



**HAL**  
open science

# Méthodes de détection de la résistance des strongles des chevaux vis-à-vis des anthelminthiques : mise en application chez les yearlings et les juments de deux haras en Normandie

Emma Devogele

## ► To cite this version:

Emma Devogele. Méthodes de détection de la résistance des strongles des chevaux vis-à-vis des anthelminthiques : mise en application chez les yearlings et les juments de deux haras en Normandie. Sciences du Vivant [q-bio]. 2022. dumas-03936015

**HAL Id: dumas-03936015**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03936015>**

Submitted on 12 Jan 2023

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

ANNEE 2022 - Thèse n° 115

**METHODES DE DETECTION DE LA RESISTANCE DES  
STRONGLES DES CHEVAUX VIS-A-VIS DES  
ANTHELMINTHIQUES : MISE EN APPLICATION CHEZ LES  
YEARLINGS ET LES JUMENTS DE DEUX HARAS EN  
NORMANDIE**

**THÈSE**

pour obtenir le diplôme d'État de

**DOCTEUR VÉTÉRINAIRE**

présentée et soutenue publiquement devant

la Faculté de Médecine de Nantes

le 15 décembre 2022

par

**Emma Carole DEVOGELE**

Sous la direction de

**Jacques GUILLOT**

Président du jury : Monsieur Alain CHAUVIN, Professeur à Oniris

Membres du jury : Monsieur Jacques GUILLOT, Professeur à Oniris

Monsieur Albert AGOULON, Maître de Conférences à Oniris

Membres invités : Madame Isabelle LUSSOT, Docteur vétérinaire



ANNEE 2022 - Thèse n° 115

**METHODES DE DETECTION DE LA RESISTANCE DES  
STRONGLES DES CHEVAUX VIS-A-VIS DES  
ANTHELMINTHIQUES : MISE EN APPLICATION CHEZ LES  
YEARLINGS ET LES JUMENTS DE DEUX HARAS EN  
NORMANDIE**

**THÈSE**

pour obtenir le diplôme d'État de

**DOCTEUR VÉTÉRINAIRE**

présentée et soutenue publiquement devant

la Faculté de Médecine de Nantes

le 15 décembre 2022

par

**Emma Carole DEVOGELE**

Sous la direction de

**Jacques GUILLOT**

Président du jury : Monsieur Alain CHAUVIN, Professeur à Oniris

Membres du jury : Monsieur Jacques GUILLOT, Professeur à Oniris

Monsieur Albert AGOULON, Maître de Conférences à Oniris

Membres invités : Madame Isabelle LUSSOT, Docteur vétérinaire



Liste des membres du corps enseignant

<b>Département BPSA Biologie, Pathologie et Sciences de l'Aliment</b>		
Responsable : <b>Emmanuel JAFFRES</b> – Adjointe : <b>Frédérique NGUYEN</b>		
Nutrition et Endocrinologie		
Pharmacologie et Toxicologie	Jean-Claude DESFONTIS (Pr) Yassine MALLEM (Pr) Hervé POULIQUEN (Pr)	Antoine ROSTANG (MC) Meg-Anne MORICEAU (CERC)
Physiologie fonctionnelle, cellulaire et moléculaire	Jean-Marie BACH (Pr) Lionel MARTIGNAT (Pr) Julie HERVE (MC HDR) Grégoire MIGNOT (MC)	Adélie SALIN (CERC)
Histologie et anatomie pathologique	Marie-Anne COLLE (Pr) Jérôme ABADIE (MC)	Laetitia JAILLARDON (MC) Frédérique NGUYEN (MC)
Pathologie générale, microbiologie et immunologie	Hervé SEBBAG (MC)	
Biochimie alimentaire industrielle	Carole PROST (Pr) Joëlle GRUA (MC) Florence TEXIER (MC)	Clément CATANEO (MC) Alix KHALIL (MC) Laurent LE THUAUT (MC)
Microbiotech	Hervé PREVOST (Pr) Géraldine BOUE (MC) Nabila HADDAD (MC)	Emmanuel JAFFRES (MC) Mathilde MOSSER (mc) Boris MISERY (MC) Raouf TAREB (MC)
PACENV = VET1	Eléonore BOUGUYON (PRAG) Nicolas BROSSAUD (PRAG)	
<b>Département SAESP Santé des Animaux d'Élevage et Santé Publique</b>		
Responsable : <b>Raphaël GUATTEO</b> – Adjoint : <b>Jean-Michel CAPPELIER</b>		
Élevage, nutrition et santé des animaux domestiques	Nathalie BAREILLE (Pr) François BEAUDEAU (Pr) Christine FOURICHON (Pr) Lucile MARTIN (Pr)	Juan Manuel ARIZA CHACON (MC) Ségolène CALVEZ (MC HDR) Aurélien MADOUASSE (MC) Nora NAVARRO-GONZALES (MC)
Infectiologie	Alain CHAUVIN (Pr) François MEURENS (Pr) Emmanuelle MOREAU (Pr) Nathalie RUVOEN-CLOUET (Pr)	Albert AGOULON (MC) Suzanne BASTIAN (MC) Léa LOISEL (CERC) Kenny OBERLE (MC) Nadine RAVINET (MC)
Médecine des animaux d'élevage	Catherine BELLOC (Pr) Christophe CHARTIER (Pr) Raphaël GUATTEO (Pr) Anne RELUN (MC)	Sébastien ASSIE (MC) Isabelle BREYTON (MC) Mily LEBLANC MARIDOR (MC) Maud ROUAULT (AERC)
Hygiène et qualité des aliments	Jean-Michel CAPPELIER (Pr) Michel FEDERIGHI (Pr) Bruno LE BIZEC (Pr) Marie-France PILET (Pr)	Eric DROMIGNY (MC HDR) Fanny RENOIS-MEURENS (MC HDR) Sofia STRUBBIA (MC)

<b>Département DSC Sciences cliniques</b>		
Responsable : <b>Catherine IBISCH</b> – Adjoint : <b>Marion FUSELLIE</b>		
Anatomie comparée	Eric BETTI (MC) Claude GUINTARD (MC) Margarida RIBEIRO DA SILVA NEUNLIST (MC)	
Pathologie chirurgicale et anesthésiologie	Eric AGUADO (Pr) Olivier GAUTHIER (Pr) Eric GOYENVALLE (MC HDR)	Pierre MAITRE (MC) Caroline TESSIER (MC) Gwénola TOUZOT-JOURDE (MC)
Dermatologie, parasitologie des carnivores et des équidés, mycologie	Jacques GUILLOT (Pr) Emmanuel BENSIGNOR (Pr Ass)	
Médecine interne, imagerie médicale et législation professionnelle vétérinaire	Anne COUROUCE (Pr) Jack-Yves DESCHAMPS (Pr) Françoise ROUX (Pr) Juan HERNANDEZ-RODRIGUEZ (Pr Ass) Nora BOUHSINA (MC)	Nicolas CHOUIN (MC) Amandine DRUT (MC) Marion FUSELLIER-TESSON (MC HDR) Catherine IBISCH (MC) Aurélia LEROUX (MC) Odile SENECA (MC)
Biotechnologies et pathologie de la reproduction	Jean-François BRUYAS (Pr) Francis FIENI (Pr)	Djemil BENCHARIF (MC HDR) Lamia BRIAND (MC HDR)
<b>Département GPA Génie des procédés alimentaires</b>		
Responsable : <b>Sébastien CURET-PLOQUIN</b> – Adjointe : <b>Vanessa JURY</b>		
Lionel BOILLEREAUX (Pr) Sébastien CURET-PLOQUIN (Pr) Marie DE LAMBALLERIE (Pr) Francine FAYOLLE (Pr) Michel HAVET (Pr)	Alain LEBAIL (Pr) Olivier ROUAUD (Pr) Kévin CROUVISIER-URION (MC) Vanessa JURY (MC HDR) Emilie KORBEL (MC)	Jean-Yves MONTEAU (MC HDR) Eve-Anne NORWOOD (MC) Raphaël PORYLES (MC) Laurence POTTIER (MC) Cyril TOUBLANC (MC)
<b>Département MSC Management, statistiques et communication</b>		
Responsable : <b>Samira ROUSSELIERE</b> – Adjointe : <b>Véronique CARIOU</b>		
Mathématiques, statistiques, informatique	El Mostafa QANNARI (Pr émérite) Chantal THORIN (Pr Ag) Evelyne VIGNEAU (Pr)	Véronique CARIOU (MC HDR) Philippe COURCOUX (MC) Benjamin MAHIEU (MC) Michel SEMENOU (MC)
Economie, gestion, législation	Jean-Marc FERRANDI (Pr) Pascal BARILLOT (MC) Ibrahima BARRY (MC) Florence BEAUGRAND (MC)	Sibylle DUCHAINE (MC) Sonia MAHJOUB (MC) Samira ROUSSELIERE (MC)
Langues et communication	Marc BRIDOU (PLPA) David GOYLER (Ens. Cont.) Nathalie GOODENOUGH (PCEA) Patricia JOSSE (Ens. Cont.)	Shaun MEEHAN (Ens. Cont.) Linda MORRIS (PCEA) Ian NICHOLSON (ENS. Cont.)

Pr Ag : Professeur Agrégé, Pr : Professeur, MC : Maître de Conférence, MCC : MC contractuel, PLPA : Professeur Lycée Professionnel Agricole, PCEA : Professeur Certifié Enseignement Agricole, HDR : Habilité à Diriger des Recherches, CERC : Chargé d'Enseignement et de Recherche Contractuel, Ens. Cont. : Enseignant Contractuel

## TABLE DES MATIERES

TABLE DES ANNEXES.....	6
TABLE DES FIGURES.....	7
TABLE DES TABLEAUX.....	8
LISTE DES ABREVIATIONS.....	9
INTRODUCTION.....	10
I. Revue de la littérature.....	11
A. Principaux helminthes digestifs des Equidés.....	11
1. Définitions et éléments de classification.....	11
2. Petits strongles.....	12
3. Grands strongles.....	15
4. Ascarides.....	19
5. Anoplocéphales.....	21
6. Oxyures.....	23
7. Autres helminthes digestifs des chevaux.....	24
B. Principaux anthelminthiques pour chevaux.....	25
1. Définitions.....	25
2. Benzimidazoles.....	27
3. Tétrahydropyrimidines.....	29
4. Lactones macrocycliques.....	30
5. Praziquantel.....	32
C. Résistance aux anthelminthiques chez les parasites digestifs des chevaux.....	33
1. Définitions.....	33
2. Méthodes de détection de la résistance.....	34
3. Résistance des petits strongles.....	40
4. Résistance des grands strongles.....	43
5. Résistance des ascarides.....	43
6. Résistance des oxyures.....	44
D. Facteurs favorisant la mise en place de la résistance aux anthelminthiques.....	44
E. Gestion de la résistance aux anthelminthiques.....	47
1. Traitement sélectif et traitement stratégique.....	47
2. Amélioration de l'utilisation des vermifuges et de la rotation de classe de vermifuges.....	54
3. Méthodes alternatives.....	54
II. Etude expérimentale.....	57
A. Introduction.....	57
B. Objectifs de l'étude.....	57
C. Matériel et méthodes.....	57
1. Chevaux.....	57
2. Anthelminthiques.....	57
3. Méthodes.....	58



4. Constitution des lots .....	60
5. Test de réduction de l'excrétion fécales des œufs (TREFO) .....	61
6. Estimation la durée de réapparition des œufs (DRO).....	63
D. Résultats .....	64
1. Efficacité du pyrantel.....	64
2. Efficacité de l'ivermectine .....	66
E. Discussion .....	68
1. Atteinte des objectifs .....	68
2. Limites du matériel et méthode .....	69
3. Recommandations pour la gestion des parasites gastro-intestinaux dans les haras étudiés .....	73
CONCLUSION.....	74
BIBLIOGRAPHIE.....	75
ANNEXES.....	83

## TABLE DES ANNEXES

Annexe 1: Fiche explicative du protocole de coproscopie à la Clinique vétérinaire du Livet.....	83
Annexe 2: Projet de livret d'information sur la mise en place des méthodes de détection de la résistance aux anthelminthiques à destination des vétérinaires. ....	84

## TABLE DES FIGURES

Figure 1: Classification des principaux nématodes parasites digestifs des chevaux (Taylor et al., 2015).....	12
Figure 2: Classification des principaux plathelminthes et arthropodes parasites digestifs des chevaux (Taylor et al., 2015). .....	12
Figure 3: Larves de cyathostomes mises en évidence dans un crottin (ESCCAP, 2019).....	13
Figure 4: Cycle évolutif des cyathostomes (ESCCAP, 2019).....	14
Figure 5: Développement des petits strongles dans le tube digestif (ESCCAP, 2019).....	14
Figure 6: Cycle de <i>Strongylus vulgaris</i> (ESCCAP, 2019). .....	16
Figure 7: Développement et migration de <i>Strongylus vulgaris</i> (ESCCAP, 2019). .....	16
Figure 8: Cycle biologique de <i>Parascaris</i> spp (ESCCAP, 2019).....	20
Figure 9: Cycle évolutif d' <i>Anoplocephala perfoliata</i> (ESCCAP, 2019).....	22
Figure 10: Cycle évolutif d' <i>Oxyuris equi</i> (ESCCAP, 2019). .....	24
Figure 11: Exemple de structure chimique des Benzimidazoles et du Fenbendazole (Gokbulut & Mckellar, 2018). .....	27
Figure 12 : Structure chimique du pyrantel (Gokbulut & Mckellar, 2018). .....	29
Figure 13: Structure chimique de l'ivermectine et de la moxidectine (Gokbulut & Mckellar, 2018). .....	31
Figure 14 : Structure chimique du praziquantel (Gokbulut & Mckellar, 2018) .....	32
Figure 15: Protocole de coproscopie quantitative.....	59
Figure 16: Protocole du test de réduction de l'excrétion fécal des œufs. ....	63
Figure 17: Protocole du test de réapparition des œufs fécaux. ....	63
Figure 18: Graphique du nombre d'OPG totaux en fonction du temps et estimation de la DRO en comparaison avec la DRO théorique. ....	68
Figure 19: Evolution de l'excrétion fécale des œufs au cours du temps. ....	70

## TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Récapitulatif des caractéristiques des anthelminthiques utilisables chez les chevaux (Gokbulut & Mckellar, 2018).....	33
Tableau 2 : Valeurs seuils suggérées (réduction moyenne en pourcentage de comptage d'œufs fécaux) pour l'interprétation des résultats de la TREFO des strongles (Nielsen et al., 2017).....	37
Tableau 3: Les facteurs de variations pour l'interprétation du TREFO (Vidyashankar et al., 2012).....	37
Tableau 4 : DRO pour les cyathostomes pour les anthelminthiques courants d'après (Nielsen et al., 2017).....	40
Tableau 5: Calendrier et protocoles de mise en place d'un traitement sélectif contre les cyathostomes chez le cheval adulte (ESCCAP, 2019).....	49
Tableau 6 : Traitement stratégique pour les jeunes chevaux à l'herbe âgés de 1 à 4 ans (ESCCAP, 2019).....	52
Tableau 7 : Traitement stratégique des chevaux adultes à l'herbe (ESCCAP, 2019).....	53
Tableau 8 : Aspect microscopique des principaux œufs de Nématodes mis en évidence dans les matières fécales de chevaux (Beugnet et al., 2005).....	60
Tableaux 9: Exemple de répartition en deux groupes homogènes (TREFO et DRO du pyrantel dans le Haras 1)...	61
Tableau 10: Valeurs en OPG des différentes coproscopies lors du protocole de TREFO et DRO du pyrantel dans le Haras 1.....	64
Tableau 11: Résultats des Réduction du pyrantel dans le Haras 1.....	65
Tableau 12: Valeurs en OPG des différentes coproscopies lors du protocole de TREFO du pyrantel dans le Haras 2.....	65
Tableau 13: Résultats du TREFO du pyrantel dans le Haras 2.....	65
Tableau 14: Valeurs en OPG des différentes coproscopies lors du protocole de TREFO et DRO de l'ivermectine dans le Haras 1.....	66
Tableau 15: Résultats du TREFO de l'ivermectine du Haras 1.....	67
Tableau 16: Résultats de l'estimation de la DRO de l'ivermectine dans le Haras 1.....	67
Tableau 17 : Résumé des résultats des tests de résistance des strongles mis en place dans les deux haras.....	68

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

**AAEP** : American Association of Equine Practitioners

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

**DRO** : Durée avant Réapparition des Œufs dans les fèces

**EL3** : Early L3 (Larve de stade 3 précoce)

**EL4** : Early L4 (Larve de stade 4 précoce)

**ESCCAP** : European Scientific Counsel Companion Animal Parasites

**FBZ** : Fenbendazole

**FECRT** : Fecal Egg Count Reduction Testing, en français TREFO

**IC95%** : Intervalle de Confiance à 95%

**IL3** : Inhibited L3 (Larve L3 inhibée)

**IVM** : Ivermectine

**L1** : Larve de stade 1

**L2** : Larve de stade 2

**L3** : Larve de stade 3

**L4** : Larve de stade 4

**L5** : Larve de stade 5 (pré-adulte)

**LCL** : Low Confidence Limit (limite inférieure de l'intervalle de confiance)

**LL3** : Late L3 (Larve de stade 3 avancé)

**MOX** : Moxidectine

**OPG** : Œuf Par Gramme de matières fécales

**PYR** : Pyrantel

**PZQ** : Praziquantel

**REFO** : Réduction de l'Excrétion Fécale des Œufs

**TREFO** : Test de Réduction de l'Excrétion Fécale des Œufs, en anglais FECRT

**WAAVP** : World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (association mondiale pour le progrès de la parasitologie vétérinaire)

**95%LCL** : Lower Confidence Limits, la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95%

**95%UCL** : Uper Confidence Limits, la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95%

## INTRODUCTION

Les parasites intestinaux des chevaux sont nombreux. Les équidés peuvent développer diverses pathologies liées à leur présence, en particulier quand leur système immunitaire est dépassé ou quand le parasite est particulièrement pathogène. Ainsi, le vétérinaire est un acteur majeur de la gestion du parasitisme et de ces pathologies qui, bien qu'elles puissent parfois être indiscernables, peuvent dans certains cas se révéler mortelles. L'un des premiers moyens de gestion du parasitisme est l'administration d'anthelminthiques. Cependant, au fur et à mesure de leur utilisation et d'une gestion environnementale parfois inadéquate, les parasites intestinaux des chevaux, et tout particulièrement les petits strongles, ont acquis une résistance à certaines molécules composant les anthelminthiques.

La résistance se développe inévitablement lorsqu'une pression de sélection s'exerce sur une population de parasites. La résistance est définie comme la capacité d'une population d'helminthes à survivre à l'administration d'un anthelminthique à la posologie habituellement recommandée. Ce phénomène a été remarqué dès les années 1960, mais encore trop peu de structures équestres mettent en place des protocoles pour la détecter.

En France, pour lutter contre les strongles des équidés, il existe actuellement seulement quatre molécules : le fenbendazole, le pyrantel, l'ivermectine et la moxidectine. A cause de l'étroitesse de cet arsenal thérapeutique, il est nécessaire de détecter la résistance au mieux afin d'utiliser un traitement efficace et ainsi de ralentir son apparition. Si la résistance est détectée, elle sera prise en compte dans la gestion des infestations parasitaires et cela préservera la santé des équidés.

Mais comment peut-on déterminer si les strongles hébergés par une population de chevaux donnée sont résistants ou sensibles à un anthelminthique ? Pour y répondre, cette étude tente de mettre en place des protocoles de détection de la résistance des strongles vis-à-vis des anthelminthiques chez les équidés. Ces protocoles seront testés sur deux populations de chevaux pâturant dans deux haras en Normandie. L'une est composée de yearlings et l'autre de juments poulinières.

La première partie de la thèse est une revue de la littérature concernant l'infestation des chevaux par des parasites gastro-intestinaux. Les différents helminthes digestifs y sont décrits ainsi que les vermifuges actuellement disponibles pour les chevaux. Par la suite, le phénomène de résistance est expliqué, en commençant par sa définition puis ses méthodes de détection, et enfin la résistance sera décrite pour les parasites digestifs principaux. Pour finir, les facteurs favorisant la résistance ainsi que les recommandations pour la gestion de la résistance des strongles digestifs des équidés seront développés.

La deuxième partie présente l'étude expérimentale de la détection de la résistance réalisée dans deux haras en Normandie. Après une courte introduction et présentation des objectifs de l'étude, le matériel et les méthodes d'analyse seront présentés. Les résultats obtenus seront ensuite exposés puis discutés.

# I. Revue de la littérature

## A. Principaux helminthes digestifs des Equidés

### 1. Définitions et éléments de classification

Il existe différentes définitions du terme parasite. Ce terme provient du grec παράσιτος, παρά signifiant « à côté », et σῖτος signifiant « aliment ». Par définition, le parasite est donc celui qui mange à côté d'un autre. Les parasites sont dépendants de l'hôte est bénéficient de l'association aux dépens de celui-ci. Ils dévient les nutriments de l'hôte et bénéficient également d'un habitat protégé en son sein pour se développer et se reproduire. Les parasites sont généralement nocifs pour leur hôte, mais il n'est pas évident de le démontrer car le parasite en tant qu'individu ne semble pas causer de lésions significatives. En effet, un petit nombre de parasites n'a pas d'impact sur l'hôte mais une charge parasitaire importante peut entraîner des effets délétères sur la santé de ce dernier voire une maladie débilante fatale. Les lésions de l'hôte peuvent aussi être entraînées par les mécanismes de défense de ce dernier et non par le parasite lui-même.

Différents types de parasites sont décrits. Ils peuvent être différenciés grâce à plusieurs critères dont leur milieu de vie sur l'hôte. Les endoparasites vivent dans les tissus ou dans la lumière des organes creux de leur hôte. Au contraire, les ectoparasites vivent à la surface de l'hôte, c'est-à-dire au niveau cutané. Les parasites peuvent aussi être catégorisés selon leur taille : les macroparasites sont visibles à l'œil nu alors que les microparasites sont invisibles sans l'aide d'un microscope. Il existe des parasites obligatoires, qui sont incapables de se reproduire et survivre sans leur hôte et des parasites facultatifs ou opportunistes qui peuvent survivre sans leur hôte. Les parasites digestifs des équidés sont des endoparasites, des macroparasites et des parasites obligatoires. Les parasites peuvent être spécifiques de leur hôte, ce sont alors des parasites sténoxènes qui ne peuvent pas infester d'autres espèces, mais ils peuvent aussi être euryxènes, c'est-à-dire non-spécifiques d'un hôte en particulier.

Le parasite peut être hébergé par plusieurs hôtes : un hôte définitif où il va se reproduire de manière sexuée, un hôte intermédiaire qui accueille sa forme asexuée et qui va amplifier sa transmission, et parfois un hôte paraténique dans lequel le parasite ne se multiplie pas mais va s'enkyster.

Les parasites se développent selon un cycle évolutif. Ce cycle est composé d'une phase endogène, à l'intérieur de l'hôte parasité, et d'une phase exogène, à l'extérieur de l'hôte. Le cycle est dit monoxène quand il fait intervenir uniquement un hôte définitif. Il est en revanche caractérisé d'hétéroxène lorsque plusieurs hôtes définitifs ou intermédiaires rentrent en jeu.

La période prépatente correspond au temps de développement du parasite entre son entrée dans l'hôte et l'apparition de sa forme de dissémination (œufs, larves, ookystes,...). La période patente correspond, pour sa part, à la durée de dissémination de cette forme.

Le terme helminthe n'est pas attribué à un taxon mais c'est un nom commun qui désigne les vers parasites au sens large. Les Plathelminthes sont des vers plats acéломates qui comportent deux classes : les cestodes et les trématodes. Les cestodes sont des vers plats segmentés avec un scolex comportant des organes de fixation et un corps composé de proglottis, ils possèdent 4 ventouses ou 2 bothridies. Les trématodes sont non-segmentés.

Les Nématelminthes sont des vers ronds non-segmentés avec un tube digestif complet, un tégument avec une cuticule chitineuse, des sexes séparés associés à un dimorphisme sexuel et une croissance par mue.

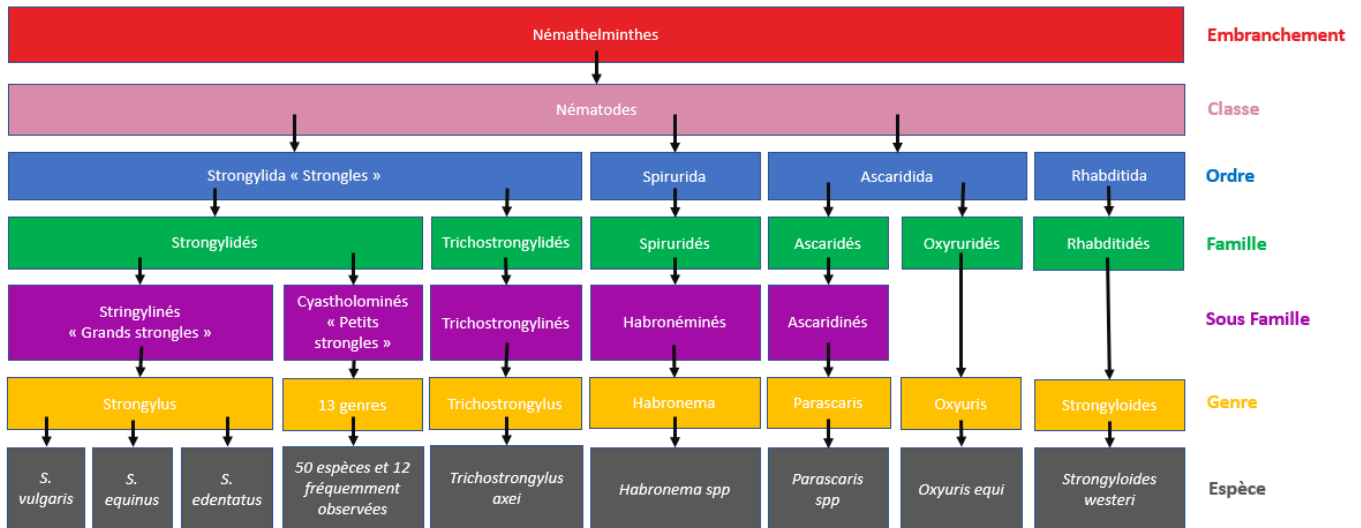


Figure 1: Classification des principaux nématodes parasites digestifs des chevaux (Taylor et al., 2015).

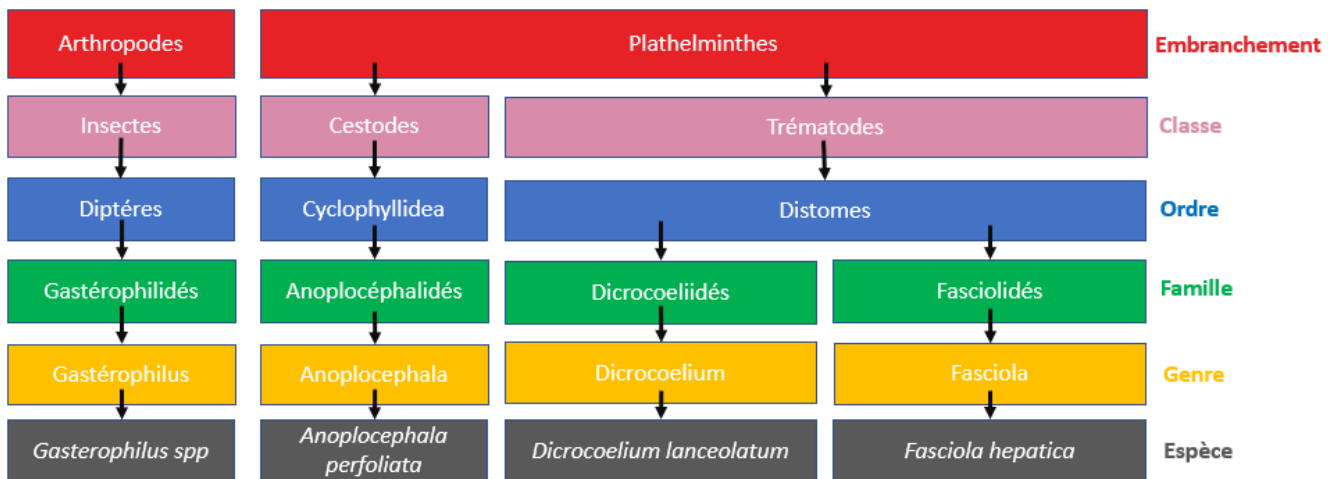


Figure 2: Classification des principaux plathelminthes et arthropodes parasites digestifs des chevaux (Taylor et al., 2015).

## 2. Petits strongles

Les cyathostomes sont aussi appelés petits strongles ou trichonèmes.

### a) Classification

Ce sont des parasites nématodes de l'ordre des Strongylida, de la famille des Strongylidés et de la sous-famille des Cyathostominés. Il y a 13 genres de petits strongles et plus de 50 espèces de cyathostomes, mais seulement 12 sont fréquemment observées et 5 d'entre elles constituent 80 à 90 % des cyathostomes pathogènes chez le cheval. Les espèces les plus fréquentes sont : *Cyathostomum catinatum*, *Cyathostomum coronatum*, *Cyathostomum pateratum*, *Cylicostephanus longibursatus*, *Cylicostephanus calicatus*, *Cylicostephanus minutus*, *Cylicostephanus goldi*, *Cylicocyclus nassatus*, *Cylicocyclus leptostomus*, *Cylicocyclus insigne*, et *Poteriostomum imparidentatum*.

### b) Répartition géographique et importance

Les cyathostomes sont des parasites très fréquents et présents dans de nombreux pays.

Le taux de prévalence des cyathostomes est estimé à plus de 80% en France. Il pourrait atteindre 100% aux Etats-Unis et au Brésil, 72% en Australie, 80% en Grande Bretagne, 74% en Pologne, et 36% en



Belgique et en Suède (Beugnet et al., 2005).

c) Morphologie

Les adultes mesurent 5 à 7 mm de long et 0,18 à 0,23 mm de large. Leur bouche contient des éléments longs, pointus et étroits qui leur permettent de vivre fixés sur la muqueuse intestinale. Ils ont une coloration rouge typique qui les rend facilement identifiables s'ils sont rejetés dans les crottins.



Figure 3: Larves de cyathostomes mises en évidence dans un crottin (ESCCAP, 2019).

d) Cycle évolutif

Ce parasite évolue selon un cycle en deux phases : une phase endogène et une phase exogène.

Les œufs éliminés dans les crottins forment des larves L1 puis L2 puis L3. Ce développement se produit en quelques jours sous les conditions idéales qui correspondent à des températures entre 12°C et 30°C avec un optimum à 25°C et une hygrométrie avoisinant les 80%. La larve L3 est la larve infestante, elle est très résistante dans l'environnement et émerge des crottins pour se loger dans l'herbe. En hiver, si le climat est tempéré, cette larve ne meurt pas et peut être ingérée par les chevaux via l'herbe ou l'eau de boisson.

Après son ingestion, la larve L3 perd son enveloppe dans l'intestin grêle et s'enkyste dans la glande de Lieberkühn du caecum et du colon. Elle évolue alors en un stade primaire de développement appelé EL3 (Early L3). Cette larve peut alors évoluer de deux manières différentes.

Soit, elle évolue en LL3 (Late L3) puis EL4 (Early L4) pour donner une larve L4 qui sortira de la muqueuse puis un pré-adulte L5 et un adulte dans la lumière intestinale. Ce développement prend entre 8 à 10 semaines.

Soit, la larve EL3 rentre en hypobiose et peut rester dans cet état plusieurs mois voire plusieurs années. Elle passe donc au stade quiescent IL3 (Inhibited L3). Les IL3 sont résistantes aux anthelminthiques du fait de leur métabolisme au repos. Elles peuvent sortir de cet état de quiescence au printemps. Cette levée d'hypobiose semble corrélée à la diminution du nombre d'adultes dans la muqueuse intestinale à cette période (Beugnet et al., 2005). L'entrée en hypobiose serait, pour sa part, conditionnée par l'état immunitaire de l'animal infesté et par l'action du froid sur la larve L3 ingérée au début de l'hiver (Beugnet et al., 2005).

Dans l'intestin d'un cheval parasité par les cyathostomes, les larves peuvent représenter 90% de la forme parasitaire et les larves enkystées plus de 50% de cette population larvaire. Les adultes se fixent dans le caecum et le colon sur la muqueuse intestinale. Ils pondent des œufs qui seront éliminés dans les crottins. La période prépatente sans hypobiose dure 6 à 14 semaines.

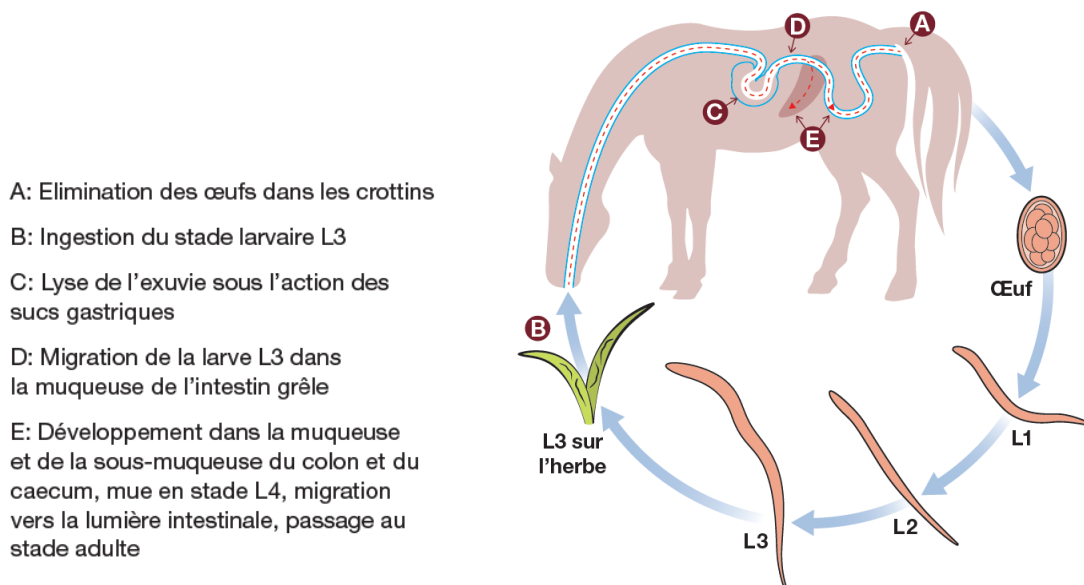


Figure 4: Cycle évolutif des cyathostomes (ESCCAP, 2019).

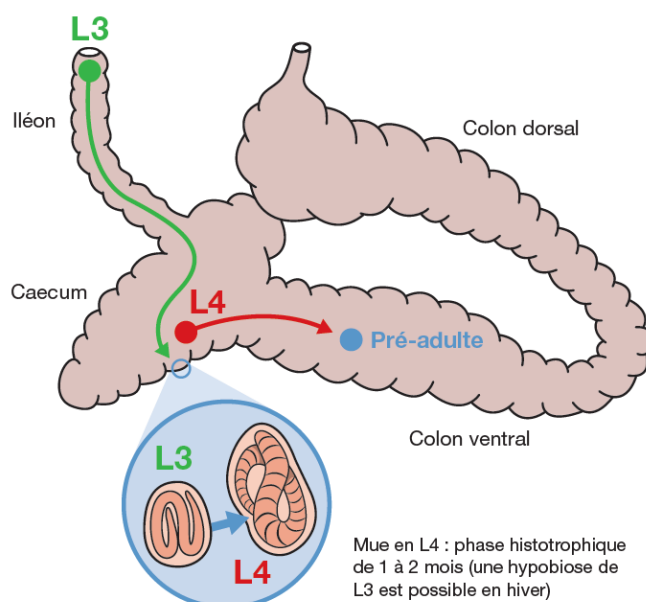


Figure 5: Développement des petits strongles dans le tube digestif (ESCCAP, 2019).

#### e) Epidémiologie

A l'automne, la quantité de larves est maximale dans l'hôte. En effet, au printemps en climat tempéré, une grande quantité d'œufs sont éliminés par les chevaux infestés de cyathostomes grâce à la sortie d'hypobiose des larves L3 enkystées dans la muqueuse intestinale. Grâce aux conditions favorables, les œufs donneront rapidement naissance à des larves L3 infestantes et le cycle sera rapide (de 6 à 8 semaines). Les chevaux vont alors se ré-infester de plus en plus au pâturage jusqu'en juin, voire jusqu'en octobre si l'été n'est pas trop sec.

