

Les endectocides chez les caprins : pharmacologie, efficacité et conditions d'utilisation dans le contexte de la résistance aux anthelminthiques

C. CHARTIER (1), A. LESPINE (2), H. HOSTE (3), M. ALVINERIE (2)

(1) AFSSA Site de Niort, Laboratoire d'études et de recherches caprines, 60, rue de Pied-de-Fond, B.P. 3081, 79012 NIORT CEDEX

(2) INRA, Laboratoire de Pharmacologie-Toxicologie, 180, chemin de Tournefeuille, B.P. 3, 31931 TOULOUSE CEDEX 9

(3) INRA 959, Ecole Nationale Vétérinaire, 23, chemin des Capelles, 31076 TOULOUSE

RÉSUMÉ - Les endectocides (avermectines/milbémycines) représentent aujourd'hui une des principales familles d'anthelminthiques pour la maîtrise des nématodes chez la chèvre laitière en raison de la très grande fréquence des résistances aux benzimidazoles. Les caractéristiques pharmacologiques des différents endectocides chez la chèvre présentent de nombreuses spécificités par rapport aux ovins et aux bovins (absorption et élimination en particulier). Les paramètres pharmacocinétiques sont affectés par divers éléments englobant le médicament (voie d'administration, présentation..) et l'animal (alimentation, parasitisme, statut physiologique, état d'engraissement..). Ainsi, des ajustements de posologie propres aux caprins sont nécessaires afin d'assurer une efficacité optimale contre les nématodes, en particulier de l'intestin grêle. Ces connaissances scientifiques constituent un préalable pour une meilleure utilisation des différentes familles d'anthelminthiques chez la chèvre. Un objectif important dans le contrôle médicamenteux du parasitisme est de définir des pratiques réduisant le plus possible le risque d'émergence de nématodes résistants en diminuant la pression de sélection sur les populations parasites. Les principaux éléments d'une utilisation raisonnée des anthelminthiques incluent la posologie, la voie d'administration, la fréquence annuelle et le moment des traitements, l'alternance entre les familles d'anthelminthiques et le traitement sélectif des animaux fort excréteurs.

Endectocides in goats: pharmacology, efficacy and conditions of use in the context of anthelmintic resistance

C. CHARTIER (1), A. LESPINE (2), H. HOSTE (3), M. ALVINERIE (2)

(1) AFSSA Site de Niort, Laboratoire d'études et de recherches caprines, 60 rue de Pied de Fond, B.P. 3081, 79012 NIORT CEDEX

SUMMARY - At present, endectocides (ivermectin/mibemycin) are one of the most important anthelmintic families for the control of dairy goat nematodes because of the high frequency of benzimidazole resistance. Goat has specific endectocides pharmacological parameters compared to sheep or cattle (absorption and elimination). Pharmacokinetic parameters are affected through several ways including the drug (route of administration, formulation) and the animal (nutrition, parasitism, physiological status, internal fat). The determination of specific dose rates is needed to insure an optimal activity against nematodes (particularly those inhabiting the small intestine). This scientific knowledge is a prerequisite to a better use of the different anthelmintic families in goats. An important objective in the chemical control of nematodes is to define deworming practices that reduce the risk of nematode resistance occurrence through a decrease of selection pressure on nematode populations. The main points of a rational use of anthelmintics include the dose rate, the route of administration, the annual frequency and the period of treatment, the alternation between families and the selective treatment of high excreting animals.

INTRODUCTION

La chèvre laitière est probablement le ruminant domestique le plus sensible au parasitisme par les nématodes. L'origine de cette moindre résistance par rapport aux bovins et aux ovins peut être physiologique et/ou nutritionnelle ou liée à un processus de sélection naturelle ne s'étant que peu opéré en raison du comportement alimentaire « cueilleur » exposant peu les animaux au parasitisme (Hoste et al., 2001). Cette faible capacité s'exprime en particulier chez les chèvres primipares et les chèvres à haute production laitière et expose les animaux à des infestations parasitaires qui peuvent entraîner un déficit de production laitière de près de 20 % (Hoste et al., 1999 ; Chartier et al., 2000). Les substances anthelminthiques représentent aujourd'hui le principal, voire l'unique, outil pour la maîtrise des nématodes chez la chèvre laitière. Leur utilisation par les éleveurs a été décrite récemment par Hoste et al. (2000a) : la totalité des élevages (sauf ceux en agriculture biologique) utilisent les anthelminthiques à raison de près de 3 traitements par an. Les traitements sont collectifs (ensemble du troupeau), pratiqués avec les benzimidazoles essentiellement (> 80 %), à des posologies ovines (donc en sous-dosage pour les chèvres) dans près de 50 % des cas et sans alternance de famille d'anthelminthique d'une année à l'autre. Ces pratiques représentent des facteurs de risque importants pour la sélection de nématodes résistant aux anthelminthiques. Les deux dernières études sur la prévalence de la résistance des nématodes de caprins aux anthelminthiques en France montrent que cette prévalence oscille entre 70 et 100 % des fermes pour la famille la plus utilisée, les benzimidazoles, alors qu'elle semble pour le moment quasi nulle pour les deux autres familles, lévamisole-pyrantel et avermectines-milbémycines (endectocides) (Chartier et al., 1998 ; 2001). En revanche, les signalements de résistance aux endectocides sont très nombreux chez la chèvre dans d'autres parties du monde, Australie, Afrique du Sud (Cabaret, 2000). La bonne gestion des anthelminthiques, en particulier des endectocides en raison de leur spectre d'activité et de leur sécurité d'emploi, est une nécessité absolue à long terme. La notion de « ressources anthelminthiques » limitées et à préserver apparaît aujourd'hui fondamentale (Williams, 1997). Cette préoccupation se double d'une vigilance en terme de résidus dans les produits animaux et d'impact sur l'environnement (Bounias, 2000). La rationalisation de l'usage des anthelminthiques passe par une meilleure connaissance du devenir du médicament dans l'organisme et de tous les éléments affectant ce devenir. Ces données expliquent en grande partie l'efficacité antiparasitaire constatée sur l'hôte vis-à-vis des différents nématodes. Enfin, ces informations peuvent être appliquées dans la pratique quotidienne de la lutte antiparasitaire dans une visée à court terme (efficacité) mais, également, à plus long terme pour limiter le développement des résistances aux anthelminthiques. Il faut préciser en préambule qu'aucun endectocide n'a d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour la chèvre et que l'utilisation de ces molécules se fait sous la responsabilité du vétérinaire prescripteur.

