

Le monepantel, un nouvel anthelminthique efficace contre les nématodes gastro-intestinaux des ovins

HAFSI F.¹, CHINA B.², GHALMI F.¹

¹ École Nationale Supérieure Vétérinaire d'Alger, BP 161, Hassen Badi El-Harrach, Alger, Algérie

² Institut Scientifique de Santé Publique, rue J. Wytsman, 14, 1050 Bruxelles, Belgique

Correspondance : Dr F. Hafsi Email : fredjimi54@yahoo.fr

RÉSUMÉ : Les helminthes sont des vers parasites affectant l'homme et les animaux en causant des pathologies pouvant être sévères ainsi que de lourdes pertes économiques dans les élevages notamment chez les ruminants. Le moyen de lutte le plus efficace à ce jour est l'utilisation des anthelminthiques. Jusqu'alors, trois classes d'anthelminthiques à large spectre existaient à savoir les benzimidazoles, les imidothiazoles et les lactones macrocycliques. Le dernier médicament mis sur le marché était l'ivermectine en 1981. Malheureusement, l'usage intensif de ces molécules a progressivement débouché sur l'émergence de souches de parasites capables de résister à l'action de ces substances. Certaines souches sont même multi-résistantes, principalement chez les petits ruminants. Sur le terrain, cette perte d'efficacité se traduit par des échecs thérapeutiques perceptibles à la fois par le vétérinaire et par l'éleveur. Par conséquent, les chimiorésistances et l'apparition de souches multirésistantes peuvent devenir une cause importante de pertes économiques pour les éleveurs si rien n'est fait. Ce problème croissant a conduit au développement de nouvelles molécules : les dérivés de l'ami-no-acétonitrile. Parmi ceux-ci, l'AAD 1566 appelé aussi monepantel est la molécule la plus prometteuse. Elle est active par voie orale à une dose de 2,5 mg/kg de poids vif sur le 4^{ème} stade larvaire et les formes adultes d'un large spectre d'espèces de nématodes gastro-intestinaux chez les ovins. Son efficacité a aussi été prouvée sur les souches de nématodes multi-résistantes aux autres médicaments anthelminthiques. Par ailleurs, ces résultats d'efficacité sont complétés par la bonne tolérance et une faible toxicité pour les mammifères. La cible du monepantel est le récepteur nicotinique à l'acétylcholine de la sous-famille DEG-3. Cette famille de récepteur est spécifique des nématodes et explique l'absence de toxicité chez l'hôte. Fort de ces résultats, le monepantel a été récemment commercialisé en Europe. Cette nouvelle molécule ouvre de nouveaux espoirs dans le traitement des maladies causées par les vers parasites chez les petits ruminants.

1. INTRODUCTION

La protection des animaux domestiques contre les affections parasitaires représente l'un des grands problèmes mondiaux en matière de santé animale.

Les helminthiases constituent un des obstacles majeurs au développement économique ; leur fréquence est considérable au sein des populations animales de toutes les régions du globe. À l'heure actuelle, la chimiothérapie des infections à nématodes dans les élevages repose principalement sur trois classes d'anthelminthiques

(AH) à large spectre (Getachew *et al.*, 2007). Les benzimidazoles (BZ), les imidothiazoles (LEV) et les macrocycliques lactones (MLs). À cela, s'ajoute la famille des salicylanilides et les nitrophénols qui renferment certaines molécules AH à spectre étroit ayant la particularité d'agir uniquement sur la grande douve et sur les nématodes hémato-phages (notamment *Haemonchus*) telles que le closantel et le nitroxinil (Swan, 1999 ; Silvestre *et al.*, 2002 ; Coles *et al.*, 2006).

Bien que la plupart des anthelminthiques ait conservé une efficacité contre

les nématodes parasites humains, la résistance en médecine vétérinaire est très répandue notamment chez les parasites ovins, caprins et équins (Kaplan, 2004) et semble émergente chez les bovins (Gasbarre *et al.*, 2009 ; Sutherland et Leathwick, 2011).

En effet, l'utilisation fréquente de ces anthelminthiques pendant plusieurs années a inévitablement mené au développement de phénomènes de résistance chez différents groupes de nématodes parasites. Ainsi, le problème de résistance aux anthelminthiques à large spectre chez certains

herbivores est devenue une menace croissante et une préoccupation majeure dans tous les pays du monde (Von-Samson-Himmelstjerna, 2006 ; Kaminsky *et al.*, 2008a ; Sutherland *et al.*, 2010).

Chez les ovins, la résistance vis-à-vis des nématodes est plus établie et continue à augmenter en prévalence et en sévérité dans la plupart des régions du monde (Coles *et al.*, 1998 ; Love *et al.*, 2003 ; Kaplan, 2004 ; Anziani *et al.*, 2004 ; Waghorn *et al.*, 2006a ; Traversa *et al.*, 2007). Par ailleurs, l'apparition de souches de nématodes à résistance multiple aux anthelminthiques est alarmante pour la bonne réussite de la chimiothérapie chez les ovins infestés. Elle est à l'origine d'importantes pertes économiques dans les régions du monde où l'élevage ovin est intensif (Kaminsky, 2003 ; Wrigley *et al.*, 2006 ; Jones *et al.*, 2010 ; Spickett *et al.*, 2012).

Des travaux en Australie (Love et Coles, 2002), en Nouvelle Zélande (Wrigley *et al.*, 2006), en Amérique du Sud (Waller *et al.*, 1996), en Afrique du Sud (Van Wyk *et al.*, 1999) et en Europe (Sargison *et al.*, 2001 ; 2005 ; Traversa *et al.*, 2007) confirment que ce phénomène de résistance concerne toutes les espèces de strongles ainsi que les trois grandes familles d'anthelminthiques (Prichard, 1990).

Malgré les multiples tentatives de recherche et de développement d'autres méthodes de contrôle telles que la gestion du pâturage, les agents biologiques, les vaccins et la sélection génétique d'animaux résistants, la lutte contre les infestations par les nématodes gastro-intestinaux des ovins s'appuie encore fortement sur les traitements anthelminthiques.

Devant le grand afflux des rapports sur les phénomènes de résistance multiple aux anthelminthiques, notamment dans les élevages ovins, il était urgent que de nouvelles molécules anthelminthiques fassent leur apparition.

Depuis les années '80, aucun nouvel anthelminthique n'a été proposé aux éleveurs d'ovins. Ce n'est qu'en 2009 que fut introduit sur le marché, un produit récemment découvert appartenant à la classe des dérivés aminoacetonitrile (AAD) : le monepantel (Kaminsky *et al.*, 2008b).

Les AAD forment une nouvelle classe d'anthelminthiques synthétiques, les plus récents sur le marché. Ils possè-

dent une forte activité contre tous les nématodes gastro-intestinaux chez les ovins, y compris les souches résistantes ou multi résistantes vis-à-vis des anthelminthiques classiques à large spectre (Kaminsky *et al.*, 2008a).

Parmi ces dérivés, le monepantel (AAD 1566) (Zolvix[®], Novartis Animal Health, Bâle, Suisse) est celui qui a été retenu comme le nouvel anthelminthique commercialisable destiné au contrôle des nématodes gastro-intestinaux dans les élevages ovins (Kaminsky *et al.*, 2008a ; 2008b). Son efficacité a été largement étudiée dans une série de publications mettant l'accent sur la détermination de la dose efficace (Hosking *et al.*, 2008 ; Bustamante *et al.*, 2009 ; Hosking *et al.*, 2009a ; Kaminsky *et al.*, 2009 ; Sager *et al.*, 2009) et sur l'efficacité sur le terrain (Hosking *et al.*, 2009b ; Mason *et al.*, 2009).

