



## Open Archive Toulouse Archive Ouverte

OATAO is an open access repository that collects the work of Toulouse researchers and makes it freely available over the web where possible

This is an author's version published in: <http://oatao.univ-toulouse.fr/19708>

**To cite this version:**

Dubès, Chloé and Bois, Isoline. *Résistance des strongles digestifs des cheveaux vis-à-vis des anthelminthiques : résultats d'une enquête coproscopique en Aquitaine*

Any correspondence concerning this service should be sent to the repository administrator: [tech-oatao@listes-diff.inp-toulouse.fr](mailto:tech-oatao@listes-diff.inp-toulouse.fr)

---

# RESISTANCE DES STRONGLES DIGESTIFS DES CHEVAUX VIS-A-VIS DES ANTHELMINTHIQUES : RESULTATS D'UNE ENQUETE COPROSCOPIQUE EN AQUITAINE

---

THESE  
pour obtenir le grade de  
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*présentée et soutenue publiquement  
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

*par*

**DUBES, Chloé**

Née, le 23/04/1991 à BORDEAUX (33)

ET

**BOIS, Isoline**

Née, le 01/08/1991 à CHARLEVILLE-MEZIERES (08)

---

**Directeur de thèse : M. Philippe JACQUIET**

---

## JURY

PRESIDENT :

**M. Antoine BERRY**

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEURS :

**M. Philippe JACQUIET**

**M. Alain BOUSQUET-MELOU**

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

MEMBRE INVITE :

**M. Guillaume SALLE**

Chercheur INRA



Ministère de l'Agriculture de l'Alimentation  
ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

**Directrice** : Madame Isabelle CHMITELIN

**PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE**

- M. **AUTEFAGE André**, *Pathologie chirurgicale*
- Mme **CLAUW Martine**, *Pharmacie-Toxicologie*
- M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*
- M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie Pathologique*
- M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
- M. **FRANC Michel**, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
- M. **MILON Alain**, *Microbiologie moléculaire*
- M. **PETIT Claude**, *Pharmacie et Toxicologie*
- M. **SHELCHER François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

**PROFESSEURS 1<sup>o</sup> CLASSE**

- M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
- M. **BERTHELOT Xavier**, *Pathologie de la Reproduction*
- M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Physiologie et Thérapeutique*
- M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et Industrie des aliments d'Origine animale*
- Mme **CHASTANT-MAILLARD Sylvie**, *Pathologie de la Reproduction*
- M. **DUCOS Alain**, *Zootéchnie*
- M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*
- Mme **HAGEN-PICARD, Nicole**, *Pathologie de la reproduction*
- M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
- M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et Thérapeutique*
- M. **LIGNEREUX Yves**, *Anatomie*
- M. **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **PICAVET Dominique**, *Pathologie infectieuse*
- M. **SANS Pierre**, *Productions animales*
- Mme **TRUMEL Catherine**, *Biologie Médicale Animale et Comparée*

**PROFESSEURS 2<sup>o</sup> CLASSE**

- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et Industrie des aliments*
- Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, Anatomie pathologique*
- Mme **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie Vétérinaire*
- M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
- M. **GUERIN Jean-Luc**, *Aviculture et pathologie aviaire*
- Mme **LACROUX Caroline**, *Anatomie Pathologique, animaux d'élevage*
- Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*
- M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des Ruminants*

## PROFESSEURS CERTIFIES DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE

Mme **MICHAUD Françoise**, *Professeur d'Anglais*  
M **SEVERAC Benoît**, *Professeur d'Anglais*

## MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la Reproduction*  
Mme **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*  
Mme **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*  
M. **DOSSIN Olivier**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*  
M. **JOUGLAR Jean-Yves**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*  
M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et Mathématiques*  
M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*  
Mme **MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation*  
M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, Imagerie médicale*  
Mme **PRIYENKO Nathalie**, *Alimentation*  
M. **VERWAERDE Patrick**, *Anesthésie, Réanimation*

## MAITRES DE CONFERENCES (classe normale)

M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*  
Mme **BENNIS-BRET Lydie**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*  
Mme **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et Industrie des Derrées alimentaires d'Origine animale*  
Mme **BOUCLAINVILLE-CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*  
Mme **BOUHSIRA Emilie**, *Parasitologie, maladies parasitaires*  
M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*  
M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*  
M. **CUEVAS RAMOS Gabriel**, *Chirurgie Equine*  
Mme **DANIELS Hélène**, *Microbiologie-Pathologie infectieuse*  
Mme **DEVIERS Alexandra**, *Anatomie-Imagerie*  
M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophtalmologie vétérinaire et comparée*  
Mme **FERRAN Aude**, *Physiologie*  
M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*  
Mme **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*  
M. **LE LOC'H Guillaume**, *Médecine zoologique et santé de la faune sauvage*  
M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*  
Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie Chirurgicale*  
Mme **MILA Hanna**, *Elevage des carnivores domestiques*  
M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction (en disponibilité)*  
Mme **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*  
Mme **PAUL Mathilde**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles et porcins*  
Mme **PRADIER Sophie**, *Médecine interne des équidés*  
M. **RABOISSON Didier**, *Productions animales (ruminants)*  
M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et Infectiologie*  
Mme **WASET-SZKUTA Agnès**, *Production et pathologie porcine*

## ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

Mme **COSTES Laura**, *Hygiène et industrie des aliments*  
M. **GAIDE Nicolas**, *Histologie, Anatomie Pathologique*  
Mme **LALLEMAND Elodie**, *Chirurgie des Equidés*  
Mme **SABY-CHABAN Claire**, *Gestion de la santé des troupeaux bovins*

# REMERCIEMENTS

## **A Monsieur le Professeur Antoine BERRY**

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Merci de nous avoir fait l'honneur d'accepter de présider notre soutenance de thèse.

## **A Monsieur le Professeur Philippe JACQUIET**

Professeur de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse

Parasitologie - Maladies Parasitaires

Merci de nous avoir proposé ce sujet de thèse en nous mettant en contact avec l'INRA de Nouzilly.

Merci de nous avoir sensibilisées à la problématique des résistances. Et surtout merci de votre implication et de votre aide au cours des différentes étapes de notre parcours.

## **A Monsieur le professeur Alain BOUSQUET-MELOU**

Professeur de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse

Pharmacologie - Thérapeutique

Merci du témoignage de l'intérêt porté à notre étude en ayant accepté de participer à ce jury de thèse.

## **A Monsieur Guillaume SALLE**

Vétérinaire chercheur à l'INRA de Nouzilly, responsable de l'étude et notre invité de soutenance de thèse

Merci de nous avoir permis de participer à ce projet national, merci pour votre formation et votre encadrement au cours de nos expérimentations.

## **A Monsieur le professeur Faouzi LYAZRHI**

Maitre de conférences en biostatistiques à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse

Merci pour votre aide à l'analyse statistique de nos données et de votre temps.

## **A Monsieur Jacques CORTET, technicien à l'INRA de Nouzilly**

Merci de nous avoir encadrées pendant la formation ainsi que d'avoir analysé nos prélèvements.

## **A nos familles respectives**

Merci de votre soutien et de votre foi en nous au cours de ces années d'étude.

## **Aux responsables des structures de notre étude**

Merci pour votre accueil et du temps que vous nous avez accordé à chacune de nos visites.



# TABLE DES MATIÈRES

<b>REMERCIEMENTS .....</b>	<b>1</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES .....</b>	<b>3</b>
<b>LISTE DES ILLUSTRATIONS .....</b>	<b>7</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>9</b>
<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS .....</b>	<b>11</b>
<b>LISTE DES ANNEXES .....</b>	<b>13</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>15</b>
<b>PARTIE I : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE.....</b>	<b>17</b>
I) État des lieux de la filière équine en France .....	17
1) Le cheptel équin français.....	17
2) Une source d'emploi .....	18
3) L'économie de la filière .....	18
II) Les strongles digestifs des équidés .....	19
1) Cycle de vie des strongles et facteurs de réceptivité.....	19
a) Phase exogène .....	19
b) Phase endogène.....	21
2) Prévalence et facteurs de réceptivité : .....	24
a) Prévalence .....	24
b) Facteurs de réceptivité .....	24
3) Pathologie : lésions et signes cliniques .....	26
III) Les anthelminthiques utilisés couramment chez les chevaux.....	28
1) Le fenbendazole (FBZ) .....	28
2) Le pyrantel (PYR) .....	31
3) Les lactones macrocycliques (LMs) .....	32
IV) Etat des lieux de la résistance aux anthelminthiques chez les chevaux dans le Monde.....	35
1) Définition et identification de la résistance .....	35
a) Définition .....	35
b) Détection des phénomènes de résistance .....	36
2) Support génétique des résistances et facteurs favorisant les sélections .....	39
a) Support génétique et caractéristiques induites .....	39
b) Facteurs favorisants.....	40
3) Situation actuelle dans le Monde, en Europe et en France .....	43
a) Dans le Monde hors Europe .....	43

b) En Europe.....	48
c) En France .....	50
<b>PARTIE II : TRAVAIL EXPÉRIMENTAL .....</b>	<b>53</b>
I) Objectifs .....	53
II) Matériel et méthode.....	54
1) Choix des élevages et centres équestres en Aquitaine.....	54
2) 1 <sup>er</sup> prélèvements et sélection des chevaux participant à l'étude .....	55
3) Méthode de McMaster modifiée .....	56
4) Identification des œufs de strongles.....	56
5) Constitution des lots .....	57
6) Traitements : estimation du poids des chevaux et présentation des vermifuges.....	57
7) 2 <sup>èmes</sup> et 3 <sup>èmes</sup> prélèvements .....	58
8) Questionnaire.....	58
9) Analyse des résultats : test de réduction d'excrétion fécale des œufs .....	59
III) Résultats et interprétations .....	59
1) Résultats et interprétations des taux d'excrétion des œufs à J0.....	59
a) Vérification de l'homogénéité des lots au sein des structures à J0 .....	59
b) Vérification du postulat que 20 % des chevaux excréteraient 80 % des œufs de strongles.....	60
c) Chevaux nécessitant une vermifugation .....	61
d) Comparaison de l'excrétion moyenne des œufs entre les structures et les zones géographiques.....	62
2) Résultats et interprétations des potentiels facteurs de variation des FEC.....	63
a) Effet individuel.....	64
b) Interaction Structure*Temps .....	64
c) Interaction Structure*Lot .....	64
d) Interaction Temps*Lot.....	65
e) Interprétations de l'effet simple Structure .....	66
3) Résultats et interprétations des FECRT à J14.....	67
a) Variabilité individuelle du FECRT suite aux différents traitements.....	67
b) Interprétations des FECRT à l'échelle des structures .....	70
c) Interprétations des FECRT à l'échelle des zones géographiques .....	75
4) Résultats et interprétations à J30 .....	76
5) Etude des facteurs de risque.....	76
IV) Discussion.....	78
1) Points forts et limites de notre étude .....	78
2) Comparaison de nos résultats avec l'étude de Traversa (2011).....	80

