

PARTIE I : Généralités sur la strongylose à *Haemonchus contortus*

1. Classification

Haemonchus contortus est un parasite hématophage de la caillette (4^{ème} estomac) des ovins et caprins. La classification, élaborée par Durette-Desset et Chabaud en 1993 [8], montre que ce ver appartient à l'embranchement des Némathelminthes, à la classe des Nématodes et à la famille des *Trichostrongylidae* (strongles).

2. Anatomie

Le ver adulte mesure de 10 à 30 mm (Figure 1). C'est un ver rond et rouge (à cause de son mode d'alimentation). Il possède une épaisse cuticule, transparente et montrant des stries longitudinales, lui permettant de résister aux sucs digestifs de l'animal infesté. Les œufs sont ovoïdes, de taille 45 x 80 µm, et disposent d'une fine coquille. Ils contiennent 16 à 32 cellules blastomères.



Figure 1 : Larve (gauche) et œuf (droite) d'*Haemonchus contortus* observé au microscope [9]

3. Cycle de vie

Haemonchus contortus a un cycle monoxène*. Ce cycle se déroule en deux temps : une phase libre dans le milieu extérieur et une phase interne dans le système digestif de l'animal (Figure 2).

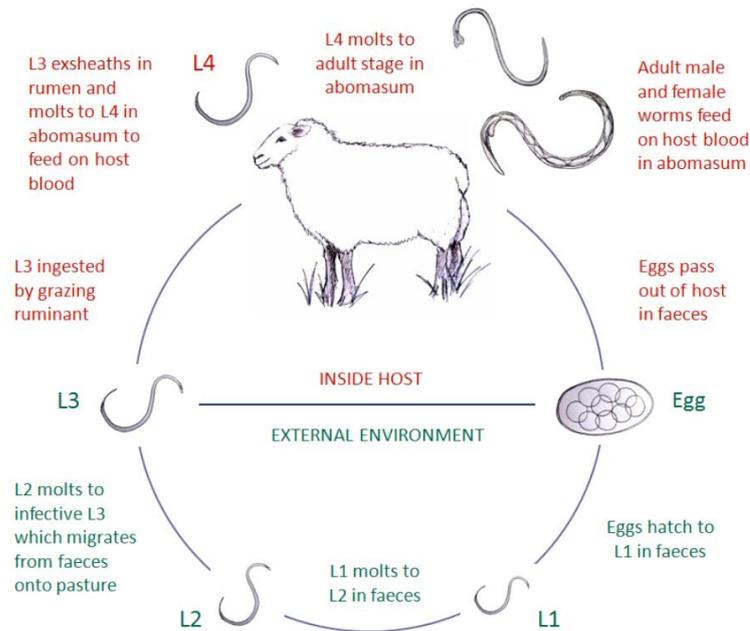


Figure 2 : Cycle de vie d'*Haemonchus contortus* [10]

Une fois les œufs pondus par le ver femelle dans la caillette de l'animal, ils sont éliminés dans les matières fécales de l'hôte. Ceci constitue la phase libre. Ces œufs s'embryonnent et donnent naissance à des larves de stade 1 (L1) qui muent ensuite en 1 ou 2 jours en larves de stade 2 (L2). Ces dernières évoluent en larves infestantes L3 au cours d'une deuxième mue, qualifiée d'incomplète car la larve infestante reste engainée. L'évolution de l'œuf en larve L3 s'effectue généralement en 5 à 6 jours. La durée de cette phase dépend des conditions extérieures puisque les larves L3, protégées par leur gaine, sont très résistantes dans l'environnement. Les conditions favorables se présentent lorsque la température est comprise entre 18 et 26°C et que l'humidité est supérieure à 70%.

La phase interne commence par l'ingestion des larves L3 par l'hôte lors du pâturage. Ces larves vont perdre complètement leur gaine lors du passage dans la caillette. Elles migrent ensuite dans la muqueuse digestive pour y subir une nouvelle mue en larves L4. Elles évoluent alors en stade 5, dits juvéniles avant de donner des adultes mâles et femelles. La durée comprise entre l'ingestion des larves infestantes et la ponte par des femelles est d'environ 3 semaines. Les femelles, après fécondation, pondent des œufs qui sont excrétés dans les matières fécales de l'hôte et le cycle peut alors recommencer [11].

4. Symptômes

Les vers adultes sont responsables de la pathologie, appelée haemonchose ou strongylose de la caillette. Le symptôme principal est l'anémie. L'haemonchose peut se trouver sous trois formes :

- Haemonchose suraigüe : due à une infestation massive chez des animaux sains qui meurent subitement d'une gastrite hémorragique sévère. Cette forme est peu fréquente ;
- Haemonchose aiguë : donnant lieu à une anémie progressive et profonde. La moelle osseuse ne parvient pas à compenser les pertes en érythrocytes et l'animal finit par mourir. Cette forme est typique et est caractérisée par les symptômes suivants : arrêt de la prise alimentaire, œdème sous-glossien (signe de la bouteille), accélération des mouvements respiratoire et cardiaque [12] ;
- Haemonchose chronique : progressant à bas bruit et aboutissant à une dégradation de l'état général et à une malnutrition sévère. C'est la forme la plus fréquente de la maladie entraînant de lourdes pertes chez les éleveurs.

5. Diagnostic clinique

5.1. Diagnostic sur l'animal vivant

L'analyse coprologique permet à l'éleveur de connaître l'état parasitaire de son troupeau en évaluant le degré d'infestation des animaux et en identifiant les parasites présents [12]. Un traitement pourra alors être réalisé si nécessaire ainsi qu'un ajustement de celui-ci pourra être évalué, en fonction du parasitisme.

5.1.1. Coproscopie

a) Prélèvement

Plusieurs dizaines de grammes de matières fécales doivent être soit recueillies immédiatement après leur rejet par les animaux soit prélevées directement dans le rectum. Elles sont récupérées dans des pots individuels portant le numéro d'identification de l'animal [13]. Les prélèvements sont ensuite broyés et homogénéisés.

b) Méthodes qualitatives

Ces méthodes permettent l'identification des espèces parasitaires présentes dans les matières fécales après enrichissement [13].

Enrichissement par sédimentation simple [13]

Cinq à dix grammes de fèces sont diluées dans 5 à 10 fois leur poids en eau. Après broyage, elles sont ensuite mélangées puis tamisées afin de récupérer le filtrat qui est laissé au repos pendant 10 à 12 heures dans un verre conique. Le surnageant est retiré et le reliquat est homogénéisé. Deux gouttes sont examinées entre lame et lamelle au microscope. Afin d'améliorer les résultats de cette méthode lente, une centrifugation à 1500 t/min pendant 3 minutes peut être envisagée. Les parasites sont alors recherchés dans le culot de centrifugation après avoir éliminé le surnageant. Cependant, la lecture peut être rendue difficile par la présence de nombreux débris.

Enrichissement par flottation [13]

Dans cette méthode, le prélèvement est dilué dans un liquide dense afin de permettre, par l'action de la pesanteur ou par une centrifugation, aux éléments parasitaires de remonter à la surface du liquide où ils peuvent alors être recueillis. Plusieurs liquides sont utilisables tels qu' :

- une solution de sulfate de zinc à 33% (d : 1,18) ;
- une solution saturée de chlorure de sodium (d : 1,19) ;
- une solution saturée de saccharose (d : 1,27) ;
- une solution saturée en sulfate de magnésium (d : 1,28) ;
- de l'iodomercurate de potassium (d : 1,44), appelé réactif de Nessler.

L'iodomercurate de potassium permet une ascension parfaite bien que ce soit un liquide polluant et dangereux. Les solutions saturées présentent aussi des inconvénients comme le fait de former des cristaux rapidement.

La méthode consiste alors à remplir complètement un tube à essai du mélange préalablement tamisé. Une lamelle est placée à la surface et la préparation est laissée vingt minutes au repos. De la même manière que lors de l'enrichissement par sédimentation simple, une centrifugation à 1500 t/min pendant 3 minutes peut aussi être réalisée. Lors de la récupération de la lamelle, une goutte de liquide est entraînée. La lamelle où se sont accumulés les parasites est alors déposée délicatement sur une lame et observée au microscope.

Recherche des larves par la méthode de Baermann [13]

Cette technique requiert l'utilisation d'un appareil de Baermann consistant en un entonnoir muni d'un tuyau à son extrémité afin de récolter le liquide. Dans une passoire enveloppée de tissu de gaze sont disposées les fèces. L'entonnoir est alors rempli d'eau qui doit affleurer la base des matières fécales sans les noyer. Après 24 à 48h, les larves sont recherchées dans le culot recueilli après centrifugation de 10 mL de cette préparation.

c) Méthodes quantitatives

Afin de déterminer un nombre moyen d'éléments parasites par gramme de fèces, il est nécessaire d'utiliser des méthodes quantitatives.

Méthode de McMaster [13]

Cette méthode reprend le principe de flottation mais nécessite l'utilisation d'une « cellule McMaster » (Figure 3). Cinq grammes de matières fécales sont broyées dans un mortier puis sont mises en suspension dans un liquide dense tel que du sulfate de magnésium ou du sulfate de zinc. Le mélange est filtré au travers d'un passe-thé afin de récupérer le filtrat et de le placer dans une éprouvette de 125 mL. Le même liquide dense est utilisé pour compléter à 75 mL. Après avoir mélangé le contenu, une petite quantité de suspension est prélevée et est introduite dans les deux chambres de la cellule en évitant la formation de bulles.

