**Intérêt du monépantel en filières laitières ovine et caprine**

**Rédacteurs : CC, PJ, CP, LB**

Etat des résistances des strongles gastro-intestinaux (SGI) aux anthelminthiques en Europe et en France

La résistance aux anthelminthiques (AH) est un problème très sérieux chez les ovins et caprins dans le monde avec notamment le signalement de souches d’*Haemonchus contortus* résistantes à la quasi-totalité des AH existants (Paraud et Chartier, 2017). Pour ce qui est de l ‘Europe, une méta-analyse récente intégrant 197 publications et 22 pays a montré que la prévalence moyenne de la résistance aux AH chez les ovins et les caprins pouvait être estimée sur la période 2010-2020 à 86 % pour les benzimidazoles (BZD), 52 % pour les avermectines, 48 % pour le lévamisole (LEV) et 21 % pour la moxidectine (Rose Vineer et al., 2020). En France, les différentes enquêtes conduites (Tableau 1) montrent des fréquences élevées de résistance à l’égard des BZD chez les ovins (viande et lait) et chez les caprins (lait), les parasites impliqués étant les strongles gastro-intestinaux les plus fréquents : *Teladorsagia circumcincta*, *Trichostrongylus colubriformis* et *H. contortus* (Chartier et al., 2020). La résistance à l’égard des lactones macrocycliques (LM : avermectines + milbémycines) commence également à être bien documentée notamment en brebis et chèvres laitières dans les Pyrénées Atlantiques (Bordes et al., 2020a. Toujours en France, des signalements de bi-résistance BZD-LEV (Paraud et al., 2009) ou BZD-LM (Paraud et al., 2016 ; Milhes et al., 2017 ; Cazajous et al., 2018) voire des tri-résistances BZD-LEV-LM (Bordes et al., 2020b ) ont été publiées ces dernières années.

Etat des usages des différentes familles d’anthelminthiques dans les filières considérées

La situation des anthelminthiques dans les filières petits ruminants appelle plusieurs constats :

* Une disponibilité réduite des familles disponibles présentant un large spectre en Europe : BZD, lactones macrocycliques, lévamisole, monépantel
* Une disponibilité encore plus limitée s’agissant des filières laitières : BZD, certaines lactones macrocycliques
* Une généralisation des résistances aux BZD conduisant *de facto* à ne disposer que de certaines lactones macrocycliques pour ces filières laitières, en particulier l’éprinomectine en raison de son temps d’attente nul pour le lait.

Cette situation qui s’est développée sur les 20-25 dernières années aboutit aujourd’hui à une quasi-impasse thérapeutique avec une seule famille, les lactones macrocycliques, qui est utilisée de manière exclusive (sans rotation) et pour laquelle les signalements de résistance se multiplient.

L’usage hors AMM de l’éprinomectine pour on (Eprinex®, AMM pour les bovins) depuis la fin des années 90 chez les petits ruminants s’est caractérisé par des variations dans les doses et les voies utilisées, et donc un mésusage probable dans un certain nombre de cas, auquel la sortie d’une présentation pour on avec une AMM petits ruminants (Eprinex Multi®) en 2016 n’a probablement pas mis fin (Chartier A., 2014 ; Couasnon, 2019 ; Bridoux et al., 2020). Il faut signaler la disponibilité récente de l’éprinomectine injectable (Eprecis Solution Injectable®) pour les petits ruminants (novembre 2020).

Préconisations en termes de prévention des résistances aux anthelminthiques

Cette situation doit inciter à la recherche et à la mise en place de méthodes de lutte aptes à ralentir voire à prévenir l’apparition des résistances aux AH chez les petits ruminants, à savoir : (i) rationaliser l’usage des AH et limiter le nombre de traitements par une stratégie de ciblage des interventions, et (ii) préserver une population parasitaire refuge non soumise à la pression de sélection au niveau des stades larvaires ou des vers adultes. La prévention de l’apparition des résistances aux anthelminthiques doit d’emblée faire partie de l’élaboration des plans de contrôle du parasitisme par les SGI de même que le signalement des cas de résistance ou d’inefficacité doit être systématisé notamment au travers de la pharmacovigilance (Chartier et al., 2020).

* Rationalisation de l’usage des anthelminthiques disponibles

Les stratégies de traitement ciblé-sélectif visant au maintien d’une population parasitaire refuge permettent de limiter les traitements AH : (i) aux troupeaux/lots, et aux individus dans ces troupeaux/lots, qui pourront bénéficier du traitement en termes d’amélioration ou de maintien des productions, (ii) à la période à laquelle le risque parasitaire est avéré (exposition et niveau d’infestation suffisants pour engendrer des pertes) (Kenyon et al., 2009, Charlier et al., 2014). Il s’agit donc de cibler les troupeaux/lots à risque et les périodes à risque, et de sélectionner les individus les plus parasités ou « souffrant » le plus du parasitisme tout en gardant une population parasitaire refuge. Les traitements ciblé-sélectifs ayant fait l’objet d’études chez les petits ruminants s’appuient sur des indicateurs parasitologiques, cliniques ou liés à la physiologie ou à la production (Kenyon et al., 2009).

