

état des lieux de la résistance aux anthelminthiques

Philippe Jacquet¹
Francis Fidelle²
Elisabeth Lepetitcolin³
Simon Privat¹,
Christie Gaillac¹,
Jean-Paul Bergeaud¹,
Hervé Hoste¹

¹UMR INRA/ENVIT 1225 IHAP et UMT
"Santé des Petits Ruminants",
École Nationale Vétérinaire de Toulouse,
23 chemin des Capelles,
BP 87 614 31 076 Toulouse cedex 03
²Centre Départemental de l'Élevage Ovin
d'Ordiarp, 64 130, Ordiarp
³UNICOR, 12000 Rodez

Objectifs pédagogiques

- Savoir comment dépister la résistance aux anthelminthiques en élevage avec le test FECRT (*faecal egg count reduction est*).
- Connaître les intérêts et les limites de ce test.
- Avoir connaissance de la situation actuelle en France et en Europe.

1^{er} Prix éditorial
2014

Essentiel

- La résistance aux benzimidazoles chez les populations de nématodes gastro-intestinaux des ovins se généralise dans notre pays.
- La résistance aux lactones macrocycliques apparaît.
- Il est urgent de développer des méthodes complémentaires à la seule approche chimique dans le contrôle de ces parasites.

RUMINANTS

■ Crédit Formation Continue :
0,05 CFC par article

en France chez les ovins

A l'heure où la résistance aux benzimidazoles se généralise dans les populations de strongles gastro-intestinaux des ovins et que la résistance aux lactones macrocycliques apparaît, les vétérinaires praticiens doivent être en mesure de réaliser et d'interpréter des tests d'efficacité des anthelminthiques en élevage et de conseiller les éleveurs en conséquence, sur le choix des anthelminthiques et sur leurs pratiques de traitement.

Actuellement, le contrôle du parasitisme, notamment des strongles gastro-intestinaux (SGI) chez les petits ruminants repose pour l'essentiel sur l'utilisation des anthelminthiques. Les résistances à cette classe de médicaments sont fréquentes à l'échelle mondiale, à l'image de ce qui est rapporté pour d'autres agents pathogènes comme les bactéries, les champignons ou les protozoaires.

● L'étendue de la résistance aux anthelminthiques est bien connue dans certains pays anglo-saxons (Royaume-Uni, USA, Australie, Nouvelle Zélande, ...) mais elle l'est beaucoup moins en Europe continentale, et en France tout particulièrement.

● Cet article propose :

1. de dresser brièvement l'inventaire de l'arsenal anthelminthique disponible chez les petits ruminants ;
2. de rappeler les bases essentielles sur les mécanismes développés par les strongles gastro-intestinaux pour résister à ces produits, sur les facteurs qui favorisent l'extension de la résistance et sur les moyens simples de la mettre en évidence dans un élevage ;
3. de faire la synthèse des enquêtes récentes sur la résistance aux anthelminthiques dans les élevages ovins français.



1 Une réévaluation conséquente des conditions d'utilisation des anthelminthiques a eu lieu ces deux dernières années (photo P. Sans)

L'ARSENAL ANTHELMINTHIQUE CHEZ LES OVINS ET CHEZ LES CAPRINS

● Il existe six familles de molécules à activité stronglycicide commercialisées en élevage ovin dans le monde (*tableau 1*), dont quatre (benzimidazoles, imidazothiazoles, salicylanilides et lactones macrocycliques) sont utilisées en France.

Au sein des trois premières familles citées, les différentes molécules partagent le même mode d'action. La situation est plus complexe chez les lactones macrocycliques. En effet, si la moxidectine et les ivermectines (ivermectine, doramectine et éprinomectine) ont des modes d'action proches, elles présenteraient des interactions différentes avec les récepteurs au glutamate des canaux chlore qui sont leurs cibles chez les nématodes [15] et leur rémanence est sensiblement différente, en faveur de la moxidectine.

● Une réévaluation conséquente des conditions d'utilisation des anthelminthiques

chez les brebis laitières a eu lieu ces deux dernières années : certains benzimidazoles, autrefois utilisés en période de lactation sans restriction d'emploi, présentent désormais des temps d'attente de 8 jours ou 8,5 jours pour le lait (**photo 1**).

Dans le même temps, les salicylanilides et les imidazothiazoles, qui n'ont jamais été utilisés en lactation, ont été interdits durant tout le tarissement et dans une période pouvant aller jusqu'à un an avant le premier agnelage pour certaines spécialités.

Dès lors, dans ces élevages, la tentation est grande d'utiliser l'éprinomectine (AMM dans l'espèce bovine), d'autant que la posologie de 0,5 mg/kg de poids vif en *pour-on* est très efficace contre les trois espèces majeures de strongles gastro-intestinaux (SGI) (*Haemonchus contortus*, *Teladorsagia circumcincta* et *Trichostrongylus colubriformis*) et contre les larves du diptère myiasigène (*Æstrus ovis*) [8].

