

Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Connaissance actuelle sur les méthodes de  
lutte contre les helminthoses digestives du  
cheval

Thèse pour obtenir le grade de  
docteur vétérinaire

Diplôme d'état

Présentée et soutenue publiquement en 2004 devant l'université Paul  
Sabatier de Toulouse par :

Elise, Anne Huchard

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Philippe Dorchies

# TABLE DES MATIERES

<i>Table des Matières</i> .....	1
<i>Tables des Illustrations</i> .....	4
<b>Tableaux</b> .....	4
<b>Figures</b> .....	4
<b>INTRODUCTION</b> .....	5
<b>I. LES STRONGLES DES EQUIDES : BIOLOGIE ET CYCLE EVOLUTIF</b> .....	6
<b>A. Classification des parasites</b> .....	6
1. Les grands strongles .....	6
2. Les petits strongles ou trichonèmes .....	6
3. Les trichostrongles .....	7
<b>B. Localisation et alimentation</b> .....	8
<b>C. Cycles évolutifs</b> .....	8
1. Phase externe.....	8
2. Phase interne .....	9
<b>II. LES METHODES DE LUTTE CONTRE LES NEMATODOSES EQUINES</b> .....	10
<b>A. Les mesures de lutte chimique : la vermifugation</b> .....	11
1. Les molécules actuellement disponibles .....	11
a) famille des benzimidazoles .....	13
b) famille des pyrimidines .....	13
c) famille des lactones macrocycliques.....	14
2. Les protocoles de vermifugation .....	15
a) Quelques principes fondamentaux .....	15
b) Vermifugation des adultes .....	15
c) vermifugation des jeunes.....	17
<b>B. Les mesures de lutte sanitaire : la gestion des pâtures</b> .....	19
1. L'entretien des pâtures .....	19
a) la composition des pâtures .....	19
b) l'hygiène des pâtures .....	20
c) Le hersage des pâtures.....	21
d) l'assainissement des pâtures.....	22
2. La rotation des pâtures .....	22
3. Les stratégies de dilution.....	22
<b>C. Etude d'un exemple: résultats d'une enquête sur les méthodes de contrôle du parasitisme britanniques (Lloyd, 2000)</b> .....	23
<b>III. LA RESISTANCE AUX ANTHELMINTHIQUES : GENERALITES</b> .....	25
<b>A. Définitions</b> .....	25
<b>B. Diagnostic de la résistance</b> .....	26
1. Tests <i>in vivo</i> .....	27
a) Coproscopies : Test de réduction fécale (« Fecal Egg Count Reduction Test »).....	27
b) Bilans parasitaires (Duncan et al, 1988).....	29

2.	Tests <i>in vitro</i> .....	31
a)	Test d'éclosion des œufs (« Egg hatch assay »).....	31
b)	Test de développement des larves («Larval development test », Coles, 1988) ...	31
c)	Test de liaison à la tubuline (« tubulin binding assay »).....	32
d)	Test colorimétrique (« biochemical assay »).....	32
<b>C.</b>	<b>Les molécules concernées.....</b>	<b>32</b>
1.	La résistance de famille des benzimidazoles.....	32
2.	Les cas de résistance au pyrantel.....	33
3.	Situation des lactones macrocycliques.....	33
<b>D.</b>	<b>Les espèces parasitaires incriminées .....</b>	<b>34</b>
1.	<i>Strongylus vulgaris</i> .....	34
2.	les cyathostomes.....	35
<b>IV.</b>	<b><i>EPIDEMIOLOGIE DE LA RESISTANCE</i>.....</b>	<b>36</b>
<b>A.</b>	<b>Dynamique de l'extension de la résistance.....</b>	<b>36</b>
1.	Déterminisme génétique de la résistance .....	37
a)	Les bases phénotypiques .....	37
b)	Les bases génétiques .....	38
2.	Dynamique à l'échelle d'une population : intérêt des modèles mathématiques .....	39
3.	Dynamique spatio-temporelle : l'extension géographique.....	41
<b>B.</b>	<b>Les facteurs liés aux parasites .....</b>	<b>42</b>
1.	Un renouvellement rapide et abondant des générations.....	42
2.	L'hypobiose, un refuge inaccessible aux anthelminthiques.....	43
3.	Une position très postérieure dans le tube digestif.....	43
<b>C.</b>	<b>Les facteurs liés aux antiparasitaires. ....</b>	<b>44</b>
1.	L'efficacité des traitements .....	44
a)	Le métabolisme des molécules.....	44
b)	La dose administrée.....	45
2.	La fréquence des traitements.....	46
3.	La période des traitements.....	47
4.	Le spectre de la molécule .....	48
<b>D.</b>	<b>Les facteurs liés à la conduite d'élevage.....</b>	<b>49</b>
1.	La gestion des pâturages (Herd & Coles, 1995).....	49
2.	Chimioprévention et prévention sanitaire .....	49
a)	La stratégie « dose and move » .....	49
b)	Les autres pratiques alternatives .....	50
3.	Les mouvements de chevaux.....	50
<b>V.</b>	<b><i>LA GESTION DE LA RESISTANCE</i>.....</b>	<b>51</b>
<b>A.</b>	<b>Principes épidémiologiques du contrôle des cyathostomes .....</b>	<b>51</b>
1.	Augmentation saisonnière de la charge parasitaire de la pâture .....	51
a)	modèle saisonnier de l'émission des œufs .....	51
b)	variations saisonnières des populations de larves infestantes sur la pâture .....	52
c)	Survie des larves infestantes .....	52
d)	Développement d'une réponse immunitaire (Herd et Coles, 1995).....	52
<b>B.</b>	<b>Utilisation rationnelle des anthelminthiques .....</b>	<b>53</b>
1.	La médicalisation de la vermifugation .....	53
a)	Suivi collectif des effectifs (Herd & Coles, 1995).....	53

b) Médicalisation individuelle .....	53
2. Le schéma de vermifugation recommandé : alternance lente ou association de molécules.....	54
3. La réduction de la fréquence des traitements .....	56
a) Les traitements stratégiques .....	56
b) Les traitements sélectifs .....	57
<b>C. Utilisation des méthodes alternatives .....</b>	<b>59</b>
1. Gestion et hygiène des pâtures : stratégies de prévention .....	59
2. Rotations des pâtures : stratégies d'évasion .....	60
3. Les stratégies de dilution.....	61
<b>D. De la nécessité d'information .....</b>	<b>61</b>
<b>E. Les nouvelles perspectives .....</b>	<b>62</b>
1. Le contrôle biologique grâce aux champignons nématophages.....	63
2. Les nouvelles en matière de chimioprophylaxie .....	65
a) L'espoir des régulateurs de croissance (Waller et Lacey, 1986).....	65
b) La recherche de formulations plus performantes (Hennessy, 1997).....	65
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>67</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>68</b>
<b>ANNEXE .....</b>	<b>86</b>

# TABLES DES ILLUSTRATIONS

## Tableaux

Tableau I : Classe, dose, index thérapeutique, mode d'action, effet et voies d'administration des principaux anthelminthiques équins sur le marché (Hutchens et al, 1999) .....	12
Tableau II : Pourcentage moyen d'efficacité des anthelminthiques sur les parasites équins (Hutchens et al, 1999). .....	12
Tableau III : Méthodes de détection de la résistance aux anthelminthiques .....	27
Tableau IV : Les espèces de cyathostomes résistantes aux benzimidazoles ainsi qu'au pyrantel mises en relation avec la fréquence de leur infestation (ou rang de prévalence)36	
Tableau V : Pays où la résistance aux anthelminthiques a été identifiée .....	42
Tableau VI : Influence des proportions de population « réfugiée » et de population survivant au traitement sur la composition de la prochaine génération .....	48

## Figures

Figure 1 : Contamination des pâtures en fonction des programmes de contrôle du parasitisme appliqués.....	21
Figure 2 : Proportion des propriétaires de chevaux utilisant 1, 2 ou 3 différentes classes de composés antiparasitaires en 1996 au Royaume-Uni.....	24
Figure 3 : Proportion des différentes classes d'anthelminthiques employées par les propriétaires de chevaux anglais en 1996. ....	24
Figure 4 : Pourcentages de propriétaires qui ramassent les fécès à différents intervalles.....	25

## INTRODUCTION

Les strongles sont les principaux responsables du parasitisme gastro-intestinal chez les équidés. Les grands strongles regroupent les genres *Strongylus*, *Triodontophorus* et *Craterostomum* et se distinguent par la gravité des symptômes provoqués, dus à de longues migrations dans l'organisme de l'hôte, tels que la rupture d'anévrisme pour le plus pathogène d'entre eux, *Strongylus vulgaris*. Les petits strongles, ou cyathostomes, désignent les autres strongles et rassemblent plus de 50 espèces. Ceux-ci sont traditionnellement considérés comme moins pathogènes, car cantonnés à la sphère digestive, d'où des manifestations moins impressionnantes telles que coliques, diarrhée, amaigrissement, anorexie et retards de croissance.... Mais leur importance est tout premièrement imputable à leur fréquence puisque 100% des chevaux portent des strongles dans leur tube digestif, principalement des cyathostominés, avec des charges parasitaires variables (Tolliver et Col, 1987).

Tous les chevaux au pâturage sont confrontés à ces infestations parasitaires, mais l'usage fréquent de molécules efficaces a considérablement fait reculer les parasitoses maladies. La vermifugation est ainsi devenue pour les propriétaires de chevaux un geste régulier et automatique, qui ne suscite plus guère d'interrogations...

Toutefois, les dernières décennies ont vu se dessiner un changement net du profil parasitaire des coproscopies, comptages des larves infestantes sur pâtures ainsi qu'au cours des autopsies helminthologiques : si la prévalence des grands strongles a diminué jusqu'à quasi-disparition des stades artériels ou intestinaux (Reinemeyer, 1988), la population parasitaire des pâturages et des coproscopies est aujourd'hui presque exclusivement constituée de cyathostomes, qui sont devenus la menace première sur la filière équine en matière de parasitisme (Herd, 1990d). En effet, on assiste depuis 1965 à la multiplication des découvertes de souches de cyathostomes insensibles à l'action des anthelminthiques, répandues désormais dans de très nombreux pays des deux hémisphères : la résistance aux dérivés du benzimidazole a talonné de près celle à la phénothiazine et on assiste aux premiers cas de résistance au pyrantel (Coles, 1990).

L'exemple inquiétant des strongles du bétail en Australie, où certaines régions sont devenues impropres à l'élevage des petits ruminants du fait de l'absence de molécules encore actives sur des souches de parasites multi-résistantes, superposé au faible nombre de familles chimiques efficaces contre les nématodoses équines, appelle à une réflexion approfondie sur les facteurs favorisant l'apparition puis le développement de ces résistances (On ne dénombre actuellement que trois classes thérapeutiques utilisables : les benzimidazoles, le pyrantel et les

lactones macrocycliques). Leur usage trop fréquent, peu contrôlé pour ne pas employer le terme d'anarchique, par les propriétaires de chevaux constitue le principal facteur de risque de l'apparition de résistances. La synthèse bibliographique qui suit s'applique donc à faire le point aussi précisément que possible sur les molécules et les méthodes actuelles de contrôle du parasitisme des chevaux, ainsi que sur leur implication dans le développement des résistances aux anthelminthiques.

## I. LES STRONGLES DES EQUIDES : BIOLOGIE ET CYCLE EVOLUTIF

### A. Classification des parasites

#### 1. Les grands strongles

Ils appartiennent à la famille des Strongylidés, sous-famille des Strongylinés et comptent plusieurs genres (Lichtenfels, 1998):

- genre *Strongylus*, avec *Strongylus vulgaris*, *Strongylus edentatus* et *Strongylus equinus*, qui sont les principaux pathogènes, quoique *S. equinus* soit rarement isolé de nos jours.
- genre *Triodontophorus*
- genre *Oesophagodontus*
- genre *Craterostomum*
- genre *Bidentostomum*

#### 2. Les petits strongles ou trichonèmes

Ils appartiennent à la famille des strongylidés, sous-famille des Trichonéminés ou Cyathostominés. Pour Lichtenfels (1987), la séparation arbitraire des strongylinae et des cyathostominae sur la base de la taille et de la forme de la capsule buccale devrait être réexaminée pour déterminer si les deux sous-familles sont des groupes naturels. Sa classification (Lichtenfels, 1975) revue très récemment (1998) comporte treize genres : *Cyathostomum*, *Cylicocyclus*, *Cylicostephanus*, *Coronocyclus*, *Cylicodontophorus*, *Poteriostomum*, *Parapoteriostomum*, *Skrjabinodentus*, *Tridentoinfandibulum*, *Petrovinema*, *Hsiungia*, *Caballonema* et *Cylindropharynx*. A noter que *Gyalocephalus capitatus*, longtemps assimilé aux cyathostominae, est placé dans un embranchement séparé par Hartwich (1986). Cette partie de la taxonomie, d'une extrême complexité, tend à être clarifiée par les progrès de la zoologie suite à l'apport des outils génétiques : des recherches d'amorces ADN sont engagées par plusieurs laboratoires afin d'élaborer des tests d'amplification moléculaire

(Polymerase Chain Reaction) capables de différencier les taxons grâce à leur variabilité génomique, en vue de la révision de la systématique de cet embranchement, dont chaque genre et espèce s'est vu attribuer plusieurs dénominations depuis le début du siècle. Ainsi, Kaye & al (1998) viennent d'amplifier une séquence intergénique d'ADN ribosomal de seize espèces de cyathostomes par PCR : un fragment de 1.5 à 2.5 kb a été séquencé, révélant une similarité de 99% entre les différentes espèces avec une région hautement conservée et un petit espace plus variable permettant de distinguer chaque espèce. Actuellement, Lichtenfels a identifié formellement 51 espèces de petits strongles parasites d'équidés (âne, cheval et zèbres confondus), avec 32 synonymes acceptés, 10 espèces « *inquirandae* », à savoir considérées comme incertaines, et un « *nomen nudum* », espèce trop mal décrite à ce jour pour être identifiée, soit 93 noms d'espèces reconnues en tout. Parmi celles-ci, cinq représentent plus de 80% des parasites collectés lors d'une autopsie (Troncy, 1980):

- *Cyathostomum catinatum*
- *Cyathostomum coronatum*
- *Cylicocyclus nassatus*
- *Cylicostephanus longibursatus*
- *Cylicostephanus minutus*.

Quelques autres espèces sont fréquentes, voire très fréquentes et appartiennent toujours aux 3 genres cités ci-dessus : pour exemple, *Cylicocyclus insigne*, *Cylicocyclus leptostomum*, *Cylicostephanus goldi*, *Cylicostephanus calicatus* et *Cyathostomum pateratum* (Love & Duncan, 1992), tandis que les autres espèces sont rares, et ce dans tous les pays où les cyathostomes ont été étudiés : Ogbourne (1975) en Grande-Bretagne, Graber (1970) au Tchad, Hubert et Troncy (1976) en Touraine...

Troncy (1980) formule deux remarques quant à ces observations :

- Les cyathostominés paraissent être des vers en pleine « expansion évolutive » et il est possible que de nouvelles espèces s'individualisent en ce moment même.
- Il est d'autre part possible que des hybrides puissent être valables comme cela existe dans d'autres groupes de parasites, ce qui expliquerait d'une part que certaines espèces soient si rarement rencontrées, d'autre part le problème des espèces « *inquirandae* ».

### 3. Les trichostrongles

Ils appartiennent à la super famille des Trichostrongyloïdés, famille des trichostrongylidés, sous famille des trichostrongylinés et sont représentés par



*Trichostrongylus axei*. Si les strongles respectent une grande spécificité d'hôtes, les trichostrongles parasitent également ruminants et lagomorphes.

## **B. Localisation et alimentation**

A l'état larvaire, elles varient au cours de migrations parfois complexes propres à chaque espèce et seront envisagées par l'étude des cycles évolutifs.

*Trichostrongylus axei* adulte vit dans l'estomac. Les Strongylidés à l'état imaginal vivent dans le gros intestin : coecum pour *S. vulgaris*, coecum et côlon ventral pour *S. edentatus*, *S. equinus*, *Triodontophorus* sp. Les cyathostominés ont des localisations préférentielles selon les espèces, mais il y a en outre une progression dans le côlon replié suivant l'âge du parasite : les formes larvaires pariétales se trouvent plus proximales que les jeunes adultes tandis que les parasites âgés ont une position plus distale.

Hématophages à l'état larvaire, les Strongylinés sont histophages à l'état adulte : ils broutent la muqueuse intestinale. Les cyathostominés adultes sont détriticoles et ne sont donc pas spoliateurs, ce qui explique leurs manifestations pathogènes plus discrètes. Enfin, les trichostrongles sont hématophages à l'état adulte (Ducos de Lahitte, 1985).

## **C. Cycles évolutifs**

La connaissance des différentes phases du cycle évolutif d'un parasite est essentielle pour la compréhension de l'épidémiologie de l'infestation et des méthodes de prévention : on envisagera donc brièvement les cycles des Strongylidés, en approfondissant l'étude de la biologie des cyathostomes.

### **1. Phase externe**

Quelle que soit l'espèce considérée, les œufs éliminés dans les matières fécales n'évolueront dans le milieu extérieur que si trois conditions sont réunies (Dorchies et Ducos de Lahitte, 1985):

- la température : si les très basses températures tuent les œufs, les températures basses (inférieures à 7.5° C pour les cyathostomes) inhibent momentanément leur éclosion qui se déroule idéalement entre 18 et 25°C.

Une température extrême détruit l'œuf, dont l'éclosion est retardée par une grosse chaleur.

- l'humidité doit avoisiner 85-90 degrés hygrométriques, ceci est fréquemment le cas d'une prairie au printemps et à l'automne et s'avère facilité par le piétinement des crottins, surtout lors de surpopulation.
- L'oxygénation doit être suffisante pour permettre le déroulement des processus métaboliques. Seuls des milieux en fermentation comme le fumier interdisent le développement.

Ces trois éléments sont réunis dans les pâturages à la fin du printemps et au début de l'automne en climat tempéré, permettant à l'œuf d'éclore en larve de 1<sup>er</sup> âge dite L1 en 92h à 27°C et jusqu'à 7 semaines à 12°C pour les cyathostomes (English, 1979). Cette L1 mobile et extrêmement fragile mue en L2, un peu moins sensible à la dessiccation, qui donne une L3 engainée dans l'exuvie de la L2 et lui confère une plus grande résistance dans le milieu extérieur. C'est là l'élément infestant qui devra être ingéré par un équidé pour poursuivre son développement, et qui a une durée de survie supérieure en hiver, car elle supporte bien le froid : jusqu'à 31 semaines contre 7 semaines maximum en été pour les trichonèmes (Kelly, 1981). Ceci permet le passage de l'hiver par des L3 dites « transhivernantes » qui seront ingérées par les chevaux au printemps suivant à leur sortie au pré, et à l'origine de la première contamination des prés à la belle saison.

## 2. Phase interne

Les grands strongles du genre *Strongylus* effectuent des migrations viscérales longues et complexes.

*S. vulgaris* gagne la circulation artérielle de l'intestin et va se loger dans l'artère grande mésentérique surtout au niveau du faisceau droit où il détermine un anévrisme vermineux. Dans certains cas, des larves migrent au delà de leur localisation habituelle pour atteindre les artères iliaque, spermatique ou d'autres vaisseaux plus éloignés et sont alors susceptibles de donner les fameuses boiteries intermittentes à chaud d'origine parasitaire. Elles subiront au cours de ces trajets les 2 mues qui les amèneront au stade L5, précédant l'acquisition de la maturité sexuelle. De l'artère grande mésentérique, les L5 regagneront la lumière intestinale au niveau du coecum après s'être embolisées dans la paroi à l'occasion de la précédente mue. La ponte débute après leur transformation en adultes.

*S. edentatus* effectue ses migrations larvaires par le foie puis, par le ligament triangulaire droit en majorité, gagne une position sous péritonéale à proximité du rein droit avant de s'étendre à toute la surface du flanc, déterminant des lésions de 2 à 5 cm de diamètre à l'origine du syndrome du cheval dit « sensible à la jambe ». Ces larves regagneront l'intestin

par contiguïté après avoir déchiré le péritoine et traversé la paroi digestive, ou se perdront dans la vaginale testiculaire, à l'origine d'une « orchite parasitaire ».

*S. equinus* migre par le foie pour revenir vers le tube digestif par relais pancréatique, c'est une espèce rare en France.

**Les cyathostomes** présentent une évolution beaucoup plus courte : les L3 pénètrent la muqueuse intestinale pour s'y enkyster et muer en L4 puis en L5 et ressortir ensuite progressivement vers la lumière. La particularité de ce cycle réside en la capacité de ses larves à arrêter leur développement à l'intérieur de l'hôte sous l'influence de facteurs génétiques et environnementaux (Grant, 1994), ce qui leur permet d'échapper aux conditions climatiques défavorables du milieu extérieur et assure ainsi la survie de la population parasitaire à l'hiver (en plus des transhivernantes qui survivent dehors malgré les conditions adverses). C'est « l'hypobiose » qui peut également être déclenchée par une bonne immunité acquise de l'hôte (Love, 1988). Celle-ci est saisonnière, marquée en automne et en hiver, et s'achève avec la reprise du développement des larves lorsque le climat s'avère de nouveau propice à l'éclosion des œufs (Reinemeyer, 1984). L'émergence massive de ces larves qui traversent la muqueuse digestive par effraction peut alors provoquer une diarrhée printanière profuse marquée de petits filaments rouges (les L5), surtout en cas de baisse de l'immunité de l'hôte suite à un poulinage ou une perte d'état.

La durée d'une génération de parasites est l'addition de la durée du développement de l'œuf à la larve infestante, avec la durée de survie de la L3 en milieu extérieur puis avec la période prépatente. Cette dernière varie pour les petits strongles de 42 à 70 jours si bien que la durée finale d'une génération varie de 18 à 48 semaines (Kelly, 1981). Les périodes prépatentes des grands strongles sont quant à elles nettement plus longues : d'environ 6 mois pour *S. vulgaris*, elle est longue de 9 mois pour *S. equinus* et va jusqu'à 11 mois pour *S. edentatus*, ceci en relation avec les longues migrations organiques de la phase interne.

## **II. LES METHODES DE LUTTE CONTRE LES NEMATODOSES EQUINES**

Les moyens les plus fréquemment mis en place en France pour déparasiter les chevaux passent par la chimioprévention, tandis que les méthodes alternatives restent largement minoritaires.

## **A. Les mesures de lutte chimique : la vermifugation**

### **1. Les molécules actuellement disponibles**

Les anthelminthiques équins peuvent être divisés chimiquement et pharmacologiquement en sept classes distinctes : pipérazine, imidothiazoles (lévamisole), organophosphorés, benzimidazoles, praziquantel, pyrimidines et lactones macrocycliques. Parmi ces classes de produits, seules cinq sont commercialisées actuellement, à savoir pipérazine, praziquantel, benzimidazoles, pyrimidines et lactones et ce sont donc celles-ci qui nous intéressent. Chaque produit a son propre mode d'action mais les molécules appartenant à une même classe tuent les parasites selon le même mécanisme. Celui-ci consiste soit à altérer des processus métaboliques vitaux ayant trait à l'alimentation ou la conversion de l'énergie, soit à causer une désorganisation de l'activité neuromusculaire qui résulte en la paralysie du vers et son incapacité à se maintenir dans sa niche écologique.

Ces antiparasitaires sont formulés de façon à proposer plusieurs voies d'administration, ce qui en simplifie grandement l'usage. L'efficacité d'un anthelmintique (Ulhinger, 1992) est conditionnée par le respect des critères suivants : (1) la dose administrée est basée sur une estimation précise du poids du cheval, (2) la dose entière est consommée, (3) les anthelminthiques mélangés à la nourriture sont totalement consommés dans les 12h post administration (DiPietro, 1987). Enfin, l'index thérapeutique est généralement suffisamment large pour en permettre un usage sûr.

Le nom déposé, la dose recommandée, l'index thérapeutique, le mode d'action et les voies d'administrations sont présentés en tableau I pour les quatre classes thérapeutiques disponibles sur le marché. Un résumé de leur efficacité sur les principaux parasites gastro-intestinaux équins est présenté dans le tableau II. Une étude plus détaillée des trois familles largement prépondérantes sur le marché du fait de leur efficacité et de la largeur de leur spectre est ensuite présentée.

Anthelminthique	Classe	Dose (mg /kg)	Index thérapeutique	Mode d'action	Effet sur le parasite	Voies d'administration
Pipérazine	hétérocyclique	88	17	Hyperpolariseur neuromusculaire	Paralyse flasque	Sondage, mélangé à la nourriture ou pâte orale
Fenbendazole	Benzimidazole	5-10 (pendant 5 jours consécutifs pour effet larvicide)	200	Inhibiteurs de la production d'énergie par inhibition de la fumarate réductase et du transport de glucose. Bloquent la synthèse de tubuline	Provoquent la mort de faim et d'épuisement du parasite, et également agents ovicides	Sondage, mélangé à la nourriture ou pâte orale
Oxfendazole		10	10			Sondage ou pâte orale
Oxibendazole		10-15	60			
Pyrantel	Pyrimidine	6.6 (x 2 pour effet cestocide) ou 2.64 en administration quotidienne	6 pour tartrate de pyrantel – 20 pour pamoate de pyrantel	Agoniste de l'acétylcholine, action au niveau synaptique	Paralyse spastique	Sondage, mélangé à la nourriture ou pâte orale
Ivermectine	Lactone macrocyclique	0.2	10	Agoniste du GABA, action par fixation aux canaux chlorures glutamate dépendants	Paralyse flasque et inhibition de la prise alimentaire	Pâte orale
Moxidectine		0.4	5			

**Tableau I : Classe, dose, index thérapeutique, mode d'action, effet et voies d'administration des principaux anthelminthiques équins sur le marché (Hutchens et al, 1999)**

Anthelminthique	Larves de Gastérophiles	Ascaridés	Grands strongles	Petits strongles	Oxyures	Larves de Cyathostomes enkystées	Efficacité sur les Cyathostomes résistants aux benzimidazoles
Pipérazine	0	97	5-50	95	50	0	Non
Fenbendazole	0	95	95-97	97	97	92-96	Non
Oxfendazole	0	95	97	97	97	0	Non
Oxibendazole	0	95	97	97	97	0	Non
Pyrantel	0	95	70-97	95	65	0	Oui
Ivermectine	99	100	100	100	100	35-42	Oui
Moxidectine	90	100	100	100	100	70-80	Oui

**Tableau II : Pourcentage moyen d'efficacité des anthelminthiques sur les parasites équins (Hutchens et al, 1999).**

#### a) famille des benzimidazoles

Ces composés organiques de synthèse et de structure homogène sont d'importance majeure en médecine vétérinaire. Initialement actifs contre les nématodes digestifs, leur spectre s'est ensuite élargi vers les nématodes respiratoires, les cestodes et les trématodes. Ce groupe inclut le thiabendazole, l'albendazole, le mébendazole, le fenbendazole, l'oxfendazole, et l'oxibendazole et a l'index thérapeutique le plus large parmi les anthelminthiques équins.

Le mode d'action est basé sur l'inhibition de certaines enzymes comme par exemple la fumarate réductase, accepteur final d'électrons dans la mitochondrie, ce qui bloque le métabolisme énergétique par défaut d'utilisation du glucose (Prichard, 1970). Il repose également sur l'interaction avec la tubuline qui, empêchant la polymérisation en microtubules, entraîne une désorganisation généralisée de l'architecture de la cellule et de son fonctionnement.

On ne détaillera pas les doses recommandées et le spectre de chaque molécule : on note que les pourcentages d'efficacité du tableau II ne prennent bien sûr pas en compte les souches résistantes. Le febantel, appartenant à la famille des phénylguanidines est métabolisé à son absorption en fenbendazole et est donc un probenzimidazole avec le même mode d'action et soumis aux mêmes problèmes de résistance.