#### f) Immunité

Au fur et à mesure des infestations, une immunité contre les cyathostomes va se développer lentement. Il s'agit d'une immunité humorale qui augmente avec l'âge. A ce jour, il n'a pas été mis en évidence de corrélation positive entre le taux d'anticorps anti-antigènes somatiques de cyathostomes et une protection contre une ré-infestation. Cependant, des études ont prouvé que des chevaux adultes ayant déjà été infestés par des cyathostomes étaient résistants face à une ré-infestation (Klei & Chapman, 1999).

### g) Lésions

Les parasites adultes fixés sur la muqueuse intestinale provoquent des petites ulcérations très superficielles de cette dernière.

Les larves enkystées forment des points d'1 mm de diamètre dans la muqueuse intestinale. Lors de leur sortie d'hypobiose, elles provoquent des lésions importantes de la muqueuse se traduisant par un épaississement, une congestion, un aspect œdématié et des ulcérations.

### h) Clinique

Au début du printemps, quand les larves enkystées sortent de leur hypobiose, elles entraînent une diarrhée profuse d'apparition très brutale nommée cyathostomose larvaire aiguë. Cette diarrhée s'accompagne d'un amaigrissement progressif, de coliques d'intensité variable modérée à intense, d'œdèmes des parties déclives et d'hyperthermie modérée. Ces symptômes sont surtout observés chez le jeune cheval. La cachexie peut entraîner la mort de l'animal en quelques semaines si aucun traitement n'est mis en place. Parfois cette diarrhée peut devenir chronique. La levée d'hypobiose peut également avoir lieu à la faveur d'une immunodépression, causée par exemple par un stress, une maladie, de l'entraînement, une mise-bas, ... Les larves enkystées provoquent des lésions sur la muqueuse intestinale, qui peuvent entraîner des troubles de la motilité intestinale et par conséquent des coliques.

## 3. Grands strongles

Les grands strongles sont des parasites du genre *Strongylus*. Ce sont des nématodes de l'ordre des Strongylida, de la famille des Strongylidés, de la sous-famille des Strongylinés. Parmi les grands strongles, on distingue trois espèces majeures : *Strongylus vulgaris*, *S. edentatus* et *S. equinus*.

*Strongylus edentatus* et *S. equinus* sont moins fréquemment impliqués dans les parasitoses à grands strongles que *S. vulgaris*. Les *Triodontophorus* font également partie des grands strongles et il en existe plusieurs espèces comme *T. brevicauda minor*, *T. serratus*, *T. tenuicollis*. Ces derniers sont beaucoup plus rares et moins pathogènes que les *Strongylus*.

### a) *Strongylus vulgaris*

#### **Répartition géographique et importance**

Ce parasite est rencontré partout dans le globe. La strongylose à *S. vulgaris* a longtemps été considérée comme une parasitose majeure chez les équidés (Beugnet et al., 2005). Néanmoins, cette maladie est en décroissance grâce aux traitements anthelminthiques utilisés actuellement. Sa prévalence est largement inférieure à celle de la cyathostomose. D'après des résultats d'examen coproscopiques, parmi le nombre total d'œufs de strongles dans des fèces, les œufs de grands strongles ne représentent qu'un faible pourcentage (Beugnet et al., 2005).

#### **Morphologie**

Il y a un dimorphisme sexuel : le mâle mesure 26 à 35 mm de long sur 1 à 1,3 mm de large. La femelle quant à elle, a une longueur de 38 à 55 mm sur 1,8 à 2,25 mm de large. Le parasite dispose d'une capsule buccale ovale avec des dents arrondies qui lui permettent de se fixer à la muqueuse digestive.

#### **Cycle évolutif**

Le cycle de ce parasite comporte deux phases : une phase exogène et une phase endogène.

Lors de la phase exogène, les œufs localisés dans les crottins vont éclore en L1 en 48 heures environ. Lors de conditions favorables, c'est à dire une température avoisinant les 22°C et une humidité suffisante, les larves évoluent en larves L3 en 5 à 7 jours. Si le milieu est trop sec ou si les températures sont inférieures à 3°C ou supérieures à 40°C les larves L1 n'évolueront pas jusqu'au stade L3. La larve L3 est le stade

infestant du parasite. Cette larve peut survivre l'hiver en s'enfonçant dans le sol ou par ingestion par un hôte paraténique comme le vers de terre.

Lors de la phase endogène, les chevaux vont ingérer les larves L3 dans leur alimentation ou dans leur eau de boisson. Par la suite, les larves L3 se détachent de leur gaine et pénètrent dans la sous muqueuse de l'intestin grêle, du colon et du cæcum. Après 6 jours environ, les larves muent en larve L4, ces dernières vont alors pénétrer dans les artérols de la paroi intestinale. Elles vont remonter en creusant des sillons dans ces artères jusqu'aux artères coliques, cæcales et les ramifications de l'artère mésentérique crâniale. Les larves L4 restent dans la membrane des muqueuses environs 2 mois. Ensuite, elles muent en L5, stade pré-adulte, et gagnent la paroi du gros intestin. Dans la lumière du tube digestif, les larves deviennent adultes. Ces parasites adultes vont se reproduire et excréter des œufs qui seront éliminés dans les crottins. La période prépatente est de 6 à 7 mois.

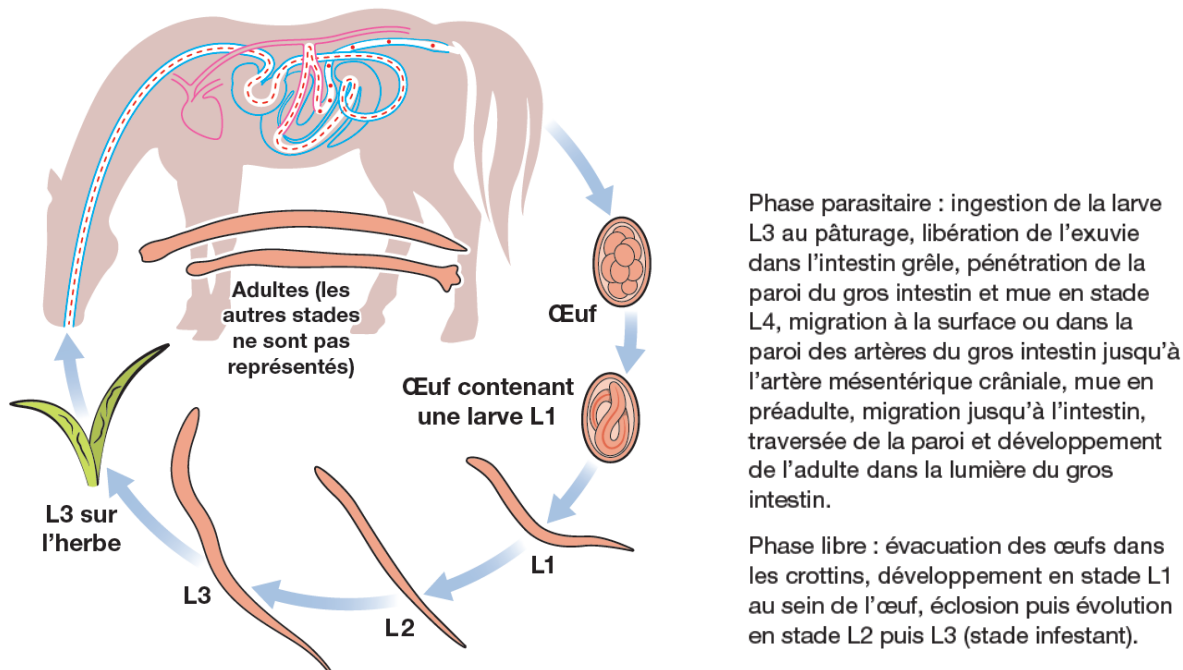


Figure 6: Cycle de *Strongylus vulgaris* (ESCCAP, 2019).

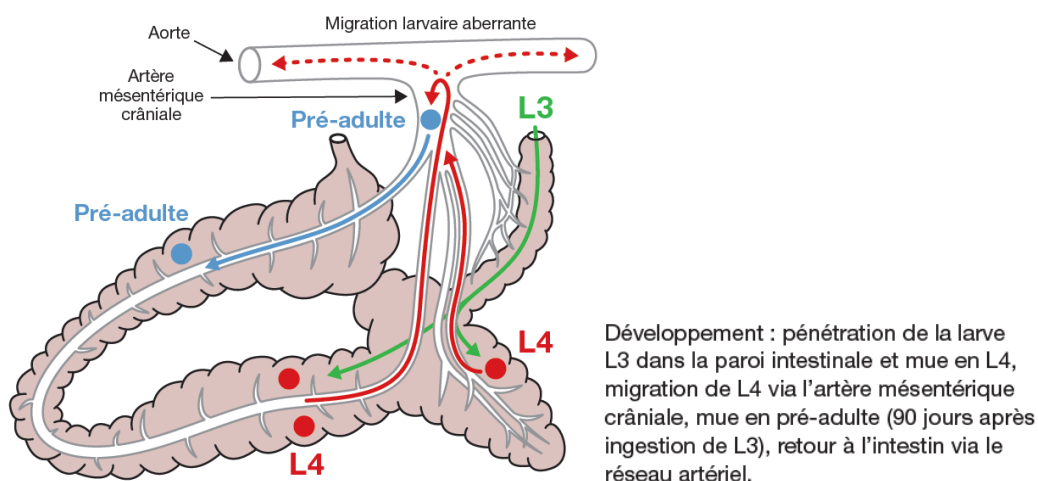


Figure 7: Développement et migration de *Strongylus vulgaris* (ESCCAP, 2019).

## Épidémiologie

Le parasite peut infester des chevaux de tout âge. Mais, les signes cliniques sont plus marqués chez les poulains et les yearlings. Cette plus faible sensibilité des chevaux adultes met en avant la mise en place

d'une immunité acquise. Cette immunité est cependant très lente à se développer et reste incomplète même lors d'un contact prolongé avec le parasite (Beugnet et al., 2005).

### **Immunité**

Des expériences ont été menées pour tester l'immunité de poneys à l'infestation de *S. vulgaris*. Les poneys non immunisés présentent des signes cliniques classiques de l'infestation par *S. vulgaris* à partir de la première semaine post-ingestion de L3 et ces signes cliniques sont d'intensité maximale 14 jours après l'infestation. Ces signes cliniques sont absents chez des poneys immunisés, les larves semblent être tuées par le système immunitaire avant leur entrée dans les principales artères ou sont bloquées dans la muqueuse (Klei, 2000). Les poneys infectés expérimentalement ont développé une immunité concomitante à la réinfestation. La vaccination des poneys avec des L3 irradiées induisait une protection contre *S. vulgaris* mais aucune protection contre *S. edentatus*, ce qui met en évidence qu'il existe une spécificité d'espèce à la réponse immunitaire contre ce parasite (Klei, 2000). Les données récoltées suggèrent que la réponse immunitaire protectrice contre *S. vulgaris* est ainsi spécifique de l'espèce, dirigée contre les L3 et médiée par des anticorps dépendant du système éosinophilique (Klei, 2000).

### **Lésions et clinique**

Les parasites adultes sont fixés sur la muqueuse intestinale. Cette fixation entraîne des saignements de cette muqueuse qui sont amplifiés par la présence de facteurs anticoagulants dans la salive des strongles. Ainsi, ils peuvent être à l'origine d'ulcérations de la muqueuse du gros intestin, d'anémie et d'hypoprotéinémie. Les parasites adultes sont le plus souvent peu pathogènes contrairement aux stades larvaires.

Les parasites du stade larvaire, présents dans le système artériel provoquent une réaction inflammatoire de l'endothélium des artères. Cette inflammation peut léser l'endothélium et ainsi favoriser la formation de thrombus qui peuvent oblitérer les artérioles et artères. L'artère mésentérique crâniale et iléo cæco-colique et leurs ramifications sont tout particulièrement atteintes. L'inflammation va également entraîner un épaississement de l'intima des artères et ainsi réduire leur lumière. Cette lésion est nommée artérite vermineuse. Cette oblitération des artères peut provoquer de l'ischémie et des infarctus des vaisseaux intestinaux conduisant à de la nécrose et de l'infarcissement du cæcum et du colon. Plus rarement, une dilatation artérielle se forme en amont du rétrécissement. Cet anévrisme peut se rompre et provoquer une hémorragie interne entraînant rapidement la mort de l'animal.

Les signes cliniques associés vont varier en fonction de la localisation et l'importance des lésions artérielles. Le plus souvent on peut constater chez l'animal de la fatigue, de l'anorexie et des coliques plus ou moins sévères ainsi que de l'hyperthermie qui est inconstante. Une infestation larvaire massive peut provoquer en plus des symptômes précédents, de la diarrhée. De plus, chez le poulain ou les animaux n'ayant jamais été en contact avec le parasite, une infestation massive peut être létale. Les signes de coliques sont les plus fréquents et leur intensité est variable. Un syndrome abdominal aigu dû à une artérite de l'artère mésentérique est décrit. On peut également observer une boiterie et des postérieurs à chaud lors de thrombose aortique iliaque. Une migration erratique du parasite peut provoquer des troubles neurologiques lors de migration dans le système nerveux central, ainsi que des foyers granulomateux dans les poumons, une hépatite ou encore une orchite. Des cas de morts subites sont également décrits lors de thromboses des artères coronaires, lors de lésions de l'arc aortique ou encore lors d'une infraction rénale. Néanmoins, lors d'une infestation peu sévère et/ou chronique, celle-ci peut rester asymptomatique ou provoquer de l'abattement, une perte de poids progressive et des épisodes passagers et d'intensité faible de colique et/ou de diarrhée.

## b) *Strongylus edentatus* et *Strongylus equinus*

### **Répartition géographique et importance**

Ces parasites sont présents sur toute la surface du globe. La prévalence de *S. edentatus* et de *S. equinus* est inférieure à celle de *S. vulgaris*. Des études aux USA ont montré que sur 513 chevaux entre 1956 et 1983 *S. edentatus* était présent chez 79% d'entre eux contre 6% pour *S. equinus* (Tolliver et al., 1987). En Australie, une étude a mis en évidence une prévalence de 23% pour *S. equinus* et de 3% pour *S. edentatus* (Bucknell et al., 1995).

### **Morphologie**

Chez *S. edentatus* il existe un dimorphisme sexuel. Les mâles mesurent 23 à 28 mm de long pour 1,3 à 1,5 mm de large alors que les femelles mesurent 33 à 44 mm de long pour 1,6 à 2,2 mm de large. Leur capsule buccale est cupuliforme et sans dents. C'est un parasite qui se nourrit de fragments de muqueuse intestinale qu'il aspire au cours de la journée.

Pour *S. equinus*, le mâle mesure 26 à 35 mm de long pour 1,1 à 1,3 mm de large et la femelle mesure 38 à 55 mm de long pour 1,8 à 2,25 mm de large. Ils ont une capsule buccale ovale recouverte de dents coniques.

### **Cycle évolutif**

*Strongylus edentatus* et *S. equinus* vivent fixés sur la muqueuse du cæcum et du colon. Ils rejettent des œufs dans les crottins. Quand les conditions sont favorables, c'est-à-dire une hygrométrie très élevée et des températures entre 15 et 27°C, les œufs donnent des larves L1 qui vont par la suite former des larves L2 en quelques jours. En restant dans son enveloppe la larve L2 va évoluer en larve infestante L3. Cette transformation prend 6 à 10 semaines dans les conditions favorables. Si l'hygrométrie est suffisante, les larves peuvent survivre plusieurs mois à des températures proches de 0°C. Les larves L3 sont ingérées par le cheval via l'eau de boisson ou les végétaux. Dans l'intestin grêle elles perdent leur enveloppe et vont migrer.

Les larves L3 de *S. edentatus* traversent la paroi intestinale et rejoignent le foie par voie sanguine. Dans le foie, elles vont muer en larve L4. Ces larves L4 migrent alors en position sous-péritonéale en envahissant la paroi du flanc entre les feuillettes du péritoine et les ligaments hépatiques. Elles vont évoluer en pré-adultes qui migreront vers la paroi du cæcum et du colon. Les pré-adultes vont former des nodules surtout au niveau du cæcum et du colon et évolueront en adultes en 6 à 8 semaines. La période prépatente dure 11 mois.

Les larves L3 de *S. equinus* traversent la paroi du cæcum et du colon et forment des nodules sous la séreuse pour muer en larves L4 en 2 semaines. Les larves L4 pénètrent dans le péritoine et migrent vers le foie à travers la cavité péritonéale. Elles vont vivre 16 semaines dans le foie puis évoluer en pré-adulte. Ces pré-adultes vont migrer vers le gros intestin via le pancréas. La période prépatente dure 9 mois.

### **Epidémiologie**

Les strongyloses à ces grands strongles touchent toutes les catégories d'âge mais les signes cliniques sont plus graves chez les jeunes chevaux. L'hiver est propice à l'apparition des signes cliniques mais un stress (induit par exemple par un poulinage, une maladie, une carence alimentaire...) peut augmenter la sensibilité des chevaux.

Les larves L3 sont plus nombreuses à la fin du printemps et moins nombreuses pendant l'hiver. Les poulains se contaminent le plus fréquemment à l'extérieur mais si la litière est mal renouvelée, ils peuvent aussi se contaminer à l'intérieur. Cette contamination peut être très précoce.

## Immunité

L'immunité contre les grands strongles a été particulièrement étudiée en utilisant *S. vulgaris* comme modèle expérimental. La réponse immunitaire mise en place contre *S. vulgaris* n'est pas protectrice contre *S. edentatus* ni *S. equinus*, mais, il est supposé qu'une immunité se développe lentement au cours de la vie des individus (Klei, 2000).

## Lésions

Tout comme *S. vulgaris*, les adultes de *S. edentatus* et *S. equinus* sont fixés sur la muqueuse des intestins et provoquent des ulcères et de l'hémorragie localement. Cela va provoquer de l'anémie, une hypoprotéinémie et une mauvaise absorption des nutriments intestinaux.

Lors de la migration des larves de *S. equinus* à travers le foie il y a formation de lésions de sclérose et de fibroses hépatiques ainsi que des kystes pancréatiques. La lésion du foie, appelée hépatite villeuse, est pathognomonique, elle se caractérise par des villosités fibreuses millimétriques sur la capsule de Glisson.

La migration des larves de *S. edentatus* provoque des œdèmes hémorragiques au niveau péritonéal. Des villosités fibreuses peuvent être aussi retrouvées sur la paroi interne du flanc droit et une hypertrophie des nœuds lymphatiques mésentériques y est souvent associée. Plus rarement, les larves de *S. edentatus* ont une migration erratique et peuvent se localiser dans la vaginale des testicules et entraîner une orchite.

Lors de leur maturation en pré-adultes, les larves émergent de la muqueuse intestinale et provoquent l'apparition de nodules nécrotiques.

## Clinique

Les larves de *S. edentatus* au niveau du péritoine du flanc droit provoquent une douleur locale qui se traduit par une démarche algique avec un défaut de mobilisation du postérieur droit. Cela peut aussi se manifester avec des coliques où le cheval ausculte son flanc droit. La péritonite peut être grave en cas d'infestation massive et provoquer la mort de l'animal par état de choc.

Les signes cliniques d'une infestation par *S. equinus* sont plus discrets. Une éosinophilie peut être observée lors de la migration tissulaire des larves.

Chez le poulain ayant une infestation importante, la strongylose digestive peut entraîner des retards de croissances, un amaigrissement, du pica, des coliques fréquentes et de la diarrhée. En l'absence de traitement, le poulain peut mourir par cachexie.

## **4. Ascarides**

*Parascaris equorum* et *Parascaris univalens* ont une morphologie très semblable. Leur biologie et leur pouvoir pathogène est similaire, ainsi ils seront décrits tous deux sous le terme de *Parascaris* spp.

### a) Classification

*Parascaris* spp est un parasite de l'embranchement des Nématelminthes, la classe des Nématodes, de l'ordre des Ascaridida, et de la famille des Ascaridés.

### b) Répartition géographique et importance

Ce parasite est fréquemment présent En Europe et en Amérique. Chez le jeune cheval la prévalence de ce parasitisme est de 40 à 50% alors qu'elle est de 10 à 20% chez l'adulte (Beugnet et al., 2005).

### c) Morphologie

C'est un grand ver blanc de forme cylindrique avec les extrémités légèrement effilées. Le parasite



mâle mesure 15 à 27 cm de long et la femelle 18 à 37 cm.

#### d) Cycle évolutif

Les œufs sont éliminés dans les crottins. *Parascaris spp* est un parasite qui élimine un nombre très important d'œufs. En effet, la quantité estimée d'œufs rejetés par un poulain infesté est estimée à maximum 50 millions d'œufs par jour (Beugnet et al., 2005). Les œufs résistent dans le milieu extérieur à la dessiccation et au gel. Quand les conditions climatiques sont favorables, les œufs évoluent en 2 semaines en larves infestantes L2 qui restent protégées à l'intérieur de la coque de l'œuf. Les conditions idéales pour ce développement sont des températures comprises entre 25°C et 35°C et une hygrométrie à plus de 80%.

Les chevaux vont ingérer des aliments contaminés par les œufs contenant les larves infestantes L2. Ces œufs vont ensuite éclore et traverser la paroi intestinale pour se transformer en larve L3. Ces dernières vont ensuite migrer vers le foie par la veine porte. Elles restent environs une semaine dans le foie puis rejoignent les veines hépatiques puis la veine cave pour terminer dans le poumon. Dans les alvéoles pulmonaires elles se développent en larves L4 et sont dans le mucus trachéo-bronchique. A la faveur d'une expectoration, les larves L4 remontent dans le pharynx et sont dégluties pour rejoindre l'estomac puis l'intestin grêle où elles se développent en adultes.

La période prépatente est de 10 à 16 semaines. Chez le poulain de 10 à 12 semaines, il peut déjà y avoir une élimination très importante d'œufs de *Parascaris spp*.

A : Libération de la larve L3 dans la lumière stomacale et intestinale, pénétration dans les veines intestinales.

B : Les larves migrent vers le foie via la veine porte, traversent le tissu hépatique et gagnent les veines hépatiques.

C : Migration vers les poumons via la veine cave et le cœur droit, pénétration au sein des alvéoles pulmonaires, remontée vers la trachée et le larynx, retour à la lumière de l'intestin grêle (mue en L4 puis pré-adulte, puis développement au stade adulte).

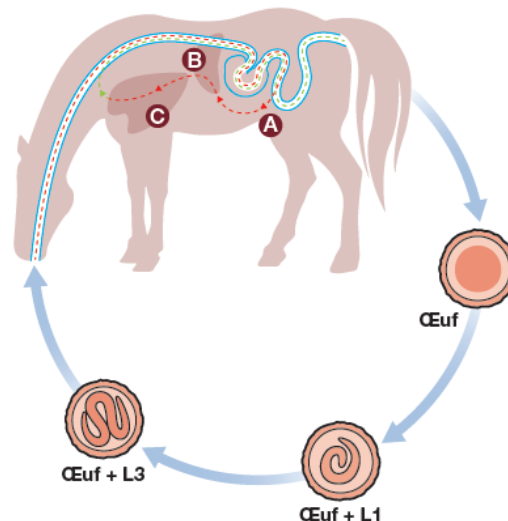


Figure 8: Cycle biologique de *Parascaris spp* (ESCCAP, 2019).

#### e) Epidémiologie

Les chevaux adultes sont infestés par une petite quantité de parasites. Mais ils vont excréter de manière quasi permanente des œufs qui contaminent le milieu extérieur, que ce soient les écuries ou les pâtures. Les poulains vont alors s'infester et, étant non immunisés, ils vont contaminer massivement le milieu extérieur. Ce parasite ne contamine pas les poulains in utero ou via le lait maternel.

#### f) Immunité

Une immunité est mise en place au cours des infestations, ce qui explique pourquoi les jeunes individus sont infestés par *Parascaris spp* plus fréquemment et de façon plus massive que les adultes. Cette immunité est rapidement acquise chez l'adulte (Klei, 2000).

#### g) Lésions

La migration des larves dans le foie et les poumons entraîne des hémorragies et des lésions fibreuses. Ces lésions sont peu graves et guérissent relativement rapidement mais handicapent le poulain



dans sa période de croissance.

Les parasites adultes sont d'autant plus pathogènes qu'ils sont nombreux, leur présence peut provoquer des lésions allant de simples inflammations de la muqueuse intestinale à l'occlusion voire la perforation intestinale.

#### h) Clinique

Les signes cliniques sont plus présents chez le poulain du fait de leur contamination généralement massive. Lors du passage pulmonaire des larves, les poulains peuvent déclencher des troubles respiratoires caractérisés par de la toux et du jetage nasal. Ces troubles respiratoires peuvent s'empirer par le biais de phénomènes d'hypersensibilité aux ascarides mais aussi par des surinfections provoquant des broncho-pneumonies. Lors de broncho-pneumonie la toux est toujours présente et le jetage peut être muco-purulent.

Les parasites adultes situés dans les intestins sont chymivores et se nourrissent de quantités importantes de glucose, de vitamines, de calcium, de phosphore, de Zinc et de Cuivre. Cette spoliation se traduira sur le poulain par un mauvais état général, des retards de croissance, des poils ternes et piqués, de l'apathie ainsi que de l'anorexie, des épisodes de diarrhée, des coliques aux intensités variables et des ostéopathies et tendinopathies. Une allergie aux parasites intestinaux peut également provoquer un iléus.

Si les parasites adultes sont présents en très grand nombre dans la lumière intestinale, ils peuvent provoquer leur occlusion partielle ou totale voire leur rupture au niveau de l'attache du mésentère et déclencher une péritonite.

## 5. Anoplocéphales

Les Anoplocéphales sont couramment appelés ténias. Plusieurs de ces cestodes peuvent parasiter les équidés : *Anoplocephala perfoliata* (l'espèce la plus fréquente), *A. magna* (moins fréquente) et *Paranoplocephala mamillana* (très rare).

#### a) Classification

Les Anoplocéphales font partie de la Classe des Cestodes, de l'Ordre des Cyclophylidae, de la Famille des Anoplocephalidae, et du Genre *Anoplocephala*.

#### b) Répartition géographique et importance

Ce parasite est présent sur l'ensemble du globe. En Europe et en Amérique du Nord, la prévalence est supérieure à 60%. L'infestation a un taux compris entre 64 et 81% aux USA et pour l'Europe, il est de 69% en Grande Bretagne, 65% en Scandinavie, 51% en Irlande et 62% en France (Beugnet et al., 2005).

#### c) Morphologie

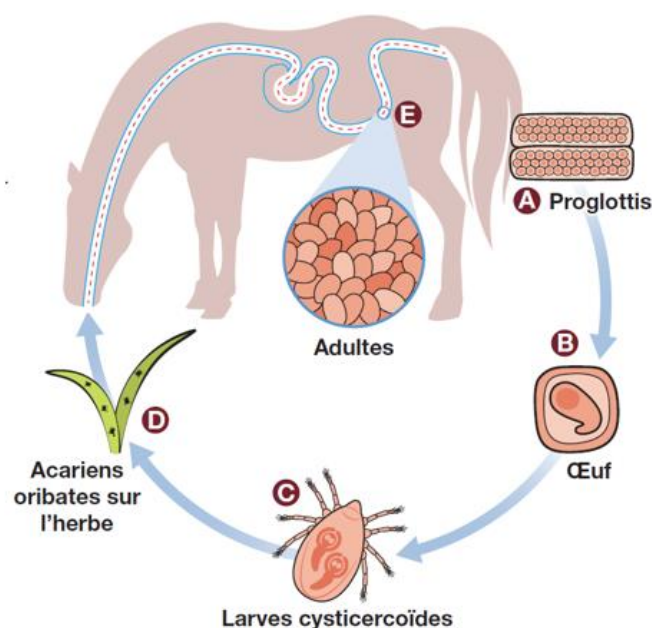
Ce sont des vert plats et segmentés avec un aspect plissé. Leur taille est de 4 à 8 cm de long pour 1 cm de large pour *A. perfoliata*. Ils possèdent un scolex pourvu de très grosses ventouses qui lui permettent une fixation solide à la muqueuse digestive.

#### d) Cycle

Leur cycle est hétéroxoène et fait intervenir un hôte intermédiaire : un acarien oribate. L'extrémité des anoplocéphales est composée de segments ovigères qui se détachent du cestode pour se loger dans le gros intestin. Dans le gros intestin, les segments ovigères se déchirent pour libérer les œufs ou sont éliminés tel quel dans les crottins. Cette élimination d'œufs ou de segments ovigères dans les fèces est irrégulière. Les acariens oribates présents dans les pâturages vont assimiler ces œufs libérés dans le milieu extérieur. Ces acariens survivent pendant l'hiver en entrant en diapause dans le sol et reprennent leur activité au printemps. Une fois les œufs d'anoplocéphales ingérés, ils éclosent en larves cysticercoïdes qui s'enkystent

dans l'acarien et deviennent infestantes 15 jours plus tard. Ces larves survivent tout au long de la vie de l'oribate qui est entre 10 et 18 mois. Les chevaux vont s'infester au printemps quand les acariens oribates sont à nouveau présents sur l'herbe. Après digestion des oribates, les larves contenues dans ces derniers se fixent à la muqueuse du caecum. Puis 6 à 10 semaines après, les adultes se développent et commencent l'élimination de leurs segments ovigères et de leurs œufs.

Ce cycle a lieu uniquement pour les chevaux au pâturage et dès le printemps. L'infestation parasitaire sera maximale en octobre-novembre grâce aux cycles parasitaires courts et successifs. Les anoplocéphales adultes ont une durée de vie de 4 à 6 mois. Pendant l'hiver, l'infestation parasitaire diminuera et l'émergence du parasite au printemps est en grande partie liée à la persistance des oribates infestés dans les pâtures. La période prépatente est de 6 à 10 semaines.



Les proglottis ovigères sont éliminés dans les crottins (A) et libèrent les œufs (B). Ceux-ci sont ingérés par des acariens Oribatidés, chez lesquels se développent les larves cysticercoïdes (C). Ces acariens sont ingérés accidentellement avec l'herbe (D). La larve enkystée est alors libérée. Elle s'accroche à la muqueuse intestinale et poursuit son développement jusqu'au stade adulte (E).

Figure 9: Cycle évolutif d'*Anoplocephala perfoliata* (ESCCAP, 2019).

#### e) Epidémiologie

Les anoplocéphales touchent toutes les catégories d'âge des équidés.

#### f) Immunité

Des immunoglobines G sont produites en réaction aux antigènes du parasite. Cette immunité augmente avec l'âge, elle est ainsi assez faible pour les jeunes chevaux entre 6 mois et 2 ans d'âge. Néanmoins, cette réponse immunitaire n'est pas suffisante pour empêcher l'installation des anoplocéphales et les chevaux adultes sont une source importante de contamination des pâtures.

#### g) Lésions et signes cliniques

L'importance des signes cliniques est proportionnelle au nombre de parasites adultes accrochés à la muqueuse intestinale (Beugnet et al., 2005). Si les cestodes ne sont qu'au nombre de 25, ils produiront des signes digestifs discrets, allant de l'alternance de constipation et de diarrhée, un amaigrissement mais le plus souvent aucun signe clinique ne sera visible.

Quand l'infestation est plus importante, entre 25 et 200 adultes, les signes cliniques sont plus marqués. Les parasites se situent au niveau de la valvule iléo-caecale et provoquent une entérite avec une réaction paralytique ou spastique de la valvule, entraînant un arrêt du transit intestinal suivi de fermentation bactérienne et de coliques marquées. Il est estimé que 80% des coliques de l'iléon sont dues à une infestation par des anoplocéphales et que 20% des coliques spasmodiques y sont reliées également (Beugnet et al.,

2005).

Lorsque l'infestation est massive, c'est-à-dire plus de 200 ténias adultes, la muqueuse intestinale peut nécroser. Dans ce cas, l'importante irritation intestinale peut entraîner une intussusception ou une invagination intestinale provoquant de fortes douleurs et pouvant aboutir à la rupture de la paroi intestinale et à une péritonite. Le pronostic est alors très sombre. Ces intussusceptions intestinales dues aux anoplocéphales touchent essentiellement les jeunes chevaux de moins de 4 ans.

Plus rarement, *A. perfoliata* peut induire des tumeurs bénignes de type fibro-leiomyomes au niveau de la valvule iléo-caecale. Ces tumeurs peuvent gêner au transit et nécessiteront une exérèse chirurgicale.

## 6. Oxyures

Chez les équidés, il existe deux parasites de la famille des Oxyuridés : *Probstmayria vivipara* et *Oxyuris equi*. *Probstmayria vivipara* ne semble pas avoir de pouvoir pathogène, c'est pourquoi nous ne développerons pas ce parasite.

### a) Classification

Les Oxyures font partie de l'Embranchement des Némathelminthes, de la Classe des Nématodes, de l'Ordre des Ascaridida, et de la Famille des Oxyuridés.

### b) Répartition géographique et importance

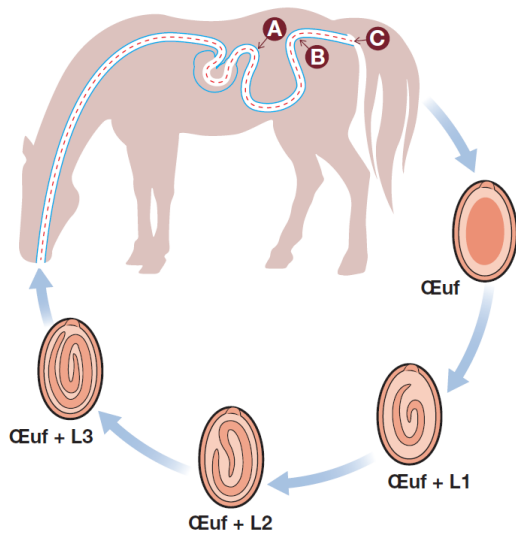
Les oxyures sont fréquents et sont présents sur tous les continents. Leur prévalence est très variable selon le mode d'élevage des équidés. Ces parasites sont plus présents pour les chevaux des écuries que pour les chevaux vivant à l'extérieur. *Oxyuris equi* est observé sur plus de 25% des équidés (Beugnet et al., 2005).

### c) Morphologie

Le parasite mâle d'*Oxyuris equi* mesure 9 à 12 mm de long avec une extrémité caudale en spicule étroite et fine. Au contraire, la femelle mesure 40 à 150 mm de long avec une extrémité caudale courte avec une queue de longueur variable.

### d) Cycle évolutif

Les œufs sont pondus par la femelle en région péri-anale. Ils vont évoluer soit sur place soit au sol en 4 à 5 jours pour contenir une larve L3 infestante. Ces œufs sont entourés d'une substance adhésive formant une masse de couleur ocre. Cette masse va sécher et s'effriter pour se répandre dans le milieu extérieur. Ainsi les œufs vont se coller sur les différents supports de l'écurie, le sol, les murs, les mangeoires, les râteliers... Les équidés vont alors s'infester en ingérant les œufs contenant la larve infestante L3 présente dans leur milieu de vie. Ces œufs vont ensuite éclore et la L3 va pénétrer dans la muqueuse du cæcum ou du colon et évoluer en larve L4 qui va se fixer à la muqueuse intestinale. Cette L4 va muer en pré-adulte en une cinquantaine de jours et en adulte en quelques semaines. Les adultes se fixent sur la muqueuse intestinale du cæcum et du colon. La femelle va ensuite franchir le sphincter anal pour pondre ses œufs. La période prépatente dure environ 5 mois.



Migration des larves L3 dans l'intestin grêle (A), phase histotrophique dans le caecum et le colon (B), développement des adultes dans le colon, émergence des femelles au niveau de l'anus et ponte sur le périnée (C).

Figure 10: Cycle évolutif d'*Oxyuris equi* (ESCCAP, 2019).

#### e) Epidémiologie

L'oxyurose affecte les équidés de tout âge, mais sa période prépatente de 5 mois implique que les poulains ne seront cliniquement touchés qu'à partir de minimum 5 mois d'âge. C'est également une parasitose qui touche principalement les chevaux vivant à l'intérieur car les œufs de ce parasite sont peu résistants dans le milieu extérieur.

#### f) Immunité

Une immunité contre ce parasite n'a à ce jour pas été démontrée, les chevaux matures hébergeraient autant de parasites que les jeunes chevaux (Klei, 2000).

