

Résistance aux antiparasitaires chez les animaux, des différences majeures avec la résistance aux antibiotiques



F. Beugnet

*Docteur vétérinaire, Docteur d'université,
Agrégé en parasitologie et Maladies parasitaires,
Habilitation à Diriger les Recherches,
Dip. European Veterinary Parasitology College
Président du CPAF (Consortium Chimiothérapie Antiparasitaire et Fongique)*

© Merial Limited, Duluth, GA

© RICAI 2018

Définition de la chimiorésistance

- Appearance of the capacity in a parasite population to tolerate lethal concentrations of molecules which normally induce the death of the majority of parasites of this species. WHO, 1957.

Facteur de résistance "RF" = ratio des DL50 ou 90 entre une population testée et une population sensible de référence

- De 2 à 5 : "tolérance", "early resistance stage"
- 5 - 100 : résistance établie avec possibilité de réversion
- > 100 : résistance forte et définitive au sein de la population



BACTERIA

PROKARIOTA



PARASITES

EUKARIOTA

STRUCTURE	Prokaryotic type of cell structure, which means their cells are non-compartmentalized, and their DNA (usually circular) can be found throughout the cytoplasm rather than within a membrane-bound nucleus.	Parasites are organisms that grow, feed and shelter on or in different organisms. They live in association with, and at the expense of their host, from which they obtain organic nutrition. Those that live on the outside of the host, such as ticks, are called <i>ectoparasites</i> , while others such as tapeworms that live inside the host are called <i>endoparasites</i> .
SIZE / CELL STRUCTURE	Microscopic / Simple	Variable sized / Complex
CATEGORIZATION	Bacterial types vary by shape and size. They are broadly divided in five categories: <ul style="list-style-type: none"> • Coccus • Bacillus • Rickettsia • Mycoplasma • Spirillum 	There are 3 main groups that include parasites : <ul style="list-style-type: none"> • Arthropods (insects as mosquitoes, flies or fleas; acarians as ticks or mites) • Helminths (Roundworms, Hookworms, Tapeworms, Strongyles, Flukes, ...) • Protozoans (<i>Coccidia</i>, <i>Trypanosoma</i>, <i>Babesia</i>, ...) <p>We can also distinct :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obligatory parasites: can only survive in or on a host and therefore go directly from one host to another. • Temporary parasites: spend only part of their lives as a parasite and another part as free-living organisms. • Facultative parasites: are normally free living and infect a host only by accident.
GROWTH	Bacteria grow in food and in the body.	Parasites cannot grow in food, only in or on a body.
REPRODUCTION SPEED	Exponential	Highly variable

Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.



BACTERIA PROKARIOTA



PARASITES EUKARIOTA

DISEASES	Although some of them produce infectious diseases, some others are beneficial (vital in recycling nutrients).	Parasites have a range of effects, from minimum harm (the host continues to live and reproduce normally), to the death of the host. Coevolution may occur between host and parasite.
SOURCE OF ENERGY	Seize energy from the same essential sources as humans, including sugars, proteins, and fats.	Feed on the nutrients, cells and organs of the host.
TARGET	ONE HEALTH issue: most bacteria are capable of infecting a wide range of host species, including humans and animals.	Parasites are usually specific to one or a group of hosts.
GEOGRAPHICAL ACTION	They can inhabit all kinds of environment. There is no geographical barrier to bacterial action.	Parasites depend on the animals that carry them. Animals are living in specific areas/countries/... Parasites presence is therefore determined by their geographical zones.

Taille des génomes

Bactéries	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0,816	689
	<i>Pectinibacter ubique</i>	1,3	1 354
	<i>Haemophilus</i>	1,8	1 657
	<i>Staphylococcus aureus</i>	2,8	2 619
	<i>Bacillus subtilis</i>	4,2	4 106
	<i>Escherichia coli</i>	4,64	4 243
Archaea	<i>Nanoarchaeum equitans</i>	0,49	536
	<i>Pyrococcus abyssi</i>	1,77	1 898
	<i>Sulfolobus solfataricus</i>	3	2 977
Eucaryotes	<i>Encephalitozoon cuniculi</i>	2,9	1 996
	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (levure)	12	5 863
	<i>Plasmodium falciparum</i>	20,8	5 314
	<i>Caenorhabditis elegans</i> (nématode)	100	22 628
	<i>Drosophila melanogaster</i> (mouche)	118	16 548
	<i>Arabidopsis thaliana</i> (plante)	119	27 379 ¹⁷
	<i>Populus trichocarpa</i> (peuplier)	485	45 500
	<i>Zea mais</i> (maïs)	5 000	54 606 ¹⁸
	<i>Mus musculus</i> (souris)	3 400	30 000
<i>Homo sapiens</i> (homme)	3 400	26 517	