Le fenbendazole reste cependant le troisième anthelminthique administré au Royaume-Uni (Earle, 2002) et le second au Danemark (Lendal, 1998) et la situation est sans doute identique dans les autres pays d'Europe. Son spectre comprend les ascaridés, les oxyures, les grands et petits strongles à l'état adulte, et s'élargit aux larves de cyathostomes enkystées dans la paroi intestinale lorsqu'il est administré à la posologie de 7.5mg/kg pendant 5 jours consécutifs ou à 50 mg/kg pendant 3 jours ou à 60 mg/kg en une seule fois (Duncan et al, 1998) avec une efficacité de 90 à 95%, incluant les stades L3 précoces. Cette propriété le distingue largement des autres anthelminthiques. Sa rémanence est faible, de l'ordre de 14 jours avant réapparition des œufs dans les fécès (Lumsden et al, 1989), ce qui conduit à retraiter 15 jours à un mois suivant la précédente administration.

#### b) famille des pyrimidines

Les sels de pyrantel : chlorydrate, pamoate de pyrantel et tartrate de pyrantel sont actifs contre les ascaridés, les petits strongles, *S. vulgaris* et les oxyures (Cornwell et Jones, 1968). Leur efficacité est en fait limitée concernant les oxyures et *S. edentatus* et ils sont inactifs sur les gastérophiles (Drudge et al, 1987).

Leur dose d'utilisation habituelle est 6.6 mg/kg mais l'administration d'une double dose étend le spectre aux anoplocéphales, contre lesquels benzimidazoles et lactones macrocycliques sont inactifs. On note qu'il peut être administré de façon efficace quotidiennement à la dose de 2.64 mg/kg, en vue de prévenir la migration des larves de *S. vulgaris* ainsi que les larves migrantes de *P. equorum* et l'installation des larves de cyathostomes, bien que ce ne soit pas prouvé (Monahan et al, 1997). Ce protocole s'avère même plus efficace contre l'infestation par les cestodes que trois administrations d'une dose équivalente à trois fois la posologie recommandée sur une durée de 26 semaines selon une étude menée par J. Kivipelto, 1998.

Le pyrantel est un agoniste de l'acétylcholine, entraînant une paralysie spastique du vers qui ne peut se maintenir dans l'hôte.

Sa rémanence est de l'ordre de 39 jours, ce qui amène à retraiter au bout de 6 semaines environ (Lumsden et al, 1989).

#### c) famille des lactones macrocycliques

L'ivermectine, du groupe des avermectines, a été le premier composé commercialisé avec un spectre aussi large, qui s'étend des arthropodes aux nématodes (« endectocide »). Son efficacité est de l'ordre de 99% sur les gastérophiles, stades adultes et immatures de *P. equorum*, stades larvaires et adultes des grands strongles, petits strongles adultes, oxyures, habronèmes, microfilaires d'onchocercques, *Draschia*, *T. axei*, *S. westeri*, *D. arnfieldi*. Pour Love et al (1995), son efficacité est de près de 70% sur les stades larvaires de cyathostomes. La dose active est très faible : 0.2mg/kg, et l'index thérapeutique très large. Les lactones sont des agonistes d'un neurotransmetteur, l'acide gamma-amino butyrique (GABA) et agissent en bloquant les canaux Cl<sup>-</sup> glutamate dépendants de neurones du pharynx du vers et de cellules musculaires. Ceci aboutit à une perte de coordination d'où immobilisation du vers par paralysie flasque. Sa rémanence est de 56 à 70 jours, et autorise à retraiter environ 8 semaines suite à une vermifugation (Jacobs et al, 1995). Cette molécule a connu un immense succès depuis sa commercialisation en 1981 : à titre d'exemple, au Royaume-Uni en 1996, 92% des chevaux vermifugés ont reçu de l'ivermectine dans une étude conduite par Lloyd, 1998.

La moxidectine, de commercialisation encore plus récente (années 1990) est une milbémycine aux propriétés comparables à celles de l'ivermectine. Elle s'utilise à la dose de 0.4mg/kg et a pour particularité sa bonne activité, de l'ordre de 70 à 80% sur les larves de cyathostomes enkystées, L3 et L4. Son index thérapeutique plus faible justifie son AMM pour les chevaux âgés de plus de 4 mois. Enfin, sa rémanence longue de 84 jours permet de

reporter le traitement suivant à 12 semaines plus tard, excepté pour les poulains de moins de 2 ans puisque cette durée ne vaut pas pour les ascaridés, qu'il faut donc vermifuger toutes les 6 à 8 semaines (DiPietro et al, 1996).

## 2. Les protocoles de vermifugation

### a) Quelques principes fondamentaux

Quelque soit le protocole appliqué parmi toutes les solutions possibles, l'efficacité de la vermifugation repose sur les bases suivantes :

- Traiter simultanément tous les chevaux puisque l'objectif est de réduire le niveau de contamination de la pâture en débarrassant le cheval de ses propres parasites afin que la réinfestation s'effectue aussi lentement que possible.
- Administrer la dose correcte en s'assurant qu'elle est consommée en totalité (cf supra).
- Lors de la vermifugation, rentrer le cheval en box la veille et ne le ressortir au paddock que le lendemain afin que l'élimination des œufs ait lieu dans la litière et non sur les pâtures.
- Ne jamais épandre le fumier de cheval sur les aires pâturées par les chevaux.
- Mettre en quarantaine et traiter tout nouvel arrivant avec une molécule de large spectre.
- Ne jamais mettre d'ânes sur les prairies utilisées par les chevaux.

### b) Vermifugation des adultes

On ne peut détailler que les protocoles les plus répandus et quelques exemples, adaptés au traitement de chevaux qui passent au moins une partie de l'année en pâtures ou qui sortent régulièrement au paddock. La vermifugation des chevaux en « zero grazing », qui représente moins de 1% de la population équine britannique (Mellor, 2001), peut ne s'effectuer que 2 fois par an, voire pas du tout si la gestion sanitaire est excellente.

- **Alternance rapide des familles chimiques** : l'intervalle de vermifugation est basé sur la période de réapparition des œufs dans les fécès, qui varie en fonction de l'anthelminthique et du parasite considéré (il s'agit toujours des cyathostomes pour les adultes, qui ont la période prépatente la plus courte). On change de classe thérapeutique à chaque nouvelle administration, alternant généralement une lactone macrocyclique, le pyrantel et un benzimidazole. Ce protocole a l'avantage de prévenir l'apparition d'éventuelles souches



résistantes par l'emploi d'une autre molécule à la vermifugation suivante. Il est cependant relativement coûteux car impose un intervalle de vermifugation moyen assez faible : la moxidectine « tient » 12 semaines avant réémission des premiers oeufs, l'ivermectine 8, le pyrantel 6 et le fenbendazole 4 semaines seulement. Ce protocole reste très utilisé puisqu'au Royaume-Uni, à titre d'exemple, 28% des propriétaires changeaient de molécule à chaque vermifugation au cours des années 1994, 1995 et 1996 et 86% administraient au moins 2 molécules par an, avec une médiane de 6 traitements annuels en 1996 (Lloyd, 2000).

- **Utilisation d'une seule famille :** cette fois, une seule molécule est employée et il s'agit en pratique le plus souvent de l'ivermectine toutes les 8 semaines ou de la moxidectine toutes les 12 semaines du fait de leur très large spectre, mais les benzimidazoles ont été utilisés ainsi pendant de longues années avant la commercialisation de l'ivermectine en 1981. Ces pratiques ont l'inconvénient de sélectionner les espèces insensibles à leur action, comme les souches de cyathostomes résistantes pour les benzimidazoles ou les anoplocéphales dont la prévalence augmente depuis l'utilisation intensive des lactones (Edwards, 1986). Dans l'étude effectuée par Lloyd (1998), seuls 6% des propriétaires n'avaient administré que de l'ivermectine sur 3 années (souvent complétée par un traitement cestocide).
- **Les protocoles spécifiques** consistent à administrer les molécules en fonction de leur spectre et de la menace épidémiologique la plus présente à chaque période de l'année :
  - un strongylicide adulticide et larvicide à la sortie au pré vers Mars, et à la rentrée en Novembre : on utilise de préférence une lactone macrocyclique pour bénéficier d'un spectre aussi large que possible et éviter une contamination importante des pâtures en Mars ainsi que pour empêcher l'accumulation des larves chez les chevaux tout en traitant en même temps les gastérophiles en Novembre.
  - un strongylicide adulticide en cours de saison de pâture, au moment des pics d'excrétion vers Juillet et Septembre : du pyrantel ou du fenbendazole sont adaptés, accompagnés d'un cestocide : on peut donc employer le seul pyrantel à double dose ou le praziquantel. Ce schéma comprenant quatre vermifugations ciblées au cours de l'année est largement répandu, c'est par exemple le plus utilisé au Danemark (Lendal, 1998), avec une moyenne de 4 et de 3.7 traitements annuels respectivement pour les jeunes chevaux et les adultes.
- **Le pyrantel en usage quotidien** à la dose de 2.64 mg/kg pendant la saison de pâture est un protocole proposé assez récemment qui semble efficace sur la prévention des

migrations larvaires de grands strongles et la réduction significative du taux d'excrétion d'œufs de strongles, même après exposition à une soudaine et importante pression d'infection (Monahan, 1997). Il convient de toujours vermifuger avec un anthelminthique à large spectre à la sortie au pré avant de débiter le pyrantel en prise quotidienne. Cependant, ce protocole est plus coûteux et n'est pas plus efficace que l'administration d'ivermectine toutes les 8 semaines ou qu'une excellente gestion des pâtures (Nicklin, 1997) et s'avère intéressant principalement dans le cadre de pâtures partagées par des chevaux de statuts helminthologiques variés et surtout inconnus, dont la vermifugation ne peut être synchronisée.

### c) vermifugation des jeunes

Une attention particulière doit être portée sur la vermifugation des jeunes de moins de 2 ans et des juments suitées :

- Tout d'abord à cause d'un profil parasitologique différent, puisqu'il s'agira ici de lutter contre les anguillules et les ascaridés,
  - Ensuite du fait d'une sensibilité beaucoup plus importante aux infestations, superposée à une efficacité réduite des anthelminthiques dans cette population, probablement imputable à un manque d'immunité qui s'ensuivrait d'un phénomène d'enkystement important.
- Ainsi, Herd a comparé l'efficacité de 3 molécules de classes thérapeutiques différentes : ivermectine, oxiabendazole et pyrantel pamoate sur les adultes et les yearlings dans une écurie de pur-sangs de l'Ohio sur une durée de 4 ans (1982 à 1988). Les comptages moyens des coproscopies des adultes dépassaient rarement 100 epg pour des intervalles de traitement de 4 à 5 semaines dans le cas de l'oxibendazole et du pyrantel, et de 8 semaines concernant l'ivermectine. En revanche, ceux des jeunes chevaux s'élevaient à 655 epg pour l'oxibendazole, 729 epg pour le pyrantel et 852 pour l'ivermectine avec des comptages individuels atteignant parfois 3000 epg pour des délais après traitement parfaitement identiques à ceux des adultes (Herd, 1990).

On vermifugera donc les juments idéalement juste avant l'arrivée dans le box de poulinage pour tenter d'en éviter la contamination ou dans les jours suivant la naissance du poulain, au maximum 15 jours après. Dans le cas d'une vermifugation post-poulinage, il est impératif de ramasser les crottins de la poulinière quotidiennement pour éviter des niveaux d'infestation du box trop importants. On traite à nouveau 1 mois après, avec pour objectif l'élimination des risques de strongyloïdose en utilisant du fenbendazole ou de l'ivermectine (le pyrantel étant inactif sur les anguillules). On vermifugera les poulains entre 15 jours et 1.5

mois après selon les antécédents en matière de strongyloïdose, puis 1 mois plus tard puis enfin tous les 2 mois jusqu'à l'hiver avec une molécule au choix à l'exception de la moxidectine au début, qui ne dispose pas de l'AMM avant 4 mois et en rappelant pour celle-ci que sa rémanence n'est que de 6 semaines sur les ascaridés.

Les protocoles concernant les yearlings sont identiques à ceux des adultes mais il est possible de réduire légèrement les intervalles en cas de forte infestation. En effet, l'ivermectine toutes les huit semaines ou l'oxibendazole toutes les quatre semaines ont été impuissants à assurer un contrôle satisfaisant chez les jeunes chevaux au cours d'une étude menée à Newmarket (Herd, 1986). On note que le pyrantel quotidien pose chez les jeunes le problème de l'acquisition de l'immunité : ainsi, Monahan (1997) a comparé les niveaux d'infestations parasitaires et les réactions cliniques et inflammatoires, suite à des traitements très différents, de 3 groupes de poulains soumis à une importante pression d'infection par des grands et petits strongles. Dans un premier temps, les poulains des deux premiers groupes étaient au pré avec leur mère : les premiers étaient traités quotidiennement au pyrantel avec leur mère et les seconds ne recevaient pas de traitement antiparasitaire, tandis que les troisièmes avaient grandi dans des conditions « parasite-free », donc séparés des juments et en box. Dans un second temps, les poulains des deux premiers groupes furent sevrés et déplacés sur une pâture fortement contaminée pendant 5 semaines, le groupe 1 recevant toujours son pyrantel quotidien. Ensuite, ils furent tous rentrés au box et la moitié de chacun des groupes fut soumise à une pression d'infestation soudaine et majeure par des strongles (grands et petits), l'autre moitié servant de témoin. Des autopsies eurent lieu 6 semaines post-infection pour évaluer les niveaux d'infestation et l'étendue des lésions. Monahan a constaté au cours de cette expérience que :

- Le pyrantel quotidien du groupe 1 a réduit significativement les niveaux d'infestation des juments et des poulains, ainsi que les comptages de larves infestantes sur pâtures.
- Le pyrantel quotidien du groupe 1 a maintenu des comptages coproscopiques très bas au cours du sevrage, mais n'a pas suffi à prévenir une infestation par des grands et petits strongles suite à une agression parasitaire sévère durant cette même période.
- Les poulains du groupe 1 se sont avérés plus sensibles à une forte pression d'infection que ceux du groupe 2, qui n'ont montré aucun symptôme clinique suite à une telle agression.
- Les réactions des poulains du groupe 1 face à la forte pression d'infection étaient comparables à celles des poulains « parasite-free » en terme de manifestations cliniques (fièvre, anorexie, coliques...) ainsi que de niveau d'infestation parasitaire (nombre de

strongles luminaux et de larves enkystées), témoignant d'une absence au moins partielle de développement de l'immunité, qui pourrait être imputable au défaut de contact entre poulains sous pyrantel et parasites, indispensables au développement d'une immunité spécifique.

Ce problème du développement de l'immunité, observé au cours de cette étude en ce qui concerne le pyrantel quotidien, représente une des interrogations soulevées par l'usage intensif de la chimiothérapie préventive, qui limite forcément la rencontre hôte/parasites. On conclura cette partie en soulignant que le meilleur protocole parmi l'ensemble des possibilités consiste à suivre régulièrement le niveau d'infestation des chevaux et à traiter lorsque les coproscopies indiquent que c'est devenu nécessaire, et tout particulièrement en ce qui concerne les jeunes chevaux, puisque cela permet le maintien du contact hôte/parasite dans des proportions maîtrisées ainsi qu'un usage vraiment raisonné des anthelminthiques, qu'une bonne gestion des pâtures devrait garder minimal.

## **B. Les mesures de lutte sanitaire : la gestion des pâtures**

### **1. L'entretien des pâtures**

#### a) la composition des pâtures

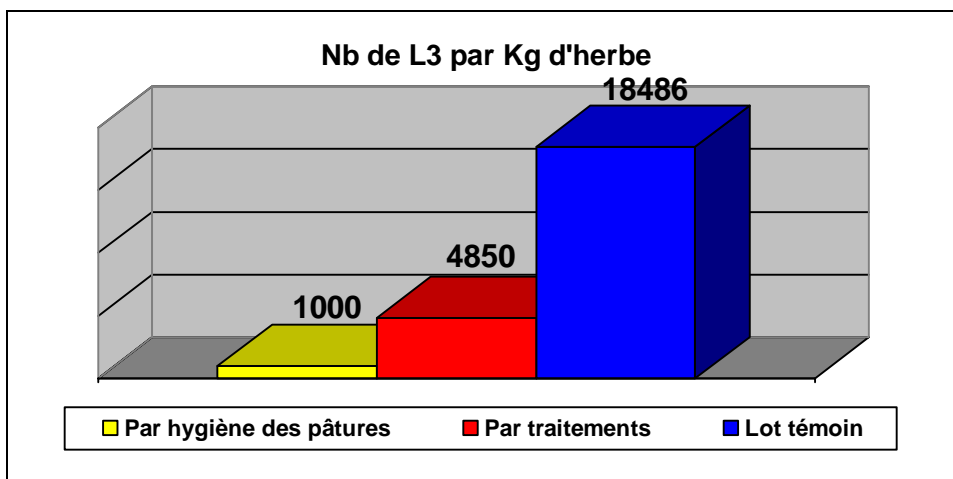
Une des premières règles pour empêcher une contamination lourde des pâtures consiste à ne pas dépasser une certaine concentration de chevaux, pour des raisons évidentes : la charge devrait rester inférieure à un cheval par hectare. En effet, les larves se trouvent dans un rayon de 30 cm autour de leur lieu d'émission dont 89% dans les 15 cm (English, 1979), or si les chevaux ont l'habitude de respecter un périmètre de refus autour des aires de défécation, ce qui limite l'ingestion de larves infestantes, la surpopulation les oblige à enfreindre cette règle pour se nourrir, accroissant considérablement le risque d'infestation.

Le second écueil consiste à mélanger des chevaux d'âges différents : les poulains sous la mère sont particulièrement fragiles et vulnérables aux infestations et ne devront dès lors pas partager les pâtures des jeunes du sevrage à deux ans dont les comptages coprologiques et sur pâture sont constamment élevés. Ils ont véritablement un statut de « multiplicateurs » en terme de population parasitaire (Love & Duncan, 1992), d'autant que l'efficacité des traitements anthelminthiques est réduite sur cette population (Herd, 1990). Ceux-ci respectent moins que les adultes la discrimination entre aires de pâturages et aires de défécation si bien qu'ils sont très exposés aux larves infestantes issues des crottins des adultes lorsqu'ils partagent leurs pâtures (English, 1979) : les jeunes « recyclent » les larves introduites par les

adultes. Il convient donc de séparer l'effectif total en trois classes distinctes : mères et poulains de moins de 6 mois, jeunes du sevrage à 2 ans, et adultes, avec pour chacune un programme ciblé de contrôle du parasitisme.

#### b) l'hygiène des pâtures

Le ramassage hebdomadaire ou bihebdomadaire des fécès prévient la transmission des cyathostomes et des grands strongles et réduit probablement le nombre d'anoplocéphales. La fréquence bihebdomadaire permet le ramassage avant la dispersion des œufs et avant la transformation des œufs en L3 qui peuvent alors migrer à travers la pâture. Herd (1986b, 1986c, 1990b) montre que cette pratique est plus efficace encore que des vermifugations systématiques toutes les 8 semaines à l'ivermectine ou toutes les 4 semaines avec de l'oxibendazole. Les comptages sur pâtures de larves L3 rapportés à la figure 3 ont été relevés au cours d'une étude incluant 72 poneys à Newmarket (Herd, 1986) : 1000 larves L3 par kg d'herbe pour le premier lot qui ne reçut aucun traitement anthelminthique mais pâturait sur des parcelles soumises à un ramassage bihebdomadaire des fécès. On compte 4850 L3 par kg d'herbe pour le second lot, qui reçut des traitements réguliers à l'oxibendazole à intervalles de 4 semaines et 18486 L3 par kg d'herbe pour le groupe témoin. L'étude dura une saison de pâture. Le résultat des comptages pour le groupe traité à l'oxibendazole concernait des chevaux adultes, l'essai ne donnait pas l'équivalent pour le groupe d'adultes traité à l'ivermectine (suite à un problème expérimental) mais en revanche, la comparaison de l'effet des deux molécules est rapportée pour deux lots de jeunes chevaux et l'efficacité de chacune ne différait pas de façon significative, si bien que le résultat de 4850 epg pour le groupe traité à l'oxibendazole ne semble pas imputable à une éventuelle résistance des strongles.



**Figure 1 : Contamination des pâtures en fonction des programmes de contrôle du parasitisme appliqués**

Selon Herd (1986), le ramassage des crottins permet en outre une augmentation de près de 50% de la surface pâturée du fait de l'élimination de la zone de refus systématiquement respectée par les chevaux autour des fécès. Cette mesure est difficile à mettre en œuvre en pratique, qu'elle s'effectue manuellement ou mécaniquement, surtout l'hiver ou par temps humide, lorsque les engins spécialement créés à cette fin ont tendance à abîmer l'herbe. Si elle est difficilement envisageable sur de grands effectifs, elle est réalisable pour des petits groupes sur des surfaces réduites, et tout particulièrement indiquée dans les pays pauvres qui n'ont pas accès aux anthelminthiques du fait de leur coût (Krecek, 1999) ou en ce qui concerne le contrôle des nématodoses des jeunes chevaux, qui nécessite sans cela une fréquence de traitements anthelminthiques particulièrement élevée. Le coût induit par le ramassage peut être compensé par l'augmentation de surface pâturable et par les économies en antiparasitaires et frais vétérinaires ; le développement de cette pratique n'est d'ailleurs pas complètement utopique puisque 35% des entraîneurs de pur-sangs britanniques ramassent les crottins chaque jour ou un jour sur deux (Earle, 2002).

Il est de plus possible de faire du compost avec les crottins, dont les oeufs et larves sont totalement détruits après 2 semaines en containers clos grâce à la chaleur dégagée par la fermentation (Schwartz, 1930) et qui sont dès lors réépandables comme engrais, ou de les utiliser directement pour fertiliser des cultures ou des pâtures destinées à d'autres espèces.

### c) Le hersage des pâtures

Le hersage, longtemps recommandé comme une option intéressante, assure tout simplement la dissémination des larves et œufs à travers toute la pâture s'il est pratiqué dans des conditions climatiques favorables à la survie des larves. Des poulains entretenus sur

pâtures hersées ont ainsi donné des coproscopies plus chargées que les témoins (Slocombe, 1997). Il ne faut donc réserver cet usage qu'en conditions sèches et chaudes lorsque le soleil assainit en tuant les larves ramenées à la surface, ou bien aux pâtures à l'hygiène strictement entretenue par un ramassage des fécès fréquent et rigoureux, dans lesquelles le risque de dissémination n'existe plus.

#### d) l'assainissement des pâtures

L'épandage de produits larvicides comme la cyanamide calcique ou la chaux vive, outre son efficacité faible et son coût conséquent, conduit souvent au refus de l'herbe traitée par les animaux.

### **2. La rotation des pâtures**

La survie des œufs et des larves dans le milieu extérieur est conditionnée par le climat : sécheresse et alternance gel / dégel sont d'excellents antiparasitaires qu'il ne faut pas hésiter à exploiter : le soleil détruit 80 à 85 % des parasites en 15 jours sur une parcelle sans chevaux. Un terrain laissé en jachère en fin d'été suivi d'un hiver est sain et convient parfaitement à la sortie au printemps des juments suitées. Une stratégie judicieuse consiste à passer les chevaux sur une pâture assainie à la fin de l'été ou de l'automne, au moment où la contamination de leur précédente parcelle est importante (Bjorn, 1991). C'est une pratique intéressante si elle est bien appliquée : une pâture ne peut être occupée plus d'une fois par saison si l'on veut être sûr de son statut sanitaire, et une vermifugation par une molécule à large spectre empêche les chevaux d'importer leurs parasites : c'est la politique « treat and move » pratiquée par 19% des propriétaires de chevaux danois (Lendal, 1998).

### **3. Les stratégies de dilution**

Celles-ci consistent à alterner les espèces animales sur une même pâture, avec pour principe que les larves infestantes de la première espèce seront consommées par la seconde espèce qui n'y est pas sensible : Eysker et Coll (1983) comparent ainsi le parasitisme de deux lots de ponettes au pré de février à septembre : l'un reste sur sa parcelle et subit une vermifugation au mois de juillet tandis que l'autre, outre sa vermifugation de juillet, est passé sur un terrain précédemment occupé par des ovins de février à juillet. Si les autopsies effectuées après la rentrée des animaux permettent de conclure à l'efficacité de la méthode pour les strongles, on constate un accroissement considérable de la population de

*Trichostrongylus axei*, commun aux chevaux et aux ruminants. On rencontre le même problème concernant la grande douve en terrain humide : c'est la limite de ce type de système.

La rotation rapide ou le pâturage mixte avec des bovins présente un bénéfice à court terme rapidement minimisé par la tendance des bovins à ne brouter que la partie supérieure des plantes : les larves se trouvent majoritairement à moins de 10 cm du sol, et cela entraîne donc un enrichissement de l'unité de poids d'herbe en parasites (English, 1979). Le raisonnement est identique pour la fauche des pâtures, car la dessiccation des larves qui suit leur plus importante exposition au soleil reste insuffisante rapport au facteur précédent .

### **C. Etude d'un exemple: résultats d'une enquête sur les méthodes de contrôle du parasitisme britanniques (Lloyd, 2000)**

Cent cinquante propriétaires de chevaux, essentiellement propriétaires privés et centres équestres, ont répondu à un questionnaire portant sur les pratiques de lutte contre le parasitisme des chevaux sur 3 années consécutives (1994, 1995 et 1996) au Royaume-Uni. Des échantillons de fécès ont été collectés chez 188 chevaux sélectionnés au hasard et ont montré que les protocoles employés étaient pour la plupart efficaces : 114 coproscopies en lame de MacMaster étaient négatives, seules 2 contenaient plus de 1500 œufs par gramme. 27 propriétaires rapportaient cependant avoir déjà rencontré un problème parasitaire.

Concernant les pratiques de vermifugation, on observe une médiane de 6 traitements annuels en 1996 et de 5 les deux années précédentes. 135 propriétaires ont utilisé des produits antiparasitaires chacune des 3 années sondées. Parmi ceux-ci, 39% ont employé les 3 classes thérapeutiques disponibles, 20% changeaient de molécule à chaque vermifugation et 44 % administraient au moins 2 molécules par an (figure 2). Seuls 6% des propriétaires avaient administré une unique classe thérapeutique (Ivermectine selon l'étude) sur les 3 années consécutives (souvent complétée par un traitement cestocide). Par classe chimique pour l'année 1996, 92% avaient administré au moins une lactone macrocyclique, 75 % du pyrantel et 64% une molécule de la classe des benzimidazoles.



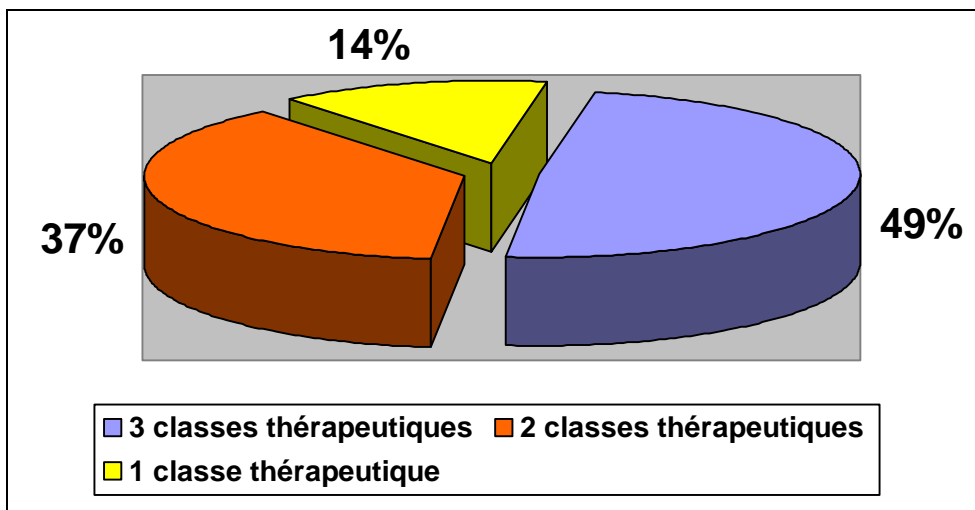


Figure 2 : Proportion des propriétaires de chevaux utilisant 1, 2 ou 3 différentes classes de composés antiparasitaires en 1996 au Royaume-Uni.

