

LA RÉSISTANCE AUX ANTHELMINTHIQUES CHEZ LES NÉMATODES DES ÉQUIDÉS

ANTHELMINTIC RESISTANCE IN EQUINE NEMATODES

Par Claire LAUGIER⁽¹⁾ et Guillaume SALLÉ⁽²⁾
(Communication présentée le 25 Juin 2015
Manuscrit accepté le 14 Décembre 2015)

RÉSUMÉ

Les cyathostomes et *Parascaris equorum* sont considérés actuellement comme les parasites les plus importants des chevaux. Les infestations étaient, jusqu'il y a une vingtaine d'années, contrôlées par des anthelminthiques appartenant à l'une des trois familles chimiques disponibles pour les équidés : les benzimidazoles, les tétrahydropyrimidines représentées uniquement par le pyrantel et les lactones macrocycliques. L'usage répandu, pendant plus de 40 ans, de protocoles de traitement fondés sur une administration régulière et fréquente d'anthelminthiques à tous les chevaux a exercé une forte pression de sélection sur les populations parasitaires, entraînant l'émergence, puis l'extension de la résistance aux anthelminthiques chez les cyathostomes et *P. equorum*. Ainsi, la résistance des cyathostomes aux benzimidazoles et, à moindre degré, au pyrantel, connaît maintenant une répartition mondiale et une diminution d'efficacité des lactones macrocycliques est suspectée sur la base d'un raccourcissement du délai de réapparition des œufs après traitement. Par ailleurs, la résistance de *P. equorum* à l'ivermectine est maintenant décrite dans de nombreux pays d'Europe. En l'absence de possibilité de retour à la sensibilité et de la mise sur le marché imminente de nouvelles familles d'anthelminthiques destinées aux équidés, les détenteurs de chevaux et les vétérinaires doivent conjuguer leurs efforts pour abandonner les anciennes pratiques et travailler en étroite collaboration pour l'élaboration de programmes de contrôle durable. Ces programmes viseront à réduire la fréquence des traitements et à préserver un niveau suffisant de refuges parasitaires par la réalisation de traitements à des périodes stratégiques et de traitements sélectifs fondés sur l'excrétion d'œufs dans les fèces, tout en s'appuyant sur des mesures sanitaires appliquées à l'environnement des chevaux.

Mots clés : cheval, nématodes, anthelminthiques, résistance, diagnostic, programme de contrôle parasitaire.

ABSTRACT

Parascaris equorum and cyathostomins are currently considered as the most important parasites of horses and during the twenty last years, they have been controlled with anthelmintics belonging to three drug classes: benzimidazoles, the tetrahydropyrimidine pyrantel, and macrocyclic lactones. For over 40 years, the use of control programs based on the frequent and regular application of anthelmintics to all horses has led to considerable selection pressure on parasite populations and to the development and extension of anthelmintic resistance in cyathostomins and *P. equorum*. Thus, resistance to benzimidazoles, and to a lesser extent to pyrantel, is now widespread in cyathostomins and reduced efficacy to macrocyclic lactones is suspected, principally measured as a reduction in strongyle egg reappearance period observed after treatment. Furthermore, resistance of *P. equorum* to ivermectin has been described in several European countries. Because there is no obvious possibility of reversion to anthelmintic susceptibility and no imminent marketing of new equine anthelmintics, horse owners and veterinarians must work closely together to abandon old practices and develop sustainable control programs. These programs will aim to reduce the frequency of treatments, and to maintain a sufficient level of refugia by performing treatments at strategic times and selective treatments based on fecal egg counts. They will also imperatively rely on sanitary measures applied to horse environment.

Key words : horse, nematodes, anthelmintics, resistance, diagnosis, worm control program.

(1) Claire LAUGIER DVM, PhD, HDR, dipl. EVPC. Anses Laboratoire de Pathologie Équine de Dozulé - 14430 Goustranville. Tél : 02 31 79 79 46
claire.laugier@anses.fr

(2) Guillaume SALLÉ - DVM, PhD. INRA Centre Val de Loire, Unité ISP - Site 213 - Équipe MPN - 37380 Nouzilly. Tél : 02 47 42 75 67
Guillaume.Salle@tours.inra.fr

INTRODUCTION

Définitions et origine de la résistance aux anthelminthiques

La chimiorésistance est un mécanisme biologique universel, décrit dans tout le règne vivant. L'Organisation Mondiale de la Santé en a donné la définition suivante en 1976 : « Une population chimiorésistante est une population de parasites ayant génétiquement acquis la capacité de résister à des concentrations d'antiparasitaires habituellement létales pour des individus de cette espèce ».

La résistance aux anthelminthiques est un caractère d'origine génétique, héritable selon les lois de Mendel (Sangster, 1999a). Il s'agit d'un phénomène évolutif et dynamique qui résulte d'une sélection génétique. Jusqu'à présent, l'hypothèse admise était que les individus résistants préexistaient au sein de la population parasitaire initiale avec une fréquence au départ très faible. Cependant, des études plus récentes tendent à montrer que la plupart des mutations associées à la résistance ne préexistent pas mais surviennent le plus souvent de façon spontanée et aléatoire. Ensuite, les allèles de résistance sont rapidement sélectionnés par une forte pression de sélection liée à l'utilisation répétée des molécules (Nielsen *et al.* 2014b).

Les modalités d'héritabilité de ces mutations demeurent inconnues pour les nématodes des chevaux. Des mécanismes complexes de nature polygénique pourraient intervenir et, à l'exception de la résistance des cyathostomes aux benzimidazoles associée à des mutations du seul gène de la bêta-tubuline, de nombreux mécanismes génétiques et épi-génétiques resteraient à découvrir (Nielsen *et al.* 2014b).

La résistance reposant sur un déterminisme génétique, un nématode est chimiorésistant à toutes les phases de son développement. Des variations entre les stades parasitaires sont néanmoins possibles en rapport avec des différences portant sur le métabolisme parasitaire, l'équipement enzymatique ou les molécules récepteurs.

La chimiorésistance se manifeste généralement pour la totalité des molécules qui possèdent le même mode d'action (Sangster, 1999a) ; on parle de résistance de famille. Plusieurs types de résistance sont décrits selon les capacités des parasites à résister à une substance unique (résistance simple), un groupe de substances ayant le même mode d'action (résistance de famille) ou un ensemble de composés ayant des modes d'action différents (résistance multiple).

Problématique associée au développement de la résistance aux anthelminthiques

Le pouvoir pathogène des espèces résistantes

Depuis le déclin des grands strongles et notamment, de *Strongylus vulgaris*, *Parascaris equorum* et les cyathostomes sont considérés de manière consensuelle comme les principaux para-

sites d'intérêt chez les équidés. En effet, ces deux groupes de parasites possèdent un pouvoir pathogène élevé, détenu principalement par les stades larvaires pariétaux pour les cyathostomes et par les vers adultes, pour *P. equorum*. Si *P. equorum* est hébergé quasi-exclusivement par des jeunes chevaux de moins de deux ans, l'infestation par les cyathostomes qui regroupent une cinquantaine d'espèces, survient chez des animaux de tous âges et est très fréquente. Actuellement, le phénomène de résistance aux anthelminthiques concerne principalement ces deux parasites. Ainsi, l'accroissement des charges parasitaires lié à la présence de populations vermineuses résistantes et aux échecs de traitement associés pourrait être à l'origine de conséquences cliniques graves (Peregrine *et al.* 2014).