1. PHARMACOLOGIE DES ENDECTOCIDES CHEZ LA CHEVRE

L'activité anthelminthique des endectocides est liée à la fois à :

- l'action spécifique du médicament sur le parasite (paralysie en interférant au niveau de la transmission des signaux nerveux contrôlés par le glutamate),
- la présence effective du pharmacophore sur le site d'action en terme de concentration et de durée (la concentration minimale active n'est pas établie, et doit varier en fonction du parasite cible) (Baggot et McKellar, 1994).

Il est maintenant généralement admis que l'effet antiparasitaire est plus étroitement lié au niveau d'exposition mesuré chez l'animal ($AUC = \text{produit de la concentration plasmatique en fonction du temps}$) qu'à la dose administrée (Rowland et Tozer, 1995). En effet, la dose est une variable imposée, elle se traduit dans l'organisme en un profil de concentration de la molécule active selon les propriétés physiologiques et métaboliques (biodisponibilité, distribution, clearance) de l'animal.

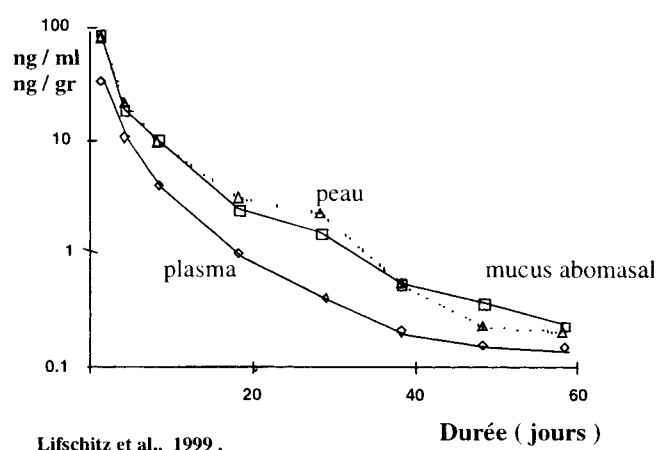
Dès lors, le profil des concentrations plasmatiques est une variable explicative beaucoup plus pertinente que la dose.

La mise en application de ces deux concepts suppose la pertinence de la concentration plasmatique à refléter les concentrations en principe actif au niveau du site d'action.

De récents travaux (Lifschitz et al., 1999) démontrent l'étroite corrélation qui relie les concentrations plasmatiques aux concentrations observées au niveau de sites d'action tels que la peau ou le mucus abomasal (figure 1). En effet, non seulement les profils d'évolution sont parallèles, mais, de plus, les concentrations dans les tissus cibles sont supérieures à celles observées dans le plasma.

Des résultats similaires ont été obtenus pour la doramectine et l'ivermectine chez les moutons. Dès lors, on peut considérer que dans le cas des endectocides, les paramètres plasmatiques sont des paramètres pertinents pour prédire l'activité anthelminthique au niveau du site d'action.

Figure 1
Corrélation entre les valeurs plasmatiques et tissulaires de moxidectine après administration par voie sous-cutanée chez la vache (0.2 mg/kg)



Les facteurs impliqués dans l'efficacité thérapeutique et qui relèvent de l'évaluation pharmacocinétique sont multiples et divers :

- la formulation du principe actif,
- la voie d'administration,
- l'espèce animale cible,
- la physiologie de l'hôte.

1.1. LA NATURE DU PRINCIPE ACTIF ET DE SA FORMULATION

Une comparaison du profil pharmacocinétique de 2 endectocides majeurs (doramectine et moxidectine) administrés par voie sous-cutanée à la dose de 0.2 mg/kg chez la chèvre (Escudero et al., 1999) a révélé une différence entre les principes actifs eux-mêmes, mais surtout une faible exposition de la chèvre aux endectocides par comparaison avec d'autres espèces animales de référence (bovins, ovins) justifiant d'une AMM.