2. GÉNÉRALITÉS SUR LES NÉMATODES GASTRO-INTESTINAUX DES RUMINANTS

Chez les ruminants, les strongles gastro-intestinaux constituent une pathologie majeure au pâturage. Ils appartiennent à l'ordre des Strongyloidea et à deux familles distinctes : les Trichostrongyloïdés (principaux genres : *Teladorsagia* (*Ostertagia*), *Cooperia*, *Trichostrongylus*, *Haemonchus* et *Nematodirus*) et les Strongyloïdés (genre : *Oesophagostomum* et *Chabertia*) (Urquhart *et al.*, 1996)

Les ovins développent une immuno-protection insuffisante contre la plupart des nématodes parasites qui peut être à l'origine d'une importante charge parasitaire chez les agneaux et les brebis aux alentours de la mise bas (Miller et Horohov, 2006).

Les nématodes gastro-intestinaux ont une distribution mondiale avec des prédominances d'espèces variables selon les grandes zones climatiques. Dans les zones tempérées, les trichostrongles les plus fréquemment retrouvés dans les élevages de petits ruminants exploitant le pâturage sont *Teladorsagia circumcincta* (espèce abomasale) et *Trichostrongylus colubriformis* (espèce intestinale) (Etter *et al.*, 2000 ; O'connor *et al.*, 2006). Les autres espèces de nématodes sont plus irrégulièrement rencontrées, c'est notamment le cas pour

Haemonchus contortus, une autre espèce de l'abomasum très pathogène chez les ovins et très largement répandue en zones tropicales et subtropicales (Chartier *et al.*, 2000 ; O'connor *et al.*, 2006). *T. colubriformis* est également retrouvé dans les élevages des régions tropicales (Chartier *et al.*, 2000).

De multiples études ont montré que le parasitisme gastro-intestinal est responsable de retard de croissance des jeunes animaux (Urquhart *et al.*, 1996) qui se traduisent par des réductions de poids de carcasse à l'abattage. De même, des modifications de la qualité des carcasses ou de la viande (taux de gras réduit, rétention d'eau) ont été décrites à la suite d'infestations par les nématodes gastro-intestinaux (Sykes et Coop, 1976 ; 1977).

Chez les femelles laitières, les infestations par les trichostrongles gastro-intestinaux ont été régulièrement associées à des baisses de production de lait (Chartier et Hoste, 1994 ; Veneziano *et al.*, 2007) et, parfois, à des altérations de composition (Chartier et Hoste, 1994), surtout observées sur les meilleures productrices d'un troupeau.

Le rôle pathogène des nématodes gastro-intestinaux s'explique en partie par la libération dans leur environnement des produits d'excrétion-sécrétion (E/S) de nature variée, incluant des protéines dont certaines présentent une activité enzymatique (protéase, acétylcholinestérases) (Hoste *et al.*, 1997 ; Yan *et al.*, 2010) mais aussi des glycoprotéines, des sucres, des lipides et des prostanoïdes (Yatsuda *et al.*, 2003). Le rôle de ces produits E/S reste mal connu, mais leur intervention dans l'installation des larves de stade 3, le développement, la nutrition et la reproduction des vers chez l'hôte est largement suspecté (Hoste *et al.*, 1995). Certaines des molécules libérées auraient aussi un effet sur les muqueuses et les cellules de l'hôte, participant à la genèse des perturbations pathophysiologiques (Hoste *et al.*, 1997) mais aussi contribuant à l'équilibre hôte-nématode parasite (Hoste *et al.*, 2001).

3. LES ANTHELMINTHIQUES : MODE D'ACTION ET INDICATIONS CLINIQUES

Il existe à ce jour trois grandes familles de molécules anthelminthiques (AH) efficaces contre les strongles gastro-intestinaux des ovins (Lanusse et

Prichard, 1993) : les benzimidazoles, les imidazothiazoles et les lactones macrocycliques. Le tableau II présente ces différentes molécules ainsi que les posologies recommandées chez les ovins. Certaines molécules AH à spectre étroit appartenant à la famille des salicylanilides sont également mentionnées. Des informations détaillées sur ces produits sont disponibles sur le site web du [Centre belge d'Information pharmacothérapeutique \(http://www.cbip-vet.be\)](http://www.cbip-vet.be).

Les benzimidazoles agissent en bloquant certains systèmes enzymatiques du métabolisme anaérobie des parasites, les privant ainsi de leurs ressources énergétiques (Prichard, 1973), mais également en inhibant la formation des microtubules du cytosquelette des parasites sans altérer ceux de l'hôte (Martin *et al.*, 1997).

Le lévamisole (famille des imidazothiazoles) est un agoniste de l'acétylcholine. En se fixant sur les récepteurs nicotiniques du parasite, il entraîne une paralysie spastique de celui-ci et sa mort (Martin *et al.*, 1993 ; 1997 ; Kohler, 2001).

Les lactones macrocycliques comprennent les ivermectines (ivermectine et doramectine) et les milbémycines (moxidectine) (Blackhall *et al.*, 2003). Elles sont agonistes du récepteur de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) et du récepteur au glutamate. Elles entraînent une paralysie flasque du parasite en augmentant la perméabilité membranaire aux ions chlorures (Sangster, 1996 ; Martin *et al.*, 1997 ; Beugnet *et al.*, 1997).

Le closantel (famille des salicylanilides) et le nitroxinil (nitrophénol) agissent par découplage spécifique de la phosphorylation oxydative mitochondriale des cellules digestives du parasite sans affecter celles de l'hôte (Swan, 1999). L'action est immédiate et prolongée (jusqu'à 35 jours contre *H. contortus*), car ces molécules sont fortement liées aux albumines plasmatiques (> 99 %) (Rothwell *et al.*, 2000).

Les benzimidazoles et les pro-benzimidazoles sont efficaces contre les strongles gastro-intestinaux et respiratoires. Certaines molécules présentent également une activité douvicide. Les imidazothiazoles sont actifs contre les vers gastro-intestinaux et pulmonaires. Les lactones macrocycliques sont également appelées endectocides car elles sont actives à la fois contre les nématodes gastro-intestinaux et certains ectopar-

asites (acariens ou insectes) (Urquhart *et al.*, 1996 ; Beugnet *et al.*, 1997)

4. LA RÉSISTANCE DES STRONGLES VIS-À-VIS DES ANTHELMINTHIQUES

4.1. Définition

La résistance est un phénomène génétique, héritable, qui confère à une souche de parasites la capacité de survivre à des concentrations d'antiparasitaires habituellement létales pour les individus sensibles de l'espèce. Ce phénomène est dépendant d'une pression de sélection due à l'utilisation des produits. On considère qu'une résistance est présente au sein d'un troupeau quand l'efficacité du traitement anthelminthique considéré induit une réduction de l'excrétion fécale d'œufs du parasite inférieure à 90 %, et ce, alors que le traitement est correctement effectué. L'efficacité de la molécule utilisée peut alors être considérablement réduite, voire nulle. Les résistances peuvent être simples (dirigées contre une famille d'anthelminthiques) ou multiples (dirigées contre plusieurs voire toutes les familles).

Ce phénomène correspond donc à la perte d'efficacité de la molécule utilisée vis-à-vis de sa cible. Il s'agit d'un problème important en élevage car, à terme, il risque de laisser les éleveurs victimes de résistances multiples, démunis face au parasitisme de leur troupeau

4.2. Espèces parasites concernées

Les trois principales familles d'anthelminthiques (benzimidazoles, imidazothiazoles, lactones macrocycliques) (tableau I) sont concernées par des résistances pour toutes les espèces de nématodes gastro-intestinaux des petits ruminants, principalement pour *H. contortus*, *Trichostrongylus spp.* et *Teladorsagia spp.* (Gopal *et al.*, 1999 ; Kaplan, 2004 ; Wolstenholme *et al.*, 2004 ; Besier, 2007).

