et 24 de la gestation)
- double dose (0,6 mg/kg en SC au J + 12 et 30 de la gestation)
- l'excipient aux mêmes dates (jours 1, 6, 12, 18, 24 ou 30)

Il n'est apparu aucune différence significative ( $P < 0,05$ ) entre les portées issues des différents groupes.

Selon cette expérimentation, l'utilisation de l'ivermectine, même à deux fois la dose recommandée, est sans danger chez des truies gestantes au moment de l'implantation ou de l'organogénèse.

#### c - Cas des verrats reproducteurs

Une expérimentation a été menée sur dix verrats âgés de 10 mois et recevant soit une double dose d'ivermectine (0,6 mg/kg/PV en S.C.) soit l'excipient.

Le sperme a été recueilli aux jours J - 7 ; J0, J + 3, J + 7 puis toutes les semaines jusqu'à J + 63.

Aucune différence n'a été observée en ce qui concerne le volume, la mobilité, le pourcentage d'anomalies, la concentration en spermatozoïdes et le pH.

## CONFIRMATION SUR TERRAIN EN FRANCE

### 1 - ESSAIS D'EFFICACITÉ

#### OBSERVATIONS CLINIQUES

Janvier 1983, Élevage de Monsieur T., naisseur, 150 truies.

La majorité des reproducteurs présente les signes et les lésions caractéristiques de la gale.

- prurit intense
- épaissement et hyperkératinisation du derme au niveau du cou, des épaules, de la face interne des oreilles

Malgré un apport énergétique correct, l'état général déficient du troupeau est à l'origine d'un certain nombre de troubles décrits à propos du « syndrome de la truie maigre » ;

- perturbation de la reproduction avec avortements, retours en chaleurs tardifs,
- insuffisance de la lactation avec diarrhée néonatale et mortalité élevée des porcelets,
- cachexie et abcès multiples avec paralysies et saisies à l'abattoir.

De même, les porcelets sevrés manifestent des symptômes (démangeaisons, épaissement de la peau avec complications de pyodermites) entraînant une diminution notable de la croissance.

#### TRAITEMENT MIS EN ŒUVRE

##### a - Troupeau adulte et cochettes :

Injection sous-cutanée derrière l'oreille de 1,5 ml/50 kg de solution commerciale/poids vif soit 0,300 mg d'ivermectine par kg à l'ensemble de l'effectif quel que soit son stade physiologique, sans aucun traitement cutané complémentaire.

Rappel 1 mois plus tard sur les animaux les plus atteints, soit 10 % du troupeau.

##### b - Porcelets sous la mère :

Bain complet dans une solution acaricide de tricyclo-héxyl-étain au passage de la maternité au local de post-sevrage pour tous les porcelets sevrés dans les 6 semaines suivantes.

##### c - Porcelets en post-sevrage :

Pulvérisation de la solution acaricide 2 fois à 10 jours d'intervalle.

#### RÉSULTATS

Après une période de 4 semaines, les signes de démangeaisons ont disparu, les lésions ont fortement régressé. L'état général des animaux s'est déjà amélioré.

**Effets secondaires :** aucun avortement n'a été constaté sur les reproducteurs traités en période de gestation ; seule une truie a manifesté une réaction inflammatoire avec abcédation au point de l'injection effectuée vraisemblablement en intramusculaire par inadvertance ;

L'élevage a été suivi sur une période de 9 mois, ses résultats techniques se sont progressivement redressés comme le montre le tableau suivant :

Période	Nombre de portées	Moyenne porcelets sevrés/portée
1 <sup>er</sup> trimestre	99	5,9
2 <sup>e</sup> trimestre	91	7,7
3 <sup>e</sup> trimestre	97	8,47

## 2 - INNOCUITÉ

Le but poursuivi était de savoir si nous pouvions recommander l'utilisation de ce produit dans les élevages de porcs. Pour ce faire, nous avons d'abord réalisé un test de toxicité sur des porcelets, puis une série d'expériences sur truies en lactation et en gestation pour chercher une éventuelle altération de la productivité.