Dans le cas de l'ivermectine administrée par voie sous-cutanée à la dose recommandée de 0,2 mg/kg, le niveau d'exposition de l'animal au médicament mesuré par l'aire sous la courbe (AUC) était de 459 ng.d.ml⁻¹ chez les bovins (Lanusse et al., 1997), 281 ng.d.ml⁻¹ chez les ovins et seulement de 59 ng.d.ml⁻¹ chez les caprins. Des différences similaires existent aussi pour la moxidectine et la doramectine.

Il est permis de conclure qu'une dose identique chez chacune de ces espèces ou pour chaque endectocide (figure 2), n'engendre pas le même niveau d'exposition de l'animal au médicament.

1.2. LA VOIE D'ADMINISTRATION

Des formulations orales de moxidectine et d'ivermectine sont disponibles pour le mouton, et sont largement utilisées chez les caprins à la même posologie. La figure 3 reporte les valeurs

des AUC obtenues après administration par voie orale par comparaison avec la voie sous-cutanée.

Figure 2

Différentes valeurs d'AUC (aires sous la courbe) obtenues chez la chèvre après administration sous-cutanée de 3 endectocides différents (IVM = ivermectine, DRM = doramectine et MOX = moxidectine) à la dose de 0.2 mg.kg⁻¹

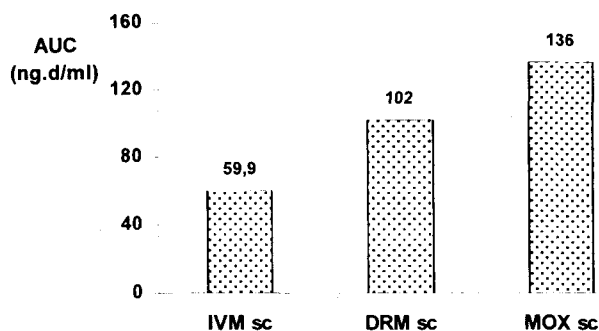
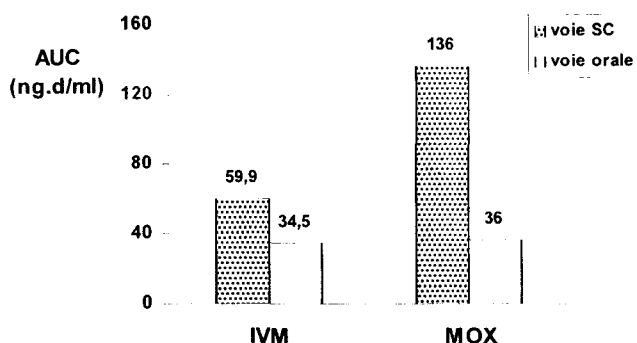


Figure 3

Variations des AUC chez la chèvre en fonction de la voie d'administration (sous-cutanée ou orale) à la dose de 0.2 mg.kg⁻¹ et de la molécule employée (IVM = ivermectine, MOX = moxidectine)



Pour les 2 principes actifs, il apparaît clairement une très faible biodisponibilité de la voie orale par comparaison avec la voie sous-cutanée.

L'éprinomectine est disponible chez les bovins avec une formulation pour-on à la dose de 0.5 mg/kg (Alvinerie et al., 1999a), qui est particulièrement attractive dans le cadre de l'élevage caprin laitier dans la mesure où chez la vache, l'éprinomectine présente une AMM autorisant son utilisation chez les animaux laitiers avec une LMR de 30 ng/ml.

Les mesures de niveaux d'exposition obtenues chez la chèvre après utilisation de la dose recommandée chez les bovins (0.5 mg.kg⁻¹; Alvinerie et al., 1999b) révèlent une AUC bien plus faible (72.3 ng.d.ml⁻¹), par comparaison avec la vache (239.07 ng.d.ml⁻¹). Une étude simultanée de l'efficacité a révélé une action antiparasitaire suboptimale (Chartier et al., 1999), qui a conduit à l'évaluation du double de la dose (1 mg.kg⁻¹; Dupuy et al., 2001). Cette dernière satisfait aux exigences de sécurité (teneur dans le lait inférieure à la LMR de 30 ng.ml⁻¹) et devrait permettre une efficacité optimale.

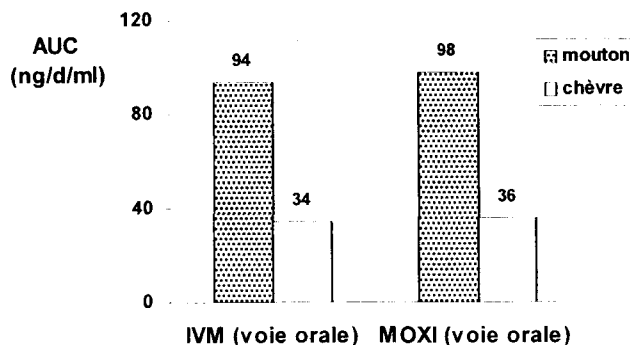
1.3. L'ESPÈCE ANIMALE CIBLE

La comparaison des niveaux d'exposition obtenus chez le mouton et chez la chèvre après administration par voie orale d'ivermectine ou de moxidectine illustre parfaitement cette particularité (figure 4).

Cette large différence, avec une moindre biodisponibilité chez la chèvre est un point récurrent, il avait déjà été observé pour d'autres antiparasitaires tels que le lévamisole et les benzimidazoles. Il semble ainsi que le choix d'une dose unique pour toutes les espèces animales cibles soit plus la résultante d'une facilité logistique des industriels, que d'une similitude avérée sur la base de données scientifiques.