Chez les bovins, les cas de résistance sont de plus en plus fréquemment signalés. Ces derniers concernent surtout *Cooperia spp.* (Waller, 1997 ; Familton *et al.*, 2001 ; Coles, 2002 ; Kaplan, 2004 ; Wolstenholme *et al.*, 2004 ; Suarez et Cristel, 2007). Récemment, la résistance aux benzimidazoles chez des populations de *Cooperia sp.*, *Ostertagia ostertagi* ou *Trichostrongylus axei* a été bien établie

chez cette espèce animale (Coles, 2002 ; Waghorn *et al.*, 2006b). La résistance aux ivermectines/moxidectine semble pour l'instant limitée à *Cooperia sp.* dans l'hémisphère sud et en Angleterre (Coles *et al.*, 2001). Quant à la résistance au lévamisole, seules des populations américaines d'*Haemonchus placei* et *Ostertagia ostertagi* semblent concernées (Coles, 2002).

4.3. Les mécanismes de résistance aux anthelminthiques

Plusieurs types de résistance ont été décrits selon les capacités des parasites à résister à une substance unique (résistance simple), à un groupe de substances ayant le même mode d'action (résistance de famille, la plus fréquente) ou à un ensemble de composés qui ont des modes d'action différents (résistance multiple) (Beugnet et Kerboeuf, 1997).

Le déterminisme de la résistance est génétique (Dobson *et al.*, 1996). La diffusion de gènes de résistance est un phénomène complexe dont on ne connaît pas tous les fondements. Plusieurs facteurs sont toutefois bien identifiés :

- la fréquence d'utilisation d'un anthelminthique conduit à une pression de sélection élevée et favorise l'extension des résistances. Le risque maximal est représenté par une utilisation à une fréquence correspondant à la période pré-patente des parasites où, dans ce cas, chaque nouvelle génération est soumise à un traitement (Beugnet et Kerboeuf, 1997). Il est ainsi souvent recommandé d'alterner les molécules antiparasitaires, mais dans ce cas, le risque de favoriser des multi-résistances est non négligeable ;
- l'utilisation de procédés rémanents comme les diffuseurs intraruminaux exerce une pression de sélection permanente (Beugnet et Kerboeuf, 1997) ;
- les erreurs de dosage volontaires ou non (surdosage et sous-dosage) interviennent largement dans la sélection de parasites chimiorésistants, les sous-dosages permettent la survie d'individus hétérozygotes portant un allèle de résistance, à l'inverse, les surdosages favorisent l'émergence d'individus extrêmement résistants (Jackson, 1993 ; Borgsteede *et al.*, 1996) ;
- l'introduction d'ovins porteurs de strongles gastro-intestinaux résis-

Tableau I : principaux anthelminthiques actifs contre les nématodes gastro-intestinaux chez les ovins

Famille	Molécules	Noms déposés	Spectre d'action	Posologie recommandée et voie d'administration
		Oxfenil®	Ad et L4 Hypobiose Hc et Tci	4,5 mg/kg VO, un bolus/jour
	Oxfendazole	Synanthic®	Ad et L4 Hypobiose Hc et Tci	5 mg/kg VO, un bolus/jour
Benzimidazoles	Fenbendazole	panacur®	Ad et L4 Hypobiose Hc et Tci	5 mg/kg VO, un bolus/jour
	Fébantel	Rintal®	Ad et L4 Hypobiose Hc et Tci	5 mg/kg VO
	Albendazole	Valbazen®	Ad et L4	3,8 mg/kg VO
Imidazothiazoles	Lévamisole	Lévamisole®	Ad et L4	7,5 mg/kg VO, un bolus/jour <i>pour on, injectable</i>
		Némisol®	Ad et L4	
	Ivermectine	Ivomec® Oramec®	Ad et L4	0,2 mg/kg SC 0,2 mg/kg VO
Lactones macrocycliques	Doramectine	Dectomax®	Ad et L4 Hypobiose Hc et Tci	0,2 mg/kg IM ou SC
	Moxidectine	Cydectine®	Ad et L4 Hypobiose Hc, Tci et <i>T. axei</i>	0,2 mg/kg SC ou VO
Les Salicylanilides	Closantel	Supaverm® Seponver®	Ad, L4 et hypobiose de Hc	10 mg/kg VO
	Nitroxinil	Dovenix®	Ad, L4 et hypobiose de Hc	10 mg/kg SC
Les dérivés aminoacétonitrile	Monepantel	Zolvix®	Ad, L4 et hypobiose de Hc, Tci, <i>T. axei, Otr, Odav</i>	2,5 mg/kg VO

VO : voie orale ; SC : sous-cutanée ; IM : intra-musculaire ; Ad : adulte ; L4 : 4^e stade larvaire ; Hc : *Haemonchus contortus* ; Tci : *Teladorsagia circumcincta* ; T. axei : *Trichostrongylus axei* ; Otr : *Ostertagia trifurcata* ; Odav : *Ostertagia davtiani*.

tants dans un troupeau est un facteur de risque important.

5. HISTORIQUE DES DÉRIVÉS DE L'AMINO-ACÉTONITRILE (AAD)

Les AAD forment une nouvelle classe d'anthelminthiques synthétiques (Kaminski *et al.*, 2008a).

Six cents composés synthétiques dérivés de l'amino-acétonitrile ont été synthétisés et testés pour leurs propriétés anthelminthiques (Kaminski *et al.*, 2008a). Des tests *in vitro* de mesure de la dose minimale efficace EC₁₀₀ ont été réalisés et certains composés se sont montrés efficaces à ces doses, variant de 0,01 à 0,032 ppm. De façon intéressante, la résolution des énantiomères a montré que les différentes formes chirales n'ont pas les mêmes effets. Les molécules les plus actives ont ensuite été testées *in vivo* sur des rongeurs infestés par *H. contortus* et *Trichostrongylus colubriformis*. Ensuite, les tests se sont poursuivis sur des moutons infestés par

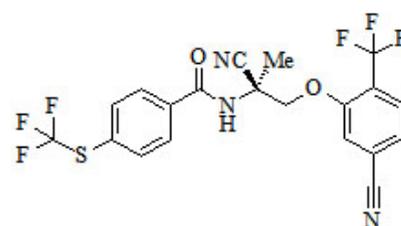
H. contortus et des bovins infestés par *Cooperia oncophora* ainsi que chez des moutons infestés naturellement (Kaminski *et al.*, 2008a). Des études de toxicité et de pharmacocinétique ont également été menées. La toxicité des AAD les plus actifs était faible à la fois chez les rongeurs et chez les ruminants. Ensuite, l'efficacité contre des souches multi-résistantes d'*H. contortus*, de *T. circumcincta* et de *T. colubriformis* a été testée avec succès. Enfin, la cible des AAD a été investiguée, il s'agit du récepteur nicotinique de l'acétylcholine (voir ci-après) (Kaminski *et al.*, 2008a). Après toutes ces étapes de sélection et parmi les nouveaux AAD testés à large spectre anthelminthique, c'est le composé AAD 1566 qui a été retenu pour le développement d'un nouvel anthelminthique, en raison de son efficacité contre un large spectre d'helminthes, de sa faible toxicité et de son efficacité contre les souches multi-résistantes. C'est cette molécule qui a été baptisée monepantel (Kaminski *et al.*, 2008b ; 2009).

6. PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES DU MONEPANTEL

Le monepantel est un anthelminthique appartenant à la classe des dérivés de l'amino-acétonitrile (figure 1). Il agit sur le récepteur nicotinique cholinergique spécifique des nématodes de la sous-famille DEG-3 (Rufener *et al.*, 2009).

La molécule provoque une hypercontraction des muscles corporels, qui conduit à des contractions spasmodiques de la portion antérieure du pharynx, puis à la paralysie et à la mort du parasite (Kaminski *et al.*, 2008a).