* Place potentielle du monépantel en filière laitière ovine et caprine

La fréquence de traitement est le facteur de risque le plus important pour la sélection de la résistance aux AH (Falzon et al., 2014). Plus on utilise des AH d’une famille donnée (BZD, lévamisole, LM), plus la pression de sélection vis-à-vis de cette famille est importante et plus les populations de SGI deviennent résistantes. C’est pourquoi la rotation des familles d’AH est considérée comme une mesure permettant de réduire la pression de sélection car elle réduit *de facto* le nombre de traitements pour une famille donnée.

Actuellement, dans les filières laitières de petits ruminants, cette rotation n’existe pas en raison d’un usage quasi-exclusif des LM, et singulièrement de l’éprinomectine.

L’usage d’une molécule ayant un mode d’action différent des BZD et des LM, comme le monépantel, permettrait une alternance de famille d’AH (rotation entre LM et monépante) au moment du tarissement et au final participerait à la réduction de la pression de sélection exercée par les LM.

S’il disposait d’un temps d’attente pour le lait, le monépantel pourrait s’intercaler dans le schéma de traitement AH, notamment au moment du tarissement des chèvres et des brebis. Comme vu précédemment, ce ciblage (période de traitement) peut être combiné à des options de traitement sélectif (choix des individus à traiter) selon des critères liés à l’âge ou au potentiel de production par exemple, ou à tout autre indicateur utilisable par les éleveurs. Le tarissement est une période intéressante concernant les traitements anthelminthiques car les animaux terminent leur gestation, reconstituent leurs réserves énergétiques et se préparent à leur future lactation. Selon les systèmes, le tarissement peut correspondre à une rentrée des animaux en bâtiment.

Le monépantel peut également présenter un intérêt dans le traitement AH de quarantaine lors d’introduction d’animaux (béliers ou agnelles de renouvellement par exemple). Le traitement des animaux achetés avec une molécule AH efficace est considéré comme une mesure importante limitant l’introduction de vers résistants dans l’exploitation (SCOPS Guidelines in Taylor, 2012)

Monépantel : AMM et données disponibles

Le monépantel (ZOLVIX 25 mg/ml solution buvable) dispose depuis le 04/11/2009 d’une AMM européenne mais uniquement pour les ovins, avec un temps d’attente de 7 jours pour viande et abats.

Le RCP actuel du médicament précise en **4.7 Utilisation en cas de gestation, de lactation ou de ponte :** « Le médicament vétérinaire peut être utilisé chez les ovins de reproduction incluant les brebis gestantes et allaitantes. » et en **4.11 Temps d’attente** « Ne pas utiliser chez les animaux producteurs de lait destiné à la consommation humaine ».

La consultation du site de l’EMA (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/veterinary/withdrawn-applications/zolvix>) indique que Novartis Santé Animale a soumis le 27/02/2012 une demande d’extension d’AMM pour l’espèce caprine. Cependant Novartis Santé Animale a abandonné le 19/10/12 cette demande au 190ème jour de la procédure parce que le CVMP ne soutenait pas toutes les indications proposées.

Par ailleurs, l’EPMAR (rapport LMR européen public d’évaluation) publié par l’EMA le 24 mai 2013 fixe à 170 µg/kg la LMR pour le lait de brebis et de chèvres (lors d’administration orale unique à la dose de 2,5 mg/kg et 3,75 mg/kg respectivement).
Si les femelles sont en lactation, le temps d’attente dans le lait ne devrait pas être inférieur à 14 jours d’après les données de déplétion des résidus publiées dans l’EPMAR (étude pilote non BPL sur 3 brebis en lactation).

On ne dispose pas de données publiées de déplétion lors de traitement au tarissement ou pendant la période sèche chez la brebis ou la chèvre laitière.

Sachant que la période sèche dure en moyenne XX jours chez la brebis et 60 jours chez la chèvre, et que la période de non commercialisation du lait est de XX jours chez la brebis et 7 jours (14 traites) chez la chèvre, un temps d’attente allant jusqu’à 63 jours (9 semaines) après un traitement au tarissement serait acceptable pour la filière laitière.

Ces différentes raisons justifient l’intérêt de disposer d’une étude de déplétion du monépantel dans le lait lors de traitement au tarissement de la brebis et/ou de la chèvre laitière afin de pouvoir prescrire ce médicament avec un temps d’attente approprié ne mettant pas en danger la santé du consommateur.

Références bibliographiques

Bordes L., Dumont N., Lespine A. et al. First report of multiple resistance to eprinomectin and benzimidazole in Haemonchus contortus on a dairy goat farm. Parasitol. Int., 2020, 76, https://doi.org/10.1016/j.parint.2020.102063

Bordes L., Desmolin A., Greil S. et al. Multirésistances aux anthelminthiques chez les strongles digestifs des petits ruminants au sud de la France. NEVA, 2020, 12, 46, 7-18.

Bridoux N., Fresnay E., Jarrige N., Paraud C. Usage et efficacité des traitements anthelminthiques à l’éprinomectine dans les élevages d’ovins et de caprins laitiers. Résultats du projet EPRIBELE. Journées Nationales GTV, 2020, 97-106.

