



HAL
open science

Antiparasitaires : homme et animal, même combat !

Anne Lespine

► **To cite this version:**

| Anne Lespine. Antiparasitaires : homme et animal, même combat !. 2020. hal-02952479

HAL Id: hal-02952479

<https://hal.inrae.fr/hal-02952479>

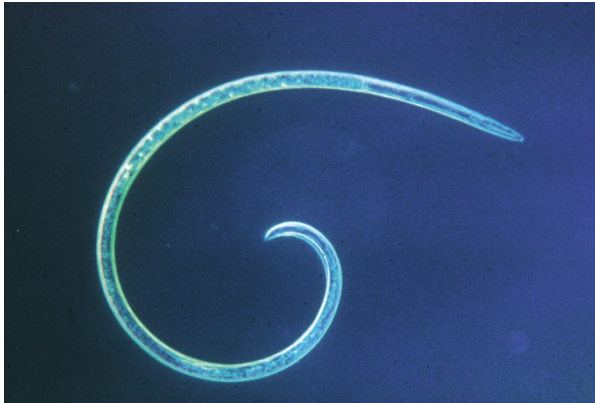
Submitted on 29 Sep 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Dossier

Antiparasitaires : homme et animal, même combat !



Sommaire

1- Introduction

2- Un prix Nobel pour les médicaments humains

Multipositionner l'article : <http://jobs.inra.fr/A-la-une/Prix-et-distinctions/Prix-Nobel-de-Medecine-2015-pour-des-antiparasitaires-l-Inra-travaille-a-leur-durabilite-chest-l-animal>

3- Les avermectines, qu'est-ce que c'est ?

4- Il faut sauvegarder l'ivermectine !

5- Traiter à bon escient pour retarder les résistances

6- Tenir compte des comportements sociaux des animaux

7- Assurer l'innocuité des produits alimentaires

8- Une maladie éliminée grâce à l'ivermectine : l'hypodermose bovine

1- Introduction

((Chapô court)) Le développement de médicaments antiparasitaires chez les animaux d'élevage, puis chez l'homme donne une belle illustration de la dynamique "One health", une seule médecine, une seule santé.

((Chapô long)) Les parasites intestinaux, pulmonaires ou cutanés affectent les hommes comme les animaux. Le prix Nobel de Médecine 2015 récompense le développement de médicaments antiparasitaires pour l'homme, tandis que l'Inra et l'Ecole vétérinaire de Toulouse ont oeuvré dans le domaine de la santé animale, donnant une belle illustration de la dynamique "One health", une seule médecine, une seule santé.

L'attribution du prix Nobel de médecine 2015 pour le développement de médicaments antiparasitaires (1) rappelle l'enjeu majeur que représente la lutte contre les maladies parasitaires en santé publique et en santé animale. Ainsi, les avermectines permettent de traiter des parasitoses telles que la cécité des rivières et la filariose lymphatique qui concernent environ 150 millions de personnes dans le monde. Cependant, les avermectines ont été initialement développées pour des usages chez les animaux d'élevage, contre des parasites intestinaux, cutanés et pulmonaires. L'histoire de ces médicaments illustre parfaitement la dynamique « One Health » : « une seule médecine, une seule santé- », dans une perspective partagée entre Homme et animaux.

Depuis la mise sur le marché des avermectines dans les années 80, l'Inra et l'Ecole nationale vétérinaire de Toulouse (ENVT) ont grandement contribué à la compréhension de leurs mécanismes d'action et à leur usage raisonné dans les élevages. Les expérimentations portent sur les bovins, les caprins, les ovins, les chevaux, mais aussi sur des espèces plus exotiques (chameaux, zébus,..) et des animaux de compagnie.

Plus de 200 articles ont été publiés sur le sujet depuis 1980 dans des revues à comité de lecture. Ce dossier rassemble les principaux résultats de ces recherches.

- (1) Artémisine ou artémisinine, d'origine végétale, contre le paludisme et avermectines, d'origine bactérienne, contre les parasites intestinaux, lymphatiques, pulmonaires et cutanés.

Encadré : Quelques avancées marquantes de l'Inra :

Années 1980-2000 :

- L'hypodermose, une maladie parasitaire bovine, est éliminée en France, grâce à l'étude de l'épidémiologie et de la biologie du parasite (les larves d'une mouche) et à la recommandation d'usage de micro-doses d'ivermectine (0,002 mg/kg), efficaces à 100% sur le premier stade larvaire (voir partie 8).

Années 1990 :

- L'ivermectine, si elle est mal utilisée, peut être un contaminant alimentaire : démonstration de la persistance de l'ivermectine dans le lait aux doses recommandées (0,2 mg/kg) et justification de son encadrement réglementaire pendant les périodes de lactation (voir partie 7).
- L'adaptation des posologies a permis de réduire considérablement les doses d'ivermectine administrées et de modifier les modes d'administration pour limiter grandement ses effets indésirables sur l'environnement.

Années 2000 :

- On découvre que l'ivermectine, en application percutanée chez les bovins, se retrouve ingérée puis éliminée largement dans les fèces, du fait des comportements de léchage des animaux, d'où l'intérêt de l'injection sous-cutanée (voir partie 6). On comprend également pourquoi l'ivermectine est toxique chez des individus hypersensibles dans certaines races de chiens.