Taille des génomes

- Nématodes: génomes de 50 à 250 Mb
 - 53 Mb pour *Haemonchus contortus*
 - 240 Mb pour *Trichinella spiralis*
- Taille similaire pour trématodes, cestodes, annélides et arthropodes (~60-100 Mb upwards), mais plus petit que pour d'autres invertébrés comme les mollusques et les échinodermes (~400-500 Mb).
- Parasites = animaux
 - Reproduction intra-spécifique uniquement
 - Aucun échange de gènes interspécifique
 - Reproduction lente / bactéries



Caractéristiques biologiques

- Base = mutations génétiques
 - Résistance plurigénique: plusieurs gènes, différents allèles
- Mécanisme
 - **Résistance métabolique: Détoxification** (activités enzymatiques: Estérases, P-Gp, Glutathion-S-transférases...)
 - Acquisition progressive / intensité croissante / 6-10 ans à plus (20 ans)
 - **Modification des récepteurs aux antiparasitaires**
 - Mutation des récepteurs GABA, Ach, ou Glutamate pour les insecticides
 - Mutation de la Beta-tubuline pour les benzimidazoles

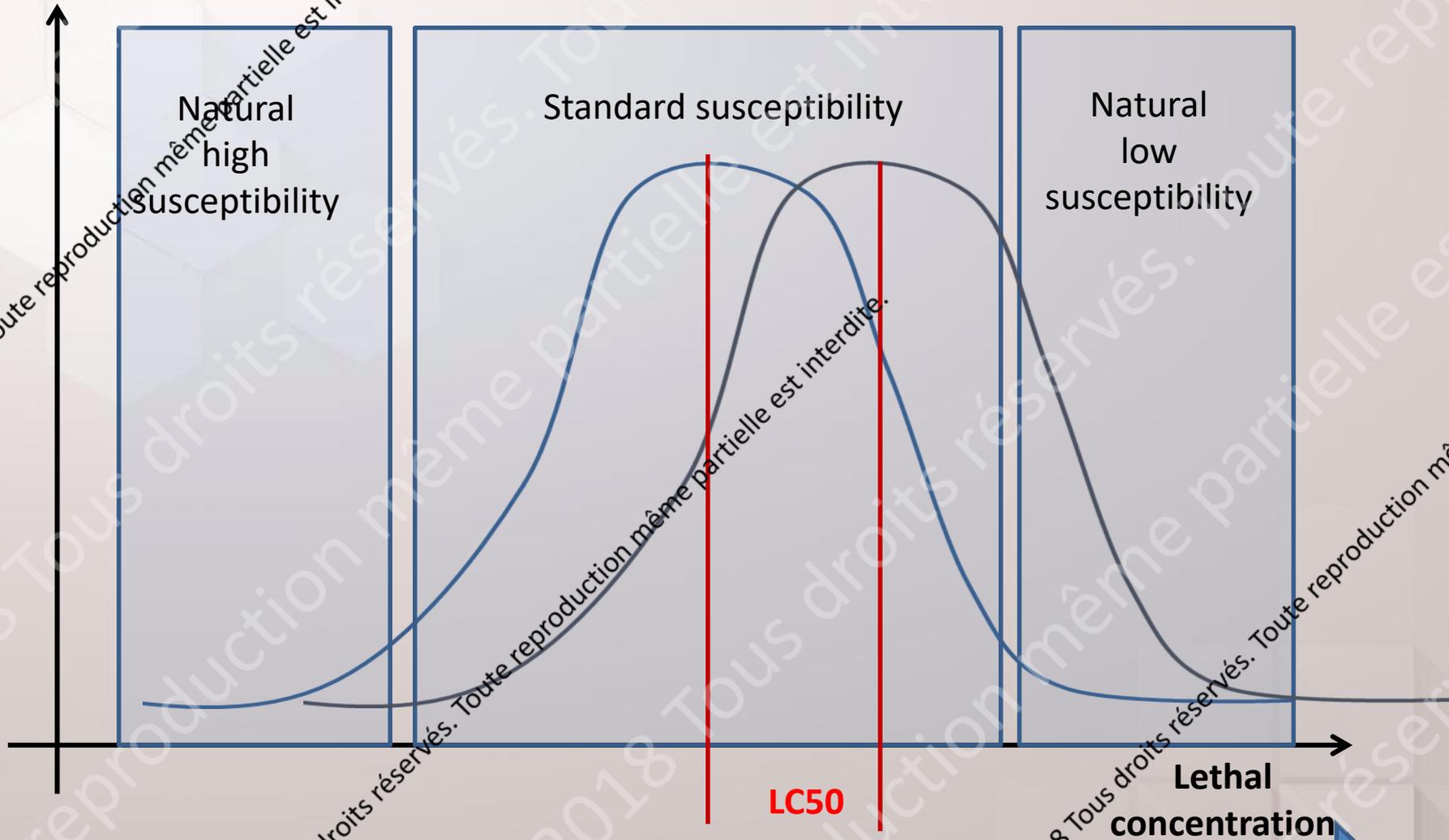
Dynamique de la résistance

- Sélection génétique: plusieurs allèles, différentes mutations
 - Différents niveaux de résistance
 - Rôle de la dose, du temps de contact avec les parasites = variations au sein d'une même classe d'antiparasitaires.
 - Processus de sélection: Intensification progressive
 - La résistance est un processus dynamique
- Fréquence d'un gène de résistance: $1. 10^{-6}$
- Evolution au sein d'une population hétérogène d'un statut stable chimiosensible vers un statut stable résistant
- Durant la sélection, réversion possible

Sélection de la résistance

- Pour un système donné: Hôte/Parasite/environnement (élevage, mode de vie, mode d'activité)
- Pression de Sélection qui pousse les individus résistants à survivre puis à dominer malgré un coût souvent négatif ("negative fitness")
- Sélection = fonction de
 - Absence de réservoir de susceptibilité
 - Animaux traités versus non traités
 - Spécificité des stades parasitaires
 - Nombre de traitements
 - Efficacité des antiparasitaires
 - Nombre d'années d'utilisation (généralement pas de résistance avant 10 ans d'utilisation intensive)