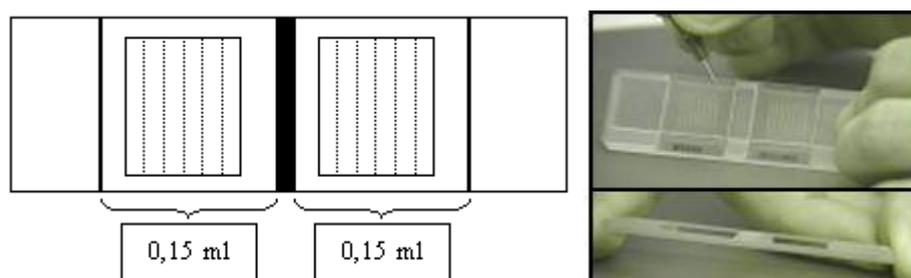


Figure 3 : Schéma et photographie d'une lame de Mac Master [14]

Après cinq minutes, la lame est examinée au microscope à un faible grossissement (objectif x 10) afin de compter les œufs de chaque type parasite présents sous chaque bande des deux carrés gravés sur le plafond des chambres. La moyenne (m) des deux nombres est calculée et multipliée par 100 pour obtenir le nombre d'œufs (N) par grammes de fèces (OPG). Pour augmenter la sensibilité de la méthode, les œufs présents dans la totalité des deux chambres peuvent être comptés, le nombre trouvé est alors multiplier par 50 Le seuil de sensibilité de la méthode est de 15 OPG.

Résultats – Interprétations

Le résultat d'une coproscopie consiste en l'identification des œufs. Concernant les strongles digestifs, une strongylose est suspectée à partir de 1000 OPG chez les ovins (Tableau 1).

Tableau 1 : Analyses coproscopiques chez les ovins : numération après enrichissement [12]

Infestation (OPG)	Légère	Moyenne	Importante	Très importante
Œufs d' <i>Haemonchus</i>	500	500 à 1000	1000 à 3000	> 3000

Cependant, il existe une très grande variation dans les résultats ainsi que de nombreuses causes d'erreurs notamment la prolificité des femelles variable en fonction de :

- la saison (augmentation printanière) ;
- l'état physiologique de l'hôte (augmentation pendant la lactation chez les brebis) ;
- l'état d'immunité de l'hôte ;
- l'espèce parasitaire (5000 œufs par jour pour *Haemonchus*).

5.1.2. Coproculture

Cette technique apporte des informations utiles concernant l'identification d'espèces et du genre des parasites, notamment dans le cas des œufs de strongles de ruminants (ovins), de porcins ou d'équidés. Des conditions favorables de température et d'hygrométrie permettent de favoriser l'évolution des œufs en larves jusqu'au stade L3 (larves infestantes) qui sont facilement identifiables.

La méthode consiste à broyer les fèces et à les placer en couche dans des boîtes de Petri. Les fèces sont humidifiées par addition d'une solution aqueuse à 0,1% de carbonate de sodium afin d'éviter la prolifération des moisissures. Ces boîtes sont déposées sans leur couvercle dans un cristalliseur dans lequel ont été préalablement placés des tampons de coton hydrophile imbibés d'eau. Le cristalliseur, recouvert d'une vitre est laissé à l'obscurité à température ambiante. La vitre est retirée pendant une heure chaque jour pendant laquelle les excréments sont ré-humidifiés si nécessaire avec la même solution carbonatée et sont oxygénés en remuant avec un agitateur. En dix à quinze jours, l'évolution des larves atteint le stade L3. L'appareil de Baermann permet de recueillir les larves en 24 à 48h. Les larves sont ensuite examinées entre lame et lamelle, après

immobilisation, soit par un passage rapide de la lame à la flamme soit par l'immersion des larves dans une solution iodée soit par immersion dans un liquide visqueux (solution de gomme arabique).

Afin d'identifier le parasite présent dans les fèces, il est important d'observer différents aspects morphologiques. Les paramètres suivants permettent d'identifier le parasite : larve engainée ou non, la taille de la larve, le nombre de cellules intestinales et la forme de la queue (Figure 4) et (Tableau 2).

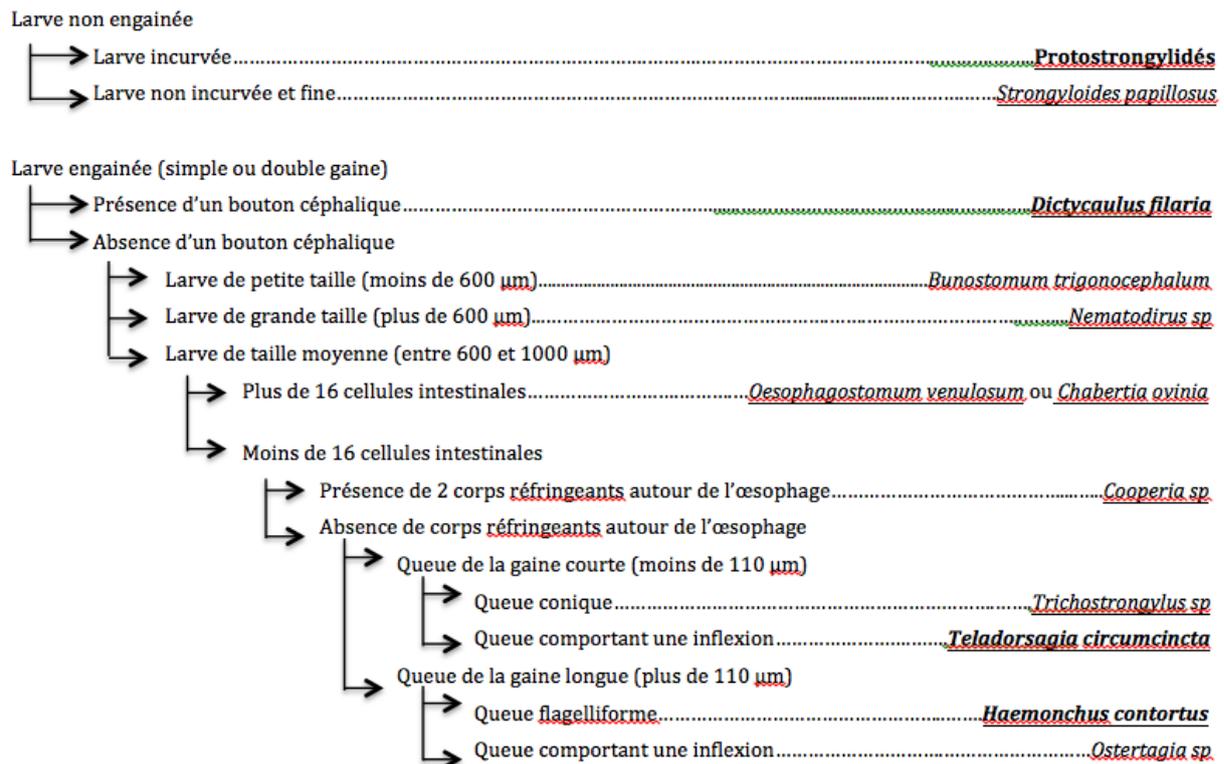


Figure 4 : Aide au diagnostic chez les ovins [14]

Les parasites figurant en caractères gras sont les plus fréquents. Ceux soulignés sont souvent rencontrés et ceux non soulignés sont rares.

Tableau 2 : Identification des larves L3 des strongles des ruminants [12]

Genre et/ou espèce	Dimensions et aspect		Cellules intestinales		Aspect de l'extrémité antérieure	Autres éléments morphologiques
	Longueur totale μm	Queue de la gaine	Nombre	Aspect		
<i>Trichostrongylus sp</i>	700	Courte, pointue	16	Assez nettes	Aplatie et rétrécie	Queue de la larve arrondie avec 1 ou 2 tubérosités
<i>Teladorsagia sp</i>	700 - 850	Courte, pointue	16	Assez nettes	Carrée	Queue de la larve arrondie
<i>Ostertagia sp</i>	700 - 850	Moyenne, pointue	16	Assez nettes	Carrée	Queue de la larve arrondie
<i>Cooperia</i>	750 - 850	Moyenne, pointue	16	Assez nettes	Carrée avec 2 éléments réfringents	NR
<i>Haemonchus sp</i>	750 - 850	Moyenne, pointue ; décalée	16	Assez nettes	Large, arrondie	NR
<i>Nematodirus sp</i>	1000 - 1500	Longue, filamenteuse	8	Assez nettes	Large, arrondie	Queue de la larve échancrée, bilobée ou trilobée
<i>Oesophagostomum sp</i>	750 - 800	Longue, filamenteuse	21	Assez nettes	Large, arrondie	NR
<i>Chabertia</i>	750 - 800	Longue, filamenteuse	32	Assez nettes	Large, arrondie	NR
<i>Bunostomum</i>	550 - 570	Longue, filamenteuse	16	Peu distinctes	NR	NR
<i>Strongyloides</i>	220 - 250	Absence de gaine	16 à 32	NR	NR	Œsophage très long

NR : Non renseigné

5.2. Diagnostic sur l'animal mort

Une autopsie permet le diagnostic par le dénombrement des strongles dans la caillette. Ils sont identifiés grâce à leur couleur rouge-rosé et par leur taille de 10 à 30 mm de long. Des lésions hémorragiques, des nodules blanchâtres, des petits ulcères et une hypertrophie de la muqueuse sont présents à certains endroits de la caillette.

