

36^{ème} Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse

La résistance aux anthelminthiques en médecine vétérinaire

Philippe JACQUIET
Parasitologie
Ecole Nationale Vétérinaire
de Toulouse



- **Présentation des acteurs**

- Place de l'élevage des ruminants dans l'économie française
- Nématodes gastro-intestinaux : de redoutables adversaires

- **Un arsenal thérapeutique** diversifié et largement utilisé

- **La résistance aux anthelminthiques** chez les nématodes gastro-intestinaux des ruminants

- Etat des lieux en France et en Europe
- Comment font les vers pour résister ?
- Comment faire face ?

- **Présentation des acteurs**

- Place de l'élevage des ruminants dans l'économie française
- Nématodes gastro-intestinaux : de redoutables adversaires

- **Un arsenal thérapeutique diversifié et largement utilisé**

- **La résistance aux anthelminthiques chez les nématodes gastro-intestinaux des ruminants**

- Etat des en Europe et en France
- Comment font les vers pour résister ?
- Comment faire face ?



≈ **20 millions** de bovins en France dont :
3,7 millions de vaches laitières
4,1 millions de vaches à viande

71 000 exploitations de vaches laitières
94 000 exploitations de vaches à viande

1,5 millions de tonnes de viande bovine / an
7,6 milliards € de chiffres d'affaires / an

25 millions de tonnes de lait / an
30 milliards € de chiffres d'affaires / an



7,2 millions d'ovins en France dont :

1,6 millions de brebis laitières

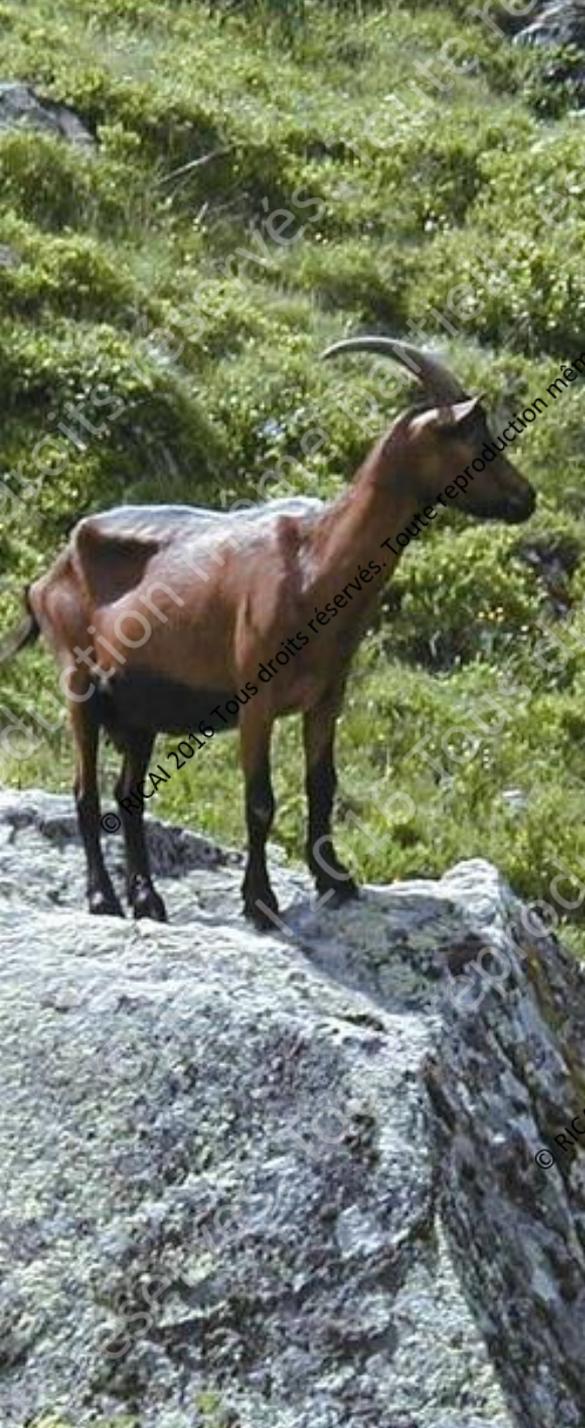
3,9 millions de brebis à viande

5600 exploitations de brebis laitières

65 500 exploitations en brebis viande

80 000 tonnes de viande ovine produite / an

258 000 tonnes de lait / an



1,3 millions de caprins en France dont :
900 000 chèvres laitières

7 600 exploitations

584 000 tonnes de lait / an
3 400 tonnes / an (chevreau)