Figure 4

Variations des AUC après d'administration par voie orale (0.2 mg/kg) chez la chèvre et le mouton d'ivermectine (IVM) et de moxidectine (MOXI)



1.4. LA PHYSIOLOGIE DE L'HÔTE

- Effet du jeûne

Il y a un intérêt évident à prendre en compte la physiologie de l'animal hôte, car son intervention est majeure dans la biodisponibilité et la diffusion du principe actif (Alvinerie et al., 2000).

La mise à la diète des animaux préalablement au traitement, engendrera une augmentation de l'absorption résultant de la diminution de la vitesse du transit digestif, ainsi qu'une diminution de l'élimination immédiate en raison du ralentissement des sécrétions digestives (intestinale et biliaire) qui constituent la voie majeure d'élimination des endectocides (McKellar et Benchaoui, 1996).

- Effet de la lactation et de l'infestation parasitaire

La lactation engendre une mobilisation importante du tissu graisseux, diminuant d'autant les possibilités de stockage et de rémanence des endectocides.

Le parasitisme entraîne des modifications physiologiques et métaboliques importantes, ainsi l'accélération du transit digestif générera une augmentation des sécrétions biliaires et intestinales qui constituent les voies d'élimination majeures des endectocides.

Dans les 2 cas, il en résultera un risque de sous exposition au médicament.

EFFICACITE DES ENDECTOCIDES CHEZ LA CHEVRE

2.1. IVERMECTINE

- Voie orale

L'efficacité anthelminthique de l'ivermectine par voie orale chez la chèvre a été établie par les publications de Swan et Gross (1985), de McKenna et Watson (1987) et de Waruiru et al. (1998) en conditions d'infestations expérimentales avec abattage. Les premiers auteurs ont montré une efficacité à la dose standard de 0,2 mg/kg de plus de 99 % vis-à-vis d'*Haemonchus contortus* (stade adulte), de *Trichostrongylus colubriformis* (adulte), de *Teladorsagia circumcincta* (stage L4), d'*Oesophagostomum columbianum* (L4) et de *Strongyloides papillosus* (L4). Cette efficacité est maintenue à la posologie de 0,1 mg/kg et il faut descendre à la posologie de 0,025 mg/kg pour obtenir des efficacités inférieures à 90 % (80 % vis-à-vis d'*H. contortus* et 43 % vis-à-vis de *T. colubriformis*). McKenna et Watson (1987) lors de bilans parasitaires confirment cette efficacité de près de 100 % à la dose de 0,2 mg/kg par voie orale vis-à-vis des stades adultes d'*H. contortus*, de *Teladorsagia* sp, de *T. colubriformis* et de *Cooperia curticei*. A la même posologie, Waruiru et al. (1998) constatent une efficacité de plus de 99,8 % vis-à-vis d'*H. contortus*, de *T. colubriformis* et d'*Oesophagostomum* sp. Des résultats analogues ont été obtenus en conditions naturelles par coproscopie à la même dose et par la même voie vis-à-vis d'une population de nématodes dominée par *T. colubriformis* (Chartier et Pors, 1994).

- Voie sous-cutanée

L'efficacité de l'ivermectine à 0,2 mg/kg par voie sous-cutanée est moins documentée mais semble moindre que par voie orale. Waruiru et al. (1998) sont les seuls auteurs à trouver une efficacité comparable (> 99,8 %) entre les voies orale et sous-cutanée à la dose de 0,2 mg/kg vis-à-vis d'*H. contortus*, de *T. colubriformis* et d'*Oesophagostomum* sp.. Pearson et Rutherford (1988) relatent une efficacité de 94 % par voie sous-cutanée contre 100 % par voie orale (réduction coproscopique) lors d'infections naturelles. Ces auteurs et McKenna (1991) suggèrent une moindre efficacité de la forme injectable vis-à-vis des espèces intestinales du genre *Trichostrongylus*. D'autres auteurs font état d'une faible efficacité de l'ivermectine par voie sous-cutanée vis-à-vis de *T. colubriformis* sans plus de précisions (Hoyt et al., 1992 ; Rahman, 1997). Ces données chez les caprins sont cohérentes avec l'étude de Borgsteede (1993) chez les ovins qui a montré un déficit d'efficacité de l'ivermectine par voie sous-cutanée par rapport à la voie orale à 0,2 mg/kg pour les espèces intestinales telles que *T. vitrinus* (92,9 contre 100 %) et *Cooperia curticei* (85,7 contre 98,7 %).

L'efficacité de l'ivermectine en "pour-on" n'a pas été évaluée chez la chèvre.

2.2. EPRINOMECTINE

L'efficacité de l'éprinomectine chez la chèvre a été évaluée à la dose standard (bovine) de 0,5 mg/kg par voie per cutanée (pour-on) lors d'infestations expérimentales avec bilans parasitaires (Chartier et al., 1999) : l'efficacité est de 100 % vis-à-vis des espèces de la caillette (*H. contortus* et *T. circumcincta*) et de 98 % vis-à-vis de l'espèce intestinale *T. colubriformis*. Gawor et al. (2000) notent l'efficacité limitée de l'éprinomectine pour-on chez la chèvre à la dose de 0,5 mg/kg avec des réductions coproscopiques post-traitement de 60 à 90 %. La dose de 1 mg/kg permet d'obtenir des réductions coproscopiques de 89 à 98 % (Gawor et al., 2000) et une efficacité de 100% vis-à-vis de *T. colubriformis* (Chartier, données non publiées).