Subsiste la question des délais d'attente dans le lait : le principe dit "de la cascade" recommande alors d'appliquer un délai d'attente forfaitaire de 7 jours en élevage conventionnel et de 14 jours en agriculture biologique.

● Toutefois, certaines données, non publiées, suggèrent que les concentrations maximales d'éprinomectine dans le lait de brebis sont très faibles, 3 à 4 fois inférieures à celles mesurées dans le lait de vache. Il est donc urgent d'avoir une spécialité d'éprinomectine autorisée pour les brebis laitières en lactation.

LES MÉCANISMES DE RÉSISTANCE ET LES FACTEURS FAVORISANT SON EXTENSION

● Les mécanismes de résistance se divisent en deux grandes catégories : les mécanismes non spécifiques et les mécanismes spécifiques [11]. Ces deux catégories ne sont pas exclusives l'une de l'autre.

● Les mécanismes non spécifiques mis en œuvre par les strongles gastro-intestinaux (SGI) comprennent :

1. la surexpression des gènes de certaines P-glycoprotéines (P-gP) agissant comme pompes d'efflux des antiparasitaires ;

2. la détoxification, notamment par le cytochrome P450 ;

3. des modifications structurales des neurones sensoriels survenant à la suite de mutations des gènes qui conditionnent leur développement, ce qui entraînerait une réduction de l'exposition de ces neurones senso-

Tableau 1A - Principaux anthelminthiques disponibles chez les ovins : benzimidazoles, imidazothiazoles et salicylanilides

Molécule	Administration Posologie	Spectre d'activité	Restrictions / femelles laitières ou gestantes
Benzimidazoles Mode d'action : Liaison avec la β -tubuline du nématode et inhibition de la polymérisation en microtubules			
● Fenbendazole	VO 5 mg/kg	Strongles gastro-intestinaux, <i>Dictyocaulus filaria</i> x 2 : <i>Moniezia expansa</i>	Délai d'attente lait : 8.5 j Pas d'embryotoxicité à cette posologie
● Oxfendazole	VO 5 mg/kg	Strongles gastro-intestinaux, <i>Dictyocaulus filaria</i> , <i>Moniezia expansa</i>	Délai d'attente lait : 8 j Pas d'embryotoxicité à cette posologie
● Mébendazole (associé au closantel)	VO 15 mg/kg (10 mg/kg)	Strongles gastro-intestinaux, <i>Dictyocaulus filaria</i> , <i>Moniezia expansa</i> , <i>Fasciola hepatica</i> , <i>Æstrus ovis</i>	Association interdite en lactation et au tarissement et un an avant le 1 ^{er} agnelage
● Albendazole	VO 3,8 mg/kg	Strongles gastro-intestinaux, <i>Dictyocaulus filaria</i> , <i>Moniezia expansa</i>	Interdit en lactation Pas dans le 1 ^{er} tiers de la gestation
	VO 7,5 mg/kg	<i>Idem</i> + <i>Fasciola Hepatica</i>	
	VO 15 mg/kg	<i>Idem</i> + <i>Fasciola hepatica</i> , <i>Dicrocoelium lanceolatum</i>	
● Nétobimin	VO 7,5 mg/kg	Strongles gastro-intestinaux, <i>Dictyocaulus filaria</i>	Délai d'attente lait : 5 j Pas dans le 1 ^{er} tiers de la gestation
	VO 20 mg/kg	Strongles gastro-intestinaux, <i>Dictyocaulus filaria</i> , <i>Moniezia expansa</i> , <i>Fasciola hepatica</i> , <i>Dicrocoelium lanceolatum</i>	
Imidazothiazoles Mode d'action : Agonistes cholinergiques (fixation pérenne aux récepteurs de l'acétylcholine)			
● Léamisole	IM 7,5 mg/ kg	Strongles gastro-intestinaux, <i>Dictyocaulus filaria</i> (Ad)	Interdit en lactation, au tarissement et deux mois avant le 1 ^{er} agnelage
	VO 6,4 mg / kg avec Triclabendazole 10 mg / kg	Strongles gastro-intestinaux, <i>Dictyocaulus filaria</i> (Ad), <i>Fasciola hepatica</i> (Ad + Lv)	Interdit en lactation, au tarissement et un an avant le 1 ^{er} agnelage
Salicylanilides Mode d'action : Inhibition de la phosphorylation oxydative			
● Closantel	VO, SC 10 mg /kg	Strongles gastro-intestinaux hématophages, <i>Fasciola hepatica</i> (Ad + Lv), <i>Æstrus ovis</i>	Interdit en lactation, au tarissement et un an avant le 1 ^{er} agnelage
	VO 10 mg / kg avec Oxfendazole 5 mg / kg	Strongles gastro-intestinaux, <i>Dictyocaulus filaria</i> , <i>Moniezia expansa</i> (Ad +Lv), <i>Æstrus ovis</i>	
	SC 10 mg /kg avec ivermectine 0,2 mg /kg	Strongles gastro-intestinaux, <i>Dictyocaulus filaria</i> , <i>Moniezia expansa</i> , <i>Fasciola hepatica</i> (Ad + Lv), <i>Æstrus ovis</i>	
● Nitroxynil	SC	Strongles gastro-intestinaux hématophages, <i>Fasciola hepatica</i> (Ad + Lv), <i>Æstrus ovis</i>	

N.B : Tableau à réactualiser régulièrement selon les évolutions de la réglementation

riels aux antiparasitaires [19].