Années 2010 :

- Les recherches actuelles visent à anticiper et retarder l'apparition et la diffusion de résistances à l'ivermectine chez les parasites. (voir partie 4 et 5).

Années 2020 :

- Identification de facteurs impliqués dans la résistance à l'ivermectine et à la moxidectine chez le nématode, qui représentent de nouvelles cibles pour potentialiser l'activité de l'ivermectine, et d'autres médicaments de la même famille.
- La résistance à l'éprinomectine, une parente proche de l'ivermectine, utilisée chez les animaux en lactation, vient d'être rapporté dans un élevage de chèvres.

Ménez C, Alberich M, Courtot E, Guegnard F, Blanchard A, Aguilaniu H, Lespine A. The transcription factor NHR-8: A new target to increase ivermectin efficacy in nematodes. *PLoS Pathog.* 2019 Feb 13;15(2):e1007598. doi: 10.1371/journal.ppat.1007598.

Ménez C, Alberich M, Kansoh D, Blanchard A, Lespine A. Acquired Tolerance to Ivermectin and Moxidectin after Drug Selection Pressure in the Nematode *Caenorhabditis elegans*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016 Jul 22;60(8):4809-19

Bordes L, Dumont N, Lespine A, Souil E, Sutra JF, Prévot F, C, Romanos L, Dailedouze A, Jacquet P. First Report of Multiple Resistance to Eprinomectin and Benzimidazole in *Haemonchus Contortus* on a Dairy Goat Farm in France. *Int paraitiol.* 2020. 76, 102063

2- Un prix Nobel pour un médicament vétérinaire devenu un médicament majeur pour l'homme

Multipositionner l'article : <http://jobs.inra.fr/A-la-une/Prix-et-distinctions/Prix-Nobel-de-Medecine-2015-pour-des-antiparasitaires-l-Inra-travaille-a-leur-durabilite-chez-l-animal>

3- Les avermectines, qu'est-ce que c'est ?

Photo 9004-0030, strongles digestifs

Chapô : Nématodes, insectes, arachnides, acariens (Parasites intestinaux, mais aussi gales, poux, tiques..) : un large spectre de parasites peut être traité par les avermectines chez l'animal comme chez l'Homme. En absence d'alternative médicamenteuse, la recherche s'emploie actuellement à prévenir et limiter les phénomènes de résistance à ces médicaments.

Une classe de médicaments à large spectre et efficaces à faible dose...

Les avermectines sont des substances antiparasitaires utilisées chez l'animal et chez l'Homme. Elles ont révolutionné le traitement des parasitoses, du fait de leur efficacité à faibles doses et de leur large spectre d'action, à la fois contre des parasites internes - ou endoparasites (1) - et des parasites externes - ou ectoparasites (2) - d'où le nouveau terme d'endectocide utilisé pour les caractériser. Elles agissent sur une large gamme de parasites : nématodes, insectes, arachnides, acariens...

Les avermectines appartiennent à la classe des lactones macrocycliques. L'ivermectine est le dérivé le plus utilisé et le seul autorisé chez l'Homme. Utilisé en Afrique contre l'onchocercose, l'ivermectine ralentit aussi la propagation de la malaria via son action insecticide sur les moustiques. Chez les animaux d'élevage, l'ivermectine permet de traiter à la fois les parasites intestinaux, mais aussi les tiques, gales, etc.

L'ivermectine agit à faible dose, en comparaison avec d'autres médicaments, et présente en outre une rémanence importante : son action peut continuer de s'exercer plusieurs semaines après le traitement.

A ce jour, il n'existe aucune alternative satisfaisante pour traiter les parasitoses chez l'animal.

Outre l'ivermectine, les principaux anthelminthiques dérivés de l'ivermectine utilisés en médecine vétérinaire sont la doramectine, la sélamectine et l'éprinomectine.

Activité neurotoxique

L'ivermectine agit au niveau des canaux « chlore » contrôlés par le glutamate, spécifiques des invertébrés. Ces canaux cellulaires régulent l'influx nerveux dans les systèmes neuromusculaires des parasites. En bloquant la transmission de l'influx nerveux, l'ivermectine provoque la paralysie puis la mort des parasites. Cependant, l'ivermectine agit aussi sur d'autres canaux ioniques, canaux « GABA-dépendants », qui existent dans certaines cellules neuronales de mammifères. La molécule reste

néanmoins sans danger pour les mammifères car ces neurones sensibles à l'ivermectine se situent dans le cerveau, un organe que l'ivermectine n'atteint pas. En effet, un système de pompe, présent dans les vaisseaux sanguins du cerveau, refoule l'ivermectine qui pourrait les traverser. L'ivermectine reste dans le sang, elle n'entre pas en contact avec le cerveau et ne franchit donc pas ce qu'on nomme la « barrière hématoencéphalique ».

Apparition de résistance chez les parasites

La résistance à l'ivermectine est apparue très tôt après sa mise sur le marché chez les parasites des petits ruminants (3) et a été décrite plus récemment chez les parasites humains (4).