Principales espèces de nématodes parasites du tube digestif (strongles)

Caillette

Intestin grêle

Bovins



Ostertagia ostertagi

Cooperia oncophora

Haemonchus contortus

+

Teladorsagia circumcincta

Trichostrongylus colubriformis

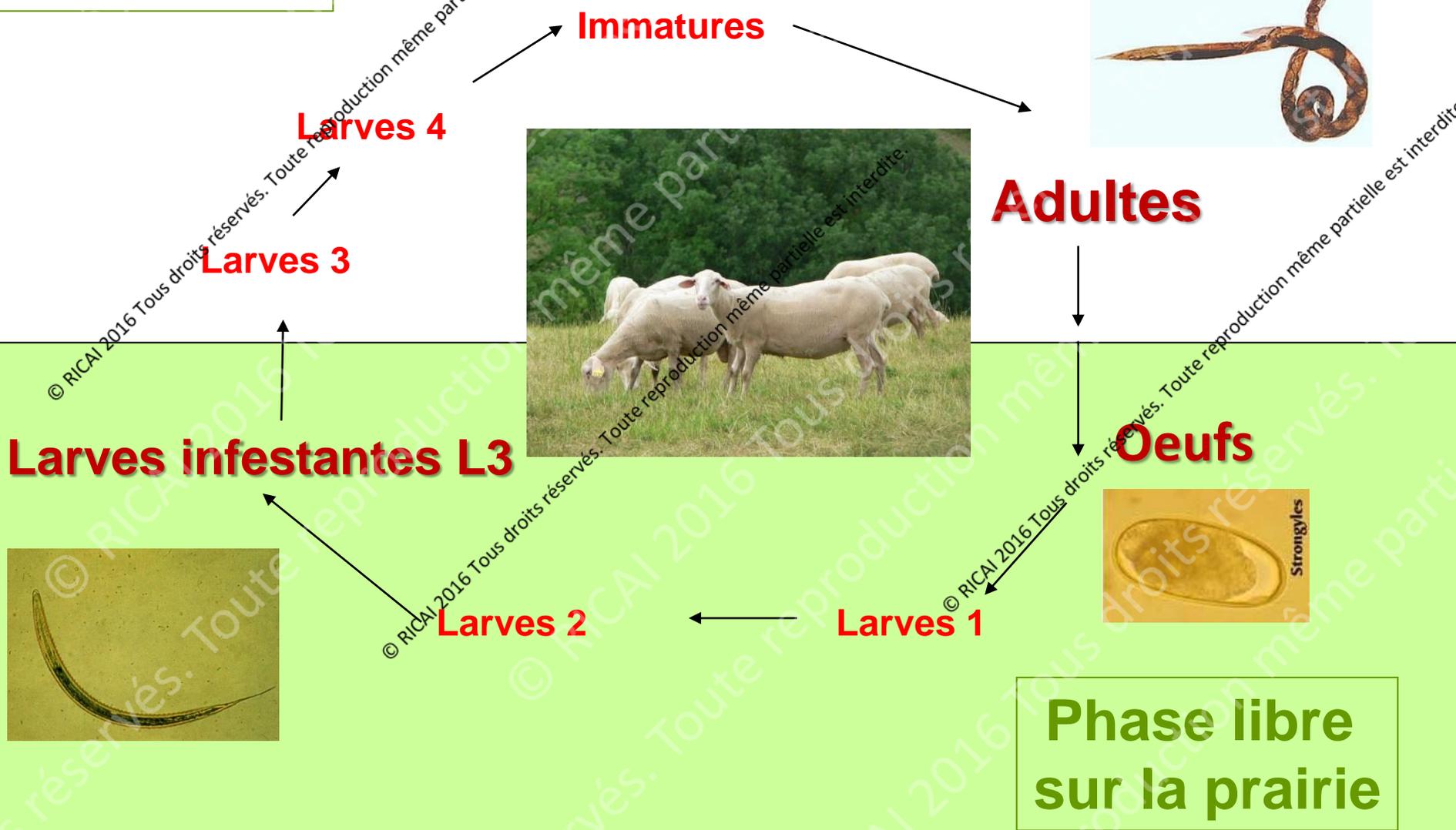
Ovins

Caprins



Cycle biologique monoxène

**Phase
parasitaire
chez l'hôte**



Au niveau d'une exploitation ovine :