Aucune perspective de nouvelles molécules à moyen terme

Au cours de la dernière décennie, l'industrie pharmaceutique a développé de nouvelles classes de principes actifs pour le contrôle des nématodes dans d'autres espèces domestiques. Cependant, l'innocuité et l'efficacité de ces familles chimiques n'ont pas été testées chez les équidés, ce qui serait un pré-requis pour leur passage sur le marché équin. Aucune autorisation de mise sur le marché pour un nouvel anthelminthique destiné aux équidés n'est donc imminente (Nielsen *et al.* 2014b).

Un retour improbable à la sensibilité

Théoriquement, un retour à la sensibilité (*reversion*) peut se produire dans une population de nématodes tant que les individus homozygotes résistants ne sont pas prédominants. Cependant, les données actuellement disponibles montrent qu'une fois la résistance installée, aucune réversibilité ne se produit, même après suppression de la pression de sélection pendant une longue période (jusqu'à 40 ans) (Lyons *et al.* 2007).

FACTEURS DE SÉLECTION ET DE DIFFUSION DE LA RÉSISTANCE CHEZ LES ÉQUIDÉS

La sélection de la résistance est liée à l'emploi répété des antiparasitaires et parfois, à des erreurs d'utilisation. Par ailleurs, dans les espèces parasitaires à cycle court et direct, la probabilité d'apparition de résistance est plus élevée et son développement plus rapide (Sangster, 1999b).

Fréquence d'utilisation des anthelminthiques

Il existerait une relation directe entre le nombre de traitements et le développement de la résistance (Conder & Campbell, 1995). Le risque maximal est représenté par une utilisation à une fréquence inférieure ou égale à la période prépatente des parasites (période séparant le moment de l'infestation de la production des premiers œufs) puisque chaque génération est alors soumise à un traitement et la pression de sélection est telle qu'elle ne permet plus aux parasites sensibles de se reproduire (Reinemeyer, 2009a).

Choix de la dose

Les erreurs de dosage favorisent la sélection de parasites chimio-résistants. Seuls les sous-dosages modérés peuvent être incriminés : ils autorisent la survie des individus hétérozygotes, portant des allèles de résistance co-dominants, ou récessifs (Silvestre *et al.* 2001). Dans certains cas, le sous-dosage pourrait résulter d'un niveau d'absorption insuffisant d'un principe actif contenu dans une spécialité ne possédant pas d'AMM (autorisation de mise sur le marché) pour les équidés (Matthews, 2008).

Utilisation de procédés rémanents

Après administration, l'élimination des anthelminthiques peut se produire de manière rapide (on parle d'effet de queue court) ou de manière progressive et prolongée (effet de queue important) (Jacquet, 1999). Il est évident que plus l'effet de queue est long, plus la pression de sélection s'exercera longtemps (Sangster, 1999b; Jacquet, 1999; Reimeyer, 2009a) et surtout, plus sera long le temps de contact des parasites avec des concentrations non létales susceptibles de sélectionner des individus hétérozygotes (Guillot, 2015).

Alternance des anthelminthiques

La rotation rapide de familles d'anthelminthiques au cours de l'année encourage le développement de résistance multiple car une même génération de vers est soumise à des molécules ayant des modes d'action différents (Barnes *et al.* 1995).

Influence des pratiques d'élevage

La pratique longtemps recommandée du changement de pâture après administration d'anthelminthiques est effectivement utile en l'absence de résistance dans l'élevage. Dans le cas contraire, elle entraîne une contamination des pâtures saines exclusivement par des vers résistants, seuls à avoir survécu au traitement (Jacquet, 1999; Van Wyk, 2001).

Les déplacements d'animaux

Les introductions d'animaux dont le statut parasitaire est inconnu peuvent être à l'origine de transfert de populations résistantes d'un élevage à l'autre. Les déplacements fréquents des chevaux de sport (course et équitation) et des reproducteurs de race Pur-Sang Anglais, à l'intérieur ou à l'extérieur des pays, favorisent la dissémination des populations parasitaires résistantes (Sangster, 1999b; Reinemeyer, 2009a).

ÉTAT DES LIEUX DE LA RÉSISTANCE : MOLÉCULES CONCERNÉES ET RÉPARTITION GÉOGRAPHIQUE

Depuis une trentaine d'années environ, trois familles d'anthelminthiques sont disponibles pour le traitement et le contrôle des infestations par des nématodes parasites chez les équidés. Ce sont les benzimidazoles (fenbendazole, oxibendazole,

métabendazole), la famille des tétrahydropyrimidines, dont l'unique représentant utilisé chez les équidés est le pyrantel, et les lactones macrocycliques (ivermectine et moxidectine). À l'échelle du marché mondial, les lactones macrocycliques sont les anthelminthiques les plus utilisés. (Peregrine *et al.* 2014)

Résistance aux benzimidazoles BZD (tableau 1)

Mis sur le marché dans les années 1960, les BZD étaient la première classe d'anthelminthiques à large spectre commercialisée pour les chevaux. La résistance des cyathostomes vis-à-vis de cette famille chimique est maintenant très répandue. En effet, des résistances ont été identifiées dans plus de 21 pays industrialisés (Matthews, 2008; Peregrine *et al.* 2014) et dans ces pays, la plupart des élevages hébergent des vers résistants. En France, une étude récente portant sur 30 élevages répartis dans 12 départements a confirmé la présence de cyathostomes résistants aux BZD avec une fréquence élevée (94% des élevages testés) (Traversa *et al.* 2012). Par ailleurs, l'administration de fenbendazole à la dose standard pendant cinq jours consécutifs ne serait pas efficace sur des populations de cyathostomes préalablement identifiées comme résistantes par un test de réduction du nombre d'œufs réalisé après un traitement unique adulticide. (Rossano *et al.* 2010).

Résistance au pyrantel (PYR) (tableau 1)

Les sels de PYR sont commercialisés pour les chevaux depuis les années 1970. Des populations de cyathostomes résistantes au PYR ont été détectées dans neuf pays européens (Peregrine *et al.* 2014) et dans une proportion élevée des élevages testés (environ un tiers en Allemagne, Italie et au Royaume-Uni). (Traversa *et al.* 2009). En France, sur 30 élevages testés, la résistance au PYR a été suspectée dans six (20%) et confirmée dans trois (Traversa *et al.* 2012). La résistance au PYR est plus répandue aux USA où, contrairement à l'Europe, le tartrate de PYR est disponible depuis plus de 20 ans sous une forme administrée quotidiennement à faible dose dans l'alimentation (Kaplan *et al.* 2004).

Une résistance au PYR a été rapportée exceptionnellement chez les grands strongles (Coles *et al.* 1999). De même, un manque d'efficacité du pamoate de PYR sur *P. equorum* a été observé au Kentucky (USA) (Lyons *et al.* 2008).

Résistance aux lactones macrocycliques (LM) (tableau 1)

Le groupe des LM comprend les avermectines et les milbémycines dont les représentants respectifs, possédant une AMM pour les équidés, sont l'ivermectine (IVM) et la moxidectine (MOX). Bien que l'IVM ait été l'anthelminthique le plus utilisé chez les chevaux pendant les 20 dernières années, aucun phénomène de résistance vis-à-vis de cette molécule n'avait été rapporté chez les cyathostomes jusqu'à très récemment (Matthews, 2008). Ce retard dans l'apparition de la résistance pourrait résulter du manque d'efficacité de l'IVM sur les larves

pariétales qui ne seraient donc pas soumises à la pression de sélection (Sangster, 1999b) et/ou de l'implication de mécanismes génétiques complexes dans l'acquisition de la résistance. Les parasitologues estiment cependant que le développement de la résistance aux LM est inévitable (Sangster, 1999b).

