

## Les maladies parasitaires en élevage : la recherche de nouveaux moyens de lutte

« Le mystère vivant de la vie se dissimule toujours entre deux personnes et c'est le vrai mystère que les mots ne peuvent révéler et que les arguments ne peuvent épuiser » écrivait C.G. Jung en 1960. Cela peut s'appliquer au parasitisme et nul ne mettra en doute la complexité du phénomène parasitaire et des modalités de l'association hôte-parasite.

L'extrême variété zoologique des parasites, la diversité de leurs cycles biologiques et la nécessité, dans la majorité des cas, de recourir à l'hôte spécifique pour leur étude font de la parasitologie un monde complexe, hétérogène et multiforme, ce qui explique en partie l'insuffisance de nos connaissances actuelles et la nécessaire mise en place de moyens de lutte optimisés.

Il est difficile d'évaluer le coût des pertes dues aux maladies parasitaires dans les élevages. A la mortalité, heureusement rare du fait de nos moyens thérapeutiques actuels, s'ajoute les retards de croissance, la mauvaise utilisation digestive et des défauts de qualité ou d'homogénéité des lots en aviculture par exemple. Ces défauts sont souvent dus à une coccidiose subclinique. Le parasitisme peut aussi favoriser le développement d'autres agents pathogènes. C'est le cas chez le poulet pour les Salmonelles dont le développement est favorisé par une infection coccidienne (Lafont *et al* 1983). S'ajoute à ces pertes le coût de la prévention ou des traitements. En 1993, les antiparasitaires représentaient 24 % du marché du médicament vétérinaire. Il faut y ajouter les additifs à action préventive (anticoccidiens et antitragellés). Enfin, si nos moyens de traitement ou de prévention ont permis de contrôler suffisamment ce type de pathologie, les parasitismes majeurs n'ont pas disparu et l'apparition de chimiorésistances incite à toujours rechercher de nouvelles molécules.

Nous essaierons de dégager les principales orientations des recherches menées à l'INRA

depuis 30 ans sur les maladies parasitaires dans le secteur animal. Il est bien évident que cette synthèse ne peut pas être exhaustive. Le choix des exemples est seulement à visée illustrative et n'a pas la prétention de décrire parfaitement toutes les orientations des recherches. Actuellement celles-ci sont effectuées dans deux départements de l'INRA (Pathologie Animale et Génétique) par plus de 30 scientifiques auxquels s'ajoutent des chercheurs d'autres organismes, présents dans des équipes associées à l'INRA, et des étudiants préparant une thèse. La Parasitologie est devenue un des axes prioritaires du département de Pathologie Animale qui apporte également son soutien aux chaires de Parasitologie des Ecoles Nationales Vétérinaires.

Le développement de ce secteur de recherche est résumé dans le tableau 1 ; il présente deux étapes majeures :

- la création d'unités de parasitologie au centre de Tours-Nouzilly à partir de 1972. Ce Centre est devenu le pôle le plus important en France dans le cadre de la parasitologie des animaux de rente ;
- l'orientation de plus en plus marquée vers la recherche d'alternatives aux antiparasitaires avec des orientations immunologiques ou génétiques.

La prévention des maladies parasitaires est à peu près complètement assurée par voie chimique. En France, pour les animaux de rente, il n'existe que deux vaccins utilisables : le Dictol, vaccin contre la Dictyocaulose bovine, très peu utilisé, et le Paracox, qui assure la protection contre les coccidioses dans certaines productions de poulets.

Les alternatives au contrôle chimique des parasitoses sont donc très limitées. Il serait pourtant nécessaire d'en disposer en raison de l'existence de plus en plus fréquente de problèmes de chimiorésistances, de l'impossibilité d'appliquer un traitement à certaines

**Tableau 1.** Développement des recherches en Parasitologie animale à l'INRA.

|            |   |
|------------|---|
| Avant 1972 | - Station de virologie et d'immunologie de Grignon (actuellement à Jouy-en-Josas) : groupe d'immunologie parasitaire.<br>- Station de pathologie aviaire : étude des coccidioses des volailles.<br>- INA Paris : étude de l'hypodermose bovine.<br>- Laboratoire de zoologie de Rouen.<br>- Chaires des Ecoles Nationales Vétérinaires. |
| 1972       | Création à Tours-Nouzilly du laboratoire de parasitologie qui regroupera dans les années suivantes des personnes venant de l'INA Paris et du SEI de Rouen.  |
| 1975       | Création à Tours-Nouzilly du laboratoire d'écologie des parasites.  |
| 1980       | Regroupement à Tours-Nouzilly des unités de parasitologie avec la station de pathologie aviaire : création de la station de pathologie aviaire et de parasitologie.   |
| 1988       | Création à Tours-Nouzilly d'une unité INRA/Université d'immunologie parasitaire, actuellement à la faculté de pharmacie de Tours.   |
| 1990       | Création d'un groupe de protozoologistes INRA.  |
| 1991       | - Début de l'AIP « Alternatives aux antiparasitaires ».<br>- Création d'une unité associée à l'école vétérinaire de Lyon sur le parasitisme chez les palmipèdes.  |
| 1994       | Début de l'AIP « Génétique et résistance »  |