Aujourd'hui, la résistance aux avermectines concerne de nombreux parasites dans les élevages et la situation est particulièrement alarmante dans les pays à forte densité d'élevage : Royaume-Uni, Afrique du Sud, Amérique du Sud, Nouvelle-Zélande, Australie. En France, des cas de résistance à l'ivermectine commencent à être rapportés.

Pour anticiper et retarder l'apparition de résistance à ces médicaments très efficaces et indispensables, la recherche s'emploie à préciser leurs mécanismes d'action et à définir les conditions d'utilisation optimales qui permettront d'accroître leur efficacité, de diminuer les quantités globales employées et de prolonger leur efficacité et leurs usages en médecine vétérinaire.

- (1) Nématodes gastrointestinaux ou pulmonaires, onchocerca et autres filaires,...
- (2) Poux, gales, hypoderme, moustiques vecteurs du paludisme (malaria),...
- (3) En particulier, *Haemonchus contortus*
- (4) En particulier, *Onchocerca volvulus*

Encadré : Des antiparasitaires de plus en plus puissants

- 1940 : utilisation de traitements chimiques : phénothiazine (600mg/ kg d'animal) contre les parasitoses des animaux d'élevage, et organo-chlorés (DDT, Lindane) contre les insectes.
- 1960-1970 : apparition des benzimidazoles : thiabendazole (50 mg/kg) puis oxfendazole (5 mg/kg). Les doses diminuent. Mais des phénomènes de résistance se développent chez les parasites. Utilisation d'organophosphorés (trichlorfon, fenthion etc...) contre les insectes.
- 1978 : découverte et caractérisation des avermectines, suite à la mise en évidence, chez des souris infectées par des nématodes, de l'effet antiparasitaire d'une substance produite par une bactérie du sol, *Streptomyces avermitilis*, isolée par l'Institut japonais Kitasato.
- 1981 : commercialisation de l'ivermectine pour les usages vétérinaires, contre les parasites et les insectes, à la posologie de 0,2 mg/kg par voie sous-cutanée.
- 1983 : apparition des premiers cas de parasites résistants à l'ivermectine.
- 1987 : autorisation de l'ivermectine chez l'homme contre des maladies répandues en Afrique : cécité des rivières (onchocercose) et filiaroses lymphatiques.

Glossaire :

- Endectocide : médicament efficace à la fois contre les parasites internes (endo) et externes (ecto) du corps.
- Strongles : parasites nématodes gastrointestinaux et respiratoires

- Onchocercose (homme) : cécité des rivières, filariose cutanée dont il peut résulter une opacification de la cornée, due à un nématode parasite *Onchocerca volvulus*, lequel peut vivre jusqu'à quinze années dans le corps humain.
- Filarioses (homme) : Les filarioses sont des maladies dues à des nématodes parasites appelés filaires. La transmission s'effectue par un insecte vecteur. La présence du parasite altère la circulation de la lymphe et il en résulte un gonflement œdémateux de membres ou d'organes appelé éléphantiasis.
- Vers parasites : ensemble d'espèces appartenant à divers groupes des helminthes : les plathelminthes ou vers plats (cestodes, comme le ténia), les trématodes (douve), et les nématodes ou vers ronds.

4- Il faut sauvegarder l'ivermectine !

Photo 5152-0170 (nématode rouge fluo)

Chapô : L'étude des mécanismes d'action de l'ivermectine à l'échelle moléculaire donne des pistes de recherche et de meilleurs usages pour retarder l'apparition et la diffusion de phénomènes de résistance à ce médicament.

L'ivermectine est l'endectocide (cf glossaire) le plus utilisé et le plus performant développé ces 30 dernières années pour le contrôle des vers parasites. Malheureusement, des résistances à ce médicament sont apparues chez des parasites à la fois des animaux et des humains. A ce jour, il n'y a pas de perspective de développement de nouveaux médicaments aussi performants. Aussi, connaître intimement le mode d'action comme les mécanismes de perte d'efficacité de ces molécules est devenu une priorité en santé animale et humaine. Plusieurs stratégies sont développées à l'Inra.

Photo Wikipedia Squelette moléculaire de l'ivermectine, antiparasitaire de la classe des avermectines.

Préserver l'efficacité de l'ivermectine

Lorsqu'ils sont exposés aux médicaments, les vers développent des dispositifs complexes pour survivre. Ainsi, des traitements répétés et/ou mal dosés sélectionnent des parasites résistants à des doses qui sont censées les tuer. Les vers possèdent comme protection des systèmes de pompe à efflux qui les soustraient à l'impact de produits toxiques comme l'ivermectine. Si on bloque ces pompes, le médicament ne sera plus expulsé des cellules du parasite, il atteindra sa cible et les vers résistants redeviendront vulnérables à l'ivermectine. « Le problème, explique Anne Lespine, c'est que ces pompes à efflux existent aussi chez les mammifères : elles empêchent l'ivermectine de passer dans le cerveau où elle pourrait avoir des effets neurotoxiques (voir encadré). Il faut donc trouver le moyen de neutraliser la pompe à efflux du parasite, mais pas celle de l'hôte ». D'où des études fines des structures comparées des glycoprotéines membranaires, les P-gp (1), qui constituent ces pompes. Le séquençage en 2013 du génome du premier nématode parasite (2) a apporté des informations précieuses. Il existe une dizaine de gènes de P-gp chez le nématode, à partir desquelles on déduit la séquence de la protéine, ce qui permet ensuite de modéliser sa structure tridimensionnelle. Nous avons proposé un modèle décrivant les détails structuraux d'une des P-gp de parasite, et montré pour la première fois qu'elle peut transporter l'ivermectine (4). On peut alors dessiner un inhibiteur spécifique. « Nous avons un candidat, un dérivé de l'ivermectine qui inhibe préférentiellement la P-gp du parasite, et n'est pas toxique pour les mammifères (3) », précise Anne Lespine.

