

## PLAN

|   |           |
|---|-----------|
| Introduction .....  | 9         |
| <b>1<sup>ère</sup> partie : Les strongles gastro-intestinaux des ruminants.....</b> | <b>10</b> |
| 1. Généralités.   | 11        |
| 1.1. Leur place chez les Helminthes.  | 11        |
| 1.2. Leur identification.   | 11        |
| 1.3. Le cycle biologique.   | 11        |
| 1.3.1. La phase libre.  | 12        |
| 1.3.2. La phase interne.  | 13        |
| 1.4. La clinique.   | 13        |
| 2. Les strongles gastro-intestinaux des ruminants.                                  | 13        |
| <b>2<sup>ème</sup> partie : Les anthelminthiques.....</b>                           | <b>16</b> |
| 1. Les ante-endectocides.   | 17        |
| 1.1. Groupe 1 : Les benzimidazoles et pro-benzimidazoles.                           | 17        |
| 1.1.1. Les molécules.   | 17        |
| 1.1.2. Mode d'action.   | 20        |
| 1.1.3. Spectre d'action.  | 20        |
| 1.2. Groupe 2 : Les imidazothiazoles et les tétrahydropyrimidines.                  | 21        |
| 1.2.1. Les molécules.   | 21        |
| 1.2.2. Mode d'action.   | 22        |
| 1.2.3. Spectre d'action.  | 22        |

|        |   |           |
|--------|---|-----------|
| 1.3.   | Groupe 3 : Les salicylanilides et les halogénophénols.                  | 23        |
| 1.3.1. | Les molécules.  | 23        |
| 1.3.2. | Mode d'action des sels de pipérazine.                                   | 24        |
| 1.3.3. | Mode d'action des halogénophénols.                                      | 24        |
| 1.3.4. | Spectre d'action.   | 24        |
|        | <b>Bilan sur les ante-endectocides.</b>                                 | <b>25</b> |
| 2.     | Les avermectines et les milbémycines.                                   | 25        |
| 2.3.   | Les molécules.  | 25        |
| 2.4.   | Mode d'action.  | 27        |
| 2.5.   | Spectre d'action.   | 28        |
| 2.6.   | La rémanence.   | 29        |
| 2.7.   | Les formes galéniques employées.  | 30        |
| 2.8.   | Emploi des endectocides chez les petits ruminants.                      | 31        |
| 2.9.   | Emploi des endectocides chez les bovins.                                | 31        |
|        | <b>Bilan sur les endectocides.</b>                                      | <b>32</b> |
|        | <b>3<sup>ème</sup> partie : La résistance aux anthelminthiques.....</b> | <b>33</b> |
| 1.     | Définitions.  | 34        |
| 1.1.   | Chimiorésistance.   | 34        |
| 1.2.   | Facteur de résistance.  | 34        |
| 1.3.   | Pression de sélection.  | 35        |
| 2.     | Les types de résistance.  | 35        |

|  |    |
|--|----|
| 3. Les mécanismes de la résistance   | 36 |
| 3-1. Généralités   | 36 |
| 3-1.1. Modalités de mise en place de la résistance au sein d'une population. | 36 |
| 3-1.2. Les moyens d'échappement des parasites aux anthelminthiques.          | 36 |
| 3-2. Les différents mécanismes de résistance                                 | 37 |
| 3-2.1. Des mécanismes non spécifiques  | 37 |
| 3-2.1.a. La première phase   | 37 |
| 3-2.1.b. La seconde phase  | 38 |
| 3-2.1.c. La troisième phase : de l'intérêt des phospho-glycoprotéines        | 38 |
| 3-2.1.c.α. Définition et rôle  | 38 |
| 3-2.1.c.β. Structure   | 38 |
| 3-2.1.c.γ. Intérêt   | 38 |
| 3-2.1.c.δ. PgP et résistance   | 38 |
| 3-2.1.c.ε. Résultats   | 39 |
| 3-2.2. Des mécanismes spécifiques  | 39 |
| 3.2.2.1. Résistance aux BZ   | 40 |
| 3-2.2.2. Résistance aux imidazothiazoles, aux avermectines et milbémycines   | 41 |
| 3-2.2.2.a. Résistance aux imidazothiazoles                                   | 41 |
| 3-2.2.2.b. Résistance aux avermectines et milbémycines                       | 41 |
| 4. Les origines et circonstances d'apparition.                               | 42 |
| 4.1. Généralités : le fondement biologique de la résistance.                 | 42 |
| 4.2. Les facteurs d'apparition et de diffusion des résistances.              | 42 |

|  |    |
|--|----|
| 4.2.1. Facteurs biologiques et écologiques.                      | 42 |
| 4.2.1.α. La prolificité.   | 42 |
| 4.2.1.β. La spécificité d'hôte.                                  | 42 |
| 4-2.2. Facteurs opérationnels.                                   | 43 |
| 4.2.2.a. Le mode d'élevage.                                      | 43 |
| ➤ Le mélange des classes d'âges                                  | 43 |
| ➤ Les pratiques de pâturage                                      | 43 |
| ➤ La résistance peut s'acheter                                   | 43 |
| 4.2.2.b. L'utilisation des anthelminthiques.                     | 44 |
| 4.2.2.b.α. La fréquence d'utilisation.                           | 44 |
| 4.2.2.b.β. La rémanence.   | 44 |
| 4.2.2.b.γ. L'hétérogénéité de l'efficacité des anthelminthiques. | 46 |
| 4.2.2.b.δ. Le choix de la dose.                                  | 46 |
| - Le sous-dosage.  | 46 |
| □ Lié à la pratique.   |    |
| □ Lié à des particularités physiologiques : cas des caprins.     |    |
| □ Caprins et ovins : quelles différences ?                       |    |
| - Le sur-dosage.   | 49 |
| 4.2.2.b.ε Le choix de la voie d'administration.                  | 49 |
| 4.2.2.b.ζ. L'alternance des produits parasitaires.               | 50 |
| 4.3. Les pseudo-résistances.                                     | 50 |
| 5. Dépistage de la résistance.                                   | 51 |
| 5.1. Les tests <i>in-vivo</i> .                                  | 51 |
| 5.1.1. FECRT : Faecal Egg Count Reduction Test.                  | 51 |
| 5.1.2. Les bilans parasitaires.                                  | 52 |
| 5.2. Les tests <i>in-vitro</i> .                                 | 53 |

|  |           |
|--|-----------|
| 5.2.1. Les tests biologiques.                              | 53        |
| 5-2.1.1. Le choix du test                                  | 53        |
| 5-2.1.2. Description des tests                             | 54        |
| 5-2.1.2.a. Test d'inhibition d'éclosion des œufs           | 54        |
| 5-2.1.2.b. Test de paralysie des larves infestantes        | 54        |
| 5-2.1.2.c. Test d'inhibition du développement larvaire     | 54        |
| 5.2.2. Les tests biochimiques et génétiques                | 55        |
| 5-2.2.1. Test de liaison à la tubuline                     | 55        |
| 5-2.2.2. Test d'activité enzymatique                       | 55        |
| 5-2.2.3. Autres tests                                      | 55        |
| 6. Réversion de la résistance.                             | 57        |
| <b>4<sup>ème</sup> partie : La situation actuelle.....</b> | <b>58</b> |
| 1. Les familles anthelminthiques concernées.               | 59        |
| 2. La situation en France.                                 | 59        |
| 2.1. La France métropolitaine.                             | 59        |
| 2.1.1. En élevage ovin.                                    | 59        |
| 2.1.2. En élevage caprin.                                  | 60        |
| 2.1.3. Quels parasites ?                                   | 60        |
| 2.2. Non métropolitaine.                                   | 61        |
| 3. En Europe.  | 61        |

|  |    |
|--|----|
| 4. Le continent américain.                   | 62 |
| 4.1. Les Etats-Unis.                         | 62 |
| 4.2. L'Amérique du Sud.                      | 63 |
| 5. L'Afrique.                                | 64 |
| 6.L'Australie et la Nouvelle-Zélande.        | 64 |
| 6.1. L'Australie.                            | 64 |
| 6.2. La Nouvelle Zélande.                    | 65 |
| 7. Le Sud-Est asiatique et le Pacifique Sud. | 65 |

## **5ème partie : Contrôler ou contourner la résistance aux anthelminthiques.....71**

|  |    |
|--|----|
| 1. Mieux utiliser les traitements anthelminthiques.                                      | 72 |
| 1.1. Etude de la physiologie digestive des animaux et de la pharmacologie des molécules. | 72 |
| 1.2. Une utilisation plus judicieuse des traitements.                                    | 72 |
| 1.3. Un programme de gestion du parasitisme allégé pour les petits ruminants.            | 72 |
| 1.4. FAMACHA.  | 73 |
| 1.5. Précautions à prendre lors d'achats.  | 73 |
| 1.6. Gérer judicieusement l'alternance des anthelminthiques.                             | 73 |
| 1.7. Recommandations pour l'espèce caprine.  | 73 |
| 1.8. Des traitements ciblés.   | 74 |
| 1.9. Intégrer la physiologie de l'hôte.  | 75 |

|  |    |
|--|----|
| 2. Augmenter la résistance de l'hôte.                                | 76 |
| 2.1. La vaccination.   | 76 |
| 2.2. La résistance génétique.  | 78 |
| 2.3. L'alimentation.   | 79 |
| 2.4. La chimioprophylaxie en première saison de pâture.              | 80 |
| 3. Réduction de la contamination du milieu extérieur.                | 81 |
| 3.1. Champignons nématocides.  | 81 |
| 3.2. La gestion de pâture.   | 83 |
| 3.2.1. On distingue différentes gestions.                            | 83 |
| 3.2.2. Exploitation de la différence des comportements alimentaires. | 84 |
| 3.2.3. Modifier la conduite d'élevage.                               | 85 |
| 3.2.4. L'assainissement chimique des prairies.                       | 85 |
| 3.3. Particules métalliques de cuivre oxydé.                         | 85 |
| Conclusion .....   | 86 |
| Bibliographie.....   | 87 |

## TABLE DES ILLUSTRATIONS

### FIGURES

|   |    |
|---|----|
| Figure 1 : Cycle évolutif des strongles digestifs   | 12 |
| Figure 2 : Structures chimiques des benzimidazoles et pro-benzimidazoles  | 17 |
| Figure 3 : Mode d'action des benzimidazoles et probenzimidazoles  | 20 |
| Figure 4 : structure chimique des anthelminthiques nicotiques   | 21 |
| Figure 5 : Mode d'action des imidazothiazoles et tétrahydropyrimidines  | 22 |
| Figure 6 : Structures chimiques de quelques salicylanilidés   | 23 |
| Figure 7 : Structures chimiques de la pipérazine et de GABA   | 24 |
| Figure 8 : Structure chimique des endectocides  | 26 |
| Figure 9 : Mode d'action des avermectines et milbémycines   | 28 |
| Figure 10 : Représentation schématique de la rémanence  | 29 |
| Figure 11 : Illustration de l'effet de queue des anthelminthiques   | 45 |
| Figure 12 : Comparaison de deux voies d'administration de la moxidectine chez les caprins et les ovins                                | 50 |
| Figure 13 : Les différentes étapes de la méthode permettant de déterminer si le parasite est sensible ou résistant aux benzimidazoles | 56 |
| Figure 14 : Répartition mondiale des résistances aux anthelminthiques : Pays où le phénomène a été décrit                             | 67 |
| Figure 15 : régions et structures de productions ovines et caprines   | 69 |
| Figure 16 : carte de répartition géographique des résistances en France   | 70 |
| Figure 17 : Comparaison de l'effet des traitements ciblé et systématique sur l'excrétion parasitaire                                  | 75 |
| Figure 18 : Mécanismes immunologiques de l'effet protecteur associé aux antigène cachés   | 77 |
| Figure 19 : Un champignon piègeur de nématodes  | 82 |

### TABLEAUX

|  |    |
|--|----|
| Tableau I : Principaux strongles parasites des ruminants   | 14 |
| Tableau II : Rémanence d'activité des endectocides   | 30 |
| Tableau III : Mécanismes non spécifiques de détoxication et agents de détoxication chez le parasite  | 37 |
| Tableau IV : Prévalence de la résistance d' <i>Haemonchus contortus</i> vis-à-vis de divers anthelminthiques en Afrique du Sud et en Amérique du Sud | 63 |
| Tableau V : Résistance aux anthelminthiques : situation actuelle dans le monde pour quelques parasites   | 66 |
| Tableau VI : Espèces parasitaires et anthelminthiques concernés  | 68 |
| Tableau VII : Principaux anthelminthiques stronglycides chez les petits ruminants et posologies spécifiques chez les caprins                         | 74 |



## Introduction.

L'élevage est confronté à de multiples pathologies (obstétricales, médicales, nutritionnelles...). Parmi elles, celles d'origine parasitaire occupent une place importante car elles ont des conséquences sur tout le troupeau et sont omniprésentes sur tout le cheptel des ruminants. Parmi les responsables de ces pathologies, les parasites du tube digestif et en particulier les strongles gastro-intestinaux arrivent en tête

Depuis de nombreuses années, des molécules ont été découvertes ou mises au point pour le traitement de ces infestations, permettant ainsi de réduire les pertes économiques liées aux retards de croissance, aux modifications qualitatives des carcasses, aux chutes de production induites par ce parasitisme.

Mais depuis quelques années (le début des années 60 pour les premiers cas décrits dans la littérature), on constate l'apparition de résistances aux molécules antiparasitaires utilisées. Ces résistances sont devenues un facteur limitant de la production du fait de la non-efficacité des traitements et de ses conséquences, et du coût de ces traitements.

Le nombre de familles chimiques d'antiparasitaires utilisables étant limité, du fait du fort coût de développement de nouveaux produits et de l'apparition des résistances, il semble indispensable de limiter et contrôler l'apparition et le développement de populations parasitaires chimiorésistantes.

Afin de comprendre la situation actuelle vis-à-vis de ces résistances, nous proposons une présentation rapide des strongles gastro-intestinaux des ruminants et la description des différents anthelminthiques dont disposent les professionnels de l'élevage.

Dans une troisième partie nous résumerons les diverses connaissances sur la résistance aux anthelminthiques afin de mieux en appréhender les causes et les mécanismes.

Ensuite, l'observation de la situation actuelle aux niveaux national et mondial nous permettra de prendre conscience de la nécessité pressante de trouver des moyens de contrôle ou de contournement à la résistance, moyens que nous présenterons dans la cinquième partie.

**1<sup>ère</sup> partie :**  
**LES STRONGLES GASTRO-INTESTINAUX DES**  
**RUMINANTS**

## 1. Généralités

### 1.1. Leur place chez les Helminthes

Les strongles gastro-intestinaux, parasites de la caillette ou de l'intestin des ruminants, sont des nématodes qui appartiennent à l'ordre des *Strongylida*.

### 1.2. Leur identification.

#### ◆ Identification de l'ordre des Strongylida (56) :

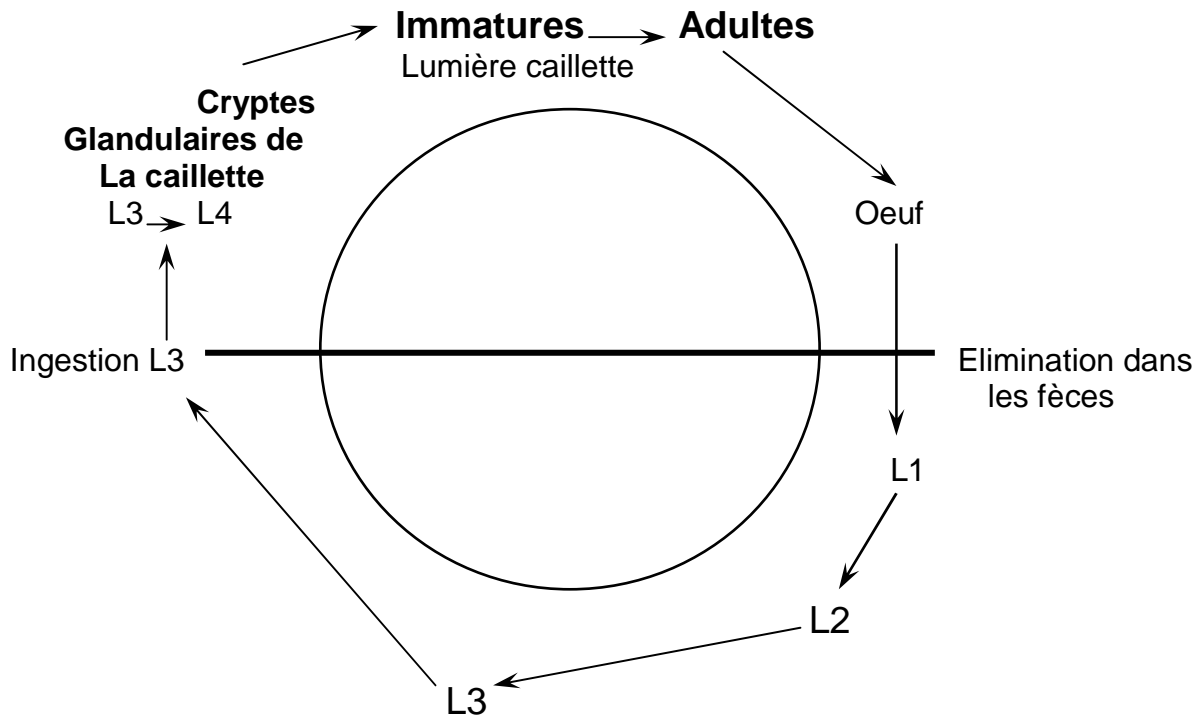
- De l'adulte : Elle est morphologique. Ce sont des vers de taille relativement faible (de l'ordre de quelques mm), les mâles possèdent une bourse caudale développée comprenant deux spicules et des côtes musculuses. Chez de nombreuses espèces, l'extrémité antérieure dispose d'une capsule buccale qui ne possède pas de lèvres. Parfois, on observe une dilatation de la cuticule en région antérieure qui représente la vésicule céphalique.
- Des œufs : Ils sont ovoïdes, à coque mince et contiennent une morula. Leurs dimensions oscillent entre 80 et 100  $\mu\text{m}$  pour la longueur et 40 à 50  $\mu\text{m}$  pour la largeur. Leur identification spécifique est très difficile. On parle d' « œufs de strongles » en général. L'identification des genres est possible grâce à la coproculture, d'après des critères morphologiques de la larve infestante.

#### ◆ Identification de l'espèce

Elle s'appuie sur la forme de la capsule buccale, de la bourse caudale, des spicules, du développement de la vésicule céphalique, sur la présence ou l'absence de crochets, de lames tranchantes ( Ankylostomatidés ) , et enfin de leur taille.

### 1.3. Le cycle biologique

Il est monoxène, c'est à dire que la phase parasitaire ( ou interne ) ne fait intervenir qu'un seul hôte.



Longévité des adultes : 4 à 6 mois.

Période prépatente : 3 à 4 semaines ( à 4-5 mois si hypobiose ).

Figure 1 : Cycle évolutif des strongles digestifs ( exemple d'*Ostertagia ostertagi* ) (6).

### 1.3.1. La phase libre.

Elle est représentée par l'éclosion des œufs en L1 puis de deux mues successives en L2 et en L3, le stade larvaire infestant. Les œufs et les L3 sont des stades de résistance, tandis que les L1 et les L2 sont des stades fragiles.

Le cas général du processus évolutif des œufs en L3 est le suivant : Les œufs pondus par les femelles sont éliminés avec les fèces. Après éclosion, la larve L1 dite « rhabditoïde » peut se déplacer et se nourrir. Survient ensuite une phase de léthargie qui précède la première mue au 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> jour. La larve L2 qui en résulte se nourrit et a une croissance rapide. La seconde mue se produit 4 à 5 jours après l'éclosion.

La L3 reste à l'intérieur de la cuticule de L2 et ne se nourrit pas, vivant sur ses réserves, mais elle est mobile, ce qui favorise son ingestion par les ruminants présents sur le pâturage. Elle possède un œsophage strongyloïde.

Les conditions d'évolution à l'extérieur (56) sont dépendantes de l'humidité, de l'oxygénation et de la température.

L'humidité ne doit pas être excessive car elle limiterait l'oxygénation qui est indispensable. Ceci explique le fait que le développement des œufs dans les litières des stabulations ou dans les lisiers soit impossible.

La température règle la vitesse d'évolution. Par exemple pour *Teladorsagia circumcincta*, la température minimale de développement est de 6 °C, elle est

optimale entre 22 et 26 °C et une température excessive est responsable de mortalité larvaire. Ces valeurs de températures varient avec les différentes espèces de strongles.

Ceci explique l'évolution saisonnière des strongyloses gastro-intestinales et la contamination au pâturage.

### 1.3.2. La phase interne.

La contamination des animaux se fait au pâturage, par ingestion de larves infestantes L3 (sauf pour le genre *Bunostomum*, pour qui la contamination se fait par voie cutanée).

La larve L3 subit deux mues à l'intérieur de la muqueuse digestive de l'hôte avant d'atteindre le stade adulte, ce qui représente quelques semaines, sauf si des phénomènes d'hypobiose interviennent. En l'absence d'hypobiose, la période prépatente est de 21 jours.

L'hypobiose, ou inhibition du développement larvaire, est un élément capital dans l'épidémiologie de certaines strongyloses (7): elle peut expliquer la survie des espèces pendant les saisons défavorables pour les stades libres et certaines manifestations pathologiques, comme dans l'Ostertagiose de type II.

Les adultes s'accouplent dans la lumière du tube digestif et les œufs sont libérés dans le milieu extérieur.

### 1.4. La clinique.

Les effets cliniques lors d'une infestation par des strongles gastro-intestinaux sont dus soit au régime alimentaire du ou des parasites ( *Haemonchus contortus* est hématophage par exemple), soit liés à des lésions histologiques graves engendrées par les parasites( l'ostertagiose de type II par exemple), soit à une réaction immunitaire de l'hôte vis-à-vis du parasite.

## 2. Les strongles gastro-intestinaux des ruminants.

Ils sont présentés dans le tableau I.

Tableau I : Principaux strongles parasites des ruminants. (5) (6) (7)

| Espèce   | Localisation   | Hôte(s) préférentiel(s)            | Fréquence et importance   | Rôle pathogène   |
|--|--|------------------------------------|---|--|
| <b>Ordre des Strongylida</b>   |  |                                    |   |  |
| <b>Super famille des Trichostrongyloidea</b>   |  |                                    |   |  |
| <i>Ostertagia ostertagi</i>  | Caillette :<br>Les adultes en superficie de la muqueuse, les larves dans les cryptes glandulaires. | Bovins                             | +++<br>(dans la totalité des élevages)                                      | Larves histophages<br>C'est le plus fréquent et le plus pathogène des strongles rencontrés chez les bovins.<br>Son pouvoir pathogène est lié aux larves, en particulier lors de la levée d'hypobiose (altérations histologiques et biochimiques) |
| <i>Cooperia oncophora</i> ,<br><i>C. pectinata</i><br><i>C. punctata</i><br><i>C. curticei</i> | Intestin grêle   | Bovins<br>PR ( <i>C.curticei</i> ) | ++  | Chymivore<br>Cf.<br><i>Trichostrongylus spp.</i>   |
| <i>Nematodirus helvetianus</i><br><i>N. battus</i><br><i>N.spathiger</i>                       | Intestin grêle   | Bovins<br>PR ( <i>N.battus</i> )   | +   | Rare en France mais fort pouvoir pathogène des larves dans la muqueuse chez les agneaux.   |
| <i>Teladorsagia circumcincta</i>   | Caillette  | Petits Ruminants                   | Dans la totalité des élevages   | Cf. <i>Ostertagia ostertagi</i>  |
| <i>Haemonchus contortus</i>  | Caillette (culs de sac glandulaires de la muqueuse)  | PR                                 | ++  | Hématophage<br>Anémie sévère.<br>Il peut entrer en hypobiose   |
| <i>Chabertia ovina</i>   | Gros intestin  | Surtout PR et les bovins           | +/- fréquent mais rarement associée au développement d'un tableau clinique. | Histophage   |

|  |                                      |              |  |  |
|--|--------------------------------------|--------------|--|--|
| <i>Trichostrongylus colubriformis</i>  | Intestin grêle                       | Bovins et PR | ++   | Chymivore  |
| <i>Trichostrongylus axei</i>           | Caillette                            | Bovins et PR | ++   | Hématophage<br>Inflammation de la caillette, ulcérations   |
| <b>Ordre des Strongylida</b>           |                                      |              |  |  |
| <b>Super famille des Strongyloidea</b> |                                      |              |  |  |
| <i>Bunostomum phlebotomum</i>          | Intestin grêle                       | Bovins       | +/-  | Hématophage<br>Infestation par voie cutanée.   |
| <i>Bunostomum trigonocephalum</i>      | Intestin grêle                       | PR           | +/-  | Très voisin de <i>B. phlebotomum</i>   |
| <i>Oesophagostomum venulosum</i>       | Gros intestin                        | PR           | +/-  | Faible   |
| <i>Oesophagostomum radiatum</i>        | Partie terminale de l'iléon et colon | Bovins       | ++<br>( peu fréquent mais très pathogène ) | Histophage et chymivore<br>Pouvoir pathogène lié à la présence des larves. Des phénomènes d'hypersensibilité entrent en jeu en cas de réinfestation sur des animaux de seconde saison de pâture. |

## **2 ème partie : LES ANTHELMINTHIQUES**



Depuis 1938, date d'apparition sur le marché du premier anthelminthique moderne ( la phénothiazine ), les produits de cette catégorie de médicaments se sont considérablement développés.