2.3. DORAMECTINE

Aucune étude n'est disponible en caprins.

2.4. MOXIDECTINE

Aucune étude d'efficacité n'est disponible réellement. Par réduction coproscopique, Terrill et al. (2001) ont montré une efficacité de 100 % à la dose de 0,4 mg/kg par voie orale sur une population composée principalement d'*H. contortus*. Torres-Acosta et Jacobs (1999) ont montré une activité persistante de la moxidectine chez la chèvre variable selon l'espèce de nématode en cause. Lors d'infestation expérimentale 15 jours après l'administration orale de moxidectine (0,2 mg/kg), l'efficacité était de 100 % vis-à-vis d'*H. contortus*, 96 % pour *T. circumcincta* et 0 % pour *T. colubriformis*. Chez les ovins, l'efficacité à 14 jours vis-à-vis de *T. colubriformis* varie de 86 à 90 % tandis qu'elle est de 100 % pour les autres espèces (Bairden et al., 1995 In Torres-Acosta et Jacobs, 1999).

Ces différentes études d'efficacité des avermectines/milbémeycines chez la chèvre montrent :

- Une différence d'activité entre chèvre et autres ruminants pour une même posologie (éprinomectine en particulier et probablement moxidectine) ;
- Une différence d'activité selon les espèces de nématodes, celles siégeant dans l'intestin grêle semblant naturellement moins sensibles que les espèces abomasales (ivermectine, éprinomectine, moxidectine). Ce dernier point a été identifié également chez les ovins et les bovins (Beugnet et Gevrey, 1998 ; Sangster et Gill, 1999).

La problématique pharmacologie/efficacité de l'ivermectine en fonction de la voie d'administration est donc complexe chez la chèvre : les éléments de pharmacologie indiquent clairement la supériorité de la voie sous-cutanée (biodisponibilité supérieure) tandis que les données parasitologiques montrent que pour les nématodes de l'intestin la voie orale est plus effi-

cace suggérant une activité de la fraction non absorbée de la dose administrée. Selon Bogan et al. (1988), la moindre efficacité de l'ivermectine en sous-cutanée vis-à-vis de *C. curticei* (nématode de l'intestin grêle du mouton) pourrait également être liée à un phénomène de réimplantation d'une partie des vers en position plus distale après paralysie somatique lors du traitement.

3. VERS UNE MEILLEURE UTILISATION DES ENDECTOCIDES CHEZ LA CHÈVRE

On considère aujourd'hui que la résistance des nématodes à un anthelminthique donné est un phénomène préadaptatif, c'est-à-dire qu'il existe à l'état naturel dans une population de strongles un pourcentage probablement très faible (par exemple 1/10⁶ soit une centaine de vers par élevage ; Cabaret, comm. personnelle) mais non nul d'individus hébergeant le ou les gènes de résistance à l'anthelminthique. L'utilisation répétée de cet anthelminthique dans certaines conditions sélectionne cette population résistante qui peut atteindre 1 p. 1000, 1 p. 100 ou plus et remettre en cause l'efficacité parasitologique et zootechnique (réponse de l'animal en terme de production) de la molécule dans le troupeau. Contrairement aux lévamisole/pyrantel pour lesquels l'existence de souches résistantes semble très limitée malgré l'ancienneté de ces produits sur le marché, l'émergence des premiers cas de résistance aux avermectines s'est produite rapidement après l'introduction de ces molécules sur le terrain (Cabaret, 2000). Expérimentalement, l'obtention de souches résistantes aux avermectines ne demande que quelques cycles (Giordano et al., 1988) et Borgsteede et al. (1996) soulignent que la résistance aux avermectines peut être obtenue après un faible nombre de traitements. Ainsi, il est primordial aujourd'hui de rationaliser l'usage des endectocides chez la chèvre afin de réduire autant que possible le risque de développement de populations résistantes. Cet objectif est d'autant plus important que les deux autres familles d'anthelminthiques à large spectre présentent de nombreuses limites chez la chèvre laitière en France. La fréquence des élevages dans lesquels les nématodes parasites sont résistants aux benzimidazoles dépasse 70 % quel que soit le rythme d'utilisation des anthelminthiques (Chartier et al., 1998 ; Chartier et al., 2001) et les anthelminthiques du groupe lévamisole-pyrantel présentent des restrictions dans leur utilisation (interdiction d'utilisation pendant la lactation pour le lévamisole, efficacité réduite vis-à-vis de *Trichostrongylus* pour le pyrantel).

