



TRANSFERT DE TECHNOLOGIE EN AGRICULTURE

MAPM/DERD

• Septembre 2008 •

PNTTA

La résistance aux anthelminthiques

chez les ruminants: Situation actuelle et mesures de contrôle

Introduction

Les strongyloses gastro-intestinales sont des parasitoses fréquentes chez les animaux de rente. Elles sont dues à une quinzaine des parasites ronds présents à divers niveaux du tube digestif (caillotte, intestin grêle, gros intestin) de leur hôte occasionnant ainsi des dommages d'intensité variable: une baisse des performances zootechniques: fertilité et croissance réduite, diminution de la production en lait et en viande et parfois de la mortalité des animaux les plus infestés.

Afin de lutter contre ces parasitoses, l'éleveur se base sur l'usage des produits de synthèse: les anthelminthiques. Malheureusement, l'usage intensif des produits à large spectre a progressivement débouché sur l'émergence de souches de parasites capables de résister à l'action de ces substances. Sur le terrain, cette perte d'efficacité se traduit par des échecs thérapeutiques perceptibles à des degrés variables par le vétérinaire et l'éleveur.

D'abord localisées, les résistances des nématodes digestifs des petits ruminants aux anthelminthiques sont devenues un phénomène cosmopolite décrit depuis plusieurs années et le Maroc ne fait pas l'exception à la règle.

Les chimiorésistances peuvent devenir une cause importante de pertes économiques pour les éleveurs si rien n'est fait. Le nombre de familles chimiques utilisables est limité et le sera de plus en plus, notamment à cause du coût élevé de développement de nouveaux antiparasitaires (environ 200 millions de dollars de la découverte à la mise sur le marché). Il est donc indispensable de limiter et de contrôler les résistances aux antiparasitaires afin de prolonger le plus longtemps possible l'efficacité thérapeutique des anthelminthiques actuels.

D'une manière simplifiée pour une thématique complexe, l'auteur se propose de définir le phénomène de la résistance, son importance, les facteurs favorisant son apparition, les techniques permettant sa détection et son diagnostic et enfin comment peut-on éviter son apparition et que faire lorsqu'il existe.

Actuellement quatre grands groupes d'anthelminthiques d'usage courant sont (1) les Benzimidazoles et Probenzimidazoles, (2) Les Imidazothiazoles et Tetrahydropyrimidines, (3) les Slicylanides et (4) les Avermectines.

Définition de la résistance

Une population chimio-résistante est une population de parasites ayant génétiquement acquis la capacité de résister à des concentrations d'antiparasitaires habituellement mortelles pour des individus de la même espèce. C'est une situation où un dosage normal d'une molécule ne permet plus une réduction conséquente des vers ou des œufs éliminés. Elle résulte d'une pré-adaptation par mutation dont le déterminisme est génétique et la transmission est héréditaire. L'anthelminthique ne fait donc que sélectionner les individus sensibles tout en préservant les résistants.

SOMMAIRE

n° 168

Parasitologie

- Définition de la chimio-résistance..... p.1
- Importance de de la chimio-résistance.....p.2
- Dépistage de la résistance.....p.3
- Mesures classiques de contrôle..... p.4

Types de résistance

Plusieurs types de résistances ont été décrits:

- **Résistance simple:** c'est une résistance qui concerne une seule molécule (exemple de nématodes résistants au thiabendazole ou au lévamisole ou à l'ivermectine);
- **Résistance de famille:** c'est une résistance à deux ou plusieurs molécules de structure et de mode d'action similaires. Elle est particulièrement fréquente au sein des benzimidazoles (exemple de nématodes résistants en même temps au thiabendazole, et à l'albendazole);
- **Résistance multiple:** elle s'exerce vis-à-vis de plusieurs molécules appartenant à des familles différentes (exemple de nématodes résistants à l'albendazole, au lévamisole et à l'ivermectine);
- **Réversion:** c'est un phénomène inverse de la résistance, c'est-à-dire le retour à la sensibilité d'une souche d'helminthes résistants si on lève la pression de sélection en abandonnant l'anthelminthique en cause.