(1) ABCB1, ATP-binding cassette transporteur ; P-gp, permeability glycoprotein

(2) *Haemonchus contortus*. Le génome de *Caenorhabditis elegans* (nématode libre non parasite) avait été le 1^{er} organisme pluricellulaire séquencé en 1998.

(3) Demande de brevet déposée en 2011 par l'Inra et l'Université McGill au Canada. (PCT/EP2012/070704 ; EP, US, NZ, BR, AU).

(4) Première évidence qu'une Pgp de parasite transporte l'ivermectine (David et al., 2018)

Publications : Lespine et al. 2012. P-glycoproteins and other multidrug resistance transporters in the pharmacology of anthelmintics: Prospects for reversing transport-dependent anthelmintic resistance. International journal for parasitology-drugs and drug resistance 2 : 58 - 75.

David M, Lebrun C, Duguet T, Talmont F, Beech R, Orłowski S, André F, Prichard RK, **Lespine A**. Structural model, functional modulation by ivermectin and tissue localization of *Haemonchus contortus* P-glycoprotein-13. Int J Parasitol Drugs Drug Resist. 2018 Apr;8(1):145-157.

Utiliser une molécule voisine en médecine humaine : la moxidectine

Pour ralentir le développement de la résistance à l'ivermectine, on peut aussi utiliser les substances apparentées disponibles en médecine vétérinaire. La moxidectine est une cousine de l'ivermectine, largement utilisée en élevage, qui présente une plus grande marge de sécurité que l'ivermectine mais dont l'utilisation n'est pas autorisée chez l'homme. Les études menées à l'Inra démontrent que la moxidectine possède des effets indésirables moindres comparés à ceux de l'ivermectine. Ces travaux ont encouragé le développement de ce médicament en clinique humaine. La moxidectine est maintenant disponible (depuis 2018) pour traiter l'onchocercose, et elle est envisagée pour d'autres applications notamment dans le traitement de la gale.

Publication : Menez-Berlioz et al. 2012. Relative Neurotoxicity of Ivermectin and Moxidectin in Mdr1ab (-/-) Mice and Effects on Mammalian GABA (A) Channel Activity. Plos Neglected Tropical Diseases 6 (11).

Bernigaud C, Fang F, Fischer K, Lespine A, Aho LS, Mullins AJ, Teclé B, Kelly A, Sutra JF, Moreau F, Lilin T, Beugnet F, Botterel F, Chosidow O, Guillot J. Efficacy and Pharmacokinetics Evaluation of a Single Oral Dose of Afoxolaner against *Sarcoptes scabiei* in the Porcine Scabies Model for Human Infestation. Antimicrob Agents Chemother. 2018 Jun 18. pii: AAC.02334-17

Contacts :

- Anne Lespine, Anne.Lespine@inrae.fr, UMR1436 InTheRes Innovations thérapeutiques et résistances, Centre Toulouse , Département ou direction pilote Alimentation Humaine, Départements co-pilotes Santé animale
- Cécile Menez-Berlioz, Cecile.Menez@inrae.fr, UMR1436 InTheRes Innovations thérapeutiques et résistances

Encadré 1 : L'énigme des chiens Colley sensibles à l'ivermectine

Alors que l'ivermectine est employée couramment en médecine vétérinaire, des cas de neurotoxicité sont observés en 1995 chez certains chiens de race Colley traités à l'ivermectine, pouvant conduire à la mort.

Par ailleurs, des recherches sont conduites depuis les années 70 sur les pompes à reflux de substances étrangères à l'organisme (xénobiotiques), constituées de glycoprotéines membranaires

ou P-gp, car ce sont des systèmes très répandus chez les animaux. Ces pompes rejettent les xénobiotiques hors des cellules, y compris les médicaments anti-cancéreux ou anti-infectieux chez l'Homme. En temps ordinaire, elles ont un effet protecteur pour l'organisme, en le soustrayant aux impacts toxiques de molécules étrangères. Mais a contrario, en situation exceptionnelle comme une maladie (cancer par exemple) elles vont malencontreusement soustraire l'organisme aux bénéfices du médicament, en empêchant ce xénobiotique d'entrer en contact avec sa cible (la cellule cancéreuse par exemple). L'accroissement indésirable de l'expression de ces pompes à reflux, lors des chimiothérapies anticancéreuses, est un élément constitutif des états de poly-chimio-résistance.

En 1994, paraît une publication qui rapporte que des souris mutées pour les P-gp, et n'exprimant pas ces pompes à reflux, meurent d'un syndrome neurologique lors de traitements de routine à l'ivermectine. Cette observation, faite incidemment, suggère un lien de cause à effet entre l'expression naturelle de P-gp et une fonction de protection cérébrale contre l'ivermectine.