En outre, des programmes sont conduits en collaboration avec le département de génétique (Jouy-en-Josas, Toulouse, Guadeloupe) et, en pathologie animale, des thèmes parasitologiques sont également abordés en pharmacologie (Toulouse) et en ichtyopathologie (Jouy-en-Josas). Enfin, l'INRA apporte son soutien à certains programmes de recherches en parasitologie dans les Ecoles Nationales Vétérinaires.

productions et de la tendance à diminuer les intrants chimiques en élevage. Enfin, les coûts de la manipulation des animaux sont également à prendre en compte.

Il y a donc une nécessité de rechercher d'autres moyens de lutte. On peut définir 4 grandes orientations de recherches :

- le parasite, ses relations avec son hôte et la recherche de pistes pour les futures méthodes de gestion des parasitoses ;
- la chimiothérapie avec, en particulier, l'étude des phénomènes de chimiorésistances ;
- la génétique de l'hôte et du parasite ;
- l'immunologie orientée vers l'étude des mécanismes de résistance, dans l'optique de l'obtention de nouveaux vaccins.

## 1 / Le parasite et ses relations avec son hôte

### 1.1 / Identifier le parasite

On a souvent reproché aux parasitologistes d'être avant tout des zoologistes et de baser l'essentiel de leur activité sur la taxonomie et la description de cycles parasitaires. Cela n'est plus le cas aujourd'hui. Il reste, cependant, qu'il est essentiel de ne pas abandonner ces secteurs de recherche qui sont la base indispensable à la connaissance du parasitisme. Sur le plan pratique, la connaissance des espèces parasitaires et de leur spécificité

d'hôte a une grande importance. Nous avons fréquemment dû confirmer, par exemple, que les effluents d'élevage hors-sol de volailles n'étaient pour rien dans la contamination des ruminants par des coccidies, les espèces parasitaires n'étant pas les mêmes. Ces connaissances taxonomiques sont également importantes pour l'établissement d'un diagnostic, d'un pronostic ou pour décider d'un traitement.

L'étude taxonomique de certains groupes de parasites n'a pas été négligée à l'INRA. Ainsi, les espèces de coccidies parasites du lapin ont été plus précisément définies et une nouvelle espèce de coccidie parasite du canard, *Eimeria mulardi*, a été décrite. Chez les salmonidés une étude réalisée en collaboration avec l'INSERM (Desportes-Livage *et al* 1995) a montré les différences existantes entre deux microsporidies *Enterocytozoon bienersi*, parasite de l'homme, et *E. salmonis*, parasite des salmonidés. Dans les deux cas cependant, le développement du parasite est lié à l'existence d'une immunodépression d'origine le plus souvent virale et les études des deux parasitoses peuvent être complémentaires. D'autres protozoaires sont en cours d'étude comme l'agent de la PKD (Proliférative kidney disease) des salmonidés, actuellement étudié dans le cadre d'une thèse.

Cependant, les méthodes employées pour caractériser les espèces sont souvent lourdes, longues et onéreuses. Récemment l'INRA a réalisé, avec des collègues anglais, une enquête épidémiologique sur les coccidioses du poulet en France (Williams *et al* 1995). La diagnose des espèces a nécessité des études morphologiques, des infections expérimentales d'animaux et d'œufs embryonnés et des études électrophorétiques d'isoenzymes. Une telle enquête est longue et d'un coût élevé. La biologie moléculaire nous apporte maintenant de nouveaux outils qui peuvent être intéressants aussi bien au niveau interspécifique qu'intraspécifique dans la caractérisation de souches ou d'isolats à caractères particuliers et qui peuvent avoir un intérêt pratique au plan diagnostic. Des études sont actuellement en cours à l'INRA dans ce domaine (Cere *et al* 1995, Hoste *et al* 1995, Humbert et Cabaret 1995).