Sécuriser le système de production

Optimiser la croissance des
agnelles



20% taux de renouvellement

Mise à la reproduction précoce
(2/3 du poids d'adulte à la lutte)

Optimiser la production laitière



- 15% Impact de ces nématodes **- 22%**

- Présentation des acteurs

- Place de l'élevage des ruminants dans l'économie française
- Nématodes gastro-intestinaux : de redoutables adversaires

- **Un arsenal thérapeutique** diversifié et très utilisé

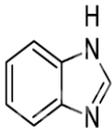
- La résistance aux anthelminthiques chez les nématodes gastro-intestinaux des ruminants

- Etat des en Europe et en France
- Comment font les vers pour résister ?
- Comment faire face ?

Arsenal thérapeutique contre les strongles gastro-intestinaux

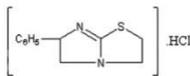
Benzimidazoles Probenzimidazoles

fenbendazole,
oxfendazole
métobimbin



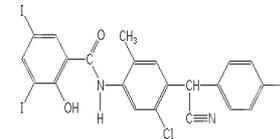
Imidazothiazoles

lévamisole



Salicylanilides

closantel, nitroxyuil



Lactones macrocycliques

ivermectine
doramectine
éprinomectine



moxidectine...

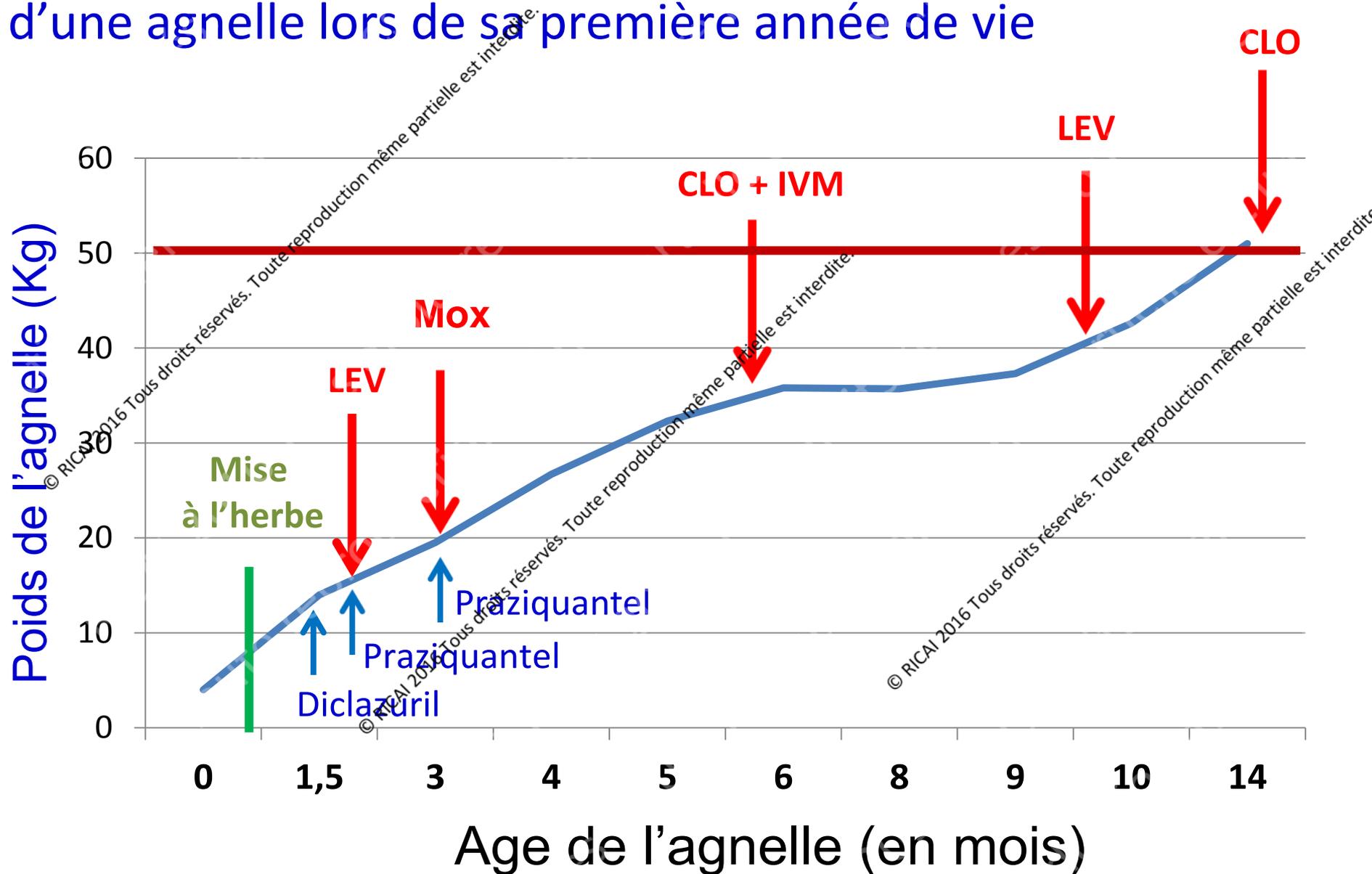