3) Comparaison de nos résultats avec ceux obtenus à l'échelle nationale .....	81
4) Facteurs paraissant favoriser l'apparition de résistances.....	82
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>83</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>87</b>
<b>ANNEXE .....</b>	<b>97</b>



## LISTE DES ILLUSTRATIONS

<u>Figure 1</u> : Cycle schématique des strongles digestifs des chevaux (adaptation de Nielson <i>et al.</i> 2007). .....	20
<u>Figure 2</u> : Structure chimique de la famille des benzimidazoles .....	28
<u>Figure 3</u> : Structure chimique des substituants en position R1 et R2 du fenbendazole (Velik <i>et al.</i> 2004). .....	29
<u>Figure 4</u> : Fort niveau d'oxydation de l'atome de soufre lors de la métabolisation hépatique (Gokbulut <i>et al.</i> 2006). .....	29
<u>Figure 5</u> : Structure chimique du pyrantel .....	31
<u>Figure 6</u> : Structure chimique de l'ivermectine .....	33
<u>Figure 7</u> : Schéma illustrant la sélection des vers résistants par les traitements anthelminthiques (d'après Matthews <i>et al.</i> 2008).....	41
<u>Figure 8</u> : Schéma résumant les facteurs favorisant précédemment énoncés (d'après Von-Samson Himmelstjerna, 2012) .....	42
<u>Figure 9</u> : Carte représentant la prévalence des structures où des phénomènes de résistances ont été avérés en Europe (réalisation personnelle).....	50
<u>Figure 10</u> : Carte représentant les localisations approximatives de 6 zones géographiques dans lesquelles se situent les 6 couples élevage/centre équestre. ....	55
<u>Figure 11</u> : Schéma d'une lame de McMaster avec les 2 cellules.....	56
<u>Figure 12</u> : Illustration des œufs de strongles et des œufs avec lesquels il convient de les distinguer .....	57
<u>Figure 13</u> : Comparaison des excrétions moyennes d'œufs de strongles à J0 avec leur écart type des différents lots pour les 13 structures .....	60
<u>Figure 14</u> : Proportion de chevaux excréant 80% des œufs totaux excrétés à J0 au sein des différentes structures classées par zone .....	60
<u>Figure 15</u> : Proportion de chevaux excréant plus de 200 opg de strongles à J0 au sein des différentes structures .....	61
<u>Figure 16</u> : Excrétion moyenne d'œufs de strongles à J0 de l'ensemble du troupeau et leur écart type pour les 13 structures .....	62
<u>Figure 17</u> : Excrétion moyenne en œufs de strongles à J0 et leur écart type pour les 6 zones géographiques.....	63
<u>Figure 18</u> : Excrétions moyennes d'œufs de strongles pour l'ensemble de couples Structure*Temps .....	64
<u>Figure 19</u> : Excrétions moyennes d'œufs de strongles pour l'ensemble des couples Structure*Lot	65
<u>Figure 20</u> : Excrétions moyennes d'œufs de strongles pour l'ensemble des couples Temps*Lot ....	65
<u>Figure 21</u> : Excrétions moyennes d'œufs de strongles en fonction des structures pour tous les temps et lots confondus .....	67
<u>Figure 22</u> : Distribution des taux FECRT, 14 jours après un traitement au FBZ, pour les 13 structures confondues.....	68
<u>Figure 23</u> : Distribution des taux FECRT, 14 jours après un traitement au PYR, pour les 13 structures confondues.....	68
<u>Figure 24</u> : Distribution des taux FECRT, 14 jours après un traitement à l'IVM, pour les 13 structures confondues .....	69
<u>Figure 25</u> : Distribution des taux FECRT, 14 jours après traitement des autres lots, pour les 6 structures confondues où un groupe témoin a pu être constitué .....	70
<u>Figure 26</u> : Histogramme représentant les FECRT moyens et leur intervalle de confiance à 95% des différents anthelminthiques en fonction des 13 structures .....	73

Figure 27 : Proportions de chevaux porteurs de strongles résistants aux 3 anthelminthiques pour les 13 structures..... 74

Figure 28 : FECRT moyen et leur intervalle de confiance à 95% des différents anthelminthiques en fonction des 6 zones géographiques ..... 75

Figure 29 : FECRT moyens et leur intervalle de confiance à 95%..... 76

## LISTE DES TABLEAUX

<u>Tableau 1</u> : Survie des stades libres exposés à différentes conditions climatiques (adapté de Nielson MK <i>et al.</i> 2007).....	20
<u>Tableau 2</u> : Efficacité du fenbendazole à différentes posologies contre différents stades larvaires des strongles (Duncan <i>et al.</i> 1977). .....	31
<u>Tableau 3</u> : Paramètres pharmacocinétiques de l'IVM et de la MXD chez des chevaux (Pérez <i>et al.</i> 1999) .....	33
<u>Tableau 4</u> : Tableau résumant les résultats des études menées sur la problématique des résistances aux BZD (FBZ sauf mention contraire) et/ou au PYR .....	45
<u>Tableau 5</u> : Tableau résumant les résultats des études menées sur la problématique des résistances aux LMs .....	47
<u>Tableau 6</u> : Tableau représentant la significativité des différences entre les structures comparées 2 à 2 en termes de FEC.....	66
<u>Tableau 7</u> : Tableau illustrant les conclusions concernant les phénomènes de résistance aux anthelminthiques .....	74



## LISTE DES ABRÉVIATIONS

**ALB** : albendazole  
**AMM** : autorisation de mise sur le marché  
**AUC** : aire sous la courbe d'absorption  
**ATP** : adénosine triphosphate  
**BZD** : benzimidazoles  
**CE** : centre équestre  
**DOR** : doramectine  
**EL3** : larve L3 précoce (*Early L3*)  
**EL4** : larve L4 précoce (*Early L4*)  
**EQV** : EQVALAN®  
**ERP** : période avant ré-excrétion fécale des œufs  
**FBZ** : fenbendazole  
**FBZSO** : fenbendazole sulfoxide  
**FBZSO<sub>2</sub>** : fenbendazole sulfone  
**FEC** : taux d'excrétion fécale des œufs (*Fecal Egg Count*)  
**FECRT** : test de réduction d'excrétion fécale d'œufs (*Fecal Egg Count Reduction Test*)  
**GABA** : acide gamma-amino-butyrique  
**IFCE** : Institut Français du Cheval et de l'Équitation  
**IL3** : larve au stade L3 dont le développement est inhibé (*Inhibited L3*)  
**INRA** : Institut National de Recherche Agronomique  
**IVM** : ivermectine  
**J0** : jour où les vermifuges ont été donnés  
**J14** : 14 jours après les traitements  
**J30** : 30 jours après les traitements  
**L1** : larve exogène au stade 1  
**L2** : larve exogène au stade 2  
**L3** : larve infectante au stade 3  
**L4** : larve endogène au stade 4  
**L5** : larve endogène pré-adulte  
**LL3** : larve L3 tardive (*Late L3*)  
**LL4** : larve L4 tardive (*Late L4*)  
**LCL95 %** : limite de confiance à 95 % inférieure  
**LD50** : dose létale médiane  
**LMs** : lactones macrocycliques  
**MXD** : moxidectine  
**Opg** : œufs par gramme  
**OXF** : oxfenbendazole  
**OXI** : oxibendazole  
**PAN** : PANACUR®  
**Pgp** : glycoprotéine P  
**PYR** : pyrantel  
**SARM** : *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline  
**STR** : STRONGID®  
**WAAVP** : *World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology*



## LISTE DES ANNEXES

<u>Annexe 1</u> : Synthèse des flux financiers dans la filière équine (d'après ifce-OESC) .....	97
<u>Annexe 2</u> : Efficacité des anthelminthiques utilisés chez les chevaux (d'après Barrier et Laugier, 2011). .....	98
<u>Annexe 3</u> : Flyer envoyé aux structures suite à la présélection .....	99
<u>Annexe 4</u> : Questionnaire d'enquête sur les résistances aux anthelminthiques et sur les bio-résistances dans la filière équine soumis aux exploitants des structures .....	101
<u>Annexe 5</u> : Résultat des tests de réduction d'excrétion fécale des œufs pour les 6 élevages obtenus avec les 4 lots (FBZ, PYR, IVM, TM) .....	109
<u>Annexe 6</u> : Résultat des tests de réduction d'excrétion fécale des œufs pour les 7 centres équestres obtenus avec les 4 lots (FBZ, PYR, IVM, TM) .....	112
<u>Annexe 7</u> : Questions modélisées soumises au modèle statistique .....	115



## INTRODUCTION

Souvent considérés comme responsables de 4 à 9 % de la mortalité des chevaux, principalement par des coliques, et bien que les études à ce sujet manquent, les strongles digestifs des équidés sont suspectés d'être une source importante de troubles sanitaires divers (coliques, amaigrissement, dysorexie, carences...), et par conséquent, de pertes économiques (contre-performances, coût des chirurgies et des vermifuges) et d'atteinte du bien-être animal. C'est pourquoi les mondes scientifique et équin s'investissent de plus en plus afin de ne plus banaliser l'acte de vermifugation comme cela a été fait à partir des années 60 (mise en place de vermifugations prophylactiques systématisées). En effet, ces dernières années, les différents intervenants de la filière équine ont commencé à prendre conscience que les anthelminthiques n'étaient pas d'une efficacité à toute épreuve et que leur utilisation non raisonnée pouvait, en association ou pas avec d'autres pratiques d'élevages inadéquates, être à l'origine du développement de résistances vis-à-vis des principales molécules utilisées.

La question de l'arrêt des protocoles de vermifugation systématique se pose implacablement, l'option de gestions individuelles, selon les résultats des coproscopies, pouvant s'avérer plus légitime.

Malgré la remise en question de l'efficacité des vermifuges actuellement en vente en France, peu d'études permettent de faire réellement le point sur l'état des résistances des vers digestifs aux vermifuges. Compte tenu du fait que, chez les chevaux adultes de 2 ans et plus, les vers digestifs les plus fréquents soient les strongles digestifs, l'INRA, en association avec l'IFCE et les Haras Nationaux, ont mis en place une étude conduite sur 4 régions françaises (Aquitaine, Pays de la Loire, Normandie, Auvergne) afin d'évaluer dans un panel d'élevages et de centres équestres, la prévalence et l'importance des résistances des strongles digestifs des équidés vis-à-vis du fenbendazole (FBZ), de l'ivermectine (IVM) et du pyrantel (PYR), ainsi qu'un bilan sur les pratiques d'élevage pouvant les favoriser.

Dans une première partie, nous rappellerons l'importance de la filière équine en France, nous présenterons rapidement les différents strongles digestifs pouvant être parasites des chevaux ainsi que les différentes molécules d'anthelminthiques actuellement utilisées en France et dans les pays exportateurs de chevaux vers la France puis nous ferons un état des lieux des études déjà réalisées sur les résistances des strongles digestifs des équidés vis-à-vis des anthelminthiques.