### 1.2 / La diversité des réactions de l'hôte et des adaptations des parasites

La biologie des parasites, les relations avec l'hôte sont souvent complexes et incomplètement connues. Les études réalisées sont importantes pour mieux comprendre la phénomène parasitaire. C'est ainsi qu'a été montré, par exemple, le rôle des lymphocytes et des tissus lymphoïdes dans le développement de certaines coccidies (Pakandi *et al* 1993) et le possible développement partiel de certaines espèces chez des hôtes hétérologues (Naciri et Yvoré 1982).

Le parasite, malgré sa taille parfois importante, peut migrer ou simplement persister chez son hôte sans être considéré comme un étranger. Il peut le faire grâce à une variation antigénique comme c'est le cas pour le trypanosome. Il peut aussi le faire en agissant sur la réponse immunitaire de l'hôte. C'est ainsi que certaines hypodermes, enzymes secrétées par l'hypoderme ou varron, insecte parasite des bovins, peuvent agir sur la réponse lymphocytaire de l'hôte, ou empêcher une réaction inflammatoire chez l'hôte (Chabaudie et Boulard 1992, 1993).

Le pouvoir infestant et le devenir de la larve infestante après son ingestion, la ponte du ver adulte qui en est issu, sa sensibilité à certains anthelminthiques et les conséquences pour l'hôte sont des données importantes, en particulier d'un point de vue épidémiologique. Un certain nombre de travaux ont été réalisés dans ce sens chez les strongles gastro-intestinaux (Mallet et Lesage 1987, Mallet et Kerbœuf 1993). Certaines enzymes peuvent être d'excellents marqueurs de la physiologie de vers parasites comme cela a été montré *in vitro* avec *Heligmosomoides polygirus*.

### 1.3 / Parasites et pathologie

Sur le plan de la physiopathologie, le caractère le plus souvent multispécifique des infestations amène à étudier les interrelations entre populations parasitaires (Hoste et Cabaret 1992) et leurs effets sur le tube digestif ou la production de l'hôte. La présence de plusieurs espèces au sein du tube digestif peut aggraver les symptômes en réduisant les possibilités de compensation de la digestibilité au niveau de secteurs sains.

Un certain nombre de méthodes diagnostiques, mises au point ou développées à l'INRA, sont issues des recherches sur la pathogénie de ces affections. On peut citer le dosage du pepsinogène sanguin chez les ruminants, utilisé maintenant couramment pour déceler la présence de larves de strongles dans la caillette, et les tests d'immunodiagnostic pour la fasciolose et l'hypodermose.

Si les thèmes abordés dans ce chapitre sont variés, ils visent tous à une meilleure connaissance du matériel parasitaire sur lequel nous sommes appelés à travailler. La biologie moléculaire apporte des outils nouveaux à ces recherches pour l'étude de la biodiversité notamment. La connaissance des conséquences du parasitisme est indispensable pour l'évaluation des moyens thérapeutiques ou prophylactiques. Enfin, l'étude des phénomènes d'échappement qui inhibent le rejet du parasite par l'hôte pourrait peut-être contribuer à la compréhension de phénomènes biologiques de première importance, comme les rejets de greffes, voire permettre d'en modifier les manifestations.

## 2 / Chimiothérapie, chimiorésistances

Il n'est pas si lointain le temps où on préconisait des formulations à base d'huile thymolée ou des injections intratrachéales d'huile et de tétrachlorure de carbone pour soigner la bronchite vermineuse des bovins. Depuis, notre pharmacopée a évolué et nous disposons de molécules hautement actives comme les avermectines ou des anticoccidiens administrés à raison de quelques ppm dans l'aliment. Des indications thérapeutiques sont parfois le résultat de travaux menés par l'INRA. C'est le cas pour le lactate d'halofuginone, première substance active dans la cryptosporidiose, cause de diarrhées néonatales fréquentes et graves chez les ruminants. Par ailleurs, l'INRA collabore avec l'industrie pharmaceutique dans la mise au point de traitements.