Individuals



LC50

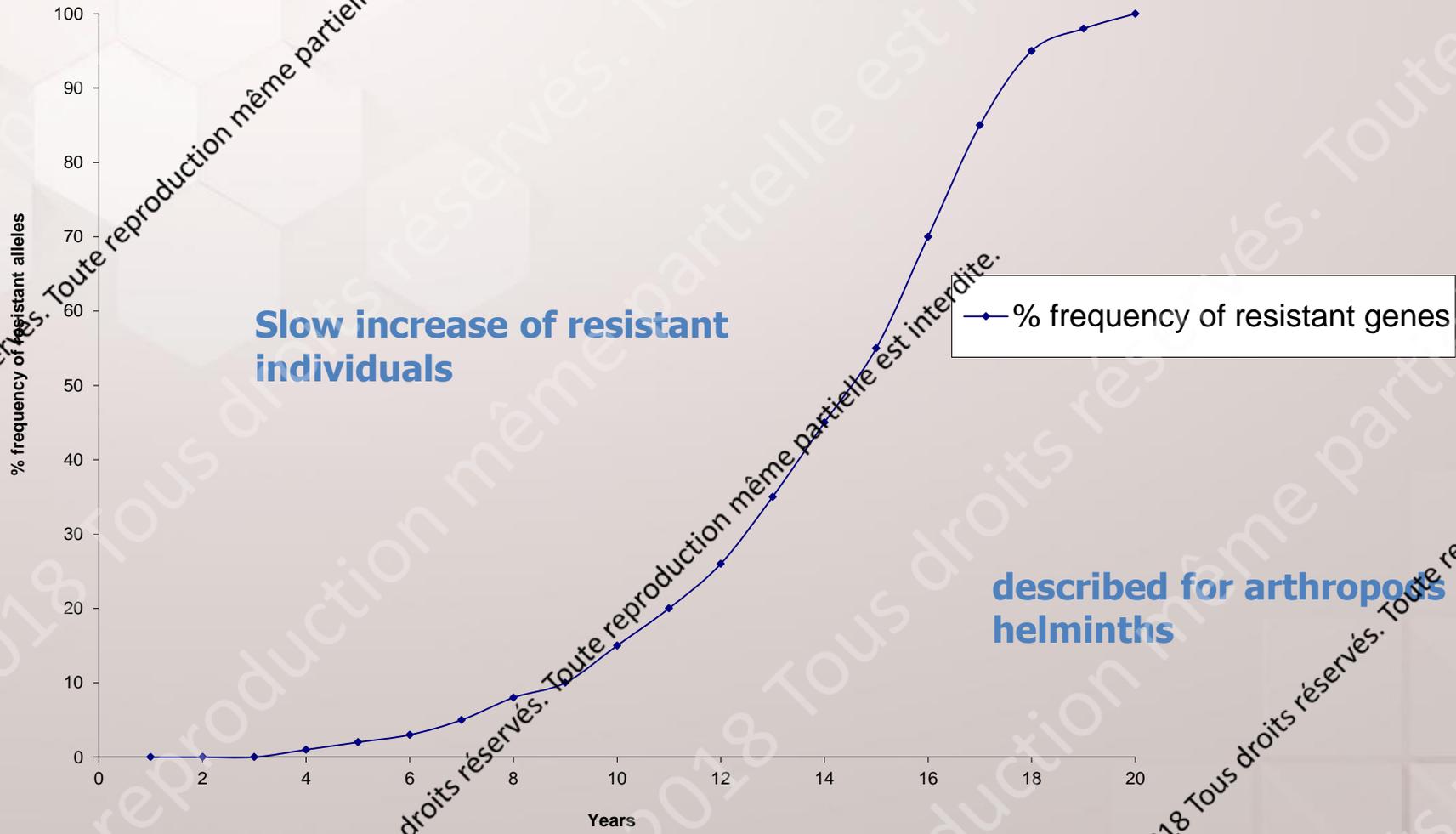
Lethal concentration

Curve moving to the right = decreased susceptibility of the population

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Evolution of resistance by detoxication mechanisms