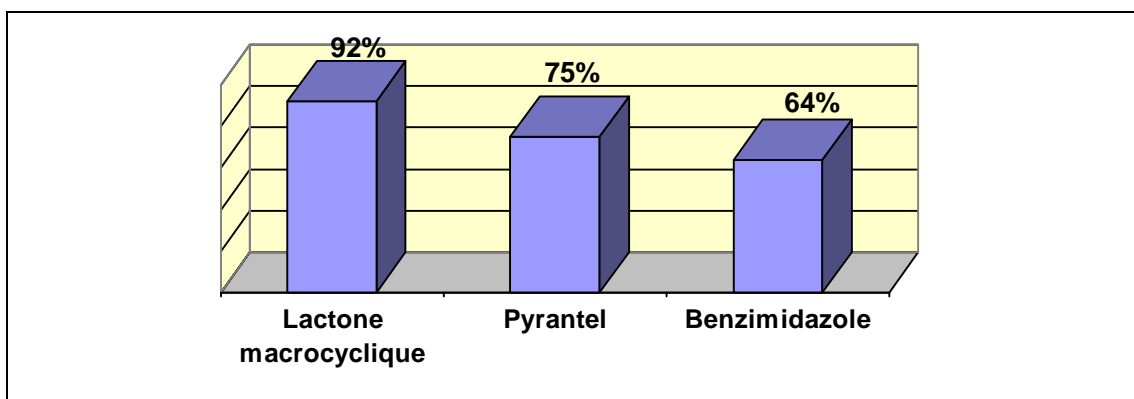


Figure 3 : Proportion des différentes classes d'anthelminthiques employées par les propriétaires de chevaux anglais en 1996.

L'hygiène des pâtures est pratiquée couramment au Royaume-Uni : 49% des propriétaires ramassaient les crottins une fois par semaine au minimum, dont 23% chaque jour. D'autres s'y employaient moins fréquemment, et 32% ne le faisaient jamais. Cependant, on note que les utilisateurs réguliers de cette méthode sont aussi les plus grands consommateurs de produits chimiques, avec une médiane de 6 doses annuelles contre 5 chez ceux qui n'entretiennent pas les paddocks, ce qui semble paradoxal sachant que cette pratique seule suffit à maintenir un niveau parasitaire correct au sein d'un troupeau.

On souligne donc l'importance intéressante de l'entretien des pâtures chez cette population de propriétaires qui semble très soucieuse des problèmes de parasitisme. Elle est

en contre-partie abondamment consommatrice de molécules antiparasitaires de toutes les classes disponibles, à une fréquence élevée, que le niveau parasitaire des chevaux ne semble pas imposer vu les résultats des coproscopies effectuées en parallèle de l'enquête.

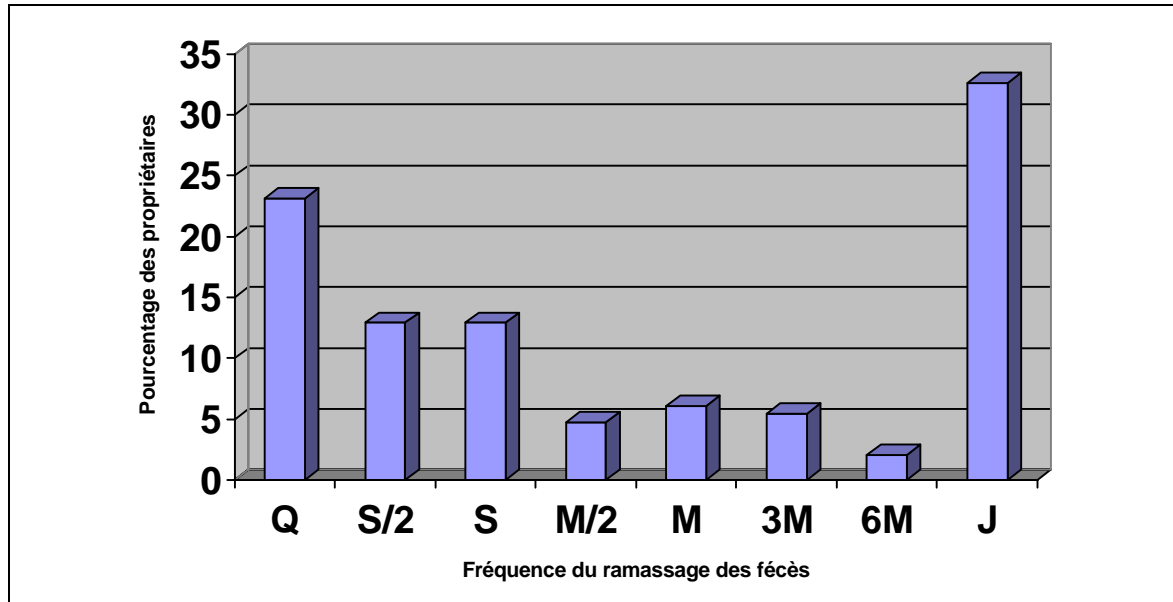


Figure 4 : Pourcentages de propriétaires qui ramassent les fécès à différents intervalles. Q Quotidiennement, S/2 Deux fois par semaine, S Chaque semaine, M/2 Deux fois par mois, M Chaque mois, 3M Tous les trois mois, 6M Tous les six mois, J Jamais.

### III. LA RESISTANCE AUX ANTHELMINTHIQUES : GENERALITES

#### A. Définitions

**Chimiorésistance** : « Apparition dans une population parasitaire de la faculté de tolérer des substances toxiques habituellement létales pour la majorité des individus de même espèce ». OMS, 1957.

**Tolérance** : situation dans laquelle une population de vers qui n'a jamais été exposée à une molécule, n'est pas complètement éliminée par celle-ci (Taylor et Hurt, 1989).

Au sein de toute population, il existe une variabilité génétique, si bien que dans toute souche même déclarée sensible à un composé, un certain nombre d'individus sont résistants : c'est par la sélection des gènes de tels individus qu'apparaît la résistance, lorsque leur proportion atteint un certain niveau. Le taux de développement de la résistance est déterminé par la pression de sélection et par le taux de contribution des individus résistants à la

constitution de la génération suivante : plus ceux-ci sont importants, plus le point d'échec du traitement arrive tôt (Sangster, 1999).

**Résistance de famille** (side resistance) : une souche de parasites résistante à une molécule est résistante à une molécule de même classe thérapeutique.

**Résistance multiple** (multiple resistance) : celle-ci s'exerce de façon indépendante envers plusieurs classes d'anthelminthiques différentes.

**Résistance croisée** (cross resistance) : c'est le résultat de la sélection d'une souche de parasites résistante à une molécule par une molécule d'une autre famille. Elle n'a jamais été décrite en parasitologie équine.

**Réversion** : retour d'une population résistante à un état de sensibilité vis-à-vis d'un anthelminthique. Aucune réversion complète n'a été rapportée concernant la résistance aux anthelminthiques (Prichard et al, 1980).

**Résistance clinique** (clinical resistance ou field resistance) : les doses recommandées d'un composé échouent à l'élimination des parasites, donc à l'amendement des signes cliniques.

**Echec thérapeutique** : la résistance clinique est une forme d'échec thérapeutique mais d'autres raisons pour un échec apparent incluent l'existence de maladies aux symptômes similaires, l'usage d'un médicament non adapté, le sous-dosage ou la réinfestation rapide.

**Effet dose-réponse** : le principe de ce concept est que « plus d'anthelminthique tue plus de parasites ». Il s'agit d'une courbe sigmoïde représentant la réponse en ordonnée (pourcentage de parasites morts) par rapport au log de la concentration de la molécule (*in vitro*) ou de la dose de la molécule (*in vivo*). La concentration qui tue 50% des vers en moyenne est la DL50. Celle qui tue 95% des vers est la DL95.

**Facteur de résistance** : critère quantitatif évaluant l'intensité de la proportion d'individus résistants, c'est le rapport de la DL50 de la souche à tester sur la DL50 de la souche de référence, sensible à la molécule testée.

## **B. Diagnostic de la résistance**

Diagnostiquer la résistance n'est jamais facile : un premier problème réside dans le fait que certaines espèces et certains stades de parasites diffèrent dans leur tolérance aux substances chimiques : par exemple, les nématocides sont nettement moins efficaces contre les stades larvaires enkystés que contre les stades luminaux des cyathostomes si bien que les faiblesses d'action d'un anthelminthique sont toujours difficilement détectables au sein d'une population mixte. D'autre part, la résistance naît et progresse bien avant l'atteinte du point

d'échec thérapeutique. Or, détecter ce point n'est déjà pas aisé : les antiparasitaires sont commercialisés à des dosages déterminés : certains parasites sensibles à ces doses continuent à être contrôlés (la résistance est alors encore infraclinique) tandis que d'autres survivent, si bien que l'échec n'est pas encore apparent. Détecter la résistance à ses premiers stades s'avère donc difficile (Sangster, 1999) ;

Il existe en pratique de nombreux tests de dépistage : les tests *in vivo* permettent de suspecter une résistance sur le terrain tandis que les tests *in vitro* la confirment. Le tableau III récapitule l'ensemble des tests existants.

	Test	Famille chimique	
Tests in vitro	Test d'éclosion des oeufs	Benzimidazoles	
	Tests de développement		Benzimidazoles
		- larvaire	(Ivermectine)
		- adultes	(Lévamisol)
	Test de liaison à la tubuline	Benzimidazoles	
	Tests de paralysie larvaire		
		- Visuel	Lévamisole
		- Motilité	Morantel
		Test de migration	Ivermectine
		Test colorimétrique	Benzimidazoles
Tests in vivo	coproscopies	Tous groupes	
	Bilan parasites	Tous groupes	

**Tableau III : Méthodes de détection de la résistance aux anthelminthiques**

### 1. Tests *in vivo*

#### a) Coproscopies : Test de réduction fécale (« Fecal Egg Count Reduction Test »)

Une première série d'examens coproscopiques est effectuée le jour du traitement pour évaluer l'infestation parasitaire. Une seconde série a lieu 10 à 14 jours plus tard et permet alors de calculer le pourcentage de réduction du nombre d'œufs de parasites par gramme de fécès, indicateur de l'efficacité de l'anthelminthique testé.

$$E = \frac{\text{epg avant vermifugation} - \text{epg après vermifugation}}{\text{epg avant vermifugation}} \times 100$$

epg = nombre d'œufs par gramme de fécès.

Le délai entre les deux examens coproscopiques est supérieur à 10 jours car l'administration d'un antiparasitaire entraîne une chute momentanée de ponte des femelles gravides qu'elles soient sensibles ou non à cette molécule, qui dure une semaine environ et pourrait donc se traduire par une apparente efficacité du traitement si la seconde série de coproscopies avait lieu durant cette période (Prichard, 1980). Au delà de 14 jours, il peut y avoir eu de nouvelles infestations post-traitement. L'intérêt de ce test réside dans le fait qu'un individu est son propre témoin et qu'il permet le diagnostic rapide de la résistance au niveau individuel (Dargatz et al, 2000).

Ce test est rapide, peu coûteux, mais d'interprétation difficile : le nombre d'œufs n'est pas proportionnel au nombre d'adultes (Racliffe, 1971) : la ponte varie en fonction du moment de la journée (la reproductibilité est donc moyenne), les prolificités des différentes espèces sont également très variables. Ainsi, l'élimination d'une espèce très prolifique masquera la résistance d'autres espèces qui le sont peu, de même que la coexistence de plusieurs espèces peut modifier leurs prolificités respectives. La présence de stades inhibés n'est bien sûr pas détectable. Une étude menée par Lyons, Tolliver, Drudge et al (2001) sur l'efficacité du Pyrantel sur un groupe de poneys infestés artificiellement par une souche de cyathostomes résistants aux benzimidazoles témoigne ainsi des difficultés d'interprétation de ce test : le test des bilans parasitaires, détaillé à la suite, est systématiquement réalisé au cours de cette étude suite aux tests de réductions, car il s'avère en principe plus sensible et plus fiable. Or, les résultats des tests de réduction révèlent une efficacité du pyrantel bien inférieure à celle quantifiée grâce aux bilans parasitaires, ce qui amène les auteurs à passer en revue les risques de faux-positifs dans le diagnostic d'une résistance : une coproscopie élevée 10 à 15 jours suivant un traitement ne signifie pas nécessairement résistance, car l'excrétion des œufs remonte parfois rapidement après une diminution, c'est le problème des tests *in vivo* suite à l'une ou l'autre des circonstances suivantes :

- sous-dosage ou régurgitation d'une partie de l'antiparasitaire.
- Maturation des larves inhibées, si le traitement a été effectué pendant la phase d'inhibition (petits strongles) ou de maturation (grands strongles), le retour vers la lumière se traduit par une augmentation du nombre d'œufs dans les coproscopies.
- Présence de *T. axei*, résistant à de nombreux anthelminthiques.

- Sélection par l'usage intensif des anthelminthiques de parasites à la période prépatente plus courte (Herd 1981, 1985, 1986, 1990b et c) : ainsi de 1985 à 1989, la moyenne des coproscopies 6 semaines après le dernier traitement à l'ivermectine est passée de 0 à 236 opg chez les jeunes chevaux (même tendance pour un intervalle de 4 semaines avec le pyrantel).

Une dernière difficulté de ce test, qui reste le plus courant malgré ses inconvénients, réside en la fixation du seuil sous lequel un anthelminthique est jugé inefficace et la souche déclarée résistante. De nombreux auteurs ont proposé des seuils tout en précisant qu'il ne s'agissait que d'une indication et qu'une résistance pouvait exister malgré une efficacité supérieure au seuil (Prichard, 1980 ; Herd, 1981). Ce seuil dépend également de la molécule : on retient une efficacité de 90% pour le pyrantel mais de 95% désormais pour les benzimidazoles ou les lactones. Il a longtemps été recommandé à 90% pour les benzimidazoles (Bauer et al, 1986) mais une étude menée sur la prévalence de la résistance au Danemark par Craven et al (1998) testant 5 méthodes de calcul de la réduction fécale concluait qu'un seuil de 95% (appliqué depuis longtemps chez les petits ruminants) se justifiait en permettant une détection plus précoce des résistances.

Ce test peu fiable ne permet donc pas de conclure mais simplement de soupçonner : c'est le premier élément de diagnostic de terrain, il doit amener le recours aux méthodes suivantes (Anon, 1982).

#### b) Bilans parasitaires (Duncan et al, 1988)

Dans la plupart des cas, les animaux sont infestés naturellement, mais il peut s'avérer utile parfois d'étudier l'activité d'une molécule contre un nombre important d'espèces par une infestation artificielle.

Le test de contrôle (« Controlled test ») : Il s'agit d'une procédure fiable, mais il est recommandé d'avoir un minimum de 6 chevaux par groupe du fait de la variation possible du nombre de parasites observés d'un individu à l'autre. Les chevaux sont alloués au hasard au groupe traité ou témoin, et un composé est administré. Après une à deux semaines (ou davantage), les animaux sont autopsiés, et les parasites recherchés, identifiés et dénombrés. L'efficacité du composé étudié est alors déterminée par comparaison du nombre de parasites dans les animaux témoins avec le nombre de parasites encore présents dans les animaux traités. Le pourcentage d'efficacité contre chaque espèce de parasite est alors calculé selon la formule suivante :

$$E(\%) = \frac{\text{moyenne du nombre de vers des témoins} - \text{moyenne du nombre de vers des traités}}{\text{moyenne du nombre de vers des témoins}} \times 100$$

Des méthodes statistiques paramétriques ou non-paramétriques sont ensuite utilisées pour déterminer si l'efficacité est significative.

Le test critique (« critical test ») : cette méthode ne peut être utilisée que pour évaluer l'efficacité d'un produit sur les parasites gastro-intestinaux, et repose sur le fait que chaque animal infesté individuellement joue le rôle de son propre contrôle. Chaque individu est isolé, et traité avec le produit testé. Ses fécès sont collectés chaque jour et jusqu'à sept jours après administration, date où l'animal est autopsié. Les parasites collectés sont ensuite ajoutés à ceux retrouvés dans le tractus gastro-intestinal, qui sont identifiés et dénombrés lors de l'autopsie helminthologique. Le total de ces parasites est considéré être la charge parasitaire qui existait au moment du traitement, et l'efficacité envers chaque espèce de parasite pour chaque individu est alors calculée selon la formule suivante :

$$E(\%) = \frac{\text{nombre de parasites évacués dans les fécès}}{\text{nombre de parasites évacués dans les fécès} + \text{nombre de parasites restant à l'autopsie}} \times 100$$

Un inconvénient de ce test réside dans le fait que les parasites de l'estomac tels que les gastérophiles peuvent être partiellement digérés avant d'arriver dans les fécès, et ainsi difficiles à trouver et identifier. L'utilisation de ce test pour évaluer l'efficacité d'une molécule sur ce type de parasites donnera donc pour résultat une simple estimation de cette efficacité, et plusieurs tests critiques seront alors nécessaires à la détermination précise de celle-ci. Il est également possible d'employer les 2 tests à la fois : contrôle et critique, pour plus de précision. Enfin, il est préférable d'utiliser le test de contrôle pour déterminer l'efficacité sur les stades larvaires pariétaux, en décalant la date du sacrifice pour permettre aux larves immatures qui ont survécu au traitement de poursuivre leur développement, et ainsi d'en faciliter la collecte et l'identification.

Par l'emploi de la dose recommandée de la molécule testée, on met en évidence une résistance clinique tandis que l'emploi de doses plus faibles peut révéler une résistance avant émergence de la résistance clinique.

Ces tests traditionnels au verdict fiable et définitif sont malheureusement coûteux, longs et éthiquement douteux, c'est pourquoi les tests *in vitro* sont en expansion actuellement.

## 2. Tests *in vitro*

Pour détecter et quantifier la résistance à un chimique, des protocoles ont été mis au point *in vitro* sur les stades libres du parasite (les gènes de résistance s'expriment à tous les stades de vie d'un parasite). Ils consistent tous à mettre en contact des œufs, larves ou adultes avec des concentrations croissantes de principe actif : l'effet est alors mesuré sur l'éclosion, le développement ou l'activité du nématode pour différentes concentrations afin de construire la courbe dose-effet qui permettra la détermination de la DL50 de la population étudiée envers la molécule testée.

Les résultats de ces tests sont interprétables individuellement mais difficilement comparables entre eux du fait du grand nombre de facteurs de variation : conditions de culture, de prélèvements, étude d'une population particulière qui ne peut se comparer qu'à une souche de référence si elle existe.

### a) Test d'éclosion des œufs (« Egg hatch assay »)

C'est le test le plus utilisé chez le cheval, spécifique des benzimidazoles : il en existe de nombreuses variantes mais le principe reste d'incuber des œufs dans des concentrations titrées croissantes de thiabendazole (habituellement) et d'observer le nombre d'éclosions par concentration pour déterminer la DL50. C'est une technique de routine fiable et sensible dont le principal inconvénient réside dans le fait de se procurer des œufs n'ayant pas évolué, difficiles à transporter du fait de leur grande fragilité (Taylor et Hunt, 1989).

### b) Test de développement des larves (« Larval development test », Coles, 1988)

Selon le même principe que le test précédent, ce sont ici des L1 en culture qui sont confrontées aux concentrations croissantes de thiabendazole, et la variable mesurée est le pourcentage de développement jusqu'au stade L3 après 7 jours à 27°C. Ce test peut utiliser des œufs de tous âges, et n'importe quel anthelminthique peut être testé sur n'importe quelle larve de nématode, il est en outre plus sensible que le test d'éclosion. Ce type de test, de même que le précédent, est désormais commercialisé sous forme de « kits » faciles d'utilisation : c'est le cas du DrenchRite™ LDA test développé par le Commonwealth Scientific Industrial Research Organisation en Australie, qui se présente sous forme de microplaques imprégnées d'anthelminthiques (benzimidazole, lévamisole, benzimidazole + lévamisole et avermectines/milbémycines) sur lesquelles on place les œufs et larves après centrifugation des fécès ; il ne reste alors plus qu'à laisser incuber une semaine à 27°C pour



l'obtention du résultat (Horizon Technology, 1996). Ce test et le précédent sont de loin les plus couramment utilisés, et Ihler et Bjorn (1996) ont donc tenté, par une expérience doublée d'une synthèse bibliographique, de déterminer les DL50 traduisant une souche résistante avec un faible risque d'erreur : pour le thiabendazole, une DL50 supérieure à 0.5  $\mu\text{M}$  pour l'éclosion des œufs et à 0.6  $\mu\text{M}$  pour le développement larvaire suggèrent une résistance de façon significative. Toutefois, les corrélations entre tests restent très pauvres et le résultat d'un test ne permet pas de prévoir celui d'un autre : le seul moyen de définir le test optimal serait de comparer les performances à un standard agréé de résistance (une souche étalon) qui n'existe pas (Craven et al, 1999).

c) Test de liaison à la tubuline (« tubulin binding assay »)

La résistance aux benzimidazoles s'exprime par la réduction de la capacité de la tubuline, protéine structurale, à se lier à ceux-ci. Le principe de ce test décrit et standardisé par Lacey et Snowdon (1988) consiste à mesurer la liaison de la tubuline du parasite à du mébendazole tritié. Ce test est rapide (moins de 2h), fiable, reproductible et sensible au moindre changement du degré de résistance du parasite, il est utilisable en routine.

d) Test colorimétrique (« biochemical assay »)

Les souches de nématodes résistantes aux benzimidazoles présentent un taux d'estérase supérieur à celui des souches sensibles. Ce test a donc pour principe la comparaison de ces valeurs à partir de L3 infestantes : de lecture aisée et rapide, il semble peu reproductible, c'est sans doute pourquoi il reste peu répandu (Sutherland , 1989).

## **C. Les molécules concernées**

### **1. La résistance de famille des benzimidazoles**

La détection de souches résistantes au thiabendazole a été réalisée pour la première fois dans le Kentucky en 1965 (Drudge, 1965), quatre ans seulement après l'introduction du thiabendazole comme anthelminthique chez les équins. Le phénomène a ensuite été mis en évidence dans d'autres états d'Amérique du Nord et du Sud, en Australie, Nouvelle-Zélande et en Europe. L'annexe présente les découvertes de souches résistantes, en détaillant l'année de mise en évidence, le lieu, l'anthelminthique concerné, les antécédents thérapeutiques du programme de contrôle du parasitisme dans le haras où la résistance a été démontrée, les tests utilisés pour cette démonstration, et enfin l'auteur et l'année de la (ou des) publication (s).

On remarque que 56% de ces publications ne démontrent la présence de résistance que sur des résultats de coproscopies, seulement 24% les confirment par des bilans parasitaires et 19% par des tests *in vitro* (test d'éclosion des œufs).

On note également que la présence de souches résistantes aux benzimidazoles a été constatée pour toutes les molécules de cette famille mises sur le marché à ce jour : thiabendazole puis cambendazole, puis mébendazole, fenbendazole, fébantel, oxfendazole, tioxidazole, albendazole et oxibendazole, et toutes les observations ont montré qu'il s'agit bien d'une résistance de famille. L'oxibendazole est resté longtemps efficace sur les souches résistantes (Drudge, Lyons, Tolliver et al, 1980c et 1981a et b ; Webster et al, 1981) mais les premières faiblesses ont été détectées dès 1985 (Drudge, 1985a).

## **2. Les cas de résistance au pyrantel**

Les premiers soupçons se sont portés dès 1974 au cours d'un essai clinique mené sur 27 jeunes chevaux par Lyons : si la moyenne d'efficacité sur les populations de cyathostomes des cinq chevaux traités au pyrantel était établie à 92% (le seuil d'efficacité étant fixé à 90%), 8 espèces de 4 genres distincts ont ensuite été retrouvées à l'autopsie d'un cheval après le traitement. Suite à cela, Drudge a fortement suspecté une résistance chez une souche de trichonèmes dans le Kentucky en 1988, puis Boersema aux Pays-bas (1991) , Ihler en Norvège (1995) et enfin, des souches résistantes au pyrantel pamoate ont été isolées en Louisiane avec des efficacités réduites pour 7 espèces de cyathostomes [ 62% - 88% ] au test critique (Chapman, 1996). Lyons (2001) signale la mise en évidence de souches de cyathostomes résistantes au pyrantel pamoate, issues de populations entretenues depuis 1974 pour leur résistance aux benzimidazoles dans le Kentucky : il s'agit donc d'un cas de résistance croisée.

## **3. Situation des lactones macrocycliques**

Aucune résistance à l'ivermectine ou à la moxidectine n'a été mise en évidence de façon certaine à ce jour chez les chevaux : Craven (1998) signale un résultat suspect dans une ferme au Danemark suite à une étude de terrain : le test de réduction fécale indiquait une résistance à l'ivermectine 14 jours après le traitement mais ceci n'a pas été confirmé à J19. D'autre part, un cas de résistance de *Parascaris equorum* aux lactones macrocycliques est cette fois très fortement suspecté par Boersema aux Pays-bas (2002) : 26 chevaux d'une exploitation présentaient des ascaridés adultes dans leurs fécès malgré des traitements réguliers aux lactones. L'administration d'ivermectine à deux de ces chevaux et de

moxidectine à deux autres n'a eu aucun effet sur les coproscopies et l'hypothèse principale envisagée à vérifier est la résistance de cette souche d'ascaridés aux avermectines/mylbémicines, d'autant que cet élevage avait subi plusieurs années de vermifugations intensives aux lactones.

Les lactones macrocycliques représentent le seul groupe chimique pour lequel aucune résistance n'a encore été prouvée, cependant l'exemple des nématodes des petits ruminants ainsi que l'expérience des autres familles chimiques invitent à une extrême prudence, car l'apparition des premières résistances ne se pose aujourd'hui qu'en terme de délais (Sangster, 1999) et constituera un souci majeur en santé équine en ce sens que ce groupe est le dernier épargné pour le moment.

## **D. Les espèces parasitaires incriminées**

### ***1. Strongylus vulgaris***

La commercialisation des benzimidazoles dans les années 1960 puis celle des avermectines vingt ans plus tard a profondément transformé le monde des vers : la prévalence des stades artériels de *S. vulgaris* avant notre « ère moderne des anthelminthiques » était de 90 à 100% chez les chevaux et 90% des coliques leur étaient attribuées, forgeant sa réputation de « horse killer ». Sa prévalence n'a cessé de diminuer à partir des années 1980 : une étude portant sur 2385 cas de coliques de 1979 à 1984 aux Etats-Unis ne décompta que 3.5% d'*infarcti* attribuables à *S. vulgaris* (Herd, 1990). Ils ont aujourd'hui quasiment disparu partout où les chevaux sont vermifugés régulièrement : à Newmarket, seuls 3 grands strongles ont été détectés sur un total de 38000 échantillons de pâturage (Herd, 1986a).