Figure 1 : Structure du monepantel (poids moléculaire : 473,40)



Les anthelmithiques de type imidazothiazoles et lactones macrocycliques agissent sur les canaux ioniques alors que les benzimidazole agissent sur les microtubules (Gilleard, 2006). La compréhension des mécanismes sous-jacents a été favorisée par le séquençage complet du génome du nématode *Caenorhabditis elegans* bien que ce nématode ne soit pas un parasite. C'est donc *C. elegans* qui a servi de modèle pour l'étude des gènes codant pour les récepteurs nicotiques à l'acétylcholine (nAChR). La structure tridimensionnelle de ces récepteurs a été déterminée précisément (Unwin, 2003). Tous les nAChR sont composés de 5 sous-unités rangées autour d'un canal central perméable aux ions. Chez les invertébrés, il y a aussi de tels récepteurs de la famille des canaux ioniques transmettent des réponses excitatrices rapides alors que les canaux à anions entraînent des réponses inhibitrices au niveau des synapses (Brown *et al.*, 2006).

C. elegans possède 29 sous-unités différentes regroupées en 5 groupes majeurs : ACR-16 (10 sous-unités), ACR-8 (3 sous-unités), UNC-38 (3 sous-unités), UNC-29 (4 sous-unités) et DEG-3 (8 sous-unités). Les groupes ACR-8 et DEG-3 sont spécifiques des nématodes (Jones et Sattelle, 2004).

Récemment, on a montré que la protéine ACR-23 de *C. elegans* et la protéine homologue MPTL-1 d'*H. contortus* sont les cibles potentielles des AAD. Les deux protéines appartiennent à la sous-famille DEG-3 des nAChR et diffèrent de ceux ciblés par les imidazothiazoles (comme le levamisole) (Kaminsky *et al.*, 2008a ; Rufener *et al.*, 2009). Les protéines ACR-23 et MPTL-1 sont impliquées dans la sensibilité au monepantel. Des expériences de génomique comparative des gènes codant pour des canaux ioniques de différents nématodes et des essais en parallèle de sensibilité au monepantel ont montré que *C. elegans* exprimant la protéine ACR23/MPTL-1 est sensible au monepantel alors que les nématodes apparentés *Pristionchus pacificus* et *Strongyloides ratti* qui n'expriment pas d'homologues aux protéines ACR-23/MPTL-1 ne sont pas sensibles au monepantel (Rufener *et al.*, 2010a). D'autre part, des mutants d'*H. contortus* qui étaient moins sensibles au monepantel ont été sélectionnés (Rufener *et al.*, 2009). Les mutations sont présentes dans des gènes codant pour des protéines de la famille

DEG-3. Ces résultats indiquent que la protéine MPTL-1 et d'autres sous-unités des récepteurs nicotiques de la famille DEG-3 constituent la cible du monepantel chez *H. contortus* et que des mutations dans les gènes correspondant peut entraîner une réduction dans la sensibilité au monepantel (Rufener *et al.*, 2009).

Les récepteurs DEG-3 d'*H. contortus* ont été exprimés fonctionnellement dans les oocytes de *Xenopus laevis* et se sont révélés préférentiellement activés par la choline, pour perméabiliser les cations monovalents et dans une moindre mesure les ions calcium. Quoique le monepantel et le monepantel sulfone n'activent pas les canaux eux-mêmes, ils augmentent substantiellement les courants tardifs après l'activation des canaux par la choline. Ceci indique que ces AAD sont des modulateurs allostériques positifs des récepteurs DEG-3 d'*H. contortus* (Rufener *et al.*, 2010b).

7. PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES DU MONEPANTEL

Le monepantel est rapidement absorbé et oxydé en métabolite sulfone, le monepantel sulfone. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en un jour. Les concentrations diminuent rapidement avec une demi-vie de 5 jours. L'excrétion se fait essentiellement par les selles mais aussi par l'urine. Son importance est primordiale, car c'est un métabolite actif pour interpréter le devenir des résidus et les études d'efficacité (Karadzovska *et al.*, 2009). Différentes voies d'administration (orale, intra-veineuse, intra-ruminale et intra-caillette) de ce produit ont été étudiées pour juger des différences de son efficacité et de sa pharmacocinétique (Karadzovska *et al.*, 2009 ; Hosking *et al.*, 2010b). Il apparaît que la voie orale est la plus efficace avec des valeurs de C_{max} les plus élevées que ce soit pour le monepantel ou le monepantel sulfone par rapport aux voies intraruminales ou intra-abomasales chez le mouton (Hosking *et al.*, 2010b). Par contre, aucune différence significative n'a été observée entre la voie orale et la voie intraveineuse avec des paramètres pharmacocinétiques de volume de distribution stationnaire de 7,4 l/kg pour le monepantel et 31,2 l/kg pour le monepantel sulfone, une clairance totale de 1,49 l/(kg x h) pour le

monepantel et de 0,28 l/(kg x h) pour le monepantel sulfone et temps moyen de persistance de 4,9 h pour le monepantel et 111 h pour le monepantel sulfone (Karadzovska *et al.*, 2009).

8. EFFICACITE DU MONEPANTEL

Des études ont été menées pour déterminer la dose efficace du monepantel chez l'ovine vis-à-vis de la forme adulte des nématodes gastro-intestinaux (Kaminsky *et al.*, 2009 ; Sager *et al.*, 2009) et de leur forme larvaire du quatrième stade (Hosking *et al.*, 2009a ; Kaminsky *et al.*, 2008b ; Stein *et al.*, 2010 ; Kaminsky *et al.*, 2011) (tableau II).

Ces études se sont déroulées en Australie, en Suisse et en Nouvelle-Zélande sur plusieurs espèces de nématodes cibles et à différentes doses : 1,25, 2,5 et 5,0 mg/kg de poids corporel.

Ces données sont bien étayées par des études à grande échelle sur le terrain en Australie (Hosking *et al.*, 2009b ; Hosking et Stein, 2009 ; Stein *et al.*, 2010), en Nouvelle Zélande (Mason *et al.*, 2009), en Suisse (Sager *et al.*, 2009) et dans trois pays d'Amérique latine (Bustamante *et al.*, 2009).

Une analyse des données rassemblées à partir d'une série d'études contrôlées (tableau II), montre une efficacité du monepantel en formulation orale supérieure à 99 % pour la plupart des espèces de nématodes gastro-intestinaux (Hosking *et al.*, 2010a). Par ailleurs, l'efficacité du produit à la dose de 2,5 mg/kg était de 99,9 % contre les formes multi-résistantes de *Trichostrongylus colubriformis* et d'*H. contortus* aux anthelmithiques à large spectre disponibles actuellement (Kaminsky *et al.*, 2011).

Chez les bovins, son utilisation par voie topique a été testée à 5 mg/kg. Une efficacité totale sur le stade adulte d'*Ostertagia ostertagi* et *Cooperia oncophora* a été démontrée. Une bonne efficacité sur les stades larvaires a été obtenue pour une dose de 3,8 mg/kg administrée par voie orale (Kaminsky *et al.*, 2008b).

9. INNOCUITE DU MONEPANTEL

Le pouvoir mutagène du monepantel a été testé par le test de Ames (Kaminsky *et al.*, 2008b). Aucun effet bactériolo-

Tableau II : efficacité du monepantel contre les nématodes gastro-intestinaux chez les ovins, en fonction de la dose