Slow increase of resistant individuals

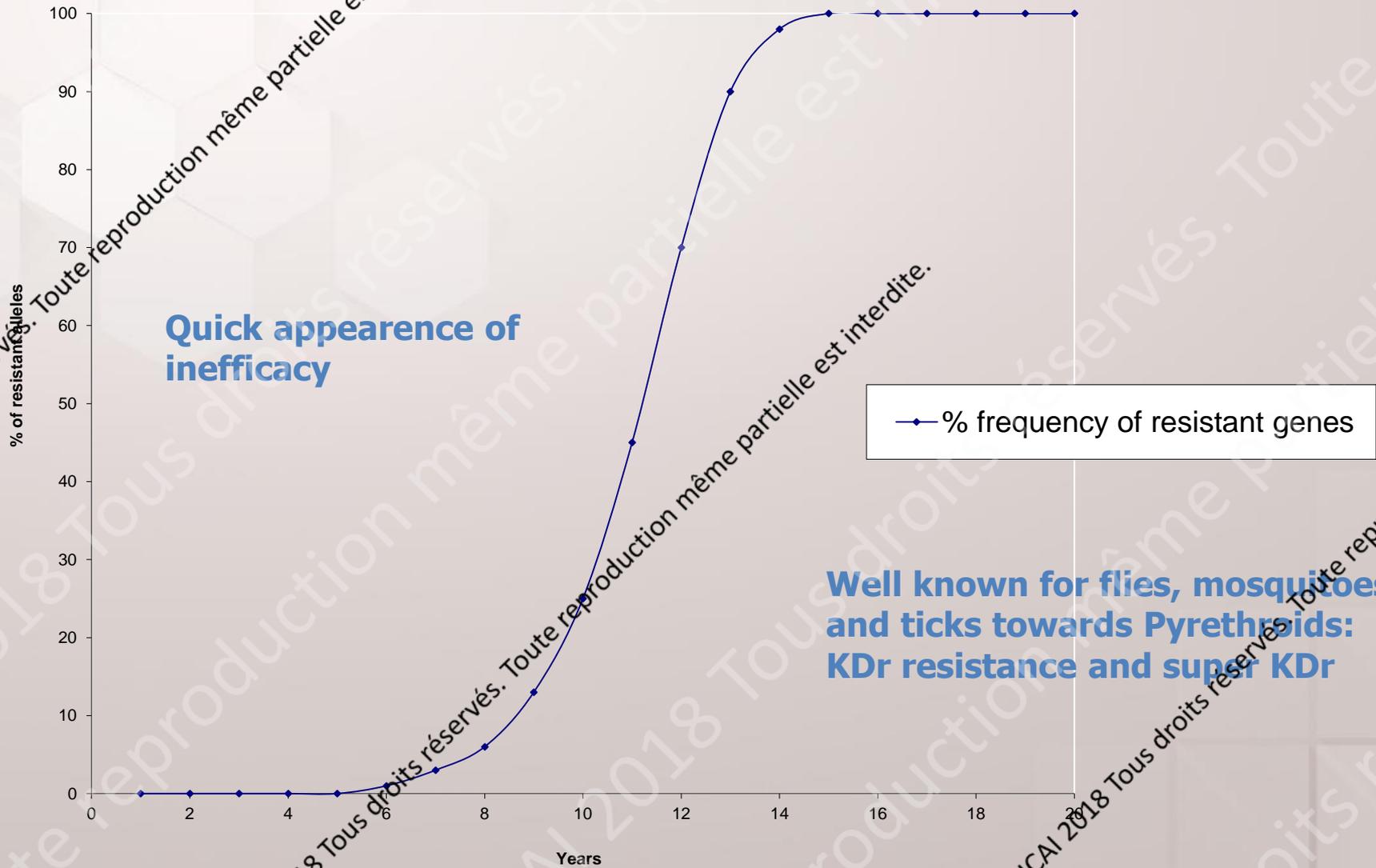
described for arthropods and helminths

◆ % frequency of resistant genes

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Dynamics of resistance by receptor mutation



Quick appearance of inefficacy

Well known for flies, mosquitoes and ticks towards Pyrethroids: KDr resistance and super KDr

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Quels arthropodes sont concernés?

- Agriculture: Nombreux insectes et acariens
- Santé animale et humaine
 - Mouches (*Musca domestica*, *Stomoxys*, *Haematobia*) aux organophosphorés, carbamates, pyréthroides
 - Moustiques (*Culex*, *Aedes*, *Anopheles*) aux organophosphorés, carbamates, pyréthroides
 - Poux (*Pediculus*) au malathion, lindane, pyréthroides
 - Tique tropical des bovins (*Boophilus*) à toutes les classes