Tout d'abord, ce fut le cas avec les « anté-endectocides », puis, depuis environ 20 ans, avec les endectocides dont le « fer de lance » fut l'IVOMEC®.

## 1- Les anté-endectocides. (14)(30)

Ils sont utilisés dans le traitement et la prévention des infestations.

On peut les diviser en trois groupes, d'après leur structure chimique et leur mode d'action.

On distingue :

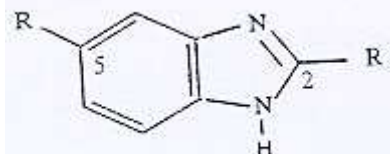
### 1-1. Groupe 1 : Les Benzimidazoles et Pro-Benzimidazoles.

#### 1-1. 1. Les molécules.

En 1963, le Thiabendazole est le premier composé à être introduit sur le marché, et il représente une véritable révolution.

Rapidement, 11 autres composés chimiques, dérivés du noyau benzénique, ont suivi dont :

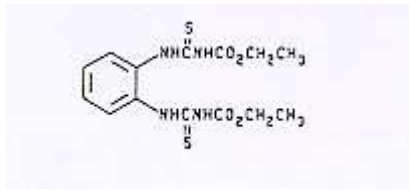
- Le parabendazole ( 1968 )
- L'oxibendazole ( 1973 )
- Le cambendazole ( 1972 )
- Le mébendazole ( 1972 )
- Le fenbendazole ( 1974 )
- L'oxfendazole ( 1975 )
- L'albendazole ( 1976 )
- Le triclabendazole
- Le thiophanate ( 1973 )
- Le fébantel ( 1977 )
- Le nétobimin



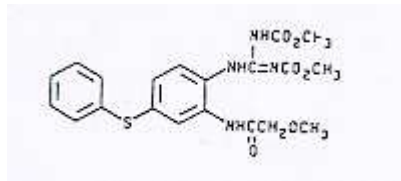
NOYAU BENZENIQUE

### PRODROGUE (Pro-Benzimidazoles)

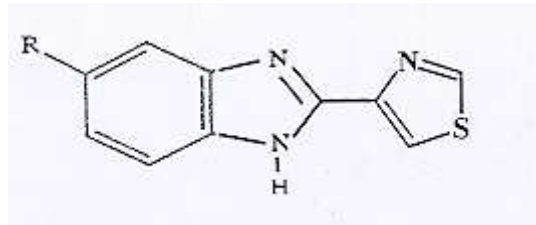
Thiophanate :



Febantel :



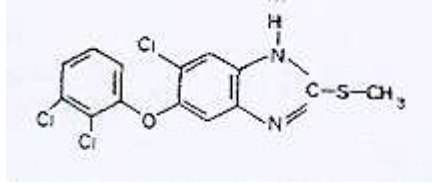
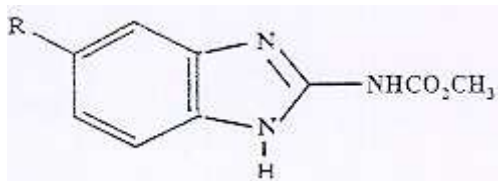
### BENZIMIDAZOLES



Thiabendazole : R=H-

Cambendazole : R=(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHOCONH

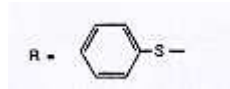
## TRICLABENDAZOLE

BENZIMIDAZOLES  
CARBAMATES

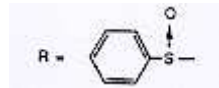
Oxibendazole : R= CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-

Albendazole : R=CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S-

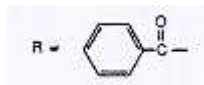
Fenbendazole :



Oxfendazole :



Mebendazole :



Flubendazole :

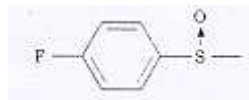


Figure 2 : Structures chimiques des benzimidazoles et pro-benzimidazoles (67)

Le thiophanate, le fébantel et le nétobimin sont considérés comme des probenzimidazoles car leur activité dépend de leur métabolisation



préalable par l'organisme de l'animal, après leur administration par voie orale.

### 1-1.2. Mode d'action.

Il est le même pour tous les membres du groupe.

Ils agissent en affectant la polymérisation de la tubuline ( protéine structurale, qui, polymérisée, constitue les microtubules ), ce sont des compétiteurs de la colchicine, ce qui conduit à un dysfonctionnement cellulaire : inhibition de la sécrétion des protéines, de la production de microtubules, de la capture du glucose et épuisement du glycogène. Le métabolisme énergétique des vers et le processus d'embryogénèse (14) sont alors interrompus. C'est la mort du parasite.

La liaison des BZ aux microtubules du nématode est spécifique.

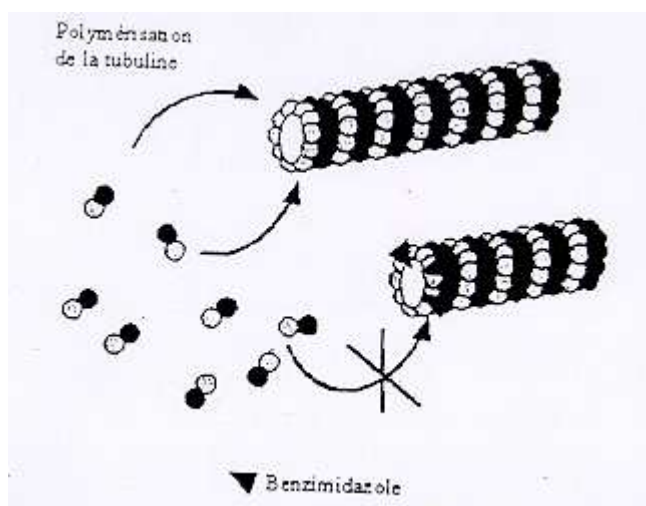


Figure 3 : « Mode d'action des benzimidazoles et probenzimidazoles » (14)

### 1-1.3. Spectre d'action (67).

C'est un spectre large : les molécules sont efficaces contre la majorité des espèces de nématodes ( strongles digestifs et respiratoires ) des ruminants. Ce sont les molécules les plus utilisées en élevage caprin laitier (bon marché, indice thérapeutique élevé et certaines d'entre elles ont un temps d'attente nul pour le lait, ce qui autorise leur utilisation durant la lactation). Certaines ont aussi une activité contre la grande douve et les cestodes.

L'activité anthelminthique varie en fonction du stade du parasite.

Les benzimidazoles de la seconde génération, en particulier l'albendazole, le fenbendazole et l'oxfendazole, atteignent les larves en hypobiose d'*Ostertagia*, des strongles respiratoires et des cestodes.

L'albendazole et le nétobimin ont une activité sur les douves adultes.

On notera l'inactivité du triclabendazole sur les strongles ( seules les formes immatures et adultes des douves sont sensibles).

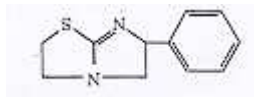
## 1-2. Groupe 2 : Les imidazothiazoles et les tétrahydropyrimidines.

### 1-2.1. les molécules.

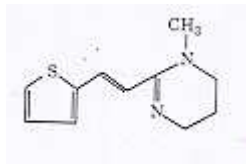
Ce groupe réunit :

- Le lévamisole
- Le tétramizole
- Le morantel ( tétrahydropyrimidine )
- Le pyrantel (THP)
- Le praziquantel ( THP )

Lévamisole



Pyrantel



Morantel

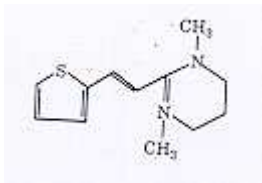


Figure 4 : Structure chimique des anthelminthiques nicotiniques.(67)

### 1-2.2. Mode d'action.

Ils agissent en tant qu'agonistes cholinergiques (14)(67) en affectant la transmission de l'influx nerveux aux jonctions neuromusculaires du parasite, à l'origine de sa paralysie spastique intense et réversible : ces composés imitent l'action de l'acétylcholine ce qui provoque l'ouverture des canaux à  $\text{Na}^+$  et une dépolarisation de la membrane post-synaptique : Des techniques d'enregistrement adaptées (67) ont montré que la conductivité et la dépolarisation de la membrane sont augmentées par l'ouverture non sélective des canaux à cations  $\text{Na}^+$  et  $\text{K}^+$  et que le pyrantel et l'acétylcholine sont deux agonistes qui agissent sur les mêmes récepteurs nicotiniques.

De plus, le blocage des canaux a lieu plus facilement avec le pyrantel qu'avec le lévamisole et ce dernier semble moins efficace.

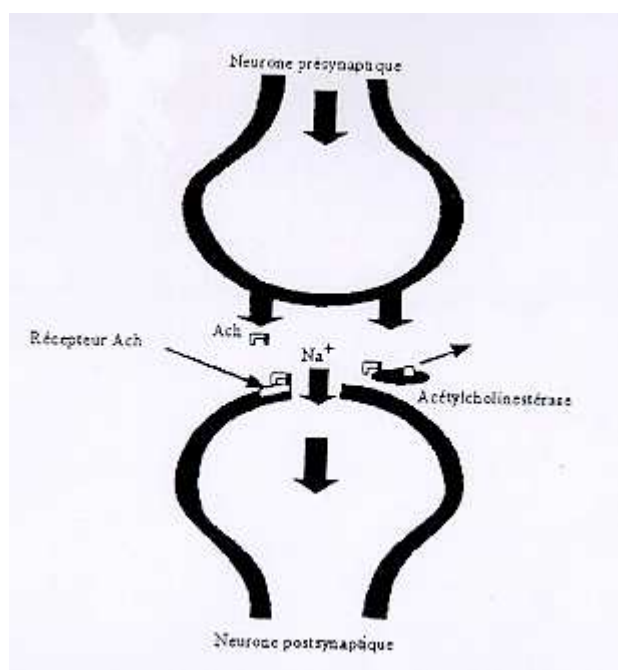


Figure 5: « Mode d'action des imidazothiazoles et tétrahydropyrimidines » (67)

### 1-2.3. Spectre d'action.

Il est étroit. Leur activité est plus spécifique. Les cibles sont les strongles digestifs et respiratoires.

Le lévamisole est actif uniquement contre les strongles mais il peut être combiné à des douvicides spécifiques. Par exemple il peut être associé au triclabendazole ( Parsifal ® Bovins ).

### 1-3. Groupe 3 : Les salicylanilidés et les halogénophénols.

#### 1-3.1. Les molécules.

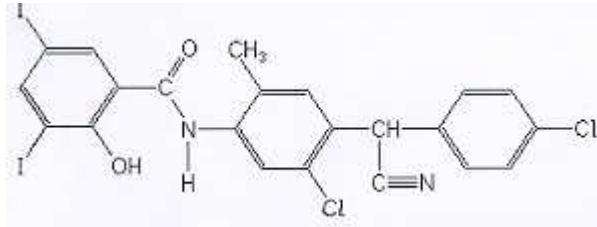
Ce sont :

Les halogénophénols :

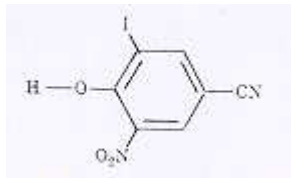
- Le bithionoloxyde
- Le niclosamide

Les salicylanilides (ou sels de pipérazine) :

- Le closantel
- Le nitroxynil
- L'oxyclozanide
- Le rafoxanide



CLOSANTEL :



NITROXYNIL :

Figure 6 : Structures chimiques de quelques salicylanilidés. (67)

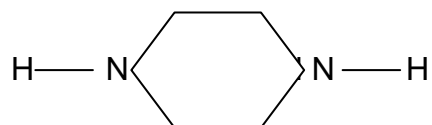
Seuls quelques sels de pipérazine ont un effet sur les strongles gastro-intestinaux hématophages. Leur effet est dû à une perturbation de la phosphorylation oxydative au niveau mitochondrial en empêchant la formation du gradient de protons dans la membrane mitochondriale (14).

### 1-3.2. Mode d'action des sels de pipérazine (67).

La pipérazine possède une structure hétérocyclique ne comportant pas de groupe carboxyle, contrairement à l'Acide  $\gamma$ -Amino-Butirique (GABA). Cependant, les deux agissent sur le même récepteur (canal à  $\text{Cl}^-$ ), présent dans l'espace synaptique et extra-synaptique de la membrane cellulaire.

L'action de la pipérazine ou de GABA provoque l'ouverture de ces canaux, l'hyperpolarisation du potentiel membranaire, augmente la conductance de la membrane et provoque de ce fait une paralysie spastique.

PIPERAZINE :



GABA :



Figure 7 : Structures chimiques de la pipérazine et de GABA.(67)

### 1-3.3. Mode d'action des halogénophénols.

Il s'agit surtout de douvicides. Ce sont des composés très lipophiles qui agissent sur la phosphorylation oxydative, empêchant la formation du gradient de protons à l'intérieur de la membrane mitochondriale, et donc la formation d'ATP (67).

### 1-3.4. Spectre d'action.

Il comprend les cestodes (moniézioses) uniquement pour le niclosamide et la grande douve du foie (*Fasciola hepatica*) pour le bithionoloxyle.

Le spectre du closantel comprend les strongles hématophages, la grande douve du foie et les larves de Diptères comme *Oestrus ovis*.



## Bilan sur les anté-endectocides :

Ces produits sont parfois monovalents, mais en augmentant la dose, en la fractionnant, ou en la répétant de façon journalière (30), le spectre peut être élargi.

La plupart ont un effet ponctuel, il n'y a pas de rémanence sauf le closantel et le nitroxylin.

### 2- Les avermectines et les milbémycines.(70)

Ces molécules sont aussi regroupées sous le nom d' « endectocides ou macrolides antiparasitaires (leur structure est similaire à celle des macrolides antibiotiques). Elles représentent la dernière classe thérapeutique développée pour le traitement anthelminthique des animaux de rente ou de compagnie (cf. sélamectine).

#### 2-1. Les molécules.

Les avermectines regroupent :

- L'ivermectine
- L'abamectine
- La doramectine
- L'éprinomectine

Ces quatre premières molécules sont des produits macrocycliques issus de la fermentation de *Streptomyces avermilitis*.

Les milbémycines, représentées par la milbémycine oxime et la moxidectine, sont issues de la fermentation de *Streptomyces cyanogriseus*.

Les molécules natives, issues des fermentations, sont chimiquement modifiées afin d'obtenir les principes actifs (67)(70).

Les avermectines sont caractérisées par un composé disaccharidique en position C13 et les milbémycines par l'absence de sucre en C13, ce sont des avermectines aglycones.

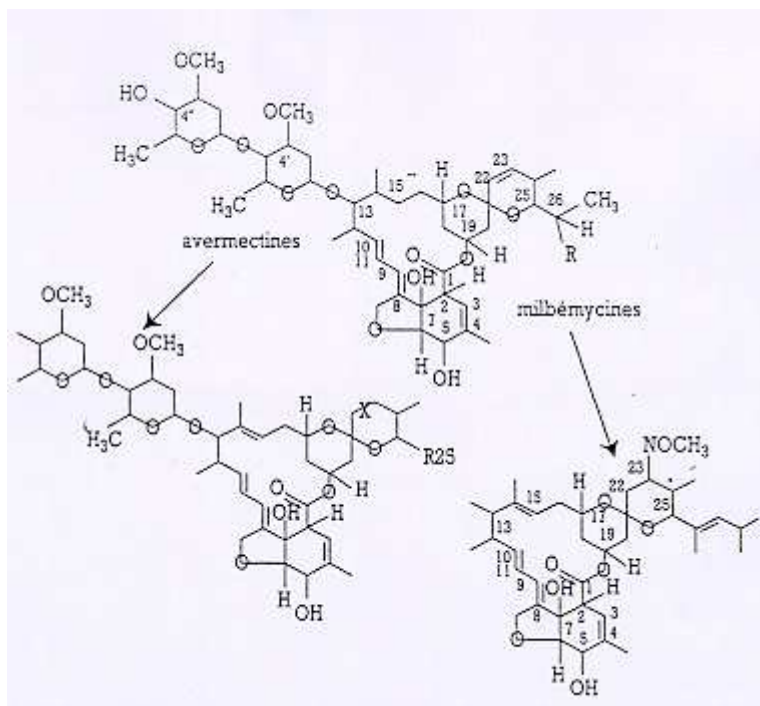


Figure 8 : structure chimique des endectocides (67).

#### L'ivermectine ( 22,23-dihydro-avermectine B1 )

Elle a été la première avermectine à usage vétérinaire, commercialisée dès 1981 et possède le plus large spectre d'activité reconnu par les AMM (31). En 1990, on estime le nombre de bovins traités avec l'ivermectine à plus de 800 millions (70).

$X=CH_2CH_2$     $R_{25}=CH(CH_3)CH_2CH_3$  et  $CH(CH_3)_2$

#### L'abamectine ( avermectine B1 )

Elle est plus active sur les nématodes que l'ivermectine mais moins efficace sur quelques arthropodes. Son hydrogénation en C22-C23 a permis la synthèse de l'ivermectine.

$X=CH=CH$     $R_{25}=CH(CH_3)CH_2CH_3$  et  $CH(CH_3)_2$

#### La doramectine ( 25-cyclohexyl-avermectine B1 )

Sa structure est très proche de l'ivermectine B1, ce qui explique que son spectre d'activité soit très similaire. Seul un radical cyclohexyl en position 25 les diffère. De plus, la forte lipophilie de ce radical explique que sa demi-vie tissulaire soit plus longue. Elle est commercialisée en France depuis 1995.

$X=CH=CH$     $R_{25}= \text{cyclohexyl}$

### L'éprinomectine ( 4'-epi-acetylamino-4'-desoxy avermectine B1 )

Elle est la dernière avermectine développée. Elle est le produit de la recherche d'un antiparasitaire ayant le spectre et la marge de sécurité les plus larges, et une concentration la plus faible dans le lait, autorisant l'emploi chez les femelles laitières.

$X=CH=CH$   $R_{25}=CH(CH_3)C_2H_5$  ;  $4'' : (CH_3)CO(NH)$

La **moxidectine** ( 23-méthoxime LL-F28249 alpha milbémycine ) se caractérise par l'absence de disaccharide en C13 (70). Elle est donc une avermectine aglycone (31), et est commercialisée en France depuis 1995 (67).

Elle est structurellement très proche de l'ivermectine, ce qui explique la concordance de leurs spectres, mais l'effet rémanent est beaucoup plus long (67) et elle n'est pas toxique pour les chiens de race Colley.

La **milbémycine oxime** : Commercialisée depuis 1991, elle est destinée à la vermifugation nématodicide des carnivores et à la prévention de la dirofilariose cardio-pulmonaire du chien.

## 2-2. Mode d'action.

Avermectines et milbémycines provoquent une augmentation de la perméabilité de la membrane des cellules nerveuses aux ions  $Cl^-$ , une hyperpolarisation cellulaire et une paralysie flasque. Mais l'identité de la cible est controversée (67). Il semblerait qu'il s'agisse d'un récepteur au glutamate présent sur certains canaux à chlore (67)(1). De plus, le mode d'entrée de l'endectocide dans le parasite n'a pas été élucidé. Mais il semblerait que la voie trans-cuticulaire soit autant envisagée que l'absorption orale (70).

Des expériences menées par Laughton et al, en 1995 (67), ont montré qu'une sous-unité du récepteur au glutamate des canaux à chlore était localisée dans le muscle pharyngien des nématodes. Or les muscles du pharynx sont requis lors de la nutrition du parasite. De plus, le pharynx reçoit un motoneurone inhibiteur, non pas GABAergique, mais glutama-ergique.

Les macrolides antiparasitaires ont un effet GABA mimétique (67), stimulant la libération de GABA ( acide gamma aminobutyrique ), neuro-inhibiteur du système nerveux central chez les mammifères et des cordons nerveux chez les nématodes (67).

Le rôle commun de l'ivermectine et de la milbémycine sur les récepteurs au glutamate est de potentialiser les effets du glutamate et de produire une augmentation irréversible de la conductance membranaire, et donc une paralysie (67)(1).

Mais des travaux menés par Holden-dye & Walker, en 1990, et GILL et LACEY, en 1998 (40) feraient apparaître que les avermectines auraient plusieurs modes d'action chez les nématodes (67)(82).

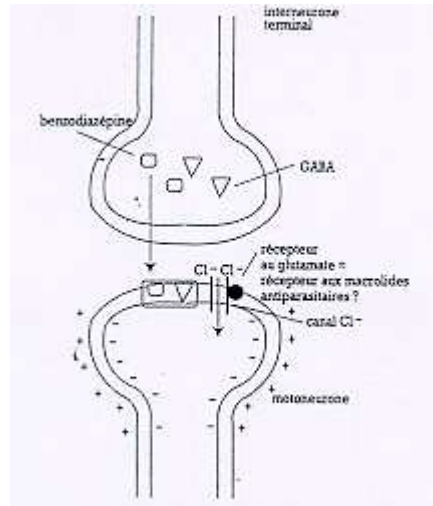


Figure 9 : « Mode d'action des avermectines et milbémycines » d'après Beugnet et al .1997 (67)

### 2-3. Spectre d'action (67).

Le spectre d'action est étendu à de nombreuses espèces et stades parasites. Les molécules sont à la fois actives contre les nématodes, en particulier les strongles gastro-intestinaux et respiratoires, contre certains acariens agents de gale (*Sarcoptes* et *Psoroptes*), et certains insectes parasites (diptères agents de myiases et poux piqueurs). D'où leur dénomination : « endectocides ».

Mais les trématodes ne sont pas sensibles (chez ces espèces de vers, les récepteurs au glutamate sont différents). Pour élargir le spectre aux douves, l'ivermectine est combinée avec le clorsulon (Ivomec -D® injectable).

*Cooperia* spp. et *Nematodirus* spp. sont les espèces limitantes chez les bovins. En effet, une efficacité totale contre ces parasites nécessiterait de doubler voire de tripler la posologie, ce qui se répercuterait sur le coût du traitement. De plus, il semblerait que *Cooperia* développe une sorte de « tachyphylaxie » (ou échappement thérapeutique, c'est à dire une diminution rapide de l'effet d'un médicament après quelques prises) (70) .

Chez les petits ruminants, l'espèce *Nematodirus battus* semble plus sensible au traitement s'il est donné par voie orale, plutôt qu'en injection.



période de lactation est donc interdite, sauf pour l'éprinomectine dont l'élimination dans le lait est très limitée. La formulation pour-on du commerce (Eprinex®) possède un temps d'attente nul pour le lait.

Tableau II : Rémanence d'activité des endectocides (9)

|               | Rémanence vis-à-vis de <i>Ostertagia ostertagi</i> (jours) |
|---------------|--|
| Abamactine    | <b>10-14</b>   |
| Ivermectine   | <b>7-14</b>  |
| Doramectine   | <b>21-28</b>   |
| Eprinomectine | <b>28</b>  |
| Moxidectine   | <b>35</b>  |

## 2-5. Les formes galéniques employées.

Elles sont multiples : préparations orales, formes injectables, pour-on et diffuseurs. La rémanence de ces produits est due à la combinaison des propriétés des molécules et des excipients associés ( propylène glycol, glycérol, huile de sésame...(70)). Ceci permet d'augmenter la persistance de la molécule à des concentrations efficaces et une bonne tolérance.

Toutes les formes galéniques ne sont pas adaptées aux mêmes animaux. Elles ne présentent pas toutes les mêmes indications. Il faut donc, selon les animaux à traiter, adapter les formulations.

Par exemple, chez les bovins on dispose d'ivermectine en bolus. C'est un système semi-perméable administré par voie orale et qui est retenu dans le réticulo-rumen. Il permet de délivrer une quantité continue et contrôlée de l'anthelminthique sur une certaine période. L'ivermectine SR Bolus® délivre 12 mg d'ivermectine par jour pendant 135 jours et est indiqué pour des bovins entre 100 et 400 Kg(9).

Pour illustrer la diversité d'indications selon les formes galéniques, on peut citer l'exemple du pour-on qui, grâce à son action systémique et superficielle, élargit le spectre d'activité aux poux broyeur (du genre *Bovicola*) et aux agents de gales du genre *Chorioptes*.

Chez les petits ruminants, ce sont surtout des produits utilisables en injection (voie sous-cutanée) ou par voie orale (mais pas en bolus) qui sont privilégiés. Les produits injectables sont préférés lorsqu'on veut obtenir de fortes concentrations plasmatiques, une bonne distribution et donc une meilleure activité sur les ectoparasites. La voie orale sera choisie pour sa facilité d'administration et une meilleure activité sur les nématodes intestinaux (70).

Il faut donc raisonner l'emploi de ces molécules et ne pas en faire un usage systématique.

## 2-6. Emploi des endectocides chez les petits ruminants.(9)

Chez les ovins, moxidectine et ivermectine sont utilisées sous forme orale ( Oramec ®, Cydectine ® ovin solution orale ), ou par voie sous-cutanée ( Ivomec ® ovin injectable, Cydectine ® ovin injectable, Dectomax ®injectable pour la doramectine).