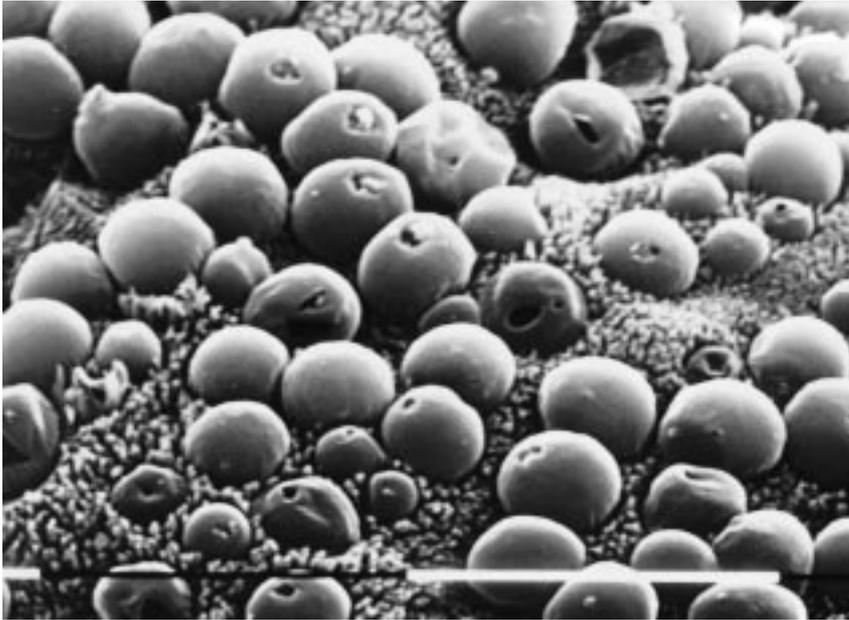
Cependant si cette lutte chimique a contribué au développement de notre élevage, en particulier des élevages hors sol, en limitant le risque parasitaire, celui-ci n'en est pas moins présent. Récemment une étude réalisée dans des élevages biologiques de volailles en Vendée, non soumis à la chimioprévention, a permis de révéler l'existence des différentes espèces de coccidies dans cette région d'élevage intensif avicole, existence plus ou moins masquée par l'application d'une chimioprévention. En outre, tous les anticoccidiens induisent des chimiorésistances. Il en va de même pour les anthelminthiques vis-à-vis des vers.

La pharmacocinétique de certains antiparasitaires peut être profondément modifiée chez l'animal douvé au cours de la migration des douves à travers le parenchyme hépatique (albendazole, oxfendazole) ou pendant la cholestase post-traumatique (mébendazole) (Galtier *et al* 1991, 1994). Par ailleurs, la comparaison cinétique du lévamisole, des benzimidazoles ou des endectocides démontre des différences interspécifiques notoires parmi les ruminants dans le devenir plasmatique et l'élimination dans le lait de ces divers antiparasitaires. Sur le plan pratique enfin, l'administration de microdoses (1/100 de la dose normale) d'ivermectine dans la lutte contre le varron rend improbable la présence de résidus dans le lait et pourrait permettre le traitement des vaches en lactation.

De plus en plus fréquemment on voit apparaître dans les élevages des souches d'helminthes, strongles gastro-intestinaux notamment, résistantes aux anthelminthiques. Cette situation est d'autant plus grave qu'il n'existe aucune alternative à l'emploi de ces antiparasitaires, que le nombre de familles chimiques est limité et que des résistances croisées sont constatées. Plusieurs axes de recherches ont été définis sur ce thème :

- mettre au point, chez les souches étudiées, des méthodes de détection de la résistance sensibles et surtout quantitatives (Hubert et Kerbœuf 1992). Ce dernier point

*Cryptosporidies sur la muqueuse intestinale d'un bovin (cliché INRA / M. Contrepois). Vue en microscopie à balayage montrant les éléments parasitaires fixés à la muqueuse intestinale et, dans certains cas, la sortie de mérozoïtes qui vont aller parasiter d'autres cellules.*



est très important car il semble en effet que des individus résistants préexistent dans toute population de parasites et que le développement de la résistance résulte de leur sélection ;

- améliorer la connaissance des circonstances d'apparition de ce phénomène (analyse des mécanismes biologiques par lesquels le parasite résiste au traitement, conditions de sélection des individus résistants). Certains mécanismes ont déjà été mis en évidence (absence d'inhibition d'une enzyme, présence d'une tubuline particulière ou de systèmes de détoxification) (Kerbœuf *et al* 1995) de même que certaines circonstances favorables à la sélection d'individus résistants (pouvoir infestant des larves, qualité et quantité des œufs pondus par le parasite, développement chez certains hôtes) (Kerbœuf *et al* 1989) ;

- rationaliser l'utilisation des anthelminthiques. Un programme est mené dans ce but en élevage caprin, particulièrement touché par ce problème. Les travaux réalisés jusque là ont montré l'impact économique du parasitisme sur la production laitière. Ce programme doit aboutir à une utilisation plus réfléchie des anthelminthiques en sélectionnant les moments les plus propices et les cibles privilégiées pour appliquer les traitements. Le développement des résistances doit aussi conduire à rechercher des moyens complémentaires ou alternatifs de lutte contre les strongyloses. Pour ce faire il semble important d'améliorer notre connaissance des relations entre l'écosystème digestif et le parasitisme, ce qui inclut les relations hôte-parasite et les interactions entre les différentes populations de vers occupant le tractus digestif (Hoste et Cabaret 1992).