Un unique cas de résistance a été publié à ce jour : Klei (1983) a isolé des L3 de *S. vulgaris* issues de fécès de chevaux traités 14 jours auparavant au mébendazole ; les cultures ont été effectuées trois fois à l'aide de différentes concentrations de benzimidazoles et les résultats se sont confirmés. Bien que l'émergence de résistance chez les grands strongles n'aurait rien de surprenant, c'est là le seul cas recensé dans la littérature alors que Drudge (1985b) a par exemple imposé 10 ans de sélection à la population S par utilisation intensive de cambendazole et d'oxibendazole sans observer de résistance chez les grands strongles. Les grands strongles ont donc été littéralement balayés par l'arrivée des anthelminthiques et il devient désormais rare d'en trouver dans les études de terrain : on ne les isole plus que sur les populations de chevaux sauvages ou de zoo (Young, 1999) et ils sont donc, comme leurs hôtes, classés « specimens rares ».

## 2. les cyathostomes

Négligés durant la première moitié du siècle, ils n'étaient pas même inclus dans les diagnostics différentiels de coliques par la plupart des praticiens. Ils ont commencé à s'imposer dès les années 1970, où jamais autant de syndrômes de cyathostomoses larvaires n'avaient encore été observés. Les études de terrain des années 1980 ont révélé des taux de contamination des pâtures et des coproscopies de l'ordre de 100% (Herd, 1981, 1985, 1990 ; Reinemeyer, 1984). Les premières souches résistantes à la phénothiazine ont été isolées en 1958, et les premières résistances au thiabendazole en 1965 (Drudge et Lyons, 1965). Treize espèces de cyathostomes résistantes aux benzimidazoles et sept (parmi les treize précédentes) au pyrantel pamoate ont été observées pour l'instant : elles sont énumérées dans le tableau IV, dans un ordre chronologique. Leur rang de prévalence a été établi d'après une étude de Reinemeyer (1984) sur 55 chevaux d'origines diverses sur lesquels aucune résistance n'avait été observée, et dont les résultats de celle-ci concordaient avec quatre études précédentes. On note que les souches résistantes s'observent parmi les espèces les plus fréquemment rencontrées et en cela, la composition des populations de cyathostomes est toujours sensiblement la même, seule leur importance globale a augmenté. Il existe donc indiscutablement une corrélation entre la fréquence d'apparition d'une souche résistante dans une population et sa prévalence. C'est ainsi qu'on retrouve des résistances croisées au pyrantel et aux benzimidazoles : seule une espèce (*C. minutus*) était résistante au pyrantel et sensible à l'oxibendazole, et l'apparition de souches multirésistantes est, quoique prévisible, toujours inquiétante.

ESPECES DE CYATHOSTOMES RESISTANTES AUX BENZIMIDAZOLES	CYLICOCYCLUS				CYATHOSTOMUM					CYLICOSTEPHANUS				
	<i>leptostomus</i>	<i>nassatus</i>	<i>breviscapulatus</i>	<i>insigne</i>	<i>minutus</i>	<i>labratum</i>	<i>catinatum</i>	<i>labiatum</i>	<i>pateratum</i>	<i>longibursatus</i>	<i>calicatus</i>	<i>goldi</i>	<i>poculatus</i>	<i>minutus</i>
<b>Reinemeyer (1984) Rang de la prévalence</b>	8 <sup>e</sup>	2 <sup>e</sup>	16 <sup>e</sup>	9 <sup>e</sup>	8 <sup>e</sup>	12 <sup>e</sup>	1 <sup>er</sup>	11 <sup>E</sup>	nc	3 <sup>e</sup>	6 <sup>e</sup>	5 <sup>e</sup>	15 <sup>e</sup>	8 <sup>e</sup>
Drudge (1977) : pop C	O	+	O	+	O	O	+	+	O	+	O	+	O	O
Drudge (1977) : pop B	O	+	O	O	O	O	+	O	O	+	O	+	O	O
Drudge (79-80) : pop B	O	+	O	O	O	O	+	O	O	+	O	+	O	O
Wescott (1982)	+	+	+	+	O	O	O	O	O	O	O	+	O	O
Lyons (1983)	O	+	O	O	O	O	+	O	O	+	O	+	O	O
Wescott (1985)	+	+	O	+	O	O	+	O	O	+	+	+	O	O
Drudge (1983) : pop S	O	+	O	+	+	O	+	O	O	+	O	O	O	+
Drudge (1984) : pop B	O	+	O	O	+	O	+	O	O	+	O	+	O	+
Bürger (1987)	O	+	O	O	+	O	+	O	O	+	+	+	+	+
Eysker (1988)	O	+	O	O	+	+	O	+	O	+	+	O	+	+
Geerts (1988)	O	+	O	O	O	+	O	+	O	+	+	+	O	O
Dorny (1988)	O	O	O	O	O	O	O	O	O	+	O	O	O	O
Eysker (1989)	O	+	O	O	+	+	O	+	O	+	+	O	O	+
Chapman (1991)	O	+	O	O	+	O	+	O	O	+	+	+	O	+
Lyons (1996)	O	+	O	O	O	O	+	O	O	+	+	+	O	O
Chapman (1996)	#	#	O	O	#	O	O	#	#	O	O	#	O	#

Tableau IV : Les espèces de cyathostomes résistantes aux benzimidazoles (marquées +) ainsi qu'au pyrantel (marquées #) mises en relation avec la fréquence de leur infestation (ou rang de prévalence)

## IV. EPIDEMIOLOGIE DE LA RESISTANCE

### A. Dynamique de l'extension de la résistance

« Le problème de la résistance présente toujours de multiples facettes : c'est un caractère physiologique ou biochimique, sa transmission est génétique, le développement de souches résistantes est évolutif : l'évolution de la résistance dépend de facteurs écologiques qui varient avec l'espèce, la population et le lieu. » Wood, 1981.

## 1. Déterminisme génétique de la résistance

### a) Les bases phénotypiques

Les bases phénotypiques et génétiques de la résistance aux benzimidazoles des nématodes ne sont pas encore complètement élucidées mais les grands mécanismes ont été clarifiés, en particulier concernant *T. colubriformis* et *H. contortus*, parasites du mouton. Trois grands types de mécanismes traduisent les variations phénotypiques à l'origine de la résistance :

- **La résistance métabolique** : tout d'abord, on observe des phénomènes de détoxification particulièrement intenses chez les souches résistantes, se manifestant par une activité augmentée des estérases spécifiques (Sutherland, 1989) ainsi que des systèmes d'épuration cellulaire. Les cellules intestinales, cibles des benzimidazoles, présentent de fortes concentrations de P-glycoprotéines, ayant pour rôle d'inhiber la pénétration intracellulaire des antiparasitaires. D'autre part, le blocage de la fumarate réductase est moins prononcé chez les individus résistants (Prichard, 1980) ; enfin, leur métabolisme est globalement plus économique : leur dépendance au glycogène est moins importante, le turn-over des réserves glucidiques est ralenti, l'absorption de glucose est inférieure à celle d'une souche sauvage (Kerboeuf, 1987).
- **La résistance par modification des récepteurs** : une mutation intervient sur la  $\beta$ -tubuline, récepteur majeur des benzimidazoles : le remplacement d'une phénylalanine en tyrosine en position 200 de la chaîne protéique entraîne une perte d'affinité des benzimidazoles pour leur cible.
- **La résistance comportementale et morphologique** : les souches résistantes présentent une biologie particulière : leur pouvoir infestant et leur fécondité sont supérieurs : Kelly (1988) a ainsiensemencé deux parcelles avec des larves d'*H. contortus*, l'une avec une souche sensible, l'autre avec une souche résistante et après 12 semaines, il a récolté quatre fois plus de larves résistantes. Le même phénomène a été décrit chez les arthropodes résistants qui conservent leur avantage évolutif en l'absence d'insecticide (MacKenzie, 1982). Si la faible fréquence des allèles de résistance dans une population originelle laisse tout naturellement penser dans un premier temps à un désavantage sélectif de ces allèles et donc à une réversion possible en cas d'arrêt de la sélection par le produit chimique, le constat d'un avantage évolutif des souches résistantes retire finalement les espoirs placés dans l'éventualité de réversion. Ainsi, les études menées sur plusieurs années (plus de six ans) d'arrêt total de sélection par les benzimidazoles n'ont jamais montré de tendance à la

réversion (Borgsteede & Duyn, 1989). L'hypothèse explicative serait une adaptabilité supérieure des souches résistantes acquise sous la pression de sélection par modification de l'environnement génétique entourant l'allèle de résistance, et ce de manière définitive. Prichard (1990), afin de vérifier une telle hypothèse, a comparé une souche faiblement résistante de *H. contortus*, R0, à une souche pleinement sensible, S. Il a soumis R0 à une sélection intensive pour obtenir 3 souches de résistances croissantes, R4 étant la plus résistante. R0 est alors la souche présentant le taux d'installation le plus bas, le plus faible taux de ponte et la pathogénicité la moins importante. R4 est la souche la plus « performante » parmi les souches résistantes, mais présente des résultats non différents significativement de S : elle s'est tout simplement adapté à son environnement. Il en a déduit que la réversion était envisageable au moment de l'émergence de la résistance, mais qu'ensuite les souches résistantes amélioraient leur « fitness » sous la pression de sélection de façon irrévocable, pour atteindre le niveau des souches sensibles de départ.

#### b) Les bases génétiques

Les bases moléculaires de la mutation de la  $\beta$ -tubuline des nématodes du mouton sont connues: les études génétiques de la transmission du phénotype [ résistant] de Le Jambre et al (1979) s'accordaient avec celles d' Herlich et al (1981) sur une héritabilité à dominance ou à récessivité incomplète de ce trait, ce qui signifiait que plusieurs loci étaient impliqués dans la pleine expression de la résistance. Des études plus récentes ont montré qu'au moins 2 loci entraient en jeu (Le Jambre, 1993a) à la fois chez *H. contortus* et *T. colubriformis*. Grant (1994) a développé une technique de Polymerase Chain Reaction pour la détection de l'allèle de résistance après localisation d'un de ces locus intitulé « *tcb-1* » dans le génome de *T. colubriformis*. La région carboxy-terminale codant pour la  $\beta$ -tubuline s'est avérée hautement variable et il était indispensable de déterminer la séquence nucléotidique des allèles de résistance aux benzimidazoles pour construire les empreintes ADN nécessaires à la mise au point de la PCR. La possibilité de connaître la proportion d'hétérozygotes dans la population est une des applications importantes de cet essai, grâce à l'extrême sensibilité de cette technique, capable de détecter une fréquence de 1% de l'allèle résistant. Les données ont montré que la résistance devait être largement récessive pour ce locus, étant donné le nombre d'hétérozygotes identifiés dans une souche sensible. D'autre part, cette technique rapide permet de discriminer les homozygotes sensibles des hétérozygotes, ce qui est particulièrement intéressant puisque ceux-ci sont de véritables disséminateurs de l'allèle de résistance, masqués par leur phénotype sensible.

La base génétique de la résistance des nématodes aux benzimidazoles est donc encore mal connue mais il semble acquis que celle-ci est polygénique, incomplètement récessive ou incomplètement dominante, ce qui a des implications en terme d'évolution de la résistance puisque le nombre d'allèles de résistance, leur fréquence, leur dominance et leur pénétrance affectent le modèle de développement de la résistance.

## **2. Dynamique à l'échelle d'une population : intérêt des modèles mathématiques**

Les gènes codant pour la  $\beta$ -tubuline au sein d'une population sensible ont plusieurs isotypes ayant chacun plusieurs allèles, ce qui spécifie différents niveaux de sensibilité aux benzimidazoles, si bien qu'une souche sauvage est composée d'une distribution d'individus qui se classent du résistant au très-sensible comparé au niveau moyen de sensibilité de la population (Lacey, 1988), et c'est précisément sur cette diversité génétique de la population de départ que peut apparaître une résistance. La sélection par les anthelminthiques élimine les allèles sensibles et seuls les isotypes résistants restent, comme le confirme la PCR de Grant : la fréquence des homozygotes résistants augmente considérablement sous l'effet de la sélection. Ces différents degrés de résistance expliquent les variations observées en début de sélection des mutants selon les molécules : résistance au thiabendazole de courte durée d'action et sensibilité à l'oxibendazole plus rémanent, qui s'avère toujours être un phénomène temporaire (Dobson, 1996).

Les modèles mathématiques proposés en vue de prévoir l'évolution de la situation traduisent cette tendance : on a un déplacement progressif d'un état de stabilité génétique [ population sensible] vers un autre état de stabilité génétique [ population résistante], entre lesquels l'état est instable et présente toutes les variations possibles. L'évolution de la résistance dans une population est conditionnée par quatre grands types de paramètres (Wood and Bishop, 1981):

- Génétiques, incluant le nombre et la fréquence des allèles de résistance et la dominance relative du trait.
- Liés à la reproduction, incluant le temps de génération et les fluctuations de taille de la population.
- Ecologiques et comportementaux, incluant les capacités de déplacement du parasite étudié ainsi que ses possibilités d'éviction de l'antiparasitaire.



- Opérationnels, décrivant la pression de sélection exercée par le produit chimique : proportion de la population exposée à la sélection, nature, fréquence d'application, rémanence de l'anthelminthique.

La modélisation est pratique pour tester l'effet d'un ou de plusieurs facteurs sur l'évolution de la résistance : ainsi le modèle théorique proposé par Smith (1990) montre comment il est possible de prévoir l'évolution de la résistance d'une population aux caractéristiques connues en fonction de la stratégie prophylactique utilisée et par là, laquelle est la plus judicieuse : mélange, rotation lente ou alternance rapide des différentes molécules ? Ce type d'étude permet de s'affranchir du coût des études de laboratoire ainsi que de leurs biais à savoir par exemple la sélection continue des générations sans tenir compte de la large fraction de population totale non exposée à l'anthelminthique (stades de vie libre) (Waller et Prichard, 1985), et d'obtenir des moyens objectifs de vérifier par des modèles théoriques incluant de nombreux paramètres, les recommandations et prescriptions souvent discordantes des scientifiques visant à enrayer l'extension des résistances (Dobson, 1996). Toutefois, les modèles courants sont limités par les lacunes scientifiques, en particulier le nombre exact d'allèles de résistance, leur fréquence pour chaque parasite et molécule et l'avantage évolutif (le « fitness ») conféré par ces allèles, ainsi que par une simplification parfois excessive, ce qui amène à douter de la validité des informations communiquées. Ainsi, Smith (1999) explique que tous les modèles d'étude élaborés auparavant avaient ignoré les conséquences potentielles de la distribution des parasites en « agrégats », ou en « îlots » de résistance concernant les taux de génotypes résistants au sein d'une population, en faisant l'hypothèse d'une distribution homogène de ceux-ci dans la population. Il a donc construit des modèles stochastiques, qui permettent, pour l'instant, de n'examiner que des segments très spécifiques de la saison de pâture. Cependant, ce travail suggère déjà que la disposition des larves transhivernantes sur la pâture ainsi que la manière dont elles sont ingérées par l'hôte pourrait bien influencer les probabilités d'union entre les parasites à une période où les effectifs sont faibles et par conséquent déterminants dans la constitution de la génération suivante. L'hétérogénéité spatiale dans la transmission semble donc être un élément décisif dans la progression de la résistance, et les prochains modèles ne pourront plus fonctionner sur un mode déterministe, tandis que se pose la question de la fiabilité des résultats des précédents, voire de la fiabilité des résultats des modèles mathématiques.

### 3. Dynamique spatio-temporelle : l'extension géographique

Seules les études de terrain permettent de faire un état des lieux dans chaque région. Elles ont été nombreuses ces vingt dernières années et ont révélé une extension majeure du phénomène depuis la mise en évidence de la première souche résistante au thiabendazole en 1965 dans le Kentucky (Drudge, 1965). On ne reviendra pas sur ces débuts détaillés en annexe, on se contentera d'établir un bref aperçu de la situation actuelle dans le tableau V en mentionnant pour certains pays la présence de résistances, la date et l'auteur de la publication la plus récente. Les détails (prévalence observée, tests pratiqués...) ne sont pas donnés ici, compte tenu de la valeur uniquement instantanée de telles informations, qui ne sont déjà plus d'actualité pour la plupart des publications citées.

Etats-Unis Tennessee Reinemeyer, 1987	Floride Repeta et al, 1993	Danemark Bjorn & al, 1991
Kentucky Lyons et al, 1994a	Brésil Pereira et al, 1991	Ecosse King & al, 1990
Californie Baker, 1984	Canada Piché et al, 1990 ; Slocombe, 1989	Espagne Garcia-Perez & al, 1992
Virginie Hagan, 1979	Australie Barger, 1985 ; Burrow, 1985	Grèce Papadopoulos, 1995
Ohio Herd, 1990e	Nouvelle-Zélande Hope, 1980	Irlande Parr & al, 1993
Illinois Hutchens et DiPietro, 1996	Afrique du sud Van Wyk & Van Wijk, 1992	Italie Genchi & al, 1992
Washington Wescott, 1985	Allemagne Bauer, 1994	Norvège Ihler & Bjorn, 1996
Louisiane Chapman, 1996	Angleterre Fisher & al, 1992	Pays-bas Boersema, 1991
Southern Pines Bello, 1990	Autriche Lippert, 1991	Pologne Ramisz & Betlejewska, 1993

Pennsylvanie Uhlinger, 1990	Belgique Dorny & Geerts, 1988	Suède Nilson & al, 1989
New Jersey Bradley, 1986	France LeRasles, 1992 ; Collobert, 1996	Ukraine Borgsteede & al, 1997

**Tableau V : Pays où la résistance aux anthelminthiques a été identifiée.**

Bien sûr, il est impossible et de toute façon inutile de suivre précisément l'évolution géographique de la résistance, car tout pays ayant eu recours de façon relativement intensive aux benzimidazoles (et ils sont nombreux !) trouvera des souches résistantes s'il en cherche : la limite de la mise en évidence des résistances n'est pas leur existence mais bien leur recherche et les pays cités dans la littérature scientifique se distinguent sans doute davantage par le montant du budget attribué à la recherche en parasitologie que par une résistance plus importante qu'ailleurs de leurs strongles équins. Cela donne cependant une idée de l'ampleur du phénomène, qui se mesure désormais véritablement à l'échelle planétaire.

De même pour la prévalence, on dénombre peu d'études systématiques sur des échantillons représentatifs et les chiffres sont toujours locaux et temporaires, mais pour exemple, Fischer (1992) indique que 80% des fermes du sud-est de la Grande-Bretagne abritent des parasites résistants !

## **B. Les facteurs liés aux parasites**

Seuls les cyathostomes présentent actuellement des résistances à plusieurs familles chimiques, tandis que les anthelminthiques ont presque éradiqué les grands strongles : quels sont les mécanismes impliqués ?

### **1. Un renouvellement rapide et abondant des générations**

La période prépatente des cyathostomes est de 5 à 6 semaines minimum, mais peut être beaucoup plus longue si les larves entrent en hypobiose (Klei, 1998). Elle est cependant très courte en moyenne, comparée à celle des grands strongles (une année). Cela signifie une succession rapide des générations, et donc une sélection plus facile de sous-populations : en effet, si on considère 4 ou 5 générations en une année, le processus de sélection sera 4 ou 5 fois plus rapide que s'il s'amorçait chez les grands strongles.

De plus, la prolificité des cyathostomes est importante : une femelle pond en moyenne 3000 œufs par jour, ce qui assure une diffusion rapide et efficace des allèles de résistance dans la population.

## **2. L'hypobiose, un refuge inaccessible aux anthelminthiques.**

Les larves L3 et L4 enkystées dans la paroi intestinale ne craignent ni l'hiver, ni les traitements antiparasitaires. Cette particularité a des implications essentielles dans le développement de la résistance : les larves peuvent persister ainsi jusqu'à 3 ans dans leur refuge (Gibson, 1953), et s'enkystent en abondance chez les jeunes, du fait de leur déficience d'immunité acquise (Love & Duncan, 1992), où elles peuvent représenter 95% de la population globale de parasites (Eysker, 1984). Les larves de la fin d'été et du courant de l'automne sont les principales concernées, or les traitements qui ont jalonné la belle saison les ont soumis à une intense sélection : celles qui s'enkystent sont donc résistantes en grande proportion et représentent la source majeure des adultes à l'origine de la génération suivante (Jackson, 1993). Selon ce schéma, leur inaccessibilité aux antiparasitaires est une des raisons de l'absence d'efficacité totale des anthelminthiques courants sur les cyathostomes, ce qui, au lieu d'entraîner leur éradication comme pour les grands strongles, a favorisé l'émergence, le développement puis la dissémination des allèles de résistance. Un cheval hébergeant des souches résistantes en hypobiose peut être un excellent vecteur, sachant que la vermifugation à l'arrivée sur une nouvelle pâture sera impuissante sur de telles souches et que les mouvements de chevaux sont fréquents. L'efficacité des traitements récents sur ces larves : fenbendazole (Duncan et al, 1998) et moxidectine (Love et al, 1995) est donc une très bonne nouvelle, car c'est le seul recours contre ce phénomène.

Sangster (1999) développe un autre point de vue sur l'hypobiose, considérée comme un refuge où les larves ne sont pas soumises à la sélection par l'anthelminthique : plus la proportion de vers non soumise à la sélection augmente, plus l'extension de la résistance ralentit. Ce schéma est sans doute plus adapté à l'épidémiologie des climats chauds, où l'entrée en hypobiose est moins le fait de larves automnales qui ont subi toute une saison de traitements (Courtney, 1999).

## **3. Une position très postérieure dans le tube digestif**

Les adultes vivent dans la partie terminale du tube digestif : côlon postérieur ventral, dorsal et coecum, et sont donc soumis à des concentrations actives d'anthelminthique moindres que d'autres espèces. Celui-ci est déjà absorbé et métabolisé en grande partie lors

de son passage dans le côlon postérieur et les concentrations efficaces sont difficilement atteintes, conduisant à un phénomène de sous-dosage (cf IV- C- 1- a)

## C. Les facteurs liés aux antiparasitaires.

L'exposition à l'anthelminthique est le moteur évident du développement des résistances et de la réduction de la diversité génétique des parasites : Young en 1999 a comparé des chevaux domestiques à des chevaux sauvages : chez les chevaux régulièrement traités, 45% de la population de cyathostomes était 9.4 fois plus tolérante aux benzimidazoles, 9% était 90 fois plus tolérante aux avermectines que chez les chevaux sauvages, et la totalité de la population était 1.5 fois plus tolérante au lévamisole et 1.7 fois à la combinaison benzimidazole/lévamisole.

### 1. L'efficacité des traitements

#### a) Le métabolisme des molécules

- **Les benzimidazoles** : Les benzimidazoles ont une structure chimique homogène. Composés organiques de synthèse dérivant de l'accolement d'un benzène et d'un imidazole, leurs substitutions détermineront les particularités chimiques et pharmacologiques de chaque molécule. Ce sont donc des bases faibles liposolubles et stables, il en résulte une bonne absorption au niveau de l'estomac et de l'intestin grêle, grâce au phénomène de capture ionique intracellulaire. Ils sont ensuite confrontés à un important effet de premier passage au niveau du foie, où ils subissent de nombreuses biotransformations : hydroxylation, sulfuroxydation et glucuroconjugaison, sulfoxydation ayant pour but d'augmenter l'hydrosolubilité de ces composés, qui se poursuit par l'élimination des métabolites inactifs ou partiellement inactifs par la bile. En conséquence, ce sont les métabolites et non les molécules mères qui agissent sur les nématodes des portions distales du gros intestin, avec une efficacité réduite qui entraîne des effets comparables à ceux du sous-dosage exposés dans le paragraphe suivant.
- **Le pyrantel** : Il s'agit d'un composé basique peu hydrosoluble, qui peut former un sel liposoluble avec l'hémipamoate pour l'obtention de formes à libération prolongée. La résorption digestive est faible, de l'ordre de 40 à 60%, ce qui explique une action circonscrite aux nématodes digestifs, et pour les cyathostomes, aux adultes. L'élimination se fait donc essentiellement sous forme parentale, si bien que la concentration efficace de métabolite actif est atteinte dans le gros intestin, contrairement au cas des benzimidazoles.

- **Les lactones macrocycliques** : Leur structure d'aminosides (grosse structure cyclique sur laquelle se greffent des oses) de très grand poids moléculaire et sans groupements polaires leur confère une forte lipophilie, à la base d'un important volume de distribution dans l'organisme. Il y a cette fois une résorption digestive correcte pour les pâtes orales, d'où la grande efficacité de la moxidectine sur les larves (plus limitée pour l'ivermectine), mais l'élimination est intestinale, par voie biliaire, du fait de la liposolubilité : 95 à 98% de la dose est éliminée par voie digestive. Les lactones subissent des biotransformations hépatiques, mais il reste 50% de formes actives à l'issue de ces processus, et la concentration efficace sur les vers du gros intestin est donc atteinte sans problème.

#### b) La dose administrée

La question de la dose est complexe. On a soutenu longtemps que le sous-dosage était, en laissant vivre les hétérozygotes dans le cas d'un allèle de résistance dominant ou incomplètement récessif, un facteur de développement de la résistance : c'est le cas du développement très rapide de la résistance à *Teladorsagia* des chèvres laitières de Nouvelle-Zélande. Les doses utilisées ont été extrapolées depuis les doses recommandées des ovins, or, les chèvres adultes sont généralement plus lourdes et métabolisent les anthelminthiques plus rapidement que les moutons, avec pour conséquence une concentration efficace non atteinte au niveau du site d'action. Cela a sélectionné les hétérozygotes et augmenté la fréquence de l'allèle de résistance dans la population si bien que lorsque les fermiers, avertis de leur erreur, ont réaugmenté les doses, la seule conséquence a été une sélection encore plus rapide des homozygotes issus de la génération d'hétérozygotes (Martin, 1987). Théoriquement, une efficacité supérieure à 99.99% ne sélectionnera pas la résistance car les survivants seront trop peu nombreux pour se reproduire. Une efficacité inférieure à 90% laissera, au contraire, survivre des souches sensibles, et provoquera un effet de dilution des gènes de résistance dans la population, ce qui retarde l'évolution des résistances (Sangster, 1999). Ainsi, le modèle mathématique de Barger (1992) montre qu'avec 3 traitements annuels d'efficacité 99%, la fréquence des gènes de résistance atteint 70% en 6 ans contre seulement 10% en 10 ans si l'efficacité n'est que de 90%. Martin (1987) propose également des doses faibles préservant des individus porteurs de gènes de sensibilité, mais cet avis n'est pas le plus partagé, et Prichard (1990) se prononce clairement quant à lui pour des traitements aussi efficaces que possible visant à l'éradication des hétérozygotes. Sangster (1999) préconise de se situer soit en dessous du seuil des 90%, soit au dessus de 99.9% : ces deux seuils déterminent la zone interdite des concentrations « sélectives », qui accélèrent le développement des résistances.

Pour finir, Smith (1999) tranche grâce à un modèle mathématique simplifié : il est à l'heure actuelle impossible de savoir quelle dose utiliser pour chaque molécule, chaque parasite visé et chaque espèce. En effet, on peut définir trois niveaux de dosage théoriques concernant un parasite, une espèce et une molécule: le premier seuil correspond à la dose qui tue les premiers homozygotes sensibles. Le second seuil se définit comme la dose qui élimine tous les homozygotes sensibles (et donc également les premiers hétérozygotes). Le troisième seuil est la dose pour laquelle sont tués tous les hétérozygotes : passé celui-ci, seuls les homozygotes résistants peuvent persister. Lorsque la fréquence initiale de l'allèle de résistance est faible, la dose la plus dangereuse se situe autour du second seuil : si on reste en dessous, la diversité génétique est respectée, en revanche, passé ce seuil, le processus de sélection des allèles résistants s'enclenche. Si cette fréquence est élevée, la dose la plus dangereuse se situe autour du troisième niveau, car elle accélère la sélection des homozygotes résistants au sein d'une population déjà sélectionnée, comportant donc de nombreux hétérozygotes pour lesquels les chances d'union sont élevées. C'est précisément le cas des chèvres de Nouvelle-Zélande : une première sélection s'est effectuée suite à un dosage insuffisant qui devait correspondre au second seuil de Smith, tandis que la réaugmentation des doses a opéré la seconde sélection, pour un dosage qui devait s'approcher du troisième seuil... De nombreux autres facteurs entrent également en jeu dans le cas général pour définir quelle est la dose la plus risquée (immunité de l'hôte, fécondité du parasite, mortalité des stades de vie libre, ...et on ne les connaît sans doute pas tous) . Il en découle que l'on est incapable de savoir avec certitude et *a priori* si la dose administrée est néfaste ou intéressante. Pire encore : spécifique d'un parasite, elle peut favoriser l'émergence d'une résistance au sein d'une espèce parasitaire quand elle retarde l'évolution de celle-ci pour une espèce voisine de façon concomitante... Smith souligne au passage que cet exemple illustre bien la tendance à ériger en règles de conduites indubitables des jugements et recommandations probabilistes énoncées par des experts lors de la confrontation à un problème partiellement maîtrisé et met en garde devant cette attitude consistant à adopter sans discuter les assertions semblant les plus évidentes, surtout face à une situation d'une telle complexité.