#### g) Lésions

Lorsque la charge parasitaire est très importante, les larves et les adultes peuvent provoquer des lésions inflammatoires de la muqueuse du gros intestin.

Les œufs provoquent des lésions cutanées de dépilation ainsi que des surinfections aux marges anales.

#### h) Clinique

Les troubles digestifs sont très rares car ils nécessitent une infestation massive. Mais les irritations de la région péri-anale sont fréquentes à cause des œufs collés sur cette zone. Cette irritation provoque un prurit, l'animal va alors se gratter sur les éléments de son environnement. Des lésions secondaires à ces frottements comme des lésions cutanées de la queue, des dépilations, des surinfections de la zone péri-anale voire des myiases peuvent apparaître.

## 7. Autres helminthes digestifs des chevaux

Les parasites intestinaux ci-dessus sont ceux que l'on retrouve le plus fréquemment chez le cheval. Il existe bien d'autres parasites moins fréquents, ou au pouvoir pathogène réduit.

#### a) *Strongyloides westeri*

Ce parasite fait partie de la Classe des Nématodes, de l'Ordre des Rhabditida, de la Famille des Rhabditidés et du Genre *Strongyloides*. Il possède un cycle monoxène. L'infestation se fait par ingestion de larves présentes sur l'herbe ou dans le lait des juments infestées. Une infestation par pénétration transcutanée est également possible. Lors de son cycle *S. westeri* passe par les poumons et les adultes se localisent dans l'intestin grêle. La période prépatente est de 10 à 15 jours.

Ce parasite est rare et entraîne majoritairement des signes cliniques chez le poulain de moins de 6 mois, les adultes sont porteurs asymptomatiques. Chez le poulain massivement infesté il peut provoquer des diarrhées aigües et profuses pouvant être létales. Il peut aussi provoquer des troubles respiratoires et des irritations locales au niveau de son passage transcutané.

b) *Trichostrongylus axei*

Ce parasite appartient à la Classe des Nématodes, l'Ordre des Strongylida, la Famille des Strongylidés, la Sous-famille des Trichostrongylinés et au Genre *Trichostrongylus*. Son cycle est monoxène et l'infestation se fait par ingestion de larves présentes sur les végétaux et par ingestion de crottin maternel infesté chez le poulain. Le parasite adulte se localise dans l'estomac. Sa période prépatente est de 25 jours.

Ce parasite est rare chez le cheval mais fréquent chez les ruminants. Ainsi, il va infester principalement les chevaux pâturant avec les ruminants. Même s'il infeste les équidés de tout âge, les signes cliniques sont plus intenses chez le poulain avant sevrage. Il peut provoquer une diarrhée aqueuse et profuse chez le poulain et des gastrites chroniques.

c) Habronèmes

Les habronèmes font partie de la Classe des Nématodes, de l'Ordre des Spirurida, de la Famille des Spiruridés, de la Sous-famille des Habronéminés et du Genre *Habronema*. Ils ont un cycle hétéroxène faisant intervenir des asticots et des mouches en tant qu'hôtes intermédiaires. L'infestation s'opère lors du contact entre une mouche parasité et les lèvres, les naseaux, les yeux ou des plaies cutanées du cheval. Le parasite adulte va se localiser dans l'estomac. Sa période prépatente est de 6 à 8 semaines.

L'infestation par les habronèmes est assez rare et touche les équidés de tout âge. Les signes cliniques peuvent être cutanés ou oculaires, il peut également se produire un arrêt du transit digestif en cas de nodules présents au niveau stomacal voire dans de très rares cas, une péritonite fatale s'il y a une rupture de ce nodule.

d) Trématodes

Les trématodes sont très rares chez le cheval. Il en existe deux qui peuvent infester le cheval : *Fasciola hepatica* et *Dicrocoelium lanceolatum* (aussi nommé *D. dendriticum*). Ils ont tous deux un cycle hétéroxène. Les larves se situent dans le parenchyme hépatique et les adultes dans les canaux biliaires. Du fait de leur très grande rareté chez les équidés, les signes cliniques qu'ils provoquent sont peu décrits. *F. hepatica* pourrait provoquer une baisse d'appétit, une perte de poids et de l'anémie.

## **B. Principaux anthelminthiques pour chevaux**

### **1. Définitions**

Un anthelminthique est un médicament qui vise à tuer les helminthes parasites présents dans un organisme, à les empêcher de se développer ou à provoquer leur expulsion de l'organisme parasité. Le nom vermifuge est souvent un abus de langage pour désigner les anthelminthiques.

a) Spectre d'activité

Si l'anthelminthique vise le stade adulte du parasite, il sera alors considéré comme adulticide et s'il vise le stade larvaire il est alors larvicide. Les anthelminthiques larvicides tuent généralement aussi le stade adulte du parasite.

Un anthelminthique adulticide va réduire l'excrétion des œufs dans les excréments en tuant les parasites adultes qui excrètent des œufs dans les fèces. Cet arrêt de production d'œufs dans les fèces va ainsi diminuer la charge de contamination de la pâture et de ce fait la ré-infestation des animaux. Mais ce

spectre d'activité présente un inconvénient. En effet, les parasites adultes exercent un rétrocontrôle négatif sur la sortie d'hypobiose des stades larvaires enkystés dans la muqueuse intestinale. A la mort des parasites adultes provoqué par l'anthelminthique, l'absence de ce rétrocontrôle peut entraîner une sortie massive d'hypobiose et provoquer une strongylose larvaire.

Un anthelminthique larvicide, en tuant les stades larvaires, va prévenir des strongyloses larvaires. Mais il présente aussi un inconvénient, celui de limiter la mise en place de l'immunité de l'hôte vis-à-vis des parasites intestinaux.

#### b) Durée d'action

La durée d'action d'un médicament est la période où celui-ci est présent sur le site d'action à une concentration supérieure à son seuil d'efficacité. Ce temps d'action est défini par la demi-vie de la molécule, qui est le temps pour que 50% de la dose initiale s'élimine par l'organisme.

Pour estimer la durée d'action d'un anthelminthique, la Durée de Réapparition des œufs dans les fèces (DRO ou Egg Reappearance Period ERP) est utilisée. La DRO n'est pas l'équivalent de la durée d'action d'un anthelminthique, car un niveau bas d'œufs excrété dans les excréments peut être présent alors que la molécule a été éliminée de l'organisme. En effet, le cycle du parasite a une durée donnée : lors de l'utilisation d'un anthelminthique larvicide, le temps que l'animal se réinfeste, que les parasites atteignent le stade adulte et les intestins, qu'ils se reproduisent pour excréter des œufs, la molécule d'anthelminthique n'est plus présente dans l'organisme. Néanmoins, la DRO est l'un des paramètres utilisés pour estimer la durée d'action d'un anthelminthique. Ce paramètre détermine la durée durant laquelle un animal traité n'est plus une source importante de parasites.

#### c) Efficacité

L'efficacité d'un anthelminthique est évaluée avec deux tests : le test de contrôle et le test critique. Ces tests ne sont pas utilisés pour mettre en évidence de la résistance dans un élevage. En effet, ils nécessitent des autopsies, ce qui n'est pas envisageable dans une pratique sur le terrain. Ces tests sont actuellement très peu mis en œuvre (Nielsen et al., 2022).

Dans le test critique, chaque cheval est son propre témoin. Les animaux sont traités, puis un décompte du nombre de parasites éliminés jusqu'à leur autopsie est réalisé. Ce nombre est alors comparé aux parasites trouvés à l'autopsie. Le nombre de parasites initialement présents dans l'hôte avant le traitement est estimé grâce à la somme des parasites éliminés en post traitement et des parasites trouvés lors de l'autopsie. Un pourcentage d'efficacité est alors calculé. Ce test permet de déterminer le spectre des espèces traitées par l'anthelminthique, l'efficacité d'élimination des parasites, leur mode d'évacuation et leur condition physique à l'utilisation du traitement.

L'avantage de cette méthode est qu'elle ne nécessite pas de groupe témoin, ce qui réduit le nombre de chevaux nécessaire pour ce test. Il est applicable pour des petites études pilotes qui étudient seulement le stade luminal du parasite.

Les inconvénients de ce test sont nombreux. C'est une étude chronophage et laborieuse qui ne peut pas être utilisée pour tester l'efficacité des anthelminthiques contre les stades migratoires ou enkystés d'un parasite. Pourtant, il est essentiel de connaître les effets d'une molécule contre ces stades dans la gestion de la lutte contre les parasites intestinaux. La faisabilité de ce test est également critiquée car elle remet en cause le bien-être animal. En effet, le test nécessite de confiner les chevaux individuellement dans un espace sans litière ou très peu pendant 6 à 7 jours après le traitement. C'est également un travail intensif de ramassage, tamisage et lavage des matières fécales afin de retrouver les parasites. Certains nématodes retrouvés normalement dans l'estomac ou dans le petit intestin peuvent être digérés au cours du transit et sont donc difficiles à retrouver, identifier et compter dans les matières fécales. L'exactitude et la précision de ce test sont affectées par l'expulsion naturelle du parasite durant la période de collecte de crottin. Pour toutes ces raisons, le test critique n'est que rarement utilisé dans les études sur l'efficacité des anthelminthiques chez le cheval.

Le test de contrôle constitue le modèle expérimental le plus utilisé dans la détermination de l'efficacité des traitements anthelminthiques sur les équidés. Ce test utilise deux groupes d'animaux : des animaux traités et des animaux témoins non traités. Tous les parasites sont récupérés lors d'autopsies réalisées sur les animaux des deux lots. Pour obtenir des résultats exploitables, chaque groupe est constitué d'au moins 6 animaux. Le test de contrôle permet de déterminer l'efficacité d'un anthelminthique contre toutes les espèces de parasites à tous les stades parasitaires, dont les stades migratoires et enkystés.

d) Anthelminthiques avec une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour les équidés

Pour les chevaux, il existe cinq anthelminthiques ayant une AMM en France :

- Le fenbendazole de la famille des Benzimidazoles
- Le pyrantel faisant partie des Tétrahydropyrimidines
- L'ivermectine et la moxidectine faisant partie des Lactones Macrocycliques
- Le praziquantel qui fait partie des Isoquinolines

## 2. Benzimidazoles

Les Benzimidazoles sont une famille d'anthelminthiques à large spectre qui a été la première utilisée comme anthelminthique chez le cheval en 1961 avec le thiabendazole (Rivere et al., 2017).

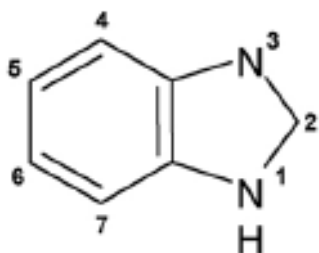
a) Structure chimique

Ils sont non hydrosolubles et peu liposolubles. Par conséquent, cela rend la voie parentérale non utilisable en pratique.

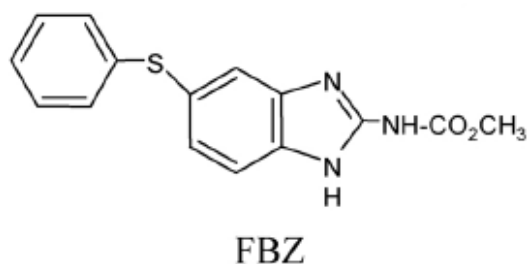
Les molécules de cette famille sont classées en quatre groupes (Gokbulut & Mckellar, 2018).

- 1) Les benzimidazoles thiazolyl composés du thiabendazole et du cambendazole.
- 2) Les benzimidazoles methylcarbamate composés de oxibendazole, du fenbendazole, de l'oxfendazole, du mébendazole, de l'albendazole, albendazole sulfoxide ou ricobendazole, du parabendazole, du flubendazole, du luxabendazole.
- 3) Les benzimidazoles halogénés thiols composés du triclabendazole.
- 4) Les Pro-Benzimidazoles composés du febantel, du thiophanate et du netobimin. Ces molécules sont des pro-drogues inactives qui une fois métabolisées par l'hôte vont être actives en benzimidazole.

Tous ces composés sont formés d'un cycle 1,2-diaminobenzène central, leurs différences résident en des substitutions à l'emplacement 2 et 5 de ce cycle central.



Noyau central de 1,2-diaminobenzène étant la base des Benzimidazoles



Structure chimique du Fenbendazole

Figure 11: Exemple de structure chimique des Benzimidazoles et du Fenbendazole (Gokbulut & Mckellar, 2018).

Chez le cheval, seul le fenbendazole possède une AMM en France, c'est pourquoi les autres

Benzimidazoles ne seront pas développés.

#### b) Spectre, efficacité et posologie

Le fenbendazole est à la fois adulticide, larvicide et ovicide. Cette molécule a une action sur les nématodes gastro-intestinaux, sur les nématodes pulmonaires et sur les cestodes. Elle est en particulier active contre les adultes et les larves L4 de : *Strongylus* spp, *Parascaris equorum*, *Oxyuris equi*, *Cyathostomum* spp., *Cylicocyclus* spp., *Strongyloides westeri* et *Dictyocaulus arnfieldi*.

Le fenbendazole est administré oralement à une dose de 5 mg/kg pour le contrôle des grands strongles (*S. vulgaris*, *S. edentatus*, *S. equinus*), des petits strongles (cyathostomes) et d'*Oxyuris equi* (Rivere et al., 2017).

A 10 mg/kg pendant 5 jours, le fenbendazole est indiqué pour le contrôle des artérites causées par les L4 de *S. vulgaris* et les larves de cyathostomes enkystés (EL3 et LL3) (Rivere et al., 2017).

#### **Efficacité contre les strongles**

Un protocole de 7,5 mg/kg tous les jours pendant cinq jours a montré une efficacité de 94,6% contre les larves de cyathostomes présentes dans la muqueuse intestinale, une efficacité de 80% contre le stade de migration des larves de *S. vulgaris* et une efficacité de 100% contre le stade de migration de *S. edentatus* (Duncan, 1980).

#### **Efficacité contre les parasites autres que strongles**

Une dose plus élevée de 10 mg/kg est nécessaire pour les ascarides (*Parascaris equorum*) (Rivere et al., 2017). L'efficacité du fenbendazole contre *P. equorum* est de 97,5 à 99% (Relf et al., 2014).

Le fenbendazole est efficace contre *S. westeri* uniquement à haute dose. Chez le poulain infesté par *S. westeri* une dose de 50 mg/kg en une seule administration par voie orale est recommandée (Anses, 2011).

#### c) Pharmacodynamique

Les Benzimidazoles inhibent la polymérisation de la  $\beta$ -tubuline des microtubules des cellules eucaryotes. Cette inhibition entraîne la destruction de la structure de la cellule et par conséquent la mort du parasite et leur destruction (Gokbulut & Mckellar, 2018). Il existe une action sélective de cette inhibition. En effet, les Benzimidazoles se lient de manière réversible à la tubuline des mammifères, alors qu'ils se lient de manière irréversible à la tubuline des nématodes (Gokbulut & Mckellar, 2018). Cette sélectivité peut s'expliquer par la différence de structure des microtubules des mammifères par rapport à ceux des nématodes. Les mammifères ont des cellules comportant 13 protofilaments de microtubules alors que les nématodes en possèdent 11, 12 et 14 (Gokbulut & Mckellar, 2018).

#### d) Pharmacocinétique

Les Benzimidazoles sont faiblement et lentement résorbés par voie orale. Leur concentration plasmatique n'excède pas 1% de la dose administrée (Reinemeyer & Courtney, 2001). Une portion du traitement n'est pas transformée et s'élimine telle quelle dans les crottins. L'autre portion s'élimine par voie biliaire ou urinaire sous forme conjuguée par transformation hépatique. L'élimination du fenbendazole et de ses métabolites se fait pour plus de 90% par les fèces et pour le reste par l'urine et le lait (Anses, 2011).

Le fenbendazole absorbé est métabolisé au niveau du foie en fenbendazole sulfoxyde, sulfone et amine. Le sulfone est le métabolite prédominant dans l'analyse de plasma (Gokbulut & Mckellar, 2018). Les transformations se font majoritairement dans le foie mais des tissus extra-hépatiques comme le plasma, les reins, les poumons et le tractus gastro-intestinal ainsi que sa flore sont impliqués. La biotransformation de ces drogues résulte le plus souvent en la formation de métabolites inactifs (Gokbulut & Mckellar, 2018).

Ces molécules peuvent se retrouver dans le lait et franchir la barrière placentaire, ainsi elles peuvent potentiellement avoir un effet tératogène.



Leur demi-vie est de 2 à 3 jours et des résidus sont détectables jusqu'à 2 semaines après leur administration. La demi-vie de l'élimination plasmatique de la molécule est courte et ces métabolites prédominent dans le plasma, les tissus et les excréments de l'hôte (Gokbulut & Mckellar, 2018).

e) Effets indésirables

Ces molécules ont un haut index thérapeutique et sont très bien tolérées chez les mammifères. Le fenbendazole à une dose de 100 mg/kg n'a aucun effet indésirable, même chez les femelles gestantes (Gokbulut & Mckellar, 2018), et les fonctions reproductives des étalons ne sont pas affectées (Gokbulut & Mckellar, 2018).

Les principaux effets indésirables des Benzimidazoles sont des effets tératogènes. Mais ces effets sont dépendants des molécules de Benzimidazole et de l'espèce. Chez le mouton, des effets tératogènes ont été mis en évidence lors d'utilisations répétées sur 30 jours de 45 mg/kg de fenbendazole (Gokbulut & Mckellar, 2018).

### 3. Tétrahydropyrimidines

Les Tétrahydropyrimidines sont des dérivés des imidazothiazoles et sont composés de différents sels de pyrantel, du morantel et de l'oxantel. Seul le pyrantel est autorisé chez le cheval à une dose de 6,6 à 13,2 mg/kg (Gokbulut & Mckellar, 2018). Récemment, son utilisation a augmenté à cause des résistances aux Benzimidazoles (Gokbulut & Mckellar, 2018).

a) Structure chimique

Le pyrantel est disponible sous forme de sel de pamoate qui est quasiment insoluble dans l'eau et sous forme de tartrate qui est soluble dans l'eau. Sa formule chimique est  $C_{11}H_{14}N_2S$ .

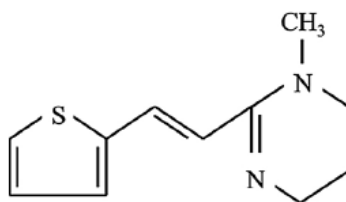


Figure 12 : Structure chimique du pyrantel (Gokbulut & Mckellar, 2018).

En France, seul le pamoate de pyrantel est commercialisé sous forme de pâte orale ou de suspension.

b) Spectre, efficacité et posologie

Le pyrantel a une bonne efficacité contre les nématodes adultes présents dans la lumière intestinale mais une moins bonne efficacité sur les larves en migrations, les larves enkystées ou les stades de développement (Gokbulut & Mckellar, 2018).

C'est une molécule très efficace (entre 95% - 97%) contre les cyathostomes adultes, *Parascaris equorum* et *S. vulgaris*. Cependant, elle a une efficacité moyenne contre *S. edentatus* (70%) et *Oxyuris equi* (65%) (Gokbulut & Mckellar, 2018). Le pyrantel est hautement efficace (95%) contre *Anoplocephala perfoliata* à double-dose de 13,2 mg/kg (Taylor et al., 2015).

La posologie utilisée en Europe est de 6,6 mg/kg.

c) Pharmacodynamique

Le pyrantel a une action cholinomimétique, c'est un agoniste cholinergique nicotinique des cellules musculaires des nématodes sensibles. Il entraîne une contraction et une paralysie spastique du parasite

(Gokbulut & Mckellar, 2018). Les parasites ainsi paralysés sont alors expulsés par le péristaltisme intestinal.

En effet, le pyrantel est 100 fois plus puissant que l'acétylcholine pour induire une contraction musculaire sur les nématodes. Le pyrantel a une action spécifique sur les récepteurs des muscles des nématodes, ce qui n'induit pas d'effet toxique pour les muscles de l'hôte (Gokbulut & Mckellar, 2018).

#### d) Pharmacocinétique

Le pamoate de pyrantel est peu absorbé par l'intestin. En effet, 50 à 70% de la dose ingérée est excrétée dans les crottins telle quelle et sa concentration sanguine n'excède pas les 1 µg/mL (Gokbulut & Mckellar, 2018). Cette capacité réduite à être absorbé par l'organisme hôte va augmenter sa concentration dans la lumière intestinale, en particulier dans le gros intestin (Gokbulut & Mckellar, 2018). La faible partie résorbée a une distribution large dans l'organisme et sera éliminée par voie urinaire ou biliaire.

#### e) Effets indésirables

Aucun effet indésirable n'a été observé chez les chevaux à une dose 20 fois plus élevée que la dose thérapeutique pour le pyrantel pamoate. Les capacités reproductrices des étalons et des poulinières ne sont pas affectées par le pyrantel (Gokbulut & Mckellar, 2018).

Le pyrantel tartrate est légèrement moins toléré chez le cheval que le pamoate. Le tartrate à 100 mg/kg entraîne la mort d'un cheval sur trois (Rivere et al., 2017). Les signes d'intoxication sont une hyperventilation, une sudation intense et de l'incoordination. Aucun signe de toxicité n'apparaît à la suite de l'administration d'une dose de 75 mg/kg.

### 4. Lactones macrocycliques

Les lactones macrocycliques sont des antiparasitaires à large spectre utilisées depuis les années 1970. Elles sont composées des avermectines et des milbémycines. Parmi les avermectines on peut citer l'ivermectine et l'éprinomectine et parmi les milbémycines, la moxidectine et l'oxime de milbémycine. Seules l'ivermectine et la moxidectine sont autorisées chez le cheval.

#### a) Structure chimique

Les avermectines sont des dérivés de *Streptomyces avermitilis* et les milbémycines sont produites par la fermentation de *Streptomyces hygroscopicus* et *Streptomyces cyanegriseus*.

Ce sont de grandes molécules neutres et très lipophiles. Leur solubilité dans l'eau est très faible. La moxidectine a un poids moléculaire plus bas que l'ivermectine, elle est 100 fois plus lipophile et a une plus grande solubilité dans l'eau par rapport à l'ivermectine (Gokbulut & Mckellar, 2018). Les propriétés de la moxidectine lui procurent une plus longue rémanence et des concentrations plasmatiques plus élevées que l'ivermectine.

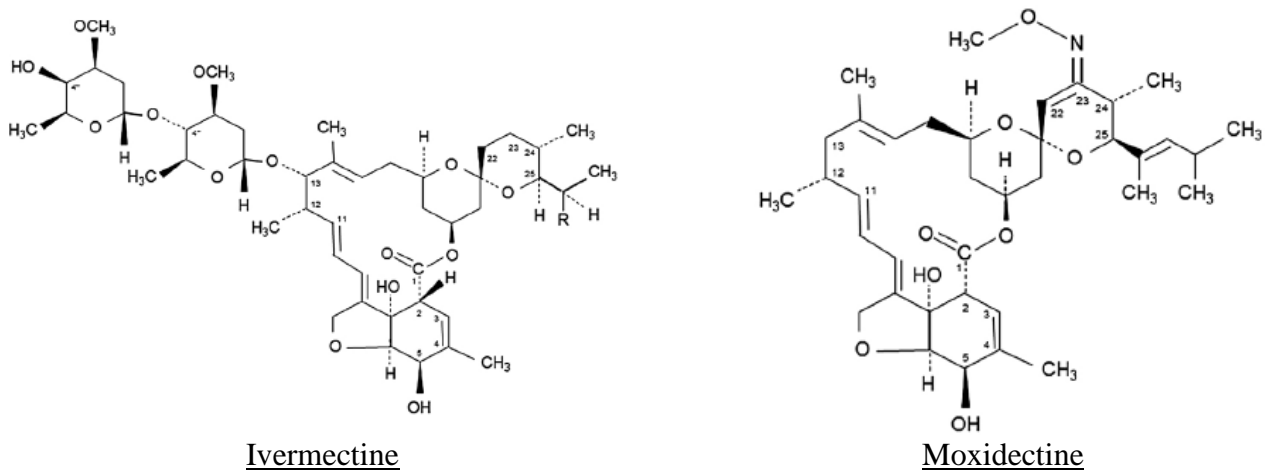


Figure 13: Structure chimique de l'ivermectine et de la moxidectine (Gokbulut & Mckellar, 2018).

b) Spectre, efficacité et posologie

Les lactones macrocycliques sont aussi appelées endectocides car elles sont actives autant sur les ectoparasites que sur les endoparasites. Elles ont une haute efficacité contre les nématodes mais sont inefficaces contre les trématodes et les cestodes (Gokbulut & Mckellar, 2018).

Un dosage de 0,2 mg/kg d'ivermectine est hautement actif contre les adultes et les L3 de *Parascaris equorum* mais elle est moins active sur les larves intestinales L4 (Gokbulut & Mckellar, 2018).

L'ivermectine est efficace à plus de 90% contre les cyathostomes adultes mais peu voire pas efficace contre les larves en hypobiose EL3 ou les stades LL3 et LL4 (Eysker et al., 1992). L'ivermectine est hautement efficace contre les adultes *Strongylus* spp, contre les stades artériels de *S. vulgaris* et les stades de migration de *S. edentatus* et *S. westeri* (Gokbulut & Mckellar, 2018).

La moxidectine a une activité plus importante que l'ivermectine contre les larves de strongles enkystés pour les mêmes posologies (Gokbulut & Mckellar, 2018). Les chevaux traités à la moxidectine ont des teneurs en OPG de strongles plus longtemps plus bas que ceux traités à l'ivermectine (Boersema et al., 1998). La moxidectine a une posologie de 0,4 mg/kg est 100% efficace contre *T. axei*, *Triodontophorus* spp, *O. equi* L5 et les cyathostomes adultes et L5. Son efficacité est de 99% pour *O. equi* L4 et 92% contre *S. edentatus* L5 (Gokbulut & Mckellar, 2018). La plus grande solubilité de la moxidectine par rapport à l'ivermectine pourrait expliquer ces différences d'efficacité.

L'ivermectine et la moxidectine ont la même efficacité sur la réduction d'œufs de *P. equorum* (DiPietro et al., 1997).

c) Pharmacodynamique

Elles activent de manière irréversible les canaux chlore contrôlés par le glutamate et ceux contrôlés par le GABA (acide gamma-aminobutyrique). Cela provoque une paralysie flasque des parasites. Les molécules agissent de manière sélective sur les nématodes et ectoparasites car les canaux Glu/Cl ne sont pas présents chez les mammifères (Gokbulut & Mckellar, 2018).

d) Pharmacocinétique

Grace à leur liposolubilité, les lactones macrocycliques sont bien résorbées par voie orale et sont distribuées largement dans l'organisme. La grande lipophilie de la moxidectine provoque un important stockage de cette dernière dans les graisses. Son relargage est progressif, ce qui lui permet d'atteindre des concentrations plasmatiques élevées.

Les lactones macrocycliques sont excrétées dans la bile et éliminées dans les crottins. 75% de l'ivermectine est retrouvée dans les fèces sous une forme inchangée. Pour la moxidectine, 40% de la molécule inchangée est retrouvée dans les fèces car elle subit plus de biotransformations.

e) Effets indésirables

La toxicité est rare chez les chevaux. Quelques cas de chevaux traités à la moxidectine ou à l'ivermectine ont été décrits dans la littérature et la plupart sont liés à une dose trop élevée (Gokbulut & Mckellar, 2018). Chez le cheval, une dose de trois fois supérieure à la dose thérapeutique d'ivermectine et la dose thérapeutique de moxidectine n'entraînent pas d'effet embryotoxique et n'ont pas de conséquences sur les juments gestantes ou sur leur poulain nouveau-né (Campbell & Benz, 1984; Mckissick et al., 1987). L'ivermectine ne provoque pas d'effets indésirables sur la fertilité des juments ou de l'organogénèse de leur poulain même à une dose trois fois plus élevée que la dose thérapeutique (0,6 mg/kg) (Mckissick et al., 1987). La dose thérapeutique ou trois fois la dose d'ivermectine n'affectent pas le comportement sexuel des étalons ni la qualité de leur sperme (Janett et al., 2001). Des études ont mis en évidence que l'ivermectine n'a pas d'effet génotoxique ou cancérogène (Lankas & Gordon, 1989).

Les lactones macrocycliques ayant une activité sur les insectes, elles ont un impact non négligeable sur l'environnement et sa biodiversité quand elles sont relarguées dans celui-ci via les fèces des animaux traités (Jochmann & Blanckenhorn, 2016).

## 5. Praziquantel

Le Praziquantel fait partie des isoquinolines.

a) Structure chimique

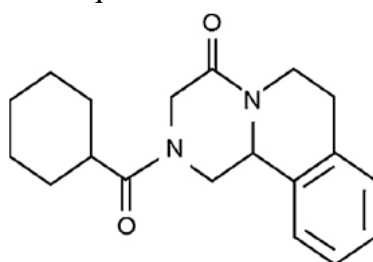


Figure 14 : Structure chimique du praziquantel (Gokbulut & Mckellar, 2018).

b) Spectre, efficacité et posologie

Le praziquantel a un spectre étroit contre les cestodes. Il est souvent combiné avec d'autres anthelminthiques pour étendre le spectre du vermifuge aux cestodes.

Des essais cliniques par Slocombe et al. en 2007 ont montré une efficacité du praziquantel pâte à 9% de 90,9% contre *A. perfoliata* et de 100% contre *A. magna* et *A. mamillana*.

La posologie utilisée est de 2,5 mg/kg (Anses, 2018).

c) Mode d'action

Il se fixe au Glutathione S-transferase et altère la concentration de calcium intracellulaire (Gokbulut & Mckellar, 2018). Cela entraîne une perturbation du tégument du parasite et des contractions musculaires entraînant une paralysie spastique.

d) Pharmacocinétique

Il n'y a pas de données sur la pharmacocinétique du praziquantel chez les chevaux mais chez

l'Homme après l'administration, le praziquantel est rapidement et largement absorbé (à 90%), et son élimination a une clairance plasmatique de 28 L/kg (Gokbulut & Mckellar, 2018).





Le pic plasmatique est atteint dans l'heure qui suit l'administration du praziquantel. Il est ensuite rapidement éliminé et n'est plus détectable 8 heures après le traitement. La demi-vie plasmatique du praziquantel est de 40 minutes (Anses, 2018).

e) Effets indésirables

Le praziquantel est très bien toléré par les animaux, il a un fort index thérapeutique (Frohberg, 1984).

Tableau 1 : Récapitulatif des caractéristiques des anthelminthiques utilisables chez les chevaux (Gokbulut & Mckellar, 2018).

	<b>Fenbendazole</b>	<b>Pyrantel</b>	<b>Ivermectine (a)</b>	<b>Moxidectine (b)</b>
Spectre	Larvicide Adulticide Ovicide	Adulticide	Larvicide Adulticide	Larvicide Adulticide
Posologie (mg/kg)	5 (d)	6,6	0,2	0,4
<i>Oxyuris equi</i> L4				
<i>Oxyuris equi</i> L5				
Cyathostomes L4				
Cyathostomes L5				
<i>S. equinus</i>				
<i>S. edentatus</i>				
<i>S. vulgaris</i>				
<i>Parascaris equorum</i> L4				
<i>Parascaris equorum</i> L5				
<i>Strongyloides westeri</i>	(c)			
<i>Trichostrongylus axei</i>				

	Très efficace
	Efficace
	Absence d'efficacité
	Manque de données

(a) L'ivermectine est inefficace contre le stade LL3 et L4 des larves de cyathostomes (Xiao et al., 1994).

(b) La moxidectine a une efficacité modérée de 64% contre le stade Early 3 (EL3) et de 85% contre le stade Late 3 (LL3) / L4 de cyathostomes (Reinemeyer et al., 2015).

(c) Efficace à la dose de 50 mg/kg.

(d) Efficace contre les larves de cyathostomes (L3 et L4, y compris les formes L3 inhibées et enkystées dans la muqueuse intestinale) à la dose de 7,5 mg/kg/j pendant 5 jours.

## C. Résistance aux anthelminthiques chez les parasites digestifs des chevaux

### 1. Définitions

La résistance est définie comme la « Capacité d'une population d'helminthes à survivre à l'administration d'un anthelminthique à la posologie habituellement recommandée. » (ESCCAP, 2019). La

résistance à une molécule d'anthelminthique va généralement entraîner la résistance aux molécules de la même famille.

Les modifications génétiques entraînant la résistance se traduisent en différentes modifications biochimiques qui engendrent la réduction des effets de la molécule sur les cellules résistantes du parasite. Ces modifications génétiques sont héréditaires et la sélection par l'anthelminthique va contribuer à engendrer des populations résistantes.

Les parasites adoptent différentes modifications pour devenir résistants (Rivere et al., 2017) :

- La capacité à accumuler la molécule anthelminthique dans leurs cellules pour que celle-ci viennent se fixer sur leurs récepteurs intracellulaires peut être modifiée. Par exemple, l'absorption de la molécule peut être réduite, son efflux actif augmenté ou encore leur métabolisme peut être intensifié.

- Leur activité enzymatique peut être modifiée.

- Les récepteurs cellulaires aux molécules anthelminthiques peuvent être différents, par leur nombre, leur structure et/ou leur affinité.

- Leurs gènes ciblés par les anthelminthiques peuvent également être amplifiés.

Différentes études ont démontré que la résistance aux anthelminthiques chez les nématodes demeure même après l'arrêt des traitements anthelminthiques (Lind et al., 2007; Lyons et al., 2007; Slocombe et al., 2008). Néanmoins, le « point de non-retour » est inconnu et actuellement, la restauration de l'efficacité des anthelminthiques chez les parasites résistants n'a pas été étudiée expérimentalement (Von Samson-Himmelstjerna, 2012).

Le taux de développement de la résistance aux anthelminthiques est déterminé par la proportion de parasites qui survie au traitement anthelminthique et qui contribue à transmettre ses gènes de résistances à la prochaine génération. Cette contribution est majoritairement influencée par les paramètres génétiques du parasite, la fécondité du parasite adulte (le temps entre les générations, le nombre de descendants par génération, le schéma de reproduction), les refuges de parasites, les propriétés des anthelminthiques (fréquence et moment du traitement, la persistance de la molécule dans l'hôte, la dose du médicament et son efficacité), le taux de larves ingérées, la gestion des pâturages et les conditions climatiques.

Les refuges sont une population de parasites non soumise à la pression de sélection exercée par un anthelminthique (Rivere et al., 2017). Cette notion est importante car plus la proportion de parasite refuge est importante, plus lente est la sélection de la résistance (Sangster, 2001). En effet, si aucun parasite refuge n'est présent dans l'environnement, les chevaux se contamineront quasi exclusivement avec des parasites résistants ou du moins soumis à une pression de sélection. Ces chevaux rejeteront alors des générations de parasites résistants. Au contraire, si des refuges sont majoritaires, les chevaux s'infesteront majoritairement avec des parasites sensibles et rejeteront dans le milieu des générations de parasites sensibles s'ils n'auront pas été traités.

La résistance n'a pas le même impact en fonction du parasite. En effet, pour les cyathostomes, il a été mis en évidence qu'au moins 50% des chevaux excrétaient des œufs de cyathostomes sans exprimer aucuns signes cliniques (Fritzen et al., 2010; Traversa et al., 2010). L'inefficacité d'un traitement resterait donc sans conséquences majeures pour la moitié des chevaux. Au contraire, pour les *Parascaris* spp qui entraînent des signes cliniques sévères chez le poulain fortement parasité, l'inefficacité d'un traitement anthelminthique aurait un impact majeur (Von Samson-Himmelstjerna, 2012).

## **2. Méthodes de détection de la résistance**

Depuis plusieurs années, la communauté scientifique déplore l'absence de technique de laboratoire standardisée pour attester ou non de la résistance (Brady & Nichols, 2009; Coles, 2005; Vidyashankar et al., 2012). Le gold standard pour attester de l'efficacité ou non d'un vermifuge serait de dénombrer sur des

animaux euthanasiés et autopsiés post-traitement les vers digestifs présents. Cependant, une telle méthode est actuellement discutable en termes de bien-être animal. Ainsi, pour détecter la diminution de l'efficacité d'une molécule anthelminthique pour une population de parasites digestifs, des tests *in vivo* et *in vitro* ont été mis en place (Coles, 2005).