### 3 / Génétique de l'hôte et du parasite

#### 3.1 / Résistance de l'hôte ; une alternative ou un complément à la chimiothérapie

Depuis quelques années une collaboration s'est développée entre parasitologistes et généticiens (SAGA de Toulouse, Génétique Factorielle de Jouy-en-Josas). Contrairement à beaucoup de pathologies virales ou bactériennes, l'infection, en matière parasitaire, peut être, dans de nombreux cas, parfaitement tolérée par l'hôte. On arrive à élever des poulets sans anticoccidiens, dans des milieux parfois fortement contaminés, à condition de les élever en petits nombres, à des densités faibles et sans rechercher des performances élevées. De même, des niveaux d'infestation modérés par des strongles peuvent être tolérés. Il peut donc être intéressant de disposer d'animaux moins sensibles au parasitisme. Une seconde approche est épidémiologique : obtenir des animaux chez qui le parasite se multiplie mal. Il y a, en conséquence à terme, une contamination moins importante du milieu d'élevage.

Les recherches sur la résistance du poulet aux coccidioses sont peu nombreuses. Cependant, il y a quelques années, l'INRA avait montré, en collaboration avec le CNEVA, la résistance de la poule Fayoumi à la coccidiose caecale due à *Eimeria tenella*. Ce travail est actuellement repris depuis 1993 par le laboratoire de Génétique Factorielle. La première étape a consisté à comparer différentes lignées non consanguines de poules en vue de trouver des lignées sensibles et résistantes pour identifier par la suite, à l'aide de croisements appropriés, des QTL (quantitative trait loci) liés aux caractères de résistances. Actuellement une lignée Leghorn blanche s'est montrée la plus sensible, la lignée Fayoumi restant la plus résistante. Des tests sur la F1, issue du croisement des deux lignées, est en cours. Ce programme est conduit en collaboration avec le CNEVA.

D'autres recherches sont réalisées sur les strongyloses des ruminants avec un modèle ovin. En étudiant les facteurs susceptibles d'influer sur le parasitisme des troupeaux utilisant des parcours et pâturages à faible productivité des régions méridionales, il a été mis en évidence des différences raciales dans l'expression de leur parasitisme interne. Les races locales (Lacaune, Mérinos d'Arles) s'avèrent plus résistantes que la race Romanov introduite pour sa prolificité. Ces différences ne sont plus significatives au moment du part, l'immunité acquise étant remise en question, et ce d'autant plus que l'effort de lactation est intense (allaitement de jumeaux par la brebis Mérinos d'Arles, race peu prolifique). Des expériences d'infestations expérimentales ont permis de mieux comprendre

sur quelles séquences du développement des parasites s'exprimait la résistance (Gruner *et al* 1992, 1994).

À l'heure actuelle les recherches s'orientent vers la sélection et la comparaison de lignées de moutons résistants ou sensibles vis-à-vis des parasites majeurs. Une sélection d'animaux moins bons multiplicateurs du parasite pourrait être aussi envisagée. Ainsi la contamination du pâturage et, par voie de conséquence, les risques parasitaires seraient diminués. Cette action d'ordre « épidémiologique » n'est pas la moins séduisante et devrait être testée en vraie grandeur dans les prochaines années.

### 3.2 / Génétique des nématodes

Plusieurs espèces cohabitent généralement chez le même hôte. Il s'avère que des couples d'espèces (majeure et mineure) sont toujours associés. Par des expériences d'interfécondation en utilisant des ovins munis d'une fistule abomasale, il a été démontré que ces espèces associées étaient en fait des morphes de la même espèce, chacun présentant des aptitudes particulières. La diversité génétique entre les populations vermineuses originaires de fermes et donc de modes d'élevages différents est assez importante (Cabaret et Gasnier 1994). Ces études récentes s'orientent vers une meilleure compréhension de l'importance relative des pressions de sélection qui peuvent moduler le parasite, qu'elles soient dues aux conditions écologiques, à la qualité de l'hôte (résistant ou non) ou à l'action des antiparasitaires (mutations au niveau du gène de la bêta-tubuline).

## 4 / Immunologie, recherche de vaccins

L'immunologie dans les maladies parasitaires peut s'envisager sous deux aspects : l'immunopathologie et en particulier les facteurs participant à l'inflammation ou permettant au parasite d'être toléré par son hôte (phénomènes d'échappement), et l'acquisition d'une résistance aboutissant à une résistance de l'hôte à une nouvelle infestation ou en limitant l'importance. Sur le plan pratique, l'étude de ce deuxième aspect vise à la mise au point de vaccins. Nous avons déjà envisagé le premier aspect qui a permis l'obtention de kits d'immunodiagnostic de la fasciolose et de l'hypodermose. Nous n'envisagerons ici que l'aspect acquisition de résistance.