● Les mécanismes spécifiques relèvent, chez les nématodes, de mutations sur les cibles des anthelminthiques.

► Suite du tableau p. 18

Tableau 1B - Principaux anthelminthiques disponibles chez les ovins : lactones macrocycliques, dérivés d'acéto-nitrile* et spiroindoles**

Molécule	Administration Posologie	Spectre d'activité	Restrictions / femelles laitières ou gestantes
Lactones macrocycliques Mode d'action : Fixation sur les récepteurs au glutamate des canaux chlore des synapses neuromusculaires. Paralyse et mort du nématode			
● Ivermectine	VO 0,2 mg/kg	Strongles gastro-intestinaux, <i>Dictyocaulus filaria</i> , <i>Æstrus ovis</i>	Interdit en lactation, au tarissement et 28 j avant le 1 ^{er} agnelage
	SC 0,2 mg/kg	Strongles gastro-intestinaux, <i>Dictyocaulus filaria</i> , <i>Æstrus ovis</i> , <i>Psoroptes ovis</i> , <i>Sarcoptes scabiei</i> , <i>Melophagus ovinus</i>	Interdit en lactation, au tarissement et 21 j avant le 1 ^{er} agnelage
● Doramectine	IM Dectomax® 0,2 mg / kg	Strongles gastro-intestinaux, <i>Dictyocaulus filaria</i> , <i>Æstrus ovis</i> , <i>Psoroptes ovis</i>	Interdit en lactation, au tarissement et 70 j avant le 1 ^{er} agnelage
● Éprinomectine (utilisation hors AMM chez les ovins)	PO Eprinex® 0.5 mg / kg	Strongles gastro-intestinaux, <i>Æstrus ovis</i>	Délai d'attente lait forfaitaire : 7 j, 14 j en agriculture biologique
● Moxidectine	VO Cydectine orale® 0,2 mg / kg	Strongles gastro-intestinaux, <i>Dictyocaulus filaria</i>	Délai d'attente lait : 5 j
	SC Cydectine 1 % injectable® 0,2 mg / kg	Strongles gastro-intestinaux, <i>Dictyocaulus filaria</i> , <i>Æstrus ovis</i> , <i>Psoroptes ovis</i>	Interdit chez les femelles laitières en lactation, les agnelles gestantes et les brebis tarées 60 j avant l'agnelage
	SC à la base de l'oreille Cydectine LA 2 %® 1 mg / kg	Strongles gastro-intestinaux, <i>Dictyocaulus filaria</i> , <i>Æstrus ovis</i> , <i>Psoroptes ovis</i>	Interdits chez les brebis laitières à tous les stades de leur vie
Dérivés d'acéto-nitrile Mode d'action : Agonistes cholinergiques (pas les mêmes récepteurs que le lévamisole)			
● Monépanel*	VO Zolvix®** 2.5 mg / kg	Strongles gastro-intestinaux	Interdits chez les brebis laitières à tous les stades de leur vie
Spiroindoles Mode d'action : Antagonistes cholinergiques			
● Derquantel (+ abamectine) **	VO Startect®** 2 mg / kg derquantel 0,2 mg /kg abamectine	Strongles gastro-intestinaux, <i>Dictyocaulus filaria</i>	Interdits chez les brebis laitières à tous les stades de leur vie

Essentiel

Un des facteurs clés de la diffusion de la résistance dans un élevage est la pression de sélection imposée : le recours systématique à des molécules dites "longue action" peut ainsi augmenter cette pression de sélection de manière notable dans un élevage.

* Retiré du marché en France ;

** Pas encore sur le marché en France

NB : tableau à réactualiser régulièrement selon les évolutions de la réglementation

Les mécanismes de résistance aux benzimidazoles et aux imidazothiazoles

● Les mécanismes de résistance aux benzimidazoles et au lévamisole font largement appel à ces mécanismes spécifiques. Ainsi, une mutation ponctuelle sur le gène de la β -tubuline, aboutissant au seul remplacement d'une phénylalanine par une tyrosi-

ne en position 200 de la protéine, confère la résistance aux benzimidazoles.

Seuls les vers homozygotes portant les deux allèles de résistance (rr) sont capables de supporter le traitement, tandis que les vers hétérozygotes (rs) ou homozygotes (ss) sont sensibles [3].

L'implication des P-gP et celle du cytochrome P450 ont été évoquées pour expliquer une part de la résistance aux benzimidazoles mais il semblerait que leurs rôles respectifs soient bien plus limités que la mutation de la cible.