Si une résistance est détectée sur un cheval, elle devrait être détectée également sur les chevaux partageant sa pâture. Il n'est biologiquement pas possible que des vers résistants le soit chez un cheval et non chez un autre qui les héberge également (Nielsen et al., 2017).

#### a) Tests *in vitro*

Une variété de tests *in vitro* ont été décrits (Taylor et al., 2002), mais seulement deux pourraient être prometteurs pour une utilisation généralisée : le test d'éclosion des œufs et le test de développement larvaire. Ces tests permettent d'évaluer la sensibilité des stades libres comme les œufs ou les larves.

### **Le test d'éclosion des œufs**

Ce test a été pour la première fois décrit par Le Jambre (Jambre, 1976), sa version standardisée est rédigée dans l'article de Coles et al. (Coles et al., 1992). Il ne peut être utilisé que pour tester la résistance de parasites envers des anthelminthiques ovicides. Il permet de détecter la résistance aux benzimidazoles, en particulier celle du thiabendazole qui est utilisé grâce à sa grande solubilité dans l'eau. Ce test nécessite des œufs fécaux frais (ne datant pas de plus de 3h), mais ceux-ci peuvent être conservés frais par stockage anaérobie (Coles et al., 2006).

Le principe consiste à intuber des œufs non développés dans différentes concentrations de benzimidazole. Ainsi, la portion d'œufs qui éclosent ou qui meurent est évaluée pour chaque concentration. Une courbe de pourcentage d'éclos et de morts est établie en fonction de la concentration de benzimidazole. Grâce à la fonction logarithme il est possible de tracer une droite. Sur cette droite il est possible de calculer la dose discriminante.

La dose discriminante est une dose qui empêche l'éclosion de 99 % des œufs sensibles. Par définition, les œufs qui éclosent sont donc résistants. Des doses discriminantes ont été établies en utilisant des isolats sensibles de *Haemonchus contortus*, *Teladorsagia circumcincta* et *Trichostrongylus colubriformis*. Les données actuelles suggèrent qu'une dose de 0,1 mg/ml de thiabendazole empêcherait l'éclosion de 99 % de ces espèces (Coles et al., 2006). Mais ces espèces de nématodes ne sont pas hébergées par les chevaux.

En utilisant des œufs de nématodes collectés sur des poneys semi-sauvages qui n'ont jamais été traité avec un anthelminthique et qui hébergent des mélanges de petits et de grands œufs de strongles, une dose discriminante a été établie à 0,185 mg/ml. Comme la fréquence des gènes de résistance au benzimidazole dans cette population non sélectionnée n'est pas connue, cette valeur pourrait inclure certains vers naturellement résistants et être trop élevée (Coles et al., 2006).

Cette méthode est relativement simple et peu coûteuse, mais le transport des œufs fécaux sans les abimer est une mission ardue, ainsi il n'est pas utilisé pour la détection de la résistance chez le cheval.

### **Le test de développement larvaire**

Ce test a été pour la première fois décrit par Coles et al. (Coles et al., 1988), depuis il a été de nombreuses fois modifiées. La modification actuellement commercialisée est nommée Drenchrite, utilisée surtout dans la détection de la résistance des parasites des ruminants.

Le principe est similaire à celui du test d'éclosion des œufs. Des parasites aux stades d'œufs ou L1 sont mis en culture jusqu'au stade L3.

Ce test a été utilisé dans une étude de la résistance aux anthelminthiques dans des populations de chevaux par Young et al. (Young et al., 1999). Néanmoins, l'étude de Tandon et al. a démontré qu'actuellement ce n'était pas un outil approprié pour la détection des résistances des cyathostomes chez le cheval (Tandon & Kaplan, 2004).

#### b) Outils de biologie moléculaire

Les nématodes résistants aux benzimidazoles possèdent également un polymorphisme du gène codant pour la  $\beta$ -tubuline. Chez les cyathostomes résistants aux benzimidazoles, il a été mis en évidence que le polymorphisme des codons 167 et 200 de l'isotype 1 du gène de la  $\beta$ -tubuline était corrélé à leur résistance (Blackhall et al., 2011; Hodgkinson et al., 2008).

Cette méthode de détection consiste donc à réaliser des PCR sur des cyathostomes pour détecter les variations éventuelles du gène codant pour la  $\beta$ -tubuline. Cependant, l'approche moléculaire de la résistance aux benzimidazoles chez les cyathostomes est compliquée à cause du grand nombre d'espèces différentes. De plus, il est tout à fait envisageable que bien d'autres polymorphismes soient impliqués dans la résistance aux benzimidazoles dans des populations de cyathostomes non étudiées.

#### c) Tests *in vivo*

##### **Test de réduction de l'excrétion fécale des œufs (TREFO)**

Le test de réduction de l'excrétion fécale des œufs (TREFO), ou FECRT (Fecal Egg Count Reduction Testing), est le seul test disponible à ce jour pour estimer la sensibilité des parasites gastro-intestinaux à toutes les classes d'anthelminthiques (ESCCAP, 2019). Ce test est uniquement validé pour les strongles. Il serait également valable pour *Parascaris* spp, *Fasciola hepatica* et pour les dictyocauls mais cela n'a pas été validé actuellement. Néanmoins, il n'est pas utilisable pour les oxyures et les cestodes car leur excrétion d'œufs dans les crottins est très inconstante.

Actuellement ce test n'a pas de directive précise. Un article intitulé « World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (WAAVP) guideline for diagnosing anthelmintic resistance using the faecal egg count reduction test in ruminants, horses and swine » rédigé par Kaplan et al. (sous presse) tente de poser un socle commun à ce test. En effet, en fonction des laboratoires, la méthode de coproscopie utilisée n'est pas la même et il y a donc des biais importants dans l'interprétation d'une résistance présumée.

- Principe

Des échantillons fécaux des chevaux d'une même pâture sont prélevés et une coproscopie est réalisée sur chaque échantillon. L'anthelminthique est administré aux chevaux et ils sont à nouveau prélevés 10 à 14 jours après le traitement pour la réalisation de coproscopies individuelles (Nielsen et al., 2017). Une comparaison entre les valeurs d'OPG pré-traitement et post-traitement est réalisée, cette valeur est un pourcentage appelé réduction de l'excrétion fécale de œufs. Cette valeur est ensuite comparée à l'efficacité attendue du vermifuge afin de déterminer s'il y a présence ou non de résistance. Ces valeurs comparatives sont résumées dans le tableau 2.



**Tableau 2 : Valeurs seuils suggérées (réduction moyenne en pourcentage de comptage d’œufs fécaux) pour l’interprétation des résultats de la TREFO des strongles (Nielsen et al., 2017).**

	Sensible (pas d’évidence de résistance)	Résistance suspectée	Résistant
FBZ	> 95%	90 – 95 %	< 90%
PYR	> 90%	85 – 90 %	< 85%
IVM/MOX	> 98%	95 – 98 %	< 95%

- **Facteurs de variation dans l’interprétation du TREFO**

Pour interpréter un TREFO, plusieurs facteurs de biais entrent en compte. Ces biais sont répertoriés dans le tableau 3.

**Tableau 3: Les facteurs de variations pour l’interprétation du TREFO (Vidyashankar et al., 2012).**

<b>Facteurs de variation</b>	<b>Conséquences</b>
Distribution non gaussienne des parasites dans l’hôte	Provoque de larges différences en valeur d’OPG de pré-traitement entre les chevaux du même élevage
Les OPG faibles ou nuls avant traitement sont courants	Réduit le nombre d’animaux utilisables pour le test
Différence d’intensité de l’infestation parasitaire entre les différentes structures	Provoque de grandes différences dans les valeurs de pré-traitement entre les élevages
Variation du nombre d’œufs dans les matières fécales d’un animal	Prélèvement d’échantillons non uniformes
Distribution non uniforme des œufs dans la solution utilisée pour le TREFO	Variation du TREFO
Variations dans les protocoles de coproscopies pour la réalisation du TREFO entre les laboratoires et les techniciens	Variation du TREFO
Variation de santé et de l’état d’embonpoint entre les animaux	Impacte la pharmacocinétique et la pharmacodynamique des vermifuges
Différence d’âge, de race, de sexe entre les animaux d’un même élevage ou d’élevages différents	Augmentation de la variabilité
Différence de pratique, de nutrition entre les structures	Augmentation de la variabilité, en particulier de la quantité de matière fécale produite
Différentes localisations des structures	Augmentation de la variabilité
Il est difficile d’être certain que la totalité du vermifuge a été avalé	Certains chevaux n’ont peut-être pas consommé toute la dose d’anthelminthique administrée
Les différentes espèces de cyathostomes ont différents lieux de prédilection à l’intérieur de l’hôte (caecum, colon dorsal, colon ventral)	Peut impacter l’interaction anthelminthique/parasites et mener à une exposition inégale au vermifuge pour les espèces de cyathostomes présentes, menant à une efficacité dépendant de l’espèce
Différentes espèces de cyathostomes présentes et en proportion variable en fonction des lieux	L’efficacité varie selon les espèces, ce qui entraîne une augmentation de la variabilité d’une structure à l’autre
Différentes espèces de cyathostomes présentes et en proportion variable entre les différents chevaux d’une même structure	L’efficacité varie selon les espèces, ce qui entraîne une augmentation de la variabilité d’un animal à l’autre
Production d’œufs en fonction du nombre de vers, de leur densité et de la présence de plusieurs espèces	Nombre d’œufs et la proportion des différentes espèces présentes dans l’hôte peuvent impacter le nombre d’œufs produits par vers, augmentant la variabilité
Différence temporelle résultant de l’échantillonnage non uniforme	Augmentation de la variabilité
Petit nombre de chevaux disponibles pour le test	Augmente l’impact des autres sources de variabilité et augmente le fait que chaque cheval qui peut potentiellement présenter une réponse aberrante ait un impact fort sur la classification de la résistance de la structure

Le TREFO peut être interprété uniquement pour une population de chevaux et non à l'échelle individuelle. En effet, il est important de garder à l'esprit que la réduction de l'efficacité d'un anthelminthique peut être causée par d'autres facteurs que la résistance (Nielsen et al., 2017).

- Réalisation

Pour que ce test ait une signification statistique, il est conseillé d'utiliser au moins 6 chevaux (Nielsen et al., 2017) et d'exclure les chevaux n'ayant pas un minimum de 150 OPG avant le traitement (Coles et al., 2006). En effet, des animaux aux comptages d'OPG faibles ou nuls apportent peu d'informations sur le pourcentage de réduction d'excrétion des œufs fécaux, puisqu'avant le traitement leur excrétion était déjà faible. Pour obtenir un comptage d'œufs important, il est préférable de réaliser ce test quand les animaux excrètent un nombre conséquent d'œufs de strongles, c'est-à-dire durant la période de pâturage, période où les animaux hébergent un nombre important de parasites contrairement à la période hivernale.

La méthode de coproscopie utilisée dans les différentes études sur la résistance des strongles aux anthelminthiques varie fortement en fonction des publications. Dans la 3ème édition de la WAAVP concernant l'évaluation de l'efficacité des anthelminthiques chez les équidés, Nielsen et al. suggèrent que la méthode utilisée importe peu (Nielsen et al., 2022). Néanmoins, il est recommandé d'utiliser une méthode de coproscopie qui détecte les œufs de parasites au moins à partir de 25 OPG (Nielsen et al., 2017) et dont l'exactitude est supérieure à 50% (Nielsen et al., 2022).

Avant de procéder à ce test, les chevaux ne doivent pas avoir reçu de traitement anthelminthique au moins 8 semaines avant le TREFO. Il est même préférable d'attendre 12 semaines pour les chevaux ayant reçu de la moxidectine (Nielsen et al., 2017).

- Calcul du TREFO

En 2006, McKenna compare plusieurs façons de calculer le TREFO (noté FECRT en anglais pour Fecal Egg Count Reduction Testing). Voici les différentes formules énoncées :

$$\text{FECRT1} = 100 \times \left( 1 - \frac{T2}{T1} \times \frac{C1}{C2} \right);$$

$$\text{FECRT2} = 100 \times \left( 1 - \frac{T2}{C2} \right);$$

$$\text{FECRT3} = 100 \times \left( 1 - \frac{T2}{T1} \right);$$

$$\text{FECRT4} = 100 \times \left( 1 - \frac{T2}{C1} \right);$$

T1= moyenne arithmétique des OPG pré-traitement du groupe testé  
T2= moyenne arithmétique des OPG post-traitement du groupe testé

C1= moyenne arithmétique des OPG pré-traitement du groupe contrôle  
C2= moyenne arithmétique des OPG post-traitement du groupe contrôle

FECRT1 est la formule la plus complexe et nécessite des groupes témoins. Les trois autres formules sont des versions simplifiées. Ainsi donc, FECRT3 est la seule formule utilisable si aucun groupe témoin n'est utilisé.

Il compare alors la sensibilité et la spécificité de ces différentes formules. Cette étude est basée sur l'analyse de 210 TREFO publiés chez des moutons et des chèvres. Un examen de ces résultats met en évidence que les FECRT3 et FECRT4 ont tendance à avoir des sensibilités un peu plus élevées que les FECRT1 et FECRT2, mais qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre eux. Les résultats de ces comparaisons indiquent donc que l'utilisation de l'une ou l'autre de ces méthodes est susceptible d'aboutir à des estimations similaires de l'efficacité des anthelminthiques et à la détection d'un nombre

comparable de cas de résistance aux anthelminthiques. Il n'est donc pas indispensable d'avoir des groupes témoins lors des calculs de TREFO.

- Traitement des données

Les valeurs des comptages d'OPG sont variables d'un prélèvement à l'autre pour le même cheval (Vidyashankar et al., 2012). Ainsi, l'efficacité d'un anthelminthique va être soumise à des variations lors du calcul de la TREFO. Donc, pour savoir si une baisse de l'efficacité d'un traitement est due à une résistance ou à une variabilité de comptage, il est nécessaire de calculer l'intervalle de confiance à 95% (IC95%) (Vidyashankar et al., 2012). Si la limite inférieure de l'intervalle de confiance, appelée Lower confidence limit (LCL), est inférieure à l'efficacité de l'anthelminthique, alors il y a diminution de son efficacité et ainsi suspicion de résistance. Or la distribution des quantités d'œufs par gramme de fèces chez les animaux ne suit pas une loi normale, il faut s'appuyer sur d'autres méthodes plus complexes. Il existe plusieurs méthodes pour estimer cet intervalle de confiance. L'une d'elle est la technique de Bootstrap, méthode statistique complexe, néanmoins en s'appuyant sur la loi binomiale inverse cumulative cela simplifie grandement les calculs.

La technique de Bootstrap consiste à générer des nombres aléatoires qui permettent de créer de nouvelles données similaires à celles du terrain, en supposant la valeur de l'efficacité de l'anthelminthique. Par exemple, si l'efficacité de l'anthelminthique est de 90%, les données obtenues sur le terrain avant traitement sont utilisées pour créer de nouvelles données d'OPG avec une efficacité d'anthelminthique de 90%. L'efficacité est alors calculée pour les données simulées avant traitement et post traitement. Si l'efficacité moyenne calculée est proche de 90%, du fait de la variabilité des OPG, des valeurs supérieures et inférieures peuvent aussi émerger. C'est ainsi, qu'en utilisant les valeurs d'efficacité simulée, la distribution Bootstrap de l'efficacité est obtenue. La probabilité pour que l'efficacité obtenue avec les données du terrain soit au moins aussi élevée que celle obtenue à partir de la distribution Bootstrap est ensuite calculée. Si cette probabilité est supérieure à 0,05, il est alors conclu que les données de terrain ne montrent pas de réduction de l'efficacité. Cette méthode requiert de nombreux calcul, elle est utilisée pour la recherche mais non utilisée par les vétérinaires praticiens (Dobson et al., 2012).

Dobson et al. ont réalisé une méta-analyse sur les différentes méthodes de calcul de l'intervalle de confiance dans le cadre d'une TREFO. L'analyse a pu conclure que la méthode la plus adaptée semble être celle proposée par Browne et al. en 2001 qui s'appuie sur l'intervalle de Jeffrey. Cette approche, au lieu de calculer l'intervalle de confiance du TREFO avec les OPG, calcule via le nombre d'œufs comptés. Elle se base sur une loi de distribution bêta inverse cumulative. Pour un intervalle de confiance à 95% les formules suivantes sont proposées :

$$95\%LCL = 100 \times (1 - (\text{BETA}(\text{INV}(0.975), x + 1, n - x + 1))))$$

$$95\%UCL = 100 \times (1 - (\text{BETA}(\text{INV}(0.025), x + 1, n - x + 1))))$$

Avec :

95%LCL : la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% (Lower Confidence Limits)

95%UCL : la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% (Upper Confidence Limits)

n : le nombre total d'œufs comptés avant traitement

x : le nombre total d'œufs après traitement

Cette méthode a l'avantage d'être plus simple que l'utilisation de Bootstrap et elle est indépendante du nombre d'animaux testés. Elle est donc idéale pour les effectifs de tailles restreintes. A l'aide de cette méthode, Dobson et al. précisent que pour s'assurer que la 95%LCL soit au-dessus de 90% il faut au minimum 37 œufs avant traitement et aucun en post-traitement.

### **Durée de réapparition des œufs fécaux (DRO)**

La durée de réapparition des œufs fécaux (DRO), ou Egg reappearance period (ERP), est l'intervalle de temps entre le dernier traitement anthelminthique efficace et la reprise d'une excrétion significative d'œufs de strongles. L'excrétion d'œufs est dite significative d'après Nielsen quand elle est en dessous de

la moyenne des OPG déterminée 14 jours post-traitement moins 10% (Nielsen et al., 2022).

La DRO d'un anthelminthique va varier en fonction de certaines de ses caractéristiques comme son spectre d'activité et sa rémanence, mais aussi en fonction des stades parasitaires présents dans l'hôte.

Si l'anthelminthique est adulticide, les larves en hypobiose vont s'extraire de leur quiescence et peupler la lumière intestinale. Elles vont reprendre leur développement jusqu'au stade adulte. Si la molécule est encore présente à ce moment-là, c'est-à-dire si la molécule est assez rémanente, ces nouveaux adultes seront tués et ne pourront pas excréter d'œufs. La durée d'action d'une molécule adulticide est donc proportionnelle à la rémanence de cette molécule.

Si l'anthelminthique est larvicide, les larves enkystées et les adultes seront tués et avant d'observer les premiers œufs dans les excréments, il faudra attendre que le cycle entier du parasite se déroule : de la réinfestation à la reproduction des stades adultes. De même, si la molécule est encore présente au moment où des parasites, aux stades larvaires ou adultes, se trouvent dans les intestins, ils seront tués et il faudra attendre un nouveau cycle et l'absence de la molécule pour une ré-excrétion des œufs. La DRO sera plus courte pour une molécule adulticide par rapport à une molécule larvicide de même rémanence.

Les stades parasitaires présents dans l'hôte influencent également la DRO. Les larves enkystées, lors d'une élimination des stades luminaux par un traitement, vont sortir de la muqueuse, former des adultes et se reproduisent jusqu'à excréter de nouveaux œufs. Plus les larves enkystées sont nombreuses et plus la DRO est courte. En effet, les nombreuses larves enkystées devenues adultes vont excréter de nombreux œufs qui seront alors détectés à la coproscopie.

Pour réaliser ce test, il faut réaliser des coproscopies toutes les semaines afin de mettre en évidence la réapparition des œufs dans les fèces. Si la DRO est réduite par rapport à celle attendue, alors c'est un signe précurseur du développement de la résistance. Les DRO attendues sont notées dans le tableau ci-dessous. Nielsen conseille un minimum de 20 chevaux pour estimer la DRO (Nielsen et al., 2022).

Tableau 4 : DRO pour les cyathostomes pour les anthelminthiques courants d'après (Nielsen et al., 2017).

	DRO quand l'anthelminthique est efficace	DRO quand l'anthelminthique est utilisé pour la première fois
FBZ	4 – 5 semaines	6 semaines
PYR	4- 5 semaines	5 – 6 semaines
IVM	6 – 8 semaines	9 – 13 semaines
MOX	10 – 12 semaines	16 – 22 semaines

La DRO n'est pas un test pertinent si la résistance à un anthelminthique est déjà présente. En effet il n'y aura pas de disparition des œufs fécaux et ainsi leur réapparition n'aura pas lieu.

Les DRO sont déterminés pour les cyathostomes, actuellement, il n'y a pas de DRO pour les autres parasites intestinaux des chevaux.

La résistance aux anthelminthiques a été rapidement observée chez les cyathostomes puis chez *Parascaris* spp. Plus récemment, elle a été mise en évidence chez *Oxyuris equi*. Elle n'est pas mise en évidence chez les autres parasites digestifs des équidés.

### **3. Résistance des petits strongles**

Chez les cyathostomes, il existe plus de 50 espèces morphologiquement différentes. C'est un facteur

qui complique énormément toute approche d'analyse moléculaire pour la relier à une résistance aux anthelminthiques (Lichtenfels et al., 2008).

Les résistances aux différents anthelminthiques sont expliquées ci-dessous, tout en sachant, qu'une étude de Traversa et al. réalisée en 2011 en France, a mis en évidence que les cyathostomes pouvaient être résistants à plusieurs anthelminthiques à la fois (Traversa et al., 2012). En effet, dans plusieurs des structures équestres, des efficacités réduites contre les cyathostomes ont été mises en évidence, à la fois pour le fenbendazole mais aussi pour le pyrantel. Les chevaux dont les cyathostomes avaient une réduction de l'efficacité de la moxidectine ou de l'ivermectine étaient également résistants au fenbendazole et/ou au pyrantel.

#### a) Résistance aux benzimidazoles

La résistance des cyathostomes aux Benzimidazoles a été rapportée dès les années 60 (Drudge & Lyons, 1965).

L'action des benzimidazoles est basée sur leur attache sélective aux  $\beta$ -tubulines, produisant une déstructuration de leur équilibre. La résistance aux benzimidazoles est associée à la perte de la haute affinité aux récepteurs et à l'altération du pattern de l'isoforme de la tubuline. En effet, les cyathostomes résistants aux Benzimidazoles présentent un isotype 1 de la  $\beta$ -tubuline codé par les codons 167 et 200 (Blackhall et al., 2011; Hodgkinson et al., 2008). Mais à ce jour, peu de populations de cyathostomes ont été analysé au niveau moléculaire pour mettre en évidence d'autres corrélations entre leur génétique et leur résistance.

D'après de nombreuses études, les petits strongles sont résistants aux benzimidazoles dans de nombreux pays, comme le montrent les quelques exemples développés ci-dessous.

France : L'étude de Traversa et al., réalisée en 2011 a mis en évidence la résistance au fenbendazole dans 17 structures équestres sur les 18 étudiées, avec une moyenne d'efficacité de 57% (Traversa et al., 2012). L'étude de Sallé et al. portant sur 688 chevaux provenant de 39 structures équestres a mis en évidence une inefficacité du fenbendazole sur les cyathostomes avec une moyenne de  $42,8\% \pm 33,4\%$  de réduction d'excrétion fécale des œufs (Sallé et al., 2017).

Ukraine : Une étude réalisée par Kuzmina et al. entre 2004 et 2006, a étudié par TREFO 14 structures équestres. Ils ont mis en évidence que l'efficacité des benzimidazoles était réduite à 68,7 % (Kuzmina & Kharchenko, 2008). Malgré cela, les strongles restaient sensibles aux lactones macrocycliques.

Suède : Lind et al., ont étudié 26 structures équestres en Suède. Jusqu'à 72 % des groupes traités au fenbendazole répondait aux critères de résistance ; la TREFO moyenne était de 86 %, allant de 56 % à 100 % (Lind et al., 2007). De plus, une de ces structures étudiées a présenté une efficacité insuffisante du pyrantel avec un TREFO allant de 12% à 89%, soit en dessous des valeurs d'efficacité attendue (Tableau 1). En revanche, les cyathostomes étaient tout de même sensibles à l'ivermectine, qui affichait une TREFO toujours au-dessus des 99%.

Italie : L'équipe de Traversa et al. a étudié la résistance des cyathostomes au fenbendazole, au pyrantel et aux lactones macrocycliques sur 16 élevages. La résistance au fenbendazole était présente dans 6 élevages et suspectée dans 2 élevages avec des valeurs de TREFO allant de 41% à 88,3% (Traversa et al., 2007). De la résistance au pyrantel a également été mise en évidence dans 2 élevages et suspectée sur un, avec des valeurs de TREFO comprises entre 43% à 85,4%. Cependant, les cyathostomes étaient sensibles aux lactones macrocycliques.

Allemagne : Une étude réalisée par Wirtherle et al. entre août 2000 et novembre 2001, a mis en évidence que 33 des 60 chevaux testés au fenbendazole présentaient des cyathostomes résistants (Wirtherle et al., 2004). Néanmoins, les 77 chevaux traités à l'ivermectine ont présenté une élimination complète des œufs

de nématodes après leur traitement.

b) Résistance au pyrantel

La résistance des cyathostomes au pyrantel a été la deuxième à être documentée au milieu des années 90 (Chapman et al., 1996) et reste relativement fréquente aujourd'hui (Kaplan et al., 2004; Traversa et al., 2010). Elles sont parfois couplées à de la résistance aux benzimidazoles comme le démontrent les études citées dans les paragraphes précédents.

Une étude réalisée en Italie, au Royaume-Uni et en Allemagne a révélé que 25 % des élevages présentaient une résistance à ce médicament (Traversa et al., 2009)

Danemark : Une étude au Danemark étudiant 614 chevaux de 64 élevages différents, a classé avec un model statistique 7,8 % des exploitations comme ayant une résistance au pyrantel (Nielsen et al., 2013).

Etat Unis : Une autre étude réalisée dans le sud-est des États-Unis, a révélé que 40 % des élevages de chevaux présentaient une résistance au pamoate de pyrantel (Kaplan, 2004).

France : L'étude de Traversa et all, réalisée en 2011 a mis en évidence une résistance suspectée sur 6 des 30 structures équestres étudiées, et une résistance confirmée sur 3 des 30 structures avec une moyenne d'efficacité de 94,7 % mais avec une 95%LCL inférieure à 90% (Traversa et al., 2012). L'étude de Sallé et al. a mis en évidence une efficacité intermédiaire du pyrantel sur les cyathostomes avec une moyenne de 90,3% ± 19,6% de réduction d'excrétion fécale des œufs (Sallé et al., 2017).

c) Résistance aux lactones macrocycliques

Dans une partie des études, les lactones macrocycliques sont efficaces contre les cyathostomes. Mais, plus récemment, des études ont démontré une DRO plus courte que celle attendue après un traitement à l'ivermectine ou à la moxidectine. Cette réduction de la DRO est interprétée comme un signe de l'émergence de la résistance des cyathostomes à ces molécules.

Kentucky, Etats Unis : Lyons et al. ont publié trois articles en 2008, 2009 et 2010 s'intéressant à cette réduction de la DRO après administration de lactones macrocycliques.

Le premier datant de 2008, a mis en évidence que les œufs de strongles étaient à nouveau présents environs 4 semaines post-traitement à l'ivermectine et augmentaient au bout de 5 à 6 semaines (Lyons et al., 2008). Les résultats de cette étude sur l'ivermectine ont montré que les OPG des strongles commençaient à revenir environ deux fois plus vite après le traitement des chevaux à l'ivermectine que lorsque le médicament a été mis sur le marché au début des années 1980.

Afin de comprendre la raison de cette diminution de la DRO de l'ivermectine, une deuxième étude est publiée en 2009 (Lyons et al., 2009). Quatre chevaux de l'étude précédente, qui avaient une DRO réduite, ont été autopsiés afin de réaliser un test critique. Trois de ces chevaux autopsiés 6 jours post-traitement ont eu une élimination respective du stade L4 de 50%, 80% et 36% et une élimination respective du stade adulte de 100%, 99% et 100%. Les résultats pour le quatrième animal, autopsié 25 jours post traitement étaient différents. Pour les 3 chevaux autopsiés à 6 jours post traitement, seuls quelques adultes étaient présents chez l'un des chevaux. Mais le cheval autopsié 25 jours post traitement hébergeait 26% de cyathostomes adultes. Il semblerait donc que la plupart des adultes trouvés à 25 jours post-traitement se sont vraisemblablement développés à partir de jeunes spécimens non éliminés par l'ivermectine. Ainsi, les données de ces tests critiques indiquent la cause probable du retour précoce des valeurs OPG des petits strongles après le traitement à l'ivermectine chez les chevaux des tests sur le terrain de l'étude publiée en 2008. Il semble que ce soit le résultat d'une élimination incomplète des spécimens lumineux (L4 et peut-être de jeunes adultes), dont certains sont arrivés à maturité et ont commencé à pondre des œufs à environ 4 semaines post-traitement. Néanmoins, cette étude a mis en évidence que l'ivermectine était très efficace sur les petits strongles adultes.

Un test critique a également été mis en place sur quatre chevaux pour détecter une éventuelle

diminution de la DRO de la moxidectine (Lyons et al., 2010). Il a été mis en évidence que la moxidectine était efficace à plus de 99% pour l'élimination des stades adultes mais moins efficace (82%, 96%, 98% et >99%) pour l'élimination des L4. Une explication est avancée par les experts : il semble qu'un facteur important soit le développement rapide des quelques immatures restants dans la lumière intestinale des chevaux. De même, l'efficacité de la molécule a pu diminuer sur les stades enkystés dans la muqueuse du gros intestin. Quoi qu'il en soit, après le traitement de certains chevaux avec la moxidectine, le cycle de vie des petits strongles est plus court maintenant qu'au début de l'utilisation de ce composé.

Allemagne : Une étude sur 6 élevages de chevaux a mis en évidence que 2 d'entre eux présentaient une DRO pour l'ivermectine de moins de 5 semaines et de 8 semaines pour les 4 autres élevages (Von Samson-Himmelstjerna et al., 2007). Ceci prouve, une réduction de sa DRO d'après le Tableau 4.

France : L'étude de Traversa et al., réalisée en 2011, a mis en évidence une réduction de l'efficacité de l'ivermectine sur seulement un animal d'une des structures et une réduction de l'efficacité à la moxidectine sur un animal d'une autre structure (Traversa et al., 2012). Cette réduction de l'efficacité d'un de ces lactones macrocycliques était associée à une résistance au fenbendazole et/ou au pyrantel.

L'étude de Sallé et al. a mis en évidence une bonne efficacité de l'ivermectine avec une réduction de l'excrétion fécale des œufs de cyathostomes de  $96,3\% \pm 14,5\%$  (Sallé et al., 2017).

#### **4. Résistance des grands strongles**

A ce jour, il n'existe pas de rapports convaincants sur la résistance aux anthelminthique de *S. vulgaris* ou de tout autre grand parasite strongle. A la suite de traitements anthelminthiques fréquents dans les populations de chevaux, ce parasite est passé de commun chez tous les chevaux à d'une grande rareté (Herd, 1990; Love & Duncan, 1991).

#### **5. Résistance des ascarides**

Il est important de souligner que le TREFO est la méthode standard de détection de la résistance aux anthelminthiques des cyathostomes. Ce test n'a pas été validé pour *Parascaris* spp. Cependant, c'est le seul test actuellement disponible pour quantifier l'élimination de ces vers (Reinemeyer, 2009). Par conséquent, le TREFO a été utilisé dans de nombreuses études sur la résistance de *Parascaris* spp.

##### **a) Résistance aux lactones macrocycliques**

La résistance des *Parascaris* aux lactones macrocycliques a été mise en évidence dans de nombreuses études (Coles et al., 2006; Hearn & Peregrine, 2003). Elle a pour la première fois été mise en évidence aux Pays Bas (Boersema et al., 2002) et semble maintenant bien répandue dans diverses parties du globe, comme l'Argentine, le Danemark ou encore la France.

Cette résistance se retrouve particulièrement dans les structures où la vermifugation des poulains est fréquente (Doorn et al., 2007).

France : Une étude de Laugier et al. a étudié les poulains de 3 élevages en Normandie et a mis en évidence que l'efficacité de l'ivermectine contre *P. equorum* était comprise entre 52 et 54,29 % (Laugier et al., 2012). Cet intervalle est bien en dessous des 90 % d'efficacité attendue, ce qui prouve qu'il y a bel et bien une résistance à l'ivermectine des ascarides dans ces élevages.

Argentine : L'étude de Cooper et al. réalisée en 2018 sur des poulains traités tous les mois avec de la moxidectine, a mis en évidence la présence de résistance de *P. equorum* aux lactones macrocyclique (Cooper et al., 2020). Sur les 24 poulains étudiés, le TREFO était de 48,1% pour la moxidectine et 34,8% pour l'ivermectine avec 25% des poulains qui avait un comptage d'OPG augmenté après le traitement. L'administration de fenbendazole a permis d'obtenir un TREFO de 100% sur ces poulains, signifiant que

leurs ascarides restent sensibles au benzimidazole.

Danemark : L'étude de Schougaard et al. a mis en évidence une réduction de l'efficacité de l'ivermectine sur *P. equorum* avec une moyenne de TREFO de 70% sur cinq poulains traités (Schougaard & Nielsen, 2007).

#### b) Résistance au pyrantel

La résistance au pyrantel dans les populations de *Parascaris* spp. est moins répandue que celles aux lactones macrocyclique mais elle a été rapportée en Amérique du nord (Lyons et al., 2008) et en Australie (Armstrong et al., 2014). Elle a été rapportée pour la première fois en Europe avec une étude en Suède (Martin et al., 2018), puis plus récemment par une étude en Finlande (Hautala et al., 2019) . A ce jour, la résistance de *P. equorum* au pyrantel n'est pas rapportée en France.

Dans l'étude Finlandaise, le TREFO était de 68,0% pour le pyrantel, mais le fenbendazole restait efficace avec un TREFO de 98,5%.

#### c) Résistance au benzimidazole

Les résistances au benzimidazole sont encore plus rares que celles pour les deux anthelminthiques cités précédemment. Elles ont été décrites en Australie (Armstrong et al., 2014), en Arabie Saoudite (Alanazi et al., 2017) et aux Etats Unis (Lyons et al., 2011). Actuellement, elle n'est pas décrite en France.

### 6. Résistance des oxyures

Des études de 2010 et de 1994 ont montré que les anthelminthiques disponibles étaient efficaces contre *O. equi* (Reinemeyer et al., 2010; Xiao et al., 1994). Tout en sachant, que dans l'étude de Reinemeyer et al. le pyrantel avait été utilisé à double dose.

Néanmoins, des études récentes ont remis en cause l'efficacité des lactones macrocyclique contre *O. equi* (Felippelli et al., 2015; Schankova et al., 2013; Sallé et al., 2016; Wolf et al., 2014). Ces études réalisées en France, en République tchèque, en Allemagne et au Brésil, n'ont pas mis en évidence clairement la résistance de ce parasite aux lactones macrocycliques, la plupart du temps dû à un nombre limité de chevaux étudiés.

Si des réserves sont émises sur la capacité des lactones macrocycliques à lutter contre l'infestation d'*O. equi*, l'étude de Sallé et al. en 2016 a mis en évidence que le fenbendazole (à 7,5 mg/kg) et le pyrantel (à 6,6 mg/kg) étaient efficaces contre ce parasite.

#### D. Facteurs favorisant la mise en place de la résistance aux anthelminthiques

Plusieurs facteurs exercent une influence sur le développement plus ou moins rapide des résistances aux anthelminthiques. Le premier facteur, le plus connu, est la mauvaise gestion des traitements anthelminthiques, mais bien d'autres facteurs entrent en compte comme tout éléments qui tend à diminuer la population refuge. Certains facteurs peuvent être modulables en fonction des décisions des éleveurs, propriétaires d'équidés ou vétérinaires, mais d'autres sont indépendants de la volonté humaine. Par exemple, un certain climat (avec une certaine hygrométrie, une certaine température) va favoriser le développement des vers. Ainsi, les générations se suivront plus rapidement et par conséquent la résistance pourra se développer plus rapidement également. Il existe à ce jour peu d'études qui analysent les facteurs de risques liés à la résistance. Une étude réalisée en France par Sallé et al. s'est intéressée au sujet et a réussi à apporter quelques réponses à cette interrogation complexe. L'analyse des facteurs de risques a permis de préconiser des régimes de traitement basés sur les coprologies, combinés à un dosage individuel des anthelminthiques et à l'application d'une biosécurité plus stricte autour de l'introduction des chevaux. La



combinaison de ces mesures a entraîné une diminution du risque de résistance aux anthelminthiques (Sallé et al., 2017).