© RICAI 2016 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2016 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2016 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Nombre de traitements antiparasitaires d'une agnelle lors de sa première année de vie





1. Dans la très grande majorité des cas, les anthelminthiques (AH) sont appliqués à **tous les animaux** d'un troupeau ou au moins d'un lot...

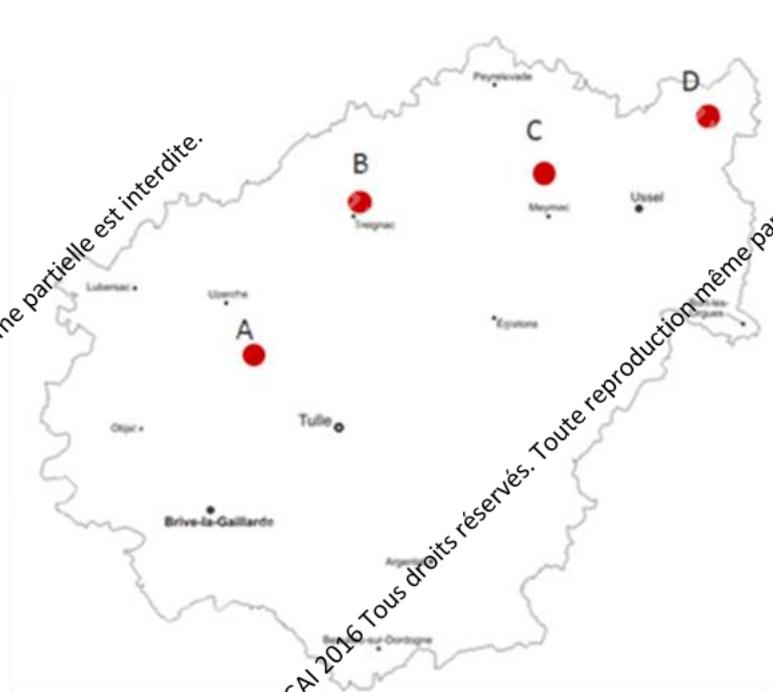
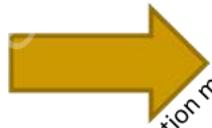
La pression de sélection est intense...

2. Souvent, la même famille d'AH est utilisée sur une longue période...

La pression de sélection s'accroît encore...

- **Présentation des acteurs**
 - Place de l'élevage des ruminants dans l'économie française
 - Nématodes gastro-intestinaux : de redoutables adversaires
- **Un arsenal thérapeutique diversifié et largement utilisé**
- **La résistance aux anthelminthiques chez les nématodes gastro-intestinaux des ruminants**
 - Etat des lieux en Europe et en France
 - Comment font les vers pour résister ?
 - Comment faire face ?