## 2. La fréquence des traitements

« Des traitements de faible efficacité permettent la survie des hétérozygotes, et des régimes suppressifs, qui laissent en vie les seuls homozygotes résistants, augmentent la vitesse d'extension de la résistance », Jackson, 1993. Moins la chimiothérapie intervient, moins l'exposition au chimique sélectionnera. La fréquence des traitements est un facteur

majeur de l'intensité de la sélection, et laisse cette fois tout le monde d'accord (Martin, 1987 ; Jackson, 1993 ; Prichard, 1990 ; Waller, 1987 ; Wescott, 1993...) : une fréquence de traitement approchant la période prépatente du parasite accroît considérablement la pression de sélection, car ne laisse aucune opportunité aux souches sensibles de boucler leur cycle. Cette évidence est étayée par des observations de terrain (Kelly, 1981) : les exploitations les plus touchées sont généralement celles qui ont le plus traité et aucune résistance n'a été relevée chez les chevaux vermifugés avec des intervalles supérieurs à 16 semaines. Plusieurs études le confirment, comme la sélection de la population S par Lyons, Tolliver et Drudge (1996) grâce à une fréquence intense de traitements de 1977 à 1992. Une expérience menée sur 5 ans par Waller, Donald, Dobson et al (1989) sur *H. contortus* et *T. colubriformis*, montre un taux de résistance significativement accru pour huit traitements annuels au lieu de trois. Smith (1990) l'a également clairement montré dans son modèle mathématique de l'évolution de la résistance anthelminthique d'un nématode à cycle de vie direct.

### **3. La période des traitements**

L'intensité de sélection ne dépend pas que de la fréquence des traitements, mais aussi de la contribution des vers ayant résisté aux traitements à la constitution de la génération suivante : plus elle est importante, plus la résistance progressera rapidement. Ainsi, la subsistance de refuges qui laissent se développer des souches sensibles permet la conservation de ces allèles et l'assouplissement de la pression de sélection par effet de dilution. Ces refuges sont de 2 types concernant les cyathostomes : la paroi intestinale de l'hôte abritant les larves hypobiotiques (sur lesquelles bien peu de traitements font effet) ainsi que la pâture hébergeant les stades de vie libres des parasites. Il est donc essentiel de choisir les périodes de traitement en fonction de l'épidémiologie du parasite, à savoir au moment des pics de population, lorsque les conditions climatiques sont les plus propices au développement des larves, soit la fin du printemps ou le début de l'automne lorsqu'un maximum de parasites est à l'abri dans ces refuges. Il faut éviter les périodes « creuses » comme un été de sécheresse lorsque les effectifs de la population libre sont décimés ou bien les périodes « clés », comme la fin Novembre où l'essentiel de la population parasitaire est représentée par les quelques larves survivantes qui risquent de contribuer largement à la génération de descendants. Ceci a été simulé par un modèle mathématique mis au point par Martin et McKenzie (1990b) visant à déterminer la contribution de la sous-population résistante à la prochaine génération (cette contribution est, en toute logique, directement corrélée avec la vitesse de progression de la résistance) en fonction de la proportion de population initiale dans les refuges (donc à l'abri



de la sélection anthelminthique) et de l'efficacité du traitement. Le tableau VI présentant les résultats illustre l'idée que dans un climat tempéré où une proportion très élevée d'individus est normalement dans les refuges, l'extension de la résistance peut être enrayée par une efficacité éradiquant tous les hétérozygotes résistants (considérée de l'ordre de 99%).

<b>Proportion de la population dans les refuges</b>	<b>Efficacité de l'antiparasitaire</b>	<b>Contribution des individus résistants à la génération suivante</b>
10%	99%	8.0%
10%	90%	47.0%
90%	99%	0.1%
90%	90%	1.0%

**Tableau VI : Influence des proportions de population « réfugiée » et de population survivant au traitement sur la composition de la prochaine génération**

#### **4. Le spectre de la molécule**

Selon le même mécanisme, un produit actif sur tous les stades parasites (larves lumineuses, larves enkystées, adultes) représente une pression de sélection plus importante, car aucun effet de dilution des gènes de résistances ne vient nuancer son action. Au contraire, l'existence d'un stade insensible joue un rôle équivalent à celui du refuge en permettant de soustraire une fraction de la population à l'action anthelminthique et de préserver ainsi un réservoir de gènes sensibles.

La rémanence d'activité : l'« effet de queue »

La sélection par l'anthelminthique s'effectue en 2 points du cycle de vie du parasite au minimum : lorsque les adultes et les stades larvaires de la lumière du tube digestif sont exposés au traitement qui vient d'être administré puis quand les larves fraîchement ingérées ou juste émergées de la muqueuse sont soumises à la molécule au cours de sa période de persistance. Comme les concentrations d'une molécule déclinent au cours du temps, on passe nécessairement par une période de concentrations « discriminatives », au dessus du seuil de 90% et sous celui de 99%, qui vont éliminer les larves sensibles au profit des larves hétérozygotes et homozygotes résistantes. Cet effet est qualifié d'« effet de queue » et dure plus ou moins longtemps en fonction du métabolisme et de la rémanence de l'antiparasitaire étudié. Ce phénomène est renforcé par l'effet stimulant de l'élimination des adultes de la lumière digestive sur la sortie des larves enkystées. Dobson (1996) a montré par modélisation mathématique que cet effet est quasiment négligeable comparé à la fréquence et à l'efficacité

du traitement quant à la vitesse du taux de sélection. Celui-ci est occulté par la persistance du médicament, qui permet un traitement moins fréquent, donc moins sélectif. Il est donc finalement difficile de trancher sur un effet sélectif ou plutôt bénéfique du fait de la réduction des fréquences de traitement d'une molécule rémanente en l'état actuel des connaissances : on se heurte encore au problème du sous-dosage.

## **D. Les facteurs liés à la conduite d'élevage**

### **1. La gestion des pâturages (Herd & Coles, 1995)**

Le principe de base pour retarder la chimiorésistance consiste à limiter au maximum l'usage des anthelminthiques. Ainsi, les facteurs de risque de progression de la résistance se superposent à ceux de l'élévation du niveau parasitaire du troupeau : la lutte contre la résistance ne peut s'envisager autrement qu'en s'intégrant complètement à la lutte contre le parasitisme. Aussi, toutes les conduites d'élevage irrationnelles en matière de parasitisme favorisent le développement de la résistance en obligeant l'éleveur à traiter fort et souvent s'il veut garder un niveau parasitaire compatible avec la gestion de sa production. Surpopulation, cohabitation des différentes classes d'âge, pâturage en prairies permanentes, absence de respect de vides sanitaires : on ne reviendra pas plus en détail sur ces mauvaises pratiques (cf II).

### **2. Chimio-prévention et prévention sanitaire**

#### **a) La stratégie « dose and move »**

Le principe de cette stratégie consiste à traiter les chevaux par un anthelminthique à large spectre avant de les placer sur une parcelle saine : si les effets sur la population parasitaire sont incontestables à court-terme, Martin (1987) appelle à la méfiance sur ses conséquences à long-terme. Cette politique, au cours d'une étude, avait contribué à une élévation du niveau de résistance au thiabendazole d'œufs d'*Ostertagia* de 2.7 fois comparé aux œufs de souches n'ayant pas subi ce traitement. La pâture saine est en effet, suite à cette stratégie,ensemencée uniquement par des souches résistantes sans le moindre effet de dilution. En outre, passé un certain niveau de résistance, cette rotation n'aura que peu d'effet sur la réduction de la population parasitaire à court terme. Toutefois, sur une pâture suffisamment longuement inoccupée suite au passage des animaux, les souches résistantes s'éteindront d'elles mêmes.

Waller (1989) a tenté de vérifier cette affirmation au cours d' une étude de 5 ans sur des moutons : il a comparé l'effet sélectif de 3 traitements suivis de rotation, contre 3 traitements sur pâture permanente. Il n'a trouvé aucun effet significatif de cette stratégie comparée à l'autre pour étayer cette hypothèse. De même, un modèle fort complexe par le nombre de paramètres pris en compte (déterminisme génétique, météorologie, rotation des pâtures et des molécules, formes galéniques des antiparasitaires...) élaboré par Barnes et Dobson (1990) n'a pu mettre en évidence un effet clair de la stratégie « treat and move » sur la vitesse de développement des résistances chez *T. colubriformis*.

Pour Barger (1997), on ne peut se prononcer, et seul ce type de stratégie non couplé à la chimiothérapie est au dessus de tout soupçon. Il rappelle cependant que ce système se révèle pour le moment être le plus efficace pour le contrôle du parasitisme au sevrage des agneaux, lorsque l'anthelminthique seul échoue et que des maladies et de la mortalité se développent du fait de souches résistantes. Il serait donc peut-être dommage d'écarter ce schéma sous prétexte du modèle théorique, alors que l'état actuel des connaissances ne nous renseigne pas clairement.

#### b) Les autres pratiques alternatives

Le problème est toujours identique, il s'agit d'éviter les traitements anthelminthiques lorsque l'effectif de la population libre est à un minimum : ainsi, la pratique du ramassage des crottins (qui élimine une partie majeure de la population larvaire libre) précédant un traitement anthelminthique, s'ensuit d'un fort effet sélectif : la génération suivante sera constituée quasiment exclusivement des survivants à ce traitement. L'élimination manuelle des œufs de gastérophiles ou un traitement insecticide local avant un traitement systémique actif sur celles-ci est un second exemple. Il faut rester constamment attentif à mener une stratégie raisonnée, c'est-à-dire à ne récolter les crottins qu'une fois l'antiparasitaire administré dans le premier cas, afin de maintenir un effet de dilution génétique dans la population larvaire. Alors, l'utilisation de pratiques alternatives visant à prolonger l'effet de l'antiparasitaire, à le renforcer (comme cela peut s'avérer utile chez les jeunes chevaux) et surtout à en limiter la fréquence reste une excellente méthode à conseiller (Martin, 1987).

### **3. Les mouvements de chevaux**

C'est un phénomène assez propre aux chevaux, qui « voyagent » énormément. Mellor (2001) constate dans un sondage sur l'entretien des chevaux anglais, qu'un cheval de propriétaire en pension dans un centre effectue une médiane de 12 mouvements dans

l'année... Les parasites sont eux assez sédentaires et cantonnés à leur troupeau « d'adoption », ce n'est donc que par l'intermédiaire de leur hôte qu'ils circulent, et donc qu'il est possible de transporter une résistance. Le traitement systématique d'un cheval à son arrivée, outre qu'il est loin d'être systématiquement pratiqué, n'évite le problème des larves invulnérables car hypobiotiques que s'il utilise la moxidectine, ou le fenbendazole en administrations répétées. Enfin, un cheval parqué dans un paddock le Dimanche après-midi en attendant la fin de l'épreuve ne peut faire l'objet d'une vermifugation, et il paraît bien délicat de contourner ce problème !

## **V. LA GESTION DE LA RESISTANCE**

Le contrôle de la résistance aux anthelminthiques peut être considéré premièrement comme sa prévention, à savoir retarder au maximum son apparition, et secondairement comme la gestion des problèmes existants. (Martin, 1987).

### **A. Principes épidémiologiques du contrôle des cyathostomes**

Il est impossible de proposer des stratégies rationnelles et intégrées de contrôle du parasitisme sans avoir au préalable clarifié et détaillé quelques bases sur les relations entre les cyathostomes, les chevaux et la pâture, or les méthodes de gestion de la résistance les plus accessibles pour le moment passent principalement par ce type de solutions (Herd et Coles, 1995).

#### **1. Augmentation saisonnière de la charge parasitaire de la pâture**

##### **a) modèle saisonnier de l'émission des œufs**

On relève chez les chevaux vivant en climat tempéré une « recrudescence de printemps » dans leur émission d'œufs de strongles, avec des pics dans les coproscopies au printemps et en été. Les cyathostomes représentent plus de 95% du total des oeufs. Ces coproscopies peuvent culminer en un simple pic en Juillet, Août ou Septembre ou se décomposer en deux élévations distinctes en Avril/Mai puis Août/Septembre (Herd, 1986a). Ce modèle n'est pas en relation avec la gestation ou la lactation comme cela s'observe chez les ruminants.

Les larves hypobiotiques, davantage que celles récemment ingérées sur la pâture, sont la principale source de vers sexuellement matures qui causent cette élévation de printemps (Herd & Willardson, 1985). Aussi le déclin des œufs dans les coproscopies automnales, tandis

que les chevaux sont encore exposés à de larges populations de larves infestantes, semble-t-il s'expliquer par la constitution du nouveau « pool » de larves qui s'enkystent dans la paroi plutôt que d'achever leur évolution.

b) variations saisonnières des populations de larves infestantes sur la pâture

On observe les pics de larves infestantes deux à quatre semaines après les pics d'œufs si les pluies ont été adéquates. Ainsi, les chevaux peuvent être exposés à une simple génération de L3 dès Juin ou Juillet si le climat a été très humide, tandis que cette exposition peut se voir reportée jusqu'à Septembre/Octobre après un été très sec, lorsque les larves sont incapables de migrer de la masse fécale vers les aires pâturées. On rappelle que les chevaux respectent un « anneau de répugnance » autour des crottins, qui s'interprète comme une adaptation comportementale à un monde « vermineux », lorsqu'on trouve 10 à 15 fois plus de L3 dans les aires de refus que dans les aires de pâture. Toutefois, on constate un accroissement des populations de larves infestantes d'un facteur moyen de 144 entre Juin et Octobre, et pire les années pluvieuses, si bien que la sécurité des aires pâturées reste très relative ! (Herd & Willardson, 1985).

c) Survie des larves infestantes

Seul un vide-sanitaire prolongé peut stériliser une parcelle lourdement contaminée. Nombreuses sont les larves qui survivent aux températures inférieures à zéro, mais qui meurent d'épuisement au printemps suivant, lorsque la reprise d'activité brûle leurs dernières réserves. Selon ce schéma, les conditions les plus meurtrières résident bien dans l'alternance gel/dégel de certains hivers. La décroissance du nombre de larves au printemps est accentuée par l'effet de dilution créé par la pousse de l'herbe. Les températures élevées et la dessiccation sont fatales pour les L1.

d) Développement d'une réponse immunitaire (Herd et Coles, 1995)

Si le développement de l'immunité spécifique entre six et douze mois à l'encontre des ascaridés est bien établie, il n'en va pas de même concernant les strongles. Ceux-ci affectent les chevaux de tous âges, surtout lorsqu'ils sont traités en permanence aux anthelminthiques, ce qui empêche l'établissement du contact hôte / parasite et ce d'autant plus lorsqu'ils sont renouvelés à des fréquences inférieures ou égales à la période prépatente. On rappelle que la faiblesse d'action des anthelminthiques chez les jeunes est imputable à cette déficience

immunitaire, avec de très forts taux d'enkystement de L3 et de L4 dans la paroi intestinale (Love & Duncan, 1992).

## **B. Utilisation rationnelle des anthelminthiques**

Seules quatre classes chimiques d'anthelminthiques à spectre large sont apparues et ont été développées sur une période de plus de trente ans (benzimidazoles, lévamisole, pyrantel et avermectines). Il est hautement improbable que la commercialisation de composés d'une telle efficacité connaisse une subite accélération, sachant que s'écoule de la découverte du principe actif à l'obtention de l'AMM un délai moyen de six à huit ans, ainsi qu'une somme voisine de trente millions de dollars (Waller, 1987). Il est donc urgent d'apprendre à utiliser les molécules existantes avec circonspection !

### **1. La médicalisation de la vermifugation**

#### a) Suivi collectif des effectifs (Herd & Coles, 1995)

Il est, au vu de la prévalence de la résistance constatée dans certaines régions, devenu indispensable de dépister la résistance dans chaque établissement à un rythme annuel par l'utilisation du test de réduction fécale des coproscopies pour chaque classe d'anthelminthique suspecte. Si possible, il faut essayer d'inclure dans le test au moins six chevaux par groupe le jour du traitement. Si la réduction est inférieure à 90% dans une exploitation avec un historique de vermifugations intensives, la résistance est l'hypothèse la plus probable et doit alors être vérifiée par un test *in vitro*. Il faut alors impérativement interrompre l'usage de toutes les molécules appartenant à la classe chimique mise en cause, sous peine d'accroître la sélection sans le moindre intérêt thérapeutique. Ainsi, la pratique de l'administration de cinq jours consécutifs de fenbendazole suite à un diagnostic posé de résistance nécessite encore pour l'instant des investigations plus poussées avant de pouvoir être recommandée.

#### b) Médicalisation individuelle

On peut proposer d'aller encore plus loin en profitant du statut privilégié d'animal de compagnie du cheval, pour lequel le coût est rarement un impératif en terme de santé individuelle : dans un sondage réalisé par Lloyd en 1998, 36% des propriétaires déclaraient que le prix d'un anthelminthique n'avait aucune importance contre 16% pour qui cette influence était majeure. Il s'agit de médicaliser chaque vermifugation : faire un examen

clinique, une coproscopie, peser et administrer l'anthelminthique (Herd, 1990d). Ceci a plusieurs retombées tout-à-fait intéressantes, à savoir :

- **L'arrêt de la banalisation excessive du geste de vermifugation** dans l'esprit des propriétaires qui l'utilisent parfois de façon injustifiée, à la moindre baisse de forme. Certains chevaux de course sont ainsi vermifugés tous les quinze jours (Mellor, 1992), ce qui représente un risque majeur pour l'apparition de souches résistantes sans bénéfice thérapeutique notable .
- **L'administration de la dose exacte d'antiparasitaire nécessaire** suite à la pesée, ce qui est important au vu de la tendance régulière des propriétaires à sous-estimer le poids de leur cheval. Le sondage ou tout au moins le contrôle de l'administration par un vétérinaire (dose entière donnée dans une bouche propre et avalée en totalité) élimine le risque de sous-dosage dû à de mauvaises pratiques (Herd, 1995 ; Lloyd, 1998 ; Martin, 1987...)
- **Le traitement systématique de tout nouvel arrivant** : en plus de l'intérêt sanitaire qu'il procure grâce à un examen clinique complet avant chaque introduction dans le troupeau, il permet de vermifuger dans de bonnes conditions par une molécule éliminant les larves enkystées (fenbendazole si absence de problèmes de résistance connus ou moxidectine sinon), et surtout par le respect d'une quarantaine de 48h au box pour éviter que le nouvel entrant n'aille contaminer les pâtures suite à sa vermifugation, sans grand bénéfice le cas échéant. Le déroulement de ce geste dans de bonnes conditions est absolument essentiel pour enrayer l'extension « épidémique » des souches résistantes dans certaines régions, en protégeant les exploitations indemnes.
- **Le choix de traiter le cheval en fonction du résultat de sa coproscopie.** Ainsi, seule une coproscopie dépassant une valeur fixée (de 100 à 200 epg selon les auteurs) impose une vermifugation. Outre l'économie substantielle réalisée par le propriétaire sur l'achat de l'antiparasitaire, cette pratique est excellente pour enrayer et prévenir la résistance, et sera plus longuement discutée dans le paragraphe consacré aux nouveaux protocoles de vermifugation.

## **2. Le schéma de vermifugation recommandé : alternance lente ou association de molécules**

Prichard (1980) a été le premier à recommander l'alternance annuelle des molécules pour les stratégies de chimioprophylaxie : ceci, en exposant chaque génération à un seul anthelminthique, limite le risque d'apparition de résistances multiples et garde logiquement la

résistance à un niveau faible en éradiquant les souches résistantes au premier l'année du second. Cet avis fut longtemps très controversé : Bennett (1983) et Drudge (1989) réclamaient plus de preuves pour se ranger à cet avis en déplorant des difficultés à maintenir des niveaux acceptables de parasitisme, et continuaient à encourager les éleveurs dans le sens d'une rotation rapide et de l'utilisation des benzimidazoles tant qu'ils étaient épargnés par les problèmes de résistance, du fait de leur grande efficacité sur les grands strongles. Lyons (1992) a étudié l'efficacité de ce type de programme sur les niveaux d'infestations parasitaires : un contrôle significativement supérieur des strongyloses a été obtenu pour un groupe de juments et de poulains vermifugés uniquement à l'ivermectine toutes les 8 semaines durant 30 mois, contre un groupe de même composition suivant un schéma d'alternance rapide de 4 composés : ivermectine, oxfendazole, oxibendazole et pyrantel. Les résultats, obtenus par des tests de réduction fécale systématiques deux semaines après traitement et par les autopsies helminthologiques de 9 poulains à l'automne suivant, traduisaient une augmentation des sous-populations résistantes aux benzimidazoles.

Kelly (1981) a observé dans les élevages extensifs australiens qu'aucun de ceux qui pratiquaient ce programme de vermifugation n'avait vu de résistance se développer, en contraste avec des voisins qui utilisaient des schémas d'alternance rapide. Ceci semble renforcé par Martin (1987), qui décrit un phénomène positif de « back selection » de la résistance au thiabendazole d'*Ostertagia* par le lévamisole, de même que Waller (1989) pour *T. colubriformis*. Celui-ci a ainsi monté un protocole sur 5 ans pour apprécier l'effet de différentes fréquences de rotation de molécules : rotation annuelle ou à chaque traitement. Il a montré que la rotation lente retardait significativement l'augmentation de fréquence des allèles de résistance dans la population, sans que la différence ne soit considérable. Aujourd'hui, les recommandations tendent à tomber d'accord sur ce type de programme (Herd, 1995 ; Martin, 1987 ; Jackson, 1993 ; Wescott, 1993...) et ses bénéfices dans la gestion de la résistance.

On note que l'usage dans la pratique d'une seule molécule au cours d'une année n'exclut pas le traitement spécifique des autres affections parasitaires telles que les larves de gastérophiles les années sans ivermectine ou les taenias les années sans pyrantel. En ce qui concerne les gastérophiles, on peut utiliser le trichlorfon (organophosphoré), qui ne fait pas partie des vermifuges larges spectre inclus dans les rotations lentes. Quant aux anoplocéphales, il est possible d'utiliser le praziquantel. (Herd, 1993).

Si les modèles mathématiques ont l'air de s'accorder quant au bien fondé de ce type de programmes, Smith (1990) conclut que l'association est nettement supérieure aux différentes



stratégies de rotation indépendamment des paramètres biologiques spécifiques de l'exemple étudié intégrés au modèle.

Ceci s'explique par le fait qu'un seul traitement affecte toujours une fraction de la population totale, et aura donc forcément une incidence sur l'évolution des proportions alléliques. Au contraire, une association décimera toute la population sans laisser de survivants car les résistants au premier médicament succomberont au second, et les allèles résistants ne seront pas sélectionnés. Martin (1990) expose au cours d'une étude une population de parasites au lévamisole, aux benzimidazole puis à la combinaison des deux : aucune résistance n'était évidente après 6 générations quand elle était apparue envers chacune des molécules simples en 3 ou 4 générations.

Toutefois, aucune stratégie ne laisse tout-à-fait à l'abri du développement de résistances multiples comme on a pu en constater en Afrique du Sud (Van Wyk, 1988) avec des souches de *H. contortus* résistantes à l'ivermectine, au closantel, au rafoxanide et aux benzimidazoles. De telles études ne sont jamais que des comparaisons, des ratios de risques respectifs...

### **3. La réduction de la fréquence des traitements**

C'est, avec l'alternance annuelle des molécules, la pierre angulaire des stratégies d'adaptation de la chimioprévention à la gestion de la résistance. Il s'agit de s'appuyer sur les principes épidémiologiques développés ci-dessus pour ne traiter que lorsque les pressions parasitaires l'imposent, et ne plus vermifuger à intervalles très courts, parfois quasiment tous les mois comme cela a souvent été recommandé (Bennett, 1972 ; Uhlinger, 1983...)

#### **a) Les traitements stratégiques**

Pour résoudre ce problème, on peut traiter fréquemment à l'époque où la charge parasitaire est élevée (pics de fin de printemps, début d'été) et moins, voire pas du tout le reste du temps : c'est le principe des traitements stratégiques proposés par Herd (1981 ; 1985 ; 1986a ; 1988 ; 1989), qui a ainsi obtenu de meilleurs résultats par des traitements prophylactiques de printemps qu'avec des traitements conventionnels à huit semaines d'intervalle, en utilisant du pyrantel (1985). Il rapporte également dans le cadre de la même étude une réduction de la charge parasitaire automnale d'un facteur six comparé aux témoins suite à deux administrations d'ivermectine début mai puis début Juillet. On peut, selon ce schéma, proposer de prévenir les pics saisonniers par trois traitements stratégiques à intervalle d'un mois, en commençant juste avant la mise au pré sur de nouvelles surfaces. Ce principe

s'apparente à un programme de contrôle du parasitisme des bovins par libération continue d'anthelminthiques à partir d'un dispositif intra-ruminal ayant pour but la décontamination des pâtures. Une variante de ce protocole consiste à traiter 3 fois dans l'année par 2 vermifugations à 1 mois d'intervalle en Mars, pour éliminer la menace des larves transhivernantes et décontaminer avant la mise au pré, puis Juillet et Octobre pour contrer les 2 pics d'excrétion de début d'été et d'automne, avec de l'ivermectine ou en utilisant un spectre plus réduit tout en surveillant les coproscopies (Dorchies et Ducos de Lahitte, 1985), ce qui représente un nombre un peu plus important de traitements, mais donne d'excellents résultats en terme de nombre de larves sur pâture. Eysker (1991) a également étudié ce type de programme : un contrôle effectif des strongyloses a été obtenu avec trois traitements à l'ivermectine à cinq semaines d'intervalle. Deux lots ont été constitués sur deux pâtures différentes et ont été traités à trois reprises avec de l'ivermectine ou du pyrantel en débutant au printemps. Ensuite, après quatre mois de pâturage sans traitement et un mois d'écurie, l'efficacité a été vérifiée par des bilans parasitaires. L'ivermectine s'est révélée efficace, en revanche avec le pyrantel, la contamination des pâturages, les coproscopies et le dénombrement helminthologique ont montré une forte infestation : l'intervalle aurait peut-être dû être raccourci à quatre semaines ou un traitement supplémentaire instauré en août. D'autres variantes reposant sur les mêmes bases peuvent et même doivent être proposées, puisqu'il ne faut pas perdre de vue que ce type de programme, adapté à l'épidémiologie des cyathostomes, ne peut être valable que pour une région précise à un moment précis : ainsi, un printemps doux et pluvieux appelle à une première vermifugation plus précoce, tandis qu'un été aride permettra de supprimer une vermifugation de fin d'été : c'est à chaque praticien de conseiller les exploitations qu'il suit, et aucune extrapolation ne peut s'envisager entre deux régions au climat fort différent ! (Paul, 1999) Il ne s'agit que de modèles, à bien comprendre et dont les bases doivent impérativement être maîtrisées, qui ne doivent pas être reproduits de façon schématique et sans discernement.