Dose (mg/kg)	Efficacité	Espèces parasitaires	Stade parasitaire	Auteurs
1,25	efficacité modérée	<i>Haemonchus contortus</i> <i>Teladorsagia circumcincta</i> <i>Teladorsagia trifurca</i> <i>Trichostrongylus axei</i> <i>Trichostrongylus colubriformis</i> <i>Trichostrongylus vitrinus</i>	L4	Kaminsky <i>et al.</i> , 2008b
2,5-5	haute efficacité	<i>Cooperia oncophora</i> <i>Nematodirus filicollis</i> <i>Nematodirus battus</i> <i>Nematodirus spathiger</i> <i>Oesophagostomum venulosum</i> <i>Cooperia curticei</i> <i>Chabertia ovina</i>		
2,5	95 < 100 %	<i>Haemonchus contortus</i> <i>Teladorsagia circumcincta</i> <i>Teladorsagia trifurca</i> <i>Trichostrongylus axei</i> <i>Trichostrongylus colubriformis</i> <i>Trichostrongylus vitrinus</i> <i>Cooperia oncophora</i> <i>Nematodirus filicollis</i> <i>Nematodirus battus</i> <i>Cooperia curticei</i> <i>Chabertia ovina</i>	L4	Hosking <i>et al.</i> , 2009a
	Niveau d'efficacité variable (≥ 90 %)	<i>Nematodirus spathiger</i> <i>Oesophagostomum venulosum</i>		
1,25	99,8 %	<i>Haemonchus contortus</i>	Adulte	Kaminsky <i>et al.</i> , 2009
		<i>Teladorsagia circumcincta</i>		
		<i>Trichostrongylus axei</i>		
	98 %	<i>Trichostrongylus colubriformis</i>		
		<i>Trichostrongylus vitrinus</i>		
	<i>Cooperia oncophora</i> <i>Nematodirus filicollis</i>			
2,5	99 %	<i>Cooperia curticei</i> <i>Nematodirus spathiger</i>	Adulte	Kaminsky <i>et al.</i> , 2009
	> 94 %	<i>Oesophagostomum venulosum</i> <i>Chabertia ovina</i>		
		≥ 99,3 %		
2,5	> 99 %	<i>Haemonchus contortus</i> <i>Teladorsagia circumcincta</i> <i>Trichostrongylus axei</i> <i>Trichostrongylus colubriformis</i> <i>Trichostrongylus vitrinus</i>	Adulte	Sager <i>et al.</i> , 2009
		<i>Cooperia oncophora</i>		
		<i>Nematodirus filicollis</i>		
		<i>Cooperia curticei</i> <i>Chabertia ovina</i>		
	88 %	<i>Oesophagostomum venulosum</i>		
92,4 %	<i>Nematodirus spathiger</i>			
2	99,7 %	<i>Haemonchus contortus</i>	L4	Stein <i>et al.</i> , 2010
	99,8 %	<i>Teladorsagia spp</i>		
2,5	99,9 %	<i>Trichostrongylus colubriformis</i>	L4	Kaminsky <i>et al.</i> , 2011
		<i>Haemonchus contortus</i>		

toxique n'a été détecté quelques soient les concentrations testées et le pourcentage de réversion n'est pas augmenté chez les souches bactériennes utilisées (Kaminski *et al.*, 2008b). De plus, le monepantel n'induit pas d'aberrations chromosomiques sur des cellules en culture ni de cytotoxicité chez la souris (Kaminski *et al.*, 2008b).

Chez le mouton, le monepantel ne montre aucun effet secondaire après administration orale d'une dose atteignant 50 mg/kg. Une perte d'appétit transitoire a été observée chez les moutons auxquels on avait administré 125 mg/kg (50 fois la dose thérapeutique) de monepantel (Kaminski *et al.*, 2008b).

L'innocuité de la molécule a été démontrée chez les agneaux sevrés. L'administration orale répétée de ce produit à la dose maximale recommandée (et même pour trois à cinq fois cette dose) pendant 24 semaines n'a entraîné aucun effet indésirable sur le poids, la chimie clinique, l'hématologie et les variables de la coagulation chez les animaux (Malikides *et al.*, 2009a). Ces mêmes auteurs ont également démontré l'innocuité du monepantel sur les béliers reproducteurs (Malikides *et al.*, 2009b) ainsi que sur des brebis et leur progéniture (Malikides *et al.*, 2009c). Le jeûne pendant une période de 24 h ou l'alimentation n'ont aucun effet statistiquement significatif sur l'efficacité et l'innocuité de la solution du monepantel (Hosking et Stein, 2009).

L'innocuité de ce produit a même été vérifiée sur les insectes (mouches *Scathophaga stercoraria* et larve de coléoptère *Aphodius constans*) à travers ses résidus contenus dans les matières fécales d'ovins (Skripsky et Hoffman, 2010).

10. INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

On préconise d'utiliser le monepantel à une dose de 25 mg/ml en solution buvable. Il est destiné au traitement et au contrôle des nématodes gastro-intestinales chez les ovins notamment lors de résistance à l'une des trois autres classes d'anthelminthiques. Le spectre d'activité inclut le quatrième stade larvaire et les formes adultes de nombreux nématodes des ruminants (tableau II). La dose recommandée est de 2,5 mg/kg de poids vif.

Selon Hagel et Giusti (2010), le mone-

pantel s'est révélé efficace expérimentalement sur *Ascaris lumbricoides*, nématode commun chez l'homme dans certaines régions tropicales du monde, et ouvre la voie pour de nouveaux traitements en médecine humaine.

L'usage trop fréquent, sur une longue durée et à une dose trop faible, est déconseillé car il y a majoration du risque de développement de résistance.

La sécurité du produit n'a pas été établie chez les ovins pesant moins de 10 kg ou âgés de moins de deux semaines. Il peut être utilisé chez les femelles gestantes et allaitantes.

Aucun effet indésirable n'a été constaté à 10 fois la dose thérapeutique. Le délai d'attente est de 7 jours pour la viande. Ce produit est interdit chez les animaux producteurs de lait destiné à la consommation humaine.

11. CONCLUSION

Les nématodes gastro-intestinaux chez les ruminants et principalement *Haemonchus* sont des menaces globales pour les élevages ovin et bovin. L'émergence de résistance aux médicaments et surtout de résistances multiples aux différentes classes d'anthelminthiques existants a contribué au développement de nouvelles molécules.

Les dérivés de l'acéto-nitrile (AAD) ont récemment été découverts et leurs propriétés anthelminthiques confirmées (Kaminski *et al.*, 2008a).

Parmi ces dérivés, un en particulier, l'AAD 1566 encore appelé monepantel, a retenu l'attention des chercheurs.

Cette nouvelle molécule est surtout efficace contre les souches résistantes aux autres familles anthelminthiques. Ces résultats d'efficacité sont complétés par la bonne tolérance et une faible toxicité pour les mammifères, son mode d'action nouveau lui permet d'être efficace sur des souches aujourd'hui multi résistantes, et sa spécificité lui assure une bonne sécurité d'emploi. En effet, il s'agit d'une molécule non toxique active sur la plupart des strongles des ruminants y compris ceux résistants aux principaux anthelminthiques utilisés couramment comme les (pro) benzimidazoles, le lévamisole, le morantel et les lactones macrocycliques (Kaminski *et al.*, 2008b ; 2009). Cette molécule agit spécifiquement sur les récepteurs nicotiniques cholinergiques des néma-

todes appartenant à la famille DEG-3 n'existant pas chez l'hôte, ce qui explique son absence de toxicité. La molécule a été mise sur le marché en Europe en 2009. De nombreuses études de terrain ont montré toute son efficacité pour éliminer les helminthes essentiellement chez le mouton. Des études de mutagenèse ont cependant mis en évidence la possibilité de générer des helminthes résistants au monepantel. Il est donc prévisible que ce type de résistance apparaisse suite à la pression de sélection entraînée par l'utilisation de plus en plus importante de ce nouvel anthelminthique. Le combat n'est donc certes pas terminé mais cette nouvelle famille de molécules, les AAD sont pour l'instant les molécules les plus efficaces sur le marché. Par ailleurs, il est à signaler que le monepantel est jugé très intéressant et prometteur en médecine humaine (Olliaro *et al.*, 2011).

SUMMARY

Helminths are parasitic worms affecting animals and causing human disease to be severe and causing economic losses in livestock operations including in ruminants. The mode of the most effective control is the use of drugs anthelmintics. Until recently, three classes of anthelmintic drugs existed namely benzimidazoles, the imidothiazoles and macrocyclic lactones. The last drug on the market was the ivermectin in 1981. Unfortunately, the intensive use of these molecules has led to the emergence of resistance among helminths. Some strains are even multiresistant mainly in small ruminants. In practice, this poor efficiency led to therapeutic failures observed by vets and farmers. Therefore, if nothing is done, the presence of multiresistant strains can be a source of economical losses for farmers. The emergence of multidrug-resistant strains has led to the development of new molecules of amino-acetonitrile derivatives. Among these, the AAD 1566 also called monepantel is the most promising molecule. It is active orally (25 mg/kg) against

fourth larval stage and adults of the major ovine gastrointestinal nematodes. Its efficiency was also showed on nematode strains resisting to another antihelmintics drugs. Moreover, no particular side effects was observed. The monepantel target is the nicotinic acetylcholine receptor of the subfamily DEG-3. This family of

receptor is specific nematodes and explains the absence of toxicity in the host. Based on these results, the monepantel was recently marketed in Europe. This new molecule opens new hopes in the treatment of diseases caused by parasitic worms in small ruminants.