La résistance aux anthelminthiques en élevages ovins : une réalité de terrain



Département de la Corrèze
Elevages ovins allaitants

(source GDS 19 et ENV Toulouse)

Répartition des élevages dans le département

Pourcentages de réduction d'œufs après traitement dans les quatre élevages pour les trois molécules testées

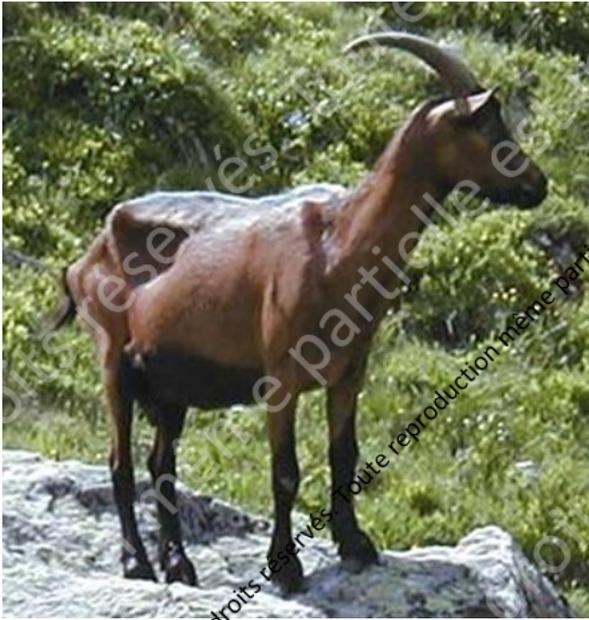
	Elevage A	Elevage B	Elevage C	Elevage D
Lot fenbendazole	12,3 % [-59,5 ; 51,8]	-6,3 % [-155,0 ; 55,7]	83,3 % [62,3 ; 92,6]	100 % -
Lot ivermectine	99,6 % [96,3 ; 99,9]	84 % [62,7 ; 93,1]	100 % -	100 % -
Lot moxidectine	98,1 % [94,4 ; 99,4]	97,9 % [87,7 ; 99,6]	100 % -	100 % -

La situation française en élevages ovins : enquêtes récentes

Département ou Région	Proportions de fermes avec résistance / nombre total de fermes testées				Référence
	BZ	LEV	IVM	Mox	
Pyrénées Atlantiques	5 / 5	NT	0 / 5	0 / 5	Geurden et al., 2014
Aveyron	5 / 5	NT	0 / 5	0 / 5	Geurden et al., 2014
Haute Vienne	2 / 2	NT	NT	NT	Jacquet, données non publiées
Corrèze	3 / 4	NT	1 / 4	1? / 1	Jacquet et al., soumis
Loire	1 / 1	NT	1 / 1	1 / 1	Paraud et al., 2016

Quelle est la situation actuelle en Europe ? (élevages ovins)

Pays	Proportions de fermes avec résistance / nombre total de fermes testées				Référence
	BZ	LEV	IVM	Mox	
Italie du Sud	0 / 54	0 / 54	0 / 54	0 / 54	Rinaldi et al., 2014
Italie du Nord	1 / 2	2 / 2	0 / 2	0 / 2	Geurden et al., 2014
Espagne	3 / 10	6 / 10	2 / 10	6 / 10	Martinez-Valladores et al., 2015
Irlande du Nord	24 / 27	1 / 10	7 / 15	13 / 26	McMahon et al., 2013
Irlande	258 / 369	177 / 369	67 / 369		Keane et al., 2014



Chez les nématodes digestifs des **caprins**,
les **résistances aux benzimidazoles**
et au lévamisole sont très répandues

Les résistances aux lactones macrocycliques,
n'ont pas encore été démontrées en France
mais elles le sont dans d'autres pays européens
(Chartier et al., 1998; Paraud et al., 2010)



La résistance aux anthelminthiques est
moins bien connue chez les strongles de **bovins**

Toutefois, une enquête récente en Europe a mis
en évidence la **résistance de *Cooperia oncophora***
aux lactones macrocycliques
(Geurden et al., 2015)