En effet, bien que les LM montrent encore des niveaux d'efficacité élevés dans presque tous les élevages testés (von Samson-Himmelstjerna, 2012), des preuves d'une réduction d'efficacité, en particulier de l'IVM, semblent émerger dans plusieurs pays (Brésil, Finlande, Italie, Royaume-Uni et USA), principalement sous la forme d'un raccourcissement du délai de réapparition des œufs après traitement (Matthews, 2008; Peregrine *et al.* 2014). Des échecs de traitement ont été également observés chez des animaux isolés (Traversa *et al.* 2012; Edward & Hoffman, 2008).

Chez *P. equorum*, depuis la première description d'un échec de traitement par les LM aux Pays-Bas en 2002 (Boersema *et al.* 2002), la résistance aux LM a fait son apparition dans divers pays d'Europe comme la Suède, le Danemark, l'Italie et l'Allemagne (Peregrine *et al.* 2014). En France, la présence de populations de *P. equorum* résistantes à l'IVM a été montrée en Normandie (Laugier *et al.* 2012). Ce phénomène a été également rapporté en Amérique du Nord (Peregrine *et al.* 2014). Une résistance d'*Oxyuris equi* à l'IVM a été occasionnellement suspectée (Wolf *et al.* 2014).

Résistance multiple

Des populations de cyathostomes résistantes à la fois aux BZD et au PYR ont été décrites (Traversa *et al.* 2007) et sont présentes en France (Traversa *et al.* 2012). Au Brésil, une résistance aux trois familles d'anthelminthiques a été observée dans une unique population de cyathostomes (Molento *et al.* 2008).

DIAGNOSTIC DE LA RÉSISTANCE AUX ANTHELMINTHIQUES

La détection de la résistance à un stade précoce, c'est-à-dire avant que la fréquence des individus résistants homozygotes dans la population ne soit trop élevée, est importante dans la mesure où l'efficacité de la molécule concernée pourrait être préservée par la mise en place immédiate de mesures appropriées (von Samson-Himmelstjerna, 2012). Cependant, bien que plusieurs méthodes aient été développées pour détecter la résistance aux anthelminthiques chez les nématodes du mouton, aucune n'a été complètement validée et standardisée pour les chevaux.

Les tests *in vivo* (encadré 1)

Chez les chevaux, le test de réduction du nombre d'œufs ou FECRT (*fecal egg count reduction test*) est la seule méthode adaptée à l'évaluation de l'efficacité d'un anthelminthique sur le terrain. Ce test *in vivo* est le plus couramment utilisé malgré une absence de recommandations spécifiques pour sa

réalisation chez les équidés. Il permet d'estimer l'efficacité d'un anthelminthique, soit en calculant la réduction moyenne du nombre d'œufs dans un même lot de chevaux avant et 14 jours après traitement, soit en comparant l'excrétion d'œufs dans le groupe traité à celle dans un groupe témoin (Coles *et al.* 1992). Plusieurs difficultés sont rencontrées lors de la mise en œuvre de ce test. Certaines sont liées à l'absence de standardisation et portent sur les conditions de sa mise en œuvre (taille et âge des lots d'animaux testés, niveau d'excrétion d'œufs avant traitement, présence ou absence de groupe témoin, méthode de comptage des œufs), sur les méthodes statistiques utilisées pour déterminer le pourcentage de réduction et son intervalle de confiance à 95% et également sur le seuil de résistance choisi pour la molécule testée (Nielsen *et al.* 2014b). Ces différents critères ont un fort impact sur la fiabilité de la méthode. En particulier, selon le nombre d'animaux dans le lot testé, la signification statistique du résultat variera de façon importante en raison, par exemple, d'intervalles de confiance trop larges. De plus, les valeurs du pourcentage de réduction et de la limite inférieure de son intervalle de confiance à 95% retenues comme seuils de résistance, jouent un rôle majeur dans l'interprétation des résultats. Selon les recommandations de la *World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology*, la présence de résistance dans une population de cyathostomes serait signalée par un pourcentage de réduction du nombre d'œufs inférieur à 90% (Coles *et al.* 1992). Cependant, dans les populations sensibles, l'efficacité du PYR et des BZD serait supérieure ou égale à 95%, alors que les LM entraîneraient de façon quasi-constante une réduction du nombre d'œufs supérieure ou égale à 99%. Ainsi, dans un objectif de détection précoce de la résistance, l'application du seuil de 90% semble inappropriée pour les trois familles d'anthelminthiques utilisées chez les équidés (von Samson-Himmelstjerna, 2012).

À ce jour, il n'existe pas non plus de réel consensus quant aux valeurs seuils à appliquer pour diagnostiquer la résistance de *P. equorum* à l'IVM. Cependant, selon plusieurs auteurs (Kaplan *et al.* 2004; Veronesi *et al.* 2010), les populations de *Parascaris equorum* pourraient être considérées comme résistantes lorsque le taux de réduction est inférieur ou égal à 80% et que la limite inférieure de son intervalle de confiance à 95% est inférieure à 90%.

La mise en évidence, à l'aide d'examens coproscopiques ou FEC (*fecal egg count*), d'un raccourcissement du délai de réapparition des œufs après traitement constitue un moyen diagnostique de la réduction d'efficacité des principes actifs qui précède l'installation de la résistance proprement dite.

Les tests *in vitro*

Ces tests mesurent la sensibilité relative des stades libres, œufs ou larves, lorsqu'ils sont exposés à différentes concentrations d'anthelminthiques. Des tentatives ont eu lieu pour adapter ces méthodes aux cyathostomes des chevaux.

DIAGNOSTIC DE LA RÉSISTANCE AUX ANTHELMINTHIQUES CHEZ LES ÉQUIDÉS : LE TEST DE RÉDUCTION DU NOMBRE D'ŒUFS OU FECAL EGG COUNT REDUCTION TEST (FECRT)

Matériel

Les équidés

Le *fecal egg count reduction test* (FECRT) doit être pratiqué sur un lot d'au moins six équidés et idéalement de 10, appartenant à la même classe d'âge. Pour une recherche de résistance aux anthelminthiques chez les cyathostomes, le test est pratiqué sur de jeunes animaux, de préférence âgés de 18 mois à trois ans. En effet, pour que le résultat du test soit interprétable sur un plan statistique, il est nécessaire de disposer d'un nombre suffisant d'animaux excréteur des œufs de cyathostomes en quantité importante (optimum 1.000 œufs/g). Dans un effectif de chevaux adultes, les forts excréteurs ne représentent qu'environ 20% des individus, alors que les jeunes chevaux dont l'immunité contre les strongles n'est pas encore installée, présentent plus régulièrement des niveaux d'excrétion élevée et sont donc de meilleurs candidats pour la réalisation du test. Pour une recherche de résistance chez *Parascaris equorum*, le FECRT est effectué chez des poulains de trois à six mois. Le seuil d'excrétion recommandé pour chacun des animaux du lot testé est au minimum de 200 œufs par gramme (opg) pour les cyathostomes et 100 opg pour *P. equorum*. En pratique, il est donc nécessaire de réaliser la première série d'examens coproscopiques ou *fecal egg counts* (FEC) chez un nombre élevé d'animaux de manière à pouvoir en sélectionner au moins six dont l'excrétion fécale est suffisante. Enfin, idéalement, il faudrait pouvoir disposer d'un groupe témoin constitué d'équidés du même âge.

Les prélèvements de fèces

Pour les cyathostomes, les prélèvements sont réalisés pendant la saison de pâturage (de préférence au printemps) au moment où l'infestation par des vers adultes et l'excrétion fécale sont maximales. Un délai après le dernier traitement anthelminthique doit être respecté : neuf semaines pour le pyrantel ou le fenbendazole, 12 pour l'ivermectine et 16 pour la moxidectine. Les crottins sont prélevés dans le rectum, conditionnés individuellement, adressés au laboratoire sous réfrigération (4°C) et sous vide, analysés dans un délai de 24 heures.