Chez les caprins, l'utilisation de ces molécules et de ces formes galéniques se fait sous la responsabilité du vétérinaire prescripteur du fait de l'absence d'AMM pour cette espèce.

Chez les caprins et les ovins, les endectocides atteignent la majorité des nématodes parasites de l'appareil digestif ( *Haemonchus*, *Ostertagia*, *Teladorsagia*, *Trichostrongylus*, *Cooperia*, *Nematodirus*), de l'appareil respiratoire ( *Dictyocaulus*, *Protostrongylus*, *Muellerius* ), les *Strongyloides* et les trichures. Les larves de certains strongles entrant en hypobiose sont aussi sensibles .

Les genres *Cooperia* et *Nematodirus* sont naturellement moins sensibles que les autres nématodes, ce sont les espèces limitantes (8)(29).

Quant aux parasites externes, les endectocides sont actifs vis-à-vis des poux piqueurs (*Linognathus*, *Solenopotes*, *Haematopinus*), des mélophages (*Melophagus ovinus*), et des agents de gale du genre *Sarcoptes* ou *Psoroptes*. Ivermectine et moxidectine sont aussi actives sur les larves d'*Oestrus ovis*.

La rémanence d'activité des macrolides permet leur utilisation dans un cadre thérapeutique, mais aussi prophylactique. Par exemple, on peut envisager de traiter les agneaux d'herbe, après le sevrage, toutes les six à huit semaines. Ce délai correspond au temps d'activité de l'endectocide choisi (cf. tableau III) ajouté à la période prépatente des parasites ( de trois à cinq semaines ( cf. partie 1 ).

## 2-7. Emploi des endectocides chez les bovins.

Les formes galéniques employées sont :

- Les injectables ( solutions à un pour cent : Ivomec ® bovin injectable, Cydectine ® bovin injectable, Dectomax ®, Enzec ® )
- Les pour-on ( Ivomec ® pour-on, Cydectine ® pour-on, Dectomax ® pour-on, Eprinex ® )
- Les diffuseurs intra-ruminaux ( Ivomec ® SR Bolus ).

Les endectocides sont actifs contre les nématodoses digestives et respiratoires, les filaires du genre *Parafilaria* et les microfilaires du genre *Onchocerca* ou *Setaria*.

Les nématodes sensibles à localisation digestive sont *Ostertagia*, *Cooperia*, *Trichostrongylus*, *Nematodirus*, *Bunostomum*, *Oesophagostomum*..

Les endectocides ont une action adulticide, larvicide et ont une action sur des larves qui entrent en hypobiose, c'est le cas pour *Ostertagia ostertagi*.

Comme pour les petits ruminants, les genres naturellement limitants sont *Cooperia* et *Nematodirus*, sauf vis-à-vis de l'éprinomectine (9).

Les parasites externes sensibles sont : les poux piqueurs, les agents de gale, *Boophilus microplus* (tique du bétail des pays chauds).

Les agents de myiase interne comme *Hypoderma bovis* et *Hypoderma lineatum* sont également sensibles.

De même que pour les petits ruminants, l'utilisation des macrolides antiparasitaires se fait dans un but thérapeutique et prophylactique.

Dans le cadre d'une prophylaxie, il s'agit de traitements systématiques à la mise à l'herbe. Des protocoles d'utilisation de l'ivermectine, sous forme injectable ou en pour-on, de l'abamectine, de la moxidectine et de la doramectine sont proposés.

### **Bilan sur les endectocides :**

Un spectre d'action large (les parasites internes et externes, ainsi que de nombreux stades parasitaires sont concernés), l'existence d'une rémanence et la diversité des formes galéniques disponibles font de ces molécules des produits de plus en plus utilisés, malgré une absence d'efficacité sur les Tématodes et les Cestodes.

Malheureusement, les endectocides sont aussi des molécules contre lesquelles se développe une résistance.



**3 ème partie :**  
**LA RESISTANCE AUX ANTHELMINTHIQUES**

## 1- Définitions.

On peut superposer la définition de la résistance des nématodes aux anthelminthiques à celle observée chez les bactéries aux antibiotiques : C'est « une modification héréditaire de la capacité de certains helminthes à résister à des doses d'anthelminthiques normalement efficaces sur la majorité des individus composant une population normale de la même espèce » (12).

### 1-1. Chimiorésistance ( d'après l'OMS, 1957 ) (6).

« Capacité, acquise génétiquement, d'individus d'une population à résister à des doses d'antiparasitaires normalement létales pour la majorité des individus de cette espèce »

C'est un phénomène évolutif qui résulte d'une pression de sélection : dans une population, quelques individus, peu nombreux, sont très résistants à une molécule anthelminthique. Cette caractéristique ne les avantage pas, par rapport au reste de la population, dans des conditions naturelles. L'utilisation de cet anthelminthique exerce une pression de sélection qui permet aux individus naturellement résistants de survivre et de se reproduire.

Plus la pression sera forte, plus la diffusion de la résistance sera rapide.

La chimiorésistance repose sur une mutation, c'est à dire une modification brutale du matériel génétique du parasite. En fait, la mutation qui permet au parasite de résister à un anthelminthique existe déjà naturellement, elle est antérieure à l'utilisation de l'antiparasitaire. L'utilisation de l'anthelminthique ne fait que sélectionner les individus possédant déjà cette mutation, donc les individus résistants, et éliminer les individus sensibles (12).

On ne doit pas confondre résistance et tolérance qui est la propriété de certains helminthes, jusqu'alors non exposés à un anthelminthique donné de ne pas être totalement éliminés par celui-ci. Par exemple, *Nematodirus battus* est tolérant vis-à-vis du thiabendazole à la dose de 44 mg / kg (12).

### 1-2. Le facteur de résistance (12).

Il permet d'apprécier l'intensité de la résistance et de caractériser une souche de parasites.

Il est calculé par le rapport entre la DL 50 testée sur la souche suspecte et la DL 50 testée sur une souche sensible.

$$FR = \frac{DL50 \text{ isolat à tester}}{DL50 \text{ souche sensible}}$$

- Si FR est inférieur ou égal à 1, la souche est dite sensible
- Si  $1 < FR < 5$ , la souche est dite tolérante.
- Si  $FR > 5$ , la souche est dite résistante.

### 1-3. La pression de sélection.

C'est l'intensité de la sélection exercée par l'anthelminthique sur une population de parasites. La fréquence et la durée des traitements sont les éléments importants de la pression de sélection (12).

### 2- Les types de résistance (10)(8)(74) :

Ils sont décrits d'après la capacité des parasites à résister à une substance unique, à un groupe de substances ayant le même mode d'action, ou à un ensemble de composés ayant des modes d'action différents.

- Résistance simple : résistance d'une population de parasites à une molécule donnée.
- Résistance de famille (« side-resistance ») : Résistance d'une population de parasites à une famille d'antiparasitaires caractérisée par un même mode d'action : cas d'une résistance aux Macrolides antiparasitaires ou aux Benzimidazoles.  
C'est la plus fréquente.

NB : Notion de famille d'anthelminthique : Lorsqu'une résistance à une molécule apparaît, elle concerne toute la famille à laquelle appartient la molécule. Par exemple, si un strongle est résistant au fenbendazole, il l'est aussi à tous les benzimidazoles et pro-benzimidazoles.

La mise au point de nouveaux composés, tel le carbamate de méthyl-benzimidazole, une molécule développée en 1995, reste inefficace face à une résistance déjà établie (24).

Un doute subsiste encore à propos de la résistance aux avermectines. L'existence d'une résistance croisée au moins partielle entre ivermectine et moxidectine est suspectée (10).

- La résistance croisée : elle caractérise un helminthe résistant à plusieurs anthelminthiques à la suite de la sélection par un anthelminthique unique. Par exemple, une population de vers devient résistante au lévamisole après avoir été uniquement exposée au tartrate de pyrantel.
- Résistance multiple : Résistance à plusieurs familles chimiques ayant des modes d'action différents : cas d'une souche d'*Haemonchus contortus* résistante aux Benzimidazoles, aux Lévamisole-Pyrantel, aux Closantel-Rafoxanide-Nitroxinil, et aux macrolides antiparasitaires (12).

### 3- Mécanismes de la résistance.

#### 3-1. Généralités.

La résistance est un caractère héréditaire sous contrôle génétique et obéit à la génétique Mendélienne (79).

Chez les helminthes, la résistance est oligogénique ou polygénique (13). Elle est induite par la mutation d'un ou de quelques gènes : la modification de quelques acides-aminés suffit à faire apparaître le phénomène et ce d'autant plus vite que le caractère est dominant (12).

En fait, la résistance aux anthelminthiques chez les nématodes provient d'une sélection à l'intérieur même de l'éventail phénotypique normal de la population (54), contrairement à ce qui se passe chez les insectes pour lesquels la sélection naturelle favorise des individus ayant subi des mutations qui n'appartiennent pas à l'éventail phénotypique normal de la population. Elle apparaît donc comme un phénomène de « pré-adaptation » (54).

Le niveau de développement de la résistance est lié au nombre d'allèles de résistance et à leur degré de dominance (53).

#### 3-1.1. Modalités de mise en place de la résistance au sein d'une population.

On peut la diviser en trois phases distinctes (53) :

- Premièrement durant la phase de sensibilité aux anthelminthiques, la population comporte un faible taux d'individus résistants.
- Pendant une phase intermédiaire, la pression d'exposition favorise le maintien des individus résistants hétérozygotes et le développement de cette population. Si une réversion est possible, elle ne peut se faire que durant cette phase.
- Enfin, des individus homozygotes résistants prédominent .

#### 3-1.2. Les moyens d'échappement des parasites aux anthelminthiques.

Cinq principaux mécanismes interviennent (10) (55) (86):

- a) Des modifications comportementales afin d'éviter le contact avec le produit.
- b) Une augmentation des capacités de détoxification et d'élimination par le parasite lui-même.
- c) Une modification quantitative ou qualitative des récepteurs aux antiparasitaires, par exemple la mutation de la  $\beta$ -tubuline chez les nématodes résistants aux benzimidazoles.
- d) Une diminution de la perméabilité de l'organisme parasite vis-à-vis de la substance toxique.
- e) Le développement d'un métabolisme parallèle : les voies métaboliques du parasite, bloquées par l'antiparasitaire, sont contournées par l'utilisation de voies alternatives.

Chez les nématodes, les mécanismes de résistance font surtout appel à la détoxification et à la modification des récepteurs.

Nous allons maintenant définir et décrire les différents types de mécanismes dont disposent les strongles gastro-intestinaux pour développer une résistance à un antiparasitaire.

### 3-2. Les différents mécanismes de résistance.

Il en existe deux sortes.

#### 3-2.1. Des mécanismes non spécifiques.

La détoxification est un phénomène non spécifique de résistance à un agent thérapeutique.

Plusieurs mécanismes de détoxification, déjà existant chez les parasites, sont utilisables pour exprimer une résistance (Cf. tableau IV), et leur permettent d'excréter le toxique sous sa forme initiale ou dégradée par des enzymes, en composés secondaires moins toxiques.

Tableau III : Mécanismes non spécifiques de détoxification et agents de détoxification chez le parasite.

| Phase  | Réaction                                     | Protéine  |
|--|--|---|
| <b>1</b><br>Dégradation du toxique                           | Oxydation<br>Réduction<br>Hydrolyse          | Cyt. P450 oxygénase<br>Réductases<br>Hydrolases |
| <b>2</b><br>Conjugaison des produits issus de la dégradation | Conjugaison                                  | Glutathion-Transférase                          |
| <b>3</b><br>Elimination des produits                         | Métabolisation<br>Excrétion<br>Séquestration | P-glycoprotéine                                 |

Tous ces phénomènes sont réalisés par des protéines du parasite.

#### 3-2.1.a. La première phase (52) (77).

Chez les insectes et les vertébrés, le cytochrome P450 permet l'oxydation de nombreux composés. Chez les nématodes, aucune enzyme similaire n'a encore été mise à jour. Néanmoins, si l'existence de ces protéines devait être prouvée chez les helminthes, cela ne suffirait pas à expliquer à elle seule la résistance au toxique.

La réalisation de cette première phase doit donc s'appuyer sur des mécanismes de réduction ou d'hydrolyse. Un certain nombre d'hydrolases et de réductases ont d'ailleurs été signalées chez ces parasites.

### 3-2.1.b. La seconde phase (52) (77).

Elle concerne la conjugaison des composés issus des réductions ou hydrolyses de la première phase.

Mais il apparaît que ces réactions sont aussi limitées chez les helminthes. La principale réaction décrite est une conjugaison des produits avec le glutathion par la glutathion transférase. L'activité de cette enzymes reste très limitée chez les nématodes.

### 3-2.1.c. La troisième phase (52) (81)(90).

C'est l'excrétion ou la séquestration des produits de la détoxification. Ces processus nécessitent la présence sur la membrane cellulaire d'une pompe permettant un efflux actif des composés hors de la cellule. Jusqu'à présent, une seule structure de ce type a été décrite chez les helminthes et ne permet l'expulsion que des composés conjugués à la glutathion-transférase.

#### 3-2.1.c.α. Définition et rôle.

Les phospho-glycoprotéines ( Pgp ), sont des protéines trans-membranaires des cellules des mammifères et de quelques parasites, qui ont un rôle dans le transport des composés, dont les médicaments, à travers les membranes. Les deux sous-unités nucléotidiques composant ces Pgp se couplent à l'ATP pour le processus d'exportation.

Ces dernières confèrent la capacité de résister à de multiples drogues par un processus d'exportation active des médicaments.

#### 3-2.1.c.β. Structure.

Les Pgp possèdent une structure qui s'est conservée au cours de l'évolution. Elles sont composées de deux parties similaires liées par une structure hydrophilique d'environ 60 acides-aminés. Chacune des deux parties est divisée en six régions trans-membranaires plus une région possédant un acide-aminé intra-cytoplasmique à l'extrémité carboxylique. Cette dernière région comprend deux séquences fortement préservées qui entrent dans la composition du site de fixation et qui sont elles-mêmes séparées par l'IBD ou Internucléotide Binding Domaine.

#### 3-2.1.c.γ. Intérêt.

Le rôle des Pgp a déjà été étudié dans le cadre d'études sur la résistance aux agents anti-cancéreux. On a constaté que lorsque le nombre de Pgp était augmenté dans une cellule, celle-ci avait la capacité d'exporter les drogues et donc d'en diminuer la concentration intracellulaire.

### 3-2.1.c.δ. Phospho-glycoprotéines et résistance.

Il apparaît donc que les Pgp sont responsables de mouvements de drogues dans l'organisme et que cela représente un mécanisme de résistance vis-à-vis de certains anthelminthiques (avermectines et milbémécines) chez *Haemonchus contortus*.

A l'intérieur d'un organisme, plusieurs allèles sont généralement présents (40 à 50 allèles différents de Pgp (72)). Chez *Caenorhabditis elegans*, modèle pour l'étude des résistances chez les nématodes parasites, 14 allèles ont été décrits. Leur présence chez *Haemonchus contortus* a été confirmée.

En ce qui concerne la résistance aux benzimidazoles, les Pgp ne sont pas impliquées car le mécanisme est clairement associé à la mutation sur le codon 200 du gène de la  $\beta$ -tubuline.

Pour estimer la diversité des gènes Pgp chez *H. contortus*, on a cloné et séquencé l'IBD.

### 3-2.1.c.ε. Résultats.

Les clones IBD ont montré une diversité de séquences. Ceci suggère que des altérations de l'expression des gènes des Pgp peuvent être impliquées dans la résistance aux anthelminthiques.

Chez *H. contortus*, au moins quatre allèles impliqués ont été découverts. Une régulation de la production des Pgp paraît évidente. En accord avec ce qui a été trouvé chez *C. elegans*, on suppose l'existence de différents niveaux d'expression des isotypes.

Mais la chimio-résistance n'est pas conférée par tous les isotypes de Pgp. C'est du moins ce qui se passe chez la souris : seulement 2 des 3 allèles présents sont associés à une résistance aux endectocides.

En 1998, des tests d'hybridation entre génomes d'isolats résistants et sensibles ont été réalisés. Les résultats ont révélé que seulement quelques bandes sont présentes dans l'isolat résistant en comparaison avec l'isolat sensible.

La perte de ces bandes pourrait être expliquée par une diminution de la diversité génétique.

Un des clones désigné par l'appellation A28 est considéré comme un marqueur de la résistance aux avermectines et pourra peut-être fournir un outil moléculaire pour l'études des mécanismes de résistance.

Les mécanismes endogènes de détoxification chez les strongles gastro-intestinaux ne semblent présenter qu'une capacité très limitée à métaboliser un anthelminthique, notamment en l'absence d'enzymes efficaces, et permette seulement un accroissement transitoire de la tolérance.

Mais d'autres mécanismes, plus spécifiques, se révèlent beaucoup plus efficaces quant à la mise en place d'une résistance aux antiparasitaires.

### 3-2.2. Des mécanismes spécifiques.

Ces mécanismes consistent en une modification de la cible cellulaire de l'anthelminthique.

Selon les familles d'anthelminthiques, la cible est différente (la tubuline pour les Benzimidazoles, les récepteurs à acétylcholine pour les imidazothiazoles et les récepteurs au glutamate pour les endectocides), et des mécanismes de résistance leur sont spécifiques.

Les modifications de la cible cellulaire sont le résultat d'une mutation (amplification ou inactivation / délétion d'un gène, mutation ponctuelle).

Examinons pour chaque famille d'anthelminthique le mécanisme mis en jeu.

#### 3-2.2.1. Résistance aux benzimidazoles (64) (82) (34).

Les benzimidazoles inhibent la polymérisation des microtubules du nématode par fixation sélective sur la  $\beta$ -tubuline.

L'application de techniques comme la Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP), l'analyse de l'ADN mitochondrial et le séquençage de microsatellites a permis l'étude des variations moléculaires chez les nématodes Trichostrongylidés (64).

Plusieurs isotypes de  $\beta$ -tubuline existent (55). Des mutations peuvent exister aussi sur les codons 76 et 368 (chez *Haemonchus contortus*), mais la plus importante se trouve sur le codon 200 .

Chez les individus sensibles, l'acide aminé en position 200 codé par le gène de la  $\beta$ -tubuline est la phénylalanine. C'est l'isotype 2.

Chez les individus résistants, le gène est muté et code pour une tyrosine. C'est l'isotype 1 de la  $\beta$ -tubuline. Cette mutation suffit pour conférer aux parasites qui en sont porteurs une résistance à tous les benzimidazoles et pro-benzimidazoles.

Il semblerait que la résistance aux BZ chez la plupart des nématodes parasites des moutons soit monogénique et récessif (53).

L'utilisation des techniques moléculaires (64) décrites par LE JAMBRE permet une détection précoce de la résistance aux BZ, à condition que celle-ci concerne au moins 25 % de la population.

ROOS et al (78), puis GRANT et MASCORD (42), après avoir mené des analyses moléculaires sur les gènes codant pour la  $\beta$ -tubuline dans des populations d'*Haemonchus contortus* et de *Trichostrongylus colubriformis*, résistantes et sensibles aux BZ, ont abouti aux conclusions suivantes :

- Les individus sensibles ont un large éventail phénotypique alors que les individus résistants possède un nombre réduit d'allèles pour le même locus (un ou deux).
- L'évolution « sensible versus résistant » correspond à une perte d'allèles de sensibilité et non à un gain d'allèles de résistance (78)(82).
- La perte d'allèles est un phénomène irréversible. On comprend alors qu'une réversion spontanée n'est possible que si on introduit dans la population de nouveaux allèles de sensibilité.

Ainsi, la détection par PCR des acides aminés substitués chez *Haemonchus contortus* renseigne sur son statut (59). Il existe une totale correspondance entre la



résistance aux BZ et la mutation qui remplace une phénylalanine en tyrosine en position 200.

### 3-2.2.2. Résistance aux imidazothiazoles, aux avermectines et milbémycines (10) (55) (64) (82) (80) (40).

Les avermectines et les imidazothiazoles ont en commun leur action sur un canal ionique ( canal à ions chlorure - glutamate dépendant pour les avermectines, et les canaux à Na<sup>+</sup> pour les imidazothiazoles).

Des méthodes électrophysiologiques ont permis l'étude de ces canaux et l'identification des modifications à l'origine des résistances (68).

#### 3-2.2.2.a. Résistance aux imidazothiazoles.

Ce sont des cholinomimétiques qui se fixent spécifiquement aux récepteurs à l'acétylcholine et induisent une paralysie spastique des nématodes.

La résistance provient d'une diminution de l'affinité de ces récepteurs à l'acétylcholine ( par altération de la pharmacologie de l'Ach à ces récepteurs(79)) pour les imidazothiazoles et d'une augmentation du nombre de ces récepteurs.

FLEMING aurait découvert une mutation ponctuelle dans une sous-unité du récepteur (79).

Plus tard, on a découvert que l'acquisition de la résistance correspondait à une perte de l'hétérogénéité des sous-types des récepteurs (75). Chez *Oesophagostomum dentatum*, la sensibilité au Lévamisole est caractérisée par une hétérogénéité de récepteurs et la présence de sous-types (G25, G35, G40 et G45). Chez un isolat d'*Oesophagostomum dentatum* résistant, on observe l'absence du sous-type G35.

Celle au lévamisole chez *T. colubriformis* reposerait sur un seul gène « sexuel », recessif (68).

#### 3-2.2.2.b. Résistance aux avermectines et milbémycines.

Par leur fixation sur la sous-unité  $\alpha 1$  des récepteurs au glutamate des canaux à ions chlorure, elles provoquent l'entrée des ions chlore dans les cellules du pharynx et leur paralysie.

Si le gène qui code pour la sous-unité  $\alpha 1$  comprend un allèle de résistance, le nématode peut résister efficacement aux traitements par les avermectines, et au moins partiellement à la moxidectine(10).

La présence d'au moins un allèle dominant modifie les récepteurs des molécules antiparasitaires et leur fixation n'est plus possible.

Mais il a été démontré par GILL J.H. et ses collaborateurs (39) que chez *Haemonchus contortus*, l'apparition de la résistance aux AVM pouvait se faire selon d'autres mécanismes(76).

Si les mécanismes génétiques de la résistance à l'ivermectine sont identiques chez *Caenorhabditis elegans* et chez les strongles parasites, alors cette résistance semble sous contrôle autosomal dominant (67) et monogénique (54) (80).

Des expériences menées par Le Jambre, de croisements entre isolats d'*H. contortus* résistants aux avermectines et isolats sensibles ont permis de conclure que la résistance aux avermectines, chez la larve, est aussi supportée par un gène autosomal, mais celui-ci est complètement dominant. Chez l'adulte, l'expression de la résistance est influencée par le sexe du parasite (les femelles semblent plus résistantes que les mâles) (65).

La connaissance de ces mécanismes a permis ou permettra la mise au point de techniques de dépistage des résistances.

#### 4- Les origines et les circonstances d'apparition.

##### 4-1. Généralités : Le fondement biologique de la résistance

Le développement d'une population chimiorésistante est un phénomène évolutif qui résulte d'une sélection génétique. Dans une population préexistent des individus possédant des gènes de résistance. La fréquence de ces gènes est faible, de l'ordre de  $10^{-8}$ . Une pression de sélection, consistant en l'emploi d'antiparasitaires, exercée sur cette population conduira à la sélection de ces gènes de résistance et donc favorisera l'apparition d'individus résistants (10).

##### 4-2. Les facteurs d'apparition et de diffusion des résistances.

###### 4-2.1. Facteurs biologiques et écologiques.

###### 4-2.1.α. La prolificité : facteur d'aggravation de la diffusion de la résistance (48).

Plus un parasite est prolifique, plus la petite fraction d'individus qui a su résister à l'anthelminthique peut se reproduire activement et plus la diffusion de la résistance est rapide et importante.

Dans les genres les moins prolifiques (par exemple *Teladorsagia*, *Trichostrongylus*), la diffusion sera plus faible et moins rapide que pour *Haemonchus contortus*, espèce très prolifique(12).

###### 4-2.1.β. La spécificité d'hôte

Plus la spécificité d'hôte est forte, plus la diffusion est rapide. Si un parasite possède plusieurs hôtes possibles, par exemple des hôtes domestiques et sauvages, la pression de sélection ne concerne que les parasites présents chez les hôtes domestiques. Dans ce cas, la faune sauvage constitue une zone refuge pour les parasites sensibles et permet de ralentir la diffusion des gènes de résistance en

autorisant les recombinaisons entre parasites sensibles et parasites résistants. En fait, la faune sauvage peut être considérée comme un réservoir de gènes sensibles qui permet la dilution du caractère résistant des souches sélectionnées (10).

#### 4-2.2. Facteurs opérationnels.

##### 4-2.2.a. Le mode d'élevage.

- Le mélange des classes d'âge :

Dans la population ovine, les agneaux sont les plus réceptifs au parasitisme. S'ils sont élevés au pré avec leur mère, la charge en larves par kg de matière sèche d'herbe augmente. La pression parasitaire est donc importante et il faut traiter souvent.

Si les agneaux ne sortent pas au pâturage, la pression parasitaire est plus faible et les traitements peuvent être moins nombreux. Ainsi, au Pays Basque, on ne traite que trois fois par an (Mai, Août, Octobre), tandis que dans le Limousin, les brebis sont traitées cinq à six fois et les agneaux tous les mois.