 - *Rhipicephalus sanguineus* aux organophosphorés, carbamates, pyréthroides
 - Puces aux pyréthroides

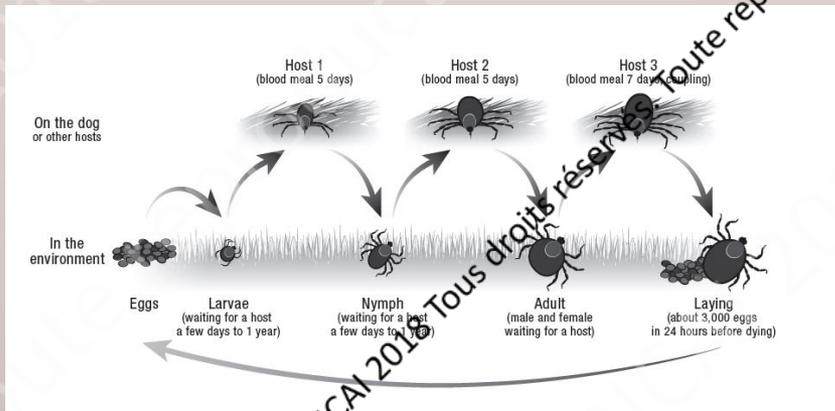
Pourquoi *Boophilus microplus*?

- Tique spécifique des bovins
- Tique monotropique et monophasique: L, N et A sur bovins sans passage en milieu extérieur
- Cycle court: 21 jours
- Prolificité: 3000 Œufs /femelle
- Vecteur: *Babesia bovis*
- Turn over important: milieu tropical
- Nécessité de traitements réguliers, toute l'année
- Pression de sélection très élevée



Pourquoi pas *Ixodes ricinus*?

- Tique non spécifique
- Tique polytropic et triphasique: L, N et A sur nombreux hôtes (micromammifères, oiseaux, mammifères domestique set sauvages)
- Cycle long: trois hôtes, 1 à 3 ans
- Réservoir sauvage principal, animaux domestiques = épiphénomène
- Faible proportion de la population parasitaire traitée
- Absence de sélection



Quels helminthes sont concernés?