#### b) Les traitements sélectifs

Une analyse détaillée de la distribution des trichostrongles des agneaux au pré (Barger, 1985) a montré que la répartition des parasites est profondément inégale : la plupart des agneaux abritent peu de parasites tandis qu'une minorité héberge une large proportion de la population parasitaire totale, ce qui est le cas dans d'autres systèmes hôtes/parasites en particulier pour les parasitoses externes, pour lesquelles cette tendance a été traduite par l'affirmation simplifiée selon laquelle « 20% des hôtes hébergent 80% des parasites ». Ce

résultat implique l'existence de facteurs imputables uniquement à l'hôte en ce qui concerne son infestation parasitaire et suggère donc que le traitement des seuls animaux lourdement infestés pourrait prévenir les symptômes cliniques et les pertes de production en réduisant la pression de sélection imposée par les anthelminthiques. En effet, elle diminue à la fois la fréquence des traitements et le nombre de chevaux traités, ce qui permet de conserver un réservoir de parasites sensibles indispensable à l'effet de dilution si la résistance existe déjà, et par là de limiter considérablement les facteurs de risques liés à l'émergence d'une résistance si l'exploitation est encore épargnée. Elle permet aussi le développement de l'immunité des jeunes grâce au maintien du contact hôte /parasites et limite les effets néfastes de l'ivermectine sur la microfaune des prairies. Ainsi, la détermination des intervalles de traitements en fonction des résultats des coproscopies est sans doute la meilleure stratégie de chimioprophylaxie à l'heure actuelle (Herd, 1995). Duncan (1991) a mené une étude préliminaire sur un centre équestre touché par un gros problème de résistance, dans lequel il a instauré ce système de vermifugation sélective, en ne traitant au pyrantel que les chevaux dont les coproscopies étaient positives. Après un an de ce régime, le taux global d'infestation est resté le même, et il a montré que les coûts de revient étaient finalement légèrement inférieurs à ceux des programmes antérieurs grâce à la diminution du nombre de traitements sur l'année. Krecek (1994) a comparé deux groupes soumis à des conditions très différentes : le premier, constitué de juments cyclées ou en début de gestation, était traité 4 fois par an et maintenu en « zero grazing ». Le second, était composé d'adultes traités deux fois dans l'année qui avaient accès à l'herbe tous les jours. Chaque groupe était divisé en 2 : seuls les chevaux avec une valeur de coproscopie supérieure à 300 epg étaient vermifugés. Des échantillons de fèces étaient examinés tous les 2 mois, et révélèrent une différence significative de niveau parasitaire uniquement dans le groupe des juments. D'autre part, le bilan économique montra une économie substantielle concernant les chevaux traités sélectivement : pour le groupe 1, 42 traitements dans le groupe « sélectif » contre 88 dans le groupe conventionnel. En revanche, concernant le groupe d'adultes en pâtures, 39 traitements ont été nécessaires dans le groupe sélectif au lieu de 22 dans le groupe conventionnel car les comptages étant effectués tous les 2 mois, ceux qui étaient au dessus du seuil subissaient une vermifugation tandis que les autres ne bénéficiaient que de 2 traitements annuels quel que soit leur statut parasitaire. Or, la différence de valeur moyenne des comptages des coproscopies entre groupe sélectif et conventionnel ne se révélant pas significative, le bilan de l'étude reste mitigé concernant le second groupe, mais conclut à un programme tout-à-fait envisageable. Gomez (1991) a appliqué ce programme sur 31 chevaux pendant un an. Des coproscopies ont été effectuées en

Septembre, Novembre, Janvier, Mars , Mai et Septembre suivant avec traitement des chevaux présentant plus de 100 epg, dont les résultats ont donné une médiane de 0 epg pour le troupeau après neuf mois de traitement. D'autre part, les coproscopies du mois de septembre suivants étaient légèrement remontées après l'été au pré (médiane de 325 epg), et s'avéraient fortement corrélées statistiquement à celles de l'année précédente pour chaque individu, tandis que l'âge du cheval ne l'était pas, ce qui légitime donc pleinement le protocole de traitement sélectif.

Cette notion de « générer des refuges » lors de l'usage d'un anthelminthique très puissant semble essentielle à la prévention de l'émergence de résistances et le principal facteur limitant de la chimiothérapie sélective reste le coût imposé par les tests systématiques de réduction des coproscopies. Eysker (1999) suggère de s'en affranchir en ne traitant systématiquement qu'une partie du troupeau, le choix des chevaux s'effectuant grâce à des comptages antérieurs. Ces données sont en cours d'étude par l'équipe de Jimmy Duncan mais il semble qu'un cheval soit relativement constant dans l'importance de son infestation parasitaire, et qu'un nombre limité de coproscopies dans la vie d'un cheval suffise à déterminer s'il est indispensable de le traiter fréquemment ou non, sans que cela ne tienne bien sûr compte du problème des « accidents immunitaires » aux multiples origines possibles, comme semble le conforter le résultat de Gomez (1991). Il propose même éventuellement de ne pas traiter les vieux chevaux dont les performances n'intéressent plus personne pour contourner la méthode précédente, mais cette idée risque cependant de se heurter aux sensibilités des propriétaires.

## **C. Utilisation des méthodes alternatives**

Selon Barger (1997), ces méthodes sont, parmi les options et perspectives actuelles en matière de lutte contre la résistance, les plus efficaces, les moins coûteuses et surtout les plus accessibles, lorsque les autres sont encore à l'essai et demanderont bien cinq à dix années d'investigations supplémentaires avant une possibilité d'usage sur le terrain. Elles méritent donc un dernier rappel, bien qu'elles aient pour la plupart été déjà détaillées précédemment.

### **1. Gestion et hygiène des pâtures : stratégies de prévention**

On ne reviendra pas sur la composition et la gestion des paddocks, le but étant bien sûr de minimiser le risque parasitaire. Le ramassage des fécès est la meilleure méthode alternative à ce jour, extrêmement efficace et suffisante à elle seule au contrôle du parasitisme. Elle représente sans doute pour l'instant « LA » pratique à recommander dans le cadre de la

gestion de la résistance et sa faisabilité, sa difficulté à se faire accepter en est sa seule limite. Il sera ceci dit toujours temps d'y recourir le jour où, peut-être devenue la seule solution envisageable, elle sera alors plus facile à faire accepter !

## **2. Rotations des pâtures : stratégies d'évasion**

Les rotations des pâtures, de même que l'élevage extensif sont d'excellentes préventions à l'extension, et surtout à l'émergence de la résistance, car elles nécessitent de rares traitements anthelminthiques : c'est ainsi que la Grèce ne connaît actuellement aucun problème de résistance chez les petits ruminants, et certains systèmes ancestraux, où les animaux sont menés chaque jour à une place différente, ne nécessitent aucun traitement antiparasitaire supplémentaire (ou en nombre très réduit). Ainsi, des coproscopies de chèvres en système rotatif (elles pâturaient alternativement dix paddocks à raison de 3.5 jours sur chacun) ont donné un résultat inférieur à la moitié de celui de chèvres en système parqué qui avaient reçu 3.5 fois plus de traitements anthelminthiques en un an (Barger, 1997). Toutefois, ce système est bien évidemment plus facilement applicable aux petits ruminants, ainsi qu'en milieu tropical car les larves ont une durée de survie beaucoup moins importante et le phénomène d'hypobiose semble négligeable (tout au moins chez les nématodes du mouton présentant les mêmes particularités biologiques que les cyathostomes). Ceci soulève donc de façon moins aiguë le problème de la sélection de souches résistantes. Si une telle stratégie sans recours aux anthelminthiques est idéale en matière de gestion du parasitisme, elle est rarement suffisante seule (Barger, 1997). Elle s'avère donc intéressante si utilisée prudemment : on peut vermifuger avec une molécule sans résistance connue, voire même efficace sur les larves hypobiotiques comme la moxidectine. L'emploi d'une molécule sous-dosée d'efficacité inférieure à 90% permet de conserver une certaine diversité génétique parmi les survivants, de même que le couplage de cette stratégie à un usage sélectif des antiparasitaires. On peut ensuite être attentif à respecter un vide-sanitaire suffisamment long sur la pâture laissée vacante pour assurer la mort de tous les parasites, afin de réduire la fréquence des traitements antiparasitaires sans courir le risque de sélectionner les souches résistantes. On peut surtout contrôler par des tests réguliers l'absence de résistance dans l'élevage, et d'interrompre en cas de constatation d'une évolution. Ce type de stratégie est donc recommandable si il est utilisé avec toutes les précautions requises, car permet de diminuer considérablement le nombre de traitements dans une année.

### **3. Les stratégies de dilution**

Elles ont des limites contraignantes, à savoir le développement des parasites interspécifiques. Il est donc possible d'employer cette stratégie au sein d'une seule espèce, avec pour « dilueurs » des adultes bien immunisés, mais l'effet en est tout de même amoindri. Le recours à des tests de contrôle réguliers est indispensable, lors d'une telle pratique, afin de suivre l'évolution des populations parasitaires. On note en outre un effet sélectif de ce programme sur les souches parasitaires ayant la spécificité d'hôte la moins stricte, de même que les programmes de rotation des pâtures sélectionnent les individus ayant les durées de survie les plus longues (Barger, 1997).

#### **D. De la nécessité d'information**

Il est essentiel d'évaluer les connaissances sur le terrain et la circulation du flux d'informations puisque rien ne sera possible quelque soit l'efficacité des solutions proposées si celles-ci ne sont pas appliquées : ce souci fait partie intégrante de la gestion de la résistance. Quelques études récentes tentent d'établir un bref état des lieux des sources d'information des propriétaires : pour Reinemeyer (1999), les propriétaires de chevaux aux Etats-unis sont des « élèves » très motivés en ce qui concerne la santé de leurs animaux. 41% d'entre eux tirent leur information sur les programmes de contrôle de la presse et des publications spécialisées, tandis que 75% s'en remettent au vétérinaire pour ses connaissances sur les anthelminthiques. Au Royaume-Uni, 32.5% choisissent leur antiparasitaire par le biais des magazines, contre 31.5% sur les conseils du vétérinaire. Celui-ci arrive tout de même en première position pour le choix de la fréquence et de la période de traitement : 35.1% contre 34% respectivement (Lloyd, 1998). Du côté des entraîneurs de chevaux de course, 65% élaborent les traitements eux-mêmes (seuls 29% d'entre eux font appel au vétérinaire), et ils sont 90% à ignorer tout du problème de résistance aux anthelminthiques (Earle, 2002). Au Danemark pour finir, 77% des propriétaires ont leur vétérinaire pour source d'information première et 63% suivent ses conseils pour choisir leur molécule, tandis qu'il est impliqué pour l'élaboration du planning chez 97% des propriétaires de troupeaux (Lendal et al, 1998).

Le premier constat est un rôle très important de la presse spécialisée dans le choix des anthelminthiques et de leur utilisation, or ceux-ci sont le plus souvent des publicités ou des articles de vétérinaires employés par des laboratoires pharmaceutiques. Ainsi, l'analyse de deux magazines anglais sur 1994, 1995, 1996 a donné 18 articles proposant des programmes de vermifugation, ou plutôt le programme décrit par Hoechst Pharmaceuticals en 1994. Selon

cette source, les chevaux doivent être traités toutes les 4, 8 ou 10 semaines en saison de pâture (Avril / septembre) selon la molécule employée, puis au printemps puis en Octobre/Novembre au fenbendazole, puis à la fin de l'été avec une double dose de pyrantel, et enfin en Décembre/ Janvier à l'ivermectine, fréquence qui s'avère bien supérieure aux recommandations actuelles ... Seuls cinq entrefilets sur cette période abordaient le ramassage des fécès, le dosage correct et la vermifugation des nouveaux arrivants (Lloyd, 1998). Ainsi, il y a un biais systématique et d'importance sur cette première source d'information, pour laquelle on ne peut guère compter que sur les firmes pharmaceutiques pour délivrer des informations moins tendancieuses et rappeler les grands problèmes du moment, ce qui peut laisser sceptique...

Le second rôle essentiel est tenu par la profession, qui s'en acquitte plus ou moins bien. En effet, Reinemeyer (1999) dénonce le faible intérêt des praticiens sur la question des anthelminthiques, excepté « la dernière recette employant le dernier composé ». Les concepts du traitement stratégique et de la transmission saisonnière sont largement ignorés selon lui, et peu d'entre eux ont profité du créneau pour proposer des tests de résistance ou améliorer leurs connaissances. Seuls 14% des vétérinaires danois tenaient compte des problèmes de résistance pour leurs prescriptions avant l'étude de Lendal (1998) et si 59% ont changé leurs recommandations après cette étude, ce fut simplement pour remplacer leurs prescriptions de benzimidazoles par de l'ivermectine ! Il semble donc qu'un réel problème existe à tous les niveaux du flux d'information, car les sources portent encore davantage à s'interroger que la circulation elle-même, et si des crédits sont indispensables aux avances des parasitologistes dans ce domaine, des efforts considérables restent visiblement à faire pour atteindre les cibles des recommandations.

## **E. Les nouvelles perspectives**

Les perspectives concernant la lutte contre les nématodes et leur résistance existent, certes, mais sont rares et souvent encore bien loin de leurs applications. D'autre part, ce ne sont pas les chevaux les premiers visés par celles-ci, et si la lutte biologique représente un espoir presque palpable désormais, la vaccination est de l'ordre de la fiction, tandis que le croisement d'hôtes résistants est de toute façon inenvisageable dans la filière équine : qui achètera son pur-sang sur sa résistance aux cyathostomes plutôt que sur ses papiers ou ses gains ?!! Il reste donc, après avoir envisagé le seul réel espoir du moment en matière d'innovations représenté par les champignons nématophages, à considérer les avancées en

terme de chimie, puisqu'elles s'avèrent être la seconde et unique ressource vers laquelle on peut se tourner pour l'instant.

### **1. Le contrôle biologique grâce aux champignons nématophages**

Les champignons « destructeurs de nématodes » qui font l'objet d'investigations comme agents de contrôle biologique potentiels appartiennent à la microfaune naturelle des sols et occupent différentes niches dans la rhizosphère, en tant que saprophytes, où ils se nourrissent d'une variété de stades de vie libres de nématodes comme source de nourriture principale ou comme complément. Ils ont été isolés de fécès frais ou parfois plus anciens et se divisent en 2 grands groupes : les champignons trappeurs piègent les nématodes sur l'hyphe en croissance, soit en élaborant des pièges sophistiqués (baguettes collantes, réseaux tridimensionnels, anneaux constricteurs ou non...), soit, pour les formes les plus simples, en produisant un matériau collant directement sur l'hyphe. Le second groupe, les champignons endoparasitaires, produisent des spores qui se collent et pénètrent dans le nématode à travers sa cuticule, ou bien des microspores qui se logent dans l'œsophage du nématode lorsque celui-ci se nourrit (Larsen, 1997).

Des essais *in vitro* ont montré la capacité de prédation de nombreux nématophages dans des cultures fécales, avec des résultats souvent très positifs dans les conditions de laboratoires, mais ont mis en évidence une faible capacité des champignons endoparasitaires à détruire les stades de vie libre des nématodes étudiés, et tout particulièrement le stade L3. Il restait alors à examiner les possibilités de passage *in vivo*, dans les conditions de terrain : l'examen de fécès frais de bétail, moutons et chevaux montre une excrétion naturelle faible de spores de champignons nématophages, dont la vaste majorité appartient au type trappeur, et le plus souvent producteurs de réseaux tridimensionnels (Larsen, 1994). Ces études ont été suivies d'essais *in vivo*, au cours desquels le matériel fongique est soit mélangé aux fécès d'animaux parasités puis épandus sur les pâtures, soit donné directement par voie orale à l'hôte. Son effet sur les stades de vie libres du parasite dans l'environnement fécal est ensuite examiné. Les résultats de telles études ont montré que *Duddingtonia flagrans*, un champignon trappeur de nématodes qui produit des réseaux tridimensionnels ainsi que de nombreux et résistants chlamydospores, était capable de résister dans de larges proportions au passage dans le tractus gastro-intestinal du cheval et se plaçait en cela en candidat favori (Larsen, 1995).

Sur la base de ce résultat, une expérience de terrain a été conduite pour évaluer le potentiel de *D. flagrans* contre les stades de vie libres des strongles du cheval (Larsen, 1996): deux groupes de yearlings infestés naturellement par des petits et des grands strongles, ont été



placés à la fin du printemps sur des pâtures saines. L'un des groupes reçut des spores de *D. flagrans* quotidiennement, tandis que l'autre faisait office de témoin. Des coproscopies et des dénombrement de larves infestantes furent effectuées durant toute la période d'observation, et des échantillons d'herbe furent collectés tous les quinze jours. A la fin de la période dite « de contamination », les yearlings furent remplacés sur les pâtures par des poulains traceurs pendant 4 semaines. Ceux-ci furent rentrés pendant 3 mois pour subir ensuite des bilans parasitaires. Le nombre de larves infestantes des cultures fécales des yearlings traités était significativement inférieur à celui des témoins, de même que le nombre de larves infestantes sur la pâture. Le nombre de larves de grands strongles et de cyathostomes dans la paroi intestinale ainsi que le nombre de cyathostomes retrouvés dans la lumière du tractus digestif était inférieur de façon significative chez les poulains ayant séjourné sur la pâtureensemencée de champignons.

Une expérience menée ensuite pour évaluer l'efficacité d'un nouvel isolat de *D. flagrans* (Troll A) dans des conditions de terrain ainsi que ses conséquences sur la dégradation des fécès a comparé des cultures fécales d'un cheval avant et après administration de  $10^6$  champignons par kg de poids brut (Fernandez et al, 1999). Le nombre de L3 infestantes était réduit de 98.4% (Le précédent isolat testé en 1995 par Larsen avait donné une réduction légèrement inférieure de 88.5%). Cinq échantillons de fécès furent déposés à trois reprises sur les pâtures, et des échantillons d'herbe prélevés pour effectuer des comptages : le pourcentage de réduction du nombre de larves infestantes avait pour intervalle de confiance [ 85.8- 99.4%]. Aucune altération de la dégradation des fécès ne fut constatée.

Cette étude confirme les précédentes dans le fait que l'usage des champignons trappeurs de nématodes contre les stades libres des nématodes équins représente une méthode potentiellement très intéressante et très prometteuse, qui nécessite encore un approfondissement des investigations de terrain et quelques années de mise au point avant d'être disponible dans le commerce. Il reste en effet à définir comment les champignons peuvent s'inscrire dans une stratégie de contrôle intégrée comprenant la gestion des pâturages et les traitements anthelminthiques, qui pourraient exercer un effet négatif ou inhibiteur sur leur activité. La nourriture des chevaux semble également influencer sur l'établissement des champignons et doit être prise en considération à ce titre. Enfin, une question majeure qui subsiste est comment les candidats au contrôle biologique vont pouvoir détruire des stades de vie libres de différentes espèces de nématodes issus de différentes espèces d'hôtes et sous des conditions climatiques éloignées de celles d'où ils sont originaires (Larsen, 1997). Cependant, les recherches sont en cours ou planifiées dans de nombreux pays d'Europe, d'Amérique du

Nord, du Sud, en Asie du sud-est et dans le pacifique et la première génération de produits de contrôle biologique est sans doute proche...

## **2. Les nouvelles en matière de chimioprophylaxie**

### **a) L'espoir des régulateurs de croissance (Waller et Lacey, 1986)**

Des progrès considérables ont été faits dans le contrôle des arthropodes grâce à des composés se distinguant des insecticides conventionnels, à savoir des analogues et antagonistes d'hormones juvéniles, des inhibiteurs de chitine ou des phéromones, généralement regroupés sous le terme de « régulateurs de croissance ». Ce travail s'est largement effectué sous l'impulsion du développement des résistances, c'est pourquoi Waller et Lacey se sont lancés dans des investigations portant sur d'éventuels potentialités de ce type d'agents en matière de contrôle des nématodes. Des études *in vitro* et *in vivo* ont montré que le triflumuron, un régulateur de croissance des insectes, pouvait développer de puissants effets larvicides contre les stades libres de *T. colubriformis*. Toutefois, ces effets ne sont pas aussi marqués chez *H. contortus* et *O. circumcincta*. Malgré ce haut degré de spécificité, il ne semble pas déraisonnable de penser que l'examen de la relation structure/activité d'une série de telles molécules pourrait amener la découverte d'un régulateur de croissance de spectre plus large et d'activité plus puissante, qui présenterait une activité alors particulièrement intéressante au niveau de la décontamination de la pâture.

### **b) La recherche de formulations plus performantes (Hennessy, 1997)**

Il s'agit cette fois de perspectives capables de procurer des bénéfices à très court terme. Si le développement et l'obtention de l'AMM pour une nouvelle classe thérapeutique est aussi complexe que coûteux, et si rien de ce type ne se profile à l'horizon pour le moment, les composés existants doivent être mieux exploités. En effet, un nouvel antiparasitaire est toujours lancé avec la formulation la plus simple et la moins coûteuse possible : il n'est alors nul besoin de la travailler puisque la population parasitaire sera pleinement sensible à cette nouvelle molécule. Une formulation peut être revisitée selon deux axes : on peut modifier temporairement la physiologie de l'animal pour améliorer la biodisponibilité tandis qu'on peut modifier directement la formulation elle-même dans le même but.

Hennessy propose plusieurs options dont quelques unes sont intéressantes concernant les équidés : l'administration simultanée d'un inhibiteur métabolique avec l'anthelminthique peut ralentir sa clairance, donc prolonger son activité et accroître sa disponibilité : pour

exemple l'usage d'un inhibiteur de cytochrome P450 diminue le processus de sulfonation du métabolite hydroxylé de l'albendazole (ou d'un autre benzimidazole) et prolonge considérablement la durée d'exposition des cyathostomes à son action.

Il envisage d'autre part le ciblage passif, c'est-à-dire l'usage d'un porteur passif, qui amène une plus grande concentration d'anthelminthique à sa cible. L'exemple le plus simple est le suivant : le citrate de pyrantel, très hydrophile, est absorbé abondamment avant son arrivée dans le gros intestin, ce qui augmente les risques d'exposition sub-léthale de la population parasitaire, et donc de résistance. L'usage d'un sel moins soluble diminue ce phénomène et contribue à une efficacité accrue de ce composé. Selon ce schéma, l'incorporation du lévamisole dans une matrice de zéolite permet une considérable augmentation des concentrations sanguines de lévamisole chez les rats. Le ciblage actif est encore plus complexe, son principe est la reconnaissance spécifique du site pour y produire un relargage quantitatif d'une dose prédéterminée de principe actif. Celui-ci est ainsi inclus dans des vésicules lipidiques ou des liposomes, dans des microparticules formées de réseaux protidiques, qui ne délivrent la molécule qu'une fois arrivée à destination. L'albendazole enfermé dans des liposomes a ainsi été testé avec succès sur *Fasciola hepatic*, mais si l'idée est séduisante, sa première limite reste bien sûr un coût élevé...

La dernière proposition concerne l'administration transcutanée de molécules très lipophiles comme les avermectines/mylbémeycines. L'usage de véhicules lipophiliques qui déposent celles-ci dans le tissu adipeux de l'hypoderme détermine ensuite un relargage progressif et des concentrations sanguines constantes pendant 8.5 jours pour l'ivermectine contre 2.5 jours suite à une injection. Cet effet est encore potentialisé chez la moxidectine, dont la lipophilie est 100 fois supérieure à celle de l'ivermectine et qui peut alors subsister 35 jours dans les tissus graisseux. Sans compter le caractère pratique de cette voie d'administration, qui plus est ne souffre pas des aléas liés au transit digestif.

Ces formulations ne résoudront pas seules le problème de la résistance et ce n'est pas là leur vocation, mais elles peuvent, associées aux autres solutions existantes, aider à tenir quelques temps avec les « moyens du bord » dans l'attente de perspectives plus nouvelles. Quant à la question de savoir si ces formulations risquent de sélectionner des souches résistantes avec une puissance encore supérieure à celle d'anthelminthiques ordinaires, Smith répond (1999) qu'on peut faire trois généralisations : (1) une puissance augmentée est un facteur néfaste si l'anthelminthique ne tue que les homozygotes sensibles, (2) si l'anthelminthique est suffisant pour tuer les homozygotes sensibles, les hétérozygotes et quelques uns des vers résistants, une puissance accrue est toujours un facteur positif, (3) entre

ces deux situations, on ne peut rien dire, cela dépend de nombreux autres facteurs et la question reste sans réponse pour l'instant, et probablement pour longtemps...

## CONCLUSION

Si le problème du développement de la résistance ne reste pas tout-à-fait dénué de solutions, puisqu'on vient de les passer en revue, il n'existe pour le moment aucun remède miracle. On ne doit pas non plus oublier que toutes les technologies de contrôle qui laissent des survivants (et une efficacité de 100% est rare, par définition) sont sujettes à une érosion évolutive de leur efficacité (c'est le cas des adaptations de cycles à la stratégie « treat and move » par exemple). Chaque méthode spécifique considérée à part sera à terme sinistrée de ce fait. Aussi, plus les choix de méthodes sont nombreux et combinés entre eux sans que le contrôle du parasitisme repose tout entier sur l'un d'entre eux, comme l'erreur a déjà été commise par l'emploi intensif et exclusif de la chimiothérapie, plus il sera difficile pour les vers de déployer les stratégies adaptatives requises, et plus on pourra miser sur une efficacité de longue durée de notre gestion du parasitisme (Barger, 1997).

Ainsi, en parasitologie, la gestion rationnelle des méthodes de lutte mises en œuvre contre le parasitisme, qui revient à retarder l'émergence des résistances chez la cible visée, doit désormais faire l'objet d'autant d'attentions et d'investigations que la recherche de ces méthodes de lutte elles-mêmes, de façon à anticiper le développement de ces résistances pour essayer de les prévenir systématiquement, plutôt que d'avoir à lutter contre. On sait en effet aujourd'hui que la question posée au début de l'exploitation d'un nouveau moyen de contrôle n'est pas si la résistance va apparaître, mais quand.

## BIBLIOGRAPHIE

1. ALBERS, G. A. A., GRAY, G. D. Breeding for worm resistance: a perspective. Quo vadit? Proceedings of the 6<sup>th</sup> International Congress for Parasitology, Australia, Queensland, 24-29 August 1986, pp 503-51.
2. ANON, N. Conclusions of : Facts and Reflections IV “ Resistance of parasites to anthelmintics” Workshop in the C.E.C. Animal Path. Prog. Held at the C.V.I., Lelystad, The Netherlands, 1982, ed. Borgsteede, p 220.
3. BAIRDEN, K., BROWN, S. R., McGOLDRICK, L. D., TALTY, P. J. Efficacy of moxidectin 2 per cent gel against naturally acquired strongyle infections in horses, with particular reference to larval cyathostomes. *The Veterinary Record*, 2001, 148, 138-141.
4. BAKER, N. F., MILLER, J. E., MADIGAN, J. E., FULTON, R., SEWARD, R. L. Anthelmintic action of ivermectin, oxibendazole, and pyrantel pamoate against thiabendazole resistant strongyles of horses. *Equine Practice*, 1984, 6, 3, 8-19.
5. BARGER, I. A., LISLE, K.A. Benzimidazole resistance in small strongyles of horses. *Australian Veterinary Journal*, 1979, 55, 594-595.
6. BARGER, I. A., JAMES, R. E., DAVIES, H. I. Evaluation of paste formulations of fenbendazole plus piperazine against benzimidazole resistant cyathostomes in horses. *Australian Veterinary Journal*, 1985, 62, 4, 139-140.
7. BARGER, I. A. Prospects for Integration of Novel Parasite Control Options into Grazing Systems. *International Journal for Parasitology*, 1996, 26, 8/9, 1001-1007.
8. BARGER, I. Control by management. *Veterinary Parasitology*, 1997, 72, 493-506.
9. BARNES, E. H. & DOBSON, R. J. Population dynamics of trichostrongylus colubriformis in sheep: computer model to simulate grazing systems and the evolution of anthelmintic resistance. *International Journal for Parasitology*, 1990, 20, 823-831.
10. BAUER, C. MERKT, J. C., JANKE-GRIMM, G., BURGER, H. G. Prevalence and control of benzimidazole resistant small strongyles on german thoroughbreds studs. *Veterinary Parasitology*, 1986, 21, 189-203.