Il est important de garder en tête que les mécanismes de résistance sont complexes et dépendent de nombreux facteurs et ne sont pas tous compris ou mis en évidence (Nielsen et al., 2010).

#### a) Mauvaise utilisation des vermifuges

L'augmentation de l'apparition de la résistance est, semble-t-il, corrélée à l'usage récurrent d'une même molécule a une fréquence de traitement accrue. Cette pratique augmente la pression de sélection qui s'exerce sur les parasites. L'utilisation d'une seule molécule contribue à faire croître la résistance, puisque les parasites résistants ne sont pas tués par une autre molécule auquel ils seraient sensibles. De plus, il a été démontré qu'il existe une relation directe entre la fréquence du traitement et le taux de développement de la résistance aux anthelminthiques (Nielsen et al., 2010).

Une mauvaise utilisation des anthelminthiques comme un sous-dosage, une utilisation trop fréquente ou une utilisation hors AMM peut contribuer à la résistance des parasites aux anthelminthiques (Nielsen et al., 2010). En effet, des parasites moins sensibles au traitement ne vont pas être détruits à la suite d'une mauvaise utilisation d'un vermifuge et une pression de sélection involontaire sera mise en place.

Le sous-dosage peut résulter par exemple d'une mauvaise estimation du poids du cheval et/ou d'une mauvaise administration de l'anthelminthique. L'idéal est de peser le cheval à l'aide d'une balance, mais cet outil est difficilement accessible dans la grande majorité des structures équestres. Néanmoins, l'estimation du poids des équidés via un mètre ruban a été validé (Pook et al., 2002). Malgré cela, selon des enquêtes récentes au Royaume-Uni, en Allemagne et en Italie, cette méthode est rarement utilisée dans la pratique (Fritzen et al., 2010; Von Samson-Himmelstjerna et al., 2009). Chez les équidés, les vermifuges sont sous forme de pâte oral. Il n'est pas forcément aisé de leur administrer et une partie du médicament peut être recraché. Si tout l'anthelminthique n'est pas avalé, il y aura un sous dosage.

Les médicaments présentant une courbe d'élimination prolongée, maintenant la pression de sélection dans le temps, favorisent la sélection des allèles qui confèrent la résistance aux anthelminthiques dans les populations de nématodes gastrointestinaux (Ahuir-Baraja et al., 2021).

L'utilisation d'anthelminthique hors AMM est également à proscrire. En effet, l'efficacité de ces molécules n'ayant pas été évaluées chez les équidés, leur utilisation peut entraîner une résistance pouvant s'appliquer à des molécules de même famille. Ainsi, les parasites peuvent acquérir une résistance pour un anthelminthique de la même famille qui, lui, possède une AMM pour les équidés (Nielsen et al., 2010). L'administration d'anthelminthique générique acheté librement sur internet et non auprès d'un vétérinaire pourrait avoir le même impact.

#### b) Non-respect des populations refuges

Les parasites appartenant à la population refuge sont des parasites non soumis à la pression de sélection d'un anthelminthique au moment de son administration. Cette population refuge est en grande partie composée des parasites aux stades libres dans les pâturages, mais également des parasites hébergés par des animaux non traités et par les stades parasitaires qui ne sont pas en contact avec l'anthelminthique comme les cyathostomes enkystés lors de traitement non larvicide (Nielsen et al., 2007).

Toute action qui contribue à augmenter le pourcentage de survivant au traitement favorisera le développement de la résistance. Au contraire, les actions qui garantissent que la génération suivante proviennent de vers non traités ralentiront le développement de la résistance (Coles, 2005). En effet, plus la population refuge est importante et plus elle va « diluer » la population de vers résistants.

En traitant tous les chevaux, la population refuge sera de ce fait réduite. Si les traitements sont, de

surcroit, réguliers et non-raisonnés, cette population refuge sera d'autant plus décroissante. Une gestion des pâtures mal réfléchi par rapport au traitement anthelminthique peut également impacter la population refuge.

Les cyathostomes enkystés faisant aussi partie de la population refuge, les traitements visant à les éliminer, comme des protocoles à base de 5 jours de fenbendazole ou encore un traitement à base de moxidectine, peuvent avoir un effet important sur la sélection de la résistance (Nielsen et al., 2010).

#### c) Facteurs biologiques des parasites au développement de résistance

Les nématodes, et tout particulièrement les cyathostomes, présentent des paramètres génétiques et biologiques qui facilitent l'émergence de la résistance aux anthelminthiques, tels que des cycles de vie courts, des taux de reproduction élevés, une vitesse d'évolution élevée et des populations importantes. (Ahuir-Baraja et al., 2021). Par conséquent, ces parasites présentent une diversité génétique exceptionnelle, ce qui facilite l'apparition de mutations génétiques pouvant réduire leur susceptibilité aux anthelminthiques.

Coles décrit quatre éléments majeurs qui favorisent l'apparition plus ou moins rapide de la résistance (Coles, 2005) :

- Le nombre de parasites dans les refuges.
- La fréquence des gènes de résistance dans les populations non-traitées.
- Si la résistance est portée par un allèle récessif ou dominant.
- L'aptitude biologique des vers résistants par rapport aux vers sensibles.

Au sein d'une population d'une même espèce de nématode il y a une grande diversité génétique (Grant, 1994). Parmi cette diversité génétique, il peut parfois y avoir des mutations dans les sites récepteurs où agissent les anthelminthiques, des mutations enzymatiques, des mutations dans les mécanismes régulant le métabolisme ou le transport des anthelminthiques. Dans une population de nématodes exposés régulièrement à un anthelminthique, cela confère un avantage évolutif aux vers dont le génome a été modifié. On ne sait pas exactement quelle est la fréquence de la (ou des) mutation(s) qui confère(nt) une résistance à un médicament particulier dans une population non sélectionnée de vers (Coles, 2005). Chez les chevaux, il est suggéré que 3% des cyathostomes dans les population de nématodes pourraient être résistants au benzimidazole (gène rr) et 17 % seraient hétérozygotes (rs) (Pape et al., 2003). Le niveau apparemment élevé de résistance dans les populations non sélectionnées pourrait expliquer pourquoi la résistance au benzimidazole semble avoir émergé relativement rapidement. Les différences régionales dans la sensibilité des parasites à la chimiothérapie suggèrent que la fréquence des gènes de résistance peut varier d'une région à l'autre avant l'utilisation d'un anthelminthique (Coles, 2005). Les connaissances limitées sur la fréquence naturelle des gènes de résistance proviennent à la fois du manque de tests suffisamment sensibles pour détecter la résistance aux principaux anthelminthiques (à l'exception des benzimidazoles) et des très rares populations de nématodes qui n'ont pas été exposées aux anthelminthiques (Coles, 2005).

De plus, la résistance se développera d'autant plus rapidement si les gènes de résistance sont dominants plutôt que récessifs (Coles, 2005).

Il est évident que la vitesse à laquelle la résistance se développe sera affectée selon que les vers résistants sont aussi ou moins aptes à survivre que les vers sensibles. L'aptitude biologique comprend toutes les propriétés qui permettent à un plus grand nombre de vers d'accomplir leur cycle de vie, notamment le taux de ponte, la persistance des vers dans l'hôte, la survie au pâturage, la capacité à migrer sur l'herbe et l'infectivité lorsqu'ils sont ingérés. La nature complexe de cette aptitude signifie qu'elle est quasiment impossible à étudier sur le terrain (Coles, 2005).

#### d) Mauvaise gestion des pâturages

Une étude de Sallé et al. réalisée sur 688 chevaux appartenant à des élevages ou des centres équestres français, a démontré que le risque de pharmacorésistance des strongles était réduit de moitié dans les

établissements pratiquant une rotation fréquente des pâturages et ayant un taux de chargement inférieur à cinq chevaux/ha (Sallé et al., 2017).

## **E. Gestion de la résistance aux anthelminthiques**

### **1. Traitement sélectif et traitement stratégique**

Les vermifuges sont en grande partie utilisés pour prévenir de pathologies liées à la présence des parasites digestifs. Ils sont plus rarement utilisés lorsque la pathologie est présente.

Actuellement, la mise en place de la vermifugation a trois objectifs (Nielsen et al., 2014) : prévenir des maladies causées par les parasites internes, s'assurer que l'excrétion globale des œufs est réduite et d'utiliser les vermifuges à bon escient en réduisant l'intensité de leur utilisation de manière significative afin de limiter la progression de la résistance aux anthelminthiques. En effet, il est primordial de conserver l'efficacité des vermifuges disponibles puisqu'actuellement il n'y a pas d'autres molécules en développement par les laboratoires pharmaceutiques depuis le développement de l'ivermectine dans les années 1980 (Nielsen et al., 2014).

Depuis les années 1960, la lutte contre les parasites des équidés reposait quasi-exclusivement sur des traitements anthelminthiques fréquents appliqués à intervalles réguliers tout au long de l'année. Cette approche est appelée « *interval dosing* » (Chapman, 2013). Puis, une nouvelle méthode se basant sur le cycle évolutif des parasites et sur la période de l'année a émergé. Cette nouvelle méthode a pour but de raisonner l'usage des anthelminthiques, et se nomme « *strategic dosing* » ou thérapie stratégique (Chapman, 2013). Cependant, l'augmentation croissante des résistances aux anthelminthiques des cyathostomes et de *Parascaris equorum* oblige la filière équine à adopter une approche de traitement plus axée sur la surveillance coprologique afin de réduire l'intensité des traitements. Cette approche est nommée « *targeted dosing* » ou thérapie sélective.

Actuellement, il n'existe que très peu d'études qui comparent ces trois méthodes de traitement. L'un des moyens d'étudier les effets possibles à long terme des différents programmes recommandés de lutte contre les parasites équins est la simulation informatique, qui a été développée et utilisée avec succès pour étudier la résistance aux anthelminthiques chez les trichostrongles des petits ruminants (Leathwick, 2012). Des approches similaires sont possibles avec les strongles équins, ce qui permettrait d'étudier l'occurrence de *S. vulgaris* ainsi que les niveaux de résistance aux anthelminthiques dans les populations de cyathostomes en réponse à diverses pratiques de la thérapie sélective.

#### **a) Traitements anthelminthiques à intervalle régulier**

Au début de la mise en place des traitements anthelminthiques, il était recommandé de traiter à intervalle régulier. La durée de cet intervalle était évaluée en fonction de la molécule choisie et de la durée de réapparition des œufs. Néanmoins, cette méthode, couramment utilisée à l'époque, semble avoir grandement contribué au développement de la résistance (Matthews, 2008). En effet, la pression de sélection de la résistance est augmentée si l'intervalle de traitement est inférieur ou égal à la période prépatente ou à la durée de réapparition des œufs du traitement précédent. La population refuge n'a alors pas le temps de devenir la population dominante et la génération suivante de parasites sera en majorité composée d'individus résistants. De plus, cette méthode compromet le développement de l'immunité contre les parasites intestinaux des jeunes équidés (Nielsen et al., 2010).

#### **b) Traitement sélectif ou vermifugation raisonnée**

Les traitements sélectifs sont recommandés depuis 20 ans mais la majorité des élevages dans le monde ne les appliquent pas, comme le démontre de nombreuses études via des questionnaires (Lloyd et al., 2000; Meara & Mulcahy, 2002; Relf et al., 2012). Cependant, au Danemark en 1999, l'interdiction de l'achat d'anthelminthique sans ordonnance semble avoir grandement facilité la mise en pratique de la

thérapie sélective dans ce pays (Nielsen, Monrad, et al., 2006). Cette législation a été adoptée dans d'autres pays de l'union européenne dont la France. Aux USA, cette méthode est largement recommandée et approuvée par l'American Association of Equine Practitioners (AAEP). Dans l'ensemble, le principe de la thérapie sélective est une tendance mondiale et les comptages d'œufs sont de plus en plus utilisés dans le cadre des programmes de vermifugation de routine.

De plus, les calculs économiques ont suggéré que l'approche sélective était plus rentable par rapport à l'approche stratégique.

### **Principe**

Cette méthode consiste à prélever des crottins de tout un troupeau qui pâture sur la même parcelle. Des coproscopies sont réalisées individuellement. Les chevaux excréant un nombre d'OPG au-dessus d'un certain seuil sont traités et les chevaux étant en dessous de ce seuil ne sont pas traités.

Cette stratégie de lutte contre les parasites intestinaux se base sur des études illustrant que les populations de parasites sont très inégalement réparties dans un troupeau d'hôtes. Il est bien établi que les populations parasitaires sont toujours très agrégées ou sur-dispersées parmi leurs hôtes (Crofton, 1971). Chez les chevaux, ce schéma se confirme avec les comptages d'œufs fécaux de strongles, où il est démontré qu'un sous-ensemble mineur de chevaux excrète la grande majorité des œufs de strongles dans une population donnée (Kaplan & Nielsen, 2010; Relf et al., 2013). Ces observations ont conduit les parasitologues équins à décrire la règle dite des 20/80 pour le comptage des œufs de strongles équins. Dans un troupeau donné, environ 20 % des chevaux excrètent environ 80 % de la quantité totale d'œufs au sein de la population (Kaplan & Nielsen, 2010; Relf et al., 2013). Cela permet d'affirmer qu'en ciblant spécifiquement les excréteurs les plus importants et en laissant non traités les excréteurs les moins importants, il est possible d'obtenir une réduction satisfaisante du nombre d'œufs malgré un nombre de traitements nettement inférieur.

Le concept d'un traitement sélectif basé sur la numération des OPG est, en outre, étayé par des études montrant que les niveaux d'excrétion des œufs de strongles sont constants chez les chevaux au fil du temps (Becher et al., 2010; Nielsen, Haaning, et al., 2006; Wood et al., 2013). Cela signifie que les chevaux classés comme faiblement excréteurs ont de fortes chances de le rester, même en l'absence de traitement anthelminthique, ce qui justifie de manière convaincante une approche de vermifugation sélective visant uniquement les forts excréteurs de strongles.

### **Procédure du traitement sélectif**

Il n'existe actuellement pas de méthode uniforme pour pratiquer la thérapie sélective. Les détails tels que le nombre d'échantillons par an, le moment où il faut les effectuer, la valeur de comptage des œufs à utiliser comme seuil et les médicaments anthelminthiques à utiliser peuvent varier considérablement entre les différentes régions climatiques et géographiques, mais peuvent également dépendre de la race et de l'utilisation des chevaux ainsi que des groupes d'âges présents dans l'élevage (Nielsen et al., 2014).

Au Danemark, il semble que les vétérinaires équins soient parvenus à un consensus autour de deux prélèvements fécaux annuels effectués au printemps et en automne et de l'utilisation de l'ivermectine dans la grande majorité des traitements (Nielsen, Monrad, et al., 2006).

ESCCAP conseille de faire analyser par coproscopie les crottins de tous les chevaux quatre fois dans l'année et vermifuger ceux dont le taux dépasse les 200 OPG. Une fois la situation épidémiologique stable, le nombre de coproscopies peut être diminué à trois par an (début, milieu et fin de saison).

### **Seuil**

Il a été démontré que chez les chevaux adultes, un seuil de traitement d'au moins 200 OPG, et l'utilisation d'un médicament ayant une efficacité d'au moins 99 %, conduisent à une réduction globale du

nombre d'œufs d'environ 95 % au niveau du troupeau, même si environ la moitié des chevaux ne sont pas traités (Kaplan & Nielsen, 2010).

La numération des œufs de strongles par coproscopie a fait l'objet d'une validation rétrospective sur des autopsies recueillies sur près de 700 chevaux examinés au cours de 45 années de recherches à l'Université du Kentucky (Nielsen et al., 2010). Les chevaux présentant des comptages d'œufs entre 100 et 500 OPG avaient une population de strongles significativement plus grandes que les chevaux en dessous de cet intervalle. Toutefois, il faut interpréter ces résultats avec beaucoup de prudence, car il a été constaté que certains chevaux dont le nombre d'œufs était inférieur à 100 OPG avaient jusqu'à 300 000 strongles lumineux. Il n'est toujours pas déterminé si le fait de laisser des charges de vers de cette ampleur sans traitement constitue une menace pour la santé des équidés (Nielsen et al., 2010). Actuellement, aucune relation linéaire directe n'a été trouvée entre le nombre d'œufs de strongles et le nombre de vers adultes. Un nombre d'œufs plus élevé ne signifie pas nécessairement que l'hôte héberge plus de parasites.

### **Exemple de traitement sélectif contre les cyathostomes**

ESCCAP propose un exemple de traitement sélectif pour la lutte contre les cyathostomes (Tableau 5).

**Tableau 5: Calendrier et protocoles de mise en place d'un traitement sélectif contre les cyathostomes chez le cheval adulte (ESCCAP, 2019).**

Première année	Deuxième année et suivantes
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Quatre coproscopies quantitatives<sup>2</sup> réparties d'avril/mai à octobre/novembre</li> <li>■ Vermifuger tous les chevaux dont le résultat coproscopique est supérieur à 200 opg</li> <li>■ Réaliser un test de réduction d'excrétion fécale des œufs (TREFO) post-traitement</li> <li>■ Réaliser une recherche de grands strongles par coproculture ou PCR</li> <li>■ Vermifuger tous les chevaux présentant une infestation par d'autres parasites (<i>Parascaris</i> spp., cestodes, grands strongles)<sup>3</sup></li> <li>■ Réserver une vermifugation en fin d'année pour tous les chevaux qui n'ont pas été suivis et traités durant la saison de mise à l'herbe (utiliser une molécule active sur les larves en migration des grands strongles)</li> <li>■ Observer une quarantaine stricte à l'arrivée de nouveaux animaux (voir chapitre 5)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Même protocole que pour la première année, mais la fréquence des examens coproscopiques peut être ramenée à 3 par an si la situation épidémiologique est stabilisée.</li> </ul>

<sup>1</sup> Il est conseillé de n'utiliser l'approche par traitement sélectif que chez les chevaux adultes et seulement dans les exploitations indemnes de grands strongles. La surveillance peut être adaptée en fonction des caractéristiques épidémiologiques régionales. Le traitement sélectif est plutôt réservé à l'approche globale d'une exploitation qu'à des individus pâturant au sein d'un effectif non suivi.

<sup>2</sup> Le comptage des œufs dans les crottins doit être basé sur des techniques dont le seuil de détection est égal ou inférieur à 50 œufs par gramme (opg).

<sup>3</sup> La sensibilité de l'identification des larves après coproculture est moins bonne qu'une association coproculture et PCR. Attention, ces méthodes ne permettent de détecter que les infestations patentes, alors que les signes cliniques sont liés aux stades larvaires lors de la période prépatente.

### **Efficacité de la thérapie sélective dans la gestion du parasitisme chez les équidés**

Il est alors légitime de se demander si cette approche sélective remplit les trois objectifs de la gestion du parasitisme chez les équidés : prévenir des maladies digestives liées aux parasites internes, réduire le nombre d'œufs excrétés et limiter l'apparition de la résistance.

- Prévention des maladies gastro-intestinales liées au parasitisme digestif

Tout d'abord, on peut se demander si est-ce que cette méthode sélective ne provoquerait pas

d'avantage maladie parasitaire chez les chevaux. En effet, comme le signale le paragraphe précédent, il a été démontré qu'un cheval avec un faible taux d'OPG peut héberger un grand nombre de parasites enkystés et donc être à fort risque de strongylose larvaire. Il semblerait alors dangereux pour la santé des chevaux de ne pas traiter les chevaux à faible taux d'OPG.

Une étude de Nielsen et al. réalisée sur l'année 2020 apporte quelques pistes de réflexions à cette questions (Nielsen et al., 2021). Ils ont étudié 93 poulains répartis en deux groupes, l'un traité uniquement deux fois dans l'année et l'autre traité tous les mois. Par ailleurs, 99 juments ont été réparties en trois groupes, l'un traité deux fois dans l'année, l'autre avec un traitement uniquement sur les juments dont les OPG dépassaient le seuil de 300 et le troisième en traitant les juments tous les deux mois. L'étude a conclu que l'intensité du traitement anthelminthique a été réduite par rapport aux régimes intensifs traditionnels sans conséquence négative mesurable sur la santé des juments et des poulains. Les auteurs ont néanmoins souligné que des études à long terme étaient nécessaires pour généraliser cette conclusion.

De plus, les conditions gastro-intestinales conduisant à la diarrhée et à la colique sont multifactorielles, et les études évaluant le rôle possible des parasites et des différents programmes de vermifugation devront faire face à un grand degré de complexité et à de vastes ensembles de données, de préférence collectées sur plusieurs années.

- Réduction significative du nombre d'œufs excrétés dans les crottins

L'article de Nielsen et al. (2014), fait référence à de nombreux articles sur l'approche thérapeutique sélective dans différents pays. Ces articles concluent que le fait de laisser non traités les chevaux adultes présentant un faible taux d'OPG n'est pas associé à une augmentation apparente du taux d'OPG global.

Néanmoins, l'étude récente de Nielsen et al. (Nielsen et al., 2021) indique que des poulains traités bimensuellement présentent un nombre d'œufs d'ascarides et de strongles significativement plus élevé, alors qu'aucune différence significative n'est observée entre les groupes de juments traités de manière intensive, bimensuellement ou de manière sélective. Le fait que les comptages des œufs de strongles n'aient pas été significativement différents entre les groupes de juments est probablement dû au fait, que dans cette étude, les juments ont été échantillonnées à intervalles de deux mois, ce qui laisse suffisamment de temps pour que les comptages d'œufs reviennent à leur niveau pré-traitement.

- Limitation de l'apparition de la résistance

Il est généralement admis que la réduction de l'intensité du traitement et l'augmentation des refuges pour les parasites réduiront la pression de sélection pour la résistance aux anthelminthiques dans les populations de parasites (Wyk, 2001). Ceci est soutenu par quelques études de terrain réalisées sur des moutons (Leathwick, 2012; Taylor et al., 2011) ainsi que par des simulations informatiques imitant la dynamique des parasites des moutons (Leathwick, 2012). Cependant, aucune preuve de ce type n'existe actuellement pour les parasites équin.

Ensuite, on peut se demander si cette méthode réduit effectivement le développement de la résistance des parasites digestifs du cheval. Au Danemark, cette méthode sélective est utilisée depuis longtemps dans la gestion du parasitisme digestif des équidés. Mais actuellement il n'y a pas de preuves scientifiques étayées que la résistance est moindre dans ce pays contrairement à d'autres pays où cette méthode est peu appliquée (Nielsen et al., 2014).

Par conséquent, on peut supposer que la sélection de la résistance sera, dans l'ensemble, principalement induite par les traitements à haute fréquence chez les jeunes chevaux. Jusqu'à présent, cet aspect n'a pas été systématiquement pris en compte lors de l'évaluation de l'effet du traitement sélectif sur la sélection de la résistance aux anthelminthiques chez les chevaux.

## **Limites de cette approche**

Cette approche sélective concerne exclusivement le contrôle des infestations à cyathostomes, le contrôle d'autres parasites importants tels que les anoplocéphales, les grands strongles ou les ascarides n'a pas été évalué pour le moment (Nielsen et al., 2014). Les œufs de strongles produits par *S. vulgaris* ne peuvent pas être différenciés de ceux d'autres espèces par leur taille, leur forme ou leur morphologie, et il existe donc un risque de ne pas traiter l'infestation par ce parasite. Une étude danoise et une étude suédoise (Nielsen et al., 2012; Tydén et al., 2019) ont mis en évidence une prévalence plus importante de *S. vulgaris* dans les élevages utilisant l'approche sélective par rapport à ceux utilisant l'approche stratégique. Le parasite *S. vulgaris* est encore présent en Europe et son pouvoir pathogène est grand. Pour détecter ce parasite, il est important de mettre en place une coproculture et d'identifier les L3 (ESCCAP, 2019). C'est pourquoi, il semble intéressant d'ajouter une diagnose larvaire dans les structures où la présence de ce parasite a été démontrée et de privilégier la mise en place une approche stratégique. Dans ces élevages atteints par *S. vulgaris*, l'approche sélective ne pourra s'appliquer qu'après que tous les chevaux ont été vermifugés deux fois dans l'année, à la fin du printemps et en automne/hiver. Cette stratégie doit être appliquée pendant au moins deux ans avec des molécules actives contre les grands strongles, forme adulte et forme larvaire (lactone macrocyclique et fenbendazole) (ESCCAP, 2019).

De plus, cette approche sélective n'a été détaillée que chez les chevaux adultes. En effet, les jeunes chevaux sont souvent plus touchés et de manière plus importante par des parasites gastro-intestinaux que les adultes. Les traitements sélectifs ne sont pas adaptés aux animaux de cette tranche d'âge. Une approche stratégique sera préférée (Nielsen et al., 2010).

Nielsen et al. évoquent également un frein financier à cette approche. En effet, les propriétaires ou éleveurs de chevaux hésitent souvent à prélever systématiquement des échantillons fécaux en raison des coûts associés aux analyses. Actuellement, les coûts de laboratoire de l'examen fécal dépassent généralement les coûts de traitement d'un cheval. Mais, ces coûts pourraient être considérablement réduits si l'on parvenait à déterminer quels sont les chevaux qui excrètent systématiquement un grand nombre d'œufs et qui doivent donc être vermifugés fréquemment, et quels sont les chevaux qui présentent systématiquement des résultats négatifs ou qui excrètent un faible nombre d'œufs dans les selles. Une réduction possible des coûts peut être aussi obtenue en utilisant des échantillons de groupe provenant d'animaux du même groupe d'âge et les premières études indiquent que cela pourrait être approprié (Eysker et al., 2008).

### c) Traitement stratégique

#### **Principe**

Le traitement stratégique ne s'appuie pas sur des coproscopies pour traiter les animaux mais sur des périodes clés de l'année. Le désavantage majeur de cette méthode étant que les chevaux peu ou non infestés sont tout de même traités, ce qui augmente la quantité d'anthelminthique utilisée par rapport à la méthode sélective. Ainsi, ce qui augmenterait potentiellement l'apparition de la résistance.

#### **Périodes clés de l'année**

Des pics d'excrétions fécales des œufs de strongles sont observées au cours du printemps et de l'été (Herd, 1986). Afin de diminuer la pression de sélection des populations résistantes de strongles, la vermifugation se limite donc au printemps et au début de l'été plutôt qu'une vermifugation tous le long de l'année comme ce qui se pratiquait via le « *interval dosing* ». Ce traitement stratégique est donc plus raisonné, mais, en fonction des variations climatiques, les pics d'excrétions et de contamination des pâtures seront décalés et les traitements anthelminthiques ne seront pas réalisés au bon moment. Ainsi, pour les chevaux adultes, une approche sélective est à préférer pour le traitement des strongles.

Les L3 des strongles peuvent survivre dans des conditions météorologiques et climatiques extrêmes mais il existe également des conditions optimales et d'autres conditions où le développement et/ou la survie sont faibles. Par conséquent, il est recommandé de concentrer les traitements anthelminthiques aux périodes

de l'année qui sont les plus optimales pour le développement des larves, c'est-à-dire lorsque la transmission des strongles est la plus probable. Cela permet de réduire la contamination des pâturages par les stades infestants et donc de diminuer l'acquisition de nouvelles infestations. De plus, une période où la transmission est probable est aussi la période de l'année où des refuges adéquats sont présents, ce qui réduit théoriquement la pression de sélection pour la résistance aux anthelminthiques. Inversement, il est recommandé d'éviter ou de limiter les traitements contre les strongles équins pendant les mois d'hiver dans les climats tempérés froids et pendant les mois d'été dans les climats chauds (période où il y a peu de population refuge) afin de réduire le développement de la résistance aux anthelminthiques (Nielsen et al., 2017).

### **Exemples de traitements stratégiques**

Les jeunes chevaux doivent être traités contre des *Parascaris* spp. En effet, à partir de 6 mois, l'immunité se met en place (Klei, 2000) et la fréquence des traitements peut être diminuée. Des exemples de traitement stratégique pour les chevaux sont présentés par ESCCAP (Tableaux 6 et 7).

**Tableau 6 : Traitement stratégique pour les jeunes chevaux à l'herbe âgés de 1 à 4 ans (ESCCAP, 2019).**

Période de traitement	Indications	Molécules <sup>2</sup>	Animaux à traiter	Commentaires
A l'âge de 11-12 mois (février/mars)	Petits strongles, <i>Parascaris</i>	BZ ou PYR <sup>4</sup>	Tous les jeunes chevaux, uniquement lorsque l'infestation a été démontrée	Surveillance <sup>3</sup> par coproscopie
1 à 2 mois après la mise à l'herbe (juin/juillet)	Petits strongles, <i>Parascaris</i> spp., éventuellement grands strongles	ML <sup>5</sup>	Tous les jeunes chevaux	Surveillance <sup>3</sup> par coproscopie
4 à 5 mois après la mise à l'herbe (août/ septembre)	Petits strongles, <i>Parascaris</i> spp., éventuellement cestodes	BZ ou PYR <sup>4</sup>	Tous les jeunes chevaux	Surveillance <sup>3</sup> par coproscopie
Au retour à l'écurie (novembre/décembre)	Petits strongles, <i>Parascaris</i> spp., éventuellement gastérophiles, cestodes et/ ou grands strongles	ML <sup>5</sup> , PZQ uniquement si des cestodes sont présents dans l'élevage	Tous les jeunes chevaux	Surveillance <sup>3</sup> par coproscopie

<sup>1</sup> Les plans de traitement devront être adaptés à la spécificité de chaque exploitation et de sa région.

<sup>2</sup> Molécules : benzimidazoles et pro-benzimidazoles (BZ), lactones macrocycliques (ML), dérivés de la tétrahydropyrimidine / pyrantel (PYR), isoquinolines / praziquantel (PZQ).

<sup>3</sup> Surveillance : les périodes de suivi indiquées permettent une évaluation de la contamination de l'ensemble de l'effectif. Bien que les tests individuels donnent de meilleures informations, il est possible de faire des tests groupés (jusqu'à 5 individus) qui donnent *a minima* des informations qualitatives sur les espèces de parasites présents. Un test groupé peut également donner des indications sur la quantité d'œufs excrétés au sein du groupe. En cas de test positif, il est recommandé de contrôler l'efficacité de la vermifugation à l'aide d'un test de réduction d'excrétion fécale post-traitement (TREFO).

<sup>4</sup> La résistance des cyathostomes aux benzimidazoles est courante, et celle au pyrantel devient fréquente. Ces molécules ne doivent être utilisées que si leur efficacité dans l'exploitation concernée a été objectivée par un test de réduction d'excrétion fécale post-traitement (TREFO).

<sup>5</sup> La résistance de *Parascaris* spp. aux lactones macrocycliques est courante, particulièrement dans les haras. Ces molécules ne doivent être utilisées que si leur efficacité a été objectivée par un test de réduction d'excrétion fécale post-traitement (TREFO).



Tableau 7 : Traitement stratégique des chevaux adultes à l'herbe (ESCCAP, 2019).

Période de traitement	Indications	Molécules <sup>2</sup>	Animaux à traiter	Commentaires
Février/mars	Petits strongles	BZ ou PYR <sup>4</sup>	Tous les chevaux, uniquement lorsque l'infestation a été démontrée	Surveillance <sup>3</sup> par coproscopie
1 à 2 mois après la mise à l'herbe (juin/juillet)	Petits strongles, éventuellement grands strongles	ML	Tous les chevaux	Surveillance <sup>3</sup> par coproscopie
4 à 5 mois après la mise à l'herbe (août/septembre)	Petits strongles, éventuellement cestodes	BZ ou PYR <sup>4</sup> , PZQ uniquement si des cestodes sont présents dans l'élevage	Tous les chevaux, uniquement lorsque l'infestation a été démontrée	Surveillance <sup>3</sup> par coproscopie
Au retour à l'écurie (novembre/décembre)	Petits strongles, éventuellement gastérophiles, cestodes et/ou grands strongles	ML, PZQ uniquement si des cestodes sont présents dans l'élevage	Tous les chevaux	Surveillance <sup>3</sup> par coproscopie, si résultats positifs TREFO <sup>5</sup> conseillé

<sup>1</sup> Les plans de traitement devront être adaptés à la spécificité de chaque exploitation et de sa région.

<sup>2</sup> Molécules : benzimidazoles et pro-benzimidazoles (BZ), lactones macrocycliques (ML), dérivés de la tétrahydropyrimidine / pyrantel (PYR), isoquinolines / praziquantel (PZQ).

<sup>3</sup> Surveillance : Les périodes de suivi indiquées permettent une évaluation de la contamination de l'ensemble de l'effectif. Bien que les tests individuels donnent de meilleures informations, il est possible de faire des tests groupés (jusqu'à 5 individus) qui donnent *a minima* des informations qualitatives sur les espèces de parasites présents. Un test groupé peut également donner des indications sur la quantité d'œufs excrétés au sein du groupe. En cas de test positif, il est recommandé de contrôler l'efficacité de la vermifugation à l'aide d'un test de réduction d'excrétion fécale post-traitement (TREFO).

<sup>4</sup> La résistance des cyathostomes aux benzimidazoles est courante, et celle au pyrantel devient fréquente. Ces molécules ne doivent être utilisées que si leur efficacité dans l'exploitation concernée a été démontrée par un test de réduction d'excrétion fécale post-traitement (TREFO).

<sup>5</sup> TREFO : test de réduction d'excrétion fécale des œufs (TREFO).

#### d) Traitement sélectif ou traitement stratégique ?

En résumé, les deux méthodes de lutte recommandées contre les cyathostomes, le traitement sélectif et le traitement stratégique, sont efficaces mais il n'y a, actuellement, pas de données disponibles pour les comparer (ESCCAP, 2019). Il ne faut pas opposer ces deux méthodes de lutte mais plutôt les associer. En effet, la vermifugation doit se faire de manière raisonnée. Son protocole doit tenir compte le type de structure, les pratiques de gestion des équidés, le spectre et la sensibilité des parasites présents, la localisation géographique, le climat et les finances des propriétaires. Comme expliqué dans les paragraphes précédents, il est raisonnable de vermifuger les équidés avec une méthode stratégique jusqu'à leur âge adulte puis avec une méthode sélective sur les cyathostomes et une approche stratégique pour les ténias, les ascarides et grands strongles s'ils sont présents. Utiliser un programme de vermifugation adapté à la structure équestre est l'un des meilleurs moyens de lutte contre la progression de la résistance.

Nielsen et al. (Nielsen et al., 2017) conseillent la base du traitement anthelminthique, associant traitement stratégique et traitement sélectif comme suit :

- Lutte des cyathostomes par une méthode sélective et envisagez d'inclure un traitement efficace contre les cyathostomes enkystés à un moment où la charge muqueuse est à son maximum. En général, cela se produit plutôt vers la fin de la saison de pâturage, c'est-à-dire à l'automne dans les climats nordiques et au printemps dans les climats plus tropicaux et subtropicaux.
- Inclure un cestodicide au moins une fois par an s'il constitue un problème dans la région.
- En fonction des conditions climatiques, un ou deux traitements annuels sont suffisants pour prévenir l'apparition de grands strongles, des gastérophiles et des habronèmes responsables de l'apparition des plaies d'été.
- Évaluer l'efficacité des vermifuges utilisés dans chaque pâture au moins tous les trois ans à l'aide du TREFO.
- Concentrer les traitements anthelminthiques pendant les saisons où la transmission est la plus élevée (généralement au printemps et à l'automne, lorsque les refuges dans les pâturages sont les plus importants).

## **2. Amélioration de l'utilisation des vermifuges et de la rotation de classe de vermifuges**

De nombreuses stratégies sont utilisées pour optimiser l'utilisation des anthelminthiques actuellement disponibles et augmenter le délai de développement des résistances (Rivere et al., 2017) :

- Utiliser des techniques pharmacologiques qui améliorent l'absorption des médicaments.
- Améliorer la disponibilité systémique de la molécule par une stratégie alimentaire (jeun avant et après traitement).
- Modifier la pharmacologie des molécules pour diminuer leur efflux chez les parasites résistants.
- Modifier le métabolisme de la molécule et son élimination.

Chapman et al. conseillent d'effectuer une rotation lente entre les familles de molécules (Chapman, 2013). Cette rotation lente a été conseillé afin de limiter le développement de résistances contre une famille d'anthelminthique. En effet, un changement rapide dans l'utilisation d'une famille d'anthelminthique est inefficace pour lutter contre l'apparition de la résistance chez les cyathostomes. Au contraire, Nielsen et al. ont mis en évidence qu'elle favorisait le développement de résistances à plusieurs familles d'anthelminthiques simultanément (Nielsen et al., 2010). Le changement de famille d'anthelminthique doit être raisonné en fonction des espèces de parasites présents, de la saison et des molécules ayant perdues leur efficacité dans certaines structures.