Méthodes

Les traitements anthelminthiques

Les spécialités testées doivent posséder une AMM pour les équidés, ce qui garantit une efficacité sur les populations de vers sensibles dans les conditions d'utilisation prescrites.

Un sous-dosage du principe actif pouvant conduire à un diagnostic erroné de résistance, il faut veiller non seulement à un ajustement parfait de la dose au poids de chaque animal mais également à une ingestion complète de la dose. Pour chaque équidé, la dose administrée est calculée grâce à une estimation la plus fiable possible du poids vif, l'idéal étant de peser les animaux à l'aide d'une bascule. Lors d'estimation du poids par formule ou ruban barymétrique, on peut augmenter la dose calculée de 15-20% (sauf pour la moxidectine administrée hors AMM à des poulains de moins de quatre mois en raison de sa neurotoxicité lors de surdosage dans cette classe d'âge).

Le premier prélèvement de fèces est réalisé juste avant l'administration de l'anthelminthique et le second 10 à 14 jours après le traitement.

Réalisation des FEC

Plusieurs méthodes sont disponibles. Il s'agit le plus souvent de variantes de la méthode de McMaster, caractérisées par des solutions denses et des limites de détection différentes. Il convient de privilégier l'usage des méthodes les plus sensibles (limite de détection basse) comme la méthode de McMaster modifiée par Raynaud (1970) dont le seuil de détection est de 7 opg.

Méthodes statistiques

Un grand nombre de méthodes de calcul du pourcentage de FECR après traitement sont disponibles, utilisant des moyennes géométriques (Bauer et al. 1986) ou arithmétiques (Dash et al. 1988; Coles et al. 1992; Kochapakdee et al. 1995), des modalités de transformation des données autres que logarithmique (Pook et al. 2002) et impliquant ou non un groupe d'animaux témoins. Par ailleurs, afin d'accroître la fiabilité des résultats, des méthodes statistiques complexes peuvent être mises en œuvre comme les méthodes de Monte-Carlo par chaînes de Markov ou MCMC (*Markov chain Monte Carlo*) ou de bootstrap non paramétrique, par exemple (Denwood et al. 2010). Cette dernière, en particulier, fondée sur un ré-échantillonnage aléatoire des données initiales, est une approche reconnue pour évaluer l'intervalle de confiance des données de FECRT qui ne suivent pas une distribution gaussienne. Ces méthodes requièrent des logiciels de calcul spécifiques et sont, de fait, peu accessibles aux vétérinaires praticiens. Cependant, dans le cadre d'investigations de terrain, il est toujours possible d'utiliser la formule suivante :

$FECR(\%) = 100 \times [1 - (MA \text{ post-traitement} / MA \text{ pré-traitement})]$ avec MA moyenne arithmétique des FEC individuels.

Interprétation des résultats

Choix des seuils

Dans les populations de cyathostomes, les résultats des FECRT peuvent être interprétés comme suit (résistance aux benzimidazoles ou au pyrantel) (Traversa et al. 2009) :

- présence de résistance si $FECR < 90\%$ et la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% ou LCL 95% (*lower 95% confidence limit*) $< 90\%$;
- suspicion de résistance si $FECR \geq 90\%$ et/ou LCL 95% $< 90\%$;
- absence de résistance si $FECR \geq 90\%$ et LCL 95% $> 90\%$.

Dans les populations de *P. equorum*, les critères suivants peuvent être utilisés (résistance aux lactones macrocycliques) (Kaplan et al. 2004; Veronesi et al. 2010) :

- absence de résistance si $FECR \geq 90\%$ et LCL 95% $> 90\%$;
- suspicion de résistance si $80\% \leq FECR < 90\%$ et LCL 95% $< 90\%$;
- présence de résistance si $FECR \leq 80\%$ et LCL 95% $< 90\%$.

Le test d'inhibition d'éclosion des œufs a été utilisé pour mesurer la résistance des cyathostomes aux BZD. Pour une population de cyathostomes donnée, il permet de déterminer la concentration de BZD qui inhibe l'éclosion de 50% des œufs. Les difficultés résident dans l'absence de standardisation du test et de valeur de concentration seuil pour la détermination de la résistance (von Samson-Himmelstjerna, 2012). Par ailleurs, la résistance aux BZD étant maintenant largement répandue, l'intérêt de la mise en œuvre de ce test reste limité (Nielsen *et al.* 2014b).

Le test d'inhibition du développement larvaire vise à détecter la résistance aux BZD, au PYR et aux LM chez les nématodes de petits ruminants et a fait l'objet d'un développement commercial en Australie (DrenchRite™). Plusieurs études ont évalué l'intérêt de cette méthode pour les cyathostomes mais les résultats ont montré une grande variabilité, une faible reproductibilité et un manque de corrélation avec les FECRT (Nielsen *et al.* 2014b).

Le test d'inhibition de la migration larvaire évalue la capacité de migration de larves 3 exposées à des concentrations croissantes d'anthelminthiques, en particulier de molécules paralysantes comme les LM. Son adaptation aux cyathostomes a fait l'objet d'investigations avec des premiers résultats prometteurs. Cependant, de manière générale, le grand nombre d'espèces qui constituent habituellement les populations de cyathostomes contribue à la variabilité des résultats des tests et explique les difficultés d'interprétation rencontrées. Par ailleurs, aucun isolat de cyathostomes n'ayant été caractérisé formellement comme résistant aux LM, aucun contrôle positif n'est disponible pour la mise au point de méthodes diagnostiques *in vitro* de la résistance à cette famille.

Les tests moléculaires

Des tests moléculaires spécifiques d'allèle ont été développés pour détecter les polymorphismes génétiques des codons 200 et 167 du gène de la bêtaturbuline associés à la résistance aux BZD chez les cyathostomes (Nielsen *et al.* 2014b). Cependant, à ce jour, seules quelques populations de cyathostomes caractérisées phénotypiquement ont été analysées au niveau moléculaire et des polymorphismes additionnels pourraient intervenir dans la résistance aux BZD dans d'autres populations (von Samson-Himmelstjerna, 2012). Des mécanismes non spécifiques impliquant des transporteurs transmembranaires comme les glycoprotéines P (Pgps) contribueraient à la résistance aux LM chez les nématodes. Par comparaison des séquences des gènes Pgps dans des populations de *P. equorum* présentant différents niveaux de sensibilité aux LM, des mutations ponctuelles du gène codant la Pgp 11 ont été observées et seraient corrélées avec une diminution de sensibilité. Ces marqueurs constituent des candidats potentiels pour le développement de tests moléculaires de diagnostic de la résistance aux LM (Janssen *et al.* 2013).

MÉTHODES DE CONTRÔLE DURABLE

Les objectifs des programmes de prophylaxie antiparasitaire ne sont plus seulement de préserver la croissance et la santé des chevaux mais également de ralentir l'apparition des résistances. Il est donc fondamental de réduire la pression de sélection qui découle de l'administration des traitements et de préserver ainsi un niveau suffisant de refuges. Ces refuges correspondent aux parasites non exposés aux anthelminthiques (parasites hébergés par des chevaux non traités, stades libres, larves enkystées) et qui, par conséquent, ne sont pas soumis à la pression de sélection. Ils constituent des réserves de gènes sensibles aux anthelminthiques. Aussi, il faut pouvoir garantir qu'une majorité de vers n'est pas exposée à chaque traitement, en ne traitant pas tous les chevaux par exemple. Il est également recommandé d'éviter les traitements aux périodes correspondant à un niveau réduit de refuges sur les pâtures (Nielsen *et al.* 2013). Cette recommandation nécessite de bien connaître à la fois les cycles biologiques des parasites mais également les particularités climatiques de chaque région pour identifier les périodes à risque. Par ailleurs, la réduction de la fréquence des traitements doit nécessairement s'appuyer sur la mise en œuvre de mesures dans le milieu extérieur visant à interrompre les cycles parasitaires et limiter les risques de réinfestation.