11. BAUER, C. Anthelmintic resistance in nematodes of horses. In: Coles, G. C., Borgsteede, F. H. M., Geerts, S (eds), Anthelmintic resistance in nematodes of farm animals. European Commission, Brussels, 1994, pp 17-24.
12. BELLO, T. R. Antiparasitic treatment of horses with pyrantel and fenbendazole followed by continual ivermectin treatments. Proceedings Annual Conventiionnal American Association Equine Practice 1990, 35, 419-429.
13. BENETT, D. G. Drug resistance and the control of equine strongyles. *The Compendium of continuing education*, 1983, 5, 6, S343-S349.
14. BERRY, D. B., LYONS, E. T., DRUDGE, J. H., TOLLIVER, S. C., GRANSROM, D. E., MACDOWELL, K. J. Observations in horses on the effects of ivermectin treatment on strongyle egg production and larval development. *Journal of Helminthologic Society of Washington*, 1993, 60, 89-92.
15. BJORN, H., SOMMER, C., SCHOUGAARD, H., HENRIKSEN, Sv. Aa., NANSEN, P. Resistance to benzimidazole anthelmintics in small strongyles (cyathostominae) of horses in Denmark. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 1991, 32, 253-260.
16. BOERSEMA, J. H. , BORGSTEEDE, F. H. M., EYSKER, M. & al., The prevalence of anthelmintic resistance of horse strongyles in the Netherlands. *The Vet Quarterly*, 1991, 13, 4, 209-217.
17. BOERSEMA, J. H., EYSKER, M., NAS, J. W. M. Apparent resistance of *Parascaris equorum* to macrocyclic lactones. *The Veterinary Record*, 2002, 150, 279-280.
18. BORGSTEEDE, F. H., DUYN, P. J. Lack of reversion of a benzimidazole resistant strain of *Haemonchus contortus* after six years of levamisole usage. *Research in Veterinary Science*, 1986, 47, 270-272.
19. BORGSTEEDE, F. H., DVOJNOS, G. M., KHARCHENKO, V. A. Benzimidazole resistance in cyathostomes in horses in the Ukraine. *Veterinary Parasitology*, 1997, 68, 113-117.
20. BRADLEY, R. E., LANE, T. J., JOCHEN, R. F., SEIBERT, B. P., NEWCOMB, K. M. Distribution and frequency of benzimidazole resistance in equine small strongyles. *Equine Practice*, 1986, 8, 2, 7-11.
21. BRITT, D. P., CLARKSON, J. L. Experimental chemotherapy in horses infected with benzimidazole-resistant small strongyles. *The Veterinary Record*, 1988, 123, 219-221.

22. BURGER, H. J., BAUER, C. Efficacy of four anthelmintics against benzimidazole resistant cyathostomes of horses. *The Veterinary Record*, 1987, 123, 219-296.
23. BURROWS, R. O., THOMPSON, B. M., LINDSEY, M. J. Efficacy of ivermectin against nematodes of horses, including small strongyles resistant to benzimidazole. *Australian Veterinary Journal*, 1985, 62, 10, 343-344.
24. CHAPMAN, M. R., KLEI, T. R., FRENCH, D. D. Identification of thiabendazole-resistant cyathostomes species in Louisiana. *Veterinary Parasitology*, 1991, 39, 239-299.
25. CHAPMAN, M. R., FRENCH, D. D., MONAHAN, C. M., KLEI, T. R. Identification and characterization of a pyrantel resistant population. *Veterinary Parasitology*, 1996, 66, 205-212.
26. COLES, G. C., TRITSCHLER, J. P., GIORDANO, D. J., LASTE, N.J., SCHMIDT, A. L. Larval Development test for detection of anthelmintic resistant nematodes. *Research in Veterinary Science*, 1988, 45, 50-53.
27. COLES, G. C., BAUER, C., BORGSTEEDE, F. H. M., GEERTS, S., KLEI, T. R., TAYLOR, M. A., WALLER, P. J. 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*, 1992, 44, 35-44.
28. CORNWELL, R. L., JONES, R. M. Field trials in horses with pyrantel tartrate. *The Veterinary Record*, 1968, 82, 586-587.
29. COURTNEY, C. H. Seasonal transmission of equine cyathostomes in warm climates. *Veterinary Parasitology*, 1999, 85, 173-180.
30. CRAIG, T. M., COURTNEY, C. H. Epidemiology and control of parasites in warm climates. *Veterinary clinics of North America: Equine Practice*, 1986, 2, 357- 365.
31. CRAVEN, J., BJORN, H., HENRIKSEN, S. A., NANSEN, P., LARSEN, M., LENDAL, S. Survey of anthelmintic resistance on Danish horse farms, using 5 different methods of calculating faecal egg count reduction. *Equine Veterinary Journal* 1998, 30, 4, 289-293.
32. CRAVEN, J., BJORN, H., HENRIKSEN, S. A., NANSEN, P. A comparison of *in vitro* tests and a faecal egg count reduction test in detecting anthelmintic resistance in horse strongyles. *Veterinary Parasitology*, 1999, 85, 49-59.

33. DARGATZ, D. A., TRAUB-DARGATZ, J. L., SANGSTER, N. C. Antimicrobial and anthelmintic resistance. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 2000, 16, 3, 515-536.
34. DI PIETRO, J. A., LOCK, T. F., TODD, K. S. Fenbendazole and fenbendazole-piperazine mixture in horses. *Equine practice*, 1982, 4, 7, 12-16.
35. DI PIETRO, J. A., PAUL, A., TODD, K. S. Evaluation of mebendazole used concurrently with piperazine monohydrochloride in horses. *Journal of American Veterinarian Medical Association*, 1983, 182, 10, 1102-1104.
36. DI PIETRO, J. A., TODD, K. S., LOCK, T. F., REUTER-DALLMAN, V. Evaluation of febantel used concurrently with piperazine citrate in horses. *Journal of American Veterinarian Medical Association*, 1985, 186, 3, 262-264.
37. DI PIETRO, J. A., TODDS K. S. Anthelmintics used in treatment of parasitic infection of horses, *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 1987, 3, 1- 15.
38. DI PIETRO, J. A., TODD, K. S. Anthelmintics used in treatment of parasitic infections of horses. *Equine Practice*, 1989, 11, 4, 5-15.
39. DI PIETRO, J. A., KLEI, T. R., FRENCH, D. D. Contemporary topics in equine parasitology. *The Compendium of continuing education*, 1990, 12, 5 , 713-720.
40. DI PIETRO, J. A., HUTCHENS, D.E., LOCK, T. F., WALKER, K., PAUL, A. J., SHIPLEY, C., RULLI, D. Effect of Moxidectin oral gel on post treatment strongyle egge count suppression in horses. Proceedings of the American Association of Veterinary Parasitologists 41<sup>st</sup> annual meeting, Louisville, Kentucky, 1996, p32.
41. DOBSON, R. J., LEJAMBRE, L. & GILL, J. H. Management of anthelmintic resistance : inheritance of resistance and selection with persistent drugs. *International Journal of Parasitology*, 1996, 26, 993-1000.
42. DORCHIES, P., DUCOS DE LAHITTE, J., FLOCHLAY, A., BLOND-RIOU, F. Efficacy of moxidectin 2% equine gel against natural nematode infection in ponies. *Veterinary Parasitology*, 1998, 74, 85-89.
43. DORNY, P., VERCRUYSSSE, J., BERGHEN, P. Resistance of equine small strongyles to benzimidazoles in Belgium. *Journal of Veterinary Medecine of Belgium*, 1988, 35, 72-75.
44. DRUDGE, J. H., ELAM, G. Preliminary observations on the resistance of horse strongyles to phenothiazine. *Journal of Parasitology*, 1961, 47, 38-39.



45. DRUDGE, J. H., LYONS, E. T., TOLLIVER, S. C. Resistance of equine strongyles to thiabendazole: critical tests of two strains. *Veterinary Medicine Small Animal Clinics*, 1977, 72, 433-438.
46. DRUDGE, J. H., LYONS, E. T., TOLLIVER, S. C. Benzimidazole resistance of equine strongyles: critical tests of six compounds against population B. *American Journal Veterinary Research*, 1979, 40, 4, 590-594.
47. DRUDGE, J. H., LYONS, E. T., TOLLIVER, S. C. Drug resistance in parasites. *The bloodhorse*, 1980a, 104, 1178-1179.
48. DRUDGE, J. H., LYONS, E. T., TOLLIVER, S. C. Critical tests of a new Benzothiazole anthelmintic tioxidazole in the horse. *American Journal of Veterinary Research*, 1980b, 41, 9, 1383-1387.
49. DRUDGE, J. H., LYONS, E. T., TOLLIVER, S. C., KUBIS, J. E. Clinical trials on strongyle control with some contemporary anthelmintics. *Equine Practice*, 1980c, 2, 5, 23-34.
50. DRUDGE, J. H., LYONS, E. T., TOLLIVER, S. C., KUBIS, J. E. Further clinical trials on strongyle control with some contemporary anthelmintics. *Equine Practice*, 1981b, 3, 3, 27-36.
51. DRUDGE, J. H., LYONS, E. T., TOLLIVER, S. C., KUBIS, J. E. Pyrantel in horse. *Veterinary Medicine in Small Animal Clinics*, 1982, 77, 957-967.
52. DRUDGE, J. H., LYONS, E. T., SWERCZEC, T. W., TOLLIVER, S. C. Cambendazole for strongyle control in a pony band : selection of a drug resistant population of small strongyles and teratologic implications. *American Journal of Veterinary Research*, 1983, 44, 1, 110-114.
53. DRUDGE, J. H., LYONS, E. T., TOLLIVER, S. C. Benzimidazole resistance of equine strongyles: critical tests of several classes of compounds against population B strongyles from 1977 to 1981. *American Journal of Veterinary Research*, 1984, 45, 4, 804-808.
54. DRUDGE, J. H., LYONS, E. T., SWERCZEC, T. W., TOLLIVER, S. C. Use of oxibendazole for control of cambendazole-resistant small strongyles in a band of ponies: a six year study. *American Journal of Veterinary Research*, 1985, 46, 12 , 2507-2511.
55. DRUDGE, J. H., LYONS, E. T., TOLLIVER, S. C., LOWRY, S. R., FALLON, E. H. Piperazine resistance in population B equine strongyles: a study of selection in

- thoroughbreds in Kentucky from 1966 through 1983. *American Journal of Veterinary Research*, 1988, 49, 7, 986-994.
56. DRUDGE, J. H., LYONS, E. T., TOLLIVER, S. C. Clinical trials comparing oxfendazole with oxibendazole and pyrantel for strongyle control in thoroughbreds featuring benzimidazole resistant small strongyles. *Equine Practice*, 1985a, 7, 3, 23-31.
  57. DRUDGE, J. H., LYONS, E. T., TOLLIVER, S. C. Strongyles. An update. *Equine Practice*, 1989, 11, 4, 43-49.
  58. DUCOS de LAHITTE, J., DORCHIES, P. Traitements et prophylaxie des strongyloses équinés. *Action vétérinaire* 01.07.1985, 925, 1-7.
  59. DUCOS de LAHITTE, J. (1987) Contribution à l'étude des strongyloses des équidés.Th.D: Biologie et Physiologie animale: Toulouse, INP.
  60. DUNCAN, J. L., ARUNDEL, J. H., DRUDGE, J. H., MALCZEWSKI, A., SLOCOMBE, J. O. D. World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (W.A. A. V. P.) Guidelines for Evaluating the Efficacy of Equine Anthelmintics. *Veterinary Parasitology*, 1988, 30, 57-72.
  61. DUNCAN, J. L. & LOVE, S. Preliminary observations on an alternative strategy for the control of horse strongyles. *Equine Veterinary Journal*, 1991, 23, 226-228.
  62. DUNCAN, J. L., BAIRDEN, K. ABBOTT, E. M. Elimination of mucosal cyathostome larvae by five daily treatments with fenbendazole. *The Veterinary Record* 1998, 142, 268-271.
  63. EARLE, C. G., KINGTON, H. A., COLES, G. C. Helminth control used by trainers of thoroughbreds in England. *The Veterinary Record*, 2002, 150, 405-408.
  64. EDWARDS, G. B. Surgical management of intussusception in the horse. *Equine Veterinary Journal*, 1986, 18, 313-321.
  65. ENGLISH, A. W. The epidemiology of equine strongylosis in Southern Queensland ; 1- The bionomics of the free-living stages in faeces and on pasture. *Australian Veterinary Journal*, 1979, 55, 299-305.
  66. ENGLISH, A. W. The epidemiology of strongylosis in Southern Queensland ; 2- The survival & migration of infective larvae on herbage. *Australian Veterinary Journal*, 1979, 55, 306-309.
  67. EYSKER, M., BORGSTEEDE, F. H. Animal husbandry management systems and the use of anthelmintics in the Netherlands. Facts and Reflections IV " Resistance of

- parasites to anthelmintics". Workshop in the C.E.C. Animal Pathology Program. Held at the C. V. I. Lelystad, The Netherlands, ed. Borgsteede, 1982.
68. EYSKER, M., JANSEN, J., MIRCK, M. H. Control of strongylosis by alternate grazing of horses and sheep and some other aspects of the epidemiology of these infections. *Veterinary Parasitology*, 1986a, 19, 103-115.
  69. EYSKER, M., JANSEN, J., KOOYMAN, F. N. J., WENSING, T. Comparison of two control systems for cyathostome infections in the horse and further aspects of the epidemiology of these infections. *Veterinary Parasitology*, 1986b, 22, 105-112.
  70. EYSKER, M., JANSEN, J., KOOYMAN, F. N. J., BERGHEN, P. Possible resistance of small strongyles from female ponies in the Netherlands against albendazole. *American Journal of Veterinary Research*, 1988, 49, 7, 995-999.
  71. EYSKER, M., BOERSEMA, J. H., KOOYMAN, F. N. J. Effect of repeated oxfendazole treatments on small strongyles infections in shetland ponies. *Research of Veterinary Science*, 1989a, 46, 409-412.
  72. EYSKER, M., BOERSEMA, J. H., KOOYMAN, F. N. J. Emergence from inhibited development of cyathostome larvae in ponies following failure to remove them by repeated treatments with benzimidazole compounds. *Veterinary Parasitology*, 1989b, 34, 87-93.
  73. EYSKER, M., BOERSEMA, J. H., KOOYMAN, F. N. J. Effect of early season ivermectin and pyrantel treatments on strongyloid infections in young shetland ponies in the Netherlands. *Veterinary Parasitology*, 1991, 38, 33-39.
  74. FERNANDEZ, A. S., LARSEN, M., NANSEN, P., GRONVOLD, J., HENRIKSEN, S. A., WOLSTRUP, J. Effect of nematode-trapping fungus *Duddingtonia flagrans* on the free-living stages of horse parasitic nematodes: a plot study. *Veterinary Parasitology*, 1997, 73, 257-266.
  75. FERNANDEZ, A. S., HENNINGSEN, E., LARSEN, M., NANSEN, P., GRONVOLD, J., SONDERGAARDS, J. A new isolate of the nematophagous fungus *Duddingtonia flagrans* as biological control agent against free-living larvae of horse strongyles. *Equine Veterinary Journal*, 1999, 31, 488-491.
  76. FISHER, M. A., JACOBS, D. E., GRIMSHAW, W. T. R., GIBBONS, L. M. Prevalence of benzimidazole resistance in equine cyathostome populations in Southeast England. *The Veterinary Record*, 1992, 130, 315-318.

77. FRENCH, D. D. , KLEI, T. R. Benzimidazole-resistant strongyle infections: a review of significance, occurrence diagnosis and control. Proceedings of 29<sup>th</sup> Annual Convention American Association Equine Practice, 1983, 313-317.
78. FRENCH, D. D., KLEI, T. R., HACKET, G. E. Equine parasites: dollars and sense. *Equine Practice*, 1988, 10, 5, 8-14.
79. GARCIA-PEREZ, A. L., MUNOZ, F., POVEDANO, I., JUSTE, R. A. Estrongylosis en el ganado equino. Sobre un caso de resistencia de los ciatostomas al mebendazol. *Medicina Veterinaria*, 1994, 11, 30-35.
80. GEERTS, S., GUFFENS, G. Benzimidazole resistance in small strongyles of the horse in Belgium. *Annales de la Société Belge de Médecine Tropical*, 1986<sup>e</sup>, 66, 293.
81. GEERTS, S., GUFFENS, G., BRANDT, J., KUMAR, V., EYSKER, M. Benzimidazole resistance in small strongyles in horses in Belgium. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift*, 1988, 57, 1, 20-26.
82. GENCHI, C., DISACCO, B., TRALDI, G. , NOGARA, B, QUINTAVALLA, F. A field evaluation of the efficacy of (pro)-benzimidazole drugs in equine small strongyles (Cyathostominae) in Italy. *Ippologia*, 1992, 3, 77-80.
83. GOMEZ, H. H., GEORGI, J. R. Equine Helminth infections: control by selective chemotherapy. *Equine Veterinary Journal*, 1991, 23, 198-200.
84. GRABER, M. Helminthes et helminthiases des équidés (ânes et chevaux) de la république du Tchad. *Revue de l'Élevage et de la Médecine Vétérinaire en Pays tropicaux*, 23, 207-222.
85. GRANT, W. N. Genetic variation in parasitic nematodes and its implications. *International Journal for Parasitology*, 1994, 24, 821-830.
86. GRIFFIN, D. L., WHITLOCK, H. V., SELLE, P. H., GRIFFIN, L. C. Treatment of benzimidazole –resistance cyathostomes in horses: evaluation of a paste of febantel plus a piperazine. *Australian Veterinary Journal*, 1983, 60, 25-27.
87. HELLE, O. Anthelmintic treatment of young stallions with thiabendazole and fenbendazole. Development of resistance to fenbendazole in small strongyles. *Norsk Veterinaer Tidsskrift*, 1986, 98, 9, 623-631.
88. HENNESSY, D. R. Modifying the formulation or delivery mechanism to increase the activity of anthelmintic compounds. *Veterinary Parasitology*, 1997, 72, 367-390.
89. HERD, R. P., MILLER, T. B., GABEL, A. A. A field evaluation of pro-benzimidazole, benzimidazole, and non-benzimidazole anthelmintics in horses. *Journal of American Veterinary Medicine Association*, 1981, 179, 7, 686-691.

90. HERD, R. P., WILLARDSON, K. & GABEL, A. Epidemiological approach to the control of horse strongyles. *Equine Veterinary Journal*, 1985, 17, 3, 202-207.
91. HERD, R. P. Epidemiology and control of equine strongylosis at Newmarket. *Equine Veterinary Journal*, 1986a, 18, 6, 447-452.
92. HERD, R. P. The changing world of worms: the rise of cyathostomes and the decline of *Strongylus Vulgaris*. *The Compendium of continuing education*, 1990d, 12, 5, 732-736.
93. HERD, R. P. Encourages new services to replace tube deworming. *Journal of American Veterinary Medicine Association*, 1990, 197, 4, 441-442.
94. HERD, R. P. & GABEL, A. A reduced efficacy of anthelmintics in young compared with adult horses. *Equine Veterinary Journal*, 1990<sup>e</sup>, 22, 164-169.
95. HERD, R. P. Control strategies for ruminant and equine parasites to counter resistance, encystment, and ecotoxicity in the USA. *Veterinary Parasitology*, 1993, 48, 327-336.
96. HERD, R. P. & COLES, G. C. Slowing the spread of anthelmintic-resistant nematodes of horses in the United Kingdom. *The Veterinary Record*, 1995, 136, 481-485.
97. HOPE, J. J., KEMP, G. K. Apparent trichonema resistance to fenbendazole. *New Zealand Veterinary Journal*, 1980, 28, 80-81.
98. HUTCHENS, D. F., DIPIETRO, J. A. The effect of biweekly treatment with fenbendazole on benzimidazole-resistant small strongyles. *Equine Practice*, 1996, 18, 10-14.
99. HUTCHENS, D. F., PAUL, A. J., DIPIETRO, J. A. Treatment and control of gastrointestinal parasites. *Veterinary Clinics North American: Equine Practice*, 1999, 15, 3, 561-573.
100. HUTCHENS, D. F., PAUL, A. J. Moxidectin: Spectrum of Activity and Uses in an Equine Anthelmintic Program. *The Compendium of continuing education*, 2000, 4, 373-377.
101. IHLER, C. F., BJORN, H. A field survey on anthelmintic resistance in small strongyles in Norway. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 1996, 36, 135-143.
102. IHLER, C. F., BJORN, H. Use of two in vitro methods for the detection of benzimidazole resistance in equine small strongyles (*Cyathostoma* spp.). *Veterinary Parasitology*, 1996, 65, 117-125.

103. JACOBS, D. E., HUTCHINSON, M. J., PARKER, L., GIBBONS L. M. Equine cyathostome infection: suppression of faecal egg output with moxidectin. *The Veterinary Record*, 1995, 137, 545.
104. JACKSON, F. Anthelmintic resistance: the state of play. *British Veterinary Journal*, 1993, 149, 123- 138.
105. KAUFMAN, W. C., SAGER, F. C., FIELDS, D., KERN, S. C. Proceedings of 26<sup>th</sup> Annual Convention American Association Equine Practice Anaheim. California, 1981, 45-46.
106. KAYE, J. N., LOVE, S., LICHTENFELS, J. R., McKEAND, J. B. Comparative sequence analysis in the intergenic spacer region of cyathostomes species. *International Journal for Parasitology*, 1998, 28, 831-836.
107. KELLY, J. D., WHITLOCK, H. V., MARTIN, I. C. A., LE JAMBRE, L. F. Physiological characteristics of free-living and parasitic stages of strains of *Haemonchus contortus*, susceptible or resistant to benzimidazole anthelmintics. *Research in Veterinary Science*, 1978, 25, 376-385.
108. KELLY, J. D., WEBSTER, J. H., GRIFFIN, D. L., WHITLOCK, H. V., MARTIN, I. C. A. & GUNAWAN, M. Resistance to benzimidazole anthelmintics in equine strongyles: 1. Frequency, Geographical distribution and Relationship between Occurrence, Animal Husbandry Procedures and Anthelmintic Usage. *Australian Veterinary Journal*, 1981, 57, 163-171.
109. KERBOEUF, D., HUBERT, J. Changes in the response of *Haemonchus contortus* eggs to the ovicidal activity of thiabendazole during the course of infection. *Annales de recherches vétérinaires*, 1987, 18, 365-370.
110. KIERAN P. J. Moxidectin against ivermectin-resistant nematodes\_ a global view. *Australian Veterinary Journal*, 1994, 71, 18-20.
111. KING, A. I. M., LOVE, S., DUNCAN, J. L. Field investigation of anthelmintic resistance of small strongyles in horses. *The Veterinary Record*, 1990, 127, 232-233.
112. KIVIPELTO, J., NICKLIN, C., RICHARD, L. A. A comparison of two programs (Pyrantel tartrate administered daily and 3X Pyrantel Pamoate administered at 8 week intervals) for the reduction of tapeworm epg in the horse. *Journal of Equine Veterinary Science*, 1998, 18, 2, 125-128.
113. KOHLER, M., BUCHWALDER, R., HIEPE, T. Untersuchungen zur Wirksamkeit von Ivermectin im Vergleich zu Mebendazol auf Nematodenbefall beim Pferd unter Gestütsbedigungen. *Mh. Veterinary Medecine*, 1989, 44, 383-386.

114. KRECEK, R. C., GUTHRIE, A. J., VAN NIEUWENHUIZEN, L. C., BOOTH, L. M. A comparison between the effects of conventional and selective antiparasitic treatments on nematode parasites of horses from two managements schemes. *Journal of South African Veterinary Association*, 1994, 65, 3, 97-100.
115. KRECEK, R. C., GUTHRIE, A. J. Alternative approaches to control of cyathostomes: an African perspective. *Veterinary Parasitology*, 1999, 85, 151-162.
116. LACEY, E., SNOWDON, K. L. A routine diagnostic assay for the detection of benzimidazole resistance in parasitic nematodes using triated benzimidazole carbamates. *Veterinary Parasitology*, 1988a, 27, 309-324.
117. LARSEN, M., FAEDO, M., WALLER, P. The potential of nematophagous fungi to control the free-living stages of nematode parasites of sheep: survey for the presence of fungi in fresh faeces of grazing livestock. *Australia Veterinary Parasitology*, 1994, 53, 275-281.
118. LARSEN, M., NANSEN, P., HENRIKSEN, S. A., WOLSTRUP, J., GRONVOLD, J., ZORN, A., WEDO, A. Predacious activity of the nematode-trapping fungus *Duddingtonia flagrans* against cyathostome larvae in faeces after passage through the gastrointestinal tract of horses. *Veterinary Parasitology*, 1995, 60, 315-320.
119. LARSEN, M., NANSEN, P., GRONDAHL, C., THAMSBORG, S. M., GRONVOLD, J., WOLSTRUP, J., HENRIKSEN, S. A., MONRAD, J. The capacity of the fungus *Duddingtonia flagrans* to prevent strongyle infections in foals on pasture. *Parasitology*, 1996, 113, 1-6.
120. LARSEN, M., NANSEN, P., GRONVOLD, J., WOLSTRUP, J., HENRIKSEN, S. A. Biological control of gastro-intestinal nematodes – facts, future, or fiction? *Veterinary Parasitology*, 1997, 72, 479-492.
121. LARSEN, M. Biological control of helminths. *International Journal of Parasitology*, 1999, 29, 139-146.
122. LARSEN, M. M., LENDAL, S., CHRIEL, M. OLSEN, S. N., BJORN, H. Risk Factors for High Endoparasitic Burden and the Efficiency of a single Anthelmintic Treatment of Danish Horses. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 2002, 43, 99-104.
123. LENDAL, S., LARSEN, M.M., BJORN, H., CRAVEN, J., CHRIEL, M., OLSEN, S. N. A questionnaire survey on nematode control practices on horse farms in Denmark and the existence of risks factors for the development of anthelmintic resistance. *Veterinary Parasitology*, 1998, 78, 49-63.