- Les pratiques de pâturage (30):

En pâturage permanent, ce qui représente à peu près 40 % du cheptel caprin, les animaux occupent durant 6 à 9 mois (voire plus) les mêmes pâtures. La charge parasitaire est massive car les animaux se réinfestent continuellement. Les traitements doivent être nombreux pour maintenir le parasitisme à un niveau acceptable. En élevage ovin, 40% des brebis sont exposées de cette manière au risque parasitaire.

En pâturage itinérant, les parasites sont « dilués » et la pression parasitaire est moins forte.

En zéro-grazing (élevage exclusivement à l'intérieur de bâtiments) chez les caprins ou en régions d'élevage de brebis laitières, on ne traite pas du tout contre les strongles car les animaux ne subissent pas de pression parasitaire.

On peut aussi inclure dans les causes possibles d'apparition de résistance certaines pratiques de pâturage. Le système du « Drug and Move » qui consiste en un traitement avant chaque changement de pâture, peut participer sinon à l'apparition, du moins à l'aggravation du phénomène. Si une résistance est déjà présente, les nouveaux pâturages ne sont contaminés que par des œufs de parasites résistants.

La sélection de cette résistance est donc accélérée.

- La résistance peut aussi s'acheter (55). L'introduction dans un élevage d'un animal hébergeant des parasites résistants peut provoquer la dissémination progressive, par les œufs excrétés, de la résistance.

#### 4-2.2.b. L'utilisation des anthelminthiques

##### 4-2.2.b.α. La fréquence d'utilisation.

On constate souvent une relation directe entre le nombre de traitements par an et le développement de la résistance.

La pression de sélection dépend de la fréquence d'utilisation d'un antiparasitaire. Le risque est maximal lorsque la fréquence d'utilisation correspond à la période prépatente des parasites ( 3 semaines environ ) car les parasites sensibles n'ont plus la possibilité de se reproduire et laissent le champ libre aux parasites résistants (55). C'est ce que l'on rencontre lors des vermifugations mensuelles d'agneaux (10).

De plus, en raison des grandes qualités de certains anthelminthiques ( large spectre, facilité d'administration, effet larvicide et adulticide, index thérapeutique élevé (12) ) , notamment pour les benzimidazoles, il en résulte une utilisation massive.

Chez les caprins, leur forte réceptivité aux infestations et le recours quasi exclusif aux benzimidazoles à cause de leur utilisation possible durant la lactation ont très largement participé à la mise en place de résistances (15).

##### 4-2.2.b.β. La rémanence

On a vu dans la partie 1 qu'elle représente le temps (t) pendant lequel on n'observe aucune installation de larves L3 après administration de l'anthelminthique. Mais à  $t + dt$ , la concentration en anthelminthique ne suffit plus à empêcher toute installation de L3. Le temps qui sépare le passage de la concentration active à la concentration nulle correspond à « l'effet de queue ».

Pour les anthelminthiques à effet de queue court le retour des concentrations au niveau zéro prend peu de temps.

Pour les anthelminthiques à effet de queue long, le retour au niveau zéro est beaucoup plus progressif.

A : Concentrations pour lesquelles seuls les parasites homozygotes résistants survivent et s'implantent.

B : Concentrations pour lesquelles les parasites homozygotes et certains hétérozygotes résistants survivent et s'implantent.

C : Tous les parasites s'implantent.

Co : Concentration nulle.

Ca : Concentration active.

Tb long : C'est le temps durant lequel les parasites RR s'implantent dans le cas d'une utilisation d'anthelminthiques à effet de queue long.

Tb court : idem avec des anthelminthiques à effet de queue court.

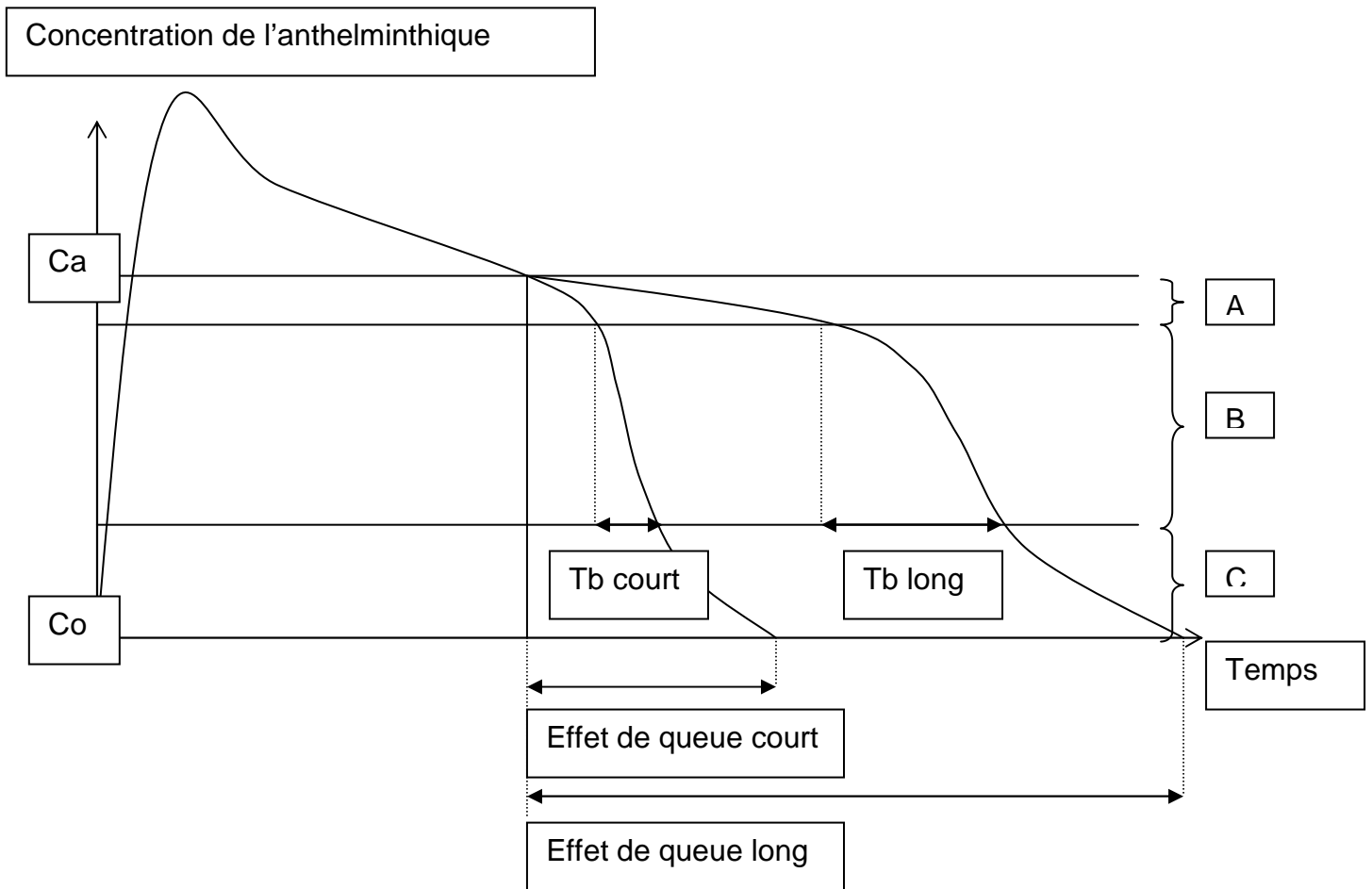


Figure 11 : Illustration de l'effet de queue des anthelminthiques.

Pour un anthelminthique à effet de queue court, la pression de sélection sur les populations parasites est limitée dans le temps, suffisamment pour empêcher l'installation de populations résistantes.

Pour un anthelminthique à effet de queue long, la pression de sélection s'exerce plus longtemps, empêchant les parasites sensibles de se développer mais permettant aux parasites résistants de disséminer largement l'allèle résistant (R).

Certains procédés rémanents comme les diffuseurs intra-ruminaux d'anthelminthiques peuvent induire une pression de sélection permanente. Leur usage doit donc être raisonné et ne doit pas intéresser tous les animaux. En élevage bovin allaitant, on traite ainsi seuls les animaux en première et deuxième saison de pâture. Malgré ces précautions, des strongles digestifs sont devenus résistants après l'usage de bolus de morantel (Paratect Flex®)(10).

De plus, on a pu mettre en évidence un facteur de corrélation négatif entre la diminution de l'exposition aux parasites en première saison de pâture ( par l'usage de traitements chimioprophylactiques) et le niveau d'acquisition de la résistance immunitaire des hôtes aux parasites en deuxième saison de pâture (25).

#### 4-2.2.b.γ. L'hétérogénéité de l'efficacité des anthelminthiques.

Une même molécule ne peut pas avoir une efficacité de 100 % sur tous les parasite présents chez un animal ou au sein d'un troupeau (12), on l'a vu par exemple pour *Nématodirus* (cf. partie 2)(51).

#### 4-2.2.b.δ. le choix de la dose (84).

Lors de la VIIe conférence internationale sur les caprins qui s'est déroulée à Tours en 2000, Christophe Chartier, de l'AFSSA de Niort, déclarait : « L'emploi d'une posologie inadaptée explique en partie les échec enregistrés dans la lutte contre les parasites gastro-intestinaux et a accéléré l'émergence de populations résistantes ».

### **Le sous-dosage :**

#### □ Lié à la pratique

Ceci est dû, en partie, au mode d'évaluation du poids des animaux. La vermifugation est réalisée sur la base d'un poids moyen ce qui implique que les animaux les plus lourds sont sous-traités.

Le sous-dosage permet la survie d' individus hétérozygotes ( RS : Résistants-Sensibles ) qui portent des allèles de résistance co-dominants, ou récessifs, tandis que seuls les plus sensibles sont éliminés. En survivant au traitement anthelminthique, les individus résistants représentent une plus forte proportion de la population parasitaire aux générations suivantes.

Mais des modélisations mathématiques (38) ont montré que les sous-dosages massifs ne permettent pas de sélectionner des individus chimiorésistants car suffisamment d' individus sensibles survivent (10). Ces derniers ont une meilleure capacité de reproduction que les individus résistants. On parle de « fitness » négative des populations résistantes, la « fitness » représentant le succès reproductif des souches résistantes (13). Ceci semble toutefois ne pas se vérifier chez *Teladorsagia circumcincta* dans la résistance aux BZ (35), et actuellement il semblerait que la notion de coût de résistance en terme de fitness soit moins pertinente.

Par contre, des sous-dosages légers ont un fort pouvoir de sélection et ce sont les plus fréquents dans les élevages de petits ruminants.

De plus, tous les parasites présents chez l'animal hôte ne sont pas sensibles à la même posologie de l'anthelminthique. Ainsi, in vitro, *Haemonchus contortus* est trois

fois plus sensible au thiabendazole, pour une même posologie, que *Teladorsagia circumcincta*.

- Lié à des particularités physiologiques : cas des caprins.

La chèvre représente une espèce mineure dans de nombreux pays, et les coûts de recherche et de développement pour l'obtention d'une AMM caprins sont trop élevés par rapport aux bénéfices attendus. De plus, les principales espèces de vers hébergées, les pathologies associées à ces parasitoses et les méthodes appliquées pour leur contrôle sont autant de similitudes qui ont conduit à considérer longtemps les caprins comme les homologues des ovins (48). Or il n'en est rien. D'une manière générale, les caprins métabolisent plus efficacement les antiparasitaires, d'où un sous-dosage systématique lorsqu'on utilise les posologies « ovines » (10).

Les caprins métabolisent différemment les anthelminthiques par rapport aux ovins. Cela est démontré depuis la fin des années 80 pour l'oxfendazole et le lévamisole, et dans les années 90 à l'INRA de Toulouse pour l'ivermectine et l'éprinomectine (20).

L'absorption et l'élimination des médicaments sont différentes chez les ovins et les caprins (85) (44).

Après traitement à dose égale, le pic plasmatique et la biodisponibilité sont inférieurs de moitié chez les caprins (55).

Il en résulte donc une moindre efficacité.

Par ailleurs, diverses particularités de la physiologie digestive contribueraient à expliquer la grande variabilité de réponse aux traitements chez cette espèce (48)(19) :

- La facilité de fermeture de la gouttière oesophagienne : cette fermeture court-circuite le réseau et le rumen. L'anthelminthique se retrouve donc directement dans la caillette. Or dans ce cas, la quantité totale de produit absorbé est moindre que s'il avait subi un passage ruminal (85). De plus, ce passage permet aux pro-BZ les transformations métaboliques nécessaires à leur efficacité.
- Une modification du transit intestinal due à un parasitisme abomasal ou intestinal ou au régime alimentaire, peut modifier la biodisponibilité des anthelminthiques. Ces facteurs contribuent ainsi à diminuer la biodisponibilité des antiparasitaires.

#### Cas des benzimidazoles et probenzimidazoles

L'activité anthelminthique est liée à la durée de contact entre le parasite et la « concentration létale minimale »

A dose égale, les caprins métabolisent plus rapidement les benzimidazoles que les ovins et présentent un pic plasmatique et une biodisponibilité inférieures de moitié (12).

### Cas du lévamisole et du tartrate de pyrantel.

#### ❖ Le lévamisole

La posologie ovine standard est de 7.5 mg/kg PV. A cette posologie par voie orale chez la chèvre, les résultats d'efficacité dépendent du parasite. Pour *H. contortus*, *Cooperia curticei* et *T. colubriformis*, on note une très bonne efficacité, tandis qu'elle est mauvaise pour *T. circumcincta* et sur les stades immatures (19). Pour le lévamisole, le pic plasmatique et l'élimination sont aussi très rapides, d'où une biodisponibilité réduite.

#### ❖ Le pyrantel

A la posologie standard ovine ( 20 mg / kg ), l'efficacité est très bonne vis-à-vis d'*H. contortus*, *T. circumcincta* et *C. curticei* , mais est mauvaise pour *T. colubriformis*.

### Cas des avermectines

Les données ne concernent que l'ivermectine.

A la dose standard ovine (0.2 mg /kg) per os, l'efficacité est de plus de 99 % sur les stades adultes et les larves L4 de : *H. contortus*, *T. circumcincta*, *T. colubriformis*, *C. curticei*, *Oesophagostomum columbianum* et *Chabertia ovina* (19).

Par contre, à la même posologie et par voie sous-cutanée, l'efficacité est bien moindre vis-à-vis des Trichostrongles de l'intestin grêle (de plus, l'ivermectine est plus efficace sur les parasites de l'abomasum que sur ceux de l'intestin grêle)

Ainsi, cette dose de 0.2 mg / kg administrée par voie sous-cutanée serait suboptimale pour certains nématodes et favoriserait l'émergence de résistances chez les caprins.

### Cas du closantel

Dans ce cas aussi, l'élimination est deux à trois fois plus rapide que chez les ovins, mais on constate que l'efficacité de cette molécule à l'égard d'*Haemonchus contortus*, à la posologie standard ovine (10 mg / kg per os ) est conservée (12).



□ Caprins et ovins, quelles différences ? (48)

Récemment, des travaux sur les particularités physiologiques et pharmacologiques des chèvres ont été motivés par l'émergence de nombreuses résistances aux antiparasitaires chez cette espèce et par l'importance économique de son élevage dans l'Europe du Sud et en France.

Des observations en conditions d'élevage et expérimentales ont permis de montrer que la chèvre est moins apte que le mouton à résister aux infestations parasitaires. Cette forte réceptivité aux infestations s'explique par un défaut d'immunisation contre les strongles gastro-intestinaux. En effet, il semblerait qu'à cause de leur comportement de cueilleur, les caprins n'auraient pas développé une grande aptitude à répondre au parasitisme, contrairement aux ovins qui sont des brouteurs donc plus soumis à la pression parasitaire. De plus, des facteurs de modulation agissent sur cette réceptivité : l'impacte des traitements anthelminthiques (le degré de protection conféré par un contact préalable avec les parasites est plus important si les populations parasitaires initiales ne sont pas éliminées par ces traitements), la composante génétique (différences de susceptibilités entre races), le statut physiologique, la nutrition (48).

Ainsi, si l'on ajoute aux facteurs d'apparition des résistances une plus grande réceptivité des caprins, par rapport aux moutons, aux strongles gastro-intestinaux en raison d'une moindre aptitude à s'immuniser face à ce parasitisme, on comprend l'importance des résistances aux antiparasitaires chez cette espèce.

Les posologies spécifiques aux caprins ne sont pas encore suffisamment appliquées par les intervenants de la filière caprine, de plus, le problème de la prescription et de l'utilisation hors AMM se pose. Mais dès que les données scientifiques sont suffisantes et attestées par des publications, les posologies adéquates à l'espèce peuvent être adoptées.

Malheureusement, il semblerait que l'information ne soit que rarement fournie aux éleveurs et les traitements anthelminthiques des caprins restent copiés sur les traitements administrés aux ovins.

**Le sur-dosage :**

Il favorise l'émergence d'individus très résistants par élimination des parasites homozygotes ss et hétérozygotes Rs. Seuls les homozygotes RR peuvent se développer (84).

Des travaux sur des modélisations mathématiques ont permis de conclure que la dose la plus dangereuse est celle qui tue à la fois tous les homozygotes sensibles et tous les hétérozygotes (73).

## 4-2.2.b.ε. Le choix de la voie d'administration. (20) (19)

La biodisponibilité des anthelminthiques varie selon l'espèce et la voie d'administration. Ainsi, pour la moxidectine, la voie sous-cutanée permettait une meilleure biodisponibilité que la voie orale, en particulier chez les caprins.

Biodisponibilité ( ng .d / ml )

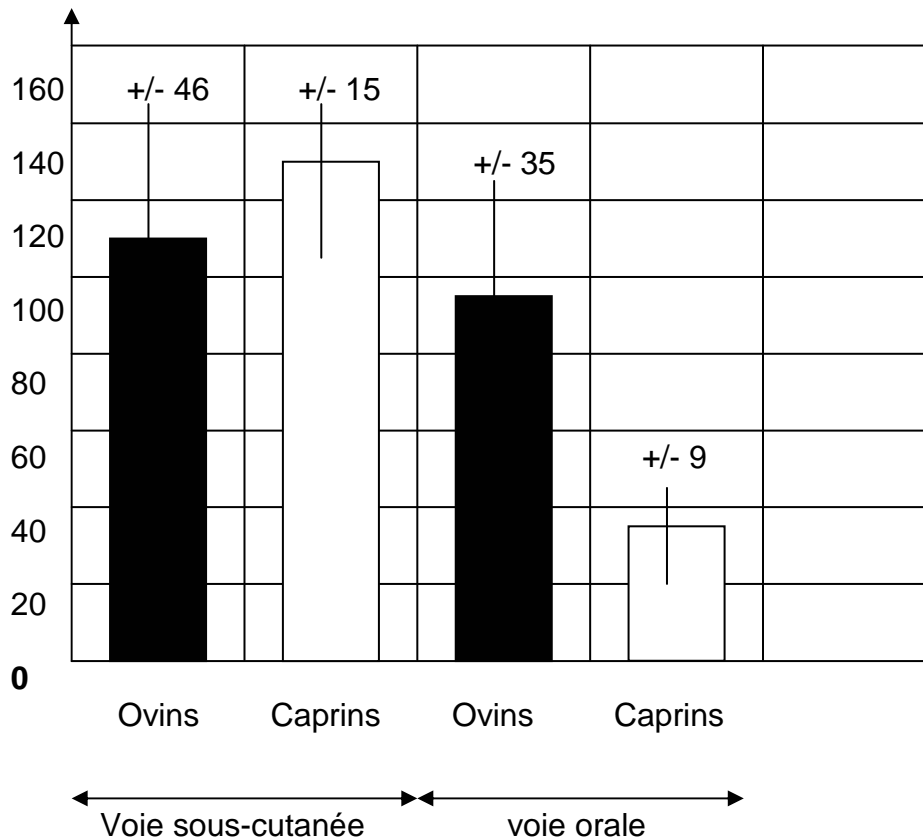


Figure 12 : Comparaison de deux voies d'administration de la moxidectine chez les caprins et les ovins (20)

La voie d'administration peut donc aussi être source de variation importante.

## 4-2.2.b.ζ. L'alternance des produits antiparasitaires.

En 1990, BARNES et DOBSON (55)(84) ont développé des modèles mathématiques afin de prévoir les résultats de différentes stratégies. Il en ont déduit que les rotations rapides d'anthelminthiques (changement à chaque traitement) retardaient la diffusion de la résistance par comparaison à une rotation lente (changement tous les ans).

Ces résultats entrent en contradiction avec les affirmations de BEUGNET et KERBOEUF (10) qui affirment qu'une rotation rapide (sur une même saison de pâture) peut sélectionner des multirésistances.

#### 4-2.3. Les pseudo résistances.

Ce sont toutes les causes qui sont à l'origine d'un défaut du traitement anthelminthique, mais sans rapport avec une résistance acquise des strongles gastro-intestinaux.

De mauvaises conditions de conservation de l'antiparasitaire (par exemple si le flacon est resté au soleil) ou de manipulation ( si l'éleveur a mal agité le flacon, si le pistolet drogueur est mal réglé...) diminuent l'efficacité du traitement.

Une mauvaise adaptation de la dose, une mauvaise gestion du pâturage, une erreur dans le choix de l'anthelminthique, dans sa posologie, de son spectre, conduisent à une efficacité partielle des produits, à la persistance de parasites et donc à la pathologie qui leur est associée. On peut parler de pseudo-résistances mais elles peuvent conduire, à plus ou moins long terme, à de vraies résistances. Lors d'un échec thérapeutique, il faudra veiller à lister toutes les causes possibles et bien les différencier.

#### 5- Dépistage de la résistance.

Toute suspicion de résistance dans un élevage doit obligatoirement être confirmée. Pour cela, on dispose de tests.

Les tests décrits ci-après sont adaptées au travail de terrain, faciles à réaliser et de faible coût mais ne constituent pas des techniques d'étude de la résistance destinées à la recherche.

On distingue (10) :

- Les tests *in vivo* : ils portent sur les animaux hôtes. Ils permettent de mettre en évidence de la résistance mais pas de la quantifier. Ce sont les bilans parasitaires et les tests coproscopiques ( FECRT ).
- Les tests *in vitro* : ils sont réalisés à partir d'éléments parasitaires (œufs et larves de Strongles). Ceux-ci permettent de confirmer et de quantifier le phénomène de résistance. Ils sont biologiques, biochimiques et génétiques ( PCR ).

#### 5-1. Les tests *in vivo* (12)(10).

##### 5.1.1. FECRT : Fecal Egg Count Reduction Test (36).

Il s'agit du test coproscopique de réduction du nombre d'œufs de strongles après vermifugation. Il est réalisable quel que soit l'anthelminthique.

Il consiste en la réalisation d'une coproscopie quantitative ( par la technique de Mac Master par exemple sur 15 animaux qui n'ont pas été vermifugés depuis quatre semaines au moins. Le résultat est noté OPG1. Puis on réalise un traitement anthelminthique sur tous ces animaux en même temps.

10 à 14 jours après, un deuxième examen coproscopique est réalisé. Le résultat est noté OPG2.

On calcule alors le pourcentage de réduction du nombre d'œufs de strongles.

$$\text{FECRT} = ( \text{OPG1} - \text{OPG2} ) / \text{OPG1} * 100$$

OPG : nombre d'œufs par gramme.

Ainsi, on détermine d'après ce rapport la présence ou l'absence de résistance.

Si FECRT est inférieur à 95 %, l'espèce parasitaire étudiée est résistante à l'anthelminthique utilisé pour l'étude.

Si le pourcentage est supérieur à 95 %, la population parasitaire est considérée comme sensible.

Cette technique est particulièrement indiquée pour des parasites dont les œufs n'éclosent pas facilement, par exemple pour les strongles du genre *Nematodirus*.

Si les anthelminthiques utilisés sont les avermectines ou les milbémycines, on attendra 20 jours avant de réaliser les coproscopies (à cause de la rémanence). En effet, les anthelminthiques peuvent induire un arrêt temporaire de la ponte sans mortalité des vers, ce qui signifie qu'après un temps t, la ponte reprend. Dans le cas des Benzimidazoles, 10 à 14 jours suffisent car ces anthelminthiques ne sont pas rémanents. Pour les endectocides, on tient compte de ce phénomène en portant le délai à 20 jours.

Les avantages : c'est un test facile, accessible aux praticiens, rapide à effectuer et bien adapté aux enquêtes épidémiologiques.

Mais il possède néanmoins quelques inconvénients : le mélange d'espèces de prolifécités différentes et les variations d'excrétion des œufs peuvent modifier le résultat. On peut toutefois en tenir compte dans le calcul. De plus, l'identification des parasites résistants ne peut se faire qu'après coproculture ( tous les œufs de strongles sont semblables ).

### 5.1.2. Les bilans parasitaires (10)(57).

Ils permettent d'apprécier l'efficacité d'une dose thérapeutique sur une population de parasites. Ils sont réalisables quel que soit le parasite et pour tout anthelminthique.

Ils permettent de calculer la charge parasitaire totale des animaux (57).

Ils consistent en :

- Une infestation monospécifique de lots d'animaux.
- Un traitement au terme de la période prépatente (3 semaines ).