État des lieux des espèces présentes et des molécules efficaces

De manière générale, la gestion sanitaire d'un cheptel d'équidés nécessite la constitution de lots d'animaux par catégorie d'âge et statut physiologique, un certain nombre de mesures s'appliquant simultanément à l'ensemble des animaux d'un même lot (pâturage commun, changement de pâture, tests coprologiques) ou à une partie d'entre eux (traitements).

La première étape dans l'élaboration d'un programme de contrôle durable consiste à procéder à des FEC répétés sur des lots de chevaux d'âge différent afin de connaître les espèces parasitaires présentes dans l'élevage et leur abondance. Cependant, lors de l'interprétation des résultats, il ne faut pas oublier les limites de l'analyse coproscopique :

- i) les résultats ne donnent pas une estimation précise de la charge en nématodes adultes,
- ii) les stades larvaires et immatures des nématodes ne peuvent pas être détectés par cette méthode, de même que les larves de gastérophiles,
- iii) l'infestation par des anoplocéphalidés est souvent sous-estimée voire non diagnostiquée car l'excrétion des œufs au sein des proglottis gravides est intermittente et
- iiii) cette technique n'est pas adaptée à la mise en évidence des œufs d'oxyures.

Une fois le bilan parasitaire réalisé (espèces présentes et intensité d'infestation), il est indispensable de déterminer la liste des anthelminthiques qui sont encore efficaces dans l'élevage. Des FECRT sont effectués pour identifier les familles chimiques qui

seront incluses dans le programme et celles qui devront en être définitivement écartées. Puis les classes de vermifuges efficaces pourront être utilisées alternativement en accord avec les espèces parasitaires présentes et la situation épidémiologique de l'élevage, tout en respectant un délai entre les traitements de façon à éviter qu'une même génération de cyathostomes puisse être exposée à des familles chimiques différentes. Dans les lots d'équidés adultes, ces tests seront effectués au moins une fois tous les trois ans pour vérifier l'activité des molécules vis-à-vis des cyathostomes. Chez les poulains, principalement en raison des risques cliniques sévères associés à l'accumulation d'ascarides adultes, ils doivent être pratiqués chaque année et concernent à la fois *P. equorum* et les cyathostomes (Reinemeyer, 2009a; Nielsen *et al.* 2013). Les recommandations qui suivent concernent plus particulièrement le contrôle des populations de cyathostomes.

Mesures médicales appliquées au contrôle des cyathostomes

Jusque récemment, le contrôle des cyathostomes chez les équidés d'élevage reposait sur l'administration répétée de molécules efficaces tout au long de l'année. De manière à limiter la contamination de l'environnement des chevaux, l'intervalle entre deux traitements variait de quatre à 13 semaines selon la durée de l'arrêt de l'excrétion des œufs ou de son maintien en-dessous du seuil fixé par consensus à 200 œufs par gramme de fèces, variable et dépendant du principe actif administré. Le recours à ces traitements fréquents, en aveugle, doit être maintenant remplacé par des traitements stratégiques et des traitements ciblés dont la planification est précédée ou encadrée par des FEC.

Traitements stratégiques

Afin de préserver des refuges dans le milieu extérieur, les traitements sont programmés aux périodes de l'année particulièrement favorables au développement des larves dans le milieu extérieur. Ils sont donc pratiqués au printemps et en automne pour les climats tempérés de l'hémisphère nord. À ces périodes, les formes parasitaires libres qui constituent autant de refuges, sont abondantes dans le milieu extérieur, ce qui limite la pression de sélection des traitements. *A contrario*, les traitements doivent être évités pendant l'hiver sous ces mêmes climats (Nielsen *et al.* 2013).

Pour limiter la contamination des pâtures, la stratégie la plus efficace consiste à éliminer les vers avant qu'ils aient acquis leur maturité et leur capacité de ponte. Des traitements larvicides sont donc programmés au moment où les charges larvaires sont maximales, en fin de saison de pâturage en automne pour les climats tempérés de l'hémisphère nord, ce qui permet aussi de limiter la charge infestante par des larves de cyathostomes susceptibles d'entrer en hypobiose, et en fin d'hiver/début de printemps pour éliminer les larves en sortie d'hypobiose qui seront ensuite responsables de la contamination des pâtures.

Traitements sélectifs

La pratique des traitements sélectifs permet de maintenir des refuges parasitaires chez des chevaux non ou peu traités.

Une première approche consiste à ne traiter que les chevaux pour lesquels l'infestation est préalablement démontrée par un FEC. L'usage de traitements ciblés est maintenant soutenu et encadré par des évolutions réglementaires dans certains pays d'Europe (Danemark, Pays-Bas, Suède, Finlande et Italie) qui interdisent les traitements prophylactiques en aveugle. Au Danemark, dans la majorité des établissements hippiques, chaque cheval fait l'objet d'une analyse coproscopique deux fois par an, au printemps et en automne et seuls les chevaux éliminant plus de 200 œufs de strongles par gramme de fèces sont traités. Le traitement exclusif des équidés excréteur au moins 200 œufs/g par des molécules efficaces conduit à ne traiter qu'environ 50% de l'effectif tout en permettant une réduction d'environ 95% de l'excrétion fécale globale (Kaplan & Nielsen, 2010). Néanmoins, un des inconvénients potentiels de cette méthode serait d'induire, après quelques années d'application, la réémergence de *Strongylus vulgaris* (Nielsen *et al.* 2012).

Une seconde approche se fonde sur l'existence dans l'espèce équine d'une variabilité génétique de la sensibilité aux infestations entraînant de grandes différences individuelles du statut parasitaire dans des troupeaux d'animaux entretenus dans des conditions identiques. En effet, dans les troupeaux de chevaux adultes, de plus de trois ans, pâturant ensemble et partageant les mêmes populations parasitaires, l'excrétion d'œufs de strongles est distribuée de façon hétérogène et environ 20% des chevaux excrètent la quasi-totalité des œufs (80%). Le niveau d'excrétion de chaque cheval est un paramètre relativement stable dans le temps, qui peut être mesuré par des FEC (Nielsen *et al.* 2014a). Au moins deux tests sont pratiqués au cours de la saison de pâturage et dans un délai suffisant après le dernier traitement anthelminthique (16 semaines pour la MOX, 12 pour l'IVM et neuf pour les BZD et le PYR) (**encadré 1**). Dans les effectifs d'équidés bien suivis, les œufs de cyathostomes représentent jusqu'à 99% des œufs de strongles dénombrés par FEC. Ainsi, les résultats obtenus permettent de classer les chevaux en trois catégories selon leur niveau d'excrétion d'œufs de cyathostomes: les faibles excréteurs (0-200 œufs/g), les excréteurs modérés (200-500 œufs/g) et les forts excréteurs (plus de 500 œufs/g) (Nielsen *et al.* 2013).

Un cheval identifié comme faible excréteur après deux FEC aura une probabilité de 91% d'avoir le même statut lors d'un troisième test ; ce pourcentage chute à 59% pour les deux autres catégories d'excréteurs. Ces résultats permettent cependant d'établir un planning de traitement adapté à chaque catégorie de chevaux (Nielsen *et al.* 2006). Ainsi, pour des chevaux adultes entretenus en troupeau et pendant au moins une partie de l'année au pâturage, les schémas de vermifugation suivants sont proposés :

- les faibles excréteurs sont traités deux fois par an, au printemps et en automne, par une molécule larvicide (principalement une LM) (Reinemeyer, 2009b; Nielsen *et al.* 2013).