5.3. Dans l'herbe

Le dénombrement des larves L3 de strongles peut aussi être réalisé en prélevant une centaine de pincées d'herbe au ras du sol afin d'obtenir un échantillon global de 200 à 250g [12].

6. Moyens de lutte contre les strongles gastro-intestinaux chez les ovins

Le contrôle des strongyloses gastro-intestinales est un enjeu majeur pour la rentabilité des élevages d'ovins. La mise en place de plans de prophylaxie est indispensable. Pendant

de nombreuses années, l'emploi de molécules anthelminthiques de synthèse a été le moyen quasi-exclusif de lutte contre ces parasites. En effet, les anthelminthiques présentent de multiples avantages : efficacité sur un large spectre d'espèces de nématodes parasites, faible coût et une simplicité d'utilisation [15]. L'objectif de ces traitements n'est toutefois pas de faire disparaître complètement les parasites mais de limiter leur impact économique dans les élevages. La persistance d'une population parasitaire résiduelle demeure favorable dans le sens où elle permet le développement de mécanismes immunitaires protecteurs.

6.1. Phénothiazine

Cette molécule **(1)** (Figure 5) commerciale a été décrite par Swales en 1939 au Canada [16] comme étant très efficace sur les vers *Haemonchus contortus* parasitant les moutons. L'activité est sélective sur les vers femelles, probablement due à leur alimentation ou à des effets génitaux. Aucune toxicité n'a été mise en évidence à cette époque. En 1957, des études menées par Drudge et al. [17], mettent en évidence l'apparition d'une résistance vis à vis de cette molécule. De plus, en 1973 [18], des effets toxiques à dose thérapeutique ont été révélés. Une photosensibilisation causée par le sulfoxyde de phénothiazine provoque de l'eczéma. Cette molécule n'est plus utilisée aujourd'hui.

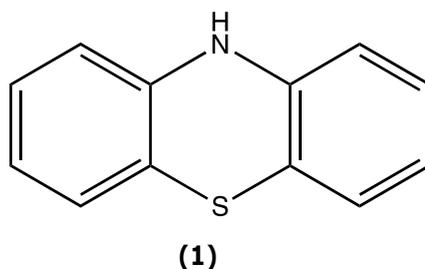


Figure 5 : Structure de la Phénothiazine **(1)**

6.2. Les anté-endectocides

Les anté-endectocides sont utilisés pour le traitement et la prévention des infestations. Trois groupes sont décrits selon leur structure chimique et leur mode d'action.

6.2.1. Les benzimidazoles et les pro-benzimidazoles

Ces deux types de molécules sont efficaces contre les strongles gastro-intestinaux et aussi contre les strongles respiratoires et les douves. Cette famille regroupe les anthelminthiques les plus utilisés à travers le monde [19].

a) Les molécules

Les pro-benzimidazoles sont des prodrogues : thiophanate (**2**), nétobimine (**3**) et febantel (**4**) (Figure 6). Ces molécules nécessitent d'être converties en molécules actives de benzimidazoles par des réactions enzymatiques se déroulant chez l'hôte.

Les benzimidazoles utilisés dans le traitement contre *Haemonchus contortus* chez les ovins sont les carbamates : albendazole (**5**), oxfendazole (**6**), oxibendazole (**7**), fenbendazole (**8**) et mebendazole (**9**), et le thiabendazole (**10**) présentés (Figure 7).

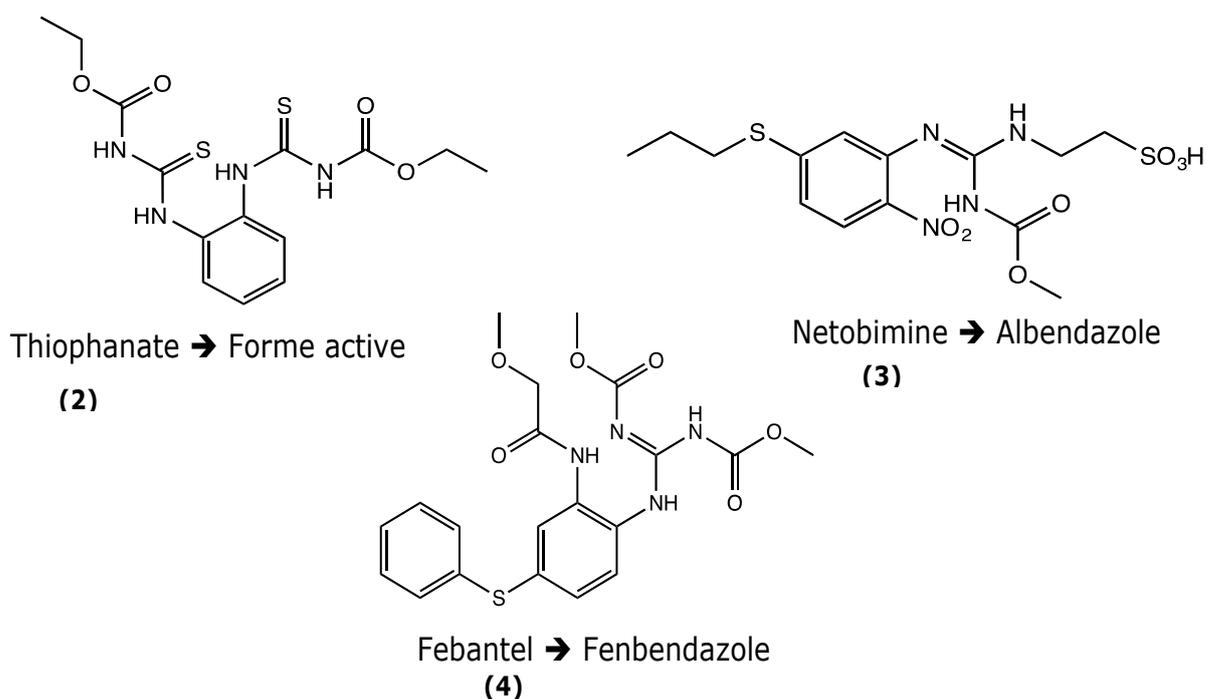


Figure 6 : Structures chimiques des pro-benzimidazoles (**2 à 4**)

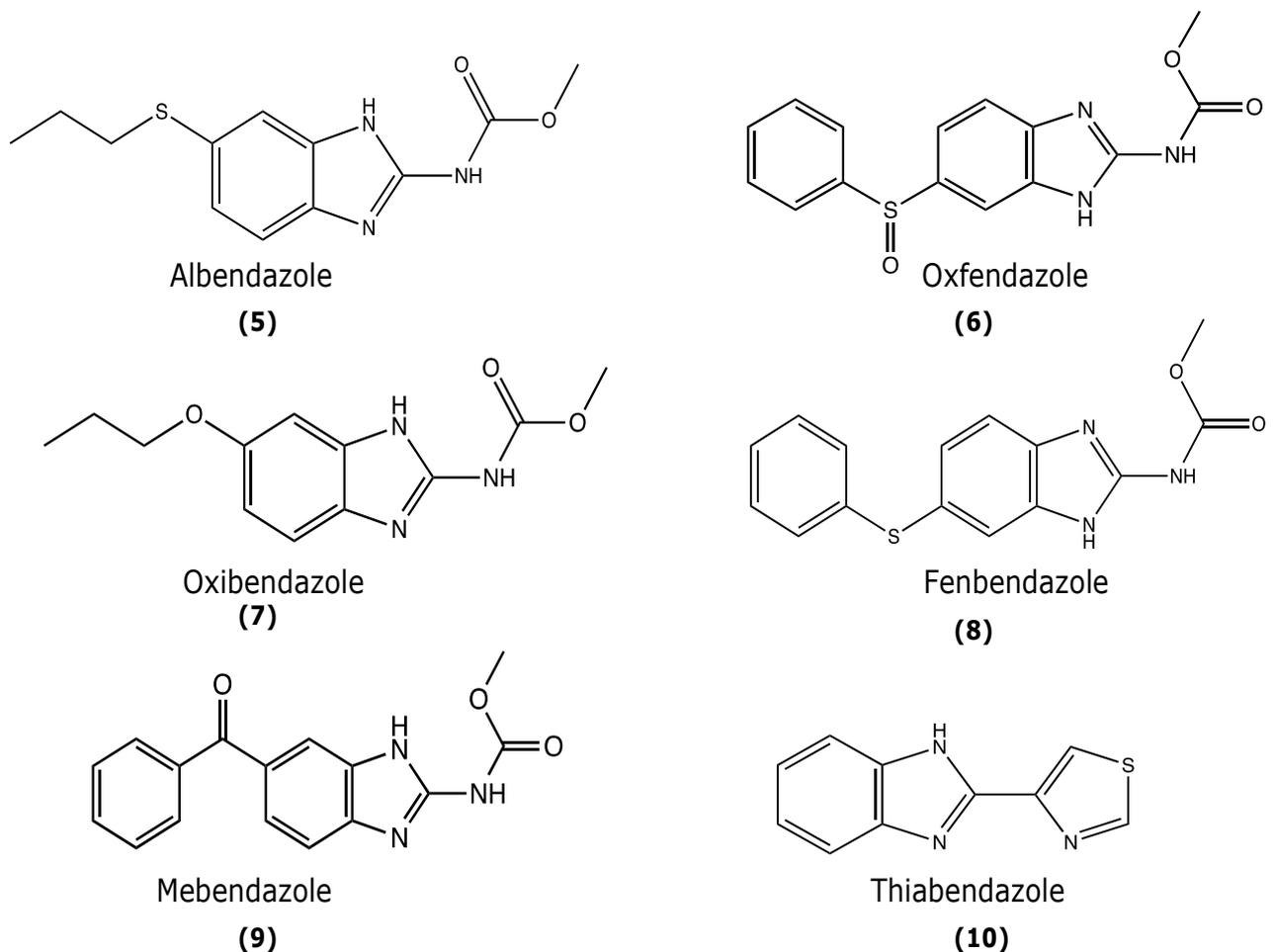


Figure 7 : Structures chimiques des benzimidazoles (5 à 10)

b) Mode d'action [20]