## **3. Méthodes alternatives**

Les traitements anthelminthiques sont la base de toute proposition de gestion du parasitisme dans les structures équestres. Pour autant, depuis l'apparition des résistances des parasites à ces molécules, des études se sont penchées sur d'autres moyens, chimiques ou agronomiques, permettant de réduire la charge parasitaire et de prévenir de l'apparition de maladie due à des parasites gastro-intestinaux. Ces différentes méthodes alternatives peuvent ou doivent s'utiliser en complément des traitements anthelminthiques, mais la lutte pour ralentir l'infestation par des parasites internes sans aucun traitement anthelminthique n'est à ce jour pas efficace (Coles, 2005).

### **a) Mise en quarantaine des chevaux introduits dans les pâturages**

Placer les chevaux en quarantaine à leur arrivé dans un élevage pour éviter l'introduction d'helminthes résistants est important (Coles, 2005). Les animaux d'origines différentes hébergent souvent des cohortes de parasites ayant un bagage génétique différent et, s'ils sont porteurs d'allèles de résistance, ceux-ci peuvent être transmis aux parasites indigènes du troupeau. Par conséquent, la quarantaine est essentielle pour réduire la résistance aux anthelminthiques (Ahuir-Baraja et al., 2021).

Un article de Nielsen et al. a mis en évidence que des cyathostomes résistants aux lactones macrocycliques ont été importés d'Irlande aux Etats-Unis, et ainsi démontre que le mouvement mondial des chevaux a le potentiel de propager rapidement des isolats de parasites résistants aux lactones macrocycliques dans le monde entier (Nielsen et al., 2020).

### **b) Méthodes environnementales**

Malgré les études sur ce sujet on ne sait toujours pas exactement dans quelle mesure la gestion des pâturages et les mesures d'hygiène des paddocks peuvent être intégrées dans les programmes de contrôle des parasites basés sur la surveillance, et des travaux supplémentaires sont nécessaires dans ce domaine (Nielsen et al., 2014; Sallé et al., 2017).

## **Rotation des pâtures**

Dans les élevages de ruminants, il a été longtemps conseillé d'utiliser une méthode de gestion des pâtures en « *treat and move* » c'est-à-dire traiter les animaux et les déplacer dans une autre parcelle. Le

concept derrière ce principe était de débarrasser les animaux de leur parasites intestinaux puis de les placer sur une parcelle saine, exempte de parasite. Cette méthode a été initialement mise en place chez les ovins et les bovins et certains chercheurs comme Duncan & Love (1991) l'ont suggérée pour des structures équestres.

Actuellement, cette stratégie est totalement remise en cause à la suite de l'apparition des résistances. En effet, en traitant les animaux puis en les déplaçant dans une parcelle saine, ces animaux traités vont excréter uniquement des œufs de parasites résistants et contaminer la parcelle uniquement avec des parasites résistants (Kenyon et al., 2009). La population refuge n'est pas du tout préservée avec une stratégie « *treat and move* ». Coles et al. ont conseillé de ne pas utiliser cette stratégie dans le cadre de la prévention de la résistance des nématodes aux anthelminthiques chez le mouton (Coles, 2003).

Les recommandations actuelles conseillent un processus inverse de « *move and treat* ». Ainsi, en déplaçant les animaux, puis en attendant qu'une population refuge se forme avant de traiter, des parasites non sélectionnés pourront être transférés dans la nouvelle pâture avant tout traitement (Kenyon et al., 2009).

Néanmoins, certaines structures équestres n'ont pas assez de parcelles pour pouvoir déplacer les chevaux en fonction de l'administration des traitements anthelminthiques. De plus, le bénéfice de la stratégie « *move and treat* » a surtout été étudié chez les ruminants et non pas chez les chevaux. Reinemeyer et al. émettent l'hypothèse que cette stratégie serait moins efficace pour les chevaux que pour les ruminants à cause de la survie des larves de cyathostomes enkystés (Reinemeyer & Clymer, 2002).

### **Autres méthodes environnementales**

Limiter le nombre de chevaux par pâture et pratiquer des rotations des pâturages seraient des bons moyens de lutte contre la progression de la résistance des strongles vis-à-vis des anthelminthiques. En effet, l'étude de Sallé et al. a mis en évidence que le risque de résistance aux anthelminthiques étaient réduit de moitié dans les établissements pratiquant une rotation fréquente des pâturages et ayant un taux de chargement inférieur à cinq chevaux/ha (Sallé et al., 2017).

Une bonne hygiène des écuries, ramasser les excréments et les composter ainsi que laisser au repos les pâturages sont des mesures environnementales à appliquer pour réduire la charge parasitaire. Un autre moyen de réduire cette charge parasitaire et de faire du pâturage mixte équin/ruminant. En effet, les larves de strongles équins sont très spécifiques de l'hôte ; elles ne peuvent pas infecter les bovins, les moutons, les chèvres ou les camélidés. Ainsi les ruminants peuvent contribuer à la lutte contre les strongles des équidés (Eysker et al., 1986). A ce jour, aucunes études ne semblent avoir démontré que ces mesures réduisaient l'apparition de la résistance aux anthelminthiques.

#### c) Utilisation d'alternative aux vermifuges

À ce jour, il n'y a pas d'autre alternative aussi efficace que les traitements anthelminthiques chez les équidés rapportée dans la littérature (Ahuir-Baraja et al., 2021).

De nombreuses études testent des alternatives aux traitements anthelminthiques classiques formulés par les laboratoires. Les molécules telles que les tanins condensés, les terpènes ou les flavonoïdes sont des métabolites secondaires aux propriétés anthelminthiques bien établies et elles sont de plus en plus importantes pour la lutte contre les helminthes chez les ruminants (Burke & Miller, 2020).

### **Champignons nématophages**

Une étude de Healey et al. s'est intéressée à BioWorma®, un complément alimentaire contenant les spores de *Duddingtonia flagrans* IAH 1297 (Healey et al., 2018). Ce champignon a des propriétés nématophages et aiderait à réduire le développement larvaire des nématodes gastro-intestinaux et leur migration ultérieure des fèces vers les pâturages environnants. Cette étude a mis en évidence que l'administration de BioWorma® à une dose quotidienne minimale de  $3 \times 10^4$  spores/kg de poids corporel a réduit les larves de parasites dans les pâturages entourant les fèces de 53-99 % sur une période de 8 semaines

après le traitement chez les chevaux, les bovins et les chèvres. De plus, une étude confirme que ce champignon n'a pas d'impact négatif sur l'environnement (Saumell et al., 2016).

Aux USA, ce champignon est disponible sous deux formes commercialisées sous le noms de BioWorma® and Livamol® (Burke & Miller, 2020). Toutefois, il n'est pas disponible en France actuellement. Il ne constitue donc pas une solution immédiate à la gestion du parasitisme intestinal.

### **Phytothérapie**

Même si certaines plantes montrent un effet sur les nématodes gastro-intestinal *in vitro*, chez les équidés, il existe actuellement peu d'études *in vivo*. Les études de Malsa et al. (2022) et de Collas et al. (2018) se sont intéressées aux effets du sainfoin (*Onobrychis viciifolia*) sur le TREFO et sur l'éclosion des œufs et le développement larvaire des strongles (Collas et al., 2018; Malsa et al., 2022). L'étude de Collas et al. a mis en évidence que les OPG des strongles ne différaient pas entre les chevaux nourris avec du sainfoin par rapport au groupe témoin. Une approche *in vitro* utilisant des solutions aqueuses de granulés de sainfoin a révélé une diminution de l'éclosion des œufs et du développement larvaire. L'étude de Malsa a mis en évidence que la consommation à court terme d'une alimentation riche en sainfoin ne diminue pas les OPG des cyathostomes mais semble réduire légèrement le développement larvaire. En revanche, cette étude a aussi démontré un effet négatif sur la pharmacocinétique de l'ivermectine, soulignant la nécessité de surveiller les régimes alimentaires des chevaux lors de l'évaluation de l'efficacité de l'ivermectine sur le terrain.

## **II. Etude expérimentale**

### **A. Introduction**

Plusieurs éleveurs ont rapporté à la clinique vétérinaire du Livet qu'ils rencontraient des difficultés dans la gestion du parasitisme de leurs équidés. Ils avaient pour habitude de réaliser des coproscopies sur leurs chevaux. Ils remarquaient cependant, que même après l'administration du vermifuge, les coprologies étaient souvent identiques aux précédentes, les OPG des strongles ne semblaient pas avoir diminué à la suite du traitement. Ces éleveurs, qui sont sensibilisés à la résistance aux vermifuges, se sont alors demandés si les strongles infestant leurs chevaux étaient résistants ou non aux vermifuges qu'ils administraient.

Ainsi, nous nous sommes interrogés sur la mise en place de protocole pour détecter la résistance des strongles aux anthelminthiques dans ces haras. Deux des haras de la clinique du Livet ont accepté de participer à cette étude, nous les nommerons Haras 1 et Haras 2. Ces deux haras avaient déjà réalisé par le passé des coproscopies de manière régulière mais aucun d'entre eux n'avaient mis en place de protocole permettant de réaliser des TREFO ou d'estimer des DRO.

### **B. Objectifs de l'étude**

L'objectif de cette étude a été de mettre en place des protocoles pour détecter l'éventuelle résistance aux anthelminthiques. Deux tests ont été sélectionnés : le TREFO et l'estimation de la DRO. Pour faciliter leur réalisation, ces tests ont été regroupés en un seul protocole.

A la suite des résultats de ces tests, nous avons pu discuter avec les éleveurs pour leur proposer des méthodes de lutte plus appropriées.

### **C. Matériel et méthodes**

#### **1. Chevaux**

Les chevaux sélectionnés pour cette étude appartenaient à deux haras, Haras 1 et Haras 2, situés en Normandie.

##### **a) Description du Haras 1**

Ce haras achète et élève des poulains jusqu'à leur départ à entraînement. Les équidés étudiés dans le Haras 1 sont des yearlings de race Pur-sang, mâles et femelles nés entre le 14 janvier 2021 et le 13 avril 2021. Ils proviennent de trois pays, l'Irlande, la France et le Royaume-Unis.

Plusieurs visites du haras sont réalisées au cours de l'étude : le 7 avril, le 5 juillet, le 8 septembre et le 3 novembre. J'ai pu assister et apporter mon aide lors de deux d'entre elles. Au cours de ces visites, chaque yearling recevait un examen clinique pour attester de sa bonne santé.

##### **b) Description du Haras 2**

Le Haras 2 héberge 35 juments dont 15 venant de l'extérieur pour la saison 2022, 20 yearlings qui partent en juin, septembre ou en décembre, 30 poulains sont à naître pour cette saison. Ce Haras s'étend sur 133 hectares. Nous étudions 10 de ces juments qui sont toutes en bon état de santé. Ces juments sont des poulinières nées entre 2009 et 2018, ayant poulinées une à 7 fois.

#### **2. Anthelminthiques**

Pour tester l'efficacité du pyrantel, le vermifuge utilisé est du STRONGID® (pâte, 6,6 mg de pyrantel par kg de poids vif). Le Haras 1 et le Haras 2 ont été testés avec cette formulation.

Pour tester l'efficacité de l'ivermectine, de l'EQVALAN® (pâte, 200µg d'ivermectine par kg de poids vif) a été administré. Seul le Haras 1 a été testé avec cette molécule.

Les chevaux sont vermifugés selon leur poids par du personnel habitué à manipuler ces chevaux, afin de limiter toute mauvaise administration avec non-déglutition d'une partie du traitement. Le poids des chevaux est déterminé avec un ruban.

### 3. Méthodes

#### a) Période d'étude

Les expériences permettant de tester l'efficacité des vermifuges composés de pyrantel et d'ivermectine sont réalisées à la belle saison entre le 27 avril et le 31 août 2022. En effet, il est généralement admis que la numération des œufs fécaux est plus fiable pendant la saison de pâturage. Des études menées dans des climats tempérés ont montré que les cyathostomes enkystées ont tendance à s'accumuler pendant les mois d'automne et d'hiver et donc à ces périodes il y a peu d'excrétion d'œufs de strongles (Eysker et al., 1992).

#### b) Echantillonnage

Les crottins sont récupérés sur la litière lorsque les chevaux sont en box individuel. Plusieurs parties des crottins sont prélevées et placées dans un gant qui est fermé à l'aide d'un nœud en retirant le maximum d'air. Les prélèvements sont annotés avec un marqueur sur le gant et envoyés le jour même au laboratoire.

#### c) Conservation des matières fécales

Les matières fécales sont conservées dans un gant à température ambiante si elles sont analysées dans la journée et dans un réfrigérateur à 4°C si elles sont analysées le lendemain.

#### d) Protocole de coproscopie

Les coproscopies sont réalisées à la Clinique vétérinaire du Livet en Normandie. Elles sont mises en œuvre par 5 auxiliaires spécialisés vétérinaires et parfois par les internes qui ont été formés à leur réalisation. Une note explicative du protocole est disponible au laboratoire ([Annexe 1](#)).

La méthode de Mc Master est utilisée pour réaliser les coproscopies. Cette méthode est basée sur le principe de flottation. Elle consiste à compter le nombre d'œufs de parasites contenus dans une suspension de matière fécale. Les œufs sont comptés grâce à une cellule de Mc Master. Le liquide de flottation utilisé est du sulfate de magnésium à 35g pour 1L d'eau.

#### Protocole

- Peser précisément 5 g de matières fécales dans un gobelet.
- Verser 70 ml du liquide de flottation dans le gobelet, les 70ml sont mesuré à l'aide d'un verre doseur.
- Homogénéiser le mélange.
- Filtrer le mélange dans un seconde gobelet à l'aide d'un tamis.
- Prélever à l'aide d'une seringue de 10ml un échantillon de la suspension.
- Remplir chacun des deux compartiments de la lame de Mac Master.
- Poser la lame sur la platine du microscope et attendre 5 min que les œufs remontent à la surface.
- Se placer devant l'objectif x10.
- Faire défiler successivement les 6 cellules de chaque chambre de la lame et compter le nombre total d'œufs en les identifiant.

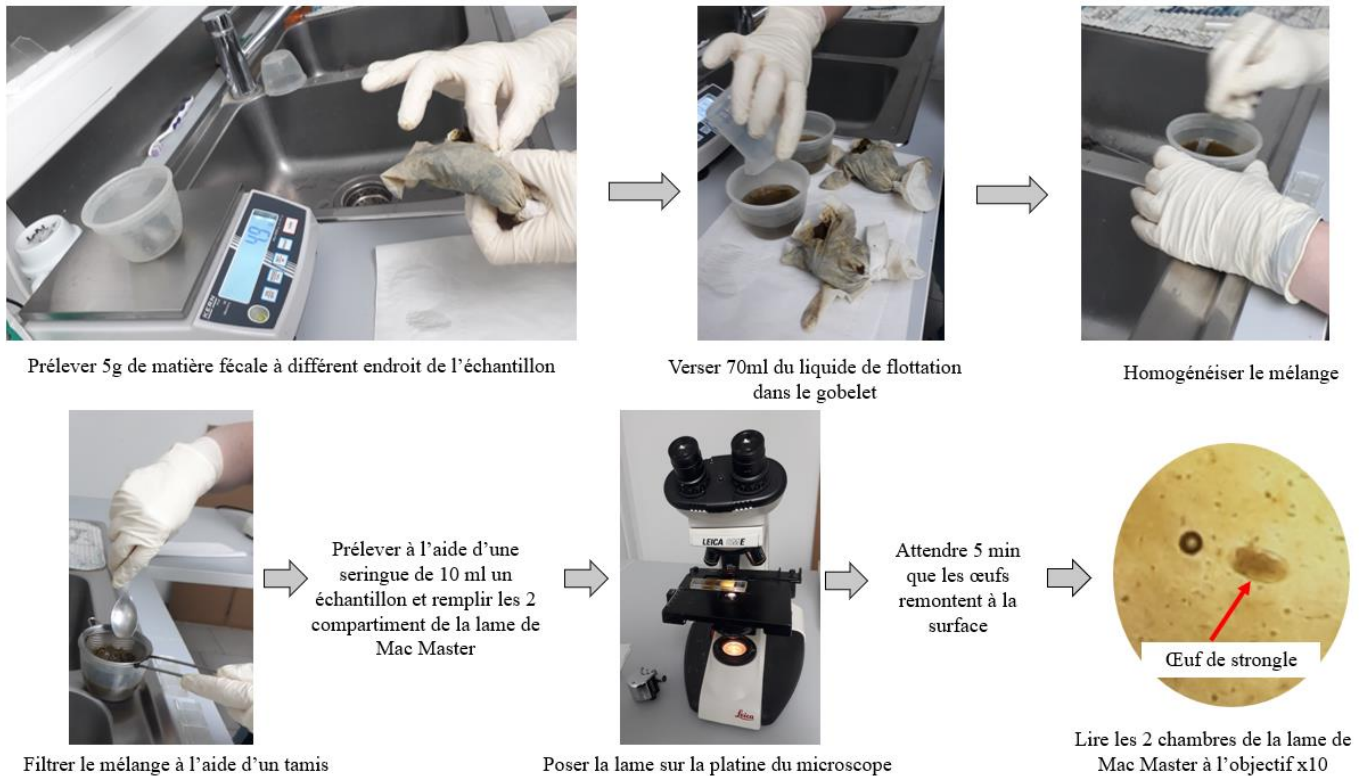


Figure 15: Protocole de coproscopie quantitative.

#### e) Analyse coprologique

##### Calcul du nombre d'œufs par gramme de fèces (OPG)

Chaque cellule a un volume de 0,15 ml et la solution est diluée au quinzième, ainsi le nombre d'œufs comptés est celui contenu dans un centième de gramme de fèces. Les deux compartiments sont lus et le nombre d'œufs comptés est multiplié par 50.

##### Observation microscopique des œufs dans les matières fécales

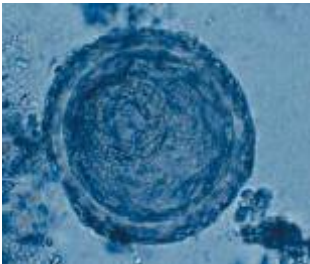

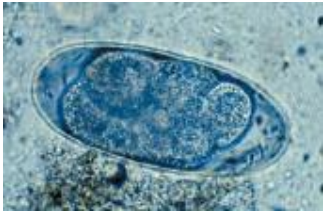
Les œufs des parasites équins ont des morphologies différentes permettant de les distinguer. Les œufs les plus fréquemment rencontrés sont les œufs de strongles. Pour les jeunes chevaux, des œufs de *Parascaris* spp. sont également visibles. Occasionnellement, des œufs d'*Oxyuris equi*, peuvent être présents mais, en règle générale, ils se trouvent autour de l'anus et ne sont pas excrétés par l'hôte. Exceptionnellement, des œufs de *Fasciola hepatica* ou *Dicrocoelium lanceolatum* peuvent être identifiés (Nielsen et al., 2010). Cette technique de coproscopie ne permet pas d'observer les œufs de ténia qui peuvent également être présent dans les crottins.

Dans notre étude, les œufs qui sont recherchés sont les œufs de strongles et les œufs de *Parascaris* spp. Leur morphologie est décrite dans le tableau ci-dessous. Les œufs de petits strongles et de grands strongles ne sont pas différenciables à l'observation microscopique.

Aucun œuf d'ascaris n'a été retrouvé à la suite des différentes coproscopies. Notre étude portera donc uniquement sur la résistance des strongles aux anthelminthiques. De plus, les petits strongles étant la population largement majoritaire parmi les strongles, nous généraliseront à la résistance des cyathostomes aux anthelminthiques.



Tableau 8 : Aspect microscopique des principaux œufs de Nématodes mis en évidence dans les matières fécales de chevaux (Beugnet et al., 2005).

Parasite	Photographie des œufs	Description
<b><i>Parascaris spp.</i></b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- 90 à 100µm de diamètre</li> <li>- Coque épaisse</li> <li>- Larve L2 contenu dans l'œuf (œuf larvé)</li> </ul>
<b>Grand strongle</b> <i>Strongylus vulgaris</i> <i>Strongylus edentatus</i> <i>Strongylus equinus</i>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- 92 µm x 54µm</li> <li>- Ellipsoïde</li> <li>- Paroi fine</li> </ul>
<b>Petit Strongle</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- 80 à 100 µm</li> <li>- Ellipsoïde</li> <li>- Paroi fine</li> <li>- Larve L1 parfois visible</li> </ul>

#### 4. Constitution des lots

Nous avons constitué deux groupes : Groupe 1 et Groupe 2. Le deuxième groupe joue le rôle de témoin pour le premier groupe. Ces groupes sont homogènes en excrétion d'OPG, mais ne sont pas homogènes en termes de provenance, d'âge, de poids ou de sexe.

Pour répartir les chevaux en deux groupes homogènes en excrétion d'OPG des coproscopies sont réalisées avant le début des protocoles expérimentaux. Selon le résultat des coproscopies, les chevaux sont répartis afin qu'il y ait autant de forts excréteurs et de faibles excréteurs dans les deux groupes (Tableaux 9).



Tableaux 9: Exemple de répartition en deux groupes homogènes (TREFO et DRO du pyrantel dans le Haras 1)

Coproskopie du  
27/07/2022

Chevaux	OPG
A	750
B	1600
C	1350
D	50
E	1100
F	800
G	350
H	550
I	1000
J	750
K	700
L	500
M	200
N	500

Répartition en deux groupes homogènes en  
excrétion d'OPG

Groupe 1	OPG
C	1350
I	1000
K	700
F	800
N	500
H	550
M	200
Total OPG Groupe 1	5100

Groupe 2	OPG
B	1600
E	1100
J	750
A	750
L	500
G	350
D	50
Total OPG Groupe 2	5100

Grille d'intervalles d'OPG

]0-200]
]200-400]
]400-600]
]600-800]
]800-1000]
]1000-1200]
>1200

Cet exemple présente les résultats de la coproskopie du 27/07 qui précédait les protocoles de TREFO et de l'estimation de la DRO du pyrantel du Haras 1. Une grille d'intervalle d'excrétion d'OPG a été réalisée pour classer facilement les chevaux, du plus faiblement excréteur, au plus fortement excréteur. Ainsi, ils ont été répartis de manière à ce que chaque groupe soit le plus similaire possible en termes d'excrétion fécale.

### 5. Test de réduction de l'excrétion fécales des œufs (TREFO)

a) Formules utilisées et traitement statistique

Deux formules sont utilisées sur EXCEL pour calculer la réduction d'excrétion fécal des œufs :

$$\text{Réduction} = 100 \times \left( 1 - \frac{\text{OPG2}}{\text{OPG1}} \right)$$

$$\text{Réduction(témoin)} = 100 \times \left( 1 - \frac{\text{OPG2}}{\text{OPG1}} \times \frac{\text{OPGt1}}{\text{OPGt2}} \right)$$

Réduction = Réduction d'excrétion des œufs fécaux du groupe testé sans prendre en compte de groupe témoin.

Réduction(témoin)= Réduction d'excrétion des œufs fécaux du Groupe 1 en prenant compte le groupe témoin (le Groupe 2).

OPG1= Moyenne arithmétique des OPG avant traitement du groupe testé.

OPG2= Moyenne arithmétique des OPG post traitement du groupe testé.

OPGt1= Moyenne arithmétique des OPG avant traitement du groupe témoin.

OPGt2= Moyenne arithmétique des OPG post traitement du groupe témoin.

La formule pour calculer la Réduction, est la plus souvent utilisée par les vétérinaires de terrains et dans les articles scientifiques, et ne prend pas en compte de groupe témoin. Elle est calculée pour le Groupe 1 (Réduction 1) et le Groupe 2 (Réduction 2), il est intéressant de constater si les résultats sont similaires ou non. En effet, le comptage d'œufs dans les crottins est très variable, le groupe témoin permet de visualiser que la réduction des œufs fécaux est bien imputable à l'effet de l'anthelminthique et non à une simple variation.

L'autre formule, que l'on nomme Réduction (témoin), n'est que très peu utilisée par les vétérinaires praticiens, car elle nécessite de constituer un groupe témoin avec une coproscopie avant de débiter le TREFO. Elle est uniquement calculée pour le Groupe 1, puisque le Groupe 2 ne dispose pas de groupe témoin. Il est alors intéressant de comparer la Réduction avec la Réduction (témoin), afin de constater si un groupe témoin est nécessaire ou non à la détection de la résistance.

L'intervalle de confiance à 95% est calculé avec EXCEL, selon les formules de Dobson et al.:

$$95\%LCL = 100 \times (1 - (\text{BETAINV}(0,975 ; x + 1 ; n-x + 1)))$$

$$95\%UCL = 100 \times (1 - (\text{BETAINV}(0,025 ; x + 1 ; n-x + 1)))$$

Avec :

95%LCL : la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% (Lower Confidence Limits)

95%UCL : la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% (Upper Confidence Limits)

n : le nombre total d'œufs comptés avant traitement

x : le nombre total d'œufs comptés après traitement

Pour ce faire les OPG sont convertis en œufs totaux comptés. Le nombre d'OPG est alors divisé par 50 (voir la formule utilisée dans le paragraphe II.C.3.d). Cet intervalle de confiance est uniquement calculable pour la formule de Réduction, elle n'est pas utilisable pour la Réduction (témoin).

Ainsi, si la 95%LCL est inférieure à l'efficacité de l'anthelminthique alors il y a diminution de son efficacité et ainsi forte suspicion de phénomène de résistance.

#### b) Protocoles

Les deux groupes de chevaux sont répartis selon la procédure définie dans le paragraphe II.C.4 à J0. Le Groupe 1 est vermifugé en premier (entre J0 et J2) et le Groupe 2 est vermifugé 10 à 16 jours plus tard. Ainsi, le Groupe 2 sert de groupe témoin pour le Groupe 1 lors du calcul de Réduction (témoin). Entre j11 et j16, des coproscopies sont réalisées sur l'ensemble des chevaux et le Groupe 2 est vermifugé. A ce stade du protocole, pour les chevaux du Groupe 1, il est possible de calculer la Réduction 1 et la Réduction (témoin) ayant à notre disposition une coproscopie avant traitement (copro 1) et une coproscopie 10 à 14 jours post traitement (copro 2) ainsi qu'une coproscopie d'un groupe témoin non traité (le Groupe 2). Entre J21 et J26, des coproscopies sont réalisées sur l'ensemble des chevaux. Ainsi, il est possible de calculer la Réduction 2 pour le Groupe 2 car on dispose de la coproscopie avant traitement (copro 2) et 10 à 14 jours post traitement (copro 3). L'ensemble du protocole est résumé dans la figure ci-dessous.

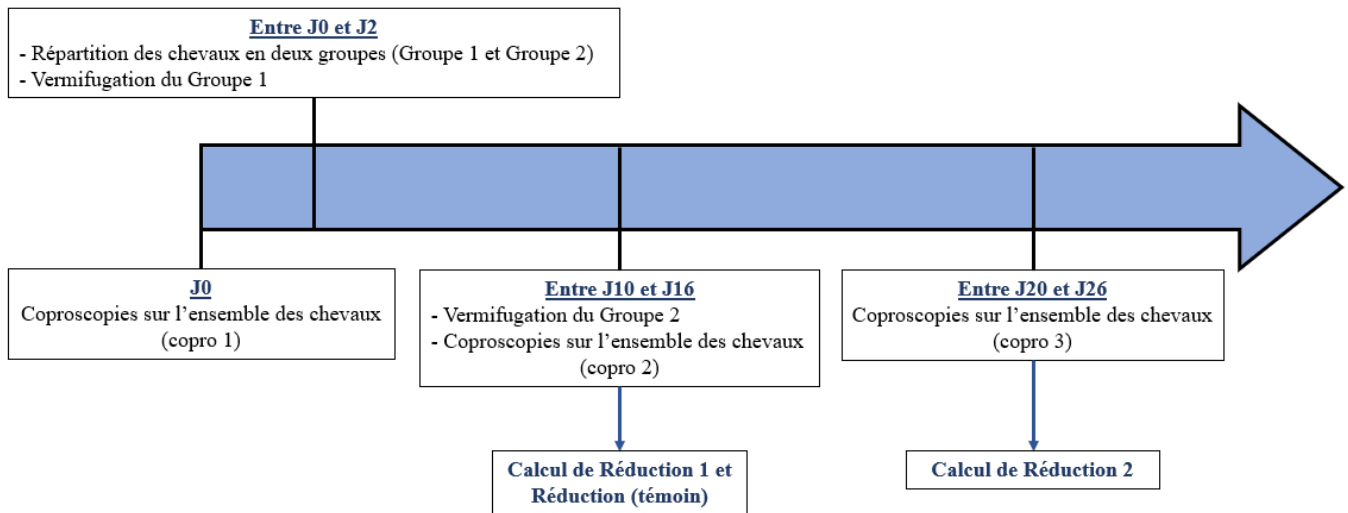


Figure 16: Protocole du test de réduction de l'excrétion fécal des œufs.

## 6. Estimation la durée de réapparition des œufs (DRO)

### a) Calcule de la DRO et traitement statistique

La DRO est le nombre de semaines entre la date de traitement et la semaine S. La semaine S est la semaine où la différence entre la Réduction entre 10 à 14 jours post traitement et la Réduction de la semaine S est supérieure au seuil de 10%.

### b) Protocole

Pour estimer la durée de réapparition des œufs (DRO), des coproscopies sont réalisées sur l'ensemble des chevaux environs toutes les deux semaines. L'ensemble du protocole est résumé dans la figure ci-dessous.

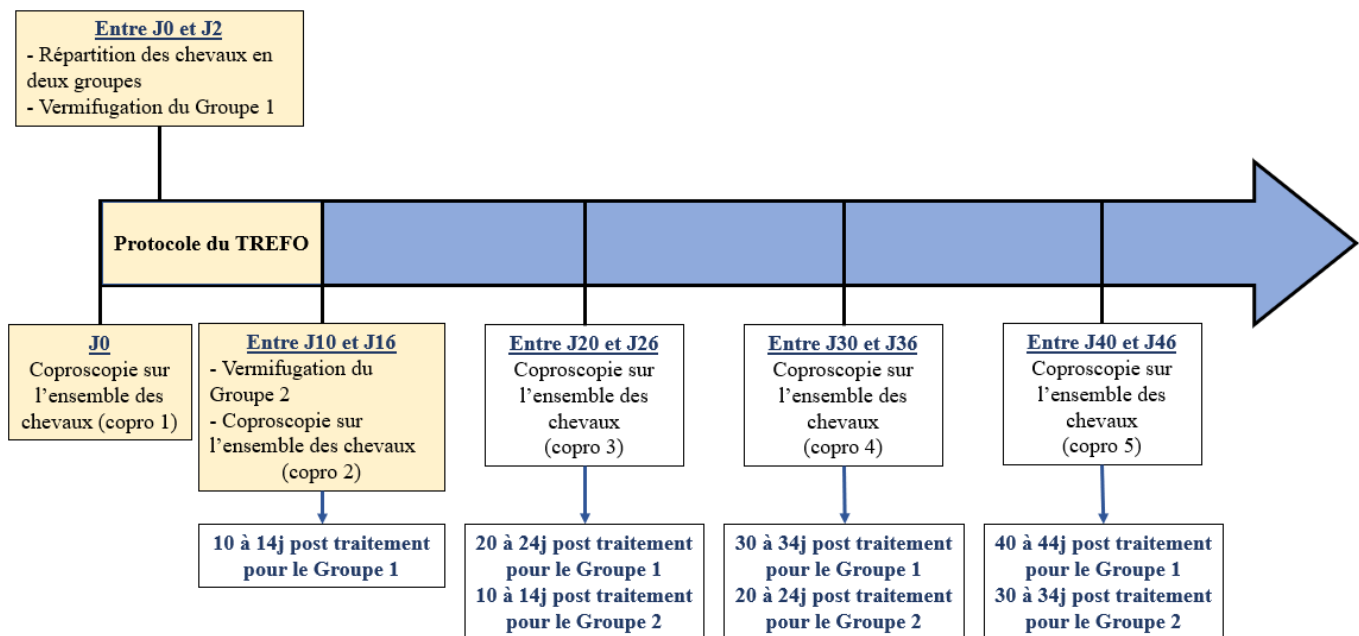


Figure 17: Protocole du test de réapparition des œufs fécaux.

## D. Résultats

Dans les tableaux des données récoltées, le temps après l'administration du traitement anthelminthique est noté en jours post traitement (j post tt). Les abréviations PYR et IVM font référence à l'administration respective de l'anthelminthique à base de pyrantel et à base d'ivermectine. Ils constituent des repères visuels, mais les dates réelles de leur administration sont notées avec un astérisque si elles diffèrent du repère visuel. Parfois, les prélèvements n'ont pas pu être obtenus sur certains chevaux, leur valeur d'OPG est alors grisée.

### 1. Efficacité du pyrantel

D'après le Tableau 2, pour le pyrantel, une résistance est confirmée si la 95%LCL du TREFO est inférieure à l'efficacité attendue du pyrantel qui est de 85%.

D'après le Tableau 4, la DRO du pyrantel quand il est efficace est de 4 à 5 semaines.

#### a) Haras 1

Les données récoltées aux cours des différentes coproscopies sont notées dans le tableau 10.

Tableau 10: Valeurs en OPG des différentes coproscopies lors du protocole de TREFO et DRO du pyrantel dans le Haras 1.

		12/07/2022	27/07/2022	16/08/2022	31/08/2022
N°copro			Copro 1	Copro 2	Copro 3
<b>Groupe 1</b>	Traitement		<b>PYR*</b>	14j post tt	29j post tt
	<b>C</b>	1050	1350	1000	1650
	<b>I</b>	1050	1000	1100	850
	<b>K</b>	650	700	1350	1250
	<b>F</b>	250	800	250	300
	<b>N</b>	1650	500	200	250
	<b>H</b>	350	550	200	350
	<b>M</b>	50	200	400	300
<b>Groupe 2</b>	Traitement			<b>PYR</b>	15j post tt
	<b>B</b>	1950	1600	2050	1200
	<b>E</b>	1150	1100	1200	700
	<b>J</b>	600	750	1100	950
	<b>A</b>	750	750	650	750
	<b>L</b>	400	500	3000	2300
	<b>G</b>	650	350	550	
	<b>D</b>	1050	50	200	550

\*Le Groupe 1 a reçu le pyrantel le 02/08

Dans ce protocole, la coproscopie du 12/07 est réalisée pour se faire une idée de la stabilité ou non de l'excrétion fécale des œufs, elle n'est pas comprise dans les protocoles de TREFO ou de DRO.

### TREFO

Les valeurs obtenues lors des différents calculs de réduction d'excrétion fécale des œufs ainsi que les intervalles de confiance sont résumées dans le tableau 11.

Tableau 11: Résultats des Réduction du pyrantel dans le Haras 1.

	Réduction 1	Réduction (témoin)	Réduction 2
Valeur calculée	12%	49%	21 %
Intervalle de confiance à 95%	[7% ; 19%]	Non calculable	[16% ; 28%]
95%LCL	7%		16%

Tous les calculs de réduction d'excrétion fécale des œufs sont largement inférieurs au 85%. Que ce soit pour le Groupe 1 ou le Groupe 2, la 95%LCL est également inférieure au 85%. **Ces résultats mettent donc en évidence une résistance des strongles présent dans le Haras 1 pour le pyrantel.**

### Estimation de la DRO

En l'absence de comptage d'excrétion fécale des œufs nul, il n'est pas possible d'estimer la durée de réapparition des œufs.

#### b) Haras 2

Les données obtenues dans ce haras sont notées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 12: Valeurs en OPG des différentes coproscopies lors du protocole de TREFO du pyrantel dans le Haras 2.

		13/05/2022	03/06/2022
		Copro 1	Copro 2
<b>Groupe 1</b>	Traitement	<b>PYR*</b>	21 j post tt
	<b>Q</b>	300	0
	<b>R</b>	800	0
	<b>S</b>	1600	150
	<b>T</b>	2450	600
	<b>U</b>	500	50
<b>Groupe 2</b>	Traitement		<b>PYR</b>
	<b>V</b>	300	250
	<b>W</b>	800	200
	<b>X</b>	950	750
	<b>Y</b>	1600	2850
	<b>Z</b>	1750	1400

\*Le Groupe 1 a été vermifugé le 20/05

### TREFO

Les valeurs obtenues lors de nos différents calculs sont résumées dans le tableau 13.