Outre le contrôle des infestations par des larves de cyathostomes, l'administration de traitements larvicides à intervalle inférieur ou égal à six mois permet de maintenir l'éradication des grands strongles (Reinemeyer, 2009c) ;

- les excréteurs modérés sont traités trois fois par an. Aux deux traitements larvicides vient s'ajouter une administration de PYR (ou de BZD en l'absence de résistance) à la fin du printemps ;
- les forts excréteurs sont traités quatre fois par an. Le quatrième traitement est à nouveau larvicide et administré au milieu de l'été (Reinemeyer, 2009b).

Chez les poulains et les jeunes chevaux, l'immunité dirigée contre les strongles n'est pas encore installée ; ils sont plus sensibles aux infestations et présentent des FEC plus élevés (Eysker *et al.* 2008). Aussi font-ils l'objet de protocoles de vermifugation spécifiques jusqu'à l'âge d'un an, puis sont considérés comme de forts excréteurs et sont traités comme tels jusqu'à l'âge de trois ans (Nielsen *et al.* 2013).

Dans les grands effectifs de chevaux, la réalisation de FEC réguliers chez tous les animaux peut être parfois plus onéreuse que l'achat d'anthelminthiques. Eysker *et al.* (2008) ont exploré l'intérêt des coproscopies de groupe dans des lots d'animaux de même âge et observé une corrélation élevée entre le FEC du mélange de fèces et la moyenne des FEC individuels. Les auteurs concluent que deux analyses coproscopiques réalisées sur un mélange de crottins d'au moins 10 chevaux adultes, la première au moment de la réapparition des œufs post-traitement et la seconde quatre semaines plus tard, pourraient être utilisées pour la programmation des traitements.

Particularités des programmes de contrôle du parasitisme chez les poulains et yearlings

Comme pour les animaux adultes, seuls les poulains présentant des résultats coproscopiques positifs devraient être traités. Sur le terrain, une telle pratique est rarement mise en œuvre. Au cours des six premiers mois de vie, *P. equorum* représente la menace principale en termes de morbidité, voire de mortalité. Au-delà, du fait de l'immunité qui se met en place vis-à-vis de ce parasite, le relais est pris par les cyathostomes avec des risques de cyathostomose larvaire à la sortie du premier hiver. Les grands strongles semblent avoir été éradiqués de la plupart des exploitations bien gérées. Cependant, il est nécessaire de rester vigilant et de vérifier leur absence au moins une fois par an chez les poulains en complétant les analyses coproscopiques par des coprocultures. L'efficacité des programmes est évaluée chez les poulains au moins deux fois par an par des FEC : la première fois à l'âge de quatre mois pour évaluer le niveau d'infestation par des *P. equorum* adultes et la deuxième fois à l'automne chez les poulains sevrés (six à huit mois d'âge) pour estimer les charges parasitaires de strongles (constituées principalement par des cyathostomes) et d'ascaris. Si nécessaire, les traitements sont adaptés en fonction des résultats coproscopiques (espèces parasitaires et charges). Un autre FEC est programmé chez les yearlings au début du printemps.

Les poulains sont traités la première fois à l'âge de deux à trois mois, à moins que des indications médicales évidentes n'imposent un traitement larvicide plus précoce, puis régulièrement tous les deux mois jusqu'à l'âge de 12 mois. Un composé de la famille des BZD est recommandé pour le premier traitement à l'âge de deux à trois mois en raison de l'efficacité des BZD sur *P. equorum*. Puis, afin de préserver l'efficacité des LM sur les ascaris, il est préférable de limiter leur utilisation au cours des six premiers mois puisque les cibles des traitements au cours de cette période sont les *P. equorum* adultes qui peuvent être éliminés par d'autres classes d'anthelminthiques. À l'automne (octobre/novembre) quand les poulains ont six à neuf mois, une LM est administrée pour éliminer les stades larvaires et adultes des cyathostomes. Une autre administration de LM est programmée au printemps (Laugier, 2013).

Autres recommandations relatives aux traitements

Ajustement des protocoles

Quelle que soit la catégorie d'âge, les schémas de traitement stratégiques et sélectifs doivent être adaptés à la situation de l'élevage et au statut sanitaire des animaux. Certains paramètres de conduite d'élevage sont pris en compte dans l'évaluation du risque parasitaire comme le temps passé sur les pâtures qui favorise l'exposition, la densité de chevaux par hectare, la fréquence des mouvements de chevaux et la qualité des mesures appliquées à l'environnement. Par ailleurs, des traitements pourront être ajoutés en particulier à des périodes stratégiques de l'année selon les autres espèces parasitaires présentes (gasterophilidés, anoplocéphalidés) ou chaque fois que des signes cliniques désignent une infestation spécifique (Nielsen *et al.* 2013).

Éviter les sous-dosages

Pour garantir l'efficacité des traitements et retarder l'apparition de résistances, il est primordial de s'assurer que la dose appropriée d'anthelminthique est bien administrée. Le poids du corps du cheval doit être déterminé aussi précisément que possible en utilisant une bascule ou, à défaut, une formule barymétrique ou un ruban barymétrique adaptés à l'âge de l'animal. En cas d'incertitude, il peut être utile d'administrer une dose équivalente au poids estimé du cheval, majorée de 15-20% (sauf pour la moxidectine chez les poulains).

Éviter l'introduction de vers résistants

Afin d'éviter l'introduction de populations de cyathostomes résistants aux BZD et/ou au PYR, tout nouvel arrivant adulte ou les juments qui reviennent au haras sont traités avec une lactone macrocyclique, de préférence la MOX associée au praziquantel, puis isolés en box pendant au moins 72 heures avant d'avoir accès aux herbages. Chez les poulains de moins de six mois, on cherche plutôt à éviter l'introduction d'ascaris résistants aux LM ; ils sont traités avec du PYR.

Mesures sanitaires

Mesures appliquées à l'environnement des chevaux

Plus de 90% des éléments parasitaires sont présents dans l'environnement et seulement moins de 10% dans l'organisme des chevaux (Herd, 1987). Les mesures externes visant à interrompre les cycles et à limiter les réinfestations ont donc un impact bien supérieur à celui de la prophylaxie médicale dans le contrôle du parasitisme digestif des équidés. Les infestations strongyliennes se produisent quasi-exclusivement sur les pâtures. Quel que soit le niveau d'hygiène des écuries, les conditions ne sont en général pas favorables au développement des formes libres des cyathostomes (Reinemeyer, 2009b; 2009c), alors que les œufs de *P. equorum* persistent plusieurs années aussi bien sur les pâtures que dans les écuries. Ainsi, pour les cyathostomes, les mesures à mettre en place visent principalement à réduire les risques d'infestation sur les herbages, alors que pour *P. equorum*, elles portent à la fois sur les locaux d'hébergement des poulains (boxes, stabulation) et sur les surfaces pâturées.

Hygiène des locaux

En raison de la grande résistance des œufs d'ascaris, les principales mesures hygiéniques appliquées aux locaux d'hébergement incluent, outre un entretien régulier des litières, un nettoyage, à l'eau chaude sous pression, des surfaces et des équipements (murs et sol, abreuvoirs, mangeoires), suivi d'une désinfection.