Importance de la chimio-résistance

Répartition géographique

Les résistances des strongles aux antiparasitaires modernes issus de la chimie de synthèse ont pris une importance considérable dans les pays tropicaux: Amérique du Sud, Afrique, zone pacifique (Australie et Nouvelle Zélande). En Afrique du Sud, la situation est sérieuse et plusieurs élevages ont été éliminés pour des raisons économiques car plus aucun traitement n'est actif sur *Haemonchus contortus*, nématode dominant et hautement pathogène dans ce pays. En Amérique du sud, les services officiels considèrent la chimio-résistance comme une bombe à retardement pour la filière ovine. Les pays tempérés d'Europe sont de plus en plus touchés par le phénomène et le Maroc est également touché: des études menées depuis 2000 au Moyen Atlas et en Chaouia ont montré que la résistance aux benzimidazoles, et à moindre titre aux avermectines, n'est pas à négliger. L'utilisation de ces antiparasitaires devrait donc être raisonnée et la vigilance pour ce phénomène s'impose.

Espèces hôtes, parasites et molécules concernées

A l'échelle cosmopolite, les ovins suivis de caprins, sont de loin les plus touchés. Les résistances chez les bovins sont plus récentes et assez rares.

Les nématodes les plus incriminés dans ce phénomène sont *Haemonchus contortus*, *Teladorsagia circumcincta* et *Trichostrongylus spp* mais d'autres genres ont été trouvés résistants comme *Cooperia*, *nematodirus* et *Oesophagostomum* à divers anthelminthiques.

Parmi les anthelminthiques, la résistance aux benzimidazoles (BZS) est la plus répandue de part le monde pour deux principales raisons: l'une est historique car les benzimidazoles furent les premiers antiparasitaires à large spectre d'activité utilisés dans la lutte contre le parasitisme interne et l'autre est d'ordre économique faisant des BZS des produits bon marché par rapport aux avermectines, ce qui expliquerait leur utilisation parfois exclusive et abusive.

Au Maroc, les nématodes des ovins identifiés comme étant résistants aux benzimidazoles sont *Teladorsagia circumcincta* au Moyen Atlas et *Haemonchus contortus* et *Teladorsagia circumcincta* en Chaouia (Confirmation par des tests biologiques *in vivo* et *in vitro* et par typage génétique).

Une enquête a montré que 60% des vétérinaires praticiens suspectent la chimio-résistance, principalement aux BZS alors que 100% des éleveurs ignorent le phénomène et attribuent la chute d'efficacité des traitements à une diminution de la qualité des produits. Une sensibilisation des usagers des anthelminthiques s'impose.

Facteurs favorisant l'apparition des résistances

La sélection de la résistance est liée à l'emploi répété des molécules anthelminthiques mais aussi à des erreurs d'utilisation.

Fréquence d'utilisation

Plus la fréquence d'utilisation d'un antiparasitaire est élevée, plus la pression de sélection est importante. En fait, le risque est maximal lorsque les intervalles entre traitements sont voisins de la période pré-patente du parasite (période qui s'écoule entre la pénétration dans l'hôte de larves infestantes et l'apparition des nématodes adultes). Elle est de trois à quatre semaines chez *Haemonchus contortus* et *Teladorsagia circumcincta*. Dans ce cas de figure, chaque génération est soumise à un traitement: situation rencontrée lors de vermifugations mensuelles d'agneaux.

Anthelminthiques à libération prolongée

Certains procédés rémanents comme les diffuseurs intra-ruminaux d'anthelminthiques ont été mis au point afin de faciliter et diminuer le nombre de manipulations nécessaires au déparasitage, surtout de grands ruminants. Ces méthodes assurent une prévention efficace des parasitoses digestives mais elles peuvent induire une pression de sélection permanente par rapport aux administrations simples. Leur usage doit donc être raisonné, ne pas intéresser tous les animaux et laisser des «refuges» aux parasites chimio-sensibles.

Molécules utilisées

La rémanence d'un anthelminthique est un des facteurs favorisant de l'apparition des résistances. Avec les benzimidazoles (oxfendazole) et les avermectines, produits rémanents, les parasites adultes et immatures se trouvent exposés pendant une durée prolongée à des concentrations décroissan-

tes d'anthelminthiques dans le plasma et le tube digestif. Certes, cette propriété pharmacologique accroît l'efficacité de ces substances mais également la pression de sélection pour la résistance.