Faisant le lien avec le cas des chiens Colley, une équipe de l'Inra a démontré que les chiens sensibles à l'ivermectine possèdent une mutation naturelle congénitale (délétion de quatre paires de bases) dans le gène de la P-gp qui empêche son expression. En absence de la protéine, comme chez les souris modèles, ces chiens ne sont donc plus protégés contre l'ivermectine qui peut traverser la barrière hématoencéphalique, atteindre le cerveau et y exercer des effets dès lors indésirables.

A ce jour aucune mutation conduisant à l'inactivité complète de la Pgp a été décrite chez l'homme, ce qui fait de l'ivermectine un médicament particulièrement sûr. Cependant, de rares cas de neurotoxicité après une administration thérapeutique d'ivermectine sont décrits. Nous travaillons avec le département de pharmacovigilance et de pédiatrie du CHU de Toulouse et le service d'Hématologie de Montpellier, pour expliquer l'origine de réactions indésirables à l'ivermectine quand elles sont identifiées, en recherchant des mutations de la P-gp. Cet aspect illustre encore une fois comment les progrès en recherche vétérinaire nourrissent la médecine humaine pour garantir une sécurité maximale des traitements à base d'ivermectine.

Publication : Roulet A, Puel O, Gesta S, Lepage JF, Drag M, Soll M, Alvinerie M, Pineau T. 2003. 2-MDR1-deficient genotype in Collie dogs hypersensitive to the P-glycoprotein substrate ivermectin. Eur J Pharmacol. 460, 85-91.

Encadré 2 : Autres pistes de recherche d'alternatives aux avermectines

- Rechercher de nouveaux médicaments et de nouvelles cibles moléculaires (canaux ioniques) chez les parasites.

Contact : Cedric.Neveu@tours.inra.fr, UMR1282 ISP Infectiologie et Santé Publique, Centre Val de Loire

- Vaccins, lutte biologique, nutriments riches en tanins, sélection de races résistantes aux nématodes.

Contact : Hervé Hoste, h.hoste@envt.fr, P. Jacquier, UMR1225 IHAP Interactions hôtes-agents pathogènes, Centre Toulouse.

Lien : <http://www.sa.inra.fr/Toutes-les-actualites/Le-sainfoin>

5- Traiter les animaux à bon escient pour retarder les résistances aux avermectines

Photo 9169-0328 vache pâturage

(chapô) : La gestion intégrée des troupeaux dans les pâturages permet de réduire les quantités d'antiparasitaires utilisées.

Quand et comment traiter ? Que ce soit en santé animale ou végétale, ces questions sont centrales dès qu'il s'agit de combattre des pathogènes qui sont capables de s'adapter et de développer des résistances contre les médicaments employés. « Dans le cas des parasitoses intestinales (strongles) chez les animaux d'élevage, on ne cherche pas l'éradication, prévient d'emblée Jacques Cabaret. Ce sont des parasites fréquents, pas trop graves en effectif limité, mais qu'il faut surveiller et contrôler. Il s'agit surtout de diminuer la pression de sélection pour éviter l'apparition et l'extension de parasites résistants ».

Gestion des pâturages

Lors d'une saison de pâturage, qui dure environ six mois, les animaux tournent sur plusieurs parcelles environ tous les mois. La stratégie de traitement systématique des animaux avant leur changement de parcelle permet d'assurer la présence d'animaux « propres » sur des pâturages « propres ». Cependant, cette stratégie favorise l'extension rapide des parasites résistants dès qu'ils apparaissent, puisqu'ils sont seuls à pouvoir se développer en présence du médicament. En maintenant sur les parcelles un stock de parasites sensibles, on conserve une compétition entre parasites sensibles et résistants, en termes de dynamique des populations. C'est pourquoi, les chercheurs préconisent de traiter les animaux en sortie de parcelle, plutôt qu'en entrée : « move and treat », plutôt que « treat and move »...

Des traitements « statistiques »

Des études de simulations ont montré qu'un traitement au hasard de seulement 20% des animaux tous les mois procurait le meilleur compromis pour contrôler les parasites tout en retardant l'apparition de résistance. Cette méthode s'est révélée efficace en expérimentation pour des strongles intestinaux d'ovins.

Le problème du diagnostic

« Il faut savoir que dans un troupeau, seulement 20% des animaux portent 80% des parasites », explique Jacques Cabaret. Ne traiter que ces animaux permettrait de réduire d'autant les quantités de médicaments employées. Mais on se heurte alors au problème du diagnostic et dans ce domaine, « nous en sommes encore à la préhistoire », poursuit le chercheur. Il faudrait disposer de méthodes de diagnostic quantitatives, qui permettraient d'estimer la gravité de l'infestation et la pertinence du traitement. Pour l'instant, le diagnostic est essentiellement qualitatif, à partir d'observations au microscope de fèces, dans lesquelles on peut détecter la présence des œufs des parasites. Ces analyses de coproculture sont coûteuses. Pour réduire ce coût, on peut faire des analyses sur les fèces d'un groupe d'animaux. Il existe aussi quelques méthodes de diagnostic à bas prix comme un indice de diarrhée (1), ou encore l'observation de la paupière et de l'œil des animaux (2) : une pâleur

particulière est signe d'anémie et donc de charge parasitaire élevée (les parasites se nourrissent du sang de l'animal et le rendent anémique).