Gestion des surfaces pâturées

Le ramassage régulier des crottins est sans doute la méthode la plus efficace pour contrôler les réinfestations. En effet, en 1986, une collecte deux fois par semaine a permis un contrôle des strongles supérieur à celui obtenu par administration d'ivermectine toutes les huit semaines ou d'oxibendazole toutes les quatre semaines (Herd, 1987). Les autres pratiques recommandées sont la limitation de la densité de chevaux sur les pâtures (densité maximale d'un cheval par hectare), un usage raisonné du broyage et du hersage (réalisation par temps chaud et sec) et du pâturage mixte (pâturage alternatif avec passage des bovins après les chevaux), la rotation de pâture aux périodes de l'année où la durée de survie des larves de cyathostomes est minimale, le traitement des fumiers (compostage) et l'épandage d'engrais chaulés sur les petits paddocks en herbe.

Par ailleurs, le changement de pâture après chaque traitement (*dose and move*) doit être évité car la nouvelle parcelle, peu contaminée, peut être colonisée quasi-exclusivement par des vers résistants, en l'absence d'effet de dilution au sein d'une population de vers sensibles déjà présente (Nielsen *et al.* 2013). En revanche, après chaque vermifugation, les chevaux sont maintenus en box, milieu défavorable au développement des stades libres des cyathostomes, pendant 72 heures, afin que les œufs, contenus dans les vers femelles rejetés, ne contaminent pas les pâtures.

Perspectives : les traitements alternatifs

L'activité anthelminthique potentielle de certaines plantes ou de leurs composés (principalement les légumineuses renfermant des tannins condensés) sur les nématodes parasites des ruminants a fait l'objet de nombreuses études *in vitro* ou *in vivo* avec des résultats prometteurs (Hoste *et al.* 2006). Les travaux portant sur les cyathostomes sont encore peu nombreux mais ont montré que certaines plantes, dont le sainfoin, possèdent une activité anthelminthique *in vitro* se traduisant par une inhibition significative de l'éclosion des œufs ou du développement larvaire (Payne *et al.* 2013; Collas *et al.* 2015).

Par ailleurs, certains auteurs explorent dès 1995 une approche innovante du contrôle biologique des cyathostomes faisant appel à des champignons prédateurs naturels des nématodes, représentés principalement par *Duddingtonia flagrans*. Les travaux démontrent la capacité de ce champignon nématophage de prévenir le développement des larves infestantes de cyathostomes dans les fèces, par addition de diverses concentrations de spores à des crottins renfermant exclusivement des œufs de cyathostomes. Les spores de *D. flagrans* étant capables de survivre à la traversée du tractus digestif du cheval, des essais d'administration par voie orale, unique ou répétée, sont ensuite réalisés : une réduction significative du nombre de larves infestantes est observée dans les crottins mais également dans la pâture à une distance de 20 à 40 cm des crottins. Les spores de ce champignon sont métaboliquement inertes et leur ingestion, en mélange avec la ration alimentaire, n'entraîne aucun effet secondaire dans diverses espèces domestiques (bovin, ovin, porc, équin). Les études d'impact sur l'environnement de l'emploi de *D. flagrans* et notamment, sur les nématodes non parasites du sol, n'ont pas révélé d'effet indésirable. Ces résultats permettent d'envisager l'emploi de ce champignon nématophage dans le cadre de programmes de prophylaxie antiparasitaire. Ce mode de contrôle biologique enrichirait les programmes classiques ayant déjà intégré des mesures zootechniques, agronomiques et chimiothérapeutiques. Il ne saurait se substituer totalement aux moyens chimiques mais permettrait de s'affranchir partiellement de l'administration d'anthelminthiques avec, en perspective, une augmentation de la durée d'efficacité des molécules les plus couramment employées (Laugier, 2002).

CONCLUSION

Plusieurs études conduites au cours des dix dernières années aux USA, en Irlande et au Royaume-Uni montrent que i) les chevaux continuent d'être vermifugés trop fréquemment et que leurs détenteurs ne collaborent pas avec leur vétérinaire traitant pour l'élaboration des programmes de contrôle parasitaire et ii) les vétérinaires sont plus enclins à donner des conseils sur le choix du vermifuge que de s'impliquer dans la réflexion permettant de construire un programme de contrôle

durable, adapté à la situation et aux caractéristiques de l'élevage (Matthews, 2008). En raison du faible nombre de molécules disponibles et des perspectives très limitées de mise au point de nouveaux principes actifs, la lutte contre le développement et la diffusion des résistances est maintenant une urgence.

La complexité de l'élaboration des programmes de contrôle du parasitisme et les compétences requises confèrent aux vétérinaires praticiens un rôle majeur dans la nécessaire réforme des pratiques. Les efforts de recherche doivent se concentrer sur la mise au point de méthodes de diagnostic de la résistance fiables et utilisables en routine, dont des tests moléculaires, ainsi que sur l'exploration de solutions thérapeutiques alternatives ou adjuvantes.