Conflit d'intérêt

Les auteurs de l'article intitulé « Le monepantel, un nouvel anthelminthique efficace contre les nématodes gastro-intestinaux des ovins » déclarent par la présente n'avoir aucun intérêt particulier avec la firme Novartis commercialisant le Zolvix®.

BIBLIOGRAPHIE

- ANZIANI O.S., SUAREZ V., GUGLIELMONE A.A., WARNKE O., GRANDE H., COLES G.C. Resistance to benzimidazole and macrocyclic lactone anthelmintics in cattle nematodes in Argentina. *Vet. Parasitol.*, 2004, **122**, 303-306.
- BESIER B. New anthelmintics for livestock: the time is right. *Trends Parasitol.*, 2007, **23**, 21-24.
- BEUGNET F., GEVREY J., KERBOEUF D. Les endectocides : mode d'action et d'utilisation. *Point Vét.*, 1997, **28** : n° spécial « Parasitologie des Ruminants », 133-137.
- BEUGNET F., KERBOEUF D. La résistance aux antiparasitaires chez les parasites des ruminants. *Point Vét.*, 1997, **28** : n° spécial « Parasitologie des Ruminants », 167-174.
- BLACKHALL W.J., PRICHARD R.K., BEECH R.N. Selection at a gamma-aminobutyric acid receptor gene in *Haemonchus contortus* resistant to avermectins/milbemycins. *Mol. Biochem. Parasitol.*, 2003, **31**, 137-145.
- BORGSTEEDE F.H., ROOS M.H., SMITH G., PRICHARD R.K. Anthelmintic resistance. *Vet. Parasitol.*, 1996, **64**, 129-132.
- BROWN L.A., JONES A.K., BUCKINGHAM S.D., MEE C.J., SATTELLE D.B. Contribution from *Caenorhabditis elegans* functional genetics to antiparasitic drug target identification and validation: nicotinic acetylcholine receptors, a case study. *Int. J. Parasitol.*, 2006, **36**, 617-624.
- BUSTAMANTE M., STEFFAN P.E., BONINO MORLAN J., ECHEVARRIA F., FIEL C.A., CARDOZO H., CASTELLS D., HOSKING B.C. The efficacy of monepantel, an amino-acetonitrile derivative, against gastrointestinal nematodes of sheep in three countries of southern Latin America. *Parasitol. Res.*, 2009, **106**, 139-144.
- CHANDRAWATHANI P., ADNAN M., WALLER P.J. Anthelmintic resistance in sheep and goat farms on Peninsular Malaysia. *Vet. Parasitol.*, 1999, **82**, 305-310.
- CHARTIER C., HOSTE H. Anthelmintic treatments against digestive-tract nematodes in grazing dairy goats with high or low levels of milk production. *Vet. Res.*, 1994, **25**, 450-457.
- CHARTIER C., ITARD J., MOREL P., TRONCY P. Précis de parasitologie vétérinaire tropicale. Tec & Doc : Paris., 2000, 773 p.
- CHARTIER C., SOUBIRAC F., PORS I., SILVESTRE A., HUBERT J., COUQUET C., CABARET J. Prevalence of anthelmintic resistance in gastrointestinal nematodes of dairy goats under extensive management conditions in southwestern France. *J. Helminthol.*, 2001, **75**, 325-330.
- COLES G.C., RHODES A.C., GLOVER M.G., PRESTON G.D., COLES E.M. Avoiding introduction of levamisole-resistant nematodes. *Vet. Rec.*, 1998, **143**, 667.
- COLES G.C., WATSON C.L., ANZIANI O.S. Ivermectin-resistant *Cooperia* in cattle. *Vet. Rec.*, 2001, **148**, 283-284.
- COLES G. Cattle nematodes resistant to anthelmintics. *Vet. Res.*, 2002, **33**, 481-489.
- COLES G.C., JACKSON F., POMROY W.E., PRICHARD R.K., VON SAMSONHIMMELSTJERNA G., SILVESTRE A., TAYLOR M.A., VERCRUYSSSE J. The detection of anthelmintic resistance in nematodes of veterinary importance. *Vet. Parasitol.*, 2006, **136**, 167-185.
- DOBSON R. J., LEJAMBRE L., GILL J.H. Management of anthelmintic resistance : inheritance of resistance and selection with persistent drugs. *Int. J. Parasitol.*, 1996, **26**, 993-1000. Erratum : *Int. J. Parasitol.*, 1997, **27**, 141.
- EUROPEAN MEDICAL AGENCY Résumé des caractéristiques du monepantel. [en ligne] (sans date) Adresse URL : http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/veterinary/000154/WC500068907.pdf consulté le 15/01/2012.
- ETTER E., HOSTE H., CHARTIER C., PORS I., MCKELLAR A., HUNTLEY J., DE LA FARGE F. Susceptibility of high and low producer dairy goats to single experimental infection with *Trichostrongylus colubriformis*. *Parasitol. Res.*, 2000, **86**, 870-875.
- FAMILTON A.S., MASON P., COLES G.C. Anthelmintic-resistant *Cooperia* species in cattle. *Vet. Rec.*, 2001, **149**, 719-720.
- GASBARRE L. C., SMITH L. L., LICHTENFELS J. R., PILITT P. A. The identification of cattle nematode parasites resistant to