### TEST DE TOXICITÉ SUR PORCELETS

La dose recommandée par le laboratoire producteur de la molécule est de 1,5 fois la dose bovine soit 0,3 mg d'ivermectine par kg de poids vif, en injection intramusculaire (1,5 ml par 50 kg de poids vif de la présentation commerciale).

Pour tester une éventuelle toxicité du produit, nous avons injecté des doses doubles ou triples à des porcelets, en post-sevrage.

Nous avons observé l'apparition éventuelle de réactions locales ou générales et contrôlé la croissance 3 semaines après l'injection par rapport à un lot témoin.

#### a - Protocole expérimental

. 24 porcelets répartis en 2 lots de 12.

Post-sevrage en surpression - caillebotis intégral.

Pour des raisons pratiques, les 12 porcelets testés ont reçu la même dose de 0,6 cm<sup>3</sup> bien que leurs poids s'échelonnent de 6 à 9,9 kg. En fonction du poids, la dose était donc double ou triple.

#### b - Résultats :

- Réaction locale ou générale :

Nous n'avons observé aucune réaction locale ou générale, ni dans l'heure qui a suivi l'injection, ni par la suite. Le comportement des animaux n'a pas été affecté.

- Croissance :

Au bout de 3 semaines, le poids moyen des porcelets est passé de 6,97 kg à 16,3 kg soit un GMQ de 446 grammes. Ces résultats ne diffèrent pas significativement (à P < 0,01) de ceux du lot témoin.

12 porcelets ayant reçu 0,6 cm<sup>3</sup> par porcelet :

	Lot IVERMECTINE	Lot témoin
Poids moyen J 0 (kg)	6,97	7,38
Poids moyen J 21 (kg)	16,3	17,1
GMQ (g)	446	463

Ce test préliminaire indispensable étant réalisé, nous avons pu passer à l'expérimentation sur les truies.

#### TEST DE PRODUCTIVITÉ SUR TRUIES

Les contrôles coproscopiques et les grattages cutanés sont régulièrement négatifs à la Station de Vigny. Nous n'avons pas cherché à mettre en évidence une action thérapeutique mais savoir si nous pouvions utiliser la molécule sans modifier les paramètres de la reproduction : porcelets nés, sevrés, poids des porcelets à la naissance et à 21 jours, intervalle sevrage-saillie (ISS), intervalle sevrage-saillie fécondante (ISSF).

Compte-tenu du nombre élevé d'expériences réalisées à la Station de Vigny, nous n'avons pas comparé les performances des truies traitées aux performances de lots témoins. Les comparaisons sont faites avec le résultat moyen du 1<sup>er</sup> semestre 83 portant sur 132 mises-bas.

##### a - TRUIES EN LACTATION

*. Protocole :*

- 15 truies RENA en maternité, recevant 5 à 6 kg d'aliment truie unique
- les injections ont été réalisées du 8<sup>e</sup> au 14<sup>e</sup> jour à raison de 6 cm<sup>3</sup> par truie (60 mg d'ivermectine)

*. Résultats :*

- Réaction locale ou générale

Nous n'avons relevé ni effet local, ni effet général, dans l'heure qui a suivi l'injection, ni dans les jours suivants.

*- Paramètres mesurés :*

	Lot IVERMECTINE	Lot témoin
Porcelets nés	12,4	12,4
Porcelets nés vivants	10,4	10,7
Poids moyen naissance kg	1 490	1 502
Poids moyen à 21 jours kg	5 150	5 190
Porcelets sevrés	9	8,90
ISS (jours)	5,93	6,60
ISSF (jours)	5,93	8,85

Le nombre de porcelets sevrés, le poids à 21 jours ne diffèrent pas par rapport aux témoins. La viabilité des porcelets et la lactation ne sont donc pas affectées. L'ISS et l'ISSF sont excellents.

Au vu de ces résultats, nous concluons que l'IVERMECTINE peut-être utilisé en milieu de lactation sans modifier les performances des truies.