– Nématodes

- Strongles digestifs chez les ruminants: *Haemonchus contortus*, *Cooperia*, *Teladorsagia*
- Petits Strongles digestifs chez les Equidés: Cyathostominés (*Cyathostoma*....)
- Ankylostomes chez les carnivores (*A. caninum*), lévriers de course aux USA
- Ascarides (*Parascaris equorum*) chez les chevaux
- Vis-à-vis des benzimidazoles, pyrantel, avermectines/milbémécines
- Filaires (*Dirofilaria immitis*) vis-à-vis des avermectines/milbémécines: aux USA, Mississippi River Valley

– Trématodes

- Schistosomes, vis-à-vis du praziquantel

– Cestodes: ? *Anoplocephala* / praziquantel

Pourquoi les strongles digestifs?

- Trichostrongylidés: cycles rapides ppp 3 semaines à 3 mois
- Prolificité: 3000 œufs/femelle/jour
- Pathogénicité = nécessité de traitements des jeunes
 - Agneaux/haemonchoses, vermifugation mensuelle
 - Poulains/cyathostomoses, vermifugation tous les deux mois
- Faible réservoir de susceptibilité
- Mode d'élevage



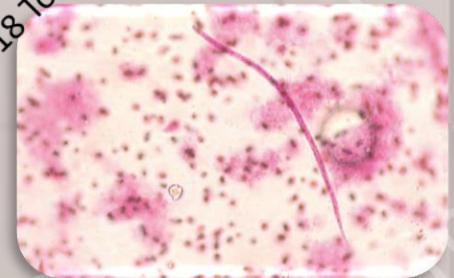
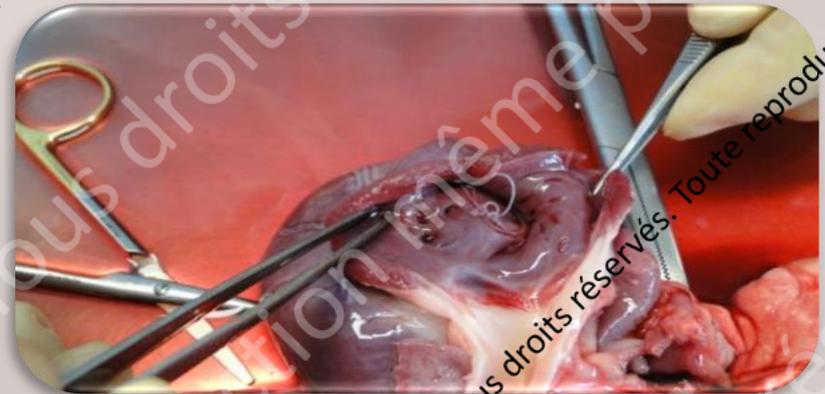
Pourquoi les strongles digestifs?