Les mécanismes de résistance aux lactones macrocycliques

● La résistance aux lactones macrocycliques reste en partie une énigme. En effet, des mutations ponctuelles dans le gène d'une sous-unité du récepteur au glutamate des canaux chlore ont bien été identifiées dans des souches de laboratoire, rendues résistantes à l'ivermectine par des sous-expositions continues à cette molécule sur plusieurs générations.

En dépit des résultats sur ces souches de laboratoire, il n'y a, à l'heure actuelle, aucune évidence d'un polymorphisme des gènes de ces sous-unités des récepteurs au glutamate pour expliquer la résistance à l'ivermectine dans des populations naturelles [11]. L'expression de P-gP dans le tégument ou dans les cellules épithéliales du tube digestif des nématodes modulerait l'efficacité des lactones macrocycliques en diminuant l'exposition des cibles de l'anthelminthique chez le ver.

→ Ainsi, une surexpression constitutive des gènes de certaines P-gP a été démontrée chez des populations naturelles d'*Haemonchus contortus* et de *Teladorsagia circumcincta* résistantes à l'ivermectine ou à la moxidectine [11].

Très récemment, l'implication d'une mutation dans un gène (dyf-7), qui conditionne le développement des neurones sensoriels des amphides (organes chimiorécepteurs des nématodes situés à l'extrémité antérieure du ver), a également été évoquée [19]. Des populations naturelles d'*H. contortus*, résistantes à l'ivermectine et originaires de cinq continents, ont montré une plus grande fréquence des haplotypes résistants (associés à des neurones sensoriels plus courts et, selon l'hypothèse des auteurs, moins exposés à l'ivermectine) que les populations sensibles.

Encadré 1 - Le test FECRT : définition, avantages et limites

Définition et modalités de mise en œuvre

● Le test FECRT consiste à évaluer l'efficacité d'un traitement anthelminthique en comparant l'excrétion d'œufs après traitement d'un premier lot (lot traité) avec celui d'un lot témoin laissé sans traitement.

● Selon les recommandations ("guidelines") de la WAAVP (World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology), les conditions suivantes doivent être respectées pour qu'un test FECRT soit interprétable :

1. le nombre d'individus dans les lots traités et témoins doit être idéalement de 15 et ne pas être inférieur à 10 ;
2. l'excrétion individuelle d'œufs avant traitement doit être supérieure à 150 œufs par gramme (OPG) et enfin ;
3. le délai entre traitement et contrôle coprologique doit tenir compte de l'anthelminthique testé : 7 jours seulement pour le lévamisole, 8 à 10 jours pour les benzimidazoles et 14 à 17 jours pour les lactones macrocycliques [3]. Lorsqu'on compare au même moment l'efficacité des

benzimidazoles et des lactones macrocycliques dans un élevage, il est possible de réaliser tous les contrôles 14 jours après traitement [7].

Falzon et coll. 2014 [5] proposent d'évaluer le pourcentage de réduction d'œufs en élevage par la formule suivante :

$$\% \text{ FECR} = (1 - \text{OPG traités} / \text{OPG témoins}) \times 100$$

où OPG traités et OPG témoins sont les moyennes arithmétiques des excrétions d'œufs dans les lots traités et témoins au moment du contrôle de l'efficacité.

→ Si le pourcentage de réduction d'excrétion d'œufs est inférieur à 95 p. cent et si la limite inférieure de l'intervalle de confiance est inférieure à 90 p. cent, on considère alors que la résistance est très probablement présente dans l'élevage.

● Pour connaître le ou les parasites résistants dans cet élevage, il convient de recourir à une coproculture dans les lots traités et témoin.

L'identification des larves étant fastidieuse et relativement difficile, cette analyse est réservée aux enquêtes mobilisant des équi-

pes spécialisées dans cette identification. Une future approche par identification moléculaire des espèces de nématodes ayant survécu au traitement est en cours d'étude*.

Les avantages et les limites de ce test

● Ce test FECRT est facile à mettre en œuvre en élevage et il permet de tester l'efficacité de n'importe quelle molécule.

● Toutefois, il est coûteux pour l'éleveur (réalisation de deux fois 10 ou 15 coproscopies individuelles et de deux visites en élevage, une pour le traitement et l'autre pour le contrôle d'efficacité).

Ainsi, il peut être proposé, en première intention, de réaliser ce test avec des coprologies de mélange pour diminuer le coût.

Si après traitement, aucun œuf n'est retrouvé, on peut conclure que le traitement a été efficace.

NOTE

* cf. l'article "Outils de dépistage des strongyloses gastro-intestinales chez les ovins" du même auteur dans ce numéro.