BIBLIOGRAPHIE

- Barnes EH, Dobson RJ, Barger IA. Worm control and anthelmintic resistance: adventures with a model. *Parasitol Today* 1995; 11:56-62.
- Bauer C, Merkt JC, Janke-Grimm G, Burger HJ. Prevalence and control of benzimidazole-resistant small strongyles on German thoroughbred studs. *Vet Parasitol.* 1986; 21:189-203.
- Boersema JH, Eysker M, Nas JW. Apparent resistance of *Parascaris equorum* to macrocyclic lactones. *Vet Rec.* 2002; 150:279-81.
- Coles GC, Bauer C, Borgsteede FH, Geerts S, Klei TR, Taylor MA *et al.* World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (WAAVP) methods for the detection of anthelmintic resistance in nematodes of veterinary importance. *Vet Parasitol.* 1992; 44(1-2):35-44.
- Coles GC, Brown SN, Trembath CM. Pyrantel-resistant large strongyles in racehorses. *Vet Rec.* 1999;145(14):408.
- Collas C, Sallé G, Dumont B, Cabaret J, Cortet J, Martin-Rosset W *et al.* Quelle efficacité d'un apport de sainfoin (*Onobrychis viciifolia*) ou d'un excès d'azote de courte durée dans l'alimentation du cheval pour lutter contre les strongles digestifs ? Proceedings de la 41^{ème} Journée de la Recherche Equine; 2015 12 mars; Paris, France. Saumur: IFCE; 2015. pp. 158-161.
- Conder GA, Campbell WC. Chemotherapy of nematode infections of veterinary importance with special reference to drug resistance. *Adv Parasitol.* 1995; 35:1-84.
- Dash KM, Hall E, Barger IA. The role of arithmetic and geometric mean worm egg counts in faecal egg count reduction tests and in monitoring strategic drenching programs in sheep. *Aust Vet J.* 1988; 65(2):66-8.
- Denwood MJ, Reid SW, Love S, Nielsen MK, Matthews L, McKendrick IJ *et al.* Comparison of three alternative methods for analysis of equine faecal egg count reduction test data. *Prev Vet Med.* 2010; 93(4):316-23.
- Edward CL & Hoffmann AA. Ivermectin resistance in a horse in Australia. *Vet Rec.* 2008; 162:56-57.
- Eysker M, Bakker J, van den Berg M, van Doorn DC, Ploeger HW. The use of age-clustered pooled faecal samples for monitoring worm control in horses. *Vet Parasitol.* 2008; 151(2-4):249-55.
- Guillot J. La résistance aux anthelminthiques chez les strongles des équidés. Proceedings des Journées Nationales des GTV; 2015 20-22 mai; Nantes, France. Paris: SNGTV; 2015. pp. 219-23.
- Herd RP. Internal parasites - Section 8. In: Current therapy in equine medicine 2. Robinson NE, editor. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1987. pp.323-337.
- Hoste H, Jackson F, Athanasiadou S, Thamsborg SM, Hoskin SO. The effects of tannin-rich plants on parasitic nematodes in ruminants. *Trends in Parasitol.* 2006; 22(6):253-61.
- Jacquet P. La résistance aux anthelminthiques : Situation actuelle, dépistage et stratégies de lutte. *Bull Soc Vét Prat de France.* 1999; 83:357-84.
- Jansen IJ, Krücken J, Demeler J, Basiaga M, Korna S, von Samson-Himmelstjerna G. Genetic variants and increased expression of *Parascaris equorum* P-glycoprotein-11 in populations with decreased ivermectin susceptibility. *PLoS One.* 2013; 8(4):e61635.
- Kaplan RM, Klei TR, Lyons ET, Lester G, Courtney CH, French DD *et al.* Prevalence of anthelmintic resistant cyathostomes on horse farms. *J Am Vet Med Assoc.* 2004; 225:903-10.
- Kaplan RM, Nielsen MK. An evidence-based approach to equine parasite control: it ain't the 60s anymore. *Equine Vet Educ.* 2010; 22:306-16.
- Kochapakdee S, Pandey VS, Pralomkarn W, Choldumrongkul S, Ngampongsai W, Lawpetchara A. Anthelmintic resistance in goats in southern Thailand. *Vet Rec.* 1995; 137(5):124-5.
- Laugier C. Contribution à l'étude des infestations par des petits strongles chez le cheval: données épidémiologiques et aspects lésionnels. Thèse de Doctorat d'Université. Montpellier : Université Montpellier II Sciences et Techniques du Languedoc; 2002. 237p.
- Laugier C, Sévin C, Ménard S, Maillard K. Prevalence of *Parascaris equorum* infection in foals on French stud farms and first report of ivermectin-resistant *P. equorum* populations in France. *Vet Parasitol.* 2012; 188(1-2):185-9.
- Laugier C. Deworming protocols in foals and mares. Proceedings of the Zoetis European Equine Symposium, 2013 June 19-21; Deauville, France. Paris: Zoetis; 2013. pp.22-27.
- Lyons ET, Tolliver SC, Collins SS. Study (1991-2001) of drug-resistant population B small strongyles in critical tests in horses in Kentucky at the termination of a 40-year investigation. *Parasitol Res.* 2007; 101:680-701.
- Lyons ET, Tolliver SC, Ionita M, Collins SS. Evaluation of parasitocidal activity of fenbendazole, ivermectin, oxi-bendazole, and pyrantel pamoate in horse foals with emphasis on ascarids (*Parascaris equorum*) in field studies on five farms in Central Kentucky in 2007. *Parasitol Res.* 2008; 103(2):287-91.
- Matthews JB. An update on cyathostomins: Anthelmintic resistance and worm control. *Equine Vet Educ.* 2008; 20(10):552-60.
- Molento M, Antunes J, Bentes RN. Anthelmintic resistance in Brazilian horses. *Vet Rec.* 2008; 162:384-5.
- Nielsen MK, Haaning N, Olsen SN. Strongyle egg shedding consistency in horses on farms using selective therapy in Denmark. *Vet Parasitol.* 2006; 135(3-4):333-5.
- Nielsen MK, Vidyashankar AN, Olsen SN, Monrad J, Thamsborg SM. *Strongylus vulgaris* associated with usage of selective therapy on Danish horse farms – is it reemerging ? *Vet Parasitol.* 2012; 189:260-6.

- Nielsen MK, Mittel L, Grice A, Erskine M, Graves M et coll. AAEP Parasite Control Guidelines. Disponible sur <<http://www.aaep.org/info/parasite-control-guidelines>> revised 2013 (consulté le 28.04.2015).
- Nielsen MK, Pfister K, von Samson-Himmelstjerna G. Selective therapy in equine parasite control – Application and limitations. *Vet Parasitol.* 2014a; 202:95-103.
- Nielsen MK, Reinemeyer CR, Donecker JM, Leathwick DM, Marchiondo AA, Kaplan RM. Anthelmintic resistance in equine parasites – Current evidence and knowledge gaps. *Vet Parasitol.* 2014b; 204:55-63.
- Payne SE, Kotze AC, Durmic Z, Vercoe PE. Australian plants show anthelmintic activity toward equine cyathostomins *in vitro*. *Vet Parasitol.* 2013; 196(1-2):153-60.
- Peregrine AS, Molento MB, Kaplan RM, Nielsen MK. Anthelmintic resistance in important parasites of horses: Does it really matter? *Vet Parasitol.* 2014; 201:1-8.
- Pook JF, Power ML, Sangster NC, Hodgson JL, Hodgson DR. Evaluation of tests for anthelmintic resistance in cyathostomes. *Vet Parasitol.* 2002; 106:331-43.
- Raynaud JP. Etude de l'efficacité d'une technique de coproscopie quantitative pour le diagnostic et le contrôle des infestations parasitaires des bovins, ovins, équins et porcins. *Ann Parasitol Hum Comp.* 1970; 85:321-42.
- Reinemeyer CR. Diagnosis and control of anthelmintic-resistant *Parascaris equorum*. *Parasit Vectors* 2009a; 2(Suppl 2):S8.
- Reinemeyer CR. Rational approaches to equine parasite control. In: *Advances in Equine Nutrition Vol. IV.* 2009b. Disponible sur <<http://www.ker.com/library/advances/439.pdf>> (consulté le 27.05.2015).
- Reinemeyer CR. Controlling strongyle parasites of horses: a mandate for change. Proceedings of the 55th annual convention of the American Association of Equine Practitioners; 2009; Las Vegas, USA. 2009c. pp.352-360.
- Rossano MG, Smith AR, Lyons ET. Shortened strongyle-type egg reappearance periods in naturally infected horses treated with moxidectin and failure of a larvicidal dose of fenbendazole to reduce fecal egg counts. *Vet Parasitol.* 2010; 173:349-52.
- Sangster NC. Anthelmintic resistance: Past, present and future. *Int J Parasitol.* 1999a; 29:115-24.
- Sangster NC. Pharmacology of anthelmintic resistance in cyathostomes : will it occur with the avermectin/milbemycins? *Vet Parasitol.* 1999b; 85:189-201.
- Silvestre A, Cabaret J, Humbert JF. Effect of benzimidazole under-dosing on the resistant allele frequency in *Teladorsagia circumcincta* (Nematoda). *Parasitol.* 2001; 123:103-11.
- Traversa D, Klei TR, Lorio R, Paoletti B, Lia RP, Otranto D et al. Occurrence of anthelmintic resistant equine cyathostome populations in central and southern Italy. *Prev Vet Med.* 2007; 82:314-20.
- Traversa D, von Samson-Himmelstjerna G, Demeler J, Milillo P, Schurmann S, Barne H et al. Anthelmintic resistance in cyathostomin populations from horse yards in Italy, United-Kingdom and Germany. *Parasite Vector* 2009; 2:S2.
- Traversa D, Castagna G, von Samson-Himmelstjerna G, Meloni, S, Bartolini R, Geurden T et al. Efficacy of major anthelmintics against horse cyathostomins in France. *Vet Parasitol.* 2012; 188:294-300.
- Veronesi F, Fioretti DP, Genchi C. Are macrocyclic lactones useful drugs for the treatment of *Parascaris equorum* infections in foals? *Vet Parasitol.* 2010; 172(1-2):164-7.
- Van Wyk JA. Refugia – overlooked as perhaps the most potent factor concerning the development of anthelmintic resistance. *Onderstepoort J Vet Res.* 2001; 68:55-67.
- von Samson-Himmelstjerna G. Anthelmintic resistance in equine parasites – detection, potential clinical relevance and implications for control. *Vet Parasitol.* 2012; 185:2-8.
- Wolf D, Hermosilla C, Taubert A. *Oxyuris equi* : lack of efficacy in treatment with macrocyclic lactones. *Vet Parasitol.* 2014; 201:163-68.