- (1) Indice de diarrhée Disco, développé à l'Inra.
- (2) Indice d'anémie Famacha, testé avec succès dans les régions tropicales.

Film Famacha Un exemple de réduction conséquente du recours aux antiparasitaires via une pratique durable d'élevage. Marylise Boval, SIA 2012

Encadré : Référence

Cabaret, J et al. 2006. Indicators for internal parasitic infections in organic flocks: the diarrhoea score (Disco) proposal for lambs. In: *Organic Farming and European Rural Development* (p. 552-553). Presented at Organic Farming and European Rural Development, Odense, DNK (2006-05-30 - 2006-05-31).

Contact : Jacques Cabaret, Jacques.Cabaret@tours.inra.fr, UMR1282 ISP Infectiologie et Santé Publique, Centre Val de Loire, Département ou direction pilote Santé animale, Départements co-pilotes Microbiologie et Chaîne Alimentaire

6- Tenir compte des comportements sociaux des animaux

Photo 9048-0175

Chapô : Les chercheurs ont démontré dans les années 2000 que la majeure partie de l'ivermectine appliquée par voie percutanée sur les bovins se retrouve dans le système digestif, puis dans les fèces, car les animaux se lèchent et ingèrent le produit. Il en résulte des surexpositions (des animaux lécheurs) ou des sous-expositions (des animaux léchés) dans les troupeaux traités.

L'administration percutanée d'ivermectines (« pour-on » en anglais) est largement utilisée pour le traitement des parasitoses bovines. Facile d'emploi, elle consiste à verser directement la dose de préparation médicamenteuse sur l'échine des animaux. Les chercheurs se sont intéressés au devenir de l'ivermectine administrée de cette manière chez des bovins.

Un taux élevé d'ivermectine perdu dans les fèces

Les chercheurs ont observé un taux d'ivermectine très élevé dans les fèces, alors que le produit, appliqué sur la peau, devrait passer prioritairement dans la circulation sanguine et non pas dans le tube digestif. Ils ont alors émis l'hypothèse que les bovins avaient ingéré de l'ivermectine en se léchant. Le léchage est en effet un comportement naturel des bovins, nécessaire à la bonne santé de leur peau et à l'établissement de liens sociaux dans le troupeau.

Le léchage individuel...

Les expérimentations réalisées sur des bovins disposés dans des stalles individuelles ont permis de confirmer cette hypothèse : dans le groupe libre de se lécher, 70 % de la dose d'ivermectine administrée en pour-on se retrouvait éliminée dans les fèces ! En revanche, dans le groupe de bovins qui portaient un collier anti-léchage, 7 % seulement de la dose se retrouvait dans les fèces.

Le léchage collectif...

D'autres expérimentations réalisées sur des bovins en pâturage ont montré que les animaux se transmettent les produits en se léchant entre eux. Les chercheurs ont administré séparément en pour-on trois médicaments différents : l'ivermectine, la doramectine et la moxidectine. Ils ont démontré la présence des trois produits dans le sang et les fèces de tous les animaux, y compris chez les bovins témoins, qui n'avaient reçu aucun traitement. Les quantités totales ingérées pouvaient représenter plus de 20 % de la dose thérapeutique administrée en pour-on.

Intérêt de l'injection sous-cutanée

Ces résultats ont conduit à repenser le mode d'administration en pour-on pratiqué dans les élevages bovins. En effet, les animaux léchés ne reçoivent pas l'intégralité de la dose d'ivermectines et on sait que les sous-expositions favorisent l'apparition de résistance chez les parasites et peuvent expliquer des échecs thérapeutiques. D'autre part les surexpositions chez les animaux lécheurs conduisent à des excès non prévus de résidus de médicament dans les tissus consommables. Et la présence accrue des ivermectines dans les fèces des animaux est nuisible pour l'environnement (voir encadré 2).

L'ensemble de ces travaux souligne l'intérêt de l'injection sous-cutanée pour traiter les troupeaux. Avec ce mode d'administration, la biodisponibilité des avermectines est en effet plus élevée, ce qui permet d'utiliser des doses réduites de moitié avec une élimination moindre dans les fèces.

(1) Pour-on en anglais

Encadré 1 : Références

Laffont et al. 2001. Licking behaviour and environmental contamination arising from pour-on ivermectin for cattle. *International journal for parasitology*, 31-14, 1687-1692.

Bousquet-Melou et al. 2004. Endectocide exchanges between grazing cattle after pour-on administration of doramectin, ivermectin and moxidectin. *International journal for parasitology* 34 - 11, 1299-1307.

Encadré 2 : Protéger les bousiers !

2693-0049

L'excrétion de taux importants d'ivermectines dans les fèces n'est pas sans conséquence pour l'environnement ! Du fait de leur activité insecticide, ces produits nuisent aux insectes qui dégradent et transforment les bouses de vaches et permettent à la matière organique d'être recyclée dans le sol des prairies. Il est donc important de limiter cette excrétion, à la fois pour augmenter l'efficacité des médicaments sur les animaux, et pour préserver les écosystèmes !