La résistance aux anthelminthiques, un phénomène évolutif

● La résistance aux anthelminthiques est un phénomène évolutif qui résulte d'une pression de sélection : des individus résistants, préexistants à l'utilisation du produit antiparasitaire mais peu nombreux, présentent un avantage sélectif lors d'utilisation de ce produit. Plus l'utilisation de ce produit (ou de cette famille de molécule) est répétée et intense, plus les avantages sélectifs de ces individus résistants sont importants, et plus leur fréquence relative dans les générations successives de parasites augmente.

→ Un des facteurs clés de la diffusion de la résistance dans un élevage est donc la pression de sélection que l'éleveur y impose. Le recours systématique à des molécules dites "longue action" peut ainsi augmenter cette pression de sélection de manière notoire dans un élevage.

Le rôle du sous-dosage a été souvent évoqué. Celui-ci est important en élevage caprin où l'extrapolation de posologies "ovines" à l'espèce caprine a conduit à des sous-dosages massifs et systématiques durant des décennies*. Il semblerait que ce sous-dosage soit plus nuancé en élevage ovin [3].

● Deux autres facteurs de risque majeurs sont clairement identifiés pour les ovins comme pour les caprins :

1. l'introduction de la résistance dans un élevage par l'achat d'animaux porteurs de vers résistants ;

2. la notion de traitement "efficace" dans la sélection de la résistance. En effet, lorsque toute la population parasitaire est soumise à la pression de sélection (c'est-à-dire lorsqu'il n'y a pas, ou très peu, de forme larvaire dans l'environnement et qu'il y a un traitement systématique de tous les animaux du troupeau), alors, la probabilité que les vers résistants soient majoritaires à la génération suivante de vers est très importante.

● C'est pourquoi l'intérêt de "refuge" pour les vers sensibles a été montré (cf. en pratique).

COMMENT METTRE EN ÉVIDENCE LA RÉSISTANCE ?

● L'apparition et la diffusion de la résistance dans un élevage peuvent avoir trois types de conséquences :

1. la réduction de l'arsenal thérapeutique efficace à un choix extrêmement restreint de molécules ;
2. les diminutions des performances zoo-

NOTE

* cf. l'article "Échecs de traitement anthelminthique sur des troupeaux de caprins et d'ovins, la recherche de résistances" de Jacques Devos et Carine Paraud dans ce numéro.

En pratique

Qu'est-ce qu'un refuge pour les vers sensibles ?

Il s'agit de ne pas traiter tous les animaux d'un troupeau à un moment donné afin de laisser un "refuge" aux parasites sensibles et de freiner ainsi la fréquence des allèles de résistance et la diffusion de la résistance dans un troupeau.

RUMINANTS

Tableau 2 - Fréquence de la résistance des strongles gastro-intestinaux dans les élevages ovins en France selon la région et le type d'anthelminthique
(nombre d'élevages avec résistance / nombre total d'élevages dans l'enquête)

Région	Benzimidazole	Lévamisole	Lactones macrocycliques	Référence
● Val de Loire	2/18	1/18	non étudiée	Kerboeuf, coll. 1988 [10]
● Limousin	10/2010	non étudiée	non étudiée	Hubert, coll. 1991 [9]
● Lyonnais	2/7	non étudiée	non étudiée	Beugnet 1992 [2]
● Deux Sèvres	19/23	9/18	0/21	Chartier, coll. 1998 [4]
● Aveyron	5/5	non étudiée	0/5	Geurden, coll. 2014 [7]
● Pyrénées Atlantiques	5/5	non étudiée	0/5	
● Loire	non étudiée	non étudiée	1/1	Paraud, coll. 2014 [14]

Nouveau !

Une future approche par identification moléculaire des espèces de nématodes ayant survécu au traitement est en cours d'étude.



2 La détection de la résistance aux anthelminthiques dans un élevage doit faire l'objet d'une démarche rigoureuse (photo P. Sans).

Essentiel

Deux facteurs de risque majeurs sont clairement identifiés pour les ovins comme pour les caprins :

1. L'introduction de la résistance dans un élevage par l'achat d'animaux porteurs de vers résistants ;
2. La notion de traitement "efficace" dans la sélection de la résistance.

techniques et un impact négatif sur le bien-être des animaux par défaut de contrôle des strongyloses gastro-intestinales ;

3. à terme, une menace sur la survie même de l'élevage, comme en témoignent des exemples au Royaume Uni [17] où, certains éleveurs ont été contraints de cesser leur atelier ovin à la suite de l'apparition de multi-résistances chez les nématodes parasites.