Dans une deuxième partie, nous présenterons l'étude expérimentale que nous avons menée au cours de l'été 2015 dans 13 structures d'Aquitaine dans le cadre du projet de l'INRA et de l'IFCE. Suite aux résultats, nous tenterons de déterminer la prévalence des résistances dans les structures étudiées, ainsi que de dégager d'éventuels facteurs de risque de résistance dans les conduites d'élevage, et enfin, d'émettre des recommandations dans la gestion du parasitisme, notamment en ce qui concerne la vermifugation.



## **PARTIE I : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE**

### **I) État des lieux de la filière équine en France**

Malgré un secteur un peu en berne ces dernières années du fait de la baisse de production et consommation de viande chevaline, de la diminution du nombre d'éleveurs et du nombre de paris ainsi qu'à une légère baisse du nombre de licenciés, la filière équine reste aujourd'hui encore un acteur non négligeable, que ce soit du marché de l'emploi ou de l'économie.

Nous allons voir par la suite l'importance de cette filière tant en terme de nombre d'équidés, autant d'animaux susceptibles d'être vermifugés, que du nombre d'emplois générés et des gains engendrés.

#### **1) Le cheptel équin français**

##### **A l'échelle nationale**

Fin 2014, 1 100 000 équidés étaient présents en France, dont 68 % de chevaux et poneys de selle et 20 % de chevaux de courses (Chiffres clés 2016 REFerences). La population d'équidés était plutôt jeune avec plus des deux tiers des chevaux âgés de moins de 10 ans. Pour renouveler ce cheptel, les entrées d'équidés sur le territoire français en 2014 s'élèvent à 800 000, dont 80 % sont des naissances. Parmi les causes de sortie d'équidés, la première reste le décès (48 % des sorties) devant les abattages (25 % des sorties) (Annuaire écus 2016).

Les données qui suivent sont celles de l'année 2015.

Pour produire ces chevaux, 31 328 éleveurs sont recensés (professionnels et non professionnels), dont 80 % ne possèdent qu'une ou deux juments (Chiffres clés 2016 REFerences). Il est important de souligner que la majorité des éleveurs de chevaux sont des particuliers dont l'élevage n'est pas l'activité économique principale. Il a été constaté que le nombre d'éleveur a décru de 15 % ces 10 dernières années.

Parmi les éleveurs de race, ce sont ceux de Trotteur français et de Selle Français qui sont les plus représentés avec respectivement 6 530 et 5 677 éleveurs. Cependant, les éleveurs d'équidés hors stud-book ne sont pas négligeables puisqu'ils représentent respectivement 30 % des éleveurs de chevaux de selle et poneys et 25 % de ceux de traits et d'ânes.

Également en baisse, le nombre de juments saillies atteint 71 936 soit -3 % depuis 2014 et -24 % depuis 2005. Mais les disparités sont grandes selon les races, avec une augmentation du nombre de juments saillies chez les Pur Sang et les AQPS (Autre Que Pur-Sang), du nombre de juments saillies pour produire en Origines Constatées en sang, et une diminution des autres races en Stud-Book ainsi que des Origines Constatées trait et des ânes (Annuaire écus 2016).

22 063 naissances ont été déclarées (déclaration de naissance à faire dans les 15 jours suivant la naissance), ce nombre est en baisse de 3 % depuis 2014 et de 22 % depuis 2005. Il a été constaté que 40 % des naisseurs sont localisés en Basse-Normandie, dans les Pays de la Loire ou en Bretagne.

Cependant 46 860 poulains ont été immatriculés (identification dans les 8 mois suivant la naissance et avant le 31 décembre de l'année en cours), en baisse de 4 % depuis 2014 et de 15 % depuis 2005, sachant que 33 % des poulains l'ont été en Basse-Normandie et dans les Pays de la Loire (Chiffres clés 2016 REFerences).

Cette année-là, la France a importé pas moins de 10 217 équidés, en baisse de 2 % depuis 2014, principalement des chevaux de races étrangères de selle, des chevaux de course et des poneys (respectivement 4 314, 2 153 et 2 101 animaux) (Chiffres clés 2016 REFerences). Seuls les chevaux de course et d'autres chevaux de selle (dont ONC) sont sujets à des importations en hausse. Les chevaux importés proviennent surtout des Pays-Bas, d'Espagne et de Belgique (respectivement 1 867, 1 443 et 1 270 animaux). L'importation d'un nombre aussi important de chevaux n'est pas à

négliger car ils proviennent de pays où les pratiques de vermifugation peuvent être différentes et dont les statuts parasitaires sont souvent inconnus, notamment en ce qui concerne les résistances.

**En Aquitaine** (en 2015, année des dernières données, la région Aquitaine comportait les départements de la Dordogne, la Gironde, des Landes, des Pyrénées-Atlantiques et du Lot-et-Garonne)

Dans cette région, on dénombre 1 298 naisseurs de poulains (-3 % depuis 2014, -19 % depuis 2005) et 3 433 poulains immatriculés (-2 % depuis 2014, -4 % depuis 2005) soit respectivement la 7<sup>ème</sup> région et la 3<sup>ème</sup> région française.

On peut souligner que l'Aquitaine fait partie des 3 principales régions naisseurs de poneys, avec les Pays de la Loire et la Basse-Normandie, puisqu'elles représentent plus de 33 % des naissances de poney à elles trois (Annuaire écus 2016).

Dans le détail, le département des Pyrénées-Atlantiques se démarque puisqu'il est le 4<sup>ème</sup> département naisseur français (637 naissances), loin derrière les 3 départements bas-normands (1 314 à 1 515 naissances chacun) et est le 1<sup>er</sup> producteur (chevaux immatriculés en 2015) de chevaux de sang autres que SF, de trait et d'ânes (Annuaire écus 2016).

## **2) Une source d'emploi**

En 2012, 180 000 personnes travaillaient dans cette filière (0,2 % de l'emploi total en France), dont 74 % en lien direct avec le cheval et 57 000 en tant qu'activité principale (Chiffres clés 2016 REFERENCES).

En 2015, selon les données de la MSA (sécurité sociale agricole), l'emploi salarié agricole dans cette filière était en baisse de 4 % en 3 ans, principalement dans le secteur des Établissements équestres. Les CDD sont proportionnellement moins fréquents que dans les autres secteurs agricoles mais sont en légère hausse depuis 4 ans (3 %). Tout type de contrats confondus, les temps complets représentaient 78 % des salariés agricoles de la filière équine, proportionnellement plus dans les CDD que dans les CDI (Annuaire écus 2016).

## **3) L'économie de la filière**

En 2015, la société Hippique Française a organisé 8 588 épreuves, en baisse de 1 % depuis 2014 mais en hausse de 58 % depuis 2005, soit 126 531 partants (dont 87 % en saut d'obstacles) et près de 4 millions d'euro de gains. L'Aquitaine était la 6<sup>ème</sup> région cette année-là en termes de gain.

Les sociétés de course en activité ont organisé 18 314 courses (trot, plat ou galop), au départ desquelles 228 466 partants ont été dénombrés. Ces chiffres sont en augmentation de respectivement 5,9 % et 5,4 % depuis 2005 et sont globalement constants depuis 2014. Le trot ne représente pas moins des 2 tiers des partants en course. Les gains des paris sur ces courses ont atteint 9 292 millions d'euro en 2015, en augmentation de 13 % en 10 ans mais en baisse de 2 % en 1 an, baisse surtout due à la diminution des paris sur hippodrome (-10 % depuis 2014, -46 % depuis 2005). Il faut souligner le fait que près d'1 milliard d'euro générés par ces paris sont retournés dans l'économie nationale (ils sont inclus dans le budget national). Parmi ces paris, seuls 11 % ont été réalisés sur internet, 88 % ayant été pris dans des points de vente PMU (à 30 % en Ile de France). L'hippodrome du Bouscat, en Gironde est le 13<sup>ème</sup> hippodrome français en termes de réunions organisées en 2015 (Annuaire écus 2016).

Les encouragements distribués (principalement sous forme de prix et d'allocations de course, primes aux éleveurs et aux propriétaires) en course en France sont en augmentation de 13 % sur 5 ans et atteignent 574 millions d'euros en 2015.

En loisir, l'équitation reste le 3<sup>ème</sup> sport national avec 673 026 licenciés en 2015, en légère baisse ces dernières années (Chiffres clés 2016 REFERENCES). Parmi ces licenciés plus de 80 % sont des filles et la moitié d'entre elles a entre 11 et 21 ans. Ainsi près de 40 % des licenciés de cette discipline sont des filles de 11-21 ans. Cela fait de l'équitation le 1<sup>er</sup> sport féminin en France.

En 2015-2016, pour pratiquer cette discipline, les cavaliers et cavalières avaient le choix entre 9 165 établissements équestres affiliés à la FFE, dont 587 en Aquitaine (dont plus d'un tiers en Gironde). L'Aquitaine est ainsi la 11<sup>ème</sup> région de France (sur 21) avec 10,5 licenciés FFE pour 1000 habitants, la 1<sup>re</sup> étant la Picardie avec 13,4 licenciés FFE pour 1000 habitants (Annuaire écus 2016).

Enfin, pour ce qui est du commerce de la viande chevaline, la baisse des abattages continue (-23 % en 2 ans) pour atteindre 15 981 chevaux abattus en 2015 (Chiffres clés 2016 REFErences). En parallèle, la consommation de viande chevaline décroît elle aussi inexorablement (-23 % en 2 ans, -46 % en 10 ans) pour atteindre 13,1 milliers de tonnes équivalent carcasse en 2015. Ce désintérêt pour la viande chevaline peut s'expliquer principalement par trois phénomènes : la considération du cheval comme un compagnon, les différentes campagnes menées contre la consommation de viandes et le fait que cette viande soit la plus chère (17,2 €/kg contre 16,5 €/kg pour le veau déjà considéré comme cher). Un schéma des flux financiers dans la filière équine est présent à l'annexe 1 (Annuaire écus 2016).

## II) Les strongles digestifs des équidés

Les strongles digestifs des équidés sont des parasites de la classe des Nématodes. Ce sont des vers cylindriques non segmentés dont les adultes sont généralement visibles à l'œil nu, qui possèdent un tube digestif complet et dont les sexes sont séparés, la reproduction étant uniquement sexuée. Ils appartiennent à la famille des *Strongylidae* de l'ordre des *Strongylida* et se regroupent en 2 sous-familles :

- les grands strongles (ou *Strongylinae*) appelés ainsi pour leur grande taille (de 2 à 7 cm de long). On y trouve 3 espèces principales : *Strongylus vulgaris*, *Strongylus edentatus* et *Strongylus equinus*.
- les petits strongles (ou *Cyathostominae*, anciennement *Trichoneminae*) qui mesurent moins de 1,5 cm de long. On y dénombre 13 genres et plus de 50 espèces. Une étude réalisée en Normandie a mis en évidence 5 espèces représentant à elles-seules 64% de la charge totale des cyathostomes présents dans la lumière intestinale (abondance relative): *Cyathostomum coronatum* (20,2 %), *Cylicocyclus nassatus* (18,5 %), *Cylicocyclus insigne* (10,1 %), *Cyathostomum catinatum* (9,3 %) et *Cylicostephanus goldi* (5,9 %) (Collobert-Laugier *et al.* 2002).