Contact : Alain Bousquet-Melou , alain.bousquet-melou@envt.fr

UMR1436 InTheRes Innovations thérapeutiques et résistances Centre INRAE Toulouse, Départements pilotes Santé animale

7- Assurer l'innocuité des produits alimentaires

Photo 9050-0055

Chapô : Les travaux réalisés à l'Inra dans les années 90 ont mis en évidence une présence prolongée de résidus d'ivermectine dans le lait, jusqu'à environ 60 jours après le traitement des vaches.

Devant la forte propension à utiliser les avermectines dans les élevages, les chercheurs de l'Inra se sont intéressés dans les années 90 à l'innocuité des produits animaux destinés à l'alimentation humaine. A l'époque et en France, l'usage de l'ivermectine n'est pas autorisé chez les femelles productrices de lait de consommation, mais il est admis pendant la période de tarissement sous réserve d'effectuer le traitement au moins 28 jours avant le vêlage (1).

L'ivermectine est présente dans le lait pendant près de deux mois après le traitement

Les chercheurs ont réalisé des expérimentations sur des vaches laitières traitées avec de l'ivermectine aux doses recommandées (0,2 mg/kg).

Les analyses ont révélé la présence d'ivermectine dans le lait à des concentrations proches des taux plasmatiques des vaches traitées, dès le premier jour qui a suivi le traitement, suggérant une forte excrétion de l'ivermectine par les glandes mammaires. La quantité totale d'ivermectine recueillie dans le lait après 18 jours de traitement a été évaluée à plus de 5 % de la dose initialement administrée. Les chercheurs ont également mis en évidence la persistance de l'activité insecticide de l'ivermectine dans le lait pendant 27 à 58 jours après un traitement, c'est-à-dire au-delà du délai réglementaire de 28 jours retenu en France. La réglementation anglaise, par contre, est plus conforme à ce résultat, puisqu'elle stipule un délai minimum de 60 jours entre le traitement et le vêlage.

Les micro-doses d'ivermectine mises au point contre l'hypodermose autorisent le traitement des vaches en lactation

Si ces travaux n'ont pas influencé la réglementation française, ils ont cependant été utiles dans la lutte contre l'hypodermose bovine, une parasitose liée à une mouche dont les larves s'installent sous la peau des animaux et provoquent des abcès. Pour cette parasitose, des études antérieures avaient montré que des « micro-doses » d'ivermectine (2) sont suffisantes pour éliminer le parasite. Les chercheurs ont alors vérifié qu'avec ces micro-doses, la quantité de résidus présente dans le lait juste après le traitement était inférieure à la quantité tolérée dans le cadre de la réglementation (3). Ces résultats ont conduit la DGAL à autoriser l'usage des micro-doses d'ivermectine chez les vaches en lactation et ont ainsi permis de mener à bien un programme de traitement de l'ensemble du cheptel pour éliminer l'hypodermose (voir partie 8).

(1) Une vache connaît une période de tarissement d'environ 2 mois par an, pendant laquelle elle ne produit pas de lait. On peut la traiter pendant cette période, à condition que le traitement ait lieu au moins 28 jours avant le vêlage, qui déclenche la reprise de la production de lait. Après le vêlage, les traitements sont interdits, et ce pendant toute la durée de la lactation.

(2) Micro-dose : 0,002 mg/kg, soit 100 fois moins que les doses recommandées (0,2 mg/kg).

(3) C'est-à-dire la quantité de résidus présente dans le lait 28 jours après un traitement avec 0,2 mg/kg d'ivermectine.

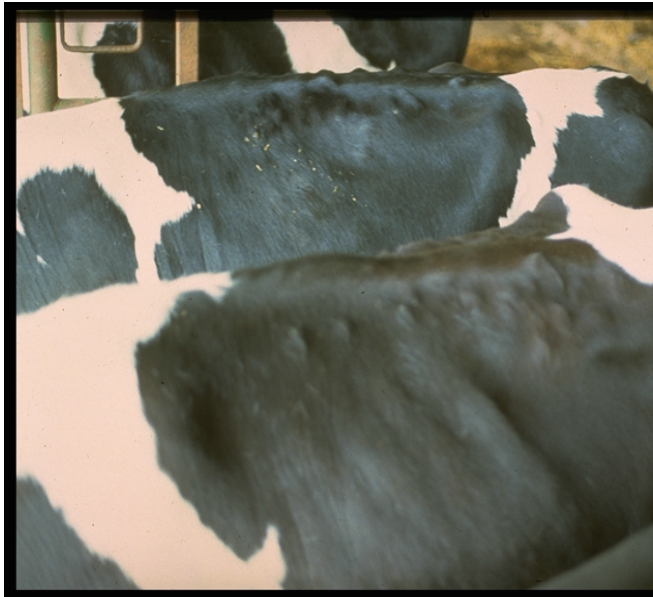
Encadré 1 : Références

Toutain et al. 1988. Kinetic and insecticidal properties of ivermectin residues in the milk of dairy-cows. *Journal of veterinary pharmacologie and therapeutics* 11-3 288-29.