- L'abattage des animaux 10 jours après traitement.
  - Une autopsie et le dénombrement du nombre de parasites par organe. Cette technique est cependant longue et très coûteuse.
- NB : Cette méthode peut aussi s'appliquer à partir d'infestations naturelles.
- 5-2. Les tests *in vitro*.

On en distingue deux sortes :

#### 5-2.1. Les tests biologiques.

Ils sont fondés sur l'observation de la relation dose / effet par mise en contact des parasites et de la molécule à étudier. Une résistance n'est mise en évidence que lorsqu'une proportion minimale de la population est devenue résistante. La résistance est ici étudiée à l'échelle d'une population.

Les parasites sont extraits à divers stades : œufs, larves, adultes... L'objectif est de calculer la DL50 (dose létale 50 %) et de la comparer avec la DL50 obtenue lorsqu'on utilise une souche sensible de référence. Le rapport entre la DL50 de la population étudiée et celle de la population de référence détermine le facteur de résistance FR.

Plusieurs tests biologiques existent. Le choix dépend du mode d'action de l'anthelminthique (12).

##### 5-2.1.1. Le choix du test.

- Pour les Benzimidazoles et pro-benzimidazoles.

L'association de l'anthelminthique avec la tubuline a pour effets l'inhibition de l'absorption de glucose, l'inhibition de la fumarate-réductase et la diminution de la sécrétion d'acétylcholinestérase.

La tubuline est la protéine structurale des microtubules, ces derniers étant en permanence soumis à deux processus opposés : la polymérisation et la dépolymérisation.

Si la polymérisation est impossible, le processus d'embryogénèse est interrompu (la formation du fuseau mitotique est impossible), c'est la mort du parasite.

Lors de suspicion de résistance aux benzimidazoles, on emploiera le test d'inhibition d'éclosion des œufs.

- Pour le lévamisole, le pyrantel et le morantel.

Ces molécules sont des cholinomimétiques : leur fixation sur les récepteurs post-synaptiques provoque une paralysie spastique intense.

En cas de suspicion de résistance à ces molécules, on utilisera le test de paralysie des larves.

➤ Pour l'ivermectine.

C'est un composé GABA-ergique qui stimule la libération de GABA, neuroinhibiteur des cordons nerveux chez les nématodes.

La pipérazine, en mimant le GABA, provoque une paralysie flasque.

En cas de suspicion de résistance, on emploiera le test de paralysie des larves.

5-2.1.2. Description des tests.

5-2.1.2.a. Test d'inhibition d'éclosion des œufs.(10)

C'est le test biologique le plus couramment employé. Il exploite le pouvoir ovicide des BZ.

Si la souche est sensible, le taux d'éclosion sera faible, tandis que pour une souche résistante, il sera normal.

Des œufs de strongles non embryonnés sont mis en présence de concentrations croissantes d'un BZ. L'incubation se fait à 25°C pendant 48 h.

Au terme de l'incubation, on dénombre la quantité de larves écloses et d'œufs morts ou embryonnés.

Puis on calcule le rapport d'inhibition d'éclosion en comparant le résultat obtenu avec la souche testée avec celui d'une souche sensible.

5-2.1.2.b. Test de paralysie des larves infestantes.(10)

Des œufs d'une espèce parasitaire sont mis en contact avec l'anthelminthique testé. Puis, si le parasite est sensible, on observe des larves rétractées dans leur gaine.

5-2.1.2.c. Test d'inhibition du développement larvaire (88).

C'est un test suffisamment sensible pour mesurer qualitativement le degré de résistance entre les individus sensibles et résistants.

L'étude du FR obtenu permet de caractériser la population parasitaire étudiée.

Si  $FR < 3$ , la population est considérée comme sensible.

Si  $3 < FR < 5$ , la population est hétérogène, elle contient des individus résistants.

Si  $FR > 5$ , la population est résistante.

Ces tests permettent de quantifier la résistance, mais la détection nécessite un nombre suffisant d'individus résistants dans la population. Au moins 30 % des individus de cette population doivent être résistants pour que les tests puissent détecter la résistance.

De plus, il ne faut pas oublier que ces tests ne prennent pas en compte le métabolisme des anthelminthiques chez l'animal. Le principe actif est un métabolite de l'anthelminthique et non le produit administré (12).

#### 5-2.2. Les tests biochimiques et génétiques.

Ils permettent d'apprécier l'existence de mécanismes de résistance, voire des gènes de résistance, et d'en faire un dépistage plus précoce.

##### 5-2.2.1. Test de liaison à la tubuline (12).

Il permet d'évaluer la résistance aux BZ.

Un BZ sous forme tritiée (BZ\*) est mélangé in vitro à de la tubuline. On évalue les proportions des complexes BZ\*- tubuline et BZ\* non lié. Plus la proportion de BZ\* non lié est faible, plus les risques de se trouver en présence d'une souche résistante sont élevés.

Mais ce test nécessite obligatoirement un recours à des laboratoires spécialisés.

##### 5-2.2.2. Test d'activité enzymatique (12).

Les souches résistantes ont la particularité de présenter une activité enzymatique de type acétylcholinestérasique et estérase non spécifique supérieure à celle des souches sensibles.

Une réaction colorée permet de mettre en évidence cette supériorité d'activité.

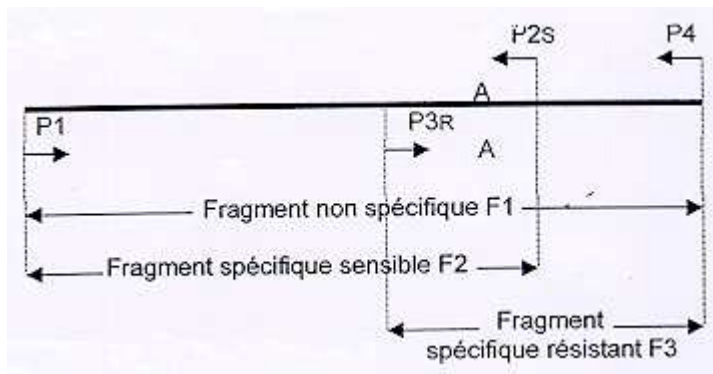
##### 5-2.2.3. Autres tests.(33)

En 1997, WALLER (89) annonçait la mise en oeuvre de travaux pour la mise au point d'un test génétique et moléculaire permettant la détection de gènes de résistance à de très faibles taux, dans une population de parasites apparemment sensible.

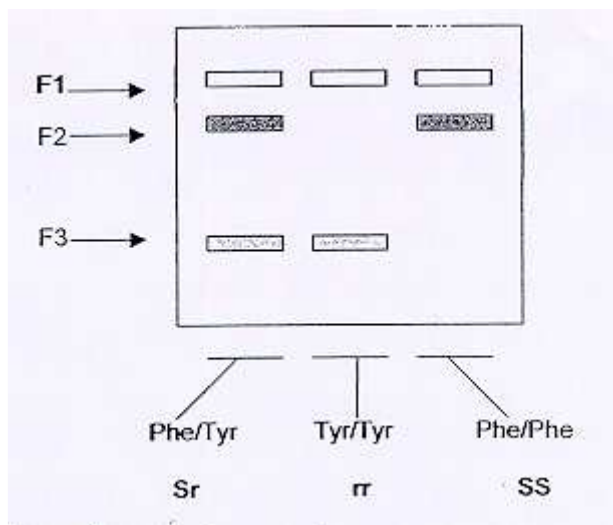
En 1999, ELARD décrit un test de dépistage de la résistance ou de la sensibilité aux Benzimidazoles chez *Teladorsagia circumcincta*, par PCR. Il repose sur le génotypage du résidu « 200 » de la  $\beta$ -tubuline : phénylalanine (TTC) ou tyrosine (TAC) (33).

A partir de quatre populations de *Teladorsagia circumcincta* sensibles aux BZ et quatre résistantes aux Benzimidazoles, des œufs sont récupérés. Ils sont cultivés in vitro pour obtenir des larves infestantes L3. Après une série d'infestations expérimentales, on réalise un test d'inhibition d'éclosion des œufs. Le matériel génétique des œufs subsistant est alors analysé : Cf. figure 13.

1. Digestion des vers dans un mélange tampon ( une nuit ).
2. Amplification par PCR ( 4 heures ).



3. Electrophorèse en gel d'agarose ( une heure ).



4. Génotypage du ver.

Figure 13 : Les différentes étapes de la méthode permettant de déterminer si le parasite est sensible ou résistant aux benzimidazoles.

Cet outil permet la caractérisation rapide d'une population résistante aux BZ.

En 2000 la PCR est utilisée comme méthode de diagnostic de la résistance et comme outil de diagnose des espèces parasitaire (83). Elle permet en effet de s'affranchir de l'identification morphologique des larves L3 de *Teladorsagia circumcincta*, *Haemonchus contortus* et *Trichostrongylus colubriformis*.



Grâce à ces nouveaux outils, on peut espérer , à l'avenir, détecter une résistance au sein d'une population même lorsque la fréquence de l'allèle en cause est faible.

La détection de la résistance à très basse fréquence permettra d'intervenir avant l'installation de l'irréversibilité de cette résistance (12).

Mais actuellement, seuls les tests biologiques sont employables couramment et permettent d'apprécier globalement la sensibilité d'une population parasitaire.

## 6- Réversion de la résistance

Il s'agit du retour à la sensibilité d'une population d'helminthes résistants (12).

Lorsque la fréquence des allèles de résistance au sein d'une population diminue, on tend vers un retour à la sensibilité. Mais si la majorité des individus de la population porte des allèles de résistance, celle-ci a atteint un seuil de stabilité qui ne permettra pas de retour à la sensibilité (12), même en cas d'arrêt du traitement.

Toutefois, on peut tenter de l'obtenir par la réintroduction du caractère « sensible » dans le génome de la population. Pour cela, il faut réaliser un brassage entre population de parasites résistants et population sauvage de parasites ( utilisation d'animaux géographiquement éloignés, d'espèces différentes, ou administration expérimentale de larves infestantes sensibles)(12).

Le nombre d'individus résistants diminue progressivement par dilution des gènes de résistance (10). En effet, les parasites résistants sont souvent moins adaptés que les parasites sensibles aux conditions de vie. On dit qu'ils ont une « fitness » négative. Ceci n'est pas vrai pour les benzimidazoles (35).

Cela reste très difficile à réaliser et la réversion reste un phénomène très marginal et exceptionnel. Elle est susceptible d'intervenir si les gènes de résistance n'ont pas atteint un seuil de stabilité.

## **4<sup>ème</sup> partie : La situation actuelle**

La répartition géographique de la résistance aux anthelminthiques est très vaste (8)(12). Sont concernés : l'Australie, la Nouvelle-Zélande, l'Afrique du Sud et de l'Est, l'Amérique du Sud, les Etats-Unis et tous les pays européens. Le premier cas de résistance décrit en Europe date de 1960.

Toutes les espèces de ruminants sont intéressées par le problème, mais principalement les petits ruminants.

Les populations de parasites chimiorésistants sont d'abord apparues dans les pays de l'hémisphère Sud : Amérique du Sud, Afrique, Australie et Nouvelle-Zélande, puis ont pris une importance considérable (53)(10).

En France, l'essentiel des résistances concerne les petits ruminants. Les bovins ne sont pas concernés pour le moment (11).

Mais afin que le cheptel bovin ne connaisse pas la situation des cheptels ovins et caprins, il est temps de prendre toutes les mesures qui s'imposent.

## 1- Les familles anthelminthiques concernées.

La résistance des strongles est apparue en premier lieu pour les benzimidazoles, du fait de leur plus grande présence sur le marché des antiparasitaires. Ce furent les premiers à être commercialisés.

Actuellement, toutes les familles anthelminthiques semblent concernées : Benzimidazoles et pro-benzimidazoles, Lévamisole et Pyrantel, endectocides, Closantel et Oxyclosanide.

Pour illustration, se référer aux cartes de répartition géographique pages 67 à 70.

## 2- La situation en France.

### 2-1. La France métropolitaine.

#### 2-1.1. En élevage ovin.

Les cas de résistance aux anthelminthiques semblent étroitement corrélés aux régions et structures de production ovines et caprines (30).

La France compte un million de brebis laitières en Aveyron et au Pays Basque. Les agneaux sont élevés et engraisés à l'intérieur, le recyclage parasitaire est donc faible car assuré par les seules brebis ou agnelles de remplacement et, lorsque les brebis pâturent pendant l'été, la pression parasitaire subie est faible.

Dans les Alpes et les Pyrénées, 3 millions de brebis sont élevées pour la production d'agneaux engraisés à l'intérieur. Ici aussi, les charges parasitaires de la pâture sont faibles.

Dans le Limousin, le Centre et le Centre-Ouest, 2 millions de brebis élèvent des agneaux dont l'engraissement se fait à l'extérieur. Les périodes de pâture sont longues (parfois toute l'année). Ceci engendre un recyclage important des parasites car les agneaux ne sont pas immunisés et nécessitent de nombreux traitements

anthelminthiques. En effet, dans ces régions, les brebis reçoivent 3 à 4 traitements annuels et les agneaux, 4 à 6 traitements de mai à septembre.

Ainsi, on peut observer que les régions où le risque de résistance est maximal sont le Limousin, l'Ouest et les Monts du Lyonnais, régions où le système d'élevage en plein air ou semi plein air est pratiqué.

### 2-1.2. En élevage caprin.

Les 1 200 000 chèvres laitières que compte la France sont essentiellement réparties dans trois régions : Poitou-Charentes, Centre et Rhône-Alpes, et sont élevées selon trois modèles :

- Le pâturage permanent (Ouest, Sud-Ouest, Poitou-Charentes et Centre)
- Pâturage itinérant (Pré-Alpes, Maure, Estérel)
- Zéro-grazing (Poitou-Charentes et Centre).

La résistance aux anthelminthiques est présente dans toutes ces régions (30) (Cf. carte de répartition géographique de la résistance en France page 67).

En 2001, une étude de CHARTIER et al (23) présentait la prévalence de la résistance aux BZ et LVM dans des élevages caprins du Sud-Ouest de la France.

83% des élevages présentaient alors une résistance aux BZ et concernait plus particulièrement *Trichostrongylus colubriformis*, et 3% présentaient une résistance au LVM.

La situation est préoccupante dans certains troupeaux du mont du lyonnais, du Limousin, du Val de Loire ou de Poitou-Charentes(19)(85).

Dans les Deux-Sèvres, un cas de résistance au thiophanate (pro-benzimidazole)(Strongynate®) chez des chèvres angora a été rapporté suite à une étude expérimentale menée sur 35 animaux et comprenant six traitements sur l'année, dont quatre au thiophanate.

L'examen de la caillette et de l'intestin grêle d'un animal euthanasié à cause de son très mauvais état général, a mis en évidence la présence de *Teladorsagia circumcincta*, *Trichostrongylus trifurcata* et *Trichostrongylus colubriformis* (17).

### 2-1.3. Quels parasites ?

Une étude menée en 1998 par le CNEVA de Niort et l'INRA de Tours (21) sur 23 élevages d'ovins et 15 élevages de caprins mettait en évidence :

- Un groupe prédominant de parasites résistants aux benzimidazoles dans les élevages ovins: *Teladorsagia*, *Trichostrongylus* et *Cooperia*.
- Chez l'ensemble des élevages caprins deux espèces très souvent résistantes aux benzimidazoles : *Teladorsagia circumcincta* et *Trichostrongylus colubriformis*, et une espèce moins fréquemment résistante : *Haemonchus contortus* ( dans deux fermes ).

Dans les Deux-Sèvres, 100 % des élevages caprins et 80 % des élevages ovins sont résistants aux benzimidazoles, 50 % des élevages de chèvres sont résistants au lévamisole.

Par comparaison, en 1994, on dénombrait seulement (30) :

- Sept cas de résistances ovines en Limousin, dans les Monts du Lyonnais, en Val de Loire, en Poitou-Charentes, et dans les Vosges.
- Cinq cas de résistances caprines dans les mêmes trois premières régions.

Aucune résistance aux endectocides (ni chez les petits ruminants, ni chez les bovins) n'a encore été décrite avec certitude en France (30)(8)

Un doute existe en Poitou-Charentes vis-à-vis de *Teladorsagia* (48).

## 2-2. France non métropolitaine.

En 1997, BARRE et al (4) constatait, après deux enquêtes menées en Guadeloupe, la résistance de deux espèces, *Haemonchus contortus* et *Trichostrongylus colubriformis*, aux benzimidazoles.

Il se proposait d'étudier l'efficacité de cinq molécules (le fenbendazole, le tétramisole, le fébantel, l'albendazole et l'ivermectine) chez les caprins autochtones, notamment chez la chèvre créole.

Les résultats mettent en évidence une résistance aux dérivés du noyau benzénique dans 92 % des élevages et dans un élevage, une résistance à l'ivermectine a été suspectée.

De plus, *Haemonchus contortus* est résistant aux benzimidazoles dans 79 % des cas, au tétramisole dans 7 %, et à l'ivermectine dans 3 %. *Trichostrongylus colubriformis* s'est montré plus sensible vis-à-vis de ces molécules (on a retrouvé des larves après vermifugation par un dérivé du noyau benzénique dans deux élevages, et dans un élevage après vermifugation avec l'ivermectine).

## 3- En Europe.

Le développement des résistances est un phénomène global et croissant sauf au Portugal et en Grèce (89), où un très faible usage des anthelminthiques et une pratique extensive de l'élevage semble, pour l'instant, éviter ce problème.

Le groupe de molécules le plus concerné est celui des benzimidazoles, mais des cas de résistance à l'ivermectine dans des troupeaux de petits ruminants ont été rapportés en Ecosse et au Danemark, déjà en 1992 (89)(8).

La prévalence des résistances aux benzimidazoles se distribue largement en Europe centrale et en Europe de l'Ouest (54), et le phénomène est en cours d'amplification.

En Angleterre, 15 (dans le nord-est) à 44 % (dans le sud-ouest) des élevages ovins présente une résistance aux benzimidazoles qui concerne *T. circumcincta*, l'espèce parasitaire dominante et plus occasionnellement *H. contortus* (54).

La prévalence de la résistance est plus importante dans le Sud de l'Angleterre, la gestion des pâturages et la topographie dans le Nord favorisant les pratiques plus extensives (54).

En 1996, un cas de résistance au lévamisole est décrit et l'utilisation excessive de cet anthelminthique est autant suspectée que l'importation de la résistance en provenance de Nouvelle-Zélande (29).

Au Royaume uni, dans l'élevage caprin, la prévalence atteint 65 à 70 % des élevages(54) et concerne autant *Haemonchus contortus* que *Teladorsagia circumcincta*. C'est d'ailleurs chez les caprins qu'a été rapporté le premier cas de résistance à l'ivermectine et, plus tard, deux autres cas de résistance ont été confirmées dans des élevages qui présentaient déjà des résistances au lévamisole et aux BZ.

En Belgique, un premier cas de résistance au lévamisole chez les bovins a été décrit (54).

#### 4- Le continent américain.

##### 4-1. Les Etats-Unis.

Le premier cas de résistance à l'ivermectine a été démontré au Texas sur des chèvres Angora. Depuis, ce même troupeau a développé des résistances au Lévamisole et au Fenbendazole (94).

En 1988, au Texas et en Pennsylvanie, les benzimidazoles faisaient déjà l'objet d'une résistance bien implantée (89)(94).

Une étude menée entre 1995 et 1998 au Virginia State University (94), dans l'Est de la Virginie, se proposait d'étudier le développement des résistances à trois anthelminthiques ( l'ivermectine, le lévamisole et le fenbendazole ) chez quatre genres parasites : *Trichostrongylus*, *Cooperia*, *Teladorsagia* et *Haemonchus*, sur une période de 30 mois.

L'étude porte sur 286 caprins, mâles et femelles, de tout âge et provenant de divers états du Sud-Est. Les anthelminthiques sont administrés quasi mensuellement durant la période de pâturage (Avril à Novembre) selon un dosage précis (lévamisole par voie orale à 11.8 mg/kg, ivermectine en sous-cutané à 0.3 mg/kg, et fenbendazole à 10 mg/kg deux fois à douze heures d'intervalle).

Des coproscopies sont réalisées le jour du traitement et 7-10 jours après sauf pour les animaux traités par le lévamisole (le prélèvement est effectué 5 jours après traitement).

Les FECR sont alors déterminés.

En 1997, trois espèces parasites sont encore trouvées (*H.contortus*, *T.circumcincta*, *Cooperia. spp.* ) et leur nombre n'a pas été réduit par les traitements.

Même si un arrêt de l'utilisation du lévamisole durant 7 mois a permis, lors de sa réutilisation, un regain d'efficacité, les résultats des FECRT indiquaient encore la présence de la résistance.

Mais l'étude aura permis de confirmer la meilleure efficacité du traitement au benzimidazole, lorsque celui-ci est administré 2 à 3 fois à douze heures d'intervalle, à la dose de 10 mg / kg.

En ce qui concerne le temps nécessaire au développement de la réversion, les observations de terrain suggèrent qu'elle pourrait demander plusieurs années après l'arrêt de l'anthelminthique.

En Louisiane et en Floride la prévalence de la résistance à tous les anthelminthiques ( y compris l'ivermectine) est si forte que l'élevage de petits ruminants de race anglaise est devenu impossible à gérer, à cause d'une incapacité à contrôler *Haemonchus contortus* (89).

Plus récemment, des résistances à l'ivermectine, au lévamisole et aux benzimidazoles été détectées chez *Haemonchus contortus* dans un élevage de chèvres en Virginie (94).

#### 4-2. L'Amérique du Sud.

Elle présente la particularité d'avoir connu une des plus forte et rapide émergence de résistances aux anthelminthiques au monde (89).

Actuellement, la situation est critique (au Paraguay) à alarmante (en Uruguay). Dans ces pays, les benzimidazoles et le lévamisole sont définitivement inefficaces, de même que leur emploi combiné, notamment au Brésil.

De plus, quatre études ont détecté une résistance à l'ivermectine (détectée la première fois chez *Haemonchus contortus* en 1987) qui reste, pour les éleveurs, le dernier groupe d'anthelminthiques efficace.

Inévitablement, on tend donc vers une apparition et un développement de la résistance à ce groupe.

Tableau IV: Prévalence de la résistance d'*Haemonchus contortus* vis-à-vis de divers anthelminthiques en Afrique du Sud et en Amérique du Sud (54).

| Pays              | Nb de fermes | Pourcentage de fermes résistantes aux anthelminthiques suivants |           |            |               |            |             |
|-------------------|--------------|---|-----------|------------|---------------|------------|-------------|
|                   |              | <b>BZ</b>   | <b>IV</b> | <b>LEV</b> | <b>BZ+LEV</b> | <b>RFX</b> | <b>CLOS</b> |
| <b>Af. du Sud</b> | 80           | <b>79</b>   | <b>73</b> | 23         | -             | <b>89</b>  | -           |
| <b>Paraguay</b>   | 37           | <b>70</b>   | <b>67</b> | 47         | -             | -          | -           |
| <b>Uruguay</b>    | 242          | <b>61</b>   | 1         | 29         | -             | -          | -           |
| <b>Brésil</b>     | 182          | <b>68</b>   | 7         | 19         | 15            | -          | 20          |
| <b>Argentine</b>  | 65           | 37  | 2         | 8          | 5             | -          | -           |

Chez les bovins, une résistance partielle de *Haemonchus contortus* à l'albendazole et à l'oxfendazole a été mise en évidence.

## 5- L'Afrique.

Dans bon nombre de pays africains (Kenya, Zimbabwe), des résistances aux trois principales familles d'anthelminthiques ont été répertoriées (72)(89)(92) et concernent fréquemment *Haemonchus contortus*.

Au Kenya par exemple, plus de la moitié des exploitations présentent une résistance à au moins un groupe d'anthelminthiques (89), et les résultats d'une étude menée en 1997 (WARUIRU et al) a mis en évidence une résistance simultanée d'*Haemonchus contortus* aux benzimidazoles, lévamisole et radoxanide ainsi que la résistance de *Trichostrongylus colubriformis* et *Oesophagostomum* sp. au lévamisole (91).

La résistance à l'ivermectine est apparue trois ans à peine après le début de son utilisation (45).

Par ailleurs, une étude (3) a permis la découverte de cas de résistance aux benzimidazoles dans des troupeaux ovins d'Afrique occidentale (en Gambie et au Sénégal), épargnés jusqu'alors.

En Afrique du Sud, le développement des résistances d'*Haemonchus contortus* à tous les anthelminthiques disponibles laisse peu d'espoir aux éleveurs (87). Plus de 90 % des élevages ovins sont confrontés au problème et certains ont même dû être éliminés pour des raisons économiques.

Les premières populations d' *Haemonchus contortus* résistantes à l'ivermectine y ont été décrites pour la première fois en 1985 (87).

## 6- L' Australie et la Nouvelle-Zélande.

### 6-1. L'Australie.

La résistance aux anthelminthiques est considérée comme le principal écueil médical et économique pour l'élevage ovin (10) qui est le plus important au monde en nombre de têtes (45).

En moyenne, 80 % des troupeaux d'ovins présentent des résistances multiples (Benzimidazoles et Lévamisole) (89). Dans certaines régions, 100 % des exploitations sont atteintes (45).

De plus, une résistance de famille aux lactones macrocycliques commence à apparaître (87). Elle concernerait *T.colubriformis* et *H. contortus* (64). Ceci n'arrange en rien la situation déjà critique due aux multiples résistances d' *Haemonchus contortus*. Après des essais de restructuration de l'élevage, certains sont contraints d'abandonner l'élevage ovin.