Ces molécules exercent une activité anthelminthique en inhibant la polymérisation des tubulines* et leur incorporation dans les microtubules (Figure 8). La liaison benzimidazole-microtubules du nématode est spécifique [21]. Ce sont des compétiteurs de la colchicine, conduisant ainsi à un dysfonctionnement cellulaire :

- inhibition de la sécrétion des protéines ;
- inhibition de la production des microtubules ;
- inhibition de la capture du glucose ;
- épuisement du glycogène.

L'absorption du glucose par les parasites étant bloquée, leur métabolisme énergétique est alors interrompu, ce qui provoque la mort du parasite.

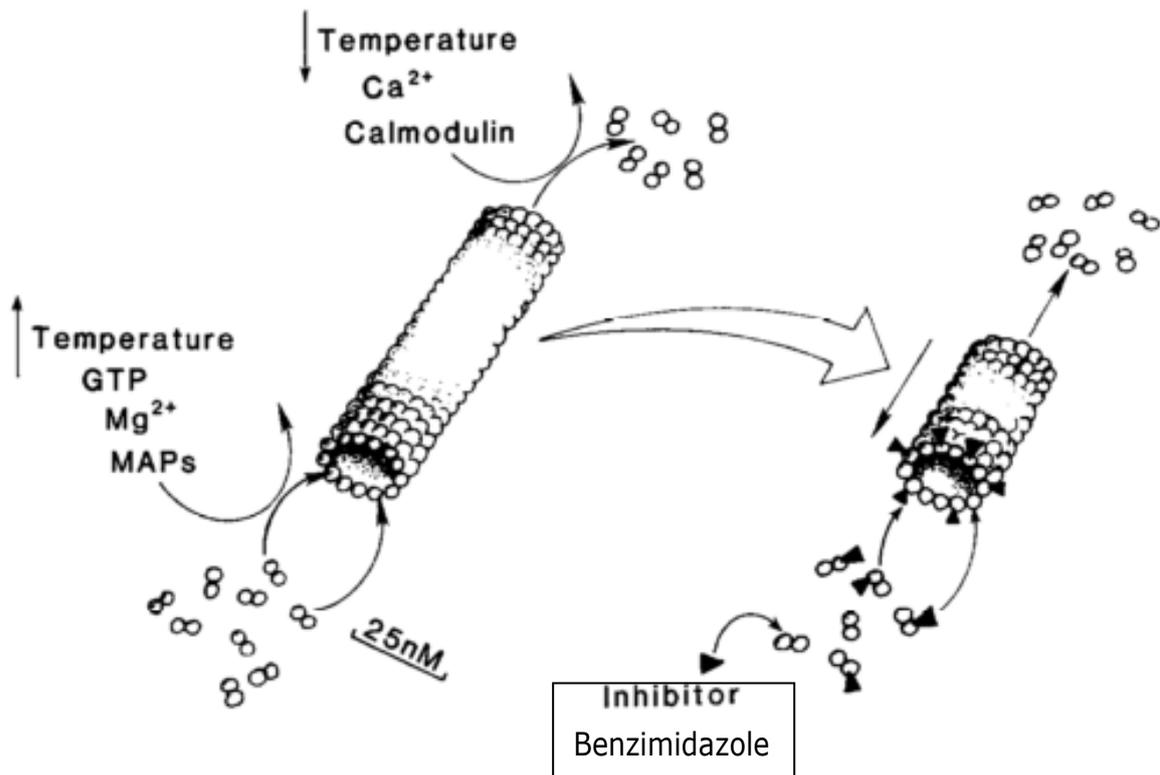


Figure 8 : Mode d'action des benzimidazoles [20]

c) Propriétés physico-chimiques

Ces molécules se présentent sous forme de poudre cristalline amorphe, blanche et stable à la chaleur. Leurs masses moléculaires varient entre 200 et 450 Daltons. Elles sont peu liposolubles et très peu hydrosolubles, ce qui est un facteur limitant pour le devenir dans l'organisme.

d) Formes pharmaceutiques

L'administration se fait par voie orale sous forme de comprimé, de solution buvable ou de bolus [22]. En médecine vétérinaire, un bolus s'administre par voie orale.

e) Métabolisme [23]

L'absorption intestinale de ces molécules dépend de leur solubilité dans l'eau. Comme décrit précédemment, elles sont très peu hydrosolubles. Leurs concentrations plasmatiques ne reflètent donc pas toujours les doses administrées per os. Leur métabolisation et leur élimination varient d'un composé à l'autre. Les benzimidazoles soufrés sont oxydés sous forme de sulfoxyde ou de sulfone. Les benzimidazoles carbamates, possédant un groupement céto, sont réduits en alcools.

Les métabolites hydroxylés sont directement excrétés dans la bile sous formes libres ou conjuguées. Pour les autres composés, l'élimination peut être fécale ou urinaire. Il en résulte des temps d'attente variables pour la lactation selon les préparations et les principes actifs. Les pro-benzimidazoles sont métabolisés en benzimidazoles. Ils ont une marge de sécurité très élevée.

f) Spectre d'action

Seuls le febantel (pro-benzimidazole), fenbendazole et l'oxfendazole disposent de délais d'attente nuls pendant la lactation chez les petits ruminants. C'est pour cette raison que les benzimidazoles sont les anthelminthiques les plus utilisés dans les élevages laitiers.

g) Toxicité

Les benzimidazoles possèdent des indices thérapeutiques élevés. La toxicité faible est expliquée par leur faible hydrosolubilité et donc une quantité absorbée trop faible pour être toxique.

L'effet secondaire le plus retrouvé parmi ces molécules est la tératogénicité* provoquant des malformations squelettiques des os longs, variant en fonction de la structure des composés. Chez la brebis, le traitement lors de la période de gestation est critique pour l'effet tératogène entre le 10^{ème} et le 25^{ème} jour de gestation [24].

D'autres effets secondaires communs aux médicaments de cette famille sont des troubles gastro-intestinaux.

6.2.2. Les imidazothiazoles et tétrahydropyrimidines

Bien que ces deux familles aient des structures différentes, les molécules ont le même mode d'action.

a) Les molécules

Ce groupe réunit le lévamisole (**11**) et le tétramisole (**12**) pour les imidazothiazoles (Figure 9) et morantel (**13**) et pyrantel (**14**) pour les tétrahydropyrimidines (Figure 10). Le tétramisole est un mélange racémique 50/50 des deux isomères D et L alors que le lévamisole est l'isomère L pur [25].

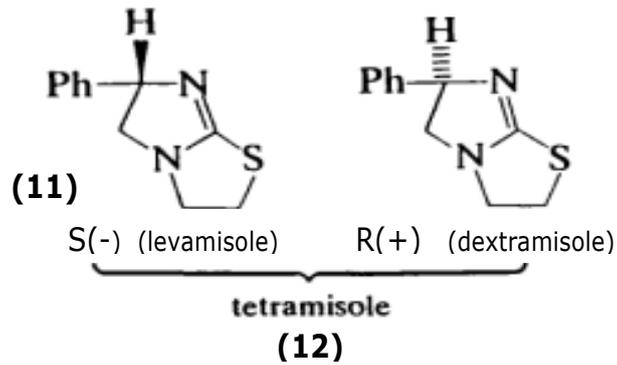


Figure 9 : Structure chimique des imidazothiazoles : levamisole (11) et tétramisole (12) [25]



Figure 10 : Structures chimiques des tétrahydropyrimidines (13) et (14)

b) Mode d'action

Ces molécules agissent par effet cholinomimétique en tant qu'agonistes des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine au niveau des synapses des cellules musculaires du parasite. Ils bloquent la conduction neuromusculaire des parasites par ouverture des canaux sodiques, provoquant une dépolarisation permanente au niveau des plaques motrices. Le résultat est une paralysie spastique irréversible et la mort du parasite (Figure 11) [35].