Tableau 13: Résultats du TREFO du pyrantel dans le Haras 2.

	Réduction 1	Réduction (témoin)
Valeur calculée	86%	86%
Intervalle de confiance à 95%	[78% ; 91%]	Non calculable
95%LCL	78%	

La réduction d'excrétion fécale des œufs est similaire qu'on utilise la formule prenant compte ou non des témoins. La 95%LCL étant de 78%, elle est inférieure au seuil de 85% de réduction que l'on devrait

obtenir avec l'utilisation sur des strongles. Nos résultats mettent donc en évidence une suspicion de résistance des strongles du Haras 2 au pyrantel.

La Réduction2 n'a pas été calculée car aucun prélèvement n'a été réalisé 10 à 15 jours après la Copro2. Il n'y a donc pas pu y avoir de coproscopie de réalisée après cette date.

### **Estimation de la DRO**

L'estimation de la DRO n'a pas été effectuée dans ce haras en l'absence d'autres prélèvements.

## **2. Efficacité de l'ivermectine**

D'après le Tableau 2, pour l'ivermectine, une résistance est confirmée si la 95%LCL du TREFO est inférieure à 95%.

D'après le Tableau 4, La DRO de l'ivermectine est de 6 à 8 semaines lorsque celle-ci a déjà été utilisée dans la structure.

Les données obtenues lors du protocole de TREFO et de DRO sont répertoriées dans le tableau 14.

Tableau 14: Valeurs en OPG des différentes coproscopies lors du protocole de TREFO et DRO de l'ivermectine dans le Haras 1.

		27/04/2022	13/05/2022	25/05/2022	09/06/2022	22/06/2022	12/07/2022	27/07/2022
N°copro		Copro 1	Copro 2	Copro 3	Copro 4	Copro 5	Copro 6	Copro 7
<b>Groupe 1</b>	Traitement	<b>IVM</b>	16j post tt	28j post tt	43j post tt	56j post tt	76j post tt	91j post tt
	<b>A</b>	300	0	0	50	200	750	750
	<b>B</b>	800	0	0	1050	850	1950	1600
	<b>C</b>	100	0		150		1050	1350
	<b>D</b>	500	0	0	200	800	1050	50
	<b>E</b>	400	0	0	200	550	1150	1100
<b>Groupe 2</b>	Traitement		<b>IVM</b>	12j post tt	27j post tt	40j post tt	60j post tt	75j post tt
	<b>F</b>	350	750	0	0	250	250	800
	<b>G</b>	250	150	0	50	650	650	350
	<b>H</b>	600	400	0	0	350	350	550
	<b>I</b>	250	350	0	0	350	1050	1000
	<b>J</b>	650	1100	0	0	50	600	750
	<b>K</b>	1300	1350	0	0	950	650	700
	<b>L</b>	1500	3750	0	50	1350	400	500
	<b>M</b>	350	400	0	0	750	50	200
	<b>N</b>	300	200	0	0	650	1650	500

### **TREFO**

Les valeurs obtenues sont résumées dans le tableau 15.

Tableau 15: Résultats du TREFO de l'ivermectine du Haras 1.

	Réduction 1	Réduction (témoin)	Réduction 2
Valeur calculés	100%	100%	100%
Intervalle de confiance à 95%	[92% ; 100%]	Non calculable	[98% ; 100%]
95%LCL	92%		98%

La 95%LCL est inférieure à 95% pour le Groupe 1 et supérieure à 95% pour le Groupe 2. Cette différence dans le calcul de l'intervalle de confiance s'explique par le fait que le Groupe 2 comprend plus d'individus, l'intervalle est donc plus restreint. Néanmoins, après le traitement à l'ivermectine, tous les chevaux avaient un comptage d'œufs nul. On peut tout de même en déduire que les strongles semblent sensibles à l'ivermectine.

### **Estimation de la DRO**

L'efficacité estimée de l'ivermectine sur les strongles du Haras 1 étant de 100%, la semaine retenue comme semaine où il y a une réapparition d'œufs significative et celle où la réduction d'excrétion fécale des œufs est inférieure à 90%.

Pour le Groupe 1, la réduction d'excrétion fécale des œufs passe de 100% au 28ème jours post traitement à 21% au 43ème jours post traitement. La DRO est donc comprise entre 4 à 6 semaines.

Pour le Groupe 2, la réduction d'excrétion fécale des œufs passe de 99% au 27ème jours post traitement à 37% au 40ème jours post traitement. La DRO est donc comprise entre 4 à 6 semaines.

Tableau 16: Résultats de l'estimation de la DRO de l'ivermectine dans le Haras 1.

DRO 1	DRO 2
Entre 28 jours et 43 jours post traitement (entre 4 et 6 semaines)	Entre 27 jours et 40 jours post traitement (entre 4 et 6 semaines)

Il y a une réduction de la DRO dans ce haras, puisque l'ivermectine est censée avoir une DRO de 6 à 8 semaines. On peut donc suspecter les prémisses d'une résistance des strongles à l'ivermectine dans le Haras 1.

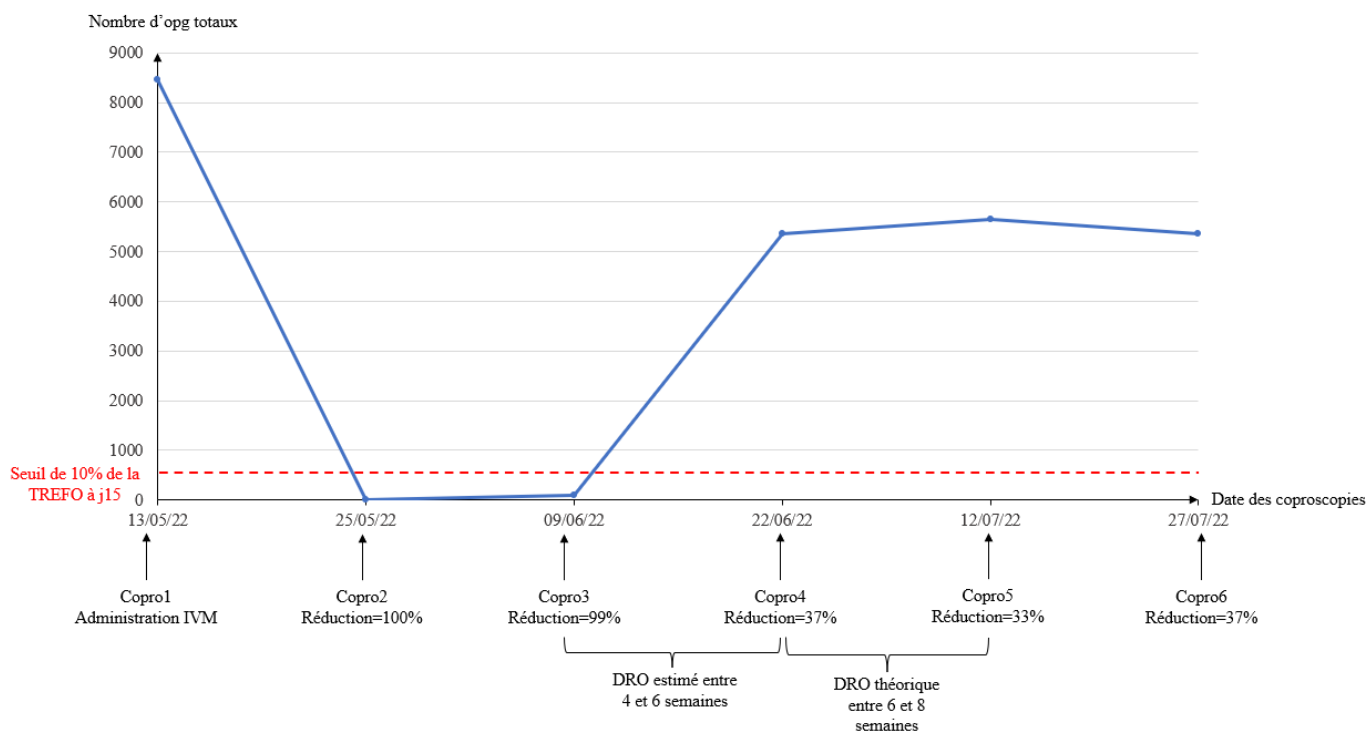


Figure 18: Graphique du nombre d'OPG totaux en fonction du temps et estimation de la DRO en comparaison avec la DRO théorique.

Tableau 17 : Résumé des résultats des tests de résistance des strongles mis en place dans les deux haras.

		TREFO		Estimation DRO		
		Valeurs		Interprétation		
Haras 1	PYR	Réduction 1	12% [7% ;19%]	Résistance des strongles	Non réalisée	
		Réduction (témoin)	49%			
		Réduction 2	21% [16% ;28%]			
	IVM	Réduction 1	100% [92% ;100%]	Sensibilité des strongles	Estimation entre 4 et 6 semaines	Mise en place de résistance des strongles
		Réduction(témoin)	100%			
		Réduction 2	100% [98% ;100%]			
Haras 2	PYR	Réduction 1	86% [78% ;91%]	Résistance suspectée des strongles	Non réalisée	
		Réduction (témoin)	86%			

## E. Discussion

### 1. Atteinte des objectifs

Les objectifs de cette étude ont été en majorité atteints. Nous avons pu mettre en place des protocoles pour tester l'efficacité du pyrantel et de l'ivermectine dans le Haras 1 et l'efficacité du pyrantel dans le Haras 2. Néanmoins, par manque de temps, nous n'avons pas pu tester d'autres molécules utilisées dans ces haras comme le fenbendazole et la moxidectine. Ainsi, il serait intéressant de poursuivre notre étude en testant ces anthelminthiques.

Nous avons pu mettre en évidence une résistance au pyrantel dans le Haras 1 et une suspicion de résistance à cette molécule dans le Haras 2. La réduction de la DRO de l'ivermectine suggère les prémisses d'une résistance des strongles à cette molécule dans le Haras 1.



Ces protocoles sont simples à mettre en place, ils sont assez peu onéreux, mais sont assez chronophages car ils nécessitent des prélèvements fécaux sur l'ensemble des chevaux toutes les deux semaines. Néanmoins, l'information qu'ils procurent, c'est-à-dire la résistance ou non des strongles à une molécule, est essentielle dans la lutte contre le parasite mais aussi la lutte contre la progression de leur résistance aux anthelminthiques. Malheureusement, ces tests sont encore trop peu mis en place par les vétérinaires en France, ainsi pour les aider dans cette démarche une fiche de la mise en place de la détection de la résistance des strongles aux anthelminthiques a été rédigée (Annexe 2).

Ces résultats ainsi que les protocoles sont en accord avec la littérature, mais comme toutes expériences, ils ont des biais et peuvent être améliorés.

## **2. Limites du matériel et méthode**

### **a) Chevaux**

Certains chevaux du Haras 1 recevaient des traitements de phytothérapie. A ce jour, les effets de la phytothérapie sur les parasites intestinaux ne sont pas connus, mais on peut imaginer que cela peut constituer un biais à notre étude.

Le cheval L du Haras 1 a longtemps été confiné en box pour des raisons de santé, or la mise en box a un rôle majeur sur la dynamique des larves enkystées et donc sur les résultats de coproscopie (Nielsen et al., 2022). Afin de garder un effectif suffisant à l'obtention de résultats interprétables, il a été choisi de conserver ce cheval au sein de l'étude.

Dans les tableaux des résultats (Tableau 10 et Tableau 14), certaines cases sont grisées, ce qui correspond à des chevaux qui n'ont pas été prélevés. Il s'agit parfois d'un oubli de la part des opérateurs. Cela constitue un biais à notre étude, puisque le nombre de chevaux par résultats de coproscopie n'est pas toujours fixe.

Afin de consolider les résultats statistiques il aurait fallu disposer d'une cohorte de chevaux plus importante. Or l'étude de l'infestation parasitaire d'une cohorte ne peut se faire que sur des animaux provenant d'un même haras. En effet, un haras peut héberger des parasites résistants à une molécule et un autre haras peut héberger des parasites sensibles pour cette même molécule. C'est pourquoi, nos recrutements se sont limités à l'ensemble des chevaux disponibles par haras.

Il aurait été intéressant d'étudier les juments du Haras 1 et étudier si, elles aussi hébergeaient des strongles résistants au pyrantel. Il serait logique que cela soit le cas, puisque les juments et leur descendance partagent les mêmes pâturages et donc la même population parasitaire. Exposer les juments du Haras 1 au pyrantel, est tout de même discutable. En effet, dans ce haras, il a été mis en évidence que les strongles hébergés par les yearlings y sont résistants, et engendrer des coûts supplémentaires pour payer un traitement anthelminthique qui a de fortes chances d'être inefficace est plus que discutable.

### **b) Prélèvements et conservation**

Les prélèvements de matières fécales n'ont pas toujours été réalisés de manière optimale. Il est nécessaire de conserver les prélèvements au frais avant de les envoyer afin de stopper le développement des œufs.

De plus, ces prélèvements n'ont pas été conservés de manière identique. En effet, si le laboratoire de la Clinique Vétérinaire du Livet recevait beaucoup de prélèvements à analyser, alors ils les déposaient dans un réfrigérateur à 4°C. Si les analyses étaient réalisables dans la journée, alors les prélèvements étaient laissés à température ambiante quelques heures, le temps que les coproscopies soient réalisées. Or, à température ambiante en période printanière et estivale, les œufs de strongles peuvent poursuivre leur développement, des larves en sortiront et les œufs ne seront plus visibles à la coproscopie.

Ceci constitue un biais dans le comptage des œufs. L'idéal aurait été de placer au froid les prélèvements directement après leur ramassage et de les acheminer à la Clinique vétérinaire du Livet sous couvert de froid.

c) Excrétion fécale irrégulière

L'excrétion fécale des œufs est variable en fonction du temps (Vidyashankar et al., 2012). Nous avons étudié ce phénomène sur les trois coproscopies réalisées à 15 jours et 35 jours après la première coproscopie dans l'étude sur l'efficacité du pyrantel dans le Haras 1 (figure 19). On peut remarquer que pour trois des chevaux (cheval B, E et A) l'excrétion est relativement constante. Pour les chevaux J et L l'excrétion augmente. Pour les autres chevaux (G et D) l'excrétion est variable.

Cette remarque met en lumière plusieurs biais à notre étude. En premier lieu, la formation des groupes homogènes en termes d'excrétion fécale des œufs est remise en cause, en effet, des chevaux considérés comme fort excréteurs à leur première coproscopie peuvent par la suite être faiblement excréteurs à la prochaine coproscopie (comme le cas du cheval D). L'imputabilité de la réduction des œufs fécaux à l'utilisation du vermifuge peut également être remise en cause par une diminution de l'excrétion des œufs non due à l'utilisation d'un vermifuge. En effet, si l'on calcule la Réduction du cheval D entre le 12/07 et le 27/07 on obtient une valeur de 95% alors que ce cheval n'a reçu aucun traitement anthelminthique. Cette remarque met en lumière l'intérêt de ne pas réaliser de TREFO sur un individu, mais bien sur un troupeau entier, afin que ces biais puissent être réduits.

Même si les valeurs d'OPG varient, l'article de Nielsen et al. publié en 2010, rapporte que le niveau d'excrétion des œufs chez les chevaux reste cohérent au fil du temps ( Nielsen et al., 2010). Lors de notre étude, c'est le cas de plusieurs chevaux, comme le cheval B qui reste un fort excréteur ou le cheval A qui reste un excréteur moyen. Mais d'autres chevaux passent de forts excréteurs à faibles excréteurs, comme le cheval D ou inversement pour le cheval L (figure 19).

	12/07	27/07	16/08
<b>GROUPE 2</b>	<b>J0</b>	<b>J+15</b>	<b>J+35j</b>
<b>B</b>	1950	1600	2050
<b>E</b>	1150	1100	1200
<b>J</b>	600	750	1100
<b>A</b>	750	750	650
<b>L</b>	400	500	3000
<b>G</b>	650	350	550
<b>D</b>	1050	50	200

Seuil
[0-200]
]200-400]
]400-600]
]600-800]
]800-1000]
]1000-1200]
>1200

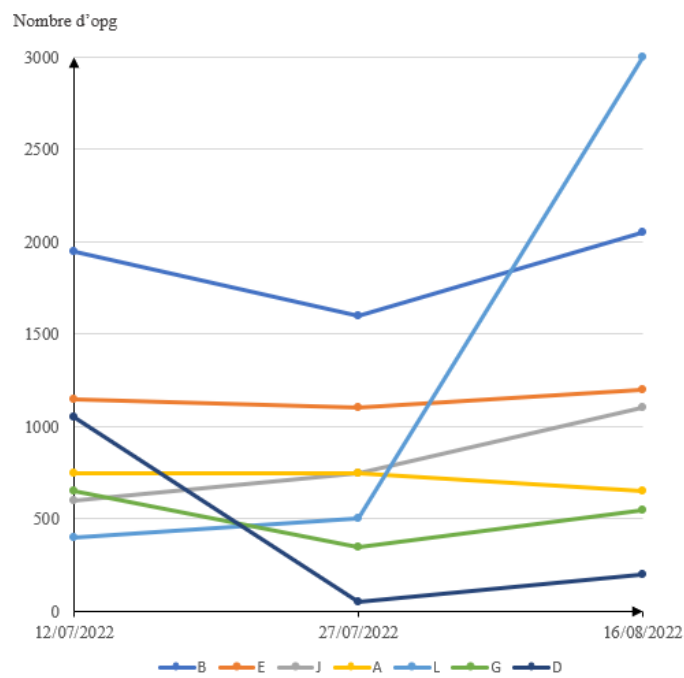


Figure 19: Evolution de l'excrétion fécale des œufs au cours du temps.

#### d) Biais du TREFO

##### **Formation des lots**

Pour le test sur l'ivermectine réalisé dans le Haras 1, on peut remarquer que les Groupes 1 et 2 ne sont pas homogènes et qu'il n'y a pas le même nombre de chevaux dans chaque groupe (Tableau 14). Ceci est due à une erreur de manipulation de la part du personnel du haras. En effet, deux chevaux du Groupe 1 n'ont pas été vermifugés par le personnel le 27/04. L'omission n'a été remarquée qu'à la mise en place de la deuxième vermifugation du 13/05. Ainsi, il y a un biais dans l'analyse des résultats, il est conseillé d'utiliser au moins 6 chevaux pour un calcul de TREFO (Nielsen et al., 2017), or le Groupe 1 en comptait alors seulement 5.

L'intérêt du lot témoin peut également être remise en cause puisqu'il est rare de le voir présent dans la littérature et donc qu'il n'y a pas d'étude statistique proposée pour comparer un lot témoin d'un lot testé. Néanmoins, dans l'étude sur le pyrantel dans le Haras 1, il est intéressant de constater que la Réduction(témoin) est quatre fois plus élevée que la Réduction1 (Tableau 11). Cette différence s'explique par le fait qu'entre les deux coprosopies constituant le TREFO du Groupe 1, les chevaux non traités du Groupe 2 ont eu une forte augmentation des OPG (58% d'augmentation entre la copro1 et la copro2). Ainsi, une réduction de 12% de l'excrétion fécale des œufs par le pyrantel, au vu du lot témoin, est en réalité sous-estimée.

##### **Chevaux enrôlés dans l'étude**

Il est décrit que pour le TREFO, les chevaux en dessous de 150 OPG ne sont pas pris en compte (Coles et al., 2006). Par exemple, on peut observer que le cheval C du Haras 1, a été introduit dans l'étude sur l'ivermectine malgré cela. En effet, les vétérinaires en charge du contrôle du parasitisme du Haras désiraient vermifuger tous les chevaux afin d'éviter une strongylose larvaire. Il est vrai que, même si le nombre d'OPG est faible, le cheval peut héberger un grand nombre de larves enkystées (Nielsen et al., 2010). De plus, à la suite de l'omission de la vermifugation de deux chevaux du Groupe 1, si le cheval C était retiré de l'étude, le nombre de chevaux dans ce groupe aurait été insuffisant pour l'obtention de résultats statistiquement interprétables.

##### **Calcul de l'intervalle de confiance**

Il est nécessaire de calculer l'intervalle de confiance à 95% afin de déterminer si la réduction d'efficacité d'un anthelminthique est due à une résistance ou une simple variation d'excrétion des œufs. Mais, le calcul de cet intervalle provoque également des biais dans l'interprétation des résultats.

Dans le cas du TREFO sur l'ivermectine dans le Haras 1 (Tableau 14 et Tableau 15), on peut voir que la réduction des œufs est de 100%. En effet, tous les chevaux ont un comptage d'œufs négatif 12 à 16 jours après le traitement. Or, la 95%LCL est à 92% pour le Groupe 1 ce qui est en dessous des 95% d'efficacité attendue. Il conviendrait donc de conclure à une suspicion de résistance. Néanmoins, le Groupe 2 a une 95%LCL de 98% alors que de même que le Groupe 1 tous les chevaux de ce groupe ont un comptage d'œufs négatif 12 à 16 jours post traitement. En effet, Dobson et al. (Dobson et al., 2012) affirment qu'il faut au moins un comptage de 37 œufs pré-traitement pour que la 95%LCL soit au-dessus des 90% d'efficacité. Si on veut obtenir une 95%LCL au-dessus des 98% il nous faut un comptage d'œufs d'au moins 145, ce qui est le cas du Groupe 2 (169 œufs) mais ce qui n'est pas le cas du Groupe 1 (42 œufs). Pour résoudre ce problème il y aurait fallu que le Groupe 1 ait un effectif plus important.

De plus, dans son étude sur la résistance aux lactones macrocycliques en 2020, Nielsen et al. ont suspecté une résistance dès lors que la réduction d'excrétion fécale des œufs moyenne du lot était en dessous des 95% et que la 95%LCL était en dessous des 90% (Nielsen et al., 2020). Avec ces critères comme seuil de résistance, une suspicion de résistance des strongyls à l'ivermectine est écartée dans le Haras 1.

#### e) Biais de l'estimation de la DRO

Pour déterminer la DRO, il est recommandé de prélever des crottins toutes les semaines (Nielsen et

al., 2017). Les deux haras étudiés ne pouvaient pas prélever toutes les semaines, il a donc été décidé de récolter les échantillons tous les 10 à 15 jours.

Une étude avec un prélèvement fécal et une coproscopie hebdomadaire nous aurait aidé à être plus précis concernant la DRO de l'ivermectine. Notre étude suggère qu'elle est dans la fourchette basse entre 4 et 6 semaines. Avec une analyse hebdomadaire, il nous aurait été éventuellement possible de déterminer si la DRO était plus proche des 4 ou 5 semaines.

Dans la 3ème édition du guide recommandation de la WAAVP, il est précisé que l'estimation de la DRO nécessite au moins 20 chevaux pour être précise. Dans notre étude, nous disposions seulement de 14 chevaux, cela peut constituer un biais quant à la précision de nos valeurs.

Coles et al. décrivent qu'une réduction de la DRO des lactones macrocycliques est probablement la première indication du développement d'une résistance mais que cette période est probablement différente entre les jeunes animaux et les adultes (Coles et al., 2006). Notre étude ayant été réalisée sur des yearlings, il est possible que l'estimation de la DRO soit différente sur les individus plus âgés du Haras 1.

#### f) Limites de l'étude sur les différents anthelminthiques

L'idéal aurait été de tester les autres molécules disponibles actives contre les strongles. Ainsi, dans ces deux haras, les molécules encore efficaces contre les strongles auraient été identifiées. Il aurait été intéressant de réaliser la DRO pour le pyrantel dans le Haras 2 et de faire des TREFO et des estimations de la DRO sur l'ivermectine également.

Nous aurions pu également mettre en place les protocoles pour tester l'efficacité de la moxidectine et du fenbendazole. Il n'aurait pas été possible de mettre en place à la belle saison 2022 ces protocoles, puisque qu'il faut s'assurer d'un écart suffisant entre l'administration des différents anthelminthiques à tester. En effet, pour procéder à des tests d'efficacité d'un anthelminthique, il faut s'assurer que celui administré précédemment soit complètement éliminé de l'organisme qui l'a ingéré. Nielsen et al. recommandent d'attendre au moins 8 semaines après un traitement anthelminthique avant de réaliser un TREFO, voire 12 semaines si ce traitement administré était de la moxidectine (Nielsen et al., 2017). Par exemple, ces conditions ont été respectées dans le Haras 1. Le dernier vermifuge administré aux yearlings datait du 25/02/2022 avec du STRONGID® (pâte, 6,6 mg de pyrantel par kg de poids vif), soit 8 semaines et 5 jours avant la première vermifugation de le premier protocole de TREFO. Le deuxième protocole de TREFO a été mis en place avec la première vermifugation au 02/08/2022, soit 10 semaines et 2 jours après la vermifugation du premier protocole.

En espaçant d'au moins 8 semaines les traitements anthelminthiques, pour tester une autre molécule, les résultats se seraient étalés jusqu'au début de l'hiver également, et une baisse d'excrétion fécale des œufs aurait été imputée, non pas en grande majorité par l'anthelminthique, mais aussi par la baisse naturelle de production d'œufs de strongles à l'arrivée des températures froides.

La moxidectine et le fenbendazole peuvent être testés à la belle saison 2023. Mais, il se pose à nouveau d'autres interrogations. La résistance des petits strongles au fenbendazole étant bien décrite en France, l'intérêt de tester l'efficacité de cette molécule est remise en cause. Au contraire, en France, la moxidectine est une molécule qui dispose encore à ce jour d'une grande efficacité. Il serait alors judicieux de l'utiliser avec parcimonie afin de conserver son efficacité. La mise en place d'un protocole pour tester son efficacité pose question.

### **3. Recommandations pour la gestion des parasites gastro-intestinaux dans les haras étudiés**

#### a) Haras 1

Dans le Haras 1, les petits strongles semblent résistants au pyrantel et l'efficacité de l'ivermectine est partiellement remise en cause par la réduction de sa DRO.

A ce jour, il nous est impossible d'estimer si les cyathostomes seront un jour à nouveau sensibles au pyrantel, et si ce phénomène se produit, au bout de combien de temps. Il est ainsi recommandé de ne plus utiliser ce médicament, et si son utilisation est essentielle dans les années à venir, alors il est nécessaire de réaliser un TREFO à nouveau.

L'ivermectine peut encore être utilisée, mais avec parcimonie.

Il reste alors à ce haras, seulement deux molécules anthelminthiques dans leur arsenal thérapeutique : le fenbendazole et la moxidectine. L'idéal serait au moins de faire un TREFO lors de leur utilisation, pour s'assurer du maintien de leur efficacité.

Des recommandations concernant la gestion des autres parasites digestifs comme les ascarides et les anoplocéphales et la gestion des parasites chez les juments et chez les poulains du haras ont été également fournies.

#### b) Haras 2

Aux vues de la suspicion de résistance des strongles vis-à-vis du pyrantel, il est conseillé de limiter son utilisation voire de ne plus utiliser cette molécule. Il est également recommandé de faire des TREFO sur les autres molécules utilisées pour tester la résistance des strongles.

Des mesures environnementales (comme le pâturage mixte avec des vaches) sont déjà mises en place dans ce haras.

Des mesures de gestions de la vermifugation ont également été transmises. Par exemple, il a été conseillé d'essayer de limiter la vermifugation des juments à une à deux fois par an. Particulièrement en arrêtant la vermifugation hivernale et en limitant l'utilisation de l'EQUEST® (Moxidectine) pour préserver son efficacité.

## CONCLUSION

Au vu du faible arsenal thérapeutique disponible pour la lutte contre les strongles et leur impact non négligeable sur la santé des équidés, il est primordial de détecter si une molécule est encore efficace ou non sur la population de strongles d'un troupeau. Une méthode relativement peu onéreuse et relativement peu chronophage est le Test de Réduction d'Excrétion fécale des Œufs (TREFO). Une autre méthode, consistant à estimer la Durée de Réapparition des œufs fécaux (DRO) est légèrement plus chronophage et plus onéreuse, et donc plus difficilement accessible sur le terrain.

En réalisant ces deux méthodes, nous avons pu mettre en évidence une résistance des strongles vis-à-vis du pyrantel dans un haras et une suspicion de résistance dans l'autre. Une réduction de la DRO de l'ivermectine dans le haras ayant une résistance au pyrantel nous fait également suspecter une baisse de l'efficacité de cette molécule et donc la mise en place d'une potentielle résistance des strongles à l'ivermectine.

Quel que soit le niveau de résistance des parasites gastro-intestinaux dans une structure équestre, le protocole de vermifugation doit être défini en étroite concertation entre les vétérinaires et les propriétaires d'équidés. Il doit être adapté au type de structure, à l'âge des équidés, aux traitements précédents et au risque de résistances aux anthelminthiques. Cependant, à ce jour, trop peu de vétérinaires prennent le temps de discuter de la résistance des strongles vis-à-vis des anthelminthiques et trop peu recommandent la mise en place de protocole de détection de la résistance. Afin de les aider dans cette démarche, une fiche synthétique de la détection de la résistance des strongles aux anthelminthiques a été rédigée.

## BIBLIOGRAPHIE

- Ahuir-Baraja, A. E., Cibot, F., Llobat, L., & Garijo, M. M. (2021). Anthelmintic resistance: is a solution possible? *Experimental Parasitology*, 230(September), 108169. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2021.108169>
- Alanazi, A. D., Mukbel, R. M., Alyousif, M. S., Alshehri, Z. S., Alanazi, I. O., & Al-Mohammed, H. I. (2017). A field study on the anthelmintic resistance of parascaris spp. In arab foals in the Riyadh region, Saudi Arabia. *Veterinary Quarterly*, 37(1), 200–205. <https://doi.org/10.1080/01652176.2017.1334981>
- Anses. (2011). *RCP Panacur pâte*. [En Ligne]. <http://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=PANACUR+PATE>
- Anses. (2018). *RCP Equimax gel oral pour chevaux*. [En Ligne]. <http://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=EQUIMAX+GEL+ORAL+POUR+CHEVAUX>
- Armstrong, S. K., Woodgate, R. G., Gough, S., Heller, J., Sangster, N. C., & Hughes, K. J. (2014). The efficacy of ivermectin, pyrantel and fenbendazole against *Parascaris equorum* infection in foals on farms in Australia. *Veterinary Parasitology*, 205(3–4), 575–580. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2014.08.028>
- Becher, A. M., Mahling, M., Nielsen, M. K., & Pfister, K. (2010). Veterinary Parasitology Selective anthelmintic therapy of horses in the Federal states of Bavaria ( Germany ) and Salzburg ( Austria ): An investigation into strongyle egg shedding consistency. *Veterinary Parasitology*, 171(1–2), 116–122. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2010.03.001>
- Beugnet, F., Fayet, G., Guillot, J., Desjardins, I., Grange, E., & H, D. (2005). *Abrégé de Parasitologie clinique des Equidés: Volume 2 - Parasitoses et Mycoses internes* (Kalianxis, Vol. 2).
- Blackhall, W. J., Kuzmina, T., & Von Samson-Himmelstjerna, G. (2011). B-tubulin genotypes in six species of cyathostomins from anthelmintic-naïve Przewalski and benzimidazole-resistant brood horses in Ukraine. *Parasitology Research*, 109(4), 1199–1203. <https://doi.org/10.1007/s00436-011-2426-0>
- Boersema, J. H., Eysker, M., & Nas, J. W. M. (2002). Apparent resistance of *Parascaris equorum* to macrocyclic lactones. *Veterinary Record*, 150(9), 279–281. <https://doi.org/10.1136/vr.150.9.279>
- Boersema, J. H., Eysker, M., & van der Aar, W. M. (1998). The reappearance of strongyle eggs in the faeces of horses after treatment with moxidectin. *Veterinary Quarterly*, 20(1), 15–17. <https://doi.org/10.1080/01652176.1998.9694828>
- Brady, H. A., & Nichols, W. T. (2009). Drug Resistance in Equine Parasites: An Emerging Global Problem. *Journal of Equine Veterinary Science*, 29(5), 285–295. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2009.04.186>
- Bucknell, D. G., Gasser, R. B., & Beveridge, I. (1995). The prevalence and epidemiology of gastrointestinal parasites of horses in Victoria, Australia. *International Journal for Parasitology*, 25(6), 711–724. [https://doi.org/10.1016/0020-7519\(94\)00214-9](https://doi.org/10.1016/0020-7519(94)00214-9)
- Burke, J. M., & Miller, J. E. (2020). Sustainable Approaches to Parasite Control in Ruminant Livestock. *Veterinary Clinics of North America - Food Animal Practice*, 36(1), 89–107. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2019.11.007>
- Campbell, W. C., & Benz, G. W. (1984). *Ivermectin : a review of efficacy and safety*. 1–16.
- Chapman, M., French, D., Monahan, C., & Klei, T. (1996). Identification and characterization of a pyrantel pamoate resistant cyathostome population. *Veterinary Parasitology*, 66(3–4), 205–212. [https://doi.org/10.1016/S0304-4017\(96\)01014-X](https://doi.org/10.1016/S0304-4017(96)01014-X)
- Chapman, S. (2013). Control of gastrointestinal nematode species in horses : an evidence-based approach. *Livestock*, 18(5), 195–200.
- Coles, G. (2003). Strategies to minimise anthelmintic resistance in large animal practice. *In Practice*, 25(8), 494–499. <https://doi.org/10.1136/inpract.25.8.494>
- Coles, G. (2005). Anthelmintic resistance - Looking to the future: A UK perspective. *Research in Veterinary Science*, 78(2), 99–108. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2004.09.001>

- Coles, G. C., Bauer, C., Borgsteede, F. H. M., Geerts, S., Klei, T. R., Taylor, M. A., & Waller, P. J. (1992). World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (W.A.A.V.P.) methods for the detection of anthelmintic resistance in nematodes of veterinary importance. *Veterinary Parasitology*, *44*, 35–44.
- Coles, G. C., Tritschler, J. P., Giordano, D. J., Laste, N. J., & Schmidt, A. L. (1988). Larval development test for detection of anthelmintic resistant nematodes. *Research in Veterinary Science*, *45*(1), 50–53. [https://doi.org/10.1016/s0034-5288\(18\)30893-2](https://doi.org/10.1016/s0034-5288(18)30893-2)
- Coles, G., Jackson, F., Pomroy, W., Prichard, R., Von Samson-Himmelstjerna, G., Silvestre, A., Taylor, M. A., & Vercruyse, J. (2006). The detection of anthelmintic resistance in nematodes of veterinary importance. *Veterinary Parasitology*, *136*(3–4), 167–185. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2005.11.019>
- Collas, C., Sallé, G., Dumont, B., Cabaret, J., Cortet, J., Martin-Rosset, W., Wimel, L., & Fleurance, G. (2018). Are sainfoin or protein supplements alternatives to control small strongyle infection in horses? *Animal*, *12*(2), 359–365. <https://doi.org/10.1017/S1751731117001124>
- Cooper, L. G., Caffè, G., Cerutti, J., Nielsen, M. K., & Anziani, O. S. (2020). Reduced efficacy of ivermectin and moxidectin against *Parascaris* spp. in foals from Argentina. *Veterinary Parasitology: Regional Studies and Reports*, *20*(February), 2019–2021. <https://doi.org/10.1016/j.vprsr.2020.100388>
- Crofton, H. D. (1971). A quantitative approach to parasitism. *Parasitology*, *62*, 179–193.
- DiPietro, J. A., Hutchens, D. E., Lock, T. F., Walker, K., Paul, A. J., Shipley, C., & Rulli, D. (1997). Clinical trial of moxidectin oral gel in horses. *Veterinary Parasitology*, *72*(2), 167–177. [https://doi.org/10.1016/S0304-4017\(97\)01108-4](https://doi.org/10.1016/S0304-4017(97)01108-4)
- Dobson, R. J., Hosking, B. C., Jacobson, C. L., Cotter, J. L., Besier, R. B., Stein, P. A., & Reid, S. A. (2012). Veterinary Parasitology Preserving new anthelmintics : A simple method for estimating faecal egg count reduction test ( FECRT ) confidence limits when efficacy and / or nematode aggregation is high. *Veterinary Parasitology*, *186*(1–2), 79–92. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2011.11.049>
- Doorn, D. C. . van, Lernas, S., Weteling, A., Ploeger, H. W., & Eysker, M. (2007). Resistance of *Parascaris equorum* against ivermectin due to frequent anthelmintic treatment of foals in The Netherlands. *Proceedings of the World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology, 21st International Conference*, 19–23.
- Drudge, J. ., & Lyons, E. . (1965). Newer developments in helminth control and *Strongylus vulgaris*. *Equine Practitioners*, 381–389.
- Duncan, J. L. (1980). *Studies on the efficacy of fenbendazole used in a divided dosage regime against strongyle infections in ponies*. *12*, 78–80.
- Duncan, J. L., & Love, S. (1991). *Preliminary observations on an alternative strategy for the control of horse strongyles*. *23*, 226–228.
- ESCCAP. (2019). *Traitement et prévention des parasitoses gastro-intestinales chez le Cheval*. *2*, 32.
- Eysker, M., Bakker, J., Berg, M. Van Den, Doorn, D. C. K. Van, & Ploeger, H. W. (2008). *The use of age-clustered pooled faecal samples for monitoring worm control in horses*. *151*, 249–255. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2007.10.008>
- Eysker, M., Boersema, J. H., & Kooyman, F. N. J. (1992). The effect of ivermectin treatment against inhibited early third stage, late third stage and fourth stage larvae and adult stages of the cyathostomes in Shetland ponies and spontaneous expulsion of these helminths. *Veterinary Parasitology*, *42*(3–4), 295–302. [https://doi.org/10.1016/0304-4017\(92\)90071-G](https://doi.org/10.1016/0304-4017(92)90071-G)
- Eysker, M., Jansen, J., & Mirck, M. H. (1986). *Control of strongylosis in horse by alternate grazing of horses and sheep and some other aspects of the epidemiology of strongylidae infections*. *19*, 103–115.
- F. Janett, Thun, R., Ryhiner, A., Burger, D., Hassig, M., & Hertzberg, H. (2001). Influence of Eqvalan (ivermectin) on quality and freezability of stallion semen. *Theriogenology*, *55*, 785–792.
- Felippelli, G., Cruz, B. C., Gomes, L. V. C., Lopes, W. D. Z., Teixeira, W. F. P., Maciel, W. G., Buzzulini, C., Bichuette, M. A., Campos, G. P., Soares, V. E., Bergamasco, P. L. F., Oliveira, G. P.