Le cheptel bovin semblerait menacé par une résistance de *Cooperia* sp (89).



## 6-2. La Nouvelle-Zélande.

La situation est assez proche de celle de l'Australie, bien que moins dramatique. A noter cependant la résistance de *Nematodirus spathiger* qui ne cesse de se développer depuis les années 80 (45).

Des cas de résistance à l'ivermectine commencent à apparaître même au sein du cheptel bovin (une souche de *Cooperia*) (41) (63)(89). L'oxfendazole est devenu à son tour inefficace sur *Cooperia oncophora* et *Ostertagia ostertagi*.

A ce propos, on a constaté dans une ferme la persistance d'une résistance à l'ivermectine après 4 années d'arrêt de son utilisation (94).

Mais les cas de résistance semblent concerner davantage les fermes laitières caprines (80% d'inefficacité des traitements) que les fermes ovines (2% d'inefficacité) (17).

## 7- Le Sud-Est asiatique et le Pacifique Sud.

Pour des raisons économiques, l'élevage des petits ruminants a connu un très fort développement. Mais le climat humide tropical et sub-tropical de ces régions a nécessité un emploi massif d'anthelminthiques afin de contrôler le parasitisme. De ce fait, avec le développement de l'élevage, la prévalence des résistances a augmenté (89).

En Malaisie par exemple, le parasitisme dû aux helminthes est considéré comme la deuxième cause de mortalité chez les petits ruminants après la pasteurellose. Des travaux ont montré une forte prédominance d' *Haemonchus contortus* dans l'ensemble des élevages et un taux de résistance aux benzimidazoles avoisinant les 50 %. Des résistances au lévamisole, closantel et à leurs combinaisons ont aussi été détectées à la fois chez les ovins et les caprins, mais avec une fréquence plus élevée pour les caprins (16).

Des cas de résistance aux endectocides (ivermectine et moxidectine) ont été détectés et concernait également *Haemonchus contortus*.

On a détecté l'existence d'une résistance au morantel chez *Haemonchus placei* dans des troupeaux bovins (83).

D'après ce qui a été vu précédemment ( causes d'apparition de la résistance), on comprend pourquoi l'hémisphère Sud a été le siège d'apparition des résistances : le mode d'élevage extensif du mouton, le mélange des classes d'âge, le pâturage permanent...

De plus, dans les pays chauds et humides, le développement des parasites est permanent et les traitements anthelminthiques fréquents permettent une sélection plus rapide des souches résistantes (4).

Les pays tempérés semblaient à l'abri jusqu'au début des années 90, mais depuis, des échecs aux traitements strongycides sont apparus en élevages ovins et caprins (10). Et la proportion d'élevages atteints augmente.

En ce qui concerne le cheptel bovin, peu de cas de résistance aux anthelminthiques sont rapportés mais on ne sait pas clairement si cette « absence » de résistance est due à des caractéristiques de l'hôte ou du parasite, ou si cela est une simple reflet des différences de conduite des troupeaux ( alimentation, traitements,...) qui conduirait à une exposition plus réduite au risque parasitaire (53).

JACKSON affirme que cette particularité peut être en partie expliquée par une exposition différente aux traitements pour les bovins (54). En effet, les adultes ne sont pas traités et ne contribuent donc pas à la sélection.

Toutefois, on observe quelques cas de résistance chez *Trichostrongylus axei* en Australie, *Cooperia oncophora* en Nouvelle-Zélande, *Ostertagia ostertagi* en Belgique et *Haemonchus contortus* au Brésil (93).

Le tableau VII résume les molécules anthelminthiques et les parasites concernées par une résistance chez les petits ruminants et les bovins.

Tableau V : Résistance aux anthelminthiques : situation actuelle dans le monde pour quelques parasites (d'après SANGSTER, 1999) (55)(79)

| Hôte                    | Parasite                     | Benzimidazoles | Lévamisole<br>Pyrantel<br>Morantel | Avermectines<br>milbémécines | Salicyclanide<br>(closantel) |
|-------------------------|------------------------------|----------------|------------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| <b>OV<br/>et<br/>CP</b> | <i>Haemonchus contortus</i>  | Oui            | rare                               | oui                          | oui                          |
|                         | <i>Ostertagia spp</i>        | Oui            | Oui                                | Oui                          | -                            |
|                         | <i>Teladorsagia spp.</i>     | Oui            | Oui                                | Oui                          | -                            |
|                         | <i>Trichostrongylus spp.</i> | Oui            | Oui                                | Oui                          | -                            |
| <b>BV</b>               | ❖ <i>Haemonchus placei</i>   | Oui            | Oui                                | Non                          | -                            |
|                         | <i>Ostertagia ostertagi</i>  | Oui            | Oui                                | Non                          | -                            |
|                         | <i>Trichostrongylus axei</i> | Oui            | Non                                | Non                          | -                            |
|                         | <i>Cooperia spp.</i>         | oui            | Non                                | oui                          | -                            |

- ❖ Il n'est pas présent en France.
- Pas d'action sur le ver en dehors de toute résistance.

Figure 14 : Répartition mondiale des résistances aux anthelminthiques : pays où le phénomène a été décrit (13)(37)(45)(50)(63)(87)(88)(91)(94)

BV : bovins

PR : petits ruminants

OV : ovins

CP : caprins

BZ : benzimidazoles

LVM : lévamisole

IVM : ivermectines

Fenb. : fenbendazole

Alb. : albendazole

Oxf. : oxfendazole

Sal. : Salicylanilidés

Mox. : Moxidectine

BZ/LVM : résistance croisée BZ et LVM

Ts anth. : tous les anthelminthiques

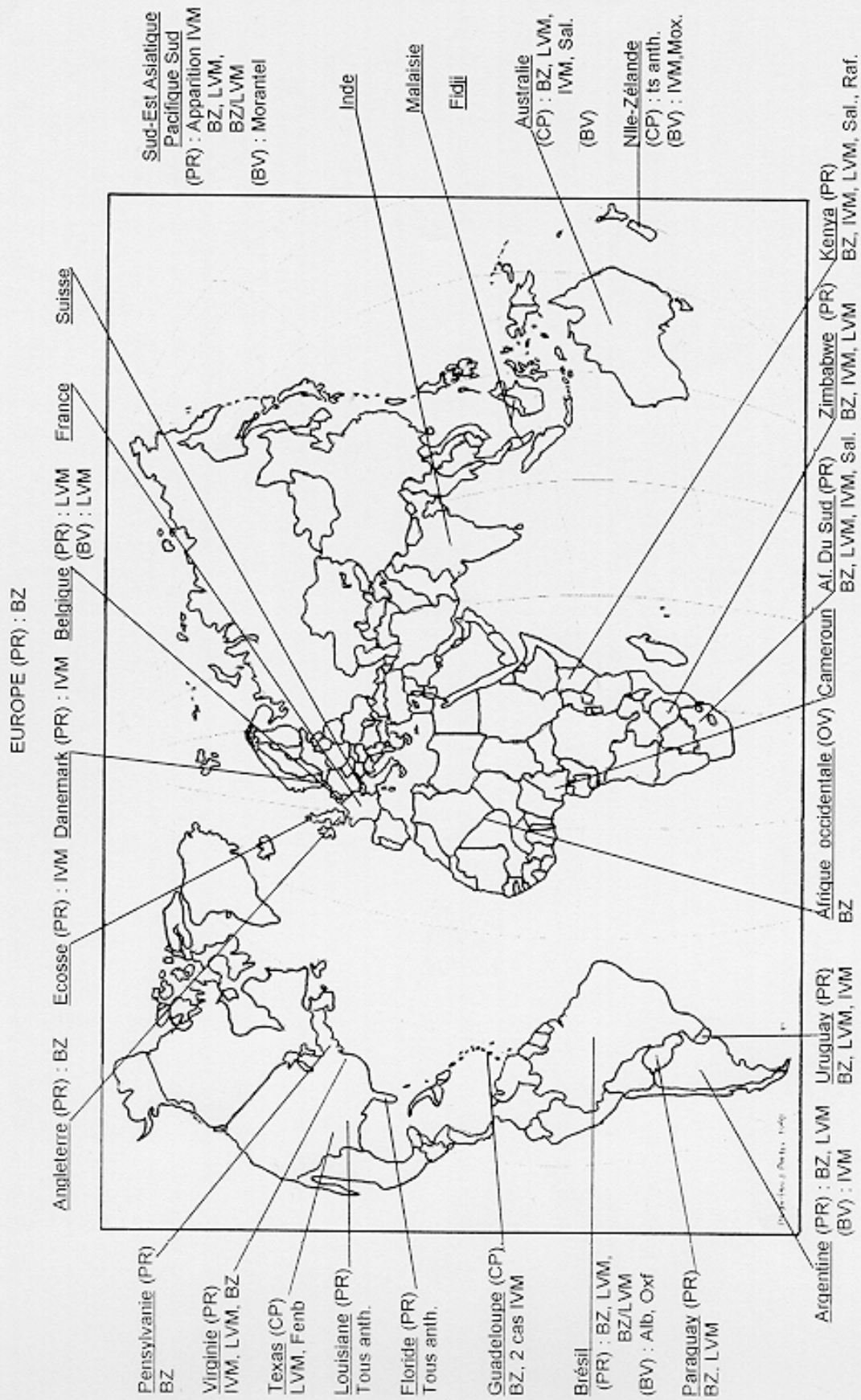
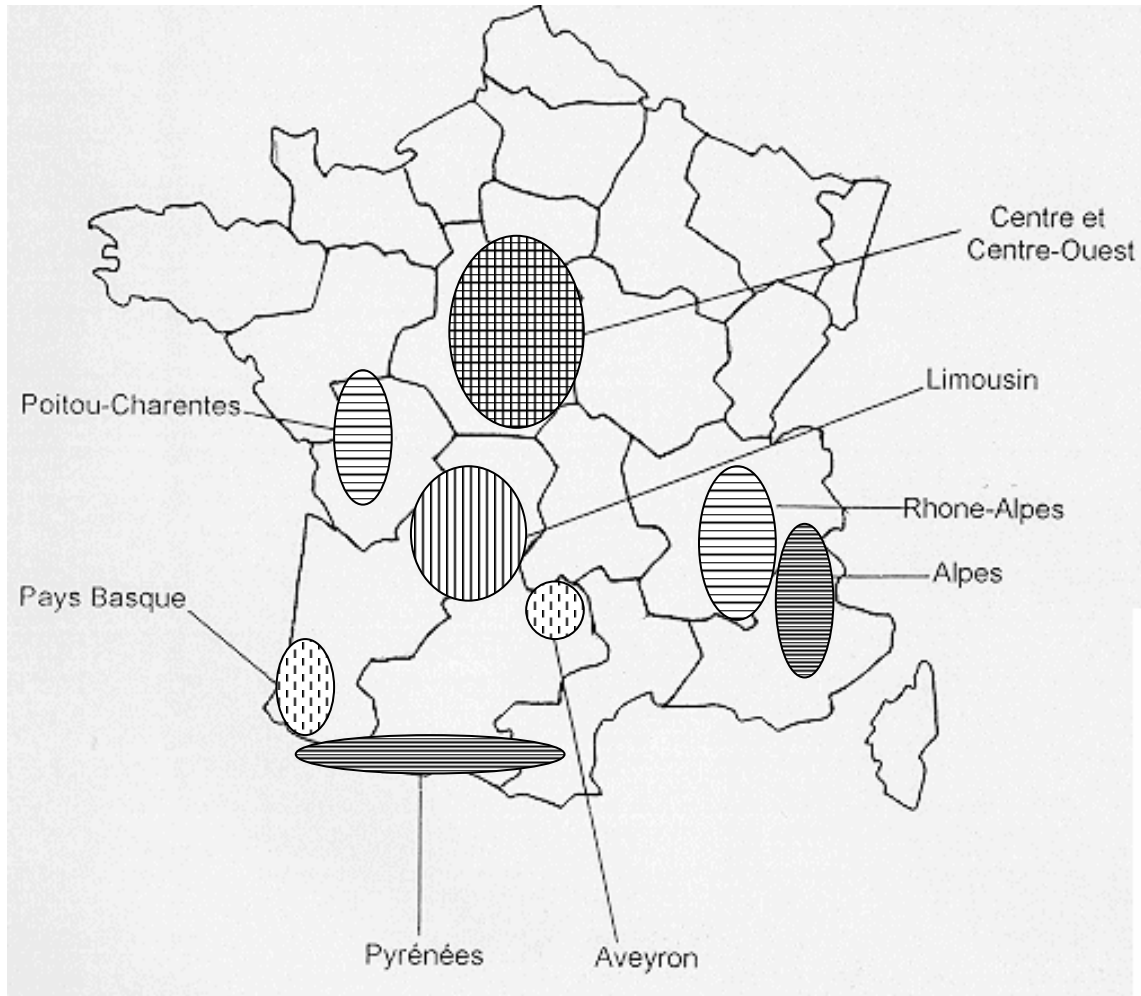


Figure 15 : Régions et structures de productions ovines et caprines (50)






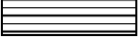
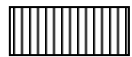
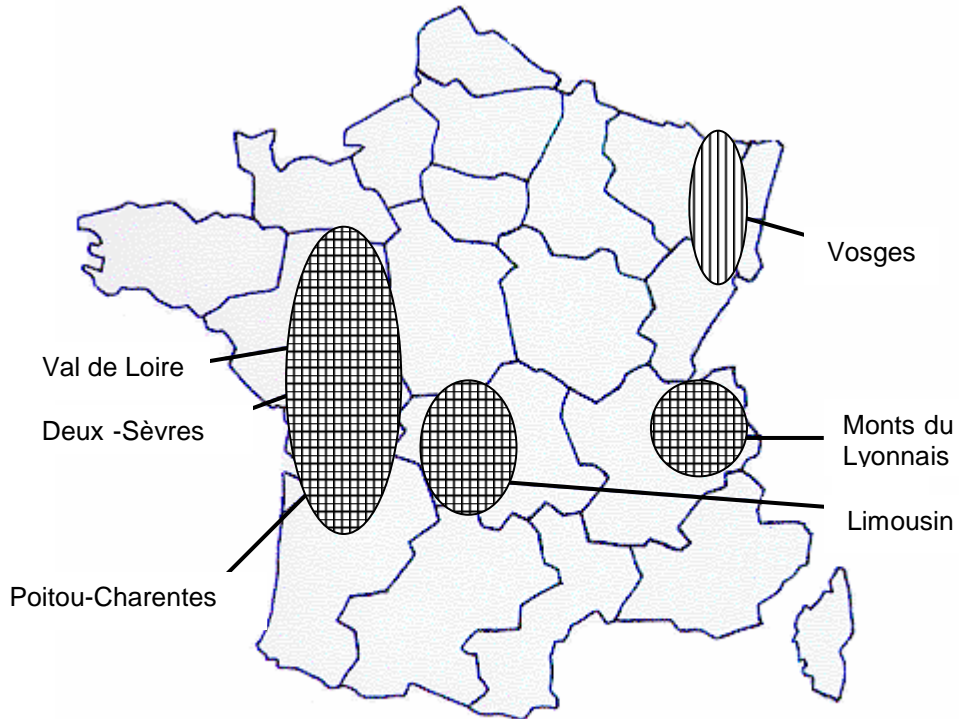
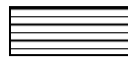
|           |   |   |
|-----------|---|---|
| • OvinS   |  | 1 million de brebis laitière  |
|           |  | 3 millions de brebis allaitantes pour la production d'agneaux engraisés à l'intérieur |
|           |  | 2 millions de brebis allaitantes pour la production d'agneaux engraisés à l'extérieur |
| • Caprins |  | 1 200 000 chèvres laitières   |

Figure 16 : Carte de répartition géographique des résistances en France (45)(50)



Cas de résistance chez les Ovins



Cas de résistance chez les caprins

Tableau VI : Espèces parasites et anthelminthiques concernés

|         | Espèces parasite   | Molécules  |
|---------|--|--|
| OVINS   | <i>Haemonchus contortus</i><br><i>Teladorsagia circumcincta</i><br><i>Trichostrongylus colubriform</i><br><i>Cooperia curticei</i><br><i>Oesophagostomum venulosum</i><br><i>Chabertia ovina</i> | Thianbendazole<br>Fenbadazole<br>Fébanfel<br>Ivermectine   |
| CAPRINS | <i>Haemonchus contortus</i><br><i>Teladorsagia circumcincta</i><br><i>Trichostrongylus colubriformis</i>   | Thiabendazole<br>Fenbendazole<br>Oxibendazole<br>Thiophanate<br>Ivermectine<br>Pyrantel<br>BZ/LVM/Pyrantel |

**5 ème partie :  
CONTROLLER OU CONTOURNER LA  
RESISTANCE AUX ANTHELMINTHIQUES.**

Etant donné l'impact considérable des résistances sur l'économie de l'élevage des petits ruminants en particulier, la prévention de la diffusion de la résistance devient une priorité. Elle doit s'intégrer à des plans de prophylaxie qui reposent sur un dépistage précoce et adapté des populations parasitaires chimiorésistantes et de leur suivi (10).

Tout d'abord, la prévention de la résistance doit intégrer une meilleure utilisation des anthelminthiques et une gestion raisonnée du troupeau. Ces deux axes de conduite doivent être complémentaires.

#### 1- Mieux utiliser les traitements anthelminthiques.

Il a été montré que les traitements chimioprophylactiques pouvaient interférer avec l'acquisition d'une immunité (26), or les bovins parviennent à réguler les populations de strongles par leur réponse immune (25).

##### 1-1. Etude de la physiologie digestive des animaux et de la pharmacologie des molécules.

Une meilleure connaissance de ces mécanismes a permis de préconiser une diète préalable aux traitements et la répétition des traitements dans certaines circonstances. Ceci permet de potentialiser l'effet des anthelminthiques, surtout vis-à-vis des souches résistantes (47).

##### 1-2. Une utilisation plus judicieuse des traitements.

Elle est décrite dans des programmes ( « Wormkill », « Drenchplan » qui font appel au CLOSANTEL ou au RAFOXANIDE (12) (47)) destinés aux éleveurs en Australie. Y sont conseillés : une réduction de la fréquence d'utilisation des molécules, un respect strict des posologies des molécules et de s'assurer de leur bonne application.

Ce programme de contrôle des nématodes parasites est déjà appliqué en Australie depuis une dizaine d'années et présente de bons résultats (89).

##### 1-3. Un programme de gestion du parasitisme allégé pour les petits ruminants (47).

Chez les ovins, il repose sur un nombre de traitements limité, associé à l'exploitation de parcelles saines. Les résultats zootechniques sont comparables à ceux obtenus avec des traitements répétés.



#### 1-4. FAMACHA (62) (20).

C'est une évaluation clinique basée sur la couleur des muqueuses oculaires. En effet, lors d'une infestation par *Haemonchus contortus*, les animaux présentent une anémie sévère qui n'existe pas chez les animaux non atteints d'haemonchose.

Elle est facile à utiliser et permet aisément aux éleveurs de réaliser des groupes d'animaux : un groupe d'animaux qui ne nécessitent pas de traitement, et plusieurs autres groupes classés selon le degré d'anémie déterminé d'après la carte des grades. Ainsi, les traitements anthelminthiques pourront être adaptés quasiment au cas par cas.

Ce système est utilisé sur des moutons en Afrique du Sud, pays où *Haemonchus contortus* sévit, mais son efficacité n'a pas été démontrée ni pour l'espèce caprine ni dans les zones tempérées.

#### 1-5. Précautions à prendre lors d'achats.

La résistance aux anthelminthiques peut s'acheter. De façon pratique, il suffit donc, lors d'un achat, de traiter l'animal avec un produit qui ne connaît pas encore de résistance ( une avermectine / milbémycine, mais il faudra se montrer vigilant ), puis après son « blanchiment »( suite à une quarantaine de 48 h), de l'intégrer au reste du troupeau (55).

#### 1-6. Gérer judicieusement l'alternance des anthelminthiques.

On a vu que l'alternance mal menée des anthelminthiques pouvait conduire au développement de résistance. En théorie, un mélange d'anthelminthiques permettrait une faible probabilité d'apparition de résistance. Mais en pratique, cela reviendrait trop cher.

Ce que l'on peut recommander, c'est l'alternance de 2 à 3 produits sur l'année.

#### 1.7. Recommandations pour l'espèce caprine. (20) (94)

Du fait de toutes les particularités qui ont été signalées, CHARTIER et HOSTE recommandent l'utilisation d'une dose supérieure à la dose standard ovine pour les benzimidazoles, le lévamisole, le pyrantel et les endectocides( cf tableau VIII pour les doses recommandées). Une dose double, ou mieux, la dose standard ovine répétée 12 à 24 heures plus tard est considérée comme la dose caprine à adopter pour les benzimidazoles et les pro-benzimidazoles (19). Ces résultats peuvent être améliorés par une diète préalable au traitement (94).

De plus, les traitements stronglycides doivent être limités à 3 ou 4 par an et privilégier l'alternance annuelle entre les trois familles de produits ( Benzimidazoles, Lévamisole-pyrantel, endectocides).

En 1997, COLES (27) recommandait déjà ces pratiques.

| <b>molécules</b>                      | <b>Posologies AMM pour les strongles gastro-intestinaux (en mg/kg) ovin-caprin</b> | <b>Temps d'attente lait AMM</b> | <b>Recommandations d'utilisation dans l'espèce caprine pour les strongles gastro-intestinaux</b> |
|---------------------------------------|--|---------------------------------|--|
| Oxfendazole                           | 5  | nul                             | 10   |
| Fenbendazole                          | 5  | nul                             | 10   |
| Fébentel                              | 5  | nul                             | 10   |
| Mébendazole                           | 15   | Interdit *                      | 30   |
| Thiophanate                           | 50   | 6 traites                       | 100  |
| Nétobimin                             | 7.5 (ovin) pas d'AMM caprin  | Interdit *                      | 15   |
| Albendazole                           | 3.8  | Interdit *                      | 7.6  |
| Thiabendazole                         | 50   | 6 traites                       | 100  |
| Lévamisole                            | 7.5 **   | Interdit *                      | 12 **  |
| Ivermectine, doramectine, moxidectine | 0.2(ovin) pas d'AMM caprin   | Interdit *                      | 0.4  |
| eprinomectine                         | 0.5  | nul                             | 1  |
| closantel                             | 10 **(ovin) pas d'AMM caprin   | Interdit *                      | 10 **  |

\* : interdit chez les femelles laitières en lactation dont le lait ou ses dérivés sont destinés à la consommation humaine.

\*\* : *per os*

Tableau VII : Principaux anthelminthiques stronglycides chez les petits ruminants et posologies spécifiques chez les caprins (20).

On a vu aussi que le choix de la voie d'administration pouvait avoir des conséquences sur la biodisponibilité de l'anthelminthique. Ainsi, pour obtenir une action optimale, il est conseillé de mettre les animaux à la diète partielle 24h, d'utiliser de faibles volumes pour les présentations orales, et de placer le pistolet drogueur en arrière de la base de la langue, afin d'éviter la fermeture de la gouttière oesophagienne.

#### 1.8. Des traitements ciblés (20) (50).

A l'occasion de la VIIe conférence internationale sur les caprins, Hervé HOSTE a indiqué que « des traitements anthelminthiques ciblés sont préférables à une administration systématique », c'est à dire des traitements concernant les hautes productrices et les primipares qui représentent les plus fortes contaminatrices de

l'environnement, ceci afin de réduire l'excrétion parasitaire et atténuer la pression de sélection. Les travaux menés à la station Le Pradel en 1998 et 1999 l'illustrent bien.

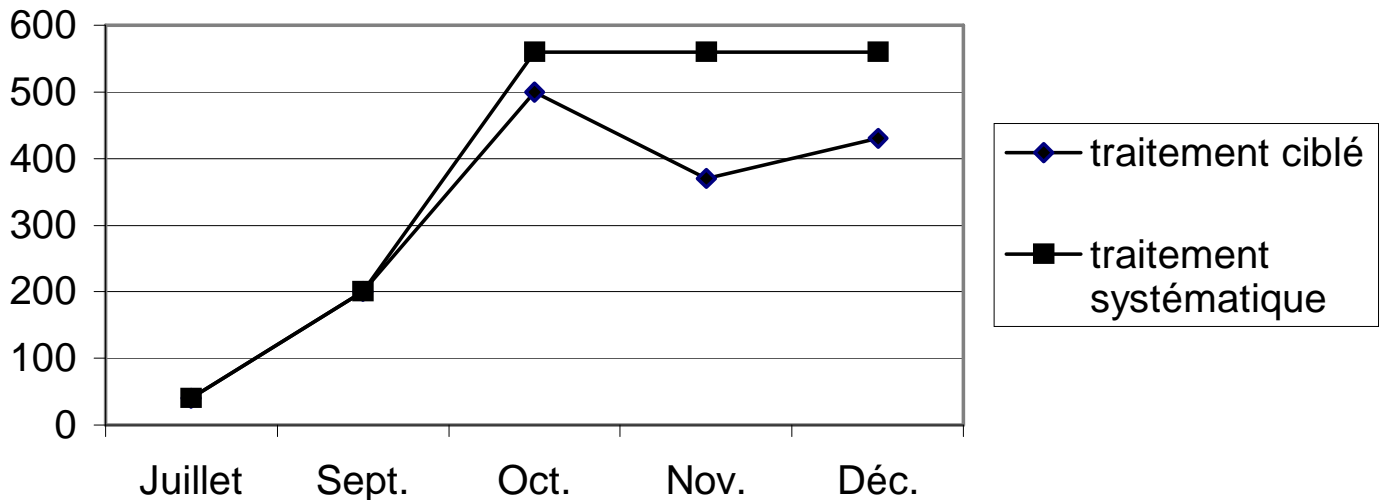


Figure 17 : Comparaison de l'effet des traitements ciblé et systématique sur l'excrétion parasitaire.