3.1. POSOLOGIE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Le sous-dosage a probablement constitué un facteur non négligeable dans la sélection des nématodes résistants aux benzimidazoles (Silvestre, 2000). Concernant les avermectines, la situation semble beaucoup plus complexe car le nombre précis de gènes impliqués et le mécanisme génétique de la résistance ne sont pas élucidés (Sangster et Gill, 1999 ; Prichard, 2000). Ainsi, l'influence du sous-dosage ou du sur-dosage ne peut aujourd'hui être établie avec certitude. Il n'en reste pas moins vrai que le sous-dosage chez la chèvre est suspecté d'avoir favorisé la sélection de nématodes résistants aux avermectines dans certaines régions et qu'expérimentalement des lignées de nématodes résistants ont été obtenues par des protocoles de traitement en sous-dosage. Cependant ces lignées résistantes expérimentales ne sont pas toujours comparables aux souches résistantes isolées sur le terrain (Sangster et Gill, 1999).

Quoi qu'il en soit, l'application d'une posologie efficace sur l'ensemble du spectre de nématodes gastro-intestinaux de la chèvre paraît être aujourd'hui la stratégie la plus sensée. Compte tenu du déficit de biodisponibilité affiché par rapport aux autres ruminants, la posologie des endectocides chez la chèvre doit être doublée par rapport à celle définie chez les ovins ou les bovins quelle que soit la voie d'administration. Il faut noter, concernant l'éprinomectine à la posologie de 1 mg/kg que le niveau de résidus dans le lait chez la chèvre ne dépasse pas la limite permise de 30 ng/ml (Dupuy et al., 2001). L'index thérapeutique (dose toxique/dose thérapeutique) pour les avermectines/milbémeycines est de l'ordre de 5 à 10 pour la

dose thérapeutique standard (de 1,5 à 3 pour l'abamectine), les signes d'intoxication présentant une dominante nerveuse avec de l'ataxie (Beugnet et Gevrey, 1998 ; Enriquez et Beugnet, 1998). Il est difficile d'extrapoler les risques de toxicité spécifiques aux caprins mais la prudence s'impose en raison du doublement de la posologie standard.

3.2. PRÉCAUTIONS SPÉCIFIQUES POUR LA VOIE ORALE

Un certain nombre de facteurs influençant la pharmacologie et l'efficacité des anthelminthiques (benzimidazoles et endectocides) ont été identifiés (Hennessy, 1997) :

- Le phénomène de fermeture de la gouttière œsophagienne se produit fréquemment chez la chèvre et conduit le liquide de l'œsophage directement à la caillotte. Dans le cas des benzimidazoles, ce phénomène est à éviter car il réduit fortement la biodisponibilité de l'anthelminthique. Dans le cas des endectocides, le problème est plus complexe. En effet, si le rumen réalise un rôle de réservoir, il exerce en outre une adsorption importante du principe actif sur les particules alimentaires, piégeant ainsi une partie importante de la dose administrée qui devient alors non disponible.
- La mise à la diète 12 à 24 heures avant l'application du traitement : la restriction de l'alimentation (en vert en particulier) permet un ralentissement du transit digestif et une meilleure absorption de l'anthelminthique administré par voie orale. Bien que difficilement réalisable en élevage laitier, cette pratique pourra cependant être mise à profit lors du tarissement des chèvres.
- Le renouvellement de la dose 12 heures plus tard plutôt que le doublement de la dose lors d'une seule administration : la distribution des anthelminthiques oraux en deux prises espacées de 10-12 heures permet une meilleure absorption et une meilleure efficacité qu'une administration unique. La répétition de cette administration ne pose pas de problèmes particuliers en élevage laitier (vermifugation lors de la traite).

3.3. DIMINUER LA FRÉQUENCE DES TRAITEMENTS ANTHELMINTHIQUES

Plus le nombre de traitements anthelminthiques réalisés dans un troupeau est important, plus la pression de sélection sur les populations de nématodes est forte. Il y a globalement une forte relation entre la fréquence de traitement et l'apparition de nématodes résistants dans les troupeaux (Waller et al., 1995). Les moments des traitements modulent leur impact sur la pression de sélection (Jackson, 1993) ; en effet, cette pression de sélection, qui ne s'exerce par définition que sur les stades parasites chez les animaux, sera d'autant plus importante que les stades libres dans le milieu extérieur (larves sur le pâturage non soumis à l'action de l'anthelminthique) seront en quantité très faible (fin d'hiver, voire fin d'été, passage sur une parcelle saine après traitement, ...). Il y a, à l'évidence, une contradiction difficile à résoudre entre un traitement efficace car suivi de peu de recontamination et une très forte pression de sélection exercée dans ce cas de figure. En revanche, le nombre optimal de traitements annuels peut être défini entre 2 et 3 ce qui semble être également un minimum dans les conditions du terrain (Hoste et al., 2000a) et qui est, par ailleurs, le maximum autorisé dans le cadre de l'Agriculture Biologique (Decante et Sans, 2001).

3.4. ALTERNER OU ASSOCIER LES FAMILLES D'ANTHELMINTHIQUES

La non-alternance des familles d'anthelminthiques semble constituer un élément majeur dans l'émergence de la résistance aux benzimidazoles chez la chèvre laitière (Chartier et al., 2001). L'alternance qui peut s'exercer de fait entre 3 familles (benzimidazoles, lévamisole-pyrantel, endectocides) peut s'effectuer à chaque traitement ou sur une base annuelle ou pluriannuelle. Selon les modèles mathématiques de Barnes et al. (1995), aucun système n'empêche au bout de vingt ans l'émergence de résistance. A l'inverse, selon ces mêmes simulations, l'association de 2 familles d'anthelminthiques lors du traitement et pour lesquelles aucune résistance n'est encore détectée permet d'obtenir un risque quasi-nul d'é-

mergence de vers résistants sur une période de 20 ans (Barnes et al., 1995). L'application de ces projections théoriques sur le terrain n'est pas aisée : l'alternance des 2 ou 3 familles est nécessaire, peut-être sur une base annuelle, et l'association systématique de deux familles se heurte à des problèmes de coûts et de délais d'attente pour le lait.