### 1) Cycle de vie des strongles et facteurs de réceptivité

Le cycle des strongles est monoxène c'est-à-dire qu'il n'y a pas besoin de l'intervention d'un hôte intermédiaire ou d'un vecteur pour la transmission du parasite. On y dissocie la phase exogène, qui se déroule dans l'environnement, de la phase endogène, dans l'animal. Le cycle a été représenté dans la figure 1 (page 20).

#### a) Phase exogène

La phase exogène est similaire chez l'ensemble des strongles. Les œufs émis au stade morula dans les matières fécales éclosent en 48h en stade larvaire L1 qui mue ensuite en stade L2. Ces 2 stades larvaires, qui se nourrissent principalement de bactéries, ne sont pas infectants : si ces larves sont ingérées par un cheval, elles ne se développeront pas et ne causeront pas de signes cliniques. Les larves L2 évoluent ensuite en larves L3 qui sont infectantes et protégées dans une gaine (constituée des vestiges des enveloppes de la L2). Cette gaine les empêche de se nourrir, ainsi L1 et L2 sont définies comme les larves alimentaires car elles seules peuvent se nourrir. La durée du développement exogène varie selon la sous-famille puisque pour les grands strongles 5 à 7 jours sont nécessaires à la formation des L3 après éclosion contre 2 à 3 jours seulement pour les cyathostomes. Les chevaux se contaminent par la suite en ingérant une larve L3 via l'alimentation ou, de manière plus anecdotique, via l'eau de boisson (Beugnet *et al.* 2005).

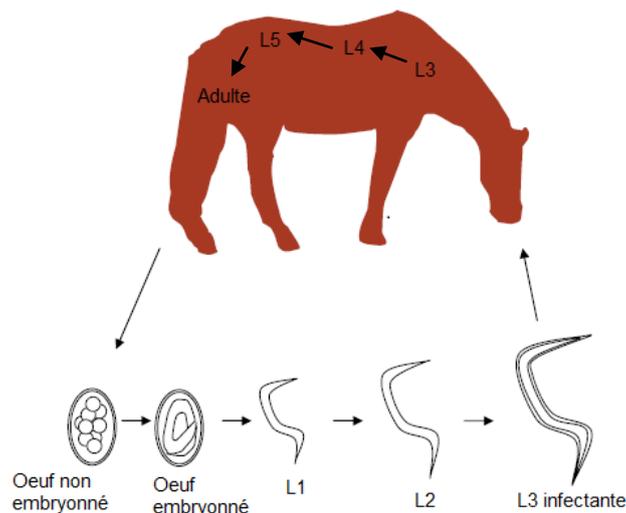


Figure 1 : Cycle schématisé des strongles digestifs des chevaux (adaptation de Nielson *et al.* 2007).

### Développement et survie des œufs et des larves

Pour une même sous-famille, la durée de la phase exogène n'est cependant pas fixe car elle dépend de différents facteurs environnementaux qui conditionnent le développement et la survie des stades libres dans le milieu extérieur :

- **La température extérieure** : la température optimale pour le développement des œufs et des larves se situe entre 25 et 33°C. Le meilleur rendement est obtenu pour une température de 28°C. A 37-38°C, on constate une éclosion très rapide des œufs mais les larves L1 et L2 n'y survivent pas. Par contre, à des températures inférieures à 4°C, aucun développement des œufs n'est possible. Il a été démontré que le développement des œufs en L3 n'est possible qu'à des températures comprises entre 10°C et 35°C, le taux de développement y étant élevé à forte température et faible aux températures les plus basses. Ainsi, dans des conditions thermiques défavorables, en hiver ou en période de fortes chaleurs, l'éclosion des œufs peut prendre jusqu'à 70 jours et le développement en larves L3 peut être complètement arrêté (Mfitylodza et Hutchinson, 1987).

En termes de survie, les L3 montrent une grande sensibilité à la chaleur tandis que les œufs embryonnés et les larves qui s'alimentent sont d'avantage sensibles au gel. Ainsi, des températures élevées élimineront plutôt les L3 alors que le gel éliminera plutôt les œufs, les L1 et les L2.

Le tableau suivant présente la résistance relative des stades libres à différentes conditions climatiques :

Stades libres	Gel	Alternance gel et dégel	Chaleur (30-38°C)	Dessiccation
Œuf non embryonné	++	++	++	NE
Œuf embryonné	+	-	++	NE
L1	-	-	+	-
L2	-	-	+	-
L3	+++	+	-	+++

Tableau 1 : Survie des stades libres exposés à différentes conditions climatiques (adapté de Nielson MK *et al.* 2007).

Légende : - grande sensibilité, + résistance faible, ++ résistance moyenne, +++ forte résistance, NE non évaluée.

- **L'alternance gel-dégel** : elle n'affecte pas les œufs non embryonnés (peu après la ponte) qui sont par contre sensibles à un gel prolongé. Les œufs embryonnés, les L1 et les L2 sont au contraire très sensibles à l'alternance gel-dégel qui est à l'origine de dégâts cellulaires et seule une faible proportion de L3 peut survivre à ces alternances.

- **La couverture neigeuse** : la température sous la couverture neigeuse est plus constante que la température à la surface du sol, ainsi la survie des œufs et des L3 peut être majorée lors de sa présence.

- **L'humidité et la dessiccation** : le développement larvaire ne semble pas se produire à des niveaux d'humidité inférieurs à 15-20% mais quelques larves peuvent survivre en condition de sécheresse et reprendre leur développement lors de la réhydratation des fèces. Lors d'assèchement progressif (par exemple dans les selles), les larves évoluent en L3 jusqu'à une limite inférieure d'humidité à 14% (Mfitilodze et Hutchinson, 1987). De plus, les L3 en milieu sec résistent mieux à la congélation que lorsqu'elles sont maintenues en milieu humide (Bemrick, 1978).

Ainsi les étés doux, les hivers froids et secs et les hivers doux et humides favorisent la pérennité des strongles.

### **Mobilité des L3**

La mobilité des L3 est elle aussi dépendante des conditions environnementales.

En effet, les L3 sont capables de se déplacer pour quitter les crottins selon un hygrotopisme positif (selon un gradient d'humidité croissant) et un phototropisme positif (selon un gradient de luminosité croissant) mais seulement pour les faibles intensités lumineuses. Ainsi, les L3 peuvent se déplacer jusqu'à un rayon de 30 cm autour du crottin mais 90 % d'entre elles ne dépassent pas les 10 cm (Langrova *et al.* 2003). En conséquence, leur présence dans l'herbe est plus importante après la pluie, lors de la rosée du matin, à l'aube et au crépuscule. Mais, bien que la pluie permette de faciliter leur dispersion, elle freine leur progression verticale et limite donc leur nombre à l'apex des brins d'herbe, là où elles seront ingérées (Couto *et al.* 2008). Au contraire, la dessiccation limite leur sortie des crottins.

Par ailleurs, même dans des conditions optimales, il semblerait que seule une faible proportion de L3 soit capable de monter au-delà de 1cm de hauteur d'herbe, ce qui limiterait le potentiel infectieux des pâtures (Langrova *et al.* 2003) puisque les chevaux ne broutent généralement pas plus ras que 10 cm.

### **b) Phase endogène**

La phase endogène est beaucoup plus hétérogène. En effet les migrations larvaires endogènes varient entre les différentes espèces de grands strongles et il existe un phénomène d'hypobiose chez les cyathostomes. Globalement, les larves L3 ingérées perdent leur gaine dans le tube digestif, pénètrent dans des tissus, dont la nature dépend de l'espèce de strongles, puis évoluent en L4. Par la suite, les L4 donnent des L5 pré-adultes (ou immatures) qui vont se retrouver dans la lumière intestinale, avant d'acquérir la maturité sexuelle et de devenir des adultes. Les adultes vivent alors dans le gros intestin des chevaux, où les femelles pondent des œufs non embryonnés qui sont éliminés dans les crottins.

### **Particularités du cycle biologique des différentes espèces de strongles**

#### **- *Strongylus vulgaris***

Ce strongle est le plus petit des grands strongles puisqu'il mesure de 1,5 à 2,5 cm de long. Les formes adultes se différencient par une capsule buccale à 2 dents arrondies subdorsales.

Une fois les L3 ingérées, ces dernières pénètrent la muqueuse et la sous muqueuse du tube digestif (intestin grêle ou gros intestin) où elles évoluent en L4. Environ 7 jours après l'ingestion, les L4 migrent alors à contre-courant depuis les artérioles de la paroi intestinale jusque dans les artères mésentériques. La migration et l'augmentation de la taille des L4 est à l'origine des signes cliniques. Les L4 arrivent dans le faisceau droit de l'artère grande mésentérique environ 2 semaines après l'ingestion et elles y restent 2 à 4 mois puis se transforment ensuite en L5 immatures. La migration de la L4 ainsi que sa mue se déroule à la surface de l'endothélium, dans un sillon de l'endartère, sous la protection d'un thrombus. Les L5 sont alors entraînées dans la circulation sanguine des ramifications artérielles de la sous séreuse du grêle et du gros intestin pour atteindre la sous-muqueuse du gros intestin. Ils vont former alors des nodules pariétaux qui se rompent après 6 à 8 semaines pour libérer les adultes, dans la lumière intestinale, qui se fixeront à la muqueuse intestinale. Les adultes sont histophages donc n'ont pas ou peu de répercussion clinique à la différence des larves qui sont hématophages. La période prépatente (durée entre l'ingestion des L3 et l'excrétion d'œufs) est de 6-7 mois. (Duncan, 1973 ; Beugnet *et al.* 2005).

#### - ***Strongylus edentatus***

Les adultes de cette espèce se différencient par une capsule buccale inerme.

Après ingestion, les L3 rejoignent le foie via la veine porte et forment des nodules hépatiques dans lesquels elles se développent en L4, environ 11 à 12 jours après avoir été ingérées. Ces dernières migrent ensuite dans le parenchyme hépatique, trajet au cours duquel elles accroissent en taille. Cependant, n'étant pas capables de franchir la capsule de Glisson, elles passent dans les ligaments du foie et vont donc se localiser dans le tissu conjonctif sous péritonéale pariétale (situé au niveau du flanc droit). Elles y forment alors des nodules hémorragiques où elles muent en L5. Ces L5 migrent ensuite jusqu'à la lumière du gros intestin (caecum et côlon) où elles forment des nodules pariétaux, qui se rompent 6 à 8 semaines plus tard, pour libérer des adultes. Les adultes étant histophages, les signes cliniques sont dus à la douloureuse période de migration larvaire dans le péritoine. La période prépatente est de 11 mois. (Beugnet *et al.* 2005).