Sur le moyen terme, les lots de chèvres traitées de manière ciblée présentent des comptages coproscopiques plus bas que ceux des chèvres traitées de façon systématique. En traitant spécifiquement les catégories à plus fort risque de contamination, on réalise une économie non négligeable en terme de quantité de produit à utiliser et on participe à une réduction réelle de la contamination du troupeau.

Afin de laisser subsister des parasites sensibles aux anthelminthiques chez les animaux, ou dans le milieu extérieur, on conseille désormais de ne pas soumettre une fraction de ces parasites à l'action de l'anthelminthique. Les animaux non traités constituent un « refuge » pour les parasites sensibles (12).

### 1.9. Intégrer la physiologie de l'hôte (20).

Adapter les stratégies de lutte à la physiologie de l'hôte permettrait de diminuer le nombre de traitements. On prendrait en compte l'âge, la productivité de l'animal et l'existence de maladies associées.

Les fluctuations de l'excrétion parasitaire seraient aussi à prendre en compte. Par exemple, on a montré à l'AFSSA de Niort, l'influence du niveau de production sur l'excrétion parasitaire : en péripartum, la baisse transitoire d'immunité se traduit par une augmentation de l'excrétion parasitaire.

Des travaux sur cette baisse d'immunité ont mis à jour une composante nutritionnelle (voir ci-dessous).

## 2. Augmenter la résistance de l'hôte.

Cette augmentation de la résistance de l'hôte face au parasitisme comprend à la fois une amélioration de la résistance *sensu stricto*, c'est à dire la limitation de la taille de la population parasitaire hébergée par l'animal, et une amélioration de la résilience, l'aptitude des animaux à supporter le parasitisme et à maintenir leur production.

### 2-1. La vaccination.

Même si la taille et la complexité antigénique des strongles gastro-intestinaux complique extrêmement l'approche vaccinale, le vaccin antiparasitaire peut représenter un espoir de prévention et de lutte. C'est par exemple le cas des éleveurs sud-africains qui sont totalement démunis face aux multi-résistances d'*Haemonchus contortus*.

Actuellement, un seul vaccin est commercialisé contre les helminthes des ruminants. Il s'agit du vaccin vivant atténué contre la dictyocaulose bovine. En ce qui concerne les strongles gastro-intestinaux, des travaux sont menés sur les antigènes cachés d'*Haemonchus contortus*.

Ces études sont permises par une progression dans la connaissance de la réponse immune des hôtes et des antigènes parasites, même si la variété des antigènes exprimés et la complexité des relations hôte-parasites rendent très difficiles l'exploration et la compréhension des mécanismes immunitaires antiparasitaires (32).

Un « antigène caché » (« covert » ou « concealed ») désigne des fractions antigéniques des vers normalement non exposés au système immunitaire de l'hôte et qui ne suscitent donc pas de réponse naturelle chez l'animal infesté (47)(71). Ainsi, les parasites n'ont pas développé de mécanismes d'échappement à cette réponse.

Chez *Haemonchus contortus*, l'antigène caché le plus prometteur est une glyco-protéine membranaire de l'intestin à activité amino-peptidase désignée H11. La réaction immunitaire semble orientée sur les stades L4, L5 et les adultes (32).

Tous les mécanismes immunologiques à la base de la réponse n'ont pas encore été élucidés, mais on constate des degrés de protection de l'ordre de 75 à 80 % en se référant à l'excrétion fécale et une réduction de 50 % de la population parasitaire résiduelle (32).

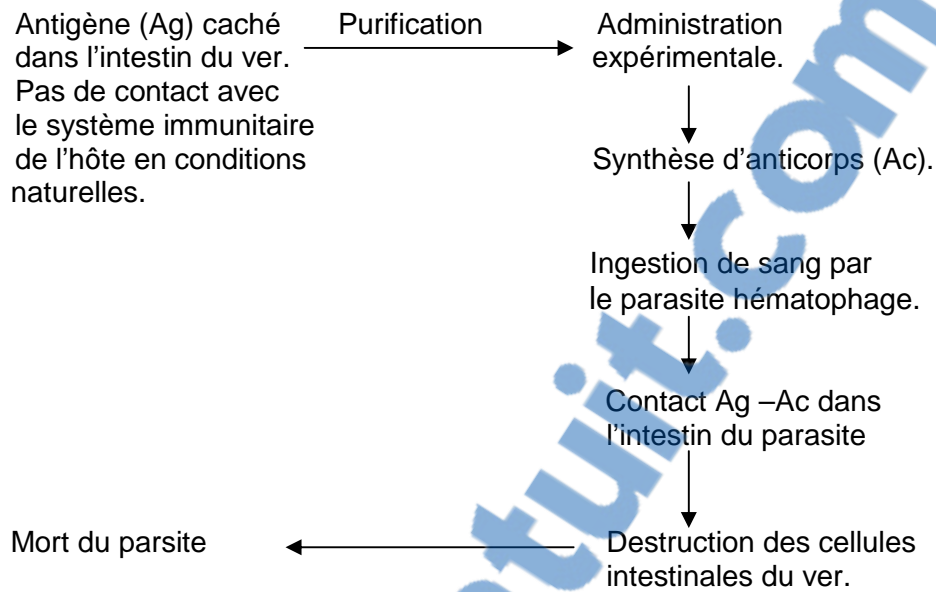


Figure 18 : Mécanismes immunologiques de l'effet protecteur associé aux antigènes cachés (47).

De plus le niveau de protection semble corrélé positivement aux taux d'anticorps spécifiques circulants (47).

De tels taux de protection vis-à-vis d'*Haemonchus contortus* semblent s'expliquer en partie par son mode de nutrition, hématophage, qui favorise un contact étroit entre l'antigène et les effecteurs sanguins de la réponse de l'hôte. Or, en Europe occidentale, les genres les plus fréquemment rencontrés (*Teladorsagia*, *Ostertagia*, *Cooperia*, *Trichostrongylus*) sont histophages ou chimivores.

Ceci risque donc de diminuer l'effet de ces vaccins (47) même si des homologues de H11 ont été identifiées chez *Ostertagia ostertagi* et *T. circumcincta* (58).

Le vaccin contre *Haemonchus contortus* est utilisable contre des souches géographiquement éloignées et sur des souches résistantes aux anthelminthiques (32) (73).

De plus, une des caractéristiques essentielles des infestations par les strongles gastro-intestinaux est le polyparasitisme. Le vaccin idéal doit donc être polyvalent or, aucun antigène caché commun n'a pas encore été mis en évidence.

Quel que soit l'antigène retenu, le problème de sa production en quantités suffisantes pose problème car une commercialisation en masse suppose la production de vaccins recombinants, qui sont moins efficaces que ceux utilisant la protéine native (47)(32).

Les vaccins anti-parasitaires n'apportent pas toujours une protection totale, mais ils limitent les populations naturelles et surtout ils diminuent considérablement leur production. Cela a pour effet une décontamination du milieu extérieur.

## 2-2. La résistance génétique.

**Attention, ici on parle de résistance des animaux vis-à-vis du parasitisme et non de la résistance des strongles aux anthelminthiques.**

Les ruminants domestiques répondent différemment aux infestations par les strongles gastro-intestinaux (48). Dans la plupart des cas, les races locales sont plus résistantes au parasitisme que les races améliorées importées (43). Mais la sélection naturelle de ces résistances demande du temps pour devenir efficace, ainsi, on a cherché à identifier et sélectionner des races ou des lignées possédant des capacités de résistance ou de résilience face aux infestations par les helminthes.

Expérimentalement (43), lors d'infestations uniques, on met en évidence un état de résistance innée du jeune ruminant aux infestations par les strongles. Au cours des premiers mois de son existence, il utilise les éléments colostraux transmis par la mère pour faire face aux agressions parasitaires, puis des mécanismes immunitaires propres se mettent en place. Cette acquisition de résistance est plus ou moins rapide et efficace. Par exemple, le veau ou l'agneau, au pâturage, régule fortement son infestation par *Nematodirus* dès l'âge de trois mois.

Une composante génétique de cette résistance a été mise en évidence (43). Celle-ci se compose d'une part individuelle ( pour une même race, certains individus mettent en place des processus de défense plus rapidement et plus efficacement que d'autres) et d'une part raciale.

En Ecosse, des réponses divergentes ont été mises en évidence face à des infestations naturelles par *Teladorsagia circumcincta* et *Trichostrongylus vitrinus*. Ces divergences ont permis de classer les animaux en « bons » et « mauvais » répondeurs face aux infestations (48). Ceci pourrait être intégré à des programmes de sélection.

Ainsi, on constate une plus grande résistance des Mérinos d'Arles par rapport aux Romanov chez les ovins et une résistance équivalente entre les races alpine et saanen chez les caprins, bien que dans cette espèce les données soient moins nombreuses.

On travaille aussi sur la notion de résilience (20). Certaines chèvres ont la capacité de garder un bon niveau de production malgré une charge parasitaire importante, ce sont des animaux résilients. D'autres peuvent maintenir un faible niveau d'infestation, ce sont des animaux résistants. Ce caractère posséderait une certaine héritabilité (0.5) chez des chèvres Créoles et des chèvres Cachemire en Ecosse.

Afin de sélectionner des animaux naturellement résistants aux infestations parasitaires, on a estimé les paramètres génétiques de cette résistance.

Les résultats ont permis de conclure à la possibilité de sélectionner les individus sur un caractère indirect de résistance( l'excrétion des œufs de strongles gastro-intestinaux ).

De façon pratique, en Nouvelle-Zélande et en Australie, cela permet de classer les béliers et d'offrir aux éleveurs un index de résistance qui s'ajoute aux autres critères de sélection des mâles. Mais nous n'avons pas assez de recul pour

estimer si la sélection sur ce critère va à l'encontre de l'amélioration d'autres critères, en particulier, des critères zootechniques.

De plus, il reste à en évaluer l'intérêt économique : le gain escompté est-il supérieur à l'impact du parasitisme ?

La sélection d'animaux résistants au parasitisme permettrait de limiter les conséquences chez l'hôte, la contamination du milieu extérieur, les traitements anthelminthiques et donc de diminuer la pression de sélection, à l'origine de l'émergence de résistances.

Néanmoins, il faut vérifier que la sélection d'une meilleure réponse au parasitisme ne soit pas corrélée à une sensibilité accrue à d'autres pathogènes ni à une détérioration des aptitudes zootechniques (47).

### 2-3. L'alimentation.

La présence des strongles gastro-intestinaux dans le tractus digestif des animaux perturbe les principales étapes de la physiologie digestive : l'appétit, les digestions enzymatiques, l'absorption intestinale et l'utilisation des nutriments.

Les fuites plasmatiques qui en résultent, l'accélération du renouvellement épithélial et des synthèses hépatiques nécessaires au maintien de l'homéostasie sanguine coûtent cher en terme de métabolisme protéique et énergétique. Le métabolisme protéique est celui qui souffre le plus d'une infestation parasitaire (46).

A ceci s'ajoute l'augmentation des synthèses protéiques nécessaires au développement de la réponse immune.

Ainsi, le bilan métabolique d'un animal parasité diffère totalement de celui d'un animal non infesté.

Une supplémentation quantitative en protéines améliore la résilience des animaux. Il a été montré par Felipe TORRES-ACOSTA (20) qu'une supplémentation protéique de la ration pouvait diminuer la charge parasitaire. Cet apport de protéines peut se faire sous diverses formes : tourteau de soja, de coton, farines de poisson, urée. Mais ces travaux concernent surtout des animaux à vocation bouchère et moins les animaux à vocation laitières ou les femelles allaitantes. Or, il est reconnu que la période autour de la mise-bas est fondamentale en ce qui concerne le risque parasitaire et la contamination du milieu extérieur.

Du point de vue qualitatif, l'utilisation d'acides aminés isolés et enrobés (méthionine, lysine) a donné des résultats assez décevants.

Par contre, l'utilisation de sources d'azote non protéique (ANP) (un mélange d'urée et de mélasse) est intéressante car elle favorise les synthèses protéiques bactériennes.

Récemment, des études sont menées sur l'intérêt des tannins (voir ci-dessous) Les effets bénéfiques des protéines directement assimilables par l'intestin (PDIA) des tourteaux tannés étaient déjà reconnus, mais ces derniers sont interdits en agriculture biologique. Des travaux portent actuellement sur des plantes riches en



tannins, ces derniers étant intéressants pour leur protection des protéines de la ration vis-à-vis des dégradations ruminales et pour leur amélioration de l'absorption intestinale (46).

Ainsi, une alimentation en quantité et qualité suffisantes permet de favoriser la résilience des animaux (en compensant partiellement les malabsorptions dues aux vers), et d'accroître la résistance (en réduisant l'installation et la fertilité des parasites)(47).

**Bilan :** Pour tenter de gérer le parasitisme gastro-intestinal des ruminants par l'alimentation, deux approches sont possibles :

- ❖ Assurer une ration équilibrée et suffisante aux animaux afin d'éviter la situation « parasitisme et malnutrition » .
- ❖ Chercher à utiliser l'alimentation comme stimulant de la réponse de l'hôte et limiter de ce fait le parasitisme. Mais à ce jour, aucun aliment spécifique n'a été identifié.

Actuellement, les seuls composés utilisables comme additifs alimentaires et ayant un effet antiparasitaire sont les tannins.

Les tannins sont des métabolites produits par certaines plantes et qui leur servent de mécanisme de défense contre les insectes et les herbivores. Ce sont, à fortes doses, des toxiques pour les ruminants. ATHANASIADOU et al, en 2001 (2), se proposent d'étudier les propriétés d'un de ces tannins, le Quebracho, en tant que stratégie alternative pour le contrôle du parasitisme.

A l'origine, le Quebracho est un châtaignier des forêts d'Amérique du Sud (plusieurs variétés existent dont le Quebracho rouge en Argentine, le Quebracho blanc au Paraguay). Il est utilisé dans la fabrication de tannins. Par analogie, on a nommé le tannin provenant de cet arbre de la même manière.

Le Quebracho est un tannin condensé dont les protéines sont protégées de la dégradation ruminale et dont la disponibilité est maximale dans l'intestin grêle.

Or on a vu précédemment que l'apport de protéines joue un rôle dans la réponse immunologique de l'hôte face au parasitisme.

Lorsque les tannins sont administrés dans l'eau de boisson trois jours de suite, le niveau de parasitisme intestinal est considérablement diminué.

En ce qui concerne le parasitisme abomasal, ces tannins auraient des effets sur la fertilité des vers femelles.

#### 2-4. La chimioprophylaxie en première saison de pâture.

La réponse immunitaire de l'hôte influe sur l'installation, le développement, la fécondité et la mortalité des parasites. Mais, si les traitements anthelminthiques diminuent la population parasitaire, ils diminuent aussi l'immunité acquise de l'animal (celle-ci dépendant des infestations antérieures) en agissant sur ses effets régulateurs (26).



Chez les bovins, il semblerait que l'efficacité des traitements chimioprophylactiques et celle de l'immunité acquise sont négativement corrélées.

Ainsi, afin de préserver cette immunité chez les bovins pour la seconde saison de pâture, il est indispensable de considérer pendant la première saison de pâture une chimioprophylaxie adaptée à la durée de la saison et au niveau de l'infestation parasitaire, sans oublier la gestion des pâtures. Par exemple, on placera des animaux de deuxième saison de pâture traités en première saison sur des prairies jamais occupées par des animaux de première saison (donc faiblement infestées).

### 3- Réduction de la contamination du milieu extérieur.

#### 3-1. Champignons nématocides ou nématophages (11)(37) (62)(61)(60)(71):

Déjà en 1930, l'idée d'une utilisation de champignons prédateurs pour le contrôle des nématodes parasites était évoquée, mais LARSEN (62) rappelle qu'il aura fallu attendre 1986 pour que Sutherst évoque l'importance d'une lutte biologique fondée sur le contrôle des larves de nématodes (62).

La méthode de lutte biologique repose sur la propriété d'un organisme vivant à limiter, et non à éliminer définitivement, les populations d'une autre espèce. Le but est de maintenir la population de parasites sous un seuil à partir duquel elle est néfaste pour la population animale hôte (62). Cela s'inscrit dans le cadre d'une agriculture durable (47) et ce mode de lutte répond aux exigences imposées par l'agriculture biologique mais présente aussi un intérêt dans la lutte contre la résistance aux anthelminthiques. Le but est d'utiliser les « ennemis » naturels des larves infestantes (61).

Les seules conditions sont l'existence d'une spécificité suffisamment forte entre les deux espèces afin que l'agent de contrôle biologique n'ait pas d'effet néfaste sur d'autres espèces et l'absence de toxicité pour l'hôte.

Ils font partie du nouvel arsenal des solutions alternatives.

Ces champignons microscopiques sont présents naturellement dans le sol, notamment dans les milieux riches en éléments organiques comme les fèces ou le compost, et ont la capacité de piéger les larves infestantes de nématodes et de les tuer (61). Ils utilisent les nématodes comme leur principale source de nutriments ou en complément (62).

On distingue deux grands groupes de champignons :

- Les champignons prédateurs : ils disposent de structures spécialisées qui leur servent à piéger les larves. Celles-ci adhèrent aux hyphes ( ou boutons collants ) ou restent bloquées dans les collets ou dans les réseaux.
- Des endoparasites qui infectent les larves par des spores : Celles-ci adhèrent à la cuticule des larves ou sont ingérées, puis se développent.

Lorsqu'il est excrété dans les fèces de l'animal, le champignon prédateur produit des filaments qui piègent et tuent les stades libres et les oeufs des parasites gastro-

intestinaux. Les stades parasitaires les plus sensibles à ce mode de lutte sont les œufs et les larves 3 infestantes. Cela aboutit à la diminution de la population des stades libres et donc de la charge parasitaire chez les animaux qui en consomment de ce fait beaucoup moins.

Au centre de parasitologie de Copenhague, on a étudié l'intérêt de l'espèce *Duddingtonia flagrans* (60), mais plus de 200 espèces de champignons hyphomycètes nématophages ont été répertoriées (seulement 20 % ont été retenus). Des résultats intéressants ont été obtenus pour *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Nematodirus*, ainsi que pour *Cooperia* et *Ostertagia* chez les bovins.

Ces résultats sont tributaires d'un ensemencement régulier des fèces par une administration quasi quotidienne dans l'alimentation. Deux genres sont particulièrement étudiés : *Duddingtonia* et *Arthrobotrys*, pour leur capacité à supporter le transit digestif (47), mais *Duddingtonia flagrans* semble être un candidat de choix (60).

Des points restent encore à étudier tels que leur capacité d'adaptation à divers climats (notamment en conditions méditerranéennes, tropicales ou subtropicales) ou leur stratégie d'utilisation en conditions d'élevage. Des essais ont été menés pour incorporer les spores dans des pierres à lécher ou dans des systèmes de libération lente ruminale (61). De plus, il reste à explorer l'impact de la dissémination des champignons sur l'écosystème prairial. Des essais menés en Suède pendant deux ans semblent confirmer l'innocuité de cette méthode de lutte pour l'écosystème.

Toutefois, si les résultats sont satisfaisants, cette méthode ne pourra remplacer complètement l'emploi des anthelminthiques mais devra plutôt être considérée comme un moyen complémentaire de contrôle du parasitisme, notamment en ciblant leur emploi sur les périodes à risque.

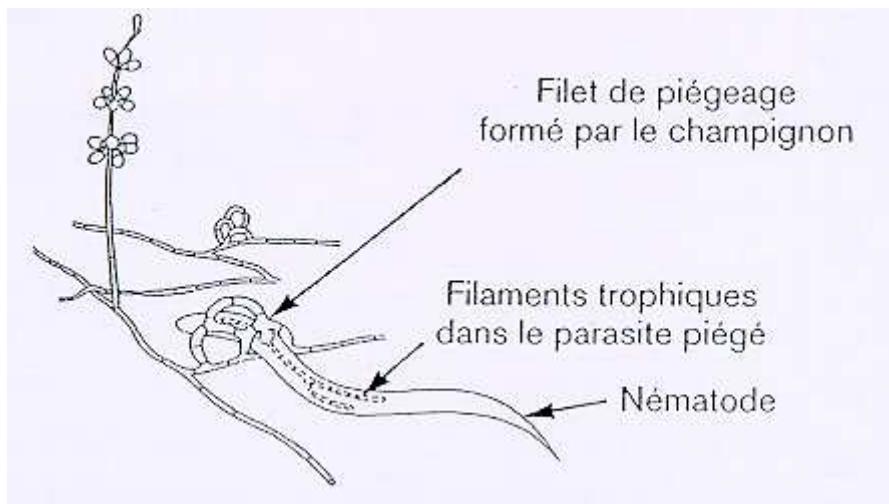


Figure 19 : « Un champignon « piégeur » de nématodes » d'après Elsevier Science Publishers Ltd (UK) (11)

### 3.2. La gestion du pâturage.

Encore récemment, elle était uniquement considérée comme complémentaire de l'action des anthelminthiques.

Aujourd'hui, on s'interroge sur son rôle dans la gestion des résistances aux anthelminthiques et sur son éventuelle capacité à remplacer tout traitement anthelminthique en l'absence de résistance.

De plus, c'est une mesure qui peut se mettre rapidement en place et qui représente un faible coût en comparaison des mesures vaccinales ou basées sur l'amélioration génétique des animaux.

Le principe est simple : Il s'agit de minimiser le contact entre les animaux sensibles et les larves infestantes afin de maintenir un niveau acceptable de production en tenant compte de la susceptibilité relative des hôtes, de la spécificité parasitaire et de l'écologie des stades parasites du milieu extérieur.

#### 3-2.1. On distingue différentes gestions (47) :

- L'assainissement par mise au repos prolongé de la parcelle.

En zones tempérées, ces périodes de repos des parcelles doivent obligatoirement être longues ( 6 mois à 1 an) afin de permettre une réelle réduction de l'infestivité des prairies. En zones tropicales, ces périodes peuvent être réduites à 2 - 3 mois.

- L'assainissement par mise au repos court de la parcelle.

Il est basé sur la rotation des pâturages qui implique une mise au repos de quelques semaines à deux mois. A l'origine, ce repos est lié à la nécessité d'une repousse suffisante d'herbe. En ce qui concerne les strongles gastro-intestinaux en zone tempérée, cette méthode s'est révélée décevante.

- L'assainissement par des pratiques culturales.

Le retournement des prairies par labour, tous les deux à trois ans, permet une réelle diminution de la contamination. De même, les cultures dérobées ont un intérêt dans l'assainissement des parcelles. Mais cette technique est actuellement remise en question.

- L'assainissement par pâturage mixte ou alterné.

Le pâturage en commun ou décalé de deux espèces hôtes différentes ( par exemple bovins / ovins ou bovins / équins ) permet un « nettoyage » réciproque du milieu extérieur à condition qu'il existe une forte spécificité d'hôte. Mais la spécificité des strongles pour leur hôte est très variable, ainsi si *Ostertagia* ou *Teladorsagia* sont assez spécifiques, *T. axei* ou *T. colubriformis* le sont beaucoup moins.

De plus, on évitera l'association caprins / ovins qui constitue un risque de diffusion de résistances des caprins vers les ovins.

Chez les bovins et les ovins, on peut exploiter la forte différence de sensibilité face au parasitisme entre les adultes et les jeunes. On peut ainsi, si on dispose de parcelles saines, faire pâturer en premiers les jeunes puis les adultes, ces derniers étant moins sensibles.

Les bovins, en ingérant des œufs de strongles spécifiques aux caprins, constituent un cul de sac évolutif pour ces derniers et ainsi, participent à la diminution de la pression parasitaire que devront subir les caprins.

Une certaine efficacité a été démontrée dans des associations bovins / ovins, concernant *Haemonchus* (20).

Toutefois, on n'a jamais évalué le risque de passage éventuel de parasites résistants des chèvres vers les bovins (mais on connaît la très grande sensibilité des chèvres à *Ostertagia ostertagi* des bovins).

De plus, on ne prend ici en compte que le cas des strongles gastro-intestinaux, mais il ne faut pas oublier les risques d'introduction chez les bovins de trématodes (grande et petite douve, paramphistomes) à partir des petits ruminants.

Mais la pratique du pâturage tournant ne semble pas adaptée aux régions tempérées car les larves L3 survivent trop longtemps et l'assainissement demanderait beaucoup trop de temps.

De plus, il semblerait qu'à long terme, l'association de pâturage bovins / ovins ne permette plus une diminution du parasitisme des bovins.

Enfin, on évitera le principe du « Treat and move » en présence de résistance car il y a un fort risque de favoriser une contamination quasi exclusive de la pâture avec des parasites chimiorésistants.