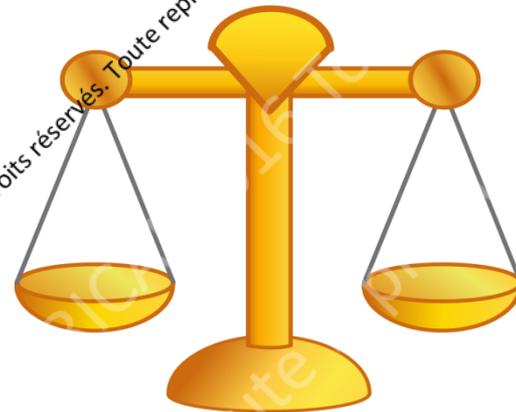
Mécanismes de résistance

Non spécifiques

Élimination
des xénobiotiques
par les parasites

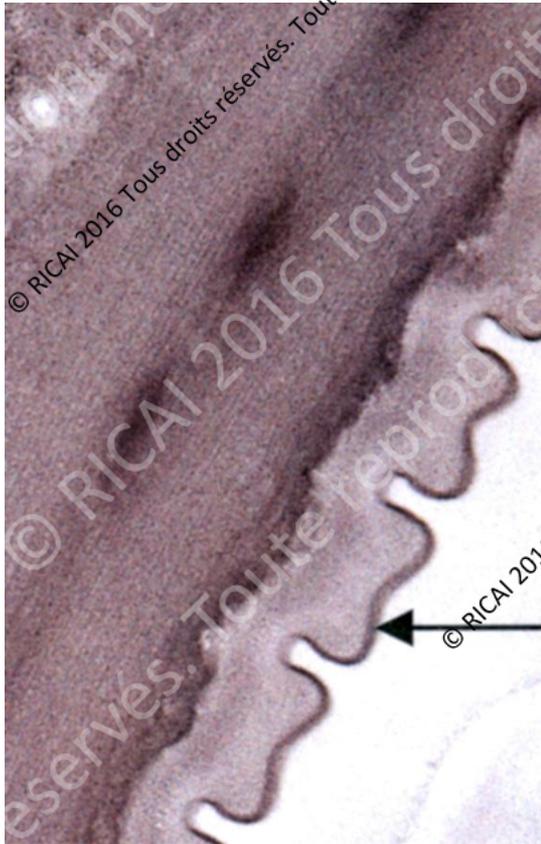
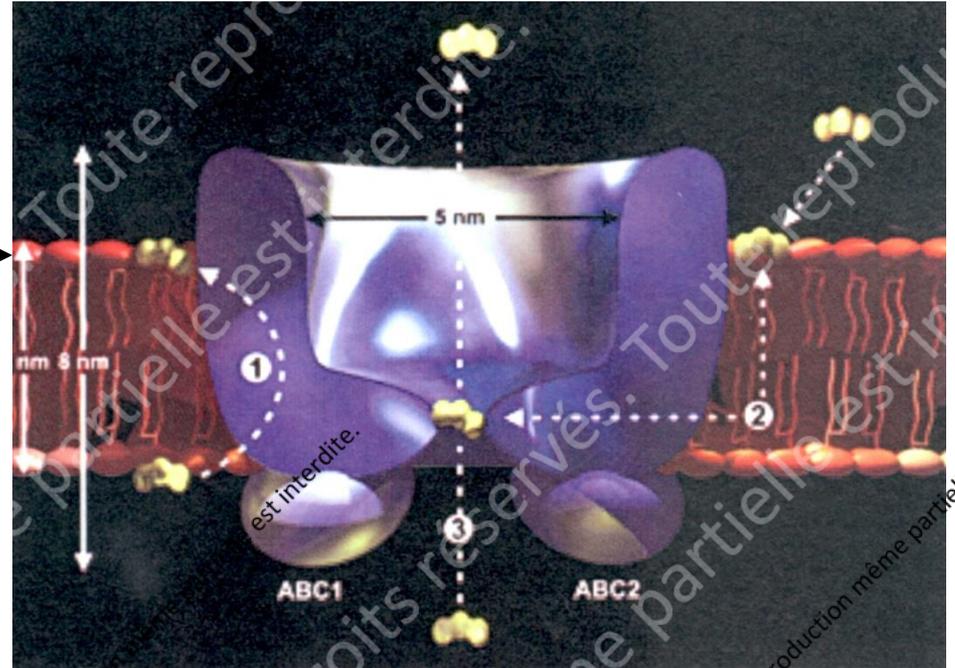
Spécifiques