#### - ***Strongylus equinus***

Ce strongle est le plus « grand » des grands strongles avec une taille allant de 2,5 à 7 cm de long. Il se distingue, chez les adultes, par une capsule buccale possédant une dent subdorsale bifide pointue ainsi que 2 dents subventrales coniques.

Après avoir été ingérées, les L3 migrent dans la paroi intestinale (grêle ou gros intestin), où elles forment des nodules dans la sous-séreuse intestinale, puis elles muent en L4. A peu près 11 jours après l'ingestion, les L4 traversent le péritoine viscéral pour rejoindre le foie, où elles demeurent de 6 semaines à 4 mois. Elles retournent ensuite dans la cavité péritonéale pour atteindre le pancréas, où les L4 évoluent en L5 pré-adultes environ 10 semaines plus tard. Les pré-adultes migrent alors vers le côlon et le caecum, où ils vont traverser la paroi pour gagner la lumière intestinale, au sein de laquelle ils deviendront adultes et acquerront la maturité sexuelle. La période prépatente est de 8,5-9,5 mois (Beugnet *et al.* 2005).

Pour ce strongle, il n'y a pas de manifestation clinique due aux migrations larvaires.

#### - **Les cyathostomes**

Tous les cyathostomes adultes sont caractérisés par une capsule buccale courte, cylindrique et aplatie en tambour. Une des particularités des petits strongles est que les adultes ne sont ni fixés à la paroi digestive ni histophages (contrairement aux grands strongles) mais s'alimentent du contenu digestif, en particulier des protozoaires et prennent donc une couleur grise. Au contraire, les L4 et les L5 sont hématophages et sont de couleur rouge sang pour la plupart des espèces.

Une fois leur gaine perdue, les L3 sont nommées Early L3 (EL3) et vont s'enkyster dans des nodules dans la muqueuse et la sous-muqueuse du gros intestin en pénétrant les glandes de Lieberkühn. Ces larves enkystées représentent en moyenne 69 % de la charge parasitaire totale (Collobert-Laugier *et al.* 2002). Deux évolutions sont alors possibles :

La première possibilité est une évolution, en 8 à 10 semaines, vers un stade plus tardif de L3 appelé Late L3 (LL3) dans les kystes avant de muer en Early L4 (EL4). Après désenkystement (ou émergence), les EL4 se nomment alors Late L4 (LL4) et rejoignent la lumière intestinale. Elles s'y transforment ensuite en L5 puis en adulte. La période prépatente est alors de 6-14 semaines.

La seconde alternative est un arrêt du développement larvaire des EL3 dans les kystes, elles sont alors appelées Inhibited L3 (IL3) car elles ont une vie ralentie avec un niveau de métabolisme très bas. Il s'agit d'une hypobiose : ce phénomène peut perdurer jusqu'à 2 ans. A tout moment, les IL3 peuvent sortir d'hypobiose et reprendre leur cycle (LL3, EL4, LL4, L5, adulte), et ce, indépendamment les unes des autres (Gibson, 1953 ; Beugnet *et al.* 2005).

Ici c'est l'invasion des glandes de Lieberkühn par les EL3 qui cause les troubles cliniques.

Il faut souligner qu'il existe une localisation préférentielle selon les espèces : sur les 20 espèces de cyathostomes, le côlon ventral est le site préférentiel pour 12 d'entre elles. Globalement, les adultes des cyathostomes sont présents à 64 % dans le colon ventral, à 27 % dans le colon dorsal et à 9 % dans le caecum (Collobert-Laugier *et al.* 2002).

### **Facteurs influençant l'hypobiose**

#### **- Les saisons**

Il a été démontré que, lorsque les conditions climatiques sont défavorables au développement des œufs et des larves, c'est-à-dire en fin d'automne et en hiver voire lors d'été chaud, dans les pays tempérés, les larves en hypobiose sont présentes en plus grande quantité (Chapman *et al.* 2003). En effet, une grande proportion des larves L3 ingérées à la fin de l'été et à l'automne inhibe leur développement (Eysker *et al.* 1990).

#### **- L'âge et l'immunité**

Les poulains sont moins sujets à l'hypobiose que les adultes (Nielson et Lyons, 2017). En effet il a été mis en évidence que les yearlings étaient porteurs d'une plus grande proportion d'adultes (56 % d'adulte et 34 % d'EL3), tandis que les animaux plus âgés (3-5 ans) comptaient d'avantage d'EL3 (61 % d'EL3 et 29 % d'adulte) (Chapman *et al.* 2003). Cette observation peut être expliquée par un système immunitaire moins agressif vis-à-vis des larves du fait d'une exposition à celles-ci trop courte pour permettre une immunisation suffisante. En effet, en plus du potentiel cumulatif des larves en hypobiose au cours du temps, une réponse immunitaire de l'hôte favorise l'entrée en hypobiose. Ce phénomène a été objectivé par des taux de larves en hypobiose significativement plus élevés trouvés chez des jeunes animaux préalablement exposés aux cyathostomes par rapport à des animaux non encore exposés du même âge. De même, une baisse de l'immunité causée par un stress (voyage, introduction d'un nouvel animal...), par l'âge, par une parturition, par une maladie intercurrente... peut causer une sortie de l'hypobiose des IL3 (Mair, 1993).

#### **- Les traitements anthelminthiques**

On estime qu'il existerait un phénomène de rétrocontrôle de chaque stade de développement sur les stades plus précoces, ainsi en ciblant les stades matures, un traitement anthelminthique pourrait causer une sortie d'hypobiose par suppression du rétrocontrôle sur les larves EL3 (Gibson, 1953 ; Mughini Gras *et al.* 2011).

Ainsi, l'hypobiose assure la pérennité des petits strongles en régulant le cycle par un arrêt du développement des larves lorsque les conditions sont défavorables à la transmission et permet dans une certaine mesure d'échapper au système immunitaire.

## **2) Prévalence et facteurs de réceptivité :**

### **a) Prévalence**

La prévalence d'œufs de strongles dans les selles, déterminée avec la méthode de McMaster avec une sensibilité de 10 opg, s'élève à 60,8 % dans une étude en Allemagne réalisée sur 400 chevaux (Rehbein *et al.* 2013). En Sardaigne, une étude sur la prévalence des strongles, estimée par des coprocultures et la recherche de larves à l'autopsie, a évalué la prévalence à 91 % (Pilo *et al.* 2012).

Lors de ces dernières décennies, l'utilisation en routine d'anthelminthiques a causé une forte diminution de la prévalence des grands strongles, contrairement à celle des cyathostomes qui a augmentée (Traversa *et al.* 2010) : les petits strongles sont donc aujourd'hui présents en abondance, puisqu'ils représentent pas moins de 88 % du total des strongles digestifs (Pilo *et al.* 2012).

#### **- Les grands strongles**

Une étude réalisée en Pologne a estimé une prévalence de 26,5 % des grands strongles, par la présence d'adultes dans le gros intestin à l'autopsie de 725 chevaux. La prévalence s'élevait alors à 22,8 % pour *S.vulgaris*, 18,3 % pour *S.edentatus* et à 1,7 % pour *S.equinus* (Studzińska *et al.* 2012). En Sardaigne, la prévalence en *S.vulgaris* a été estimée à 54 % (Pilo *et al.* 2012). Une étude dans les abattoirs italiens, portant sur des chevaux venant d'Italie et de l'Europe de l'Est, a estimé la prévalence en grands strongles à 34 %. Elle confirme l'importance de *S.vulgaris* et de *S.edentatus* par rapport à *S.equinus* avec une prévalence de 24 % pour *S.vulgaris*, 14 % pour *S.edentatus* et 0 % pour *S.equinus* (Mughini Gras *et al.* 2011).

#### **- Les petits strongles**

Une étude en Normandie, datant de 2002, portant sur 42 chevaux à l'abattoir, a révélé la présence de larves de petits strongles chez 93 % des chevaux tandis que les adultes n'ont été retrouvés que dans 76 % des cas (Collobert-Laugier *et al.* 2002). Traversa *et al.* (2010) a évalué la prévalence dans différents pays européens avec un total de 3123 chevaux répartis sur 102 exploitations. Il a mis en évidence que toutes les structures de l'étude hébergeaient des cyathostomes et que leur prévalence s'élevaient à 67,4 % en Italie, 62,8 % au Royaume Uni et 48,3 % en Allemagne (méthode de McMaster à un seuil de sensibilité de 50 opg). De fortes prévalences globales ont été trouvées pour 5 espèces de cyathostomes : *C.nassatus* (87,2 %), *C.longibursatus* (86,2 %), *C.catinatum* (81,3 %), *C.goldi* (78,4 %) and *C.pateratum* (75,5 %). L'importance de ces prévalences a été expliquée par les auteurs comme le résultat d'une forte résistance au climat ou d'une meilleur fécondité (Traversa *et al.* 2010).

### **b) Facteurs de réceptivité**

#### **- Facteurs liés à l'hôte**

##### **\* L'espèce et la race**

Les strongles touchent en grande partie les chevaux et les poneys, mais également les ânes et les zèbres. La sensibilité serait, par ailleurs, race-dépendante comme le suggère une étude, réalisée sur 17820 chevaux en Pologne, ayant montré une excrétion d'œufs significativement plus importante chez les Pur-sang anglais que chez les autres races (Kornas *et al.* 2010).

### **\* Le sexe**

A l'heure actuelle, il ne semble pas y avoir de différence de prévalence entre les mâles et les femelles (Rehbein *et al.* 2013) (Mughini Gras *et al.* 2011).

### **\* L'âge**

Il y aurait une diminution de la prévalence avec l'âge. Ainsi, selon une étude réalisée sur 170 poneys autopsiés en Louisiane, la prévalence des cyathostomes et des grands strongles s'élevaient respectivement à 44 % et 38,9 % chez les yearlings contre 24,9 % et 22,2 % pour les poneys de plus de 8 ans (Chapman *et al.* 2003). Cela s'expliquerait par l'acquisition d'une immunité, qui occasionne également une diminution de la diversité des espèces de strongles, ainsi seules les espèces de strongles les plus fréquentes sont retrouvées chez les animaux âgés (Chapman *et al.* 2003).

## **- Facteurs liés à l'environnement**

### **\* Les réserves énergétiques des L3**

Le temps, les conditions environnementales et la mobilité des L3 contribuent à diminuer les réserves énergétiques larvaires. En effet, une étude a démontré que la réserve lipidique est sollicitée lors de la mobilité (d'abord horizontale puis verticale), et enfin, lors de l'installation et du développement des larves. Un épuisement de 50 % des réserves lipidiques obtenues après le maintien de larves L3 durant 8 jours à 38°C (température de l'hôte stimulant la mobilité) en conditions de laboratoire a provoqué un arrêt de la mobilité larvaire et un pouvoir infectant diminué d'un facteur 10 lors de leur administration au cheval (Medica et Sukhdeo, 1997). Ainsi, même si des stades libres survivent lors de conditions climatiques défavorables, le pouvoir infectieux de ces L3 restantes peut être sévèrement altéré, ce qui a pour conséquence des prévalences diminuées selon les années.