##### b - TRUIES EN GESTATION

*. Protocole :*

- 18 truies RENA en gestation - semi-liberté - rationnées à 2,8 kg d'aliment truie unique.
- les truies ont été réparties en 4 lots qui ont reçu une injection IVERMECTINE à 35, 45, 60 et 80 jours de gestation, pour tester une éventuelle action abortive ou toxique pour les porcelets. Les performances des 4 lots ont été relevées jusqu'à la saillie fécondante.

*. Résultats :*

- Action locale ou générale :



Nous n'avons relevé ni effet local, ni effet général dans l'heure qui a suivi l'injection, ni dans les jours suivants. Il n'y a eu aucun avortement.

- Paramètres mesurés :

	Lot IVERMECTINE	Lot témoin
Porcelets nés	12,77	12,4
Porcelets nés vivants	11,11	10,7
Poids moyen naissance kg	1 495	1 502
Poids moyen à 21 jours kg	5 023	5 190
Porcelets sevrés	8,61	8,90
ISS	5,67	6,60
ISSF	5,67	8,85

Le nombre de porcelets nés totaux, nés vivants et sevrés, le poids moyen à la naissance et au sevrage, l'ISS et l'ISSF ne diffèrent pas par rapport au témoin.

Au vu de ces résultats, nous concluons que l'IVERMECTINE peut être utilisé aux différents stades de gestation testés sans modifier les performances des truies.

## DISCUSSION ET CONCLUSION

L'ensemble des essais préliminaires dont on dispose montre que l'ivermectine possède effectivement un très large spectre d'activité sur les principaux parasites à la fois internes et externes du porc.

Les résultats du terrain confirment les données fournies sur ce point par les expérimentations menées en station. Toutefois, certaines indications restent à confirmer. Il sera intéressant en particulier d'étudier l'activité de ce nouvel agent antiparasitaire sur les larves de *Strongyloides ransomi*, qui reste encore dans certaines conditions d'élevage, un problème non encore complètement résolu.

Par ailleurs, l'innocuité de l'ivermectine chez la truie - même gestante - telle qu'elle apparaît dans les diverses expérimentations permet d'en envisager son utilisation systématique dans les élevages atteints de gale sarcoptique, notamment l'injection sous-cutanée en entrée en maternité pourrait se substituer aux diverses interventions pratiquées.

En effet, présente habituellement sous sa forme sub-clinique dans de nombreux élevages de porcs, cette parasitose externe a des conséquences économiques très importantes lorsque l'intensité des symptômes dépasse un certain seuil.

L'existence d'une éventuelle rémanence d'action mériterait également une étude plus approfondie. Enfin, il serait intéressant d'étudier les éventuelles possibilités d'éradication qu'offrirait l'introduction de l'ivermectine dans les programmes de lutte systématique contre les principales maladies parasitaires du porc.

## BIBLIOGRAPHIE

- BARTH D., BROKKEN E.S., 1980. Vet. Rec. **106**, 388
- BARTH D., SUTHERLAND I.H., RONCALLI R.A., LEANING W.H.D., 1980. Proc. Pig. Vet. Soc. - 6th Congress - Copenhagen - Denmark
- EUZEBY J., BUSSIERAS J., HUNG N.T., 1981. Bull. Acad. Vet. de France, **54**, 273-278
- FAUBLEE V., 1979. Dossiers de l'Élevage **3**, 59-73
- GLOAGUEN Y., 1979. L'Éleveur de Porcs - **103**, 23-25
- GOURREAU J.M., 1982. Le Point Vétérinaire - **14**, 69, 55-64

- PEYRAUD J.C., 1983. L'Élevage Porcin, **132**, 23-24
- RAYNAUD J.P., BINDSEIL E., JOLIVET G., MOREL P., 1982. In P. MORNET, J. TOURNUT, B. TOMA. Le Porc et ses maladies, 361, 366, Maloine, Paris (667 p)
- ROBIN B., 1983. Revue Med. vét. **134**, 495-498
- SCHILLHORN VAN VEEN T.W., GIBSON C.D., 1983. Am. J. Vet. Res., **44**, 1332-1733
- ZUKOVIC M., DZAQLA, N., RAPIC D., 1982. Veterinarski archiv., **52**, 31-35