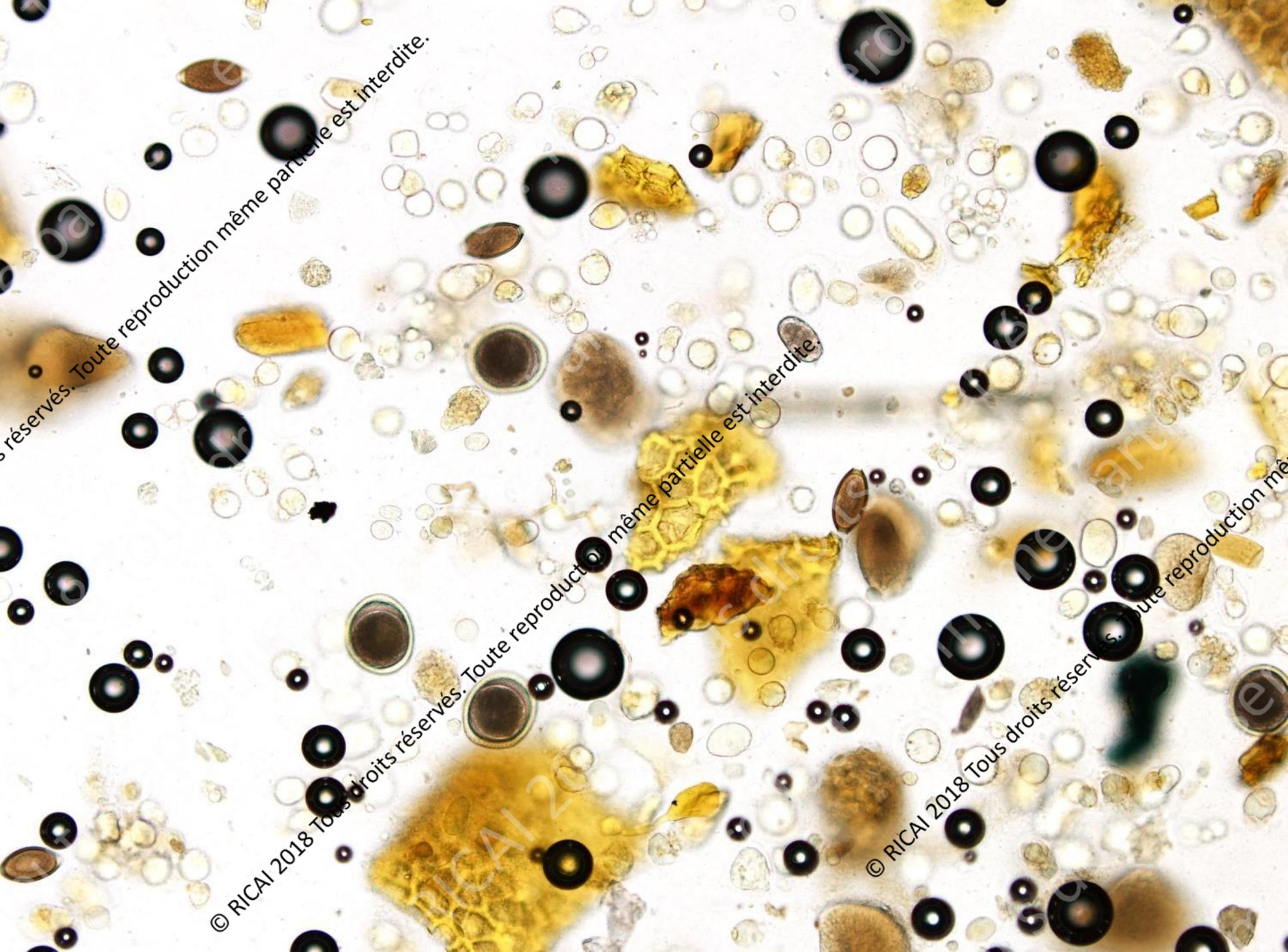
– Pourquoi pas les filaires?

- pas très longue: 6-9 mois
- Faible pression de sélection sauf *D.immitis* avec le « slow kill » aujourd'hui proscrit

– Pourquoi pas chez les carnivores (chiens/chats) sauf exception

- Faible pression de sélection (fréquence des vermifugations, population non traitée, système individuel et non système d'élevage)





© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Quels Protozoaires sont concernés?

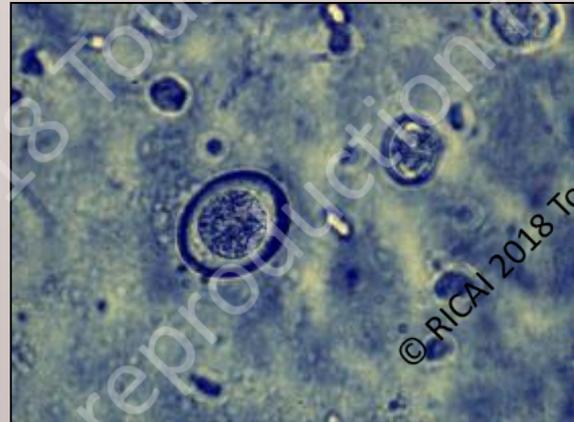
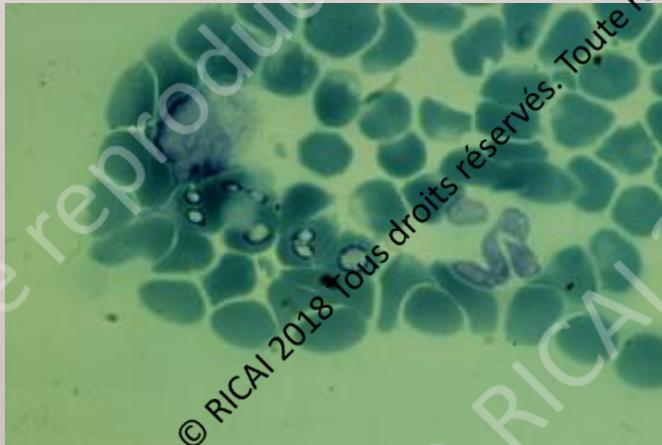
– Flagellés

- *Giardia* / métronidazole
- *Leishmania* / glucantime (+ allopurinol)
- *Trypanosoma* / melarsoprol, pentamidine



– Apicomplexa

- *Eimeria* / monensin, amprolium, toltrazuril, sulfamides (élevage aviaire)
- *Babesia* / imidocarb
- *Plasmodium* / chloroquine, artémisine...