Alvinerie et al. 1997. Résidus d'ivermectine dans le lait chez la vache laitière traitée pendant la période de tarissement avec la posologie recommandée par l'autorisation de mise sur le marché. *Revue de Médecine Vétérinaire*, 148 (2), 115-116.
<http://prodinra.inra.fr/record/126482>

Une maladie éliminée grâce à l'ivermectine : l'hypodermose bovine

(chapô) Les recherches menées à l'Inra ont contribué à contrôler en France l'hypodermose, une maladie parasitaire des bovins, grâce à la mise au point de micro-doses efficaces et applicables à l'ensemble du cheptel, y compris les vaches en lactation.



Bovins présentant des varons



Mouche adulte d'hypoderme

Une maladie cutanée spécifique des bovins

L'hypodermose bovine est une maladie provoquée par des mouches non piqueuses (1), dont les larves parasitent spécifiquement les bovins. Après avoir pénétré la peau des ruminants, les larves migrent dans les tissus profonds et atteignent après dix mois le tissu sous-cutané dorsal de l'animal. Elles y provoquent des abcès appelés varons (2). Elles en émergent pour se laisser tomber sur le sol et se transformer en un mois en puppe puis en mouche adulte. Le cycle biologique est annuel.

Cette maladie est très couteuse pour les éleveurs et éthiquement inacceptable du point de vue du bien-être animal. Elle induit chez l'animal : retard de croissance, immunodépression, baisse de la production laitière et de la qualité de la viande et des cuirs...

...une maladie dure à cuir !

Une soixantaine d'années a été nécessaire pour venir à bout de l'hypodermose bovine. La lutte, entamée dans les années 40, a fait appel à trois générations d'insecticides successives : organochlorés, organophosphorés, puis l'ivermectine à partir des années 80. « L'ivermectine, appliquée en sous-cutanée à une dose de 0,2 mg/kg était efficace contre les larves de troisième stade, retrace Chantal Boulard (3), mais ce traitement était interdit chez les vaches en lactation (4).

C'est pourquoi, des ré-infestations avaient lieu tous les ans et, en 1990, il y avait encore des régions où 50 % du cheptel bovin était atteint par la maladie »

Mise au point des micro-doses d'ivermectine

Au cours des années 80, les recherches menées à l'Inra ont exploré la très grande sensibilité à l'ivermectine des larves du parasite à un stade très précoce. Il s'est avéré que des doses d'ivermectine administrées en hiver, en sous cutanée à 0,002 mg /kg (soit une posologie cent fois inférieure à celle recommandée par le fabricant), étaient efficace à 100% sur les larves de parasite au premier stade. Les travaux de l'Inra ont également démontré la possibilité d'utiliser ces micro-doses sur les vaches laitières en lactation, sans risque sanitaire pour la consommation de leur lait.

Un programme national de traitement

En 1995, le programme national de contrôle de l'hypodermose a été lancé (5), avec utilisation de micro-doses d'ivermectine sur tous les bovins. Ces micro-doses ont été appliquées à l'ensemble du cheptel bovin national (y compris les vaches en lactation) une fois par an et durant 3 années successives. En 2000, l'ensemble des régions françaises a été reconnu « zone assainie en varon ». L'hypodermose bovine ayant disparue du territoire, les traitements systématiques ont été suspendus et un dispositif national de surveillance sérologique a été mis en place pour détecter d'éventuels cas de résurgence de la maladie-

L'emploi des micro-doses d'ivermectine a été un des facteurs de succès de ce plan. Leur totale efficacité sur les larves de premier stade d'hypoderme, leur faible coût et enfin la réduction considérable des résidus d'antiparasitaires libérés dans le lait, la viande et dans l'environnement, en ont fait un outil privilégié pour ce type de prophylaxie collective coordonnée et limitée dans le temps.

- (1) Mouche *Hypoderma bovis* et *Hypoderma lineatum*.
- (2) Varon : du latin *varus* qui signifie pustule.
- (3) Chantal Boulard : chercheuse dans l'Unité IASPLaboratory of Parasitic Diseases, Immunopathology INRA, IASP, 213, 37380 Nouzilly, France, actuelle : UMR1282 ISP Infectiologie et Santé Publique, boulard.chantal@orange.fr
- (4) Voir partie 7 de ce dossier.
- (5) Arrêté ministériel publié en novembre 1994.

Encadré 1: Référence

Boulard C. et al. 2008. A successful, sustainable and low cost control-programme for bovine hypodermosis in France. *Veterinary parasitology*, 158-1-2, 1-10.

Encadré 2 : Chronologie d'une réussite

1941 : Obligation de traiter les animaux atteints d'hypodermose avec des composés organochlorés en pommade.

1950 : Traitement avec des organophosphorés en voie percutanée (« pour-on ») ou en voie sous-cutanée.

1980 : Apparition de l'ivermectine en injection sous-cutanée (0,2 mg/kg). Traitement interdit pour les vaches en lactation.

1995 : Utilisation de micro-doses d'ivermectine (0,002 mg/kg) en injection sous-cutanée, applicable à l'ensemble du cheptel, y compris les vaches en lactation, dans le cadre d'un programme de prophylaxie organisé et limité dans le temps.

2000 : La France est déclarée zone assainie en hypodermose. Arrêt des traitements.