3.5. LE TRAITEMENT CIBLÉ

La pression de sélection exercée par un traitement anthelminthique dans un troupeau est d'autant plus forte que l'ensemble des animaux est traité. Dans les modèles mathématiques cités plus haut, le traitement de seulement 80 % des animaux permet de retarder l'émergence de la résistance de 5 ans (Barnes et al., 1995). Le niveau d'infection par les nématodes digestifs chez les caprins n'est pas homogène, les primipares et les chèvres fortes productrices étant souvent plus parasitées (Chartier et al., 2000 ; Hoste et al., 1999). Dans un troupeau de 120 chèvres divisées en 2 groupes, Hoste et al. (2000b) ont comparé l'efficacité d'un traitement anthelminthique ciblé (benzimidazoles) sur les animaux fort excréteurs (environ 50 % du groupe) par rapport à un traitement global sur l'ensemble des animaux de l'autre groupe. Sur 2 ans, le niveau de parasitisme moyen et la production laitière des deux groupes sont comparables, ce qui valide la faisabilité pratique du traitement ciblé. Des résultats en cours de publication (Hoste, comm. personnelle) et obtenus dans plusieurs troupeaux des régions Centre, Sud-Est et Sud-Ouest permettent une interprétation similaire. Cette approche bien que nécessitant une adhésion forte de l'éleveur paraît la plus prometteuse concernant le ralentissement de l'émergence des nématodes résistants.

CONCLUSION

L'évolution de la thérapeutique anthelminthique sur 40 ans depuis l'avènement du thiabendazole, premier anthelminthique à large spectre, jusqu'aux derniers endectocides, a été caractérisée par une efficacité croissante, une toxicité réduite pour l'hôte et une facilité d'utilisation accrue. L'effet pervers de cette évolution a été une dépendance quasi exclusive vis-à-vis des antiparasitaires pour maîtriser les nématodoses. Il est devenu évident aujourd'hui que l'emploi des anthelminthiques doit se situer dans un concept plus large de lutte intégrée faisant intervenir la gestion du pâturage, le contrôle biologique et le renforcement de la résistance de l'hôte. Il n'en reste pas moins vrai que la chimiothérapie anthelminthique constitue toujours le pilier essentiel de la lutte contre les nématodes. Son utilisation doit être cependant raisonnée afin de s'assurer de son optimum d'efficacité en prenant en compte les données pharmacologiques (ruminant cible, formulation, doses, facteurs de variation) et parasitologiques (efficacité, espèces parasites). La prise en compte de la pression de sélection exercée sur les populations de nématodes par le traitement est une autre composante de la thérapeutique anthelminthique raisonnée ; elle s'appuie sur l'alternance des familles, sur le traitement ciblé et la faible fréquence des traitements. Ce changement de conception dans la lutte anthelminthique est une nécessité mais cette nouvelle approche est complexe et son application sur le terrain représente un véritable enjeu de santé animale.

- Alvinerie, M., Lacoste, E., Sutra, J.F., Chartier, C., 1999b. Veterinary Research Communication, p. 449-455.
- Alvinerie, M., Sutra, J.F., Galtier, P., Mage, C., 1999a. Research in Veterinary Science, Vol. 67, p. 229-232.
- Alvinerie, M., Sutra, J.F., Cabezas, L., Rubilar, L., Perez, R., 2000. Journal of Equine Veterinary Sciences, Vol. 20, p. 575-578.
- Baggot, J.D., McKellar, Q.A., 1994. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, Vol. 17, p. 409-419.
- Barnes, E.H., Dobson, R.J., Barger, I.A., 1995. Parasitology Today, Vol. 11, 2, p. 56-63.
- Beugnet, F., Gevrey, J., 1998. Le Point Vétérinaire, Vol. 29, p. 417-423.
- Bogan, J.A., McKellar, Q.A., Mitchell, E.S., Scott, E.W., 1988. American Journal of Veterinary Research, Vol. 49, 1, p. 99-100.
- Borgsteede, F.H.M., 1993. Veterinary Parasitology, Vol. 50, p. 117-124.