Cazajous T., Prevot F., Kerbiriou A.et al. Multiple-resistance to ivermectin and benzimidazole of a Haemonchus contortus population in a sheep flock from mainland France, first report. Veterinary Parasitology: Regional Studies and Reports 2018, 14, 103-105.

CHarlier J., Morgan E., Rinaldi L. et al. Practices to optimize gastrointestinal nematode control on sheep, goat and cattle farms in Europe using targeted (selective) treatments. Vet. Rec. 2014, 175, 250-255.

Chartier A. Etat des lieux des pratiques de maîtrise des strongyloses digestives en élevage caprin pâturant. Approche sociologique des utilisateurs de la phytothérapie. Thèse de Doctorat Vétérinaire, Oniris-Ecole Nationale Vétérinaire, Nantes, 2014, 118 p.

Chartier C. Fresnay E., Guilbert-Julien L. et al. Inefficacité et résistance : place de la pharmacovigilance pour les anthelminthiques. Journées Nationales des Groupements Techniques Vétérinaires, Nantes, 2020, 683-687.

Couasnon F. Méthode de détection des suspicions d’inefficacité de l’éprinomectine administrée par voie topique chez les caprins laitiers. Thèse de Doctorat Vétérinaire, Oniris-Ecole Nationale Vétérinaire, Nantes, 2019,157 p.

Falzon L.C., O’Neill T.J., Menzies P.I. et al. A systematic review and meta-analysis of factors associated with anthelmintic resistance in sheep. Prev Vet Med 2014, 117:388-402

 [Kenyon F](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Kenyon%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19450930)., [Greer A.W](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Greer%20AW%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19450930)., [Coles G.C](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Coles%20GC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19450930). et al. The role of targeted selective treatments in the development of refugia-based approaches to the control of gastrointestinal nematodes of small ruminants. Vet. Parasitol. 2009, 164, 3-11.

[Milhes M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Milhes%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28101647)., Guillerm M., Robin M.et al. A real-time PCR approach to identify anthelmintic-resistant nematodes in sheep farms.[Parasitol Res.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=milhes+jacquiet) 2017, 116, 909-920

 Paraud C., Kulo A., Pors I., et al. Resistance of goat nematodes to multiple anthelmintics on a farm in France. Vet Rec 2009, 164:563-564

Paraud C., Marcotty T., Lespine A. et al. Cross-resistance to moxidectin and ivermectin on a meat sheep farm in France. Vet Parasitol. 2016, 226, 88-92.

Paraud C., Chartier C. Facing anthelmintic resistance in goats. In : Sustainable goat production in adverse environments – Welfare, Health and Breeding, vol 1, Simoes J. and Gutierrez C. (Eds.), Springer International Publishing, 2017, pp 267-292.

Rose Vineer H., Morgan E.R., Hertzberg H. et al. Increasing importance of anthelmintic resistance in European livestock: creation and meta-analysis of an open database. Parasite, 2020, 27, 69, doi.org/10.1051/parasite/2020062

Taylor M.A. SCOPS and COWS ‘Worming it out of UK farmers’ Vet. Parasitol. 2012, 186, 65-69.

Tableau 1 : Fréquence de la résistance des strongles gastro-intestinaux dans les élevages de petits ruminants en France métropolitaine selon la région et le type d’anthelminthiques (nombre d’élevages avec résistance/nombre total d’élevages enquêtés) (d’après Chartier et al., 2020)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Espèce hôte | Région | Benzimidazoles | Lévamisole | Lactones Macrocycliques |
| Ovin | Val de Loire | 2/18 | 1/18 | n.e. |
|  | Deux-Sèvres | 19/23 | 9/18 | 0/21 |
|  | Bretagne | 5/5 | 2/5\* | 1/5\* |
|  | Aveyron | 5/5 | n.e. | 0/5 |
|  | Pyrénées-Atlantiques | 5/5 | n.e. | 0/5 |
|  | Loire | n.e. | n.e. | 1/2 |
|  | Corrèze | 3/4 | n.e. | 1/4 |
|  | Pyrénées | 1/1 | n.e. | 1/1 |
|  | PACA1 | 3/5 | n.e. | 0/5 |
|  | Ain2 |  |  | 1/1 |
|  |  |  |  |  |
| Caprins | Deux-Sèvres | 15/15 | n.e. | n.e. |
|  | Quercy | 15/18 | 2/18 | n.e. |
|  | Lyonnais | 10/10 | n.e. | n.e. |
|  | France | n.e. | n.e. | 0/22 |
|  | France | n.e. | 3/36 | 6/36\* |
|  | France3 | 12/12 | n.e. | 3/11 |
|  | Deux-Sèvres4 |  |  | 2/6 |

n.e. : non étudié

\* suspicion

1Fluck et Laporte thèse de doctorat vétérinaire, ENVT, 2018

2Bordes et al., 2019

3chèvres Angora

4Couasnon thèse de doctorat vétérinaire, Oniris, 2019