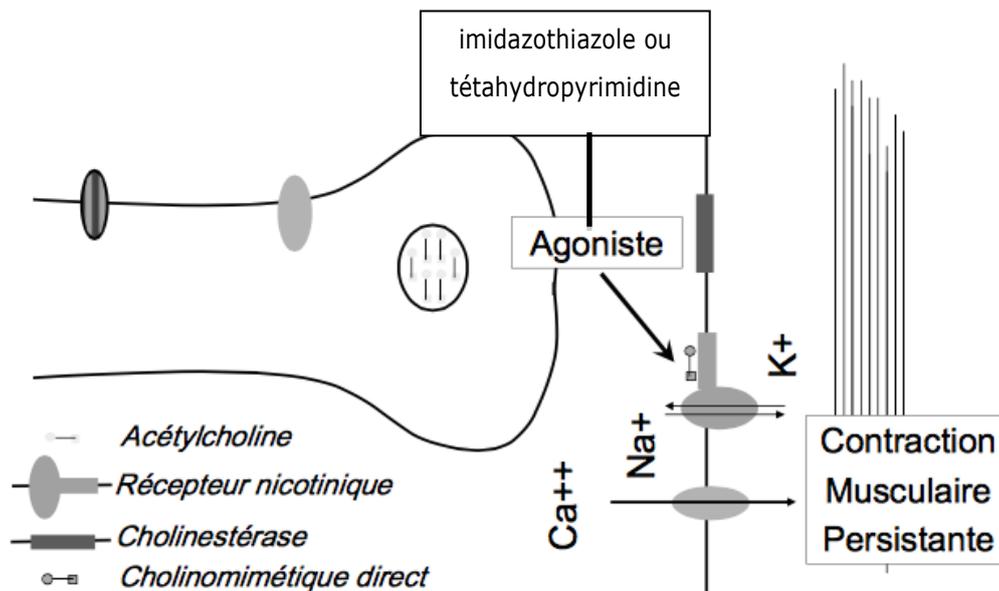


Figure 11 : Action d'un cholinomimétique direct (imidazothiazoles ou tétrahydropyrimidines) dans une synapse nicotinique [27]

c) Propriétés physico-chimiques

Ces molécules se présentent sous forme de poudre cristalline blanche, instable à la lumière. Leurs masses moléculaires varient entre 206 et 240 Daltons. Elles sont liposolubles et peu hydrosolubles. Ces molécules sont basiques et peuvent ainsi former des sels : chlorhydrates, qui eux sont hydrosolubles [27].

d) Formes pharmaceutiques

L'administration des tétrahydropyrimidines se fait par voie orale uniquement, sous forme de comprimés, poudres ou pâtes. Il existe une forme à libération prolongée pour le morantel : Paratect Flex®. Les imidazothiazoles s'administrent sous forme de chlorhydrates en intramusculaire et en sous cutanée ou par voie orale sous forme de base en libération prolongée [27]. Le pyrantel existe seul (Sepantel®, Strongid®) ou associé à un autre anthelminthique.

e) Métabolisme

Imidazothiazoles

Le lévamisole est rapidement et presque totalement résorbé dans le tractus digestif. Ce médicament est métabolisé dans une très large proportion au niveau du foie. Il est excrété dans les urines sous forme inchangé ou sous forme de métabolites.

Tétrahydropyrimidines

Le pamoate de pyrantel est quasiment insoluble dans l'eau et donc très peu absorbé au niveau du tractus digestif (moins de 10%). Sa rémanence* dans la lumière des intestins lui permet alors d'exercer pleinement son action contre les parasites.

Le tartrate de pyrantel est quant à lui soluble dans l'eau et son absorption au niveau digestif est supérieure à celle du pamoate (environ 30%).

La métabolisation de ces molécules est essentiellement réalisée au niveau du foie puis elles sont éliminées en majorité dans les selles et l'urine. En revanche, elles ne sont que très peu retrouvées dans le lait. L'administration du médicament peut se faire au même moment que la nourriture, ce qui retarde le passage dans le tractus digestif et prolonge ainsi le temps de contact entre la molécule et le parasite, améliorant ainsi son efficacité.

f) Spectre d'action

L'activité de cette famille de molécules est spécifique et leur spectre d'action étroit. Ces composés sont utilisés contre les strongles digestifs et respiratoires.

g) Toxicité

Etant très peu absorbées au niveau digestif, il est donc compréhensible que la toxicité de ces deux familles de molécules soit faible. Concernant la toxicité aiguë, les signes d'intolérance sont rares et il s'agit principalement de vomissements, de tremblements et des douleurs. En cas de surdosage du lévamisole, des nausées, des vomissements, un larmoiement, de l'hyperesthésie*, de l'anorexie et des douleurs abdominales peuvent être observés. L'atropine peut alors servir d'antidote.

6.2.3. Phénols halogénés

a) Les molécules

Deux phénols halogénés sont employés en thérapeutique contre *Haemonchus contortus* chez les ovins [26]: le premier est le nitroxinil (**15**) et le second, un salicylanilide, est le closantel (**16**) (Figure 12).

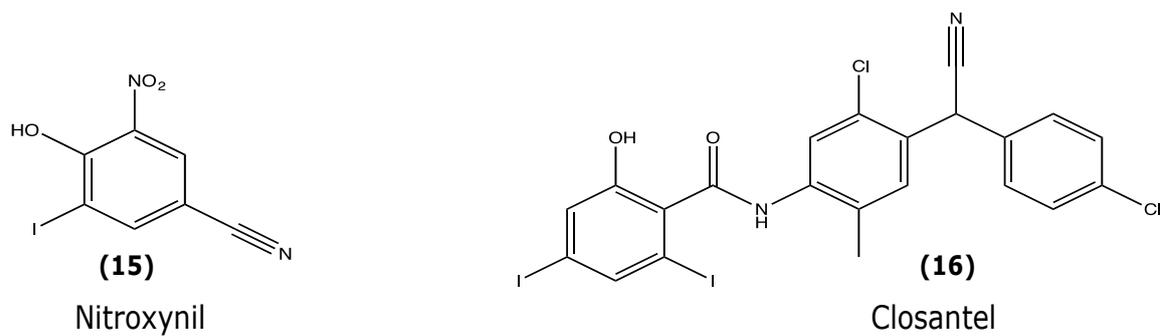


Figure 12 : Structure chimique d'un salicylanilide, le closantel (**15**) et d'un phénol halogéné, le nitroxynil (**16**)

b) Mode d'action

Ces molécules perturbent le gradient de protons entre les différents compartiments au sein de la mitochondrie du parasite (Figure 13). Ce gradient est responsable de l'énergie cellulaire. En découplant la phosphorylation oxydative mitochondriale, les molécules provoquent une inhibition de la formation d'ATP. Le métabolisme énergétique est alors fortement ralenti, ce qui conduit à la mort du parasite.

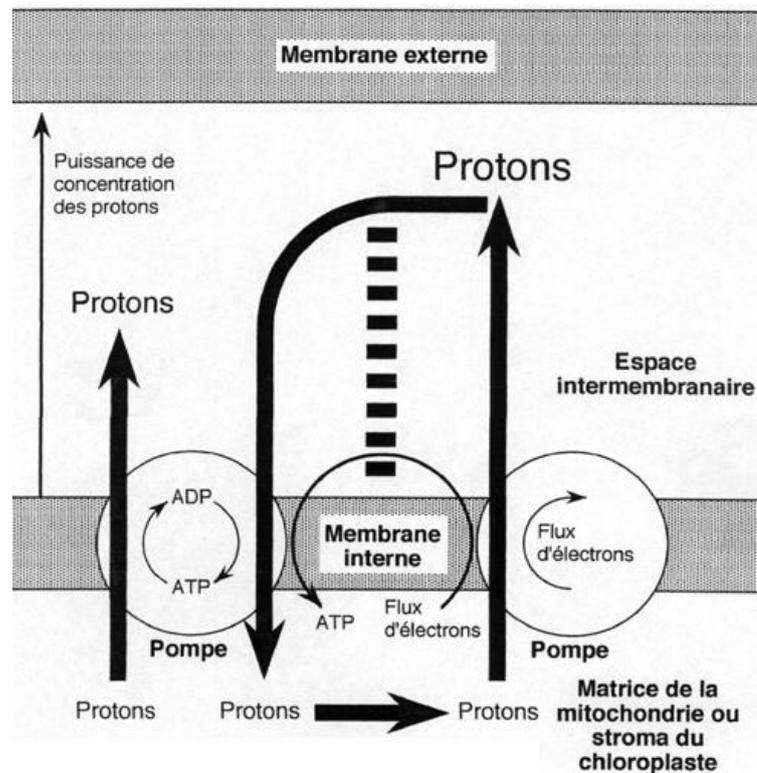


Figure 13 : Mode d'action des phénols halogénés : phosphorylation oxydative mitochondriale [28]

c) Propriétés physico-chimiques

Le closantel, de masse moléculaire 663 Daltons, est très lipophile et se comporte comme un acide faible ($pK_a = 4,28$) [29].

d) Formes pharmaceutiques

Le nitroxinil est utilisé par voie orale ou en sous-cutanée. Le closantel s'administre quant à lui soit par voie orale soit en intramusculaire chez les ovins [29].

e) Métabolisme

Le nitroxinil, injecté, se lie très fortement et presque complètement aux protéines plasmatiques ($> 97\%$). Les concentrations dans le sang sont sensiblement plus élevées que dans les tissus, ce qui lui confère une activité prolongée et une bonne efficacité sur les parasites hématophages tels qu'*Haemonchus contortus*. Le nitroxinil est excrété par le foie sous forme inchangé. Ainsi, des concentrations élevées se retrouvent dans les voies biliaires. Le métabolisme du nitroxinil et son excrétion par les fèces et l'urine sont assez lents [30].