### **\* La saison**

Les saisons ont une influence sur la prévalence compte tenu du fait que la transmission est saisonnière (fin printemps, été, début automne) : en effet, les larves L3 sortent d'hypobiose au printemps, ce qui est à l'origine d'un pic d'excrétion des œufs 3 semaines plus tard. Puis en été, les adultes issus des larves récemment ingérées s'ajoutent aux adultes déjà présents au printemps, ce qui cause un second pic d'excrétion des œufs (Herd et Willardson, 1985). En automne, les conditions deviennent favorables à la survie et à la migration des L3, ce qui augmente la contamination des pâtures.

Cependant, dans une étude récente sur 400 chevaux prélevés aux abattoirs en Allemagne, la saison n'a eu aucun impact significatif sur la prévalence des strongles (Rehbein *et al.* 2013). Ainsi le lien entre la prévalence des strongles digestifs chez les chevaux et la saison est controversé.

### **\* Le surpâturage**

Les chevaux évitent naturellement de manger l'herbe à proximité des crottins, on imagine un anneau de répulsion virtuel, ce qui limite le risque d'ingestion de L3. Cependant en condition de surpâturage, les chevaux sont contraints de consommer cette herbe proche des crottins. Il convient toutefois de nuancer cela. En effet, lorsque les conditions sont favorables à la migration larvaire, lors d'une forte pluie par exemple (qui par le ruissellement en surface qu'elle occasionne accroît la dispersion larvaire), la pâture devient contaminée et infectieuse de manière plus homogène malgré la persistance d'agrégats de larves en certains endroits (Herd *et al.* 1985).

### \* Les conduites d'élevage

Les chevaux vivant au pré toute l'année sont théoriquement plus à risque d'être infectés. Cependant, si l'on considère que la progression verticale des larves se ferait rarement au-dessus de 1 cm de hauteur sur du pâturin des prés (*Poa pratensis*) (Langrova *et al.* 2003), ce risque pourrait paraître surestimé puisque les chevaux ne broutent aussi ras qu'en cas de surpâturage. Toutefois la migration verticale larvaire semble être fonction du type d'herbage. En effet dans une autre étude, les larves L3 ont été retrouvées à plus de 20 cm de hauteur sur du Chiendent pied-de-poule (*Cynodon dactylon*) (Couto *et al.* 2008).

De plus, le risque d'infection au box n'est pas nul, étant donné que les conditions y sont favorables à la survie et au développement des stades libres et que le foin, lorsqu'il est distribué au sol, peut être une source d'infection, notamment s'il n'est pas suffisamment sec. Cependant, les taux d'excrétion des œufs de strongles sont plus faibles chez les chevaux au box et chez les chevaux vivant sur du sable au paddock (Kornas *et al.* 2010).

Le risque d'infection au pré dépend également du moment de la journée et des conditions climatiques, le risque étant majoré à l'aube, au crépuscule, après la pluie, lors de la rosée... (Langrova *et al.* 2003).

En ce qui concerne les crottins, lorsqu'ils sont intacts, ils assurent un rôle protecteur, d'autant plus grand qu'ils sont gros (Mfitilodze et Hutchinson, 1987), en limitant les variations brutales de température et d'humidité. Ainsi les crottins intacts constituent un réservoir de L3 dans les pâtures. La pratique consistant à les disperser à la fin de la saison de pâturage (automne) limite donc la charge parasitaire sur les pâtures (Nielson *et al.* 2007). De même, il a été montré, dans un groupe de poulains et de yearlings, qu'une élimination 2 fois par semaine des excréments donnait un meilleur contrôle parasitaire que des stratégies anthelminthiques (Herd *et al.* 1985).

Une autre conduite d'élevage pouvant influencer la prévalence est la rotation des pâtures en juillet avec des ruminants. Cette pratique diminue fortement l'accumulation des L3 sur les pâtures et donc le taux d'excrétion des œufs des chevaux, notamment au moment où l'excrétion présente habituellement un pic important. Toutefois, cette pratique introduit le risque d'infections par *Trichostrongylus axei*, parasite commun aux ruminants et aux chevaux (Eysker *et al.* 1986).

### 3) Pathologie : lésions et signes cliniques

La pathogénicité est intimement liée au cycle des strongles, elle est le plus souvent et majoritairement due à la migration et au développement larvaires, mais peut aussi l'être, dans une moindre mesure, à la vie des adultes dans le gros intestin des équidés.

La pathogénicité des larves dépend donc de leur lieu de migration et de développement :

#### - *Strongylus vulgaris*

Sa pathogénicité peut être multiple et être due à différents stades larvaires.

Les larves L4 peuvent ainsi être à l'origine d'une inflammation du système artériel mésentérique crânial, entraînant un rétrécissement du calibre artériel par épaissement de la paroi artérielle aussi appelé endartrite (Pilo *et al.* 2012). Lorsque cette inflammation s'étend, elle peut conduire à un anévrisme « vermineux », secondaire à la dégénérescence des fibres musculaires et élastiques de la paroi des artères.

Des infarctus larvaires secondaires à des thromboses sont également possibles comme le prouvent les publications faisant état d'une thrombo-embolie de l'artère iléo-caeco-colique ou de manière plus anecdotique, de thromboses de l'artère coronaire droite.

De même, la présence des L5 dans la sous-muqueuse du gros intestin peut être à l'origine d'une typhlo-colite.

Une pathogénicité supplémentaire est possible par la compression de filets nerveux lors de la croissance des larves à l'origine d'une colique réflexe et d'une perturbation du péristaltisme.

Par ailleurs, des larves erratiques peuvent se localiser au niveau de l'artère iliaque et spermatique. Ainsi les symptômes sont majoritairement digestifs avec des coliques intermittentes déclenchées par un effort brutal ou un stress, un syndrome diarrhéique persistant ou un syndrome de colique thromboembolique. Les signes peuvent cependant être généraux comme un syndrome fébrile, une atteinte locomotrice avec une boiterie intermittente à chaud des membres pelviens lors d'atteinte de l'artère iliaque, une atteinte de l'appareil reproducteur avec une orchite lors de larves erratiques dans l'artère spermatique ou encore des morts brutales lors de rupture d'anévrisme ou d'infraction rénale (Duncan, 1973). La mort est fréquente dans de nombreux cas et, par ailleurs, une infection avec au moins 750 larves L3 est toujours fatale (Reinemeyer et Nielsen, 2009).

#### - ***Strongylus edentatus***

La localisation des L4 dans le tissu conjonctif sous péritonéale pariétale du flanc droit peut causer une douleur au niveau du flanc droit, avec une marche en crabe, et une appréhension à la mobilisation du membre pelvien droit. Des coliques sourdes et des auto-auscultations (cheval qui se regarde le flanc) peuvent aussi être observées, de même que des péritonites lorsque la charge parasitaire est très importante (Beugnet *et al.* 2005 ; Reinemeyer et Nielsen, 2009).

#### - ***Strongylus equinus***

Contrairement aux autres espèces, celle-ci n'entraîne généralement que des signes cliniques très discrets (Beugnet *et al.* 2005) bien qu'elle puisse être à l'origine de lésions hépatiques ou de pancréatite.

#### - **Les cyathostomes**

L'infestation par les cyathostomes serait la cause la plus commune de diarrhée chez le cheval, bien que des études remettent en cause ce postulat (Peregrine *et al.*, 2014 ; Kaplan et Nielsen, 2010).

Par contre, il est avéré que la pathogénicité est due à l'enkystement et au dés-enkystement des larves. En effet, l'enkystement au niveau des glandes de Lieberkühn provoque une inflammation locale de la lamina propia, principalement dans le caecum et le colon dorsal, due à l'action mécanique des L4, ainsi qu'à la réponse de l'hôte contre les déchets larvaires accumulés dans le kyste. De cette inflammation, peuvent résulter une altération de la motricité digestive, un ramollissement des selles par une augmentation de la perméabilité intestinale, une entéropathie à l'origine de perte protéique, une perte de poids chronique et une colique (Mair, 1993).

La réaction inflammatoire donc la forme clinique dépend fortement de la charge parasitaire. Ainsi, si la charge est faible, les lésions seront locales et discrètes et le cheval sera asymptomatique ou présentera un syndrome d'amaigrissement chronique hivernal. Par contre, si la charge est importante et que la reprise du développement larvaire est synchrone, l'inflammation du gros intestin sera massive et le cheval présentera ce que l'on appelle la cyathostomose larvaire aigüe (Reinemeyer et Nielsen, 2009). Il s'agit d'une pathologie très grave qui est responsable d'une diarrhée aigüe profuse. A cette diarrhée aigüe, s'ajoutent des coliques intenses, une rapide perte de poids, une anémie et des œdèmes sous cutanés en région déclive causée par une hypoalbuminémie communément observée 4 à 6 semaines après l'infection. La diarrhée profuse peut devenir chronique et causer la mort par cachexie en 2-3 semaines. Par contre, aucune hyperthermie n'est présente. Les lésions correspondent à une typhlo-colite catarrhale et fibrineuse associée à des foyers hémorragiques focaux. La cyathostomose larvaire aigüe s'observe principalement chez les jeunes adultes (1-5 ans) à la fin de l'hiver et au printemps (Love S *et al.* 1999). Les chevaux de moins d'un an semblent très peu touchés, ce qui s'explique par leur très faible proportion en IL3 comme précédemment évoqué. Cependant, des cas ont été rapportés chez des sujets âgés où l'accumulation importante de larves enkystées au cours des années et une

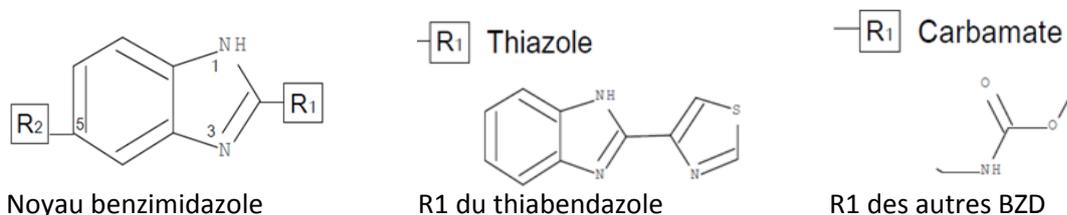
baisse d'immunité peuvent causer la cyathostomose. En effet, toutes les causes pouvant être à l'origine d'une sortie d'hypobiose (conditions climatiques favorables, anthelminthiques, baisse d'immunité...) peuvent provoquer la cyathostomose (Mair, 1993). Le taux de létalité de la cyathostomose larvaire, même en cas de traitement anthelminthique approprié, s'élève à 50 % (Traversa *et al.* 2010 ; Nielson et Lyons, 2017).