Une démarche diagnostique rigoureuse

- La détection de la résistance aux anthelminthiques dans un élevage doit faire l'objet d'une démarche rigoureuse (photo 2). Dans un premier temps, il convient d'éliminer une inefficacité du traitement ("échec thérapeutique") qui résulterait :
 - de l'utilisation d'un anthelminthique périmé ou stocké dans de mauvaises conditions ;
 - d'un sous-dosage, voire d'une erreur de diagnostic (les signes cliniques ont été

observations de chercheurs

- Selon une observation faite par plusieurs chercheurs enquêtant sur la résistance aux lactones macrocycliques : des tests FECRT effectués sur des animaux très amaigris traités avec des endectocides injectables ont montré des pourcentages de réduction d'œufs très en dessous de 95 p. cent.
- Toutefois, les populations parasites correspondantes se sont montrées sensibles sur d'autres animaux, en meilleur état et traités avec des formulations orales du même endectocide.
- Les raisons de ces différences de résultats ne sont pas connues avec certitude (défaut d'exposition des nématodes aux endectocides injectables suite à une pharmacocinétique modifiée chez des individus maigres ?).

imputés, à tort, à un parasite contre lequel on a mis en place une thérapeutique spécifique ; après traitement, les symptômes persistent, voire s'aggravent donnant l'impression d'une résistance au produit utilisé ;

- d'un défaut d'observance (sous-dosage, non respect de la durée d'administration, poids unique pour tous les animaux du troupeau, ...).
- Une fois ces éléments écartés et après avoir fait l'analyse des pratiques de traitement et de l'historique des achats d'animaux, il est nécessaire d'évaluer la résistance aux anthelminthiques par un test de réduction des intensités d'excrétion d'œufs dans les matières fécales après traitement (test FECRT pour *faecal egg counts reduction test*) (encadré 1).

→ Aussi, toute suspicion de résistance aux endectocides devrait être confirmée par des études expérimentales* (encadré observations de chercheurs).

Tableau 3 - Évaluation de l'efficacité du fenbendazole, du netobimin, de l'ivermectine orale et de la moxidectine orale dans cinq fermes des Pyrénées Atlantiques et dans cinq fermes d'Aveyron

[d'après 6, 7, 16]

Département	Molécule	Variations de l'efficacité selon l'élevage	Limite inférieure de l'IC 95% selon l'élevage	Proportions relatives des différents genres ayant survécu au traitement [variations selon les élevages]			Statut des élevages [R = résistance, EFF = efficacité]
				Haemonchus	Teladorsagia	Trichostrongylus	
Pyrénées Atlantiques	Fenbendazole	[0 - 50 %]	0 %	[4 - 24 %]	[50 - 68 %]	[24 - 29 %]	5/5 R
	Nétobimin	[0 - 56 %]	[0 - 19 %]	[5 - 21 %]	[50 - 68 %]	[24 - 31 %]	5/5 R
	Ivermectine orale	[97,8 - 100 %]	[88 - 100 %]	[0 - 10 %]*	[70 - 100 %]*	[0 - 20 %]*	5/5 EFF
	Moxidectine orale	[99,7 - 100 %]	[88 - 100 %]	0	0	[0 - 100 %]*	5/5 EFF
Aveyron	Fenbendazole	[0 - 68 %]	[0 - 38 %]	[21 - 80 %]	[0 - 63%]	[3 - 24 %]	5/5 R
	Nétobimin	[21 - 92 %]	[0 - 85 %]	[7 - 51 %]	[0 - 91%]	[3 - 49 %]	5/5 R
	Ivermectine orale	[99,6 - 100 %]	[95,7 - 100 %]	[0 - 70 %]*	0	[0 - 30 %]*	5/5 EFF
	Moxidectine orale	[99,2 - 100 %]	[98,8 - 100 %]	0	[0 - 100 %]*	0	5/5 EFF

* Les proportions des différents genres ont été établies sur un très petit nombre de larves (< 20 larves)

Ceci n'est possible qu'à petite échelle tant le coût de ces analyses supplémentaires est prohibitif.

LES ENQUÊTES RÉCENTES EN FRANCE

- Dans les années 80 et 90, les premiers travaux sur la résistance aux anthelminthiques en élevage ovin français ont montré la menace de la résistance aux benzimidazoles et, dans une moindre mesure, de la résistance au lévamisole [2, 9, 10] (**tableau 2**).
- A la fin des années 90, Chartier et coll. [4] ont dressé une situation préoccupante dans les élevages ovins allaitants des Deux Sèvres avec une quasi généralisation de la résistance aux benzimidazoles et une forte progression de la résistance au lévamisole. Dans cette enquête, seules les lactones macrocycliques conservaient une totale efficacité.
- Aucune étude sur la résistance aux anthelminthiques n'a été faite dans les élevages ovins laitiers de France avant l'étude réalisée en 2011-2012 (soit avant la mise en place des restrictions d'emploi des benzimidazoles pour les brebis laitières) et publiée en 2013 et 2014 [6, 7, 16].

Les données d'une étude récente sur des élevages de l'Aveyron et des Pyrénées Atlantiques

- Deux départements de tradition ovine laitière (Aveyron et Pyrénées Atlantiques) avec cinq élevages chacun ont été inclus dans cette enquête. Quatre molécules (fenbenda-

zole, nétobimin, ivermectine et moxidectine) y ont été testées sur des agnelles, à l'automne, soit quelques mois avant leur premier agnelage.

- Les résistances au fenbendazole et au nétobimin ont été retrouvées dans tous les élevages enquêtés des deux départements (**tableau 2**).