- Borgsteede, F.H.M., Roos, M.H., Smith, G., Prichard, R.K., 1996.** *Veterinary Parasitology*, Vol. 64, p.129-132.
- Bounias, M., 2000.** *Journal of Environmental Biology*, Vol. 21, p. 275-285.
- Cabaret, J., 2000.** 7th International Conference on Goats, France, 15-21 mai 2000, p. 793-794.
- Chartier, C., Etter, E., Hoste, H., Pors, I., Mallereau, M.P., Broqua, C., Mallet, S., Koch, C., Massé, A., 2000.** *Veterinary Parasitology*, Vol. 92, p. 1-13.
- Chartier, C., Etter, E., Pors, I., Alvinerie, M., 1999.** *Veterinary Record*, Vol. 144, p. 99-100.
- Chartier, C., Hoste, H., 1997.** *Le Point Vétérinaire*, Vol. 28, p. 1907-1914.
- Chartier, C., Pors, I., 1994.** *Veterinary Record*, Vol. 134, p. 523-524.
- Chartier, C., Pors, I., Hubert, J., Rocheteau, D., Benoit, C. & Bernard N., 1998.** *Small Ruminant Research*, Vol. 29, p. 33-41.
- Chartier, C., Soubirac, F., Pors, I., Silvestre, A., Hubert, J., Couquet, C., Cabaret, J., 2001.** *Journal of Helminthology*, Vol. 75, p. 1-6.
- Decante, F., Sans, P., 2001.** *Bulletin des G.T.V.*, p. 36-46.
- Dupuy, J., Chartier, C., Sutra, J.F., Alvinerie, M., 2001.** *Parasitology Research*, Vol. 87, p. 294-298.
- Enriquez, B., Beugnet, F., 1998.** *Le Point Vétérinaire*, Vol. 29, p. 113-120.
- Escudero, E., Carceles, C.M., Diaz, M.S., Sutra, J.F., Galtier, P., Alvinerie, M., 1999.** *Research in Veterinary Science*, Vol. 67, p. 177-181.
- Gawor, J., Borecka, A., Malczewski, A., 2000.** *Medycyna Wet.*, Vol. 56, 6, p. 398-400.
- Giordano, D.J., Tritschler, J.P., Coles, G.C., 1988.** *Veterinary Parasitology*, Vol. 30, p. 139-148.
- Hennessy, D.R., 1997.** *Veterinary Parasitology*, Vol. 72, p. 367-390.
- Hoste, H., Chartier, C., Etter, E., Goudeau, C., Soubirac, F., Lefrileux, Y., 2000a.** *Veterinary Research Communications*, Vol. 24, p. 459-469.
- Hoste, H., Dorchies, P., Jacquiet, P., Duranton-Grisez, C., 2001.** *Journées Nationales des GTV, Clermont-Ferrand*, p. 283-286.
- Hoste, H., Lefrileux, Y., Pommaret, A., Gruner, L., Van Quackebeke, E., 1999.** *INRA Productions Animales*, Vol. 12, p. 377-389.
- Hoste, H., Lefrileux, Y., Pommaret, A., Soubeyrat, M., Ferrer, M., 2000b.** *Renc. Rech. Ruminants*, 7, p. 91-94.
- Hoyt, P.G., French, D.D., Miller, J.E., Williams, J.C., Hackett, G.E., Kearney, M.T., Hoyt, M.J., 1992.** *Veterinary Parasitology*, Vol. 42, p. 257-263.
- Jackson, F., 1993.** *British Veterinary Journal*, Vol. 149, p. 123-138.
- Lanusse, C., Lifschitz, A., Virkel, G., Alvarez, L., Sanchez, Sutra, J.F., Alvinerie, M., 1997.** *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, Vol. 20, p. 91-99.
- Lifschitz, A., Virkel, G., Imperiale, F., Galtier, P., Lanusse, C., Alvinerie, M., 1999.** *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, Vol. 22, p. 266-273.
- Mc Kellar, Q.A., Benchaoui, H. 1996.** *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, Vol. 19, p. 331-351.
- McKenna, P.B., 1991.** *Publication Veterinary Continuing Education, Massey University*, Vol. 134, p. 93-96.
- McKenna, P.B., Watson, T.G., 1987.** *New Zealand Veterinary Journal*, Vol. 85, p. 192-195.
- Pearson, A.B., Rutherford, D.M., 1988.** *Surveillance*, Vol. 15, 1, p. 22.
- Prichard, R., 2000.** In « Parasitisme bovin », Société Française de Buiatrie, Paris, 15-17 novembre 2000, p. 220-229.
- Rahman, W.A., 1997.** *Small Ruminant Research*, Vol. 25, p. 83-87.
- Rowland, M., Tozer, T., 1995.** In : *clinical pharmacokinetics, concepts and application*. Williams and Wikins, Baltimore, MD, p. 60.
- Sangster, N.C., Gill, J., 1999.** *Parasitology Today*, Vol. 15, 4, p. 141-146.
- Silvestre, A., 2000.** Thèse de Doctorat, Université de Tours, 158 p.
- Swan, G.E., Gross, S.J., 1985.** *Veterinary Record*, Vol. 117, p. 147-149.
- Terrill, T.H., Kaplan, R.M., Larsen, M., Samples, O.M., Miller, J.E., Gelaye, S., 2001.** *Veterinary Parasitology*, Vol. 97, p. 261-268.
- Torres-Acosta, J.F.J., Jacobs, D.E., 1999.** *Veterinary Record*, Vol. 144, p. 648-649.
- Waller, P.J., Dash, K.M., Barger, I.A., Le Jambre, L.F., Plant, J., 1995.** *Veterinary Record*, Vol. 136, p. 411-413.
- Waruiru, R.M., Kogi, J.K., Weda, E.H., Ngotho, J.W., 1998.** *Veterinary Parasitology*, Vol. 75, p. 191-197.
- Williams, J.C., 1997.** *Veterinary Parasitology*, Vol. 72, p. 461-477.