124. LE RASLES, Y. Recherche de souches de cyathostominés résistantes aux benzimidazoles en Basse-Normandie. Th: Med.vet : Toulouse: 1992-TOU 3, 4064.
125. LICHTENFELS, J. R., KHARCHENKO, V. A., KRECEK, R. C., GIBBONS, L. M. An annotated checklist by genus and species of 93 species level names for 51 recognized species of small strongyles (Nematoda: Strongyloidea: Cyathostominae) of horses, asses and zebras of the world. *Veterinary Parasitology*, 1998, 79, 65-79.
126. LLOYD, S. & SOULSBY, LORD. Is anthelmintic resistance inevitable: back to basics? *Equine Veterinary Journal*, 1998, 30, 280-283.
127. LLOYD, S., SMITH J., CONNAN R. M., HATCHER M. A., HEDGES T. R., HUMPHREY D. J., JONES A. C. Parasite control methods used by horse owners: factors predisposing to the development of anthelmintic resistance in nematodes. *The Veterinary Record*, 2000, 146, 487-492.
128. LOVE, S., DUNCAN J. L. Parasitisme à “petits strongles” chez le cheval. *Point Vétérinaire*, 1988, 20, 114, 457-463.
129. LOVE, S., McKELLAR, Q. A., DUNCAN, J. L. Benzimidazole resistance in a herd of horses. *The Veterinary Record*, 1989, 124, 560-561.
130. LOVE, S., DUNCAN, J. L. The development of naturally acquired cyathostom infection in ponies. *Veterinary Parasitology*, 1992, 44, 127-142.
131. LUMSDEN, G. G., QUAN-TAYLOR, R., SMITH, S. M., WASHBROOKE, I. M. Field efficacy of ivermectin, fenbendazole and Pyrantel embonate paste anthelmintics in horses. *The Veterinary Record*, 1989, 125, 497-499.
132. LYONS, E. T., DRUDGE, J. H., TOLLIVER, S. C. Field test of three salts of pyrantel against internal parasites of the horse. *American Journal of Veterinary Research*, 1975, 36, 2, 161-166.
133. LYONS, E. T., DRUDGE, J. H., TOLLIVER, S. C. Antiparasitic activity of ivermectin in critical tests of equids. *American Journal of Veterinary Research*, 1980, 41, 12, 2069-2072.
134. LYONS, E. T., DRUDGE, J. H., TOLLIVER, S. C. Critical tests in equids with fenbendazole alone or combined with piperazine: particular reference to activity on benzimidazole-resistant small strongyles. *Veterinary Parasitology*, 1983, 12, 91-98.
135. LYONS, E. T., DRUDGE, J. H., TOLLIVER, S. C., GRANSTROM, D. E., STAMPER, S. Evaluation of exclusive use of ivermectin vs alternation of antiparasitic compounds for control of internal parasites of horses. *American Journal of Veterinary Research*, 1992, 53, 1, 97-104.



136. LYONS, E. T., SWERCZEK, T. W., TOLLIVER, S. C., DRUDGE, J. H., STAMPER, S., GRANSTROM, D. E., HOLLAND, R. F. A study of natural infections of encysted small strongyles in a horse herd in Kentucky. *Veterinary Medicine*, 1994a, 89, 1146-1149; 1152-1155.
137. LYONS, E. T., TOLLIVER, S. C., DRUDGE, J. H., STAMPER, S., SWERCZEK, T. W., GRANSTROM, D. E. Critical test evaluation (1977-1992) of drug efficacy against endoparasites featuring benzimidazole-resistant small strongyles (Population S) in shetland ponies. *Veterinary Parasitology*, 1996, 66, 67-73.
138. LYONS, E. T., TOLLIVER, S. C., DRUDGE, J. H. Historical perspective of cyathostomes : prevalence, treatment and control programs. *Veterinary Parasitology*, 1999, 85, 97-112.
139. LYONS, E. T., TOLLIVER, S. C., DRUDGE, J. H, COLLINS, S. S., SWERCZEK, T. W. Continuance of studies on Population S benzimidazole-resistant small strongyles in a shetland pony herd in Kentucky: effect of pyratel pamoate (1992-1999). *Veterinary Parasitology*, 2001, 94, 247-256.
140. MARTIN, J. P. Development and control of resistance to anthelmintics. *International Journal for Parasitology*, 1987, 17, 2, 493-501.
141. MELLOR, D. J., LOVE, S., WALKER, R., GETTINBY, G., REID, S. W. J. Sentinel practice-based survey of the management and health of horses in northern Britain. *The Veterinary Record*, 2001, 417-422.
142. MONAHAN, C. M., CHAPMAN, M. R., TAYLOR, H. W., FRENCH, D. D., KLEI, T. R. Foals raised on pasture with or without daily pyrantel tartrate feed additive: comparison of parasite burdens and host responses following experimental challenge with large and small strongyle larvae. *Veterinary Parasitology*, 1997, 73, 277-289.
143. NICKLIN, C. F., KIVIPELTO, J. M., OTT, E. A. Comparison of Cost and Efficacy Between Two Parasite Control Programs Used in Young Horses. *Equine Practice*, 1997, 19, 7, 14-19.
144. NILSSON, O., LINDHOLM, A., CHRISTENSSON, D. A field evaluation of anthelmintics in horses in Sweden. *Veterinary Parasitology*, 1989, 32, 163-171.
145. O' BRIEN, D. J., GERAGHTY, V. Possible benzimidazole resistance in horses in Ireland. *Irish Veterinary Journal*, 1990, 43, 104-107.
146. OGBOURNE, C. P. The prevalence, relative abundance and site distribution of nematodes of the subfamily Cyathostominae in horses killed in Britain. *Journal of Helminthology*, 1976, 50, 203-214

147. OSTERMAN, LIND E., HOGLUND, J., LJUNGSTROM, B.-L., NILLSSON, O. & UGGLA, A. A field survey on the distribution of strongyle infections of horses in Sweden and factors affecting faecal egg counts. *Equine Veterinary Journal*, 1999, 31, 1, 68-72.
148. OVEREND, D. J., PHILLIPS, M. L., POULTON, A. L. & FOSTER, C. E. D. Anthelmintic resistance in Australian sheep nematode populations. *Australian Veterinary Journal*, 1994, 71, 117-121.
149. PAPADOPOULOS, E., HIMONAS, C., COLES, G. Isolation and drought in the development of anthelmintic resistance in nematodes. In : Proceedings of the 15<sup>th</sup> international conference of the WAAVP, Yokohama, Japan, 30 August-2 September 1995, abstracts, p. 103.
150. PARR, S. L., STRICKLAND, K. I., O'BRIEN, D. J. The prevalence of benzimidazole resistance in the small strongyles of horses in Ireland. In: Proceedings of 14<sup>th</sup> Conference WAAVP, Cambridge, 1993, (abstract n°376).
151. PAUL, J. W. Optimal Internal Parasite Control for Horses With Emphasis on Larval Cyathostomosis. *Equine Practice*, 1999, 24, 4 , 6-9.
152. PEREIRA, M. C., KOHEK, I., CAMPOS, R., LIMA, S. B., FOZ, R. P. P. A field evaluation of anthelmintics for control of cyathostomes of horses in Brazil. *Veterinary Parasitology*, 1991, 38, 121-129.
153. PICHE, C. A., KENNEDY, M. J., BAUCK, S. Benzimidazole resistance in horses in western Canada. *Canadian Veterinary Journal*, 1989, 30, 173-174.
154. PICHE, C. A., KENNEDY, M. J., BAUCK, S., GOONEWARDENE, L. Comparaison of three anthelmintics in the control of intestinal nematodes in young horses on fall and winter pasture. *Canadian Veterinary Journal*, 1990, 31, 841-843.
155. PRICHARD, R. K. Mode of Action of the Anthelmintic Thiabendazole in *Haemonchus Contortus*. *Nature*, 1970, 228, 684-685.
156. PRICHARD, R. K., HALL, C. A., KELLY, J. D., MARTIN, I. C. A., & DONALD A. D. The problem of anthelmintic resistance in nematodes. *Australian veterinary Journal*, 1980, 56, 239- 240.
157. PRICHARD R. K. Anthelmintic resistance in nematodes: extent, recent understanding and future directions for control and research. *International Journal for Parasitology*, 1990, 20, 4, 515-523.

158. PROUDMAN C. J., FRENCH N. P., TREES A. J. Tapeworm infection is a significant risk factor for spasmodic colic and ileal impaction colic in the horse. *Equine Veterinary Journal*, 1998, 30, 194-199.
159. RACLIFFE, L. H., LE JAMBRE, L. F. Increase of rate of eggs production with growth in some intestinal nematodes of sheep and horses. *International Journal for Parasitology*, 1971, 1, 153-156.
160. REINEMEYER, C. R., HENTON, J. E. Observations on equine strongyle control in southern temperate USA. *Equine Veterinary Journal*, 1987a, 19, 6, 505-508.
161. REINEMEYER, C. R. Anthelmintic resistance in horses. *Equine Veterinary Science*, 1987b, 7, 6, 390-391.
162. REPETA, D. L., BIRNBAUM, N., COURTNEY, C. H. Anthelmintic resistance in pleasure horse farms in north central Florida. *Equine Practice*, 1993, 15, 8-12.
163. ROLFE, P. F. , DAWSON, K. L. The efficacy of a combination anthelmintic against oxibendazole resistant small strongyles, large strongyles and ascarids in horses. *Australian Veterinary journal*, 1994, 71, 304-305.
164. ROUND, M. C., SIMPSON, D. J., HASELDEN, C. S., GLENDINNING, E. S. A., BASKERVILLE, R. E. Horse strongyles' tolerance to anthelmintics. *The Veterinary Record*, 1974, 95, 517-518.
165. ROTHWELL, J. T. , ROLFE, P. Correspondence on Moxidectin against ivermectin-resistant nematodes\_a global view. *Australian Veterinary Journal*, 1994, 71, 158-159.
166. RYAN, W. G., LUMSDEN, G. G., SMITH, S. M., TAYLOR, M. A. Benzimidazole resistance in equine small strongyles. *The Veterinary Record*, 1987, 121, 497.
167. SANGSTER, N. C. Pharmacology of anthelmintic resistance in cyathostomes : will it occur with the avermectin/milbemycins?. *Veterinary Parasitology*, 1999, 85, 189-204.
168. SANGSTER, N. C. Anthelmintic resistance: past, present and future. *International Journal for Parsitology*, 1999, 29, 115-124.
169. SCHWARTZ, B., IMES, M., WRIGHT, W. H. Parasites and parasitic diseases of horses. USDA, 1930, circular n° 148, p 55.
170. SILVINA-FERNANDEZ, A., HENNINGSEN, E, LARSEN, M., NANSEN, P., GRONVOLD, J., SONDERGAARD, J. A new isolate of the nematophagus fungus *Duddingtonia flagrans* as biological control agent against free-living larvae of horse-strongyles. *Equine Veterinary Journal*, 1999, 31, 6, 488-491.

171. SLOCOMBE, J. O. D., COTE, J. F. Small strongyles of horses with cross resistance to benzimidazole anthelmintics and susceptibility to unrelated compounds. *Canadian Veterinary Journal*, 1977, 18, 8, 212-217.
172. SLOCOMBE, J. O. D. Oxibendazole against benzimidazole resistant strongyles. *Equine Veterinary Data*, 1986, 7, 16, 252.
173. SLOCOMBE, J. O. D. Anthelmintic resistance in strongyles of equids. In: *Equine Infectious Diseases VI*. Eds: W. Plowright, P.D. Rosedale and J. F. Wade. R&W Publications, Newmarket, 1997, pp 137-143.
174. SMITH, G. A mathematical model for the evolution of anthelmintic resistance in a direct life cycle nematode parasite. *International Journal for parasitology*, 1990, 20, 7, 913-921.
175. SMITH, G., GRENFELL, B. T., ISHAM, V., CORNELL, S. Anthelmintic resistance revisited: under-dosing, chemoprophylactic strategies, and mating probabilities. *International Journal for Parasitology*, 1999, 29, 77-91.
176. SUTHERLAD, I. A., LEE, D. L. Colorimetric assay for the detection of anthelmintic resistance in nematodes of sheep. *Research in Veterinary Science*, 1989, 46, 363-366.
177. TAYLOR, M. A., HUNT, K. R. Anthelmintic drug resistance in the UK. *The Veterinary Record*, 1989, 125, 143-147.
178. THAMSBORG, S. M., LEIFSSON, P. S., GRONDAHL, C., LARSEN, M., NANSEN, P. Impact of mixed strongyle infections in foals after one month on pasture. *Equine Veterinary Journal*, 1998, 30, 240-245.
179. TOLLIVER, S. C., LYONS, E. T., DRUDGE, J. H., STAMPER, S., GRANSTROM, D. F. Critical tests of thiabendazole, oxibendazole and oxfendazole for drug-resistance of population-B equine small strongyles (1989&1990). *American Journal of Veterinary Research*, 1993, 54, 908-913.
180. TRONCY, P. M., HUBERT, J. Essai clinique du pamoate de pyrantel chez le cheval. *Recherche en Médecine Vétérinaire*, 1976, 152, 811-815.
181. TRONCY, P. M. Considérations théoriques et pratiques sur les trichonèmes et les trichonémoses des équidés. *Point vétérinaire*, 1980, 10, 47, 73-78.
182. UHLINGER, C., JOHNSTONE, C. Failure to reestablish benzimidazole susceptible populations of small strongyles after prolonged treatment with non-benzimidazole drugs. *Equine Veterinary Science*, 1983, 4, 1, 7-9.

183. UHLINGER, C., JOHNSTONE, C. Prevalence of benzimidazole-resistant small strongyles in horses in a southeastern Pennsylvania practice. *Journal of American Veterinary Medicine Association*, 1985, 187, 12, 1362-1366.
184. UHLINGER, C., JOHNSTONE, C., FETROW, J. A field evaluation of oxbendazole in horses infected with benzimidazole resistant small strongyles. *Equine Veterinary Science*, 1986, 6, 1, 11-14.
185. UHLINGER, C. Effects of three anthelmintic schedules on the incidence of colic in horses. *Equine Veterinary Journal*, 1990, 22, 4, 251-254.
186. UHLINGER, C., KRISTULA, M. A field evaluation of three methods of administration of anthelmintics to horses. *Equine Veterinary Journal*, 1992, 24, 487-488.
187. ULLRICH, D., BAUER, C., BURGER, H. J. Benzimidazolresistenz bei kleinen strongyliden (Cyathostominae): Verbreitung in Pferdebeständen Nordrhein-Westfalens. *Berlin und Muenchener Tierärztliche Wochenschrift*, 1988, 101, 406-408.
188. VAN WYK, J. A., MALAN, F. S. Resistance of field strains of *Haemonchus contortus* to ivermectin, closantel, rafoxanide and the benzimidazoles in South Africa. *The Veterinary Record*, 1988, 123, 226-228.
189. VAN WYK, J. A., VAN WIJK, E. F. Resistance of small strongyles in an equid stud in South Africa to the benzimidazole antelmintics. *Journal of South African Veterinary Association*, 1992, 63, 144-147.
190. WALLER, P. J., DOBSON, R. J., DONALD, A. D., GRIFFITHS, D. A., SMITH, E. F. Selection studies on anthelmintic resistant and susceptible populations of *Trichostrongylus colubriformis* of sheep. *International Journal for Parasitology*, 1985, 15, 6, 669-676.
191. WALLER, P. J., LACEY, E. The effect of Triflumuron (SIR8514) on the free-living stages of sheep nematodes. *Veterinary Parasitology*, 1986, 21, 119-126.
192. WALLER, P. J. Anthelmintic resistance and the future for roundworm control. *Veterinary Parasitology*, 1987, 25, 177-191.
193. WALLER, P. J., DONALD, A. D., DOBSON, R. J., LACEY, E., HENNESSY, D. R., ALLERTON, G. R. & PRITCHARD, R. K. Changes in anthelmintic resistant status of *Haemonchus contortus* and *Trichostrongylus colubriformis* exposed to different anthelmintic selection pressures in grazing sheep. *International Journal for Parasitology*, 1989, 19, 99-110.

194. WALLER, P. J., DASH, K. M., BARGER, I. A., LE JAMBRE, L. F., PLANT, J. Anthelmintic resistance in nematode parasites of sheep: learning from the Australian experience. *The Veterinary Record*, 1995, 136, 411-413.
195. WALLER, P. J. Anthelmintic resistance. *Veterinary Parasitology*, 1997, 72, 391-412.
196. WEBSTER, J. H., BAIRD, J. D., GUNAWAN, M., MARTIN, I. C. A., KELLY, J. D. Resistance to benzimidazole anthelmintics in equine strongyles: 2- Evidence of side-resistance, and susceptibility of benzimidazole-resistant strongyles to non-benzimidazole compounds. *Australian Veterinary Journal*, 1981, 57, 172-181.
197. WESCOTT, R. B., JEN, L. W., HELLIER, L. E., STENSLIE, J. L., TORBECK, R. L. Efficacy of combinations of piperazine & fenbendazole against benzimidazole resistance small strongyles in horses. *Veterinary Medicine of Small Animal Clinics*, 1982, 77, 247-249.
198. WESCOTT, R. B., JEN, L. W., HELLIER, L. E., SCHAEFER, D. C., TRAUB, J. L. Treating for benzimidazole resistant small strongyles (cyathostomes). *Veterinary Medicine*, 1985, 80, 60-64.
199. WESCOTT, R. B. Anthelmintics and drug resistance. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 1986, 2, 2, 367-380.
200. WESCOTT, R. B. Anthelmintics for horses. *International Journal for Parasitology*, 1987, 17, 503-510.
201. WHITLOCK, H. V., KELLY, J. D., PORTER, C. J., GRIFFIN, D. L., MARTIN, I. C. A. In vitro field screening for anthelmintic resistance in strongyles of sheep and horses. *Veterinary Parasitology*, 1980, 7, 215-232.
202. YOUNG, K. E., GARZA, V., SNOWDEN, K., DOBSON, R. J., POWELL, D., CRAIG, T. M. Parasite diversity and anthelmintic resistance in two herds of horses. *Veterinary Parasitology*, 1999, 85, 205-214.

## ANNEXE

Les cas de résistance aux anthelminthiques de 1965 à 1991 : année, lieu, molécule concernée, programme de traitement précédant l'apparition de la résistance lorsqu'il est connu, tests de mise en évidence et références bibliographiques.

### Abréviations employées :

ABZ : albendazole

MBZ : mébendazole

BZ : benzimidazole

OXF : oxfendazole

CBZ : cambendazole

OXI : oxibendazole

FBT : fébantel

PTZ : phénothiazine

FBZ : fenbendazole

PPYR : pamoate de pyrantel

IVE : Ivermectine

PIP : pipérazine

année	lieu	Anthelminthique	Programme de traitement	Coproscopie	Test d'écllosion	Bilan parasitaire	Références bibliographiques
1976	Canada	CBZ-MBZ-TBZ	MBZ tous les 2 mois depuis 2 ans et TBZ avant pendant 12 ans	+	0	0	Slocombe, 1977
-		OXF	-	+	0	0	Piché, 1989 ; 1990
1985	Canada Ontario	MBZ	-	+	0	0	Slocombe, 1986 ; 1989
	Etats-Unis Kentucky	PTZ	Traitements réguliers avec PTZ	+	0	0	Drudge, 1961
		TBZ	TBZ toutes les 4 semaines depuis 4 ans : population B	+	0	+	Drudge, 1965 Lyons, 1975
1966		TBZ	Populations Bet C	+	0	+	Drudge, 1977
1977		TBZ-MBZ-CBZ-FBZ-OXF	Population B	+	0	+	Drudge, 1979 ; 1980a
1978		TIO	Population B	+	0	+	Drudge, 1980b
1977 à 1979		CBZ-FBT-MBZ-TBZ-FBZ	Traitements réguliers avec BZ et PTZ, fréquence 8 semaines, population M	+	0	0	Drudge, 1980c ; 1981b ; 1982 ; 1985a
1979		BZ	Population B	+	0	+	Lyons, 1980
1974 à 1978		CBZ-OXI	CBZ toutes les 8 semaines de 07. 1974 à 11. 1975	+	0	+	Drudge (1983)

1980 1981		FBZ	Population B et S	+	0	+	Lyons (1983)
1977 à 1981		TBZ- MBZ- CBZ- FBZ- OXF- FBT	Population B	+	0	+	Drudge (1984)
1978 à 1984		OXI	Population S : traitement avec OXI, toutes les 8 semaines pendant 6 ans	+	0	0	Drudge (1985b)
1966 à 1983		PPZ	-	+	0	0	Drudge (1988)
-	Etats-Unis Virginie	CBZ- MBZ- FBT	-	+	0	0	Hagan (1979)
-	Etats-unis	TBZ- FBZ	Traitements réguliers depuis des années	+	0	0	Kaufman (1980)
1979	Etats-Unis Ohio	CBZ- FBZ- FBT- MBZ	1964-74 : 70% des traitements TBZ 1974-78 : 80% des traitements TBZ+PPZ	+	0	0	Herd (1981)
-	Etats-Unis Illinois	FBZ- FBT- MBZ	-	+	0	0	Soggins (1982)
1979		FBZ	Traitements de routine aux BZ	+	0	0	Di Pietro (1982a)
-		MBZ	-	+	+	0	Di Pietro (1983)
-		TBZ- FBT	-	+	+	0	Di Pietro (1985)
-	Etats-Unis Washington	FBZ- FBT	Au moins 2 traitements par an	+	0	+	Wescott (1982), (1985)
-	Etats-Unis Louisiane	MBZ	Traitements réguliers avec BZD- résistance dans 17 haras sur 22	+	+	0	French (1983), (1985) Chapman (1991)
1982	Etats-Unis Californie	TBZ	Traitements avec BZ à 2 mois d'intervalle, parfois PPYR	+	0	0	Baker (1984)
1978 à 1984	Etats-Unis Southern Pines	FBZ	1978-79 : FBZ avec fréquence de 8 sem. 1980-84 : FBZ et PPYR en alternance, fréquence 6 semaines	+	0	0	Bello (1990)
1982 à 1988	Etats-Unis Ohio	FBT	1970-82 : traitements sporadiques avec BZ	+	0	0	Herd (1990 e)
1984		OXI (résista nce possibl e)	Traitements OXI pendant 18 mois toutes les 4 à 5 semaines	+	0	0	
-	Etats-Unis Pennsylvani e	MBZ- CBZ- FBZ- TBZ- OXF	Résistance observée dans 11 haras sur 14	+	0	0	Ulhinger (1983), (1985), (1986), (1990)
-	Etats-Unis Pennsylvani e New Jersey	TBZ	BZ 2 fois par an	0	+	0	Bradley (1986)



	Delaware							
1985	Etats-Unis Tennessee	FBT	Depuis plusieurs années, BZ ou PPYR ou PTZ+PIP toutes les 8 semaines	+	0	0	Reinemeyer (1987)	
1989	Brésil	FBZ	Traitements avec BZ (+/- PPZ) le + souvent Fréq 6 à 8 semaines	+	0	0	Pereira (1991)	
1979	Australie	CBZ- FBT- FBZ- MBZ	Depuis 3 ans BZ presqu'exclusivement 3 à 4 fois par an	+	0	0	Barger (1979), (1985)	
-		BZ	BZ fréq 4 à 16 sem, depuis 1.5 an à 12 ans résistance dans 21 haras sur 34	+	+	0	Kelly (1979), (1981), Webster (1981)	
-		CBZ- FBT- MBZ	Utilisation de BZ depuis des années	+	+	0	Hook (1979)	
-		FBZ	Utilisation ancienne et exclusive de BZ	+	+	0	Griffin (1983)	
-		MBZ	Usage régulier de BZ (4 haras)	+	+	0	Whitlock (1980)	
1982			MBZ	-	+	+	0	Burrow (1985)
-		N. Zélande	FBZ	FBZ-MBZ-TBZ Fréq : 8 semaines	+	0	0	Hope (1980)
1983	RFA	FBZ- FBT- CBZ- MBZ- TBZ	Usage fréquent mais non exclusif de BZ. Résistance présente dans 5 haras sur 8	+	+	0	Bauer (1988a, b) Bürger (1987)	
1984		CBZ- FBT	PPYR-OP et surtout BZ ; 14 haras Fréq : 2 mois	+	0	0	Bauer (1986)	
1985	RFA Westfalie	TBZ	Résistance chez 52ù des 143 haras étudiés	+	0	+	Ullrich (1988)	
1988	DDR	MBZ (résista nce possibl e)	MBZ : fréq de 4 semaines	+	0	0	Köhler (1989)	
-	R.U.	PTZ	-	+	0	0	Gibson (1960)	
1971	R.U. Newmarket	TBZ- MBZ	TBZ depuis 4 ans Fréq 4 à 6 semaines	+	0	0	Round (1974)	
1984		MBZ- OXF	-	+	0	0	Herd (1986a)	
1987	R.U. Ecosse	FBZ	Depuis 2 ans, FBZ, MBZ, PPYR et une fois IVE ; fréq 4 à 12 semaines	+	+	0	Ryan (1987) Lumsden (1989)	
1988		FBZ	FBZ toutes les 8 semaines depuis 10 ans	+	0	0	Love (1989)	
-		FBZ	BZ et PPYR depuis 10 ans en alternance annuelle ; fréq : 2 mois	+	0	0	King (1990)	
-	R. U. Nord Ouest	MBZ	Anthelminthiques de différentes famille	+	0	0	Britt (1988)	
-	Pays-bas	BZ	-	+	+	0	Eysker (1982)	

1985 1986		ABZ (résistance probable)	-	+	0	+	Eysker (1988), (1989a)
1987		ABZ- OXI	-	+	0	+	Eysker (1989b)
-		CBZ	22 haras	+	0	0	Boersema (1991)
1986	Suède	CBZ- MBZ- FBZ	Fréq. > 3 par an	+	0	0	Nilsson (1989)
-	Norvège	FBZ	FBZ utilisé depuis 10 ans, TBZ depuis 6 ans	+	0	0	Helle (1986)
1987 1990	Irlande	FBZ (résistance possible)	-	+	0	0	O' Brien (1990)
1985 1986	Belgique Flandres	MBZ	MBZ depuis 3 ans, 3 0 4 fois par an	+	+	0	Dorny (1988)
1985	Belgique Limburg	FBT- MBZ- TBZ	BZ : 5 à 9 fois par an BZ+OP : 3 fois par an Résistances dans 2 haras sur 7	+	+	+	Geerts (1986), (1988)
1983 1984	France	TBZ	Traitements réguliers aux BZ ; fréq. < 2 par mois	+	0	+	Dorchies, Ducos de Lahitte (1985), (1987)

**Tableau VII : Les cas de résistance aux anthelminthiques de 1965 à 1991 : année, lieu, molécule concernée, programme de traitement précédant l'apparition de la résistance lorsqu'il est connu, tests de mise en évidence et références bibliographiques.**

## **RESUME :**

Cette étude bibliographique vise à faire le point sur les différentes méthodes de lutte actuelles contre les helminthoses digestives des chevaux. Après un bref rappel phylogénique et biologique sur les strongles des équidés, les protocoles de prévention couramment utilisés sont passés en revue. La chimioprophylaxie, pratique largement majoritaire aujourd'hui, est envisagée de manière approfondie, avec une description des molécules disponibles et des précisions quant à leur mode d'action et leurs spectres respectifs.

Le phénomène de la résistance des strongles aux anthelminthiques est abordé ensuite : définition, méthodes diagnostiques et épidémiologie descriptive (espèces parasites concernées, classes thérapeutiques impliquées et distribution géographique) sont présentées. On prête une attention particulière aux aspects épidémiologiques analytiques, à savoir le déterminisme génétique et environnemental de l'apparition et du développement de la résistance. Les effets de chacun des facteurs biologiques connus, respectivement liés aux parasites, aux antiparasitaires et à la conduite d'élevage sont ainsi discutés en détail.

Une dernière partie est consacrée à la gestion de ce problème, et détaille les stratégies permettant de retarder son émergence et d'enrayer son extension. Enfin, les perspectives présentes et à venir en matière de lutte antiparasitaire chez les chevaux sont évoquées.

## **SUMMARISE :**

The aim of this review is to summarise current understanding regarding frequently used methods for controlling helminths found in the digestive tract of horses. A brief summary of the phylogeny and biology of equine strongyles is followed by a review of prophylactic protocols in current use. Chemoprophylactic strategies, in most common practice today, are thoroughly examined, including a description of compounds which are available, their mode of action and their efficacy.

The phenomenon of anthelmintic resistance in cyathostomes is discussed : definition, diagnostic tests and descriptive epidemiology are presented (the parasite species and therapeutic classes involved, the geographic distribution). Special attention is paid to epidemiologic analytical factors, in order to clarify genetic and environmental effects on the occurrence and development of resistance. The effects of certain known biological factors, linked respectively to parasites, to antiparasitic compounds and to stables management are also discussed in detail.

The final section is dedicated to management of the problem and details the strategies which enable the delay of emergence and limit spread. Current and future issues regarding antiparasitic control in horses are addressed.