Modifications
de la cible



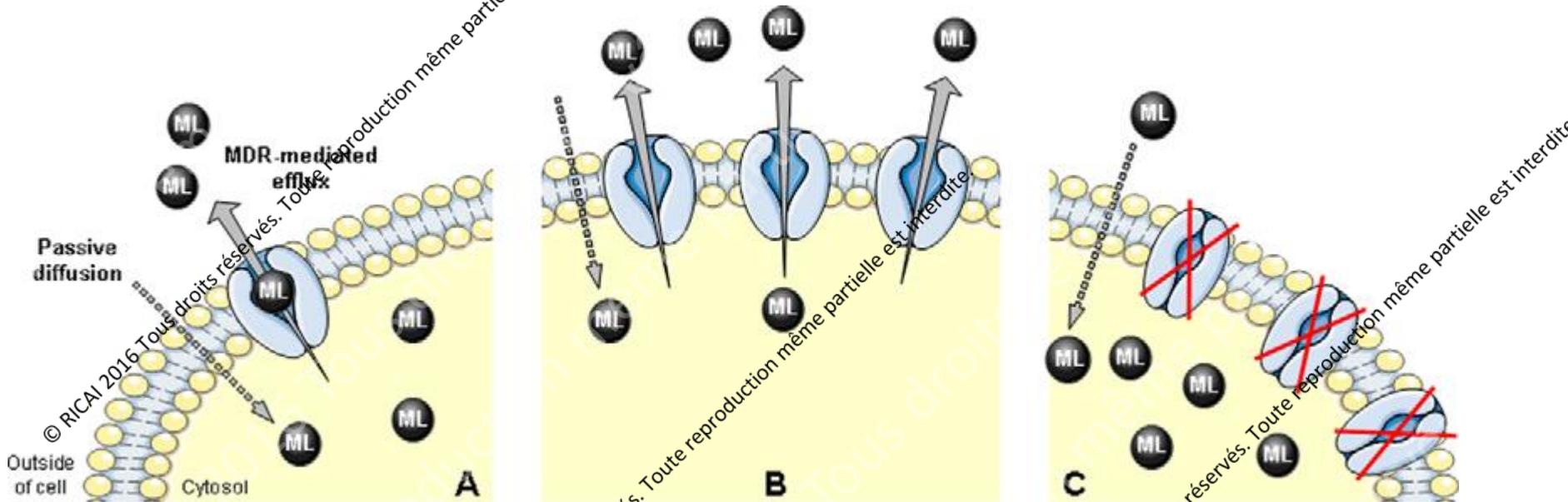
Importance relative ?

P-glycoprotéine
dans une membrane



Mise en évidence de P-gp dans
l'épicuticule (photo ci contre) et dans les membranes
des cellules intestinales d'un **nématode parasite**,
Haemonchus contortus
(M. Riou, Thèse de l'Université de Tours, 2005)

Les P-glycoprotéines sont impliquées dans la résistance des strongles gastro-intestinaux aux benzimidazoles et aux lactones macrocycliques...