En ce qui concerne les strongles adultes, ils n'ont qu'un rôle pathogène mineur, seuls les grands strongles peuvent être responsables, en plus des spoliations, d'ulcères digestifs profonds pouvant être à l'origine d'anémie, d'hypoprotéinémie et d'une baisse des performances, lorsqu'ils sont présents en très grands nombres.

### III) Les anthelminthiques utilisés couramment chez les chevaux

#### 1) Le fenbendazole (FBZ)

Le fenbendazole fait partie de la famille des benzimidazoles (BDZ). Il s'agit de composés organiques de synthèse de structure homogène formée d'un benzène et d'un imidazole : le noyau benzimidazole.



**Figure 2** : Structure chimique de la famille des benzimidazoles

Le premier composé a été découvert en 1961 par *Merck Sharp & Dohme* : le thiabendazole. La nature du substituant en position R1 était alors un thiazole. Les autres BDZ, qui ont été synthétisés par la suite, ont un substituant en position R1 de nature carbamate. C'est ce carbamate en R1 qui confère des propriétés anthelminthiques. Le substituant en R2 joue sur le spectre d'action et la pharmacocinétique : il peut être aromatique (oxfendazole, flubendazole, mebendazole, fenbendazole) ou aliphatique (oxibendazole, albendazole). Des pro-BDZ ont également été synthétisés, il s'agit du nétohimin, du fébantel et du thiophanate.

Le fenbendazole, l'albendazole et l'oxfendazole contiennent un atome de soufre ainsi ils sont sujets à de forts niveaux d'oxydation lors de la métabolisation (Velik *et al.* 2004).

Le noyau benzimidazole en fait des composés légèrement basiques (pKa de 5 à 6). Le carbamate les rend très peu hydrosolubles: la faible solubilité du FBZ, s'élevant à 0,07 mg/L, en fait une molécule très peu absorbée par voie orale, comparé à l'oxibendazole par exemple, qui a une solubilité de 3,01 mg/L (Gokbulut *et al.* 2006). Les BZD sont peu liposolubles, mais cela est suffisant pour passer les membranes cellulaires, ainsi leur diffusion est assez large.

Comme les BZD ont un résidu carbamate, seules des formes non ionisées et hydrosolubles sont envisageables, sinon elles seraient trop instables. Ainsi seules des galéniques par voie orale sont commercialisées.

Seul le fenbendazole (PANACUR®) et le mébendazole (TELMIN®) ont une AMM pour les chevaux en France.

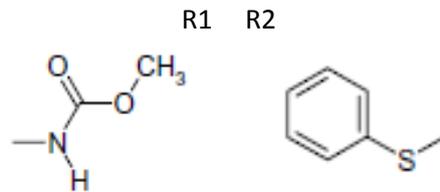


Figure 3 : Structure chimique des substituants en position R1 et R2 du fenbendazole (Velik *et al.* 2004).

### Pharmacocinétique

Le FBZ est faiblement absorbé par le tube digestif puisque l'absorption ne dépasse pas les 20 %. Le FBZ est une molécule d'assez grosse taille avec un poids moléculaire de 299,3 g/mol, ce qui le fait entrer en compétition avec les particules alimentaires. Ainsi l'AUC (aire sous la courbe d'absorption) est 4 fois supérieure lors d'administration à jeun comparée à une administration avec des granulés. On aurait pourtant pu penser qu'une administration à jeun, en accélérant la vidange gastrique, diminue son absorption. Mais l'existence d'une absorption intestinale distale, mise en évidence lors d'administration intra-caecale, permet au FBZ d'être absorbé au cours de son trajet dans le tube digestif. La biodisponibilité est faible avec une concentration plasmatique optimale (le Nadir) de 0,04 µg/ml atteinte en 8h (+/- 2,7) et une AUC de 0,61 µg.h/mL (+/- 0.11) après une administration orale à 10 mg/kg (soit un peu plus que la dose recommandée dans la spécialité la plus diffusée en France). Sachant que la biodisponibilité subit des variations interindividuelles de 5%, de fortes variations d'efficacité interindividuelles sont envisageables compte tenu de cette faible biodisponibilité.

En plus, du fait de la concentration plasmatique faible et de la métabolisation hépatique du FBZ, la concentration plasmatique décroît assez rapidement: le FBZ sulfide est d'abord oxydé en FBZ sulfoxide (FBZSO ou oxfendazole) par le système FMO (Flavine monooxygénase), puis est dans un second temps oxydé en FBZ sulfone (FBZSO<sub>2</sub>) par la monooxygénase du cytochrome P450 (Velik *et al.* 2004). Bien que le FBZSO<sub>2</sub> soit le métabolite plasmatique prédominant, seul le FBZSO est actif. Les Nadirs du FBZSO et du FBZSO<sub>2</sub> sont respectivement de 9,5h (+/- 3,5h) et de 10,5h (+/- 3,2h) (McKellar *et al.* 2002), ce qui témoigne d'un métabolisme rapide du FBZ.

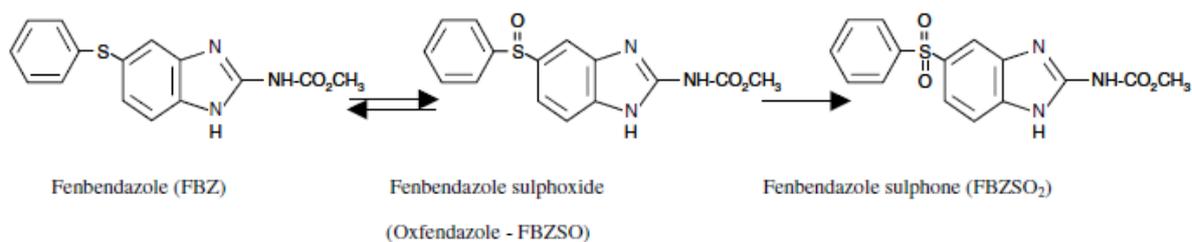


Figure 4 : Fort niveau d'oxydation de l'atome de soufre lors de la métabolisation hépatique (Gokbulut *et al.* 2006).

Des concentrations digestives assez élevées sont maintenues dans le temps grâce à une élimination principalement fécale par un cycle entéro-hépatique, ce qui permet d'allonger la durée d'exposition des strongles à l'anthelminthique. Ainsi, le FBZ et ses métabolites sont présents dans les selles à partir de 12h après l'ingestion et atteignent une concentration maximale dans les selles au bout de 24h. Au-delà de 72h après l'administration, leur concentration devient non évaluable. Le temps de demi vie du FBZ est de 10h et son temps de résidence moyen est de 14,2h +/- 1,7h, ce qui limite son action dans le temps (McKellar *et al.* 2002).

### Posologie

La posologie la plus utilisée chez le cheval en dose unique est à 7,5 mg/kg, mais le FBZ s'utilise également à des posologies de 5 à 60 mg/kg par voie orale. Des traitements se font également

avec un protocole sur 5 jours à 7,5 mg/kg/j dans l'objectif d'une élimination des stades enkystés de cyathostomes.

### Mode d'action

Le FBZ est ingéré par les nématodes et se fixe de manière irréversible aux  $\alpha\beta$ -tubulines et aux  $\beta$ -tubulines des cellules intestinales helminthiques. Cette fixation entraîne l'inhibition de la polymérisation des tubulines et donc leur assemblage en microtubule cytoplasmique. Ainsi, les microtubules diminuent de taille ce qui a des conséquences sur les cellules digestives à savoir la perturbation des transports intracellulaires et de l'exocytose, l'altération de l'absorption du glucose, une anomalie de répartition des chromosomes lors de la mitose... Ces différents mécanismes causent une accumulation d'enzymes dans les lysosomes à l'origine de dommages cellulaires, ainsi que d'une inhibition de la fumarate réductase mitochondriale. L'inhibition de cette enzyme entraîne la diminution de la synthèse d'ATP. L'ensemble de ces modifications conduisant à la mort des cellules digestives, le nématode ne peut plus s'alimenter et finit par mourir (Martin, 1997 ; Kohler. 2001).

### Toxicité et contre-indications

Les anomalies dans la multiplication cellulaire causées par le FBZ et le fait qu'il passe la barrière placentaire peuvent être à l'origine d'effets tératogènes. Cependant, le FBZ présente une affinité beaucoup plus forte pour les tubulines helminthiques que pour celles de mammifères, ce qui en fait un anthelminthique très sûr d'utilisation avec l'index thérapeutique le plus élevé de tous les anthelminthiques équins.

En outre, aucune toxicité n'a été rapportée dans les différents essais cliniques, même aux posologies les plus élevées (McBeath *et al.* 1978 ; Duncan *et al.* 1977). Il serait bien toléré même à des doses 100 fois supérieures aux doses thérapeutiques (Plumb, 2008). Il est aussi administrable chez les juments en gestation ou en lactation, une étude ayant validé la sécurité d'utilisation à des doses de 25 mg/kg, ainsi que chez les poulains. Cependant, il convient de prendre des précautions chez les animaux très atteints car la mort simultanée d'un grand nombre de parasites peut avoir une toxicité.

Ainsi, en cas de surdosage à 10 fois la posologie conseillée, le seul effet secondaire rapporté est un ramollissement transitoire des selles qui peut survenir durant 1 ou 2 jours.

### Spectre d'action

Le FBZ a un large spectre d'action puisqu'il est actif sur les principaux nématodes digestifs (ascaris, strongles, oxyures, et à plus haute dose les strongyloïdes) et respiratoires ainsi que sur les cestodes. Lors d'administration en une seule fois, il n'a pas d'action sur les formes enkystées.

### Efficacité hors situation de résistance

Chez le cheval, le FBZ à la dose de 5 mg/kg est efficace contre les adultes à 100 % pour *S.vulgaris*, 99 % pour *S.edentatus* et *S.equinus* et 92 % pour les cyathostomes. Toutefois, l'activité larvicide n'est rencontrée qu'à des posologies plus élevées : aucune action n'a été constatée sur les larves en migration des grands strongles à une posologie de 7,5 mg/kg (Pécheur, 1981).

A une dose de 15 mg/kg, le FBZ n'a pas d'activité larvicide pour les larves en migration de *S.vulgaris*, par contre, elle a une efficacité de 64 % pour les larves en migration de *S.edentatus*, de 69 % pour les L4 contenus dans les muqueuses et de 88 % pour des larves de cyathostomes contenues dans la lumière digestive (Duncan *et al.* 1977). Pour des doses plus importantes, l'efficacité larvicide est croissante avec la dose, comme indiqué dans le tableau 2 (page 31).

Cible	15 mg/kg de FBZ	30 mg/kg de FBZ	60 mg/kg de FBZ
<i>S.vulgaris</i> L4/L5	0%	76%	83%
<i>S.edentatus</i> L4/L5	64%	70%	89%
Cyathostomes LL4 et L5	88%	98%	100%
Cyathostomes EL4	69%	87%	88%

**Tableau 2** : Efficacité du fenbendazole à différentes posologies contre différents stades larvaires des strongles (Duncan *et al.* 1977).