Le closantel est rapidement absorbé par la circulation sanguine. Il n'est pratiquement pas métabolisé par le foie et est principalement excrété par voie biliaire [29].

f) Spectre d'action

Le closantel est actif contre les strongles hématophages et contre la grande douve du foie [19].

g) Toxicité

La marge de sécurité est relativement faible pour le nitroxinil. Des effets indésirables locaux, tels qu'un gonflement tissulaire, peuvent s'avérer douloureux, mais disparaissent généralement en une journée. Il est recommandé de ne pas utiliser ce produit chez les femelles lors de la lactation en raison de la présence de résidus dans le lait [30].

Une atteinte oculaire pouvant entraîner une cécité à été reportée [29] pour le closantel.

6.2.4. Bilan sur les anté-endectocides

En augmentant la dose, en la fractionnant ou en la répétant de façon journalière, le spectre d'action peut être élargi. La plupart ont un effet ponctuel, sans rémanence excepté pour le closantel, le nitroxylinil, et le pyrantel.

6.3. Les endectocides

6.3.1. Les lactones macrocycliques

a) Les molécules

Cette famille regroupe les avermectines dont l'abamectine (**17**) (Figure 14) [31], l'ivermectine (**18**), la doramectine (**19**) et l'éprinomectine (**20**) dont (**17**), (**18**) et (**20**) sont composées de 80% B_{1a} + 20% B_{1b}, et les milbémycines dont la moxidectine (**21**). Leur structure chimique comprend de nombreux hétérocycles lactones. Appelées endectocides [15], ces substances sont actives sur les nématodes gastro-intestinaux et sur certains ectoparasites (acariens ou insectes). Produits naturels, les avermectines, sont issues de la fermentation de *Streptomyces avermilitis* et la moxidectine est issue de la fermentation de *Streptomyces cyanogriseus* [31].

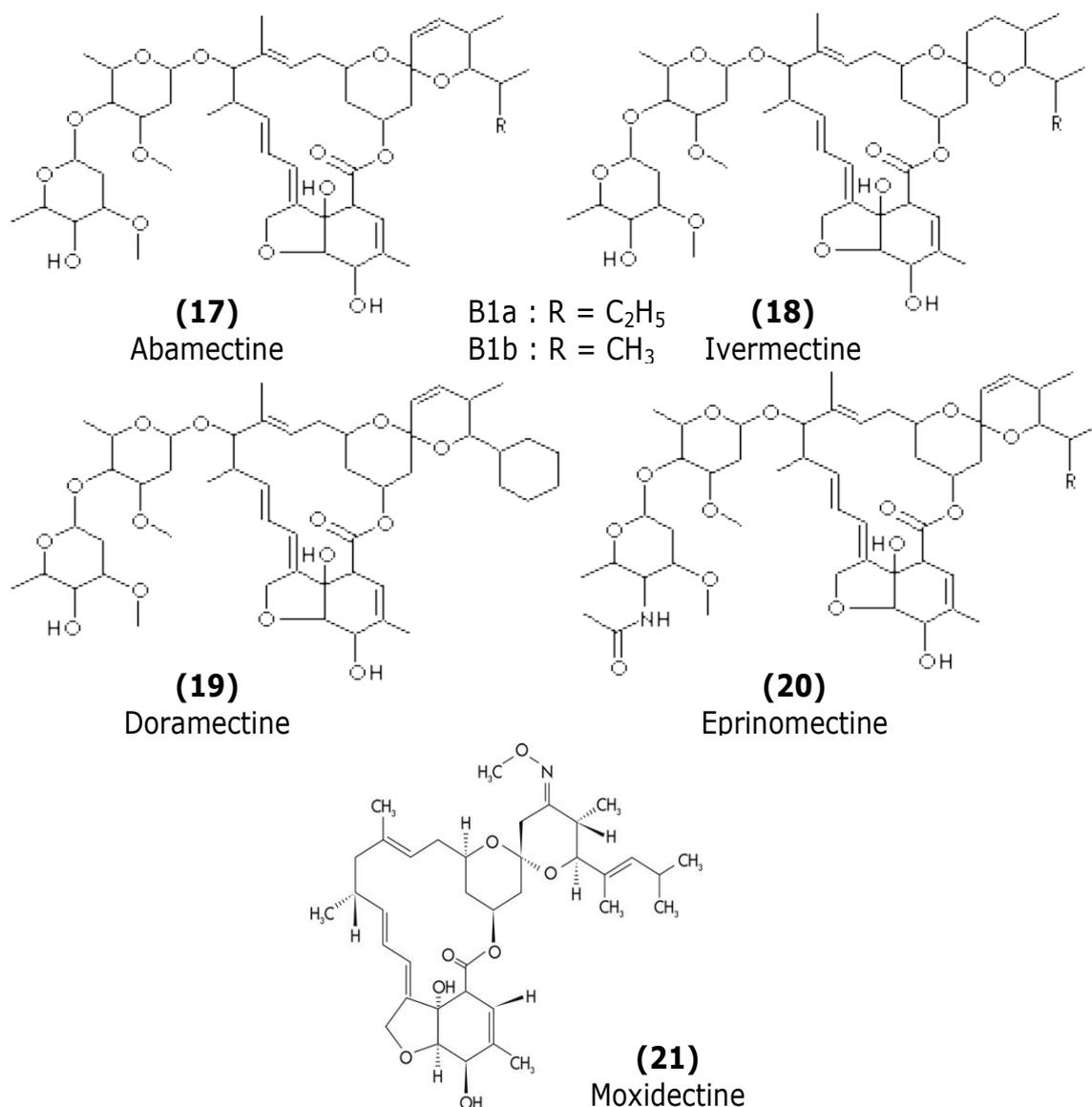


Figure 14 : Structures chimiques des avermectines et milbémycine (**17** à **21**)

b) Mode d'action

Ces molécules se fixent sélectivement aux récepteurs du glutamate, avec une haute affinité, activant ainsi les canaux chlorures glutamate-dépendants (GluCl) présents dans les cellules nerveuses ou musculaires des invertébrés (Figure 15). Une hyperpolarisation de ces cellules est provoquée par la membrane cellulaire devenue plus perméable aux ions chlorure. La paralysie du parasite est alors entraînée.

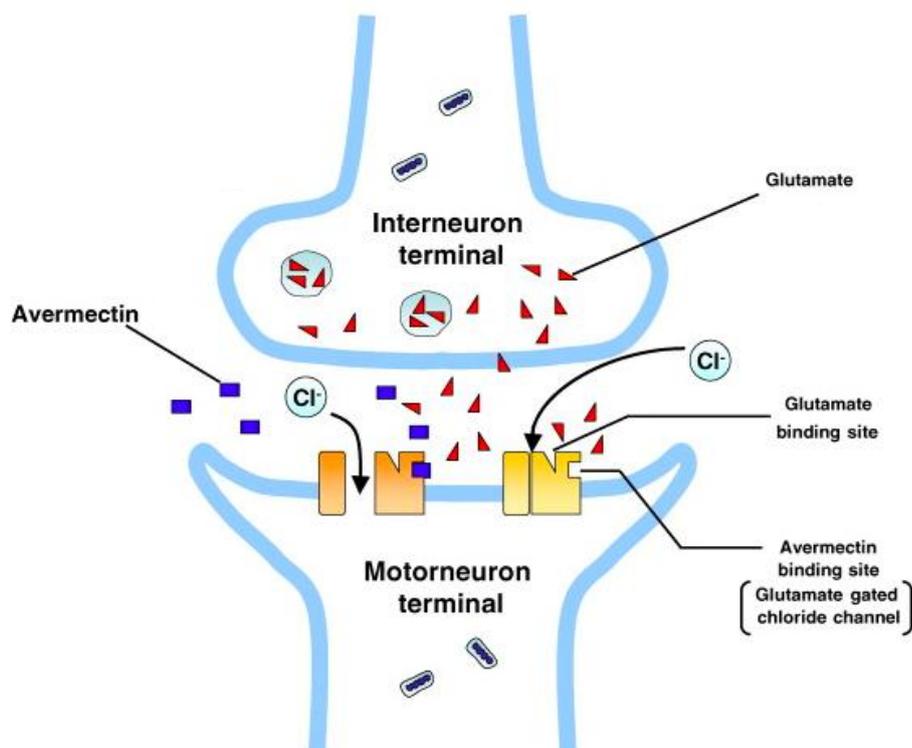


Figure 15 : Mode d'action des avermectines dans la synapse nicotinique du nématode [32]

c) Propriétés physico-chimiques

Ces molécules, qui ont des masses moléculaires allant de 700 à 1000 daltons, sont très lipophiles mais très peu hydrosolubles. Elles sont stables en milieu anhydre, mais instables aux UV en milieu aqueux [27].

d) Formes pharmaceutiques

Les avermectines peuvent être administrées sous différentes formes pharmaceutiques : comprimé (0,4mg/kg), injection sous cutanée (0,2mg/kg) et pour-on* (0,5mg/kg). Cependant, une étude a montré que la voie orale ne permettait pas de retenir l'établissement d'une nouvelle infection après un jour alors que les deux autres formes

permettent d'empêcher la mise en place d'une nouvelle infection jusqu'à 14 jours après l'initiation du traitement [33].