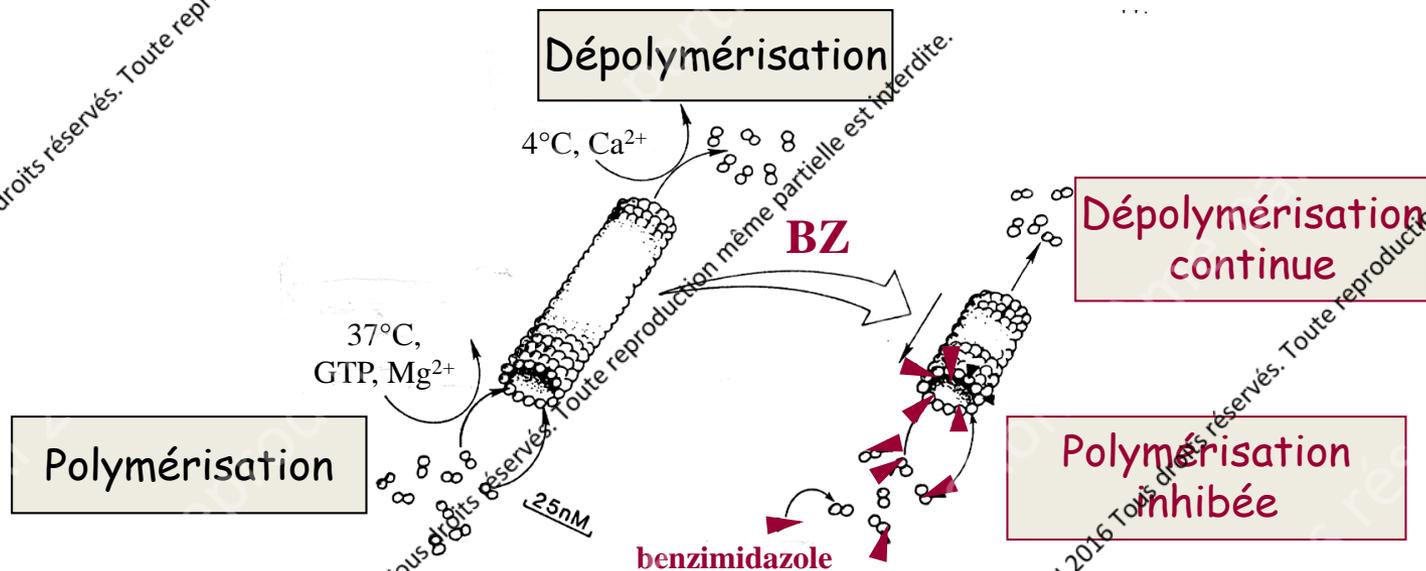


- Constitutive expression of MDR transporters** on cell membranes of target organism: basal efflux of drugs
- Overexpression of MDR transporters** in response to drug pressure: increased efflux of drug and development of resistance.
- Inhibition of MDR-mediated efflux with MDR reversal agents**: enhancement of drug concentration and toxicity into the target cells.

Mécanisme spécifique, simple, monogénique de la résistance aux benzimidazoles

(Silvestre et Cabaret, 2002)

- Fixation à la β -tubuline et inhibition de la polymérisation des microtubules :



- Mutation ponctuelle** : AA position 200 du gène de la bêta-tubuline

Phe/Phe
Sensible

Phe/Tyr
Sensible

Tyr/Tyr
Résistant

Mécanismes spécifiques de la résistance au lévamisole et aux lactones macrocycliques : plus complexes (polygéniques)

- Résistance au **Lévamisole**
 - Mutation des gènes qui codent pour les sous unités du récepteur nicotinique à l'acétylcholine → moindre affinité du LEV (Martin et al., Trends Parasitol., 2012)
- Résistance aux **lactones macrocycliques**
 - Mutation du gène qui code pour une sous unité du récepteur au glutamate
 - Gène *dyf7* qui contrôle le développement des amphides des Nématodes (Prichard, AAVP, 2013)

Vers une approche de **lutte intégrée** pour remplacer le « tout chimique »

Éliminer les strongles gastro-intestinaux
Emploi raisonné des anthelminthiques
Fourrages bio-actifs (tannins)



**Tarir les sources
de contamination**

Gestion agronomique
Champignons nématocides ?

**Augmenter la résistance
de l'hôte**

Vaccination
Apports protéiques
Résistance génétique

Conclusions

- Résistance aux anthelminthiques = **menace majeure** pour les élevages de ruminants... mais aussi de chevaux
- Une **approche « tout chimique »** dépassée, obsolète... et qui conduit à une **impasse**
 - Vers une **lutte intégrée** combinant une utilisation rationnelle des antiparasitaires et des méthodes complémentaires

**Merci
de votre
attention**



« Lactones macrocycliques »

Milbémycines

Avermectines

*Streptomyces
cyaneogriseus**

*Streptomyces
hydroscopicus**

Mutation
génétique

*Streptomyces
avermitilis**

Moxidectine
(Bov, Ov, Cap)

Milbémycine
oxime
(CN, CT)

Doramectine
(Bov, Ov, Cap)

Ivermectine
Eprinomectine
(Bov, Ov, Cap)

Sélamectine
(CN)

* : Bactéries Gram +
de l'ordre des Actinomycétales