- de, & Costa, A. J. da. (2015). Susceptibility of helminth species from horses against different chemical compounds in Brazil. *Veterinary Parasitology*, 212(3–4), 232–238. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2015.07.041>
- Fritzen, B., Rohn, K., Schnieder, T., & von Samson-Himmelstjerna, G. (2010). Endoparasite control management on horse farms - lessons from worm prevalence and questionnaire data. *Equine Veterinary Journal*, 42(1), 79–83. <https://doi.org/10.2746/042516409X471485>
- Frohberg, H. (1984). *Results of toxicological studies on praziquantel*.
- Gokbulut, C., & Mckellar, Q. A. (2018). Veterinary Parasitology Anthelmintic drugs used in equine species. *Veterinary Parasitology*, 261(August), 27–52. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2018.08.002>
- Grant, N. (1994). *Genetic variation in parasitic nematodes its implications*. 24(6), 821–830.
- Hautala, K., Näreaho, A., Kauppinen, O., Nielsen, M. K., Sukura, A., & Rajala-Schultz, P. J. (2019). Risk factors for equine intestinal parasite infections and reduced efficacy of pyrantel embonate against *Parascaris* sp. *Veterinary Parasitology*, 273(August), 52–59. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2019.08.004>
- Healey, K., Lawlor, C., Knox, M. R., Chambers, M., Lamb, J., & Groves, P. (2018). Field evaluation of *Duddingtonia flagrans* IAH 1297 for the reduction of worm burden in grazing animals: Pasture larval studies in horses, cattle and goats. *Veterinary Parasitology*, 258(June 2017), 124–132. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2018.06.017>
- Hearn, F. P. D., & Peregrine, A. S. (2003). Identification of foals infected with *Parascaris equorum* apparently resistant to ivermectin. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 223(4), 482-485+455. <https://doi.org/10.2460/javma.2003.223.482>
- Herd, P. (1986). *Epidemiology and control of equine strongylosis at Newmarket*. 18.
- Herd, R. P. (1990). The changing world of worms- the rise of the cyathostomes and the decline of *Strongylus vulgaris*. *Compendium on Continuing Education for The Practicing Veterinarian*, 12, 732–736.
- Hodgkinson, J. E., Clark, H. J., Kaplan, R. M., Lake, S. L., & Matthews, J. B. (2008). The role of polymorphisms at  $\beta$  tubulin isotype 1 codons 167 and 200 in benzimidazole resistance in cyathostomins. *International Journal for Parasitology*, 38(10), 1149–1160. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2008.02.001>
- Jambre, L. (1976). Egg hatch as an in vitro assay of thiabendazole resistance in nematodes. *Synthesis*, 711(1), 751–752. [https://www.researchgate.net/publication/269107473\\_What\\_is\\_governance/link/548173090cf22525dcb61443/download%0Ahttp://www.econ.upf.edu/~reynal/Civilwars\\_12December2010.pdf%0Ahttps://think-asia.org/handle/11540/8282%0Ahttps://www.jstor.org/stable/41857625](https://www.researchgate.net/publication/269107473_What_is_governance/link/548173090cf22525dcb61443/download%0Ahttp://www.econ.upf.edu/~reynal/Civilwars_12December2010.pdf%0Ahttps://think-asia.org/handle/11540/8282%0Ahttps://www.jstor.org/stable/41857625)
- Jochmann, R., & Blanckenhorn, W. U. (2016). Non-target effects of ivermectin on trophic groups of the cow dung insect community replicated across an agricultural landscape. *Basic and Applied Ecology*, 17(4), 291–299. <https://doi.org/10.1016/j.baae.2016.01.001>
- Kaplan, R., Klei, T., Lyons, E., Lester, G., Courtney, C., French, D., Tolliver, S., Vidyashankar, A., & Zhao, Y. (2004). *Javma.2004.225.903 (1)*. 225(6), 903–910.
- Kaplan, R.M., & Nielsen, M. K. (2010). An evidence-based approach to equine parasite control: It ain't the 60s anymore. *Equine Veterinary Education*, 22(6), 306–316. <https://doi.org/10.1111/j.2042-3292.2010.00084.x>
- Kaplan, Ray M. (2004). Drug resistance in nematodes of veterinary importance: A status report. *Trends in Parasitology*, 20(10), 477–481. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2004.08.001>
- Kenyon, F., Greer, A. W., Coles, G. C., Cringoli, G., Papadopoulos, E., Cabaret, J., Berrag, B., Varady, M., Van Wyk, J. A., Thomas, E., Vercruyse, J., & Jackson, F. (2009). The role of targeted selective treatments in the development of refugia-based approaches to the control of gastrointestinal nematodes of small ruminants. *Veterinary Parasitology*, 164(1), 3–11. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2009.04.015>
- Klei, T. (2000). Equine immunity to parasites. *The Veterinary Clinics of North America. Equine Practice*, 16(1), 69–78. [https://doi.org/10.1016/S0749-0739\(17\)30119-0](https://doi.org/10.1016/S0749-0739(17)30119-0)

- Klei, T., & Chapman, M. (1999). Immunity in equine cyathostome infections. *Veterinary Parasitology*, 85(2–3), 123–136. [https://doi.org/10.1016/S0304-4017\(99\)00093-X](https://doi.org/10.1016/S0304-4017(99)00093-X)
- Kuzmina, T. A., & Kharchenko, V. O. (2008). Anthelmintic resistance in cyathostomins of brood horses in Ukraine and influence of anthelmintic treatments on strongylid community structure. *Veterinary Parasitology*, 154(3–4), 277–288. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2008.03.024>
- Lankas, G. ., & Gordon, L. . (1989). *Toxicology Ivermectin and Abamectin*. 89–112.
- Laugier, C., Sevin, C., Ménard, S., & Maillard, K. (2012). Prevalence of *Parascaris equorum* infection in foals on French stud farms and first report of ivermectin-resistant *P. equorum* populations in France. *Veterinary Parasitology*, 188(1–2), 185–189. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2012.02.022>
- Leathwick, D. M. (2012). Veterinary Parasitology Modelling the benefits of a new class of anthelmintic in combination. *Veterinary Parasitology*, 186(1–2), 93–100. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2011.11.050>
- Lichtenfels, J. R., Kharchenko, V. A., & Dvojnjos, G. M. (2008). Illustrated identification keys to strongylid parasites (strongylidae: Nematoda) of horses, zebras and asses (Equidae). *Veterinary Parasitology*, 156(1–2), 4–161. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2008.04.026>
- Lind, E. O., Kuzmina, T., Ugglå, A., Waller, P. J., & Höglund, J. (2007). A field study on the effect of some anthelmintics on cyathostomins of horses in Sweden. *Veterinary Research Communications*, 31(1), 53–65. <https://doi.org/10.1007/s11259-006-3402-5>
- Lloyd, S., Smith, J., Connan, R. M., Hatcher, M. A., Hedges, T. R., Humphrey, D. J., & Jones, A. C. (2000). Parasite control methods used by horse owners: factors predisposing to the development of anthelmintic resistance in nematodes. *The Veterinary Record*, 146, 487–492. <https://doi.org/10.1136/vr.146.17.487>
- Love, S., & Duncan, J. L. (1991). Could the worms have turned? *Equine Veterinary Journal*, 23(3), 152–154. <https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.1991.tb02745.x>
- Lyons, E. T., Tolliver, S. C., Ionita, M., Lewellen, A., & Collins, S. S. (2008). Field studies indicating reduced activity of ivermectin on small strongyles in horses on a farm in Central Kentucky. *Parasitology Research*, 103(1), 209–215. <https://doi.org/10.1007/s00436-008-0959-7>
- Lyons, E. T., Tolliver, S. C., Rathgeber, R. A., & Collins, S. S. (2007). Parasite field study in central Kentucky on thoroughbred foals (born in 2004) treated with pyrantel tartrate daily and other parasiticides periodically. *Parasitology Research*, 100(3), 473–478. <https://doi.org/10.1007/s00436-006-0289-6>
- Lyons, E., Tolliver, S., & Collins, S. (2009). Probable reason why small strongyle EPG counts are returning “early” after ivermectin treatment of horses on a farm in Central Kentucky. *Parasitology Research*, 104(3), 569–574. <https://doi.org/10.1007/s00436-008-1231-x>
- Lyons, E., Tolliver, S., Ionita, M., & Collins, S. (2008). Evaluation of parasiticidal activity of fenbendazole, ivermectin, oxibendazole, and pyrantel pamoate in horse foals with emphasis on ascarids (*Parascaris equorum*) in field studies on five farms in Central Kentucky in 2007. *Parasitology Research*, 103(2), 287–291. <https://doi.org/10.1007/s00436-008-0966-8>
- Lyons, Eugene, Tolliver, S., Kuzmina, T., & Collins, S. (2010). Critical tests evaluating efficacy of moxidectin against small strongyles in horses from a herd for which reduced activity had been found in field tests in Central Kentucky. *Parasitology Research*, 107(6), 1495–1498. <https://doi.org/10.1007/s00436-010-2025-5>
- Lyons, Eugene, Tolliver, S., Kuzmina, T., & Collins, S. (2011). Further evaluation in field tests of the activity of three anthelmintics (fenbendazole, oxibendazole, and pyrantel pamoate) against the ascarid *Parascaris equorum* in horse foals on eight farms in Central Kentucky (2009–2010). *Parasitology Research*, 109(4), 1193–1197. <https://doi.org/10.1007/s00436-011-2379-3>
- Malsa, J., Courtot, É., Boisseau, M., Dumont, B., Gombault, P., Kuzmina, T. A., Basiaga, M., Lluch, J., Annonay, G., Dhorne-Pollet, S., MacH, N., Sutra, J. F., Wimel, L., Dubois, C., Guégnard, F., Serreau, D., Lespine, A., Sallé, G., & Fleurance, G. (2022). Effect of sainfoin (*Onobrychis viciifolia*) on cyathostomin eggs excretion, larval development, larval community structure, and efficacy of ivermectin treatment in horses. *Parasitology*. <https://doi.org/10.1017/S0031182022000853>
- Martin, F., Höglund, J., Bergström, T. F., Karlsson Lindsjö, O., & Tydén, E. (2018). Resistance to

- pyrantel embonate and efficacy of fenbendazole in *Parascaris univalens* on Swedish stud farms. *Veterinary Parasitology*, 264(November), 69–73. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2018.11.003>
- Matthews, J. B. (2008). *An update on cyathostomins : Anthelmintic resistance and*. 20, 552–560. <https://doi.org/10.2746/095777308X363912>
- Mckissick, G. E., Sutherland, I. H., Foix, J., & Olson, G. (1987). The safety of ivermectin administered orally to pregnant mares. *Equine Veterinary Science*, 7(6), 357–367.
- Meara, B. O., & Mulcahy, G. (2002). *A survey of helminth control practices in equine establishments in Ireland*. 109, 101–110.
- Nielsen, M. K., Banahan, M., & Kaplan, R. M. (2020). Importation of macrocyclic lactone resistant cyathostomins on a US thoroughbred farm. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*, 14(August), 99–104. <https://doi.org/10.1016/j.ijpddr.2020.09.004>
- Nielsen, M. K., Fritzen, B., Duncan, J. L., Guillot, J., Eysker, M., Dorchies, P., Laugier, C., Beugnet, F., Meana, A., Lussot-Kervern, I., & von Samson-Himmelstjerna, G. (2010). Practical aspects of equine parasite control: A review based upon a workshop discussion consensus. *Equine Veterinary Journal*, 42(5), 460–468. <https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.2010.00065.x>
- Nielsen, M. K., Pfister, K., & Von Samson-Himmelstjerna, G. (2014). Selective therapy in equine parasite control—Application and limitations. *Veterinary Parasitology*, 202(3–4), 95–103. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2014.03.020>
- Nielsen, M. K., Vidyashankar, A. N., Hanlon, B. M., Diao, G., Petersen, S. L., & Kaplan, R. M. (2013). Hierarchical model for evaluating pyrantel efficacy against strongyle parasites in horses. *Veterinary Parasitology*, 197(3–4), 614–622. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2013.04.036>
- Nielsen, M., Mittel, L., Grice, A., Erskine, M., Graves, E., Vaala, W., Tully, R. C., French, D. D., Bowman, R., & Kaplan, R. M. (2017). Parasite Control Guidelines. *Aaep*, 26. [https://aaep.org/sites/default/files/Guidelines/AAEPParasiteControlGuidelines\\_0.pdf](https://aaep.org/sites/default/files/Guidelines/AAEPParasiteControlGuidelines_0.pdf)
- Nielsen, M., von Samson-Himmelstjerna, G., Kuzmina, T., van Doorn, D., Meana, A., Rehbein, S., Elliott, T., & Reinemeyer, C. (2022). World association for the advancement of veterinary parasitology (WAAVP): Third edition of guideline for evaluating the efficacy of equine anthelmintics. *Veterinary Parasitology*, 303, 109676. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2022.109676>
- Nielsen, M K, Haaning, N., & Olsen, S. N. (2006). *Strongyle egg shedding consistency in horses on farms using selective therapy in Denmark*. 135, 333–335. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2005.09.010>
- Nielsen, M K, Monrad, J., & Olsen, S. N. (2006). *Prescription-only anthelmintics — A questionnaire survey of strategies for surveillance and control of equine strongyles in Denmark*. 135, 47–55. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2005.10.020>
- Nielsen, M K, Vidyashankar, A. N., Olsen, S. N., Monrad, J., & Thamsborg, S. M. (2012). Veterinary Parasitology *Strongylus vulgaris* associated with usage of selective therapy on Danish horse farms — Is it reemerging ? *Veterinary Parasitology*, 189(2–4), 260–266. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2012.04.039>
- Nielsen, Martin K., Gee, E. K., Hansen, A., Waghorn, T., Bell, J., & Leathwick, D. M. (2021). Monitoring equine ascarid and cyathostomin parasites: Evaluating health parameters under different treatment regimens. *Equine Veterinary Journal*, 53(5), 902–910. <https://doi.org/10.1111/evj.13374>
- Nielsen, Martin K., Kaplan, R. M., Thamsborg, S. M., Monrad, J., & Olsen, S. N. (2007). *Climatic influences on development and survival of free-living stages of equine strongyles : Implications for worm control strategies and managing anthelmintic resistance*. 174, 23–32. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2006.05.009>
- Pape, M., Posedi, J., Failing, K., & Schnieder, T. (2003). *Analysis of the beta-tubulin codon 200 genotype distribution in a benzimidazole-susceptible and -resistant cyathostome population*. 53–59. <https://doi.org/10.1017/S0031182003003317>
- Pook, J. F., Power, M. L., Sangster, N. C., Hodgson, J. L., & Hodgson, D. R. (2002). Evaluation of tests for anthelmintic resistance in cyathostomes. *Veterinary Parasitology*, 106(4), 331–343. [https://doi.org/10.1016/S0304-4017\(02\)00093-6](https://doi.org/10.1016/S0304-4017(02)00093-6)
- Reinemeyer, C R, Prado, J. C., & Nielsen, M. K. (2015). Veterinary Parasitology Comparison of the larvicidal efficacies of moxidectin or a five-day regimen of fenbendazole in horses harboring

- cyathostomin populations resistant to the adulticidal dosage of fenbendazole. *Veterinary Parasitology*, 214(1–2), 100–107. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2015.10.003>
- Reinemeyer, Craig R. (2009). Diagnosis and control of anthelmintic-resistant *Parascaris equorum*. *Parasites and Vectors*, 2(SUPPL. 2), 4–9. <https://doi.org/10.1186/1756-3305-2-S2-S8>
- Reinemeyer, Craig R., & Clymer, B. C. (2002). Comparative efficiency of moxidectin gel or ivermectin paste for cyathostome control in young horses. *Journal of Equine Veterinary Science*, 22(1), 33–36. [https://doi.org/10.1016/S0737-0806\(02\)70209-8](https://doi.org/10.1016/S0737-0806(02)70209-8)
- Reinemeyer, Craig R., & Courtney, C. H. (2001). Section 11: Chemotherapy of parasitic diseases. Antinematodal drugs. In *Veterinary pharmacology and therapeutic 8th edition* (pp. 947–979).
- Reinemeyer, Craig R., Prado, J. C., Nichols, E. C., & Marchiondo, A. A. (2010). Efficacy of pyrantel pamoate and ivermectin paste formulations against naturally acquired *Oxyuris equi* infections in horses. *Veterinary Parasitology*, 171(1–2), 106–110. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2010.02.042>
- Relf, V. E., Morgan, E. R., Hodgkinson, J. E., & Matthews, J. B. (2012). A questionnaire study on parasite control practices on UK breeding Thoroughbred studs. 44, 466–471. <https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.2011.00493.x>
- Relf, V. E., Morgan, E. R., Hodgkinson, J. E., & Matthews, J. B. (2013). Helminth egg excretion with regard to age, gender and management practices on UK Thoroughbred studs. *Parasitology*, 140(5), 641–652. <https://doi.org/10.1017/S0031182012001941>
- Relf, V., Lester, H., Morgan, E., Hodgkinson, J., & Matthews, J. (2014). Anthelmintic efficacy on UK Thoroughbred stud farms. *International Journal for Parasitology*, 44(8), 507–514. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2014.03.006>
- Riviere, Jim, E., Papich, & Mark, G. (2017). *Veterinary Pharmacology & Therapeutics* (W. Blackwell (ed.)).
- Š. Schankova, Marsalek, M., Wagnerova, P., Lukesova, D., Starostova, L., Jankovska, I., Čadkova, Z., Kudrnacova, M., Brozova, A., Truneckova, J., & Langrova, I. (2013). Treatment failure of ivermectin for *Oxyuris equi* in naturally infected ponies in Czech Republic. *Parasitological Institute of SAS*, 1, 232–234. <https://doi.org/10.2478/s11687-013-0134-2>
- Sallé, G., Cortet, J., Bois, I., Dubès, C., Guyot-Sionest, Q., Larrieu, C., Landrin, V., Majorel, G., Wittreck, S., Woringer, E., Couroucé, A., Guillot, J., Jacquiet, P., Guégnard, F., Blanchard, A., & Leblond, A. (2017). Risk factor analysis of equine strongyle resistance to anthelmintics. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*, 7(3), 407–415. <https://doi.org/10.1016/j.ijpddr.2017.10.007>
- Sallé, G., Cortet, J., Koch, C., Gascogne, T., Reigner, F., & Cabaret, J. (2016). Ivermectin failure in the control of *Oxyuris equi* in a herd of ponies in France. *Veterinary Parasitology*, 229, 73–75. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2016.09.020>
- Sangster, N. . (2001). Managing parasiticide resistance. *Veterinary Parasitology*, 98(2001), 89–109.
- Saumell, C. A., Fernández, A. S., Echevarria, F., Gonçalves, I., Iglesias, L., Sagiües, M. F., & Rodríguez, E. M. (2016). Lack of negative effects of the biological control agent *Duddingtonia flagrans* on soil nematodes and other nematophagous fungi. *Journal of Helminthology*, 90(6), 706–711. <https://doi.org/10.1017/S0022149X1500098X>
- Schougaard, H., & Nielsen, M. K. (2007). Apparent ivermectin resistance of *Parascaris equorum* in foals in Denmark. *Veterinary Record*, 160(13), 439–440. <https://doi.org/10.1136/vr.160.13.439>
- Slocombe, J. O. D., Coté, J. F., & de Gannes, R. V. G. (2008). The persistence of benzimidazole-resistant cyathostomes on horse farms in Ontario over 10 years and the effectiveness of ivermectin and moxidectin against these resistant strains. *Canadian Veterinary Journal*, 49(1), 56–60.
- Tandon, R., & Kaplan, R. M. (2004). Evaluation of a larval development assay (DrenchRite®) for the detection of anthelmintic resistance in cyathostomin nematodes of horses. *Veterinary Parasitology*, 121(1–2), 125–142. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2003.09.016>
- Taylor, M. A., Hunt, K. R., & Goodyear, K. L. (2002). Anthelmintic resistance detection methods. *Veterinary Parasitology*, 103(3), 183–194. [https://doi.org/10.1016/S0304-4017\(01\)00604-5](https://doi.org/10.1016/S0304-4017(01)00604-5)
- Taylor, M., Coop, R., & Wall, R. (2015). *Veterinary parasitology*, 4th Edition. In *Willey Blackwell* (Vol. 27, Issue 7). [https://doi.org/10.1016/s0020-7519\(97\)81061-2](https://doi.org/10.1016/s0020-7519(97)81061-2)

- Taylor, P., Waghorn, T. S., Leathwick, D. M., Miller, C. M., & Atkinson, D. S. (2011). *Brave or gullible : Testing the concept that leaving susceptible parasites in refugia will slow the development of anthelmintic resistance*. *Brave or gullible : Testing the concept that leaving susceptible parasites in refugia will slow the development of a*. October 2014, 37–41. <https://doi.org/10.1080/00480169.2008.36828>
- Tolliver, S. C., Lyons, E. T., & Drudge, J. H. (1987). *Prevalence of internal parasites in horses in critical tests of activity of parasiticides over a 28-year period (1956-1983) in Kentucky*. 23.
- Traversa, D., Castagna, G., von Samson-Himmelstjerna, G., Meloni, S., Bartolini, R., Geurden, T., Pearce, M. C., Woringer, E., Besognet, B., Milillo, P., & D'Espois, M. (2012). Efficacy of major anthelmintics against horse cyathostomins in France. *Veterinary Parasitology*, 188(3–4), 294–300. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2012.03.048>
- Traversa, D., Klei, T. R., Iorio, R., Paoletti, B., Lia, R. P., Otranto, D., Sparagano, O. A. E., & Giangaspero, A. (2007). Occurrence of anthelmintic resistant equine cyathostome populations in central and southern Italy. *Preventive Veterinary Medicine*, 82(3–4), 314–320. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2007.07.006>
- Traversa, D., Milillo, P., Barnes, H., von Samson-Himmelstjerna, G., Schürmann, S., Demeler, J., Otranto, D., Lia, R. P., Perrucci, S., Frangipane di Regalbono, A., Beraldo, P., Amodie, D., Rohn, K., Cobb, R., & Boeckh, A. (2010). Distribution and species-specific occurrence of cyathostomins (Nematoda, Strongylida) in naturally infected horses from Italy, United Kingdom and Germany. *Veterinary Parasitology*, 168(1–2), 84–92. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2009.10.006>
- Traversa, D., Von Samson-Himmelstjerna, G., Demeler, J., Milillo, P., Schürmann, S., Barnes, H., Otranto, D., Perrucci, S., Di Regalbono, A. F., Beraldo, P., Boeckh, A., & Cobb, R. (2009). Anthelmintic resistance in cyathostomin populations from horse yards in Italy, United Kingdom and Germany. *Parasites and Vectors*, 2(SUPPL. 2), 1–7. <https://doi.org/10.1186/1756-3305-2-S2-S2>
- Tydén, E., Larsen, H., Andersson, M., Höglund, J., & Osterman-lind, E. (2019). *Veterinary Parasitology Prevalence of Strongylus vulgaris in horses after ten years of prescription usage of anthelmintics in Sweden*. January. <https://doi.org/10.1016/j.vpoa.2019.100013>
- Vidyashankar, A. N., Hanlon, B. M., & Kaplan, R. M. (2012). Statistical and biological considerations in evaluating drug efficacy in equine strongyle parasites using fecal egg count data. *Veterinary Parasitology*, 185(1), 45–56. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2011.10.011>
- Von Samson-Himmelstjerna, G., Fritzen, B., Demeler, J., Schürmann, S., Rohn, K., Schnieder, T., & Epe, C. (2007). Cases of reduced cyathostomin egg-reappearance period and failure of Parascaris equorum egg count reduction following ivermectin treatment as well as survey on pyrantel efficacy on German horse farms. *Veterinary Parasitology*, 144(1–2), 74–80. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2006.09.036>
- Von Samson-Himmelstjerna, Georg. (2012). Anthelmintic resistance in equine parasites - detection, potential clinical relevance and implications for control. *Veterinary Parasitology*, 185(1), 2–8. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2011.10.010>
- Von Samson-Himmelstjerna, Georg, Traversa, D., Demeler, J., Rohn, K., Milillo, P., Schürmann, S., Lia, R., Perrucci, S., Di Regalbono, A. F., Beraldo, P., Barnes, H., Cobb, R., & Boeckh, A. (2009). Effects of worm control practices examined by a combined faecal egg count and questionnaire survey on horse farms in Germany, Italy and the UK. *Parasites and Vectors*, 2(SUPPL. 2), 1–7. <https://doi.org/10.1186/1756-3305-2-S2-S3>
- Wirtherle, N., Schnieder, T., & von Samson-Himmelstjerna, G. (2004). Prevalence of benzimidazole resistance on horse farms in Germany. *Veterinary Record*, 154(2), 39–41. <https://doi.org/10.1136/vr.154.2.39>
- Wolf, D., Hermosilla, C., & Taubert, A. (2014). Oxyuris equi: Lack of efficacy in treatment with macrocyclic lactones. *Veterinary Parasitology*, 201(1–2), 163–168. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2013.12.009>
- Wood, E. L. D., Matthews, J. B., Stephenson, S., Slote, M., & Nussey, D. H. (2013). *Variation in fecal egg counts in horses managed for conservation purposes : individual egg shedding consistency , age effects and seasonal variation*. 115–128. <https://doi.org/10.1017/S003118201200128X>

- Wyk, J. A. Van. (2001). *Refugia – overlooked as perhaps the most potent factor concerning the development of anthelmintic resistance.*
- Xiao, L., Herd, R. P., & Majewski, G. A. (1994). Comparative efficacy of moxidectin and ivermectin against hypobiotic and encysted cyathostomes and other equine parasites. *Veterinary Parasitology*, 53(1–2), 83–90. [https://doi.org/10.1016/0304-4017\(94\)90020-5](https://doi.org/10.1016/0304-4017(94)90020-5)
- Young, K. E., Garza, V., Snowden, K., Dobson, R. J., Powell, D., & Craig, T. M. (1999). Parasite diversity and anthelmintic resistance in two herds of horses. *Veterinary Parasitology*, 85(2–3), 205–214. [https://doi.org/10.1016/S0304-4017\(99\)00100-4](https://doi.org/10.1016/S0304-4017(99)00100-4)

## ANNEXES

### Annexe 1: Fiche explicative du protocole de coproscopie à la Clinique vétérinaire du Livet

#### COPROSCOPIE PARASITAIRE

##### Méthode de Mac Master :

Méthode quantitative basée sur le principe de flottation. Elle consiste à compter le **nombre d'éléments parasitaire contenus dans 0,030 ml d'une suspension de matière fécale diluée au 1/15ème** et **nécessite une lame de Mac Master.**

##### Matériels nécessaires :

- 1 lame de Mac Master, 1 microscope
- 1 mortier, 1 pilon, 1 pince
- 1 tube gradué, 1 liquide de flottation (sulfate de magnésium, dosage : 350g pour 1000 ml d'eau)
- 1 balance
- 1 cuillère, 2 coupelles
- 1 passoire, 1 seringue de 10 ml

##### Protocoles :

- **Homogénéiser le prélèvement** dans le mortier avec le pilon.
- **Peser précisément 5 grammes de matière fécales** dans une coupelle.
- Mettre le contenu de la coupelle dans le gobelet.
- **Verser 70 ml du liquide de flottation** dans le tube gradué.
- Ajouter le liquide dans le gobelet puis homogénéiser le mélange.
- **Filtrer le mélange** dans la seconde coupelle.
- **Prélever à l'aide d'une seringue de 10 ml, un échantillon de la suspension.**
- **Remplir chacun des deux compartiments de la lame de Mac Master.**
- Poser une lame sur la platine du microscope et attendre 5 minutes environ que les œufs remontent.
- Se placer devant l'**objectif x10** (la largeur des cellules est alors contenue dans le champ du microscope).
- **Faire défiler successivement les 6 cellules et compter le nombre total d'œufs** en les identifiant.

##### Calcul du nombre d'œufs par gramme de fèces (OPG) :

Chaque cellule a un volume connu de 0,15 ml donc, comme la solution est diluée au quinzième, le nombre d'œufs comptés est celui dans un centième de gramme de fèces. Pour obtenir le nombre d'œufs par gramme, on multiplie le résultat obtenu lors du comptage sur un compartiment par un facteur 100. On conseille de compter les deux compartiments, le facteur de multiplication sera alors de 50.

**Conclusion : OPG = nombre d'œufs dans les deux compartiments x 50**

*Remarque : afin d'obtenir un résultat statistiquement significatif, il est recommandé de pratiquer plusieurs lectures de lames et d'en effectuer la moyenne.*

## Comment détecter la résistance des parasites digestifs vis-à-vis des anthelminthiques ?

### Un réel problème aujourd'hui ?

La résistance se définit comme la capacité d'une population de parasites à survivre à l'administration d'un anthelminthique à la posologie habituellement recommandée. L'émergence de la résistance est directement liée à la pression de sélection exercée par les anthelminthiques contenus dans les vermifuges.

Le tableau suivant dresse le bilan de la résistance des nématodes, parasites digestifs de chevaux.

	FBZ	PYR	IVM	MOX
Petits strongles				
Grand strongles				
Ascarides				
Oxyures				
Autres nématodes				

FBZ : fenbendazole, PYR : pyrantel, IVM : ivermectine, MOX : moxidectine

- Aucune résistance démontrée
- Durée de réapparition des œufs réduite dans certains haras
- Résistance suspectée dans certains haras
- Résistance dans de nombreux haras

Pour les anoplécéphales et les gastrophiles aucune résistance n'est rapportée à ce jour.

### Comment détecter la résistance ?

Méthodes utilisables : le **TREFO** (Test de Réduction de l'Excrétion Fécale des Œufs) et l'**estimation de la DRO** (Durée de Réapparition des Œufs).

A appliquer :

- à partir des résultats de **coproscopies individuelles** (éventuellement de coproscopies de mélanges)
- **sur 5 à 10 chevaux** d'un même troupeau
- **pendant la saison de pâturage**

#### TREFO

- Réaliser deux coproscopies, avant la vermifugation (**copro1**) et 10 à 14 jours après (**copro2**)
- Calculer le pourcentage de réduction d'excrétion fécale des œufs (**P**)

$$\left(1 - \frac{\text{OPG}(\text{copro2})}{\text{OPG}(\text{copro1})}\right) \times 100 = P$$



OPG (**copro1**) : moyenne des opg lors de la **copro1**

OPG (**copro2**) : moyenne des opg lors de la **copro2**

- Comparer la valeur **P** obtenue aux valeurs de sensibilité des parasites

**Estimation de la DRO** (uniquement applicable s'il n'y a pas de résistance détectée au TREFO)

- Répéter les coproscopies toutes les semaines après la vermifugation
- DRO estimée = le nombre de semaines s'écoulant entre la vermifugation et la réapparition des œufs
- Suspicion de résistance si DRO estimée plus courte que DRO attendue

	TREFO			DRO pour des populations de petits strongles sensibles
	Sensible	Résistance suspectée	Résistant	
FBZ	> 95%	90 – 95 %	< 90%	4 - 5 semaines
PYR	> 90%	85 – 90 %	< 85%	4 - 5 semaines
IVM/MOX	> 98%	95 – 98 %	< 95%	6 - 8 semaines/10 - 12 semaines

Valeurs de référence pour le TREFO et l'estimation de la DRO

#### Pour aller plus loin

ESCCAP, Traitement et prévention des parasitoses gastro-intestinales chez le Cheval, vol. 2, p. 32, 2019

Nielsen et al. Parasite Control Guidelines, American Association of Equine Practitioners, p. 26, 2017

[https://aaep.org/sites/default/files/Guidelines/AAEPParasiteControlGuidelines\\_0.pdf](https://aaep.org/sites/default/files/Guidelines/AAEPParasiteControlGuidelines_0.pdf)







**Emma DEVOGELE**

**METHODES DE DETECTION DE LA RESISTANCE DES STRONGLES DES CHEVAUX VIS-A-VIS DES ANTHELMINTHIQUES : MISE EN APPLICATION CHEZ LES YEARLINGS ET LES JUMENTS DE DEUX HARAS EN NORMANDIE**

**METHODS FOR THE DETECTION OF ANTHELMINTIC RESISTANCE IN HORSES: APPLICATION TO YEARLINGS AND MARES FROM TWO STUD FARMS IN NORMANDY**

**Thèse d'État de Doctorat Vétérinaire : Nantes, le 15/12/2022**

La résistance des strongles des chevaux vis-à-vis des anthelminthiques est en progression constante partout dans le monde. Il est donc essentiel de pouvoir la détecter. Pour se faire, il est possible d'utiliser deux méthodes : le test de réduction d'excrétion fécale des œufs (TREFO) et l'estimation de la durée de réapparition des œufs (DRO). Ces deux méthodes ont été mises en œuvre dans deux haras en Normandie, sur 14 yearlings dans le premier haras et sur 10 juments dans le second. Les chevaux étaient répartis en deux groupes afin de disposer d'un groupe témoin. Le TREFO a pu être calculé trois fois : une fois sur chacun des groupes et une fois sur le premier groupe en comparaison avec le second comme groupe témoin. L'intervalle de confiance à 95% (IC95%) a uniquement été évalué dans le calcul du TREFO sans comparaison avec le groupe témoin. Les strongles étaient résistants au pyrantel dans le premier haras, avec un TREFO de 12% (IC95% : [7-19%]) et de 21% (IC95% : [16-28%]) avec un TREFO de 49% en comparaison au groupe témoin. Une suspicion de résistance au pyrantel est évoquée dans le deuxième haras avec un TREFO de 86% (IC95% : [78-91%]) et de 86% en comparaison avec le groupe témoin. Malgré une réduction de l'excrétion fécale des œufs de 100% pour les trois calculs de TREFO (IC95% : [92-100%] et IC95% : [98-100%]) à l'utilisation de l'ivermectine dans le premier haras, l'apparition de résistance des strongles vis-à-vis de cette molécule est suspectée compte tenu d'une DRO réduite avec une estimation de cette période entre 4 et 6 semaines.

**MOTS CLES :**

- ANTHELMINTHIQUE
- CHEVAL
- STRONGLE
- YEARLING
- JUMENT
- NORMANDIE
- PARASITE
- IVERMECTINE
- PYRANTEL
- RESISTANCE AUX MEDICAMENTS
- DUREE DE REEXCRETION DES ŒUFS
- TEST DE REDUCTION D'EXCRETION FECALE DES ŒUFS

**DATE DE SOUTENANCE : 15/12/2022**