Il n'existait, en France, qu'un seul vaccin antiparasitaire pour les animaux de rente : le Dictol, vaccin vivant contre la bronchite vermineuse des bovins, par ailleurs très peu utilisé. Depuis quelques mois un second vaccin est commercialisé, le Paracox, vaccin vivant contre les coccidioses du poulet. Il est loin, cependant, de rassembler toutes les qualités demandées à des vaccins viraux ou bactériens

; son coût de fabrication est élevé du fait de la nécessité de produire chaque souche sur animaux ; enfin le statut EOPS (Exempt d'Organismes Pathogènes Spécifiques) de ceux-ci doit être très strictement contrôlé. Il a cependant le mérite d'exister et d'être efficace. Ce vaccin est obtenu par sélection de souches parasitaires qui ont un cycle réduit en importance et en durée chez l'hôte (d'où le nom de souches « précoces »), une virulence très atténuée et un pouvoir immunogène conservé. Ce principe d'obtention de souches vaccinales a été repris à l'INRA avec les espèces de coccidies parasites du lapin. Chez ces coccidies, il s'est avéré que la morphologie des souches « précoces » était particulière et pouvait constituer un marqueur, ce qui n'est pas le cas pour les espèces parasites des oiseaux. Un vaccin pourrait être mis au point.

Cependant, ces vaccins vivants ont les défauts inhérents à leur caractère : introduction de souches vivantes, devenir de celles-ci, etc. Ils ne devraient, au moins pour les productions majeures, constituer qu'une étape, le but étant de disposer de vaccins composés d'antigènes recombinants. C'est dans cette voie que l'INRA s'est engagé depuis quelques années. Ces recherches ne concernent actuellement que des protozoonoses (coccidioses, cryptosporidioses, toxoplasmose).

La démarche générale vise :

- à préciser les mécanismes immunitaires de protection de l'hôte. Ces mécanismes peuvent relever de l'immunité humorale locale (immunité des muqueuses) ; ils sont aussi plus généralement liés à des mécanismes cellulaires ;
- à caractériser des antigènes à potentiel vaccinant, à les produire et à mettre au point des techniques vaccinales ;
- à rechercher une immunothérapie dans le cas de certaines parasitoses.

En ce qui concerne les mécanismes immunitaires impliqués, il a par exemple été démontré le rôle cytotoxique des lymphocytes intraépithéliaux CD8 a/b<sup>+</sup> Thy1<sup>+</sup> de la muqueuse intestinale vis-à-vis d'entérocytes infectés dans le cas du Toxoplasme (Chardes *et al* 1994). Les entérocytes primaires activés par l'interféron ont la capacité d'inhiber la multiplication de ce parasite dans la cellule infectée (Dimier et Bout 1993). Ces études sont actuellement reprises sur un modèle de coccidiose du poulet et de cryptosporidiose.

Il est possible d'obtenir un certain degré de protection de l'animal vis-à-vis d'une infection coccidienne par administration d'antigènes parasitaires (Rhalem *et al* 1993, Kazangi *et al* 1994).

Nous disposons, pour un certain nombre de protozoaires, d'antigènes recombinants. C'est le cas en particulier pour les coccidies parasites du poulet. Certains des clones obtenus sont originaux. Les études portent actuellement plus précisément sur trois protéines recombinantes :

- une aspartylprotéinase, intéressante car pouvant intervenir dans les processus de pénétration du parasite dans la cellule hôte ;
- une protéine de choc thermique qui, outre ses propriétés immunogènes, pourrait servir de protéine porteuse ;
- une protéine située dans le globule réfringent, organelle propre au stade infectant, le sporozoïte, qui se retrouve dans un grand nombre d'espèces d'*Eimeria*.

Ces protéines, si nous savons les produire, n'induisent qu'une protection limitée et toute une partie du programme de recherche vise à amplifier cette réponse (adjuvants, vecteurs), à choisir des voies d'administration et des formes de présentation de l'antigène.

Il reste que le pari engagé est ambitieux : il faut, avec un nombre réduit d'antigènes :

- obtenir une protection du poulet vis-à-vis de 7 espèces de coccidies ;
- retenir une forme d'administration applicable en élevage (la voie orale semblant la plus intéressante) ;
- vacciner l'animal dans les premiers jours de sa vie ;
- enfin, aboutir à un vaccin peu coûteux.