Alternance de produits

La rotation lente à rythme annuel de deux anthelminthiques à mode d'action différents (Benzimidazoles/lévamisole ou un composé apparenté) est préconisée pour prévenir la sélection de nématodes résistants. En revanche, l'alternance rapide, de deux composés à mode d'action similaire permettrait une sélection plus rapide.

Erreurs de dosage

Le sous dosage favorise la sélection des parasites chimio-résistants. Il se produit lors de l'administration d'une dose inférieure à la dose optimale où seuls les individus les plus sensibles (homozygotes SS) de la population parasitaire sont atteints; les individus résistants (hétérozygotes RS ou homozygotes RR) survivent et sont à l'origine des générations résistantes ultérieures. A l'opposé, le surdosage peut favoriser l'émergence d'individus extrêmement résistants.

Erreur technologique

Le mauvais réglage des pistolets doseurs ou l'utilisation de seringues (situation dominante au Maroc), peuvent être à l'origine d'une posologie inadaptée. Il en va de même lorsque le flacon est mal agité, car le principe actif reste au fond (fréquents pour les produits administrés oralement).

Sous estimation du poids des animaux

Les sous dosages sont fréquents lors de vermifugations des ovins, à cause de l'absence de pesées individuelles et la réalisation de traitement sur la base d'un poids moyen. Il faudrait prendre le poids de

Tableau 1: Principaux anthelminthiques utilisés contre les strongyloses digestives

Principales familles chimiques	Nom Générique	Mode d'action
Benzimidazoles	Thiabendazole	Action sur le métabolisme énergétique par inhibition de la fumarate réductase: Mort des parasites cibles par inanition
	Fenbendazole	
	Mebendazole	
	Oxfendazole	
Probenzimidazoles	Albendazole	Cholinomimétiques: Paralysie des vers cibles
Imidazothiazoles	Tétramisole	
	Lévamisole	
Tetrahydropyrimidines	Morantel	Découpleurs de la phosphorylation oxydative: Paralysie des parasites cibles
Salicylanides et Nitrophénols	Rafoxanide	
	Nitroxinil	
	Closantel	
Avermectines	Ivermectine	GABA antagoniste: Paralysie des parasites cibles
	Doramectine	



Pression de sélection de l'anthelminthique

l'animal le plus lourd par catégorie d'âge (adulte ou jeune), calculer la posologie adaptée à ce poids, et l'appliquer ensuite à l'ensemble de chaque catégorie. Le surdosage des animaux les plus légers n'est pas à craindre car les anthelminthiques existant sur le marché (à l'exception du tétramisole ou lévamisole) ont un index thérapeutique relativement élevé.

Extrapolation de dosage d'une espèce à l'autre

Les sous dosages peuvent être liés à l'espèce animale. Les indications de doses par le fabricant concernant les ovins et l'extrapolation aux caprins sont couramment constatées; or chez ces derniers, le métabolisme des benzimidazoles est différent d'où un sous dosage systématique. Actuellement, les laboratoires étrangers qui commercialisent les benzimidazoles recommandent des posologies différentes; généralement double chez les caprins. Malheureusement, les fabricants locaux de ces produits continuent sur un étiquetage recommandant un dosage unique pour les deux espèces animales.

Fermeture de la gouttière oesophagienne

Le rumen joue un rôle de réservoir aux anthelminthiques, notamment aux Probenzimidazoles (Thiophanate, Fébantel et Nétabimin) qui subissent une partie, voire la totalité, des transformations métaboliques permettant de les rendre actifs. Or, l'administration de solutions ou suspensions orales à des ruminants peut provoquer la fermeture réflexe de la gouttière oesophagienne, court-circuitant ainsi le stockage au niveau du rumen qui n'est pas sans conséquence sur l'efficacité.

Conduite de l'élevage

L'apparition de la résistance ne repose pas essentiellement sur les traitements très fréquents qui aboutiraient à des pressions de sélection drastique mais aussi sur d'autres facteurs liés à la gestion des troupeaux. Le mode de conduite extensif

sur pâturages communs entre divers troupeaux poly-parasités de façon quasi permanente, facilite l'introduction et la diffusion des nématodes résistants. L'impact du caractère extensif sur les résistances est plus posé au Maroc où les pratiques de transhumance et d'échange d'animaux entre régions (Femelles reproductrices et géniteurs) sont courantes.