### 3-2.2. Exploitation de la différence des comportements alimentaires (48).

Lorsque le couvert végétal est diversifié ( végétaux lignifiés, arbustes ), les ovins et les caprins ont des comportements alimentaires différents. Celui de la chèvre est très sélectif.

Dans ces conditions, le niveau de parasitisme est moins sévère chez les chèvres. En effet, les ovins ont un comportement de « brouteurs » alors que celui des chèvres est « cueilleur ». Elles sont capables d'exploiter les plantes ligneuses et sélectionnent la partie haute des Graminées. Ainsi, elles sont moins exposées au risque parasitaire.

Par contre, si la pâture n'est constituée que de graminées, les chèvres présenteront des niveaux d'infestations très importants et même supérieurs à ceux des ovins. On a vu précédemment les causes de la moindre résistance des caprins aux infestations, par rapport aux ovins.

Ainsi, une solution serait un retour au respect des comportements naturels. Cela permettrait de réduire notablement les niveaux d'infestation et par conséquent, de diminuer le nombre de traitements et donc la pression de sélection.

### 3-2.3. Modifier la conduite d'élevage.

Etant donné que l'infestation par les strongles gastro-intestinaux ne peut se réaliser qu'à l'extérieur, CHARTIER (20) cite la proposition de Gilles AUMONT de la station INRA de Guadeloupe préconise, au vu des effets dévastateurs de ces parasites sur la production : une conduite des troupeaux en bâtiments exclusivement, pour parvenir à un contrôle total de ce parasitisme.

A Taïwan, en Afrique et en Amérique centrale, ce procédé est déjà appliqué.

Ce procédé reste toutefois impossible à appliquer en agriculture biologique et ne résout pas le problème des parasites d'intérieur comme les coccidies, les trichures ou les strongyloïdes.

### 3.2.4. L'assainissement chimique des prairies.

Pour un effet larvicide, on peut utiliser la cyanamide calcique (15). Mais cette technique est onéreuse et peu efficace. Le retournement de la prairie est à conseiller en cas de trop forte infestation (15).

### 3.3. Particules métalliques de cuivre oxydé.

Le traitement de troupeaux de moutons avec de petites quantités de ces particules (COWP : copper-oxide wire particules) montrerait une certaine efficacité contre l'installation d'*Haemonchus contortus*. Cette activité n'est cependant pas reconnue pour les autres strongles gastro-intestinaux (62).

En 1994, l'émergence des résistances aux anthelminthiques inquiétait déjà et des recommandations avaient été fixées afin d'en limiter l'extension (28) mais au vu de la situation actuelle et des pratiques encore présentes, on ne peut que constater l'échec et la non prise en considération du problème par beaucoup d'intervenants de la filière.

## **Conclusion**

Cette étude bibliographique nous a permis de constater l'ampleur prise par le développement et la dissémination des résistances des strongles gastro-intestinaux aux anthelminthiques.

En 1985, WALLER écrivait : « la résistance aux anthelminthiques est-elle un problème d'importance internationale majeure ou est-elle simplement un tigre de papier ? ». On peut désormais répondre facilement à cette interrogation.

C'est devenu un problème mondial, plus sur le plan économique que sanitaire. Mais de nouvelles techniques de dépistage et des solutions alternatives laissent espérer un ralentissement du phénomène qui ne pourra se réaliser que si tous les acteurs des filières animales concernées en prennent conscience et adoptent ces solutions.

## BIBLIOGRAPHIE

1. ARENA J.P., LIU K., PARESS P.S., FRAZIER E.G., CULLY D.F., MROZIK H., SCHAEFFER J.M.  
The mechanism of action of avermectins in *Caenorhabditis elegans* : correlation between activation of Glutamate – sensitive chloride current, membrane binding, and biological activity.  
*Journal of Parasitology*, 1995, **81**(2), 286-294.
2. ATHANASIADOU S., KYRIAZAKIS I., JACKSON F., COOP R.L.  
Direct anthelmintic effects of condensed tannins towards different gastrointestinal nematodes of sheep : in vitro and in vivo studies.  
*Veterinary Parasitology*, 2001, **99**, 205-219.
3. BA H., GEERTS S.  
La résistance aux benzimidazoles des nématodes gastro-intestinaux des petits ruminants en Gambie et au Sénégal.  
*Revue Elevage et Médecine Vétérinaire des Pays Tropicaux*, 1998, **51** (3), 207-210.
4. BARRE N., AMOUROUX I., APRELON R., SAMUT T.  
Résistance des strongles gastro-intestinaux aux anthelminthiques dans les élevages caprins en Guadeloupe ( Antilles françaises )  
*Revue d'Elevage et de Médecine Vétérinaire des Pays tropicaux*, 1997, **50** (2), 105-110.
5. BEUGNET F., DANG H.  
Le parasitisme interne des bovins  
*La Dépêche Vétérinaire*, 1997, supplément **58**, 4-7
6. BEUGNET F., DANG H.  
Le parasitisme interne des bovins  
*La Dépêche Vétérinaire*, 1997, supplément **58**, 14-19.
7. BEUGNET F., DANG H.  
Le parasitisme interne des bovins.  
*La Dépêche vétérinaire*, 1997, supplément **58**, 30-38.
8. BEUGNET F., GEVREY J.  
Discussion sur l'utilisation des macrolides antiparasitaires (endectocides) dans le contrôle des parasitoses chez les ruminants.  
*Le Point vétérinaire*, 1998, **29** (192), 39-45.
9. BEUGNET F., GEVREY J., KERBOEUF D.  
Les endectocides : mode d'action et d'utilisation.  
*Le Point vétérinaire*, 1997, **28**, 133-137.
10. BEUGNET F., KERBOEUF D.  
La résistance aux antiparasitaires chez les parasites des ruminants.  
*Le Point vétérinaire*, 1997, **28** ,167-174.

## 11. BOUQUET B.

Un champignon « mangeur » de parasites.  
Semaine Vétérinaire, 2001, **1013**.

## 12. BOURDOISEAU G.

Résistance aux anthelminthiques.  
Le Point vétérinaire, 1992, 147, 13-20.

## 13. CABARET J.

La résistance des strongles digestifs aux Benzimidazoles chez les ruminants : un avantage biologique chèrement acquis ?  
Bulletin de la Société des Sciences Vétérinaires et de Médecine comparée de Lyon, 1996, **3**, 187-195.

## 14. CALLAIT MP., BOURDOISEAU G.

De l'utilisation curative des Anthelminthiques chez les Bovins.  
Cavegat, 2000, 9-18.

15. CENTRE INTERNATIONAL CAPRIN ( page consultée le 4 Novembre 2001). Site du centre international caprin, [ en ligne ]. Adresse URL : <http://www.world-goat-centre.com>

## 16. CHANDRAWATHANI P., ADNAN M., WALLER P.J.

Anthelmintic resistance in sheep and goat farms on Peninsular Malaysia.  
Veterinary Parasitology, 1999, **82**, 305-310.

## 17. CHARTIER C.

Résistance des strongles gastro-intestinaux au thiophanate chez la chèvre angora.  
Le Point vétérinaire, 1993, **154** ( 25 ), 93-96

## 18. CHARTIER C., ETTER E., PORS I., ALVINERIE M.

Activity of eprinomectin in goats against infections with *Haemonchus contortus*, *Teladorsagia circumcincta* and *Trichostrongylus colubriformis*.  
The Veterinary Record, 1999, 144, 99-100.

## 19. CHARTIER C., HOSTE H.

La thérapie anthelminthique chez les caprins.  
Le Point vétérinaire, 1997, **28**, 125-131.

## 20. CHARTIER Ch., JACKSON F.

La lutte contre les nématodes des caprins est perfectible.  
Semaine vétérinaire, 21 Avril 2001, 1013.

## 21. CHARTIER C., PORS I., HUBERT J., ROCHETEAU D., BENOIT C., BERNARD N.

Prevalence of anthelmintic resistant nematodes in sheep and goats in Western France.  
Small Ruminant Research, 1998, **29**, 33-41.



22. CHARTIER C., PORS I., BENOIT C.  
Efficacy of pyrantel tartrate against experimental infections with *Haemonchus contortus*, *Teladorsagia circumcincta* and *Trichostrongylus colubriformis* in goats.  
*Veterinary Parasitology*, 1995, **59**, 69-73.
23. CHARTIER C., SOUBIRAC F., PORS I., SILVESTRE A., HUBERT J., COUQUET C., CABARET J.  
Prevalence of anthelmintic resistance in gastrointestinal nematodes of dairy goats under extensive management conditions in Southwestern France.  
*Journal of Helminthology*, 2001, **75**, 1-6.
24. CHAUDHRI S.S., YADAV C.L., GUPTA R.P.  
Resistance in *Haemonchus contortus* of sheep to a new substituted methyl benzimidazole carbamate compound.  
*Indian Journal of Animal Sciences*, 1997, **67** (11), 974-975.
25. CLAEREBOUT E., DORNY P.D., VERCRUYSSSE J., AGNEESSENS J., DEMEULENENAERE D.  
Effects of preventive anthelmintic treatment on acquired resistance to gastrointestinal nematodes in naturally infected cattle.  
*Veterinary Parasitology*, 1998, **76**, 287-303.
26. CLAEREBOUT E., VERCRUYSSSE J.  
Immunité acquise : les conséquences de la chimioprophylaxie des nématodoses gastro-intestinales bovines.  
*Le Point vétérinaire*, 1997, **28**, 175-178.
27. COLES G.C.  
Management of anthelmintic resistance.  
*The Veterinary Record*, 1997, **141**(2) : 56.
28. COLES G.C., BORSTEEDE F.H.M., GEERTS S.  
Recommandations for the control of anthelmintic resistant nematodes of farm animals in the EU.  
*The Veterinary Record*, 1994, **134**, 205-206.
29. COLES G.C., SIMKINS K.  
Resistance to levamisole.  
*The Veterinary Record*, Août 1996, page 124.
30. DORCHIES Ph.  
Etat actuel des résistances anthelminthiques en France.  
*Revue de Médecine Vétérinaire*, 1994, **145**(5), 327-335.
31. DORCHIES Ph., CAMUSET Ph.  
Le parasitisme n'est pas mort avec les endectocides.  
Les Journées Nationales des GTV-INRA, Nantes du 26 au 28 Mai 1999, 251-264.

32. DORCHIES Ph., JACQUIET Ph.  
Les vaccins antiparasitaires : mythes et réalités.  
Journées nationales GTV-Clermont-Ferrand 2001, 371-375.
33. ELARD L., CABARET J., HUMBERT J.F.  
PCR diagnosis of benzimidazole – susceptibility or – resistance in natural populations of the small ruminant parasite, *Teladorsagia circumcincta*.  
Veterinary Parasitology, 1999, **80**, 231-237.
34. ELARD L., COMES A.M., HUMBERT J.F.  
Sequences of  $\beta$ -tubulin cDNA from benzimidazole-susceptible and –resistant strains of *Teladorsagia circumcincta*, a nematode parasite of small ruminants.  
Molecular and Biochemical Parasitology, 1996, **79**, 249-253.
35. ELARD L., SAUVE C., HUMBERT J.F.  
Fitness of benzimidazole-resistant and –susceptible worms of *Teladorsagia circumcincta*, a nematode parasite of small ruminants.  
Parasitology, 1998, **117**, 571-578.
36. EYSKER M., PLOEGER H.W.  
Value of present diagnosis methods for gastrointestinal nematode infections in ruminants.  
Parasitology, 2000, **120**, 109-119.
37. FAEDO M., LARSEN M., THAMSBORG S.  
Effect of different times of administration of the nematophagous fungus *Duddingtonia flagrans* on the transmission of ovine parasitic nematodes on pasture – a plot study.  
Veterinary Parasitology, 2000, **94**, 55-65.
38. GEERTS, S.  
Anthelmintic resistance in human helminths : Learning from the problems with worms control in livestock.  
Parasitology Today, 1997, **13**(4), 149-151.
39. GILL J.H., KERR C., SHOOP W.L., LACEY E.  
Evidence of multiple mechanisms of avermectin resistance in *Haemonchus contortus* – comparison of selection protocols.  
International Journal for Parasitology, 1998, **28**, 783-789.
40. GILL J.H., LACEY E.  
Avermectin / milbémycin resistance in trichostrongyloid nematodes.  
International Journal for Parasitology, 1998, **28**, 863-877.
41. GOPAL R.M., POMROY W.E., WEST D.M.  
Resistance of field isolates of *Trichostrongylus colubriformis* and *Ostertagia circumcincta* to ivermectin.  
International Journal for Parasitology, 1999, **29**, 781-786.

42. GRANT W.N., MASCORD L.J.  
Beta-tubulin gene polymorphism and benzimidazole resistance in *Trichostrongylus colubriformis*.  
International Journal for Parasitology, 1996, 26 (1), 71-77.
43. GRUNER L., BOUIX J., VU TIEN KHANG J.  
La résistance génétique aux parasitoses internes : exemples de travaux engagés en France et en Pologne.  
Le Point vétérinaire, 1998, 29 (195), 33-41.
44. HENNESSY D.R. SANGSTER N.C., STEEL J.W., COLLINS G.H.  
Comparative pharmacokinetic behaviour of albendazole in sheep and goats.  
International Journal for Parasitology, 1993, 23 (3), 321-325.
45. HENNON P.  
La résistance aux anthelminthiques : synthèse bibliographique des connaissances actuelles.  
Thèse de Médecine Vétérinaire : 1993- TOU 3 – 4024.
46. HOSTE H., CHARTIER Ch., ETTER E., COOP RL.  
Interaction nutrition parasitisme : l'alimentation peut-elle représenter une alternative aux traitements antiparasitaires ?  
Bulletin des GTV, Hors série Elevage et Agriculture Biologique, année 2001, 71-75.
47. HOSTE H., CHARTIER C.  
Perspectives de lutte contre les strongyloses gastro-intestinales des ruminants domestiques.  
Le Point vétérinaire, 1997, 28, 181-187.
48. HOSTE H., CHARTIER C.  
Résistance des chèvres aux strongyloses gastro-intestinales : différences avec les moutons.  
Le Point vétérinaire, 1997, 28, 69-74.
49. HOSTE H., DORCHIES Ph., JACQUIET Ph., DURANTON-GRISEZ Ch.  
Spécificité de la réponse caprine face au parasitisme.  
Journées Nationales GTV, Clermont-Ferrand 2001, 283-286.
50. HOSTE H., LEFRILEUX Y., POMMARET A., SOUBEYRAT M., FERRER M.  
Strongles gastro-intestinaux chez les caprins laitiers : l'intérêt des traitements anthelminthiques ciblés.  
La Dépêche vétérinaire, 2001, 663.
51. HOYT P.G., FREBCH D.D., MILLER J.E., WILLIAMS J.C., HACKETT G.E., KEARNEY M.T., HOYT M.J.  
Evaluation of ivermectin against experimental infections of *Haemonchus contortus* and *Trichostrongylus colubriformis* in goats.  
Veterinary Parasitology, 1992, 42, 257-263.

52. INRA deTOURS. (page consultée le 28 octobre 2001). Site de l'INRA de Tours, [ en ligne]. Adresse URL : <http://www.tours.inra.fr/>
53. JACKSON F.  
Anthelmintic resistance – The state of play.  
British Veterinary Journal, 1993, **149**, 123-136.
54. JACKSON F., COOP L.  
The development of anthelmintic resistance in sheep nematodes.  
Parasitology, 2000, **120**, 95-107.
55. JACQUIET Ph.  
La résistance aux anthelminthiques : situation actuelle, dépistage et stratégies de lutte.  
Bulletin de la Société Vétérinaire Praticque De France, juin-juillet 1999, **83**, n° 6-7, 357-384.
56. JACQUIET Ph.  
Les strongles digestifs des ruminants.  
Le Point vétérinaire, 1997, **28**, p 20-22.
57. KERBOEUF D., HUBERT J., HOSTE H.  
Le diagnostic de laboratoire des strongyloses des ruminants.  
Le Point vétérinaire, 1997, **28**, 89-96.
58. KNOX D.P.  
Development of vaccines against gastrointestinal nematodes.  
Parasitology, 2000, **120**, 43-61.
59. KWA M.S.G., VEENSTRA J.G., ROOS M.H.  
Benzimidazole resistance in *Haemonchus contortus* is correlated with a conserved mutation at amino acid 200 in  $\beta$ -tubulin isotype 1.  
Molecular and Biochemical Parasitology, 1994, **63**, 299-303.
60. LARSEN M.  
Biological control of helminths.  
International Journal for Parasitology., 1999, **29**, 139-146.
61. LARSEN M.  
Méthodes de contrôle biologique des helminthes : exemple de l'action de champignons prédateurs sur les larves de nématodes.  
Bulletin des GTV. Hors série Elevage et Agriculture biologique, 2001, 76-78.
62. LARSEN M.  
Prospects for controlling animal parasitic nematodes by predacious micro fungi.  
Parasitology, 2000, **120**, 121-131.

63. LEATHWICKS D.M., MOEN I.C., MILLER C.M., SUTHERLAND I.A.  
Ivermectin-resistant *Ostertagia circumcincta* from sheep in the lower North Island and their susceptibility to other macrocyclic lactone anthelmintics.  
New Zealand Veterinary Journal, 2000, **48**, 151-154.
64. LE JAMBRE L.  
Molecular variation in trichostrongylid nematodes from sheep and cattle.  
Acta Tropica, 1993, **53**, 331-343.
65. LE JAMBRE L., GILL J.H., LENANE I.J., BAKER P.  
Inheritance of avermectin resistance in *Haemonchus contortus*.  
International Journal for Parasitology, 2000, **30** (1), 105-111.
66. LE JAMBRE L., LENANE I.J., WARDROP A.J.  
A hybridisation technique to identify anthelmintic resistance genes in *Haemonchus*.  
International Journal for Parasitology, 1999, **29**, 1979-1985
67. MARTIN R.J.  
Modes of Action of Anthelmintic Drugs  
The Veterinary Journal, 1997, 154, 11-34
68. MARTIN R.J., MURRAY I., ROBERTSON A.P., BJORN H., SANGSTER N.  
Anthelmintics and ion – channels : after a puncture, use a patch.  
International Journal for Parasitology, 1998, **28**, 849-862.
69. MARTIN R.J., ROBERTSON A.P.  
Electrophysiological investigation of anthelmintic resistance.  
Parasitology, 2000, **120**, 87-94.
70. McKELLAR Q.A., BENCHAOUI H.A.  
Avermectins and milbemycins  
Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutic. 1996, **19**, 331-351.
71. MEYER G.  
Evolution de la lutte antiparasitaire en élevage ovin en France.  
Thèse de Médecine Vétérinaire : 1998 – LYON – 69.
72. MUKARATIRWA S., CHARAKUPA R., HOVE T.  
A survey of anthelmintic resistance on ten sheep farm in Mashonaland East Province, Zimbabwe  
Tydskr.S.Afr.vet.Ver., 1997, **68**(4), 140-143.
73. NEWTON S.E, MUNN E.A.  
The development of vaccines against gastro-intestinal nematode parasites, particularly *Haemonchus contortus*.  
Parasitology Today, 1999, 15 : 3, 116-122.
74. PRICHARD R.K.  
Drug resistance.  
International Journal For Parasitology, 1999, **29**, 137-138.

75. ROBERTSON A.P., BJORN H.E. MARTIN R.J.  
Resistance to levamisole resolved at the single-channel level.  
The FASEB Journal, 1999, **13**, 749-759.
76. ROHRER S.P, BIRZIN E.T, EARY C.H, SCHAEFFER J.M, SHOOP W.L.  
Ivermectin Binding Sites in Sensitive and Resistant *Haemonchus contortus*.  
The Journal of Parasitology, 1994, **80**(3), 493-496.
77. ROTHWELL J., SANGSTER N.  
*Haemonchus contortus* : *The Uptake and Metabolism of Closantel*.  
International Journal for Parasitology, 1997, **27**, 313-319.
78. ROOS M.H., KWA M.S.G., GRANT W.N.  
New genetic and practical implications of selection for anthelmintic resistance in parasitic nematodes.  
Parasitology Today, 1995, **11**(4), 148-150.
79. SANGSTER N.C.  
Anthelmintic resistance : past, present and future.  
International Journal for Parasitology, 1999, **29**, 115- 124.
80. SANGSTER N.  
Pharmacology of anthelmintic resistance.  
Parasitology, 1996, **113**, 201-216.
81. SANGSTER N.C., BANNAN S.C., WEISS A.S., NULF S.C., KLEIN R.D., GEARY T.G.  
*Haemonchus contortus* : Sequence heterogeneity of internucleotide binding domains from P-Glycoproteins and a association with avermectin / milbémeycin resistance.  
Experimental Parasitology, 1999, **91**, 250-257.
82. SANGSTER N.C., GILL J.  
Pharmacology of anthelmintic resistance.  
Parasitology Today, 1999, **15** (4), 141-145.
83. SILVESTRE A., HUMBERT J.F.  
A molecular tool for species identification and benzimidazole resistance  
Diagnosis in larval communities of small ruminant parasites.  
Experimental Parasitology, 2000, **95**, 271-276.
84. SMITH G., GRENFELL B.T., ISHAM V., CORNELL S.  
Anthelmintic resistance revisited : under – dosing, chemoprophylactic strategies, and mating probabilities.  
International Journal for Parasitology, 1999, **29**, 77-91.

85. SOUBIRAC F.

Sensibilité de strongles gastro-intestinaux des chèvres du Quercy au fenbendazole et au lévamisole.

Thèse de Médecine Vétérinaire : 1999 – TOU 3 – 4111.

86. TAYLOR M., FEYEREISEN R.

Molecular Biology and Evolution of Resistance to Toxicans.

Society for Molecular Biology and Evolution, 1996, **13** : 6, 719-730.

87. VAN WYK J.A., STENSON M.O., VAN DER MERWE J.S., VORSTER R.J., VILJOEN P.G.

Anthelmintic resistance in South Africa : Surveys indicate an extremely serious situation in sheep and goat farming.

Onderstepoort Journal of Veterinary Research, 1999, **66**, 273-284.

88. VARADY M., CORBA J.

Comparison of six in vitro tests in determining benzimidazole and levamisole resistance in *Haemonchus contortus* and *Ostertagia circumcincta* of sheep.

Veterinary Parasitology, 1999, **80**, 239-249.

89. WALLER P.

Anthelmintic resistance.

Veterinary Parasitology, 1997, **72**, 391-412.

90. WARDROP A.J., LE JAMBRE L.F., LENANE I.J.

A hybridisation technique to identify anthelmintic resistance genes in *Haemonchus contortus*.

International Journal for Parasitology, 1999, **29**, 137-138.

91. WARUIRU R.M., KOGI J.K., WEDA E.H., NGOTHO J.W.

Multiple resistance on a goat farm in Kenya.

Veterinary Parasitology, 1998, **75**, 191-197.

92. WARUIRU R.M., NGOTHO J.W., MUKURI J.G.

Multiple and multigeneric anthelmintic resistance on a sheep farm in Kenya.

Tropical Animal Health and Production, 1998, **30**, 159-156.

93. YADAV C.L., VERMA S.P.

Morantel resistance by *Haemonchus placei* in cattle.

The Veterinary Record, 1997, **141**, 499-500.

94. ZAJAC A.M., GIPSON T.A.

Multiple anthelmintic resistance in a goat herd.

Veterinary Parasitology, 2000, **87**, 163-172.

Toulouse, 2003

NOM : PAUTRIC – THOMAS

PRENOM : SEVERINE

TITRE : Données récentes sur la résistance aux anthelminthiques des strongles gastro-intestinaux des ruminants.

RESUME :

La résistance aux anthelminthiques chez les strongles gastro-intestinaux des Ruminants est devenue un problème majeur dans de nombreuses régions du monde et continue de progresser. Pour tenter de comprendre la situation actuelle, cette étude bibliographique s'est appuyée sur des articles et publications récents.

Après une brève présentation des anthelminthiques utilisés en élevage des Ruminants, les mécanismes de la résistance, les origines et les circonstances de son apparition dans un élevage ainsi que les moyens de son dépistage sont présentés.

Un bilan global de la situation en France et dans le monde met en évidence une situation préoccupante pour certains pays ou régions et souligne l'urgence de la prise en compte de ce problème. Les mesures pour limiter sa diffusion ainsi que les méthodes alternatives à l'emploi des anthelminthiques dans le contrôle des strongyloses gastro-intestinales des Ruminants sont envisagées et discutées.

MOTS-CLE : Résistance, Anthelminthiques, Strongles gastro-intestinaux, Ruminants.

---

ENGLISH TITLE : Recents findings about anthelmintic resistance of ruminants gastro-intestinals strongyles.

ABSTRACT :

The anthelmintic resistance with the gastro-intestinal strongyles of ruminants had became a major problem in plenty of parts of the world and is following to progress. In order to understand the actual situation, this bibliographic investigation is founded on recents publications and articles.

After a short presentation of anthelmintics used in ruminants breeding, the mechanisms of resistance, the origines and circonstances of apparition in a breeding and the ways how to depist them are presented.

A global overview of the situation in France and in the world proves a worry situation in some contries and regions and underlines the urgency to consider this problem. The ways to limit its diffusion and the alternatives methods for the using of anthelmintics in the control of gastro-intestinals strongyles of ruminants are envisaged and debated.

KEY WORDS : Resistance, Anthelmintics, Gastro-intestinals strongyles, Ruminants.