• **Les niveaux de résistance observés y sont parfois très importants (tableau 3)** : l'utilisation du fenbendazole et du nétobimin dans certains élevages du pays basque ou du Béarn n'est suivie d'aucune diminution de l'intensité d'excrétion d'œufs.

- Les coprocultures après traitement indiquent des proportions d'espèces comparables à celles retrouvées avant traitement.

→ **Autrement dit, les trois espèces majeures de strongles gastro-intestinaux ont développé des résistances aux benzimidazoles dans ces élevages.**

- En Aveyron, les résultats sont similaires, avec, toutefois, une meilleure efficacité ponctuelle du nétobimin.

• Cette enquête a été faite dans des élevages où la résistance aux benzimidazoles était pressentie car les éleveurs déclaraient avoir des difficultés à maîtriser le parasitisme sur leurs animaux pendant la lactation.

NOTE

* cf. l'article "Échecs de traitement anthelminthique sur des troupeaux de caprins et d'ovins, la recherche de résistances" de Jacques Devos et Carine Paraud dans ce numéro.

Références

1. Almeida FA, Garcia KC, Torgenson PR, Amaranter AFT. Multiple resistance to anthelmintics by *Haemonchus contortus* and *Trichostrongylus colubriformis* in sheep in Brazil. *Parasitology International* 2010;59:622-25.
2. Beugnet F. Présence de souches de strongles gastro-intestinaux des ovins et caprins résistants aux benzimidazoles dans l'ouest lyonnais. *Revue de Médecine Vétérinaire* 1992;143(6):529-33.
3. Cabaret J. Résistance des strongles aux anthelminthiques chez les ruminants. *Le Point Vétérinaire* 2012;43:8-13.
4. Chartier C, Pors I, Hubert J, coll. Prevalence of anthelmintic resistant nematodes in sheep and goats in Western France. *Small Ruminant Research* 1998;29:33-41.
5. Falzon LC, Van Leeuwen J, Menzies PI, coll. Comparison of calculation methods used for the determination of anthelmintic resistance in sheep in a temperate continental climate. *Parasitology Research* 2014;113:2311-22.
6. Gaillac C. Évaluation de la résistance des strongles gastro-intestinaux aux anthelminthiques dans les élevages ovins laitiers en Aveyron. Thèse Doct Vét, Toulouse, 2013;TOU3-4004, 123 p.
7. Geurden T, Hoste H, Jacquet P, coll. Anthelmintic resistance and multidrug resistance in sheep gastro-intestinal nematodes in France, Greece and Italy. *Vet Parasitology* 2014;201:59-66.
8. Hoste H, Lespine A, Lemerrier P, coll. Efficacy of eprinomectin pour-on against gastrointestinal nematodes and the nasal bot fly (*Cestrus ovis*) in sheep. *Vet Record* 2004;154(25):782-5.

➤ **Suite p. 22**

Références (suite)

9. Hubert J, Kerboeuf D, Nicolas JA, coll. Résistance des strongles gastro-intestinaux aux benzimidazoles chez les petits ruminants en Limousin. Recueil de Médecine Vétérinaire 1991;167(2):135-40.
10. Kerboeuf D, Beaumont-Schwartz C, Hubert J, coll. Résistance des strongles gastro-intestinaux aux anthelminthiques chez les petits ruminants. Résultats d'une enquête dans le Val de Loire. Recueil de Médecine Vétérinaire, 1998;164(12): 1001-6.
11. Kotze A, Hunt PW, Skuce P, coll. Recent advances in candidate-gene and whole-genome approaches to the discovery of anthelmintic resistance markers and the description of drug/receptor interactions. International Journal for Parasitology, Drugs and Drug Resistance 2014;4: 164-84.
12. Mahieu M, Ferré B, Madassamy M, coll. Fifteen years later, anthelmintic resistances have dramatically spread over goat farms in Guadeloupe. Vet Parasitology 2014;205:379-84.
13. Martínez-Valladares M, Martínez-Pérez JM, Robles-Pérez D, coll. The present status of anthelmintic resistance in gastrointestinal nematode infections of sheep in the northwest of Spain by in vivo and in vitro techniques. Vet Parasitology 2013;191:177-81.
14. Paraud C, Pors I, Marcotty T. Un premier cas de résistance aux lactones macrocycliques chez les nématodes gastro-intestinaux confirmé en élevage ovin en France. Rencontres Recherches Ruminants, 21^e ed, Paris La Villette 2014;325-8.
15. Prichard R, Ménez C, Lespine A. Moxidectin and the avermectins: consanguinity but not identity. International Journal for Parasitology, Drugs and Drug Resistance 2012;2:134-53.
16. Privat S. Évaluation de la résistance des strongles gastro-intestinaux aux anthelminthiques dans les élevages ovins laitiers des Pyrénées Atlantiques. Thèse de Doct Vét, Toulouse 2013;TOU3-4078, 154 pp.
17. Sargison ND, Jackson F, Bartley DJ, coll. Observations on the emergence of multiple anthelmintic resistances in sheep flocks in the south-east of Scotland. Vet Parasitology 2007;145:65-76.
18. Traversa D, Paoletti B, Otranto D, coll. First report of multiple drug resistance in trichostrongyles affecting sheep under field conditions in Italy. Parasitology Research 2007;101:1713-16.
19. Urdaneta-Marquez L, Bae SH, Janukavicius P, coll. A dyf-7 haplotype causes sensory neuron defects and is associated with macrocyclic lactone resistance worldwide in the nematode parasite *Haemonchus contortus*. Int Journal for Parasitology 2014;44:1063-71.