On comprendra que de très grandes firmes internationales, après avoir engagé de très gros moyens sur ce type de travaux, aient arrêté leur programme sur ce sujet. A notre avis un tel thème de recherches à long terme est du ressort de la recherche publique. Des collaborations internationales et plus particulièrement européennes (programme COST) se développent et nous ne doutons pas d'aboutir à des résultats à terme. Les résultats obtenus permettent déjà de mieux comprendre la biologie cellulaire du parasite.

## Conclusions

Le domaine abordé est très vaste et pendant longtemps la parasitologie a été peu étudiée comparativement à des secteurs comme les maladies bactériennes ou virales. L'INRA en a fait un secteur prioritaire depuis quelques années et ceci est d'autant plus nécessaire que ces maladies prennent une importance croissante en élevage. En effet, les phénomènes de résistance aux anti-parasitaires sont devenus fréquents et l'évolution des systèmes d'élevage, par exemple l'extensification de l'élevage des ruminants, peut conduire à un accroissement des infestations parasitaires. Il reste que, si l'INRA fête son cinquantenaire, l'impulsion donnée aux

recherches en parasitologie date de moins de 25 ans.

L'effort consenti ces dernières années par l'Institut pour développer les recherches sur les maladies parasitaires a comme principale justification la nécessité de disposer de nouveaux moyens de lutte contre ce type de pathologie. Les résultats sont déjà très importants avons-nous dit et nous n'avons fait ici qu'en esquisser les grandes lignes. Il reste cependant encore beaucoup à faire, hors du champ technique, en terme de réflexions sur le développement scientifique et d'adaptation face aux évolutions politiques de l'agriculture.

Le survol rapide et très incomplet des activités de plusieurs équipes de l'INRA en Parasitologie montre, à côté d'une apparente diversité des sujets, un choix dans les thèmes traités. La biologie parasitaire, les rapports du parasite avec l'hôte continuent d'être des priorités. L'aspect fondamental de certaines recherches ne nous a pas fait négliger la finalité appliquée. Il n'est pas contestable que nous disposerons dans l'avenir de nouveaux moyens de contrôle des parasitoses majeures en élevage : vaccins recombinants pour les grandes productions, vaccins vivants, moins élaborés mais moins onéreux, pour d'autres, meilleure résistance des animaux à l'agression parasitaire, rationalisation et réduction des traitements antiparasitaires, ou, plus largement, gestion des populations parasitaires et de leur impact.

Ces recherches sont à long terme et supposent des collaborations internationales. L'INRA est un partenaire important dans beaucoup d'actions engagées. C'est le cas, par exemple, sur le plan européen où l'Institut assure l'animation d'un projet COST sur l'hypermotilité et a la responsabilité du sous-groupe « Immunologie » dans l'action sur la recherche de vaccins contre les coccidioses.

Enfin, les parasitologistes de l'INRA sont très impliqués dans des actions de formation, notamment dans les DEA nationaux de parasitologie et dans l'encadrement de thèses. Il est bien évident qu'il s'y ajoute des rôles d'experts au niveau de la profession agricole et de l'industrie pharmaceutique notamment.

L'INRA dispose actuellement d'un potentiel de recherche en parasitologie qui n'a guère d'égal que dans le Royaume-Uni pour l'Europe ou aux Etats-Unis avec l'USDA. Cette recherche a évolué au cours du temps avec l'apport d'outils nouveaux comme ceux de la biologie moléculaire ou du génie génétique. Elle évoluera encore.