- multiple classes of anthelmintics in a commercial cattle population in the US. *Vet. Parasitol.*, 2009, **166**, 281-285.
- GETACHEW T., DORCHIES P., JACQUIET P. Trends and challenges in the effective and sustainable control of *Haemonchus contortus* infection in sheep: review. *Parasite*, 2007, **14**, 3-14.
- GILLEARD J.S. Understanding anthelmintic resistance: the need for genomics and genetics. *Int. J. Parasitol.*, 2006, **36**, 1227-1239.
- GOPAL R.M., POMROY W.E., WEST D.M. Resistance of field isolates of *Trichostrongylus colubriformis* and *Ostertagia circumcincta* to ivermectin. *Int. J. Parasitol.*, 1999, **29**, 781-786.
- HAGEL I., GIUSTI T. *Ascaris lumbricoides*: an overview of therapeutic targets. *Infect. Disord. Drug Targets*, 2010, **10**, 349-367.
- HOSKING B.C., STEIN P.A., MOSIMANN D., SEEWALD W., STREHLAU G., KAMINSKY R. Dose determination studies for monepantel, an amino-acetonitrile derivative, against fourth stage gastro-intestinal nematode larvae infecting sheep. *Vet. Parasitol.*, 2008, **157**, 72-80.
- HOSKING B.C., DOBSON D.P., STEIN P.A., KAMINSKY R., BAPST B., MOSIMANN D., MASON P.C., SEEWALD W., STREHLAU G., SAGER H. Dose confirmation studies for monepantel, an amino-acetonitrile derivative, against fourth stage gastro-intestinal nematode larvae infecting sheep. *Vet. Parasitol.*, 2009a, **160**, 251-257.
- HOSKING B.C., GRIFFITHS T.M., WOODGATE R.G., BESIER R.B., LE FEUVRE A.S., NILON P., TRENGOVE C., VANHOFF K.J., KAYE-SMITH B.G., SEEWALD W. Clinical field study to evaluate the efficacy and safety of the amino-acetonitrile derivative monepantel, compared with registered anthelmintics against gastrointestinal nematodes of sheep in Australia. *Aust. Vet. J.*, 2009b, **87**, 455-462.
- HOSKING B.C., STEIN P.A. Effect of fasting sheep for a short period on the efficacy and safety of monepantel. *Vet. Rec.*, 2009, **165**, 50-52.
- HOSKING B.C., KAMINSKY R., SAGER H., ROLFE P.F., SEEWALD W. A pooled analysis of the efficacy of monepantel, an amino-acetonitrile derivative against gastrointestinal nematodes of sheep. *Parasitol. Res.*, 2010a, **106**, 529-532.
- HOSKING B.C., STEIN P.A., KARADZOVSKA D., HOUSE J.K., SEEWALD W., GIRAUDEL J.M. Effect of route of administration on the efficacy and pharmacokinetics of an experimental formulation of the amino-acetonitrile derivative monepantel in sheep. *Vet. Rec.*, 2010b, **17**, 490-494.
- HOSTE H., NANO J.L., MALLET S., HUBY F., FOURNEL S., RAMPAL P. Stimulation of HT29-D4 cell growth by excretory/secretory products of the parasite nematode *Trichostrongylus colubriformis*. *Epithelial Cell Biol.*, 1995, **4**, 87-92.
- HOSTE H., HUBY F., MALLET S. Strongyloses gastro-intestinales des ruminants : conséquences physiopathologiques et mécanismes pathogéniques. *Point Vét.*, 1997, **28** : n° spécial « Parasitologie des Ruminants », 53-59.
- HOSTE H., LEVEQUE H., DORCHIES P. Comparison of nematode infections of the gastrointestinal tract in Angora and dairy goats in a rangeland environment: relations with the feeding behaviour. *Vet. Parasitol.*, 2001, **101**, 127-135.
- JACKSON F. Anthelmintic resistance: the state of play. *Br. Vet. J.*, 1993, **149**, 123-138.
- JONES A.K., SATTELLE D.B. Functional genomics of the nicotinic acetylcholine receptor gene family of the nematode, *Caenorhabditis elegans*. *BioEssays*, 2004, **26**, 39-49.
- JONES M.D., HUNTER R.P., DOBSON D.P., REYMOND N., STREHLAU G.A., KUBACKI P., TRANCHARD E.S., WALTERS M.E. European field study of the efficacy and safety of the novel anthelmintic monepantel in sheep. *Vet. Rec.*, 2010, **167**, 610-613.
- KAMINSKY R. Drug resistance in nematodes: a paper tiger or a real problem? *Curr. Opin. Infect. Dis.*, 2003, **16**, 559-564.
- KAMINSKY R., DUCRAY P., JUNG M., CLOVER R., RUFENER L., BOUVIER J., WEBER S.S., WENGER A., WIELAND-BERGHAUSEN S., GOEBEL T., GAUVRY N., PAUTRAT F., SKRIPSKY T., FROELICH O., KOMOIN-OKA C., WESTLUND B., SLUDERA., MÄSER P. A new class of anthelmintics effective against drug-resistant nematodes. *Nature*, 2008a, **452**, 176-180.
- KAMINSKY R., GAUVRY N., SCHORDERET WEBER S., SKRIPSKY T., BOUVIER J., WENGER A., SCHROEDER F., DESAULESY, HOTZR., GOEBEL T., HOSKING B.C., PAUTRAT F., WIELAND-BERGHAUSEN S., DUCRAY P. Identification of the amino-acetonitrile derivative monepantel (AAD 1566) as a new anthelmintic drug development candidate. *Parasitol. Res.*, 2008b, **103**, 931-939.
- KAMINSKY R., MOSIMANN D., SAGER H., STEIN P., HOSKING B. Determination of the effective dose rate for monepantel (AAD 1566) against adult gastro-intestinal nematodes in sheep. *Int. J. Parasitol.*, 2009, **39**, 443-446.
- KAMINSKY R., BAPST B., STEIN P.A., STREHLAU G.A., ALLAN B.A., HOSKING B.C., ROLFE P.F., SAGER H. Differences in efficacy of monepantel, derquantel and abamectin against multi-resistant nematodes of sheep. *Parasitol. Res.*, 2011, **109**, 19-23.
- KAPLAN R.M. Drug resistance in nematodes of veterinary importance: a status report. *Trends. Parasitol.*, 2004, **20**, 477-481.
- KARADZOVSKA D., SEEWALD W., BROWNING A., SMAL M., BOUVIER J., GIRAUDEL J.M. Pharmacokinetics of monepantel and its sulfone metabolite, monepantelsulfone, after intravenous and oral administration in sheep. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 2009, **32**, 359-367.
- KÖHLER P. The biochemical basis of anthelmintic action and resistance. *Int. J. Parasitol.*, 2001, **31**, 336-345.
- LANUSSE C.E., PRICHARD R.K. Relationship between pharmacological properties and