Le mélange d'ovins et de caprins sur un même pâturage est une pratique à déconseiller, car les chèvres ont une forte tendance à sélectionner des parasites résistants et favorisent ainsi l'extension du phénomène chez les ovins.

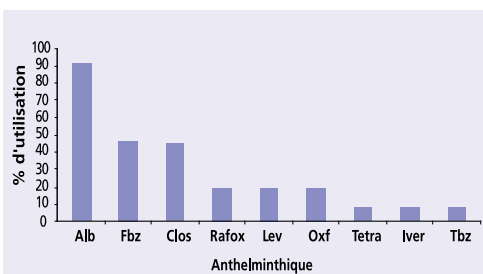
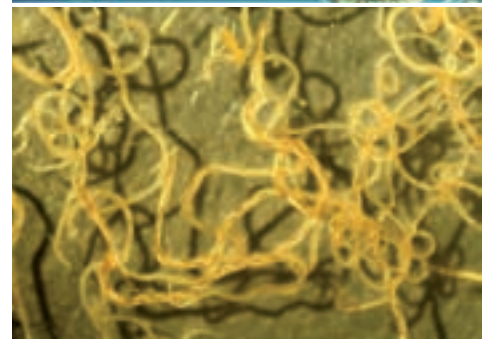
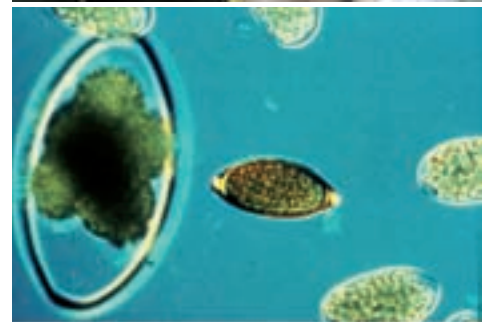
Zone refuge

Dans l'écosystème d'une population de strongles, une proportion des individus est parasite et vit dans l'hôte, le reste vit sous forme libre dans le milieu extérieur. Une zone refuge «abri» désigne les individus qui ont échappé à l'action de l'anthelminthique et donc à sa pression de sélection permettant ainsi de préserver une population d'individus sensibles favorable à la dilution et à la reconversion vers la sensibilité par brassage avec les individus résistants. En pratique, la zone refuge aux nématodes est le milieu extérieur (pâturage) et les animaux faiblement parasités qu'il ne faudrait pas déparasiter.

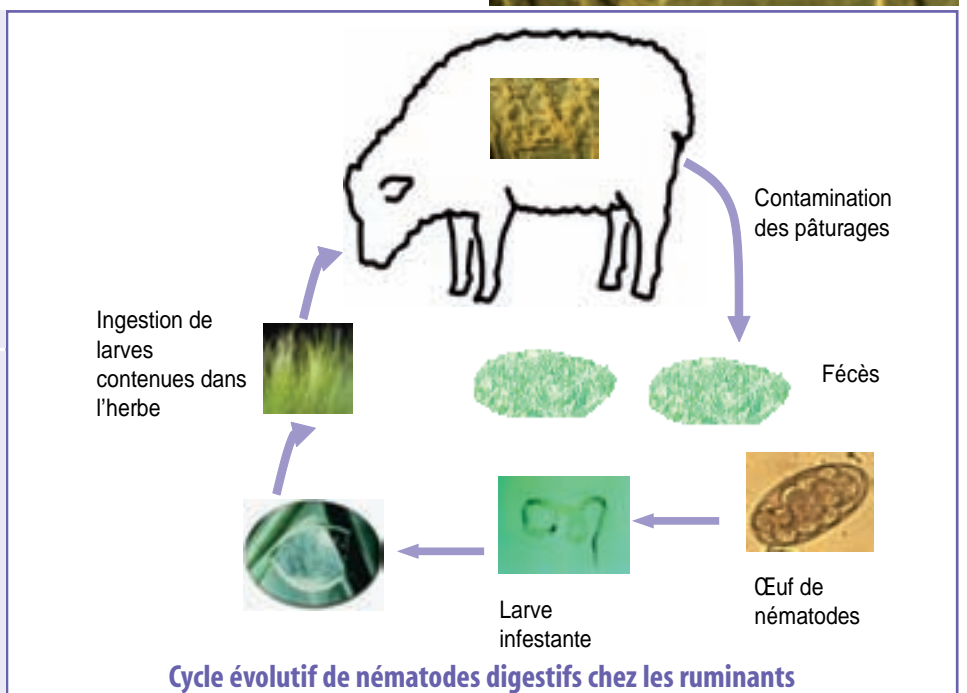
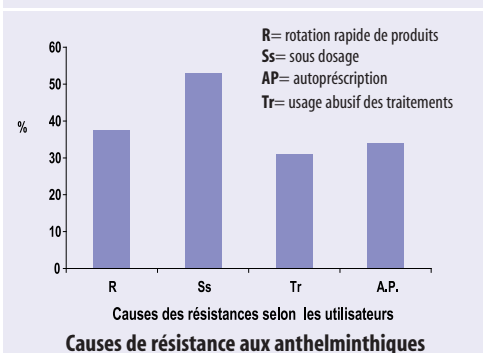
Traitements curatifs ou stratégiques