La moxidectine de la famille des milbémycines est administrée par voie orale.

e) Métabolisme

Ces molécules lipophiles diffusent très bien dans tous les tissus. Un stockage dans le tissu adipeux et le foie permet une libération progressive et donc une certaine rémanence du produit après administration. La phase d'absorption est plus ou moins lente selon la voie d'administration choisie. Ces substances sont ensuite stockées essentiellement au niveau des tissus adipeux et du foie. Malgré la forte liposolubilité, de faibles taux sont retrouvés dans le système nerveux central. L'élimination se fait majoritairement par voie fécale [27].

f) Spectre d'action

L'éprinomectine est largement utilisée puisqu'elle a un spectre d'action et une marge de sécurité très large ainsi qu'une concentration faible dans le lait, autorisant ainsi son utilisation pendant la lactation [19]. L'éprinomectine sous forme pour-on*, Eprinex®, est alors utilisée car elle possède un temps d'attente nul dans le lait. En revanche, les autres molécules sont interdites pendant la lactation car leur élimination se fait sous forme active dans le lait pendant plusieurs semaines.

g) Toxicité

Les avermectines sont plus concernées par cette toxicité que les milbémycines. Lors de surdosages importants, des signes d'ataxie*, de léthargie, de mydriase, d'hypothermie, de tremblements allant jusqu'au coma et à la mort peuvent être observés.

6.3.2. Bilan sur les endectocides

Les endectocides sont les anthelminthiques les plus utilisés en raison de leur spectre d'action large et de l'existence d'une rémanence. De plus, de nombreuses formes galéniques sont disponibles.

Cependant, l'utilisation abusive et non contrôlée de ces anti-endectocides et des endectocides a engendré l'émergence de résistances multiples et croisées, les rendant le plus souvent inefficaces. De plus, certains médicaments sont utilisés hors-AMM [30] tels

que Ivermec® et le thiabendazole. Il existe aussi des associations de médicaments : Closamectine® = 5mg/mL closantel / 125mg/mL ivermectine.

6.4. Bilan sur les anthelminthiques de synthèse

Un bilan des molécules utilisées comme AHs sur *Haemonchus contortus* chez les ovins est présenté dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Tableau récapitulatif des traitements utilisés pour les strongyloses digestives sur les ovins [12] [18] [22] [23][34]

Groupe	DCI	Nom commercial	Posologie (mg/kg)			Strongyloses digestives	
			VO	SC/IM	TC	Adulte	Larve inhibée
BENZIMIDAZOLES							
Thiazolyl-benzimidazoles	Thiabendazole	Hors AMM [18]	50			++	
Méthyl-carbamates	Oxibendazole		10-15			++	
	Mébéndazole	Multispec® Supaverm®	10-15			++	
	Albéndazole	Disthelm®	3,8			++	+
	Fénbendazole	Panacur®	7,5			++	+
	Oxfendazole	Dolthene® Oxfenil®	5			++	+
Pro-benzimidazoles	Thiophanate	Strongylate®	50-60			++	+
	Fébanfel	Rintal®	5-7,5			++	+
	Nétobimine	Hapadex®	7,5-20	12,5		++	+
IMIDAZO-THIAZOLES							
	Tétramisole		10-15			++	+
	Lévamisole	Capizol®	5-7,5	3-5	10	++	++
TETRAHYDRO-PYRIMIDINES							
	Morantel	Paractect Flex®	12,5 (5,9)			++	
	Pyrantel (tartrate)		12,5-20			++	
LACTONES MACROCYCLIQUES							
Avermectines	Ivermectine	Ivermec (Hors AMM) Noromectin® Oramec®		0,2		++	++
	Abamectine	Enzec®		0,2			
	Doramectine	Dectomax®		0,2			
	Eprinomectine	Eprinex®			0,5 pour -on		
Mylbémécine	Moxidectine	Cydectine®	0,2	0,5			
SALICYLANILIDES							
	Closantel	Flukiver®	5				
	Nitroxinil	Dovénix®	10				

DCI : dénomination Commune Internationale VO : Voie Orale ; SC : Sous cutanée ; IM : Intra-Musculaire ; TC : Trans-cutanée ; ++ : excellente efficacité ; + bonne efficacité

Cependant, lors de la lactation des ovins, certaines molécules sont à proscrire dues à leur délai d'attente variable dans le lait (Tableau 4).

Tableau 4 : Temps d'attente des principaux anthelminthiques strongylicides chez les petits ruminants [19]

Molécules	Temps d'attente des molécules dans le lait
Thiabendazole	6 traites*
Mébéndazole	Interdit**
Albéndazole	Interdit**
Fénbendazole	nul
Oxfendazole	nul
Thiophanate	6 traites*
Fébanfel	nul
Nétobimine	Interdit**
Lévamisole	Interdit**
Ivermectine	Interdit**
Doramectine	Interdit**
Moxidectine	Interdit**
Eprinomectine	nul
Closantel	Interdit**

*Nombre de traites avant de pouvoir consommer le lait

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

7. Prévention

La prévention de cette haemonchose peut être contrôlée. Dans les systèmes d'élevage, les ovins s'infestent avec des strongles gastro-intestinaux lors du pâturage à différents degrés. La réalisation d'une conduite alternée des moutons sur les prairies contaminées et les prairies saines, est mise en œuvre afin de contrôler l'infestation des animaux. L'utilisation de traitement peut aussi être intégrée dans les systèmes d'élevage. Pour la prévention, deux catégories de traitements sont utilisées : strongylicides à action immédiate ou à action rémanente. Les strongylicides à action immédiate ne permettent pas de protéger de la ré-infestation lors du pâturage dans les prairies contaminées. La ré-infestation est contrôlée par les strongylicides à action rémanente [35].

7.1. Les strongylicides à action immédiate

Ces médicaments détruisent les strongles gastro-intestinaux présents chez le mouton dans les trois à sept jours après leur administration. Leur utilisation est à réaliser avant la lutte et à l'entrée en bergerie. Ils ne protègent pas contre les ré-infestations lorsque les

moutons sont maintenus dans des prairies contaminées. Les molécules utilisées sont présentées dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Anthelminthiques à action immédiate

Famille	DCI
Benzimidazoles	Albendazole
	Fenbendazole
	Mébendazole
	Oxibendazole
	Oxfenbendazole
	Thiabendazole
Guanidine	Fébantel
Imidazothiazole	Lévamisole
Nitrophénylguanidine	Nétobimine

7.2. Les stronglycides à action rémanente

Ces médicaments éliminent les strongles gastro-intestinaux présents à différents stades et empêchent toute ré-infestation de sept à trente jours après administration selon la rémanence du produit. De plus, ils contrôlent la ré-infestation des moutons par les larves infestantes qui ont pu être ingérées avec l'herbe. Ce type de traitement est utilisé en automne en tenant compte de la durée d'efficacité du médicament et de son spectre d'activité. Les molécules utilisées sont présentées dans le Tableau 6.

Tableau 6 : Anthelminthiques à action rémanente

Famille	DCI	Durée de rémanence
Avermectine	Ivermectine	15 - 21 jours
	Doramectine	28 jours
Milbémycine	Moxidectine	35 jours
Salycinalinide	Closantel	6 à 8 semaines
Benzimidazole	Albendazole bolus	100 jours

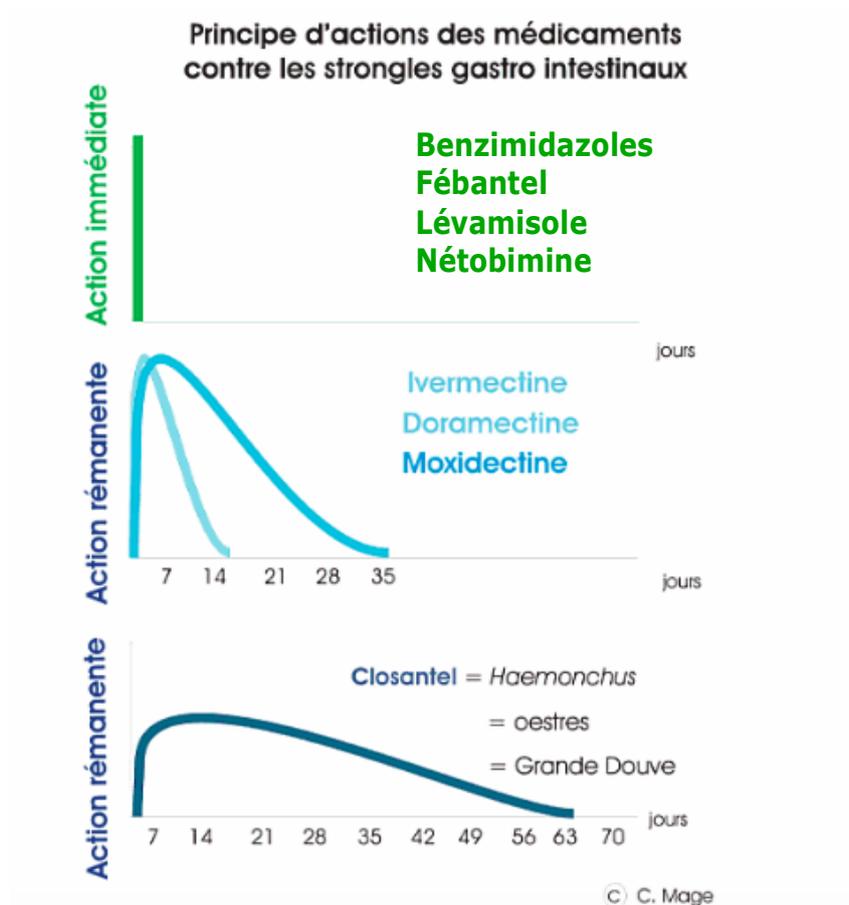


Figure 16 : Principes d'action des médicaments contre les strongles gastro-intestinaux [36]

8. Apparition de résistances

8.1. Définition de la résistance

Le phénomène de chimiorésistance est décrit comme une 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 [19].