→ Ainsi, il n'est pas possible d'extrapoler ces résultats à l'ensemble des troupeaux ovins laitiers de ces deux bassins de production.

Des enquêtes complémentaires à plus large échelle sont nécessaires pour connaître plus exactement la prévalence de la résistance aux benzimidazoles dans les cheptels.

Quelques études ponctuelles effectuées en 2013 et 2014 dans le Limousin, en Bourgogne, dans les Vosges et en Aveyron confirment la grande extension de la résistance aux benzimidazoles en élevage ovin allaitant comme en élevage ovin laitier (Jacquet, Lepetitcolin, données non publiées).

● En ce qui concerne la résistance aux lactones macrocycliques, aucune résistance à l'ivermectine ou à la moxidectine n'a été décelée dans les élevages suivis des Pyrénées Atlantiques ou d'Aveyron en 2011 et 2012.

Le 1^{er} cas de résistance à l'ivermectine et à la moxidectine en élevage ovin en France métropolitaine

● Le premier cas de résistance à l'ivermectine et à la moxidectine en élevage ovin en France métropolitaine a été décrit par Carine Paraud de l'Anses de Niort en 2014 [14]. Il s'agit d'un élevage ovin, de race Ile de France, du département de la Loire où un test FECRT a mis en évidence une réduction d'œufs de 13 p. cent avec la moxidectine et de 0 p. cent avec l'ivermectine. Les matières fécales des animaux des deux lots traités (ivermectine et moxidectine) ont été mises en coproculture pour obtenir des larves infestantes. Ces larves ont été administrées per os à des moutons sains, puis après 4 semaines, ces animaux ont été traités avec de l'ivermectine ou de la moxidectine par voie orale.

→ Des bilans parasitaires complets ont permis de confirmer, pour la première fois en France métropolitaine, une résistance de l'espèce *Teladorsagia circumcincta* à ces deux molécules.

CONCLUSION

● Les enquêtes récentes sur la résistance aux anthelminthiques en élevage ovin français dressent un tableau assez préoccupant : une très forte diffusion de la résistance aux benzimidazoles en élevage ovin laitier comme en élevage ovin allaitant, et en premier cas confirmé de résistance à l'ivermectine et à la moxidectine d'une des trois espèces majeures de strongles gastro-intestinaux, *Teladorsagia circumcincta*.

● Des populations de strongles gastro-intestinaux multi-résistantes, décrites aux Antilles [12] ou en Amérique latine [1] sont plus rares en Europe mais elles commencent à être documentées en Écosse [17], en Italie [18] et en Espagne [13].

● La situation en France métropolitaine reste mal connue car le nombre d'études est trop réduit. La bataille des benzimidazoles semble, néanmoins, très mal engagée, pour ne pas dire perdue. Dès maintenant, il est nécessaire de réfléchir sur nos pratiques de traitements antiparasitaires afin d'éviter la diffusion de la résistance aux lactones macrocycliques et de se retrouver dans une situation d'impasse que connaissent les éleveurs confrontés à la multi-résistance. □

Remerciements

Une partie des résultats présentés dans cet article ont été obtenus grâce au soutien financier de Zoetis ou du projet CASDAR Parasitologie 2011-2015.

Les auteurs déclarent ne pas être en situation de conflit d'intérêt.

NÉVA

EUROPARC 15, rue E. Le Corbusier
94035 CRÉTEIL CEDEX
Tél : (33) 1-41-94-51-51
Courriel : neva@neva.fr



formation continue

1. La résistance aux benzimidazoles chez les strongles digestifs des ovins est-elle fréquente aux Antilles mais pas en métropole ?
a. oui b. non
2. La résistance à l'ivermectine est-elle conférée par une mutation sur le gène de la β -tubuline du nématode ?
a. oui b. non
3. Commence-t-on à parler de résistance quand le pourcentage de réduction d'œufs est inférieur à 95 p. cent après un traitement ?
a. oui b. non

Reproduction interdite

Toute reproduction ou représentation, intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, de la présente publication sans autorisation est illicite et constitue une contrefaçon. L'autorisation de reproduire un article dans une autre publication doit être obtenue auprès de l'éditeur, NÉVA. L'autorisation d'effectuer des reproductions par reprographie doit être obtenue auprès du Centre français d'exploitation du droit de la copie (C.F.C.).