Mesures de prévention?

- A adapter à chaque système hôte/parasite/environnement
- **PAS DE DIAGNOSTIC SIMPLE** et applicable en pratique
- Traitements raisonnés (diagnostic, fréquence adaptée)
- Cible adaptée: traitements de certaines classes d'âge
- Favoriser les réservoirs de susceptibilité (animaux non traités)
- Combinaison de molécules, rotation de molécules
- Suivi de terrain: « Egg Count Reduction Tests » pour les strongles digestifs



Conclusions

- Antiparasitaires spécifiques pour chaque type de parasite
- Antiparasitaires différents en médecine vétérinaire et humaine à l'exception de:
 - *Leishmania*
 - *Trypanosoma*
- Solution: réserver des antiparasitaires de classes différentes destinés aux animaux et à l'Homme
 - Leishmaniose canine: glucantime et miltéfosine
 - Leishmaniose humaine: précédents + formulations liposomales d'amphotéricine B

Chez les animaux:

ANTIBIOTIC RESISTANCE ISSUES

BACTERIA DEVELOP RESISTANCE QUICKLY

GENES CAN BE TRANSFERRED BETWEEN BACTERIA AND EVEN BETWEEN DIFFERENT SPECIES OF BACTERIA

= HIGH RISK FOR PUBLIC HEALTH

This is a « ONE HEALTH ISSUE ». It means that resistant genes of bacteria can be quickly transferred between different species of bacteria, that can hurt both Humans and Animals. This is also a food security issue.

GEOGRAPHICAL ACTION: INTERNATIONAL ISSUE

Resistance of bacteria to antibiotics does not know any geographical barrier.

ANTIPARASITIC RESISTANCE ISSUES

PARASITES DEVELOP RESISTANCE SLOWLY

GENES CANNOT BE TRANSFERRED BETWEEN DIFFERENT SPECIES OF PARASITES

NOT A RISK FOR HUMAN HEALTH

Antiparasitic resistance is not a Human health issue, because resistance of parasites is an issue for one species or a limited number of species. This is due to the fact that parasites cannot transfer their resistant genes to other parasite species.

GEOGRAPHICAL ACTION: LOCAL ISSUE

Antiparasitic resistance is restricted to limited geographical zones because it depends on the habitat of the animals that carry the resistant parasite.

Antiparasitic resistance is not a public health issue, for the following reasons:

- It is impossible to generalise mechanisms of resistance for parasites: resistance to antiparasitics directly depends on the host/parasite system, which includes the type of parasite, the type of antiparasitic drug, the type of hosts and the level of selection pressure,
- There are a very few antiparasitic drugs common between humans and animals,
- Tailor-made treatment strategies limit selection pressure, and there is no metaphylaxis practices for antiparasitic treatments,
- The resistance is only concerning a host/parasite system, in a given location,
- As most parasites are species specific and because resistance genes cannot be transferred from one species to another, the risk of transfer to human is very low.

Resistance is defined per host/parasite system. Consequently antiparasitic resistance cannot be generalised. There is no transmission between systems. For instance, a coccidian drug resistance would only apply to the coccidian species involved, and not to all coccidia. Antiparasitic resistance needs specific system with high selection pressure to

(1) RESISTANCE IS LIMITED TO ONE TYPE OF PARASITES

There are 3 main groups that include parasites: Arthropods, Helminths, Protozoans. Antiparasitic drugs are different and specific in each group. It means that resistance is specific to an antiparasitic class, itself concerning a specific host/parasite system in a determined geographical area.

(2) DIFFERENCE BETWEEN HOSTS

Antiparasitic treatments vary depending on the type of hosts the parasites are infecting. For pets (dogs and cats) and horses, veterinarians commonly use individual medicine, with the very first objective of treating infections. For production animals, such as swine, ruminants or avian, veterinarians use collective medicine programs. The main objective is to preserve the health of animals raised for food production. It implies totally different programs depending on the host being treated/cured.