Une résistance se traduit ainsi par toute diminution de la réponse au traitement chez une population sensible, selon Coles [37]. Elle est dite complète lorsque la dose maximale de médicament pouvant être tolérée par l'hôte n'a pas d'effet. Il s'agit d'une préadaptation par mutation dont le déterminisme est génétique et la transmission héréditaire. L'utilisation de cet anthelminthique exerce une pression de sélection qui permet aux individus naturellement résistants de survivre et de se reproduire.

On parle de résistance simple lorsqu'elle concerne une seule molécule et de résistance multiple lorsque celle-ci s'applique à plusieurs familles chimiques ayant des modes d'action différents. La résistance de famille s'applique à une famille d'anthelminthiques

caractérisée par le même mode d'action. Le cas de la résistance de famille ou *side-resistance* est le plus fréquent. Lorsqu'une résistance à une molécule apparaît, elle concerne toute la famille à laquelle appartient cette molécule. Par exemple, si un strongle est résistant à l'albendazole, il l'est aussi à tous les benzimidazoles et pro-benzimidazoles. Cependant, il existe des résistances croisées caractérisant un helminthe résistant à plusieurs anthelminthiques à la suite de la sélection par un anthelminthique unique. Par exemple, l'existence d'une réaction croisée entre l'ivermectine et la moxidectine est suspectée [38].

Le calcul du facteur de résistance permet d'apprécier l'intensité de la résistance afin de caractériser une souche de parasites. C'est le rapport entre la dose létale (DL₅₀)* testée sur la souche suspecte et la DL₅₀ testée sur une souche sensible (Tableau 7).

$$FR = \frac{DL50 \text{ souche résistante}}{DL50 \text{ souche sensible}}$$

Tableau 7 : Intensité de la résistance selon le facteur de résistance

FR calculé	Souche
FR < 1	Sensible
1 < FR ≤ 5	Tolérante
FR > 5	Résistante

8.2. Parasites touchés par la résistance

Cette résistance aux anthelminthiques a été reportée chez les ovins, caprins, bovins et équidés. Plusieurs espèces de parasites sont touchées par ces résistances, notamment les parasites du tractus gastro-intestinaux. Chez les équidés, ce sont surtout les cyathostominés. *Haemonchus contortus* est l'espèce la plus incriminée chez les petits ruminants, suivi par *Teladorsagia* sp et *trichostrongylus* [39]. Dans le Tableau 8, les différentes espèces de parasites se sont montrées résistantes ou non selon l'anthelminthique utilisé [40]. Le parasite *Haemonchus contortus* a développé des résistances pour chaque type de traitement.

Tableau 8 : Espèces de parasites résistants aux principales classes d'anthelminthiques

Hôtes	Parasites	Benzimidazoles	Imidazothiazoles	Avermectines	Salicylanilides	Organo-phosphorés
Ovins et caprins	<i>H.contortus</i>	+	+(rare)	+	+	+
	<i>Teladorsagia sp</i>	+	+	+	-	
	<i>Trichostrongylus sp</i>	+	+	+(rare)	-	
	<i>Nematodirus</i>	+			-	
Bovins	<i>Cooperia sp</i>	+		+	-	-
	<i>H.placei</i>	+	+			-
	<i>Teladorsagia</i>	+	+		-	-
	<i>Trichostrongylus axei</i>	+			-	-
Equidés	Cyathostomes	+	+(rare)		-	

+ indique la présence d'une résistance de l'espèce à une classe d'anthelminthique

- indique que l'espèce concernée est en dehors du spectre d'activité de l'anthelminthique

8.3. Historique de l'apparition des résistances

D'après la revue de Kaplan en 2004 [1], les résistances aux anthelminthiques ont été reportées au fur et à mesure. Chez les nématodes, ce sont les benzimidazoles qui sont le plus touchés par les résistances chez les ovins, caprins et équidés, comme décrit dans le tableau ci-dessus. Le Tableau 9 décrit l'apparition des résistances suite à l'utilisation de traitements anthelminthiques.

Tableau 9 : Tableau indiquant l'apparition de résistance aux différentes classes d'anthelminthiques suite à leur mise sur le marché

Anthelminthiques	Hôte	Parasite	Année de mise sur le marché ¹	1 ^{er} rapport de résistance publié ²	Réf
Benzimidazoles					
Thiabendazole	Mouton	Non renseigné	1961	1964	[41]
	Cheval	<i>Parascaris equorum</i>	1962	1965	³
Imidazothiazoles-tetrahydropyrimidines					
Levamisole	Mouton	<i>Trichostrongylus colubriformis</i> <i>Ostertagia circumcincta</i>	1970	1979	[42] [43]
Pyrantel	Cheval	Cyathostomes	1974	1996	[44]
Avermectine-Mylbémécines					
Ivermectine	Mouton	<i>Haemonchus contortus</i>	1981	1988	[45]
	Cheval	<i>Parascaris equorum</i>	1983	2002	[46]
Moxidectine	Mouton	<i>Ostertagia sp</i>	1991	1996	[47]
	Cheval	<i>Parascaris sp</i>	1995	2003	[47]

¹ La date exacte d'autorisation de mise sur le marché varie selon les pays.

² Ces dates correspondent aux premiers cas de résistance documentés. D'autres cas ont été reportés auparavant suspectant des résistances.

³ Résistance suspectée chez *Parascaris equorum* mais non confirmée.

La première résistance a été décrite par Drudge et al. en 1964 [41] concernant le thiabendazole utilisé chez le mouton. Une résistance au lévamisole, appartenant à la famille des imidazothiazoles - tétrahydropyridimidines, a été révélée en 1979 par Sangster et al. [42] puis analysée en 1980 par Prichard et al. [43]. Ce tableau révèle l'apparition des résistances souvent peut longtemps après l'utilisation de l'anthelminthique. Les benzimidazoles étaient les premiers sur le marché. Lorsqu'une résistance est apparue, d'autres classes ont été utilisées. Cependant, toutes les classes d'anthelminthique ont été touchées par ces résistances.

Ces traitements chimiques anthelminthiques ne répondent donc que partiellement à la problématique des infestations des ovins, caprins, bovins et équidés par les parasites intestinaux.

Afin de pouvoir éviter ces phénomènes de résistance, il est important de comprendre le mécanisme de résistance.

8.4. Mécanismes d'apparition des résistances

8.4.1. Facteurs de développement de résistance

a) Subthérapeutiques doses

Le sous-dosage est un autre facteur influençant ce développement de résistance. En effet, des doses subthérapeutiques permettent la survie des vers résistants hétérozygotes [18].

b) Utilisation d'un groupe d'anthelminthiques

L'usage fréquent du même groupe d'anthelminthique favorise ce développement. La résistance anthelminthique repose sur une mutation (modification brutale du matériel génétique du parasite) d'un ou plusieurs gènes. Ce phénomène héréditaire pré-adaptatif avec le ou les gènes de résistance présent(s) au sein de la population de parasites existe déjà naturellement avant même la première utilisation du médicament. L'usage de ce traitement sélectionne les individus possédant préalablement cette mutation et les individus résistants et il élimine les individus sensibles. La résistance apparaît donc comme une sélection suite à l'exposition de la population de parasites à un anthelminthique. Lorsque l'animal reçoit l'anthelminthique, les vers pouvant survivre sont ceux portant le gène de résistance [48]. Les vers survivants sont alors les seuls pouvant pondre des œufs ainsi le (ou les) gène(s) de résistance est (sont) alors développé(s).

Les populations de nématodes parasites sont génétiquement hétérogène et donc en mesure de répondre aux pressions sélectives, notamment les vermifuges. La fréquence et le temps de traitement favorisent et sélectionnent des parasites porteurs de tolérance ou une résistance allèles. La vitesse à laquelle se propage la résistance chez le parasite dépend de nombreux facteurs.

8.4.2. Mécanisme pharmacologique

La pharmacologie permet d'expliquer l'action des médicaments. Elle regroupe la chimie, la pharmacocinétique, la pharmacodynamie et la nature des récepteurs incluant la liaison aux ligands. Elle est à la fois un facteur de sélection pour la résistance à un médicament dans une population de parasites et permet aussi d'expliquer les caractéristiques de cette résistance. La compréhension de la pharmacologie de chaque classe d'anthelminthiques permet de mieux comprendre les résistances afin de les contrôler. Cela permettrait de quantifier, de comparer et de répertorier les résistances dans les populations parasites. Ces tests pourraient être basés sur des tests biologiques ou sur la *polymerase chain reaction* (PCR) des vers individuels. De plus, il existe une dérivation des paramètres tels que l'efficacité contre les différents stades parasitaires ou les génotypes qui sont des éléments importants pour les modèles mathématiques visant à concevoir des stratégies de contrôle de la résistance [49].

Après avoir fait un état des lieux sur la définition de la résistance, son historique et ses mécanismes de développement, il paraît indispensable de développer des alternatives à ces traitements anthelminthiques.