## Références

- Cabaret J., Gasnier N., 1994. Farm history and breeding management influences on the intensity and specific diversity of nematode infection on dairy goats. *Vet. Parasitol.*, 53, 219-232.
- Cere N., Licois D., Humbert J.F., 1995. Study of the inter- and intraspecific variation of *Eimeria* spp. from the rabbit using random amplified polymorphic DNA. *Parasitol. Res.*, 81, 324-328.
- Chabaudie N., Boulard C., 1992. Effect of hypodermin A, an enzyme secreted by *Hypoderma lineatum* (Insect Oestridae), on the bovine immune system. *Vet. Immunology Immunopathology*, 31, 167-177.
- Chabaudie N., Boulard C., 1993. *In vitro* and *ex vivo* responses of bovine lymphocytes to hypodermin C, an enzyme secreted by *Hypoderma lineatum* (Insect Oestridae). *Vet. Immunology Immunopathology*, 36, 153-162.
- Chardes T., Buzoni-Gatel D., Lepage A., Bernard F., Bout D., 1994. *Toxoplasma gondii* oral infection induces specific cytotoxic CD8 / + Thy-1 + gut intraepithelial lymphocytes, lytic for parasite-infected enterocytes. *J. Immunol.*, 153, 4596-4603.
- Dimier I.H., Bout D.T., 1993. Rat intestinal epithelial cell line IEC-6 is activated by recombinant interferon - to inhibit replication of the coccidian *Toxoplasma gondii*. *Eur. J. Immunol.*, 23, 981-983.
- Galtier P., Alvinerie M., Plusquellec Y., Tufenkji A.E., Houin G., 1991. Decrease in albendazole sulphonation during experimental fascioliasis in sheep. *Xenobiotica*, 7, 917-924.
- Galtier P., Coulet M., Sutra J.F., Biro-Sauveur B., Alvinerie M., 1994. *Fasciola hepatica* : mebendazole and thiabendazole pharmacokinetics in sheep. *Exp. Parasitol.*, 79, 166-176.
- Gruner L., Bouix J., Cabaret J., Boulard C., Cortet J., Molénat G., Calamel M., 1992. Effect of genetic type, lactation and management on helminth infection of ewes in an intensive grazing system and irrigated pasture. *Int. J. Parasitol.*, 22, 919-925.
- Gruner L., Mandonnet N., Bouix J., Vu Tien Khang J., Cabaret J., Hoste H., Kerbœuf D., Barnouin J., 1994. Worm population characteristics and pathophysiological changes in lambs after a single or trickle infection with *Teladorsagia circumcincta*. *Int. J. Parasitol.*, 24, 347-356.
- Hoste H., Cabaret J., 1992. Intergeneric relations between nematodes of the digestive tract in lambs : a multivariate approach. *Int. J. Parasitol.*, 22, 173-179.
- Hoste H., Chilton N.B., Gasser R.B., Beveridge I., 1995. Differences in the second internal transcribed spacer (ribosomal DNA) between five species of *Trichostrongylus* (Nematoda, Trichostrongylidae). *Int. J. Parasitol.*, 25, 75-80.
- Hubert J., Kerbœuf D., 1992. A micro larval development assay for the detection of anthelmintic resistance in sheep nematodes. *Vet. Rec.*, 130, 442-446.
- Humbert J.F., Cabaret J., 1995. Use of random amplified polymorphic DNA for identification of ruminant trichostrongylid nematodes. *Parasitol. Res.*, 81, 1-5.
- Kazangi M., Laurent F., Pery P., 1994. Immune response and protective effect in mice vaccinated orally with surface sporozoite protein of *Eimeria falciformis* in ISCOMs. *Vaccine*, 12, 798-804.
- Kerbœuf D., Hubert J., Mallet S., 1989. *Haemonchus contortus* : infectivity and resistance to benzimidazoles. *Vet. Rec.*, 124, 399-400.
- Kerbœuf D., Soubieux D., Guilly R., Brazier J.L., Rivière J.L., 1995. *In vivo* metabolism of aminopyrine by the larvae of helminth *Heligmosomoides polygyrus*. *Parasitol. Res.*, 81, 302-304.
- Lafont J.P., Bree A., Naciri M., Yvoré P., Guillot J.F., Chaslus-Dancla E., 1983. Experimental study of some factors limiting « competitive exclusion » of *Salmonella* in chickens. *Res. Vet. Sci.*, 34, 16-20.
- Mallet S., Kerbœuf D., 1993. The effect of levamisole and acetylcholinesterase secretion by male and female *Heligmosomoides polygyrus* during ageing. *J. Helminthology*, 67, 243-247.
- Mallet S., Lesage M.C., 1987. Relationship between exsheathment and enzyme activity (alkaline phosphatase and leucine amino peptidase) during ageing of *Trichostrongylus colubriformis* infective larvae. *Ann. Res. Vet.*, 18, 275-278.
- Naciri M., Yvoré P., 1982. Développement d'*Eimeria tenella*, agent de la coccidiose caecale du poulet, chez un hôte non spécifique : existence d'une forme exointestinale infectante. *C. R. Ac. Sci. Paris*, 294, 219-221.
- Pakandi M., Coudert P., Licois D., 1993. Migration of sporozoites and merogony of *Eimeria caecicola* in gut-associated lymphoid tissue. *Parasitol. Res.*, 79, 593-598.
- Rhalem A., Sahibi H., Dakkak A., Laurent F., Kazangi M., Yvoré P., Pery P., 1993. Protective oral immunization of chickens against *Eimeria tenella* with sporozoites surface antigens. *Vet. Immunology Immunopathology*, 38, 327-340.