Les recommandations classiques de lutte contre les maladies parasitaires sont basées sur deux approches thérapeutiques: Curative et préventive.

Les traitements curatifs n'exercent pas ou très peu de pression de sélection du fait que la fréquence des vermifugations est réduite et la dispersion des vers résistants est importante. En revanche, les vermifugations préventives, bien que permettant à court terme de prévenir les conséquences économiques et la réduction de la population parasitaire, pourraient favoriser à long



Fréquence d'utilisation des anthelminthiques au Maroc



terme la sélection de souches résistantes. A titre d'exemple, les traitements stratégiques d'été-niveaux d'infestations généralement faibles- dans les zones à chiomiorésistance sont à déconseiller car ceux-ci suppriment les individus sensibles et font des animaux une source profuse de contamination par les souches résistantes à la reprise des pâtures en automne.

Les recommandations habituelles de lutte contre le parasitisme interne au Maroc qui consistent à vermifuger tous les animaux adultes et jeunes, malades et porteurs sains, pose la question d'être reconsidérées face au phénomène de la chimiorésistance déjà installé car ces pratiques pourraient favoriser la sélection et le maintien des nématodes chimiorésistants chez les petits ruminants. En effet, l'apparition des résistances est une conséquence évolutive naturelle – et donc "inévitabile" de l'utilisation des anthelminthiques, et que l'intensité de la pression de sélection dépendrait de leur fréquence d'utilisation. Réduire au minimum la fréquence d'usage des anthelminthiques est une alternative pour un contrôle durable des produits anti-parasitaires existants.

Techniques de dépistage de la résistance

Le plus souvent, la chimio-résistance est suspectée lorsque les traitements paraissent inefficaces. Cependant, d'autres raisons peuvent être la cause d'un échec thérapeutique: utilisation d'un anthelminthique inapproprié, produit périmé, dose incorrecte ou mauvaise administration du médicament. Ces facteurs doivent être éliminés avant d'accuser la résistance des parasites.

Les tests de dépistage des chimiorésistances couramment utilisés sont des tests biologiques adaptés aux conditions du terrain, faciles à réaliser et de coût limité.

Tests *in vivo*

Ils sont fondés sur l'observation de l'efficacité de l'anthelminthique chez les animaux hôtes des parasites. Ils sont de deux natures:

Test de réduction fécales des œufs

Il permet d'estimer indirectement la charge parasitaire à l'intérieur du tube digestif de l'hôte en comptant le nombre d'œufs rejeté par gramme de matière fécale (Opg) avant et 10-12 jours après traitement. Le calcul du pourcentage de réduction du nombre d'œufs de strongles est:

$$\% \text{ de réduction de ponte} = \frac{\text{Opg avant traitement} - \text{Opg à } + 10\text{j}}{\text{Opg avant traitement}} \times 100$$

La résistance est suspectée lorsque ce taux est inférieur à 90%.

Ce test, facile à réaliser et peu coûteux, permet de poser une suspicion de la résistance sans toutefois la prouver.

Bilan parasitaire

Ce test est fondé sur la comparaison des charges parasitaires observées après autopsies des lots infestés par les souches suspectées et traités et d'un lot témoin d'animaux infestés et non traités. Ce test est précis, permet d'identifier le ou les souches résistantes, réalisable pour tout parasite et tout anthelminthiques mais il est cependant coûteux et long.