- clinical efficacy of ruminant anthelmintics. *Vet. Parasitol.*, 1993, **49**, 123-158.
- LOVES.C., COLESG.C. Anthelmintic resistance in sheep worms in New South Wales, Australia. *Vet. Rec.*, 2002, **150**, 87.
- LOVE S.C., NEILSON F.J., BIDDLE A.J., MCKINNON R. Moxidectin-resistant *Haemonchus contortus* in sheep in northern New South Wales. *Aust. Vet. J.*, 2003, **81**, 359-360.
- MALIKIDES N., HELBIG R., ROTH D.R., ALEXANDER A., HOSKING B.C., STREHLAU G.A. Safety of an amino-acetonitrile derivative (AAD), monepantel, in weaned lambs following repeated oral administration. *N. Z. Vet. J.*, 2009a, **57**, 10-15.
- MALIKIDES N., HELBIG R., MAHONEY R., GEORGE B., BAKER K., VANHOFF K., SPENCER K., HALL C., DEBENEDETTI R., STREHLAU G.A. Reproductive safety of an amino-acetonitrile derivative (AAD), monepantel, in rams following repeated oral administration. *N. Z. Vet. J.*, 2009b, **57**, 16-21.
- MALIKIDES N., SPENCER K., MAHONEY R., BAKER K., VANHOFF K., HALL C., DEBENEDETTI R., STREHLAU G.A. Safety of an amino-acetonitrile derivative (AAD), monepantel, in ewes and their offspring following repeated oral administration. *N. Z. Vet. J.*, 2009c, **57**, 193-202.
- MARTIN P.A., DAVIES R.H., MAYBERRY C.J. Skin inflammation following triclofenazole treatment of dairy cows. *Vet. Rec.*, 1993, **133**, 300.
- MARTIN R.J., ROBERTSON A.P., BJORN H. Target sites of anthelmintics. *Parasitology*, 1997, **114**, 111-124.
- MASON P.C., HOSKING B.C., NOTTINGHAM R.M., COLE D.J., SEEWALD W., MCKAY C.H., GRIFFITHS T.M., KAYE-SMITH B.G., CHAMBERLAIN B. A large-scale clinical field study to evaluate the efficacy and safety of an oral formulation of the amino-acetonitrile derivative (AAD), monepantel, in sheep in New Zealand. *N. Z. Vet. J.*, 2009, **57**, 3-9.
- MILLER J.E., HOROHOV D.W. Immunological aspects of nematode parasite control in sheep. *J. Anim. Sci.*, 2006, **84**, E124-E132.
- O'CONNOR L.J., WALKDEN-BROWN S.W., KAHN L.P. Ecology of the free-living stages of major trichostrongylid parasites of sheep. *Vet. Parasitol.*, 2006, **142**, 1-15.
- OLLIARO P., SEILER J., KUESEL A., HORTON J., CLARK J.N., DON R., KEISER J. Potential drug development candidates for human soil-transmitted helminthiases. *PLoS Negl. Trop. Dis.*, 2011, **5**, e1138.
- PRICHARD R.K. The fumarate reductase reaction of *Haemonchus contortus* and the mode of action of some anthelmintics. *Int. J. Parasitol.*, 1973, **3**, 409-417.
- PRICHARD R.K. Anthelmintic resistance in nematodes: extent, recent understanding and future directions for control and research. *Int. J. Parasitol.*, 1990, **20**, 515-523.
- ROTHWELL J.T., LACEY E., SANGSTER N.C. The binding of closantel to ovine serum albumin, and homogenate fractions of *Haemonchus contortus*. *Int. J. Parasitol.*, 2000, **30**, 769-775.
- RUFENER L., MÄSER P., RODITI I., KAMINSKY R. *Haemonchus contortus* acetylcholine receptors of the DEG-3 subfamily and their role in sensitivity to monepantel. *PLoS Pathog.*, 2009, **5**, e1000380
- RUFENER L., BAURR., KAMINSKY R., MÄSER P., SIGEL E. Monepantel allosterically activates DEG-3/DES-2 channels of the gastrointestinal nematode *Haemonchus contortus*. *Mol. Pharmacol.*, 2010a, **78**, 895-902.
- RUFENER L., KEISER J., KAMINSKY R., MÄSER P., NILSSON D. Phylogenomics of ligand-gated ion channels predicts monepantel effect. *PLoS Pathog.*, 2010b, **6**, e1001091
- SAGER H., HOSKING B., BAPST B., STEIN P., VANHOFF K., KAMINSKY R. Efficacy of the amino-acetonitrile derivative, monepantel, against experimental and natural adult stage gastrointestinal nematode infections in sheep. *Vet. Parasitol.*, 2009, **159**, 49-54.
- SARGISON N., SCOTT P., JACKSON F., Multiple anthelmintic resistance in sheep. *Vet. Rec.*, 2001, **149**, 778-779
- SARGISON N.D., JACKSON F., BARTLEY D.J., MOIR A.C. Failure of moxidectin to control benzimidazole, levamisole- and ivermectin-resistant *Teladorsagia circumcincta* in a sheep flock. *Vet. Rec.*, 2005, **156**, 105-109.
- SANGSTER N. Pharmacology of anthelmintic resistance. *Parasitology*, 1996, **113**, 201-216.
- SILVESTRE A., LEIGNEL V., BERRAG B., GASNIER N., HUMBERT J.F., CHARTIER C., CABARET J. Sheep and goat nematode resistance to anthelmintics: pro and cons among breeding management factors. *Vet. Res.*, 2002, **33**, 465-480.
- SKRIPSKY T., HOFFMANN S. Assessment of risk of monepantel faecal residues to dung fauna. *Aust. Vet. J.*, 2010, **88**, 490-496.
- SPICKETT A., DE VILLIERS J.F., BOOMKER J., GITHIORI J.B., MEDLEY G.F., STENSON M.O., WALLER P.J., CALITZ F.J., VATTA A.F. Tactical treatment with copper oxide wire particles and symptomatic levamisole treatment using the FAMACHA® system in indigenous goats in South Africa. *Vet. Parasitol.*, 2012, **184**, 48-58.
- STEIN P.A., ROLFE P.F., HOSKING B.C. The control of inhibited fourth-stage larvae of *Haemonchus contortus* and *Teladorsagia spp.* in sheep in Australia with monepantel. *Vet. Parasitol.*, 2010, **169**, 358-361.
- SUAREZ V.H., CRISTEL S.L. Anthelmintic resistance in cattle nematode in the western Pampeana Region of Argentina. *Vet. Parasitol.*, 2007, **144**, 111-117.
- SUTHERLAND I.A., BAILEY J., SHAW R.J. The production costs of anthelmintic resistance in sheep managed within a monthly preventive drench program. *Vet. Parasitol.*, 2010, **171**, 300-304.

- SUTHERLAND I.A., LEATHWICK D.M. Anthelmintic resistance in nematode parasites of cattle: a global issue? *Trends Parasitol.*, 2011, **27**, 176-181.
- SWAN G. E. The pharmacology of halogenated salicylanilides and their anthelmintic use in animals. *J. S. Afr. Vet. Assoc.*, 1999, **70**, 61-70.
- SYKES A.R. COOP R. L. Intake and utilization of food by growing lambs with parasitic damage to the small intestine caused by daily dosing with *Trichostrongylus colubriformis* larvae. *J. Agric. Sci.*, 1976, **86**, 507-515.
- SYKES A. R. COOP R. L. Intake and utilization of food by growing sheep with abomasal damage caused by daily dosing with *Ostertagia circumcincta* larvae. *J. Agric. Sci.*, 1977, **88**, 671-677.
- TRAVERSA D., PAOLETTI B., OTRANTO D., MILLER J. First report of multiple drug resistance in trichostrongyles affecting sheep under field conditions in Italy. *Parasitol. Res.*, 2007, **101**, 1713-1716.
- UNWIN N. Structure and action of the nicotinic acetylcholine receptor explored by electron microscopy. *FEBS Lett.*, 2003, **555**, 91-95.
- URQUHART G.M., ARMOUR J., DUNCAN J.L., DUNN A.M., JENNINGS F.W. Veterinary parasitology. Second Edition. Blackwell Science : London, 1996, 307 p.
- VAN WYK J.A., STENSON M.O., VAN DER MERWE J.S., VORSTER R.J., VILJOEN P.G. Anthelmintic resistance in South Africa: surveys indicate an extremely serious situation in sheep and goat farming. *Onderstepoort J.Vet. Res.*, 1999, **66**, 273-284.
- VENEZIANO V., RINALDI L., CAPUTO A.R., FEDELE V., GRINGOLI G. Effects of gastrointestinal strongyle parasitism on milk quality. In : International Goat Association (ed.), The quality of goat products. International Goat Association : Bella, 2007, 142-145.
- VON SAMSON-HIMMELSTJERNA G. Molecular diagnosis of anthelmintic resistance. *Vet. Parasitol.*, 2006, **136**, 99-107.
- WAGHORNT.S., LEATHWICK D.M., RHODES A.P., LAWRENCE K.E., JACKSON R., POMROY W.E., WEST D.M., MOFFAT J.R. Prevalence of anthelmintic resistance on sheep farms in New Zealand. *N. Z. Vet. J.*, 2006a, **54**, 271-277.
- WAGHORN T.S., LEATHWICK D.M., RHODES A.P., JACKSON R., POMROY W.E., WEST D.M., MOFFAT J.R. Prevalence of anthelmintic resistance on 62 beef cattle farms in the North Island of New Zealand. *N. Z. Vet. J.*, 2006b, **54**, 278-282.
- WALLER P.J., ECHEVARRIA F., EDDI C., MACIEL S., NARI A., HANSEN J.W. The prevalence of anthelmintic resistance in nematode parasites of sheep in southern Latin America: general overview. *Vet. Parasitol.*, 1996, **62**, 181-187.
- WALLER P.J. Nematode parasite control of livestock in the tropics/subtropics: the need for novel approaches. *Int. J. Parasitol.*, 1997, **27**, 1193-201.
- WOLSTENHOLME A.J., FAIRWEATHER I., PRICHARD R., VON SAMSON-HIMMELSTJERNA G., SANGSTER N.C. Drug resistance in veterinary helminths. *Trends Parasitol.*, 2004, **20**, 469-76.
- WRIGLEY J., MCARTHUR M., MCKENNA P.B., MARIADASS B. Resistance to a triple combination of broad-spectrum anthelmintics in naturally-acquired *Ostertagia circumcincta* infections in sheep. *N. Z. Vet. J.*, 2006, **54**, 47-49.
- YATSUDA P.A., KRIJGSVELD J., CORNELISSEN W.C.A.A., HECK J.R.A., VRIES E. Comprehensive analysis of the secreted proteins of the parasite *Haemonchus contortus* reveals extensive sequence variation and differential immune. *J. Biol. Chem.*, 2003, **278**, 16941-16951.
- YANF., XUL., LIUL., YANR., SONG X., LI X. Immunoproteomic analysis of whole proteins from male and female adult *Haemonchus contortus*. *Vet. J.*, 2010, **185**, 174-179.