Tests *in vitro*

Ce sont des mesures indirectes et précises de la résistance. Ils sont de trois natures: test d'inhibition d'éclosion des œufs pour tester les benzimidazoles; test de développement larvaire utilisé presque pour tous les anthelminthiques et le test de paralysie des larves pour le lévamisole.

Ils portent sur l'observation d'une relation dose/effet par mise en contact entre les formes libres de parasites (œufs ou larves) et la molécule à étudier. Ces tests permettent le calcul de la dose létale 50 (DL 50) de la souche suspectée et la comparaison avec une souche sensible de référence. Le Facteur de Résistance (FR) est le rapport entre la DL 50 de la population étudiée et celle de la population sensible. Une souche est considérée comme sensible lorsque le FR est inférieur à 3; hétérogène entre 3 et 5 et résistante à l'anthelminthique étudié pour un FR supérieur à 5.

Il est évident que le typage génétique est la méthode de choix, mais il reste encore l'apanage des laboratoires de recherche spécialisés.

Mesures classiques pour contrôler les résistances

Elles font appel aux mesures suivantes:

Au niveau de l'animal

- Appliquer une posologie adaptée en évitant tout sous dosage. Avec des produits à fort index thérapeutique, il convient de calculer la dose sur la base du poids de l'animal le plus lourd et l'administrer par un matériel approprié (pistolet doseur au lieu de seringue);

- Bien appliquer les traitements: L'anthelminthique doit être administré en arrière de la langue par un pistolet doseur.

Au niveau du troupeau

- Réduire au minimum la fréquence d'utilisation des anthelminthiques, ce qui permet de contrôler les parasites sans pour autant viser leur éradication;

- Ne traiter que lorsque les infestations parasitaires sont maximales et dès qu'elles risquent d'interférer avec les performances zootechniques et la santé des animaux;

- Procéder à une rotation lente «annuelle» des antiparasitaires à mode d'action différents;

- Utiliser des produits associés à mode d'action différents;

- Lorsque la résistance à un anthelminthique est confirmée, il faut immédiatement stopper l'utilisation non seulement de cette substance en particulier mais également de toutes celles qui ont un mode d'action similaire pour favoriser une éventuelle réversion vers la sensibilité;

Associer les pratiques thérapeutiques aux mesures de conduite des troupeaux:

- Eviter le surpâturage, qui ne peut que déboucher sur un recyclage important des parasites résistants;

- Procéder à la rotation des parcelles à un rythme hebdomadaire;

- Eviter de pâturer les ovins et les caprins sur la même parcelle, car ces derniers pourraient constituer des réservoirs de vers résistants;

- Favoriser l'alternance bovins/ovins sur les mêmes surfaces au cours d'une même saison de pâturage. L'alternance des hôtes permet en effet de diminuer la charge parasitaire car les nématodes sont assez spécifiques;

- Afin d'éviter l'introduction de nématodes résistants dans l'élevage, déparasiter tout animal nouvellement introduit dans le troupeau, de préférence par une produit autre qu'un benzimidazole et de lui faire subir une quarantaine de quelques jours. Généralement, ce sont les géniteurs qui sont incriminés dans l'introduction des résistances.

De nouvelles solutions pour un contrôle durable des nématodes chez les ruminants

Un projet de recherche international financé par l'union européenne (FP6) portant le nom de PARASOL (www.parasol-project.org) et dans lequel l'IAV Hassan II est partenaire, traite des nouvelles méthodes pour un contrôle durable des antiparasitaires chez les ruminants. Le projet a pour ambition le développement de méthodes de Traitements Ciblés et Sélectifs (TST Targeted Selective Treatments) réservés aux seuls animaux qui expriment des signes cliniques du parasitisme ou une baisse des performances. Ces méthodes permettront de réduire le risque de résidus dans les aliments et l'environnement, le maintien d'une population parasitaire en refuge chez les animaux non traités et par là limiter le développement de la résistance aux anthelminthiques.

Le projet fournira aux éleveurs, vétérinaires et aux conseillers d'élevage des guides pratiques, des procédures de diagnostic et de traitements anthelminthiques pour une gestion durable des parasites à faibles intrants chimiques ■.

Prof. BERRAG Boumadiane
Professeur Vétérinaire

Institut Agronomique et Vétérinaire Hassan II, Rabat