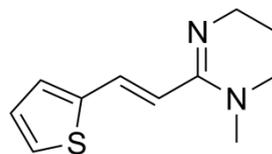
L'efficacité d'un protocole sur 5 jours de FBZ à 7.5 mg/kg/j pour les cyathostomes chez des poneys a été évaluée à 91,5 % sur les IL3, 99,4 % pour les LL3/EL4 et 90,7 % pour les LL4 et les adultes (Duncan *et al.* 1998).

La durée avant la réapparition des œufs dans les selles est de 6 semaines au plus tôt, mais généralement de 8 semaines (avec un seuil de sensibilité de McMaster à 50 opg) après une dose unique de 60 mg/kg, elle peut toutefois aller jusqu'à plus de 18 semaines pour 40% des animaux. L'excrétion moyenne du troupeau dépasse les 100 opg dès la 10<sup>e</sup> semaine (McBeath *et al.* 1978).

## 2) Le pyrantel (PYR)

Le pyrantel fait partie, avec le morantel, de la famille des tétrahydropyrimidines. Ce sont de petites molécules (poids moléculaire de 206,31 g/mol pour le PYR) de faible basicité (pKa de 8) grâce à un atome d'azote avec un doublet liant qui n'a pas de rôle dans l'aromaticité.

Le PYR peut être de différentes formes pharmacologiques selon le sel utilisé: avec des tartrates (comprimés ou poudres) ou avec des pamoates (pâte orale). Seul le pamoate de PYR (STRONGID®) est commercialisé en France. Ce sel a un impact sur les propriétés du PYR puisqu'il le rend très peu hydrosoluble, par rapport au tartrate, et plutôt liposoluble.



**Figure 5** : Structure chimique du pyrantel

### Pharmacocinétique

De par sa faible hydrosolubilité dans le tractus gastro-intestinale, l'absorption du PYR ne dépasse pas les 10 %, ce qui lui donne un site d'action majoritairement locale. En conséquence, sa biodisponibilité est faible avec un Nadir de 0,09 µg/mL obtenu en 7,5 h (+/- 1,41) et une AUC de 1,06 µg.h/mL (+/- 0,24) après une administration orale de 13,3 mg/kg. Le PYR a donc une action systémique très limitée. La faible proportion de PYR absorbée se distribue largement dans l'organisme grâce à sa forte liposolubilité, puis elle est éliminée rapidement sous forme active dans la bile, avant d'être biotransformée dans l'urine. Le temps de résidence moyen du PYR est de seulement 12 h (+/- 1,3), ce qui limite son action systémique dans le temps.

Le PYR est éliminée majoritairement sous forme inchangée dans les selles, toujours du fait de sa faible absorption. Il y est détecté de 12 à 72h après une administration par voie orale avec une concentration maximale de 1,034 mg/g à 24h, ce qui est une concentration importante (Gokbulut *et al.* 2001).

### Posologie

Le PYR est communément utilisé à la posologie de 6,6 mg/kg, et plus rarement à la posologie de 13,2 mg/kg et 19 mg/kg. Aux USA, des doses quotidiennes de 2,64 mg/kg de tartrate de PYR sont également utilisées (Herd et Majewski, 1994).

### Mode d'action

Le PYR est un agoniste des récepteurs nicotiques à l'acétylcholine situés au niveau des jonctions neuromusculaires helminthiques, ayant une plus forte affinité pour ces récepteurs que l'acétylcholine (Martin, 1997). Le PYR cause donc une paralysie musculaire spastique (dépolarisation permanente de la cellule musculaire par ouverture des canaux Na/K) (Kohler, 2001). Suite à cette paralysie, les nématodes sont éliminés par le transit des équidés.

### Toxicité et contre-indications

Aucune toxicité n'a été rapportée lors d'utilisation à 8 fois la dose thérapeutique (soit 52,8 mg/kg) (Slocombe et McCraw, 1980), ni à 20 fois cette dose (Plumb, 2008). Aucun effet indésirable n'a été observé chez des poulains, des juments gestantes, des étalons et des juments à la reproduction à des posologies s'élevant jusqu'à 13,9 mg/kg (Slocombe et Smart, 1975). Des doses quotidiennes de 2,64 mg/kg de PYR de tartrate, durant plus de 10 mois consécutifs, ne causent pas de toxicité (Herd et Majewski, 1994). En effet, même si le PYR n'est pas très spécifique des jonctions neuromusculaires des nématodes par rapport à celles des mammifères, la faible absorption du PYR fait de cet anthelminthique un composé sûr d'utilisation avec un index thérapeutique élevé. Ainsi, il semblerait que le PYR ne devienne toxique qu'à des doses avoisinant les 132 mg/kg soit plus de 100 fois la dose recommandée.

### Spectre d'action

Le PYR a un large spectre contre les nématodes digestifs (strongles, ascaridés et oxyures) (Slocombe et McCraw, 1980), ce spectre peut être étendu aux cestodes à des doses plus élevées (Reinemeyer *et al.* 2006).

### Efficacité hors situation de résistance

Le PYR à la dose unique de 6,6 mg/kg, soit la posologie classiquement réalisée en France, est très efficace contre les adultes de cyathostomes et de *S.vulgaris* (FECRT de 95 à 97 %) mais moyennement efficace contre les adultes de *S.edentatus* (FECRT de 70 %) (Bossche *et al.* 1985).

A une posologie de 19 mg/kg en une fois, soit près de 3 fois supérieure à celle recommandée dans la spécialité avec AMM en France, le test de réduction d'excrétion fécale des œufs (FECRT) montre une très bonne efficacité puisqu'il est de 94,1 à 100 %, deux semaines après l'administration (Boersema *et al.* 1995 ; Davies et Schwalbach, 2000 ; Lind *et al.* 2007).

A des doses quotidiennes de 2,64 mg/kg de PYR de tartrate, le PYR prévient la pénétration et empêche le développement des larves de cyathostomes dans la muqueuse digestive et limite la réaction inflammatoire induite (Herd et Majewski, 1994).

La durée avant réapparition dans les crottins des œufs de strongles est de 3 semaines pour les cyathostomes et de 5 semaines pour les grands strongles (avec un seuil de sensibilité de McMaster à 50 opg) après une dose unique de 19 mg/kg (3 fois la posologie la plus souvent réalisée). Cependant l'excrétion moyenne du troupeau ne dépasse pas les 100 opg avant la 7<sup>e</sup> semaine (Boersema *et al.* 1996). Cette tendance est confirmée à des doses plus faibles, puisque cette même durée est de 5 semaines lors d'une administration unique de PYR à 6,6 mg/kg (Piché *et al.* 1991).

## **3) Les lactones macrocycliques (LMs)**

Les LMs regroupent les avermectines et les milbémycines.

La seule avermectine ayant une AMM cheval en France est l'ivermectine (IVM), présentée sous forme de pâtes orales. De nombreuses spécialités existent (EQVALAN®, DIVAMECTIN®, ALVERIN®), cependant de grandes différences d'efficacité entre les spécialités peuvent être observées même avec des excipients identiques (Toscan *et al.* 2012). L'IVM a été mise sur le marché la première fois

en 1981 par *Merck Sharp and Dohme*, elle est composée à 80 % de 22,23-dihydroavermectine-B1a et à 20 % de 22,23- dihydroavermectine-B1b (Canga *et al.* 2009).

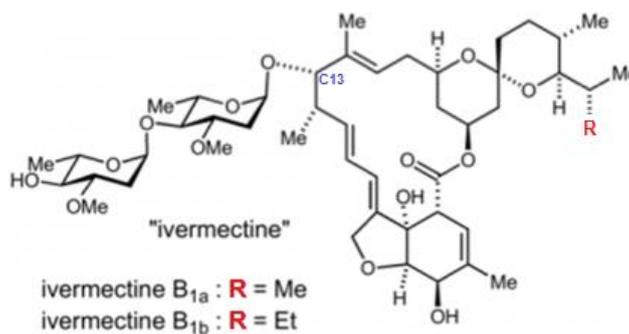


Figure 6 : Structure chimique de l'ivermectine

La seule milbémycine commercialisée en France est la moxidectine (MXD), elle se présente sous forme de gel oral (EQUEST®). La MXD se distingue de l'IVM par la perte du dissaccharide en position C13.

Ce sont de grosses molécules avec des poids moléculaires de 639,82 g/mol pour la MXD et de 875,1 g/mol pour l'IVM. Elles sont très peu hydrosolubles mais très lipophiles: la MXD est 10 fois plus lipophile que l'IVM grâce à sa structure chimique (Pérez *et al.* 1999). Elles sont sujettes à de nombreuses biotransformations : hydroxylations des méthyles, déméthylations, hydrolyses...

#### Pharmacocinétique

Les LMs sont très bien absorbées par voie orale grâce à leur liposolubilité. De plus, la biodisponibilité des LMs est importante avec un Nadir de 9 h (tableau 3). Par ailleurs l'AUC pour la MXD est presque 3 fois plus importante que celle de l'IVM, s'expliquant en partie par la différence de posologie utilisée (0,4 mg/kg pour la MXD contre 0,2 mg/kg pour l'IVM).

	IVM	MXD
Concentration plasmatique maximale (ng/mL)	44 +/- 23.1	70,4 +/- 10.7
Temps nécessaire à l'obtention de C <sub>max</sub> (h)	9,2 +/- 5.7	8,9 +/- 4.6
AUC (ng*j/mL)	132,7 +/- 47.3	363,6 +/- 66
MRT	4,78 +/- 0.645	18,42 +/- 4.38

Tableau 3 : Paramètres pharmacocinétiques de l'IVM et de la MXD chez des chevaux (Pérez *et al.* 1999)

Une autre conséquence de la lipophilie très élevée des LMs est leur large diffusion dans l'organisme avec un volume de distribution de 4,1 L/kg. Cette lipophilie importante est telle que les LMs, surtout en ce qui concerne la MXD, s'accumulent dans le tissu adipeux et hépatique, ce qui explique aussi en partie la plus forte AUC de la MXD. Cette accumulation assure le maintien d'une concentration plasmatique efficace dans le temps grâce à un relargage progressif. En effet, elles sont détectables dans le plasma durant 25 jours pour l'IVM et pendant plus de 197 jours pour la MXD (Gokbulut *et al.* 2001). Ainsi, la différence de liposolubilité entre la MXD et l'IVM est à l'origine d'une augmentation du temps de résidence moyen de la MXD d'un facteur 4 (Pérez *et al.* 1999). Par ailleurs de faibles accumulations dans le système nerveux central ont également été rapportées (Gonzalez Canga *et al.* 2009).

Ces deux LMs sont peu métabolisées mais le niveau de métabolisation est plus élevé pour la MXD. En effet seulement 44 % de la MXD est retrouvée inchangée dans les selles contre 75 % pour l'IVM. De plus, leur excrétion est principalement biliaire ce qui permet un cycle entéro-hépatique. En conséquence, leur élimination est majoritairement fécale, elle s'élève à 77 % pour la MXD

(Pérez *et al.* 1999), et minoritairement urinaire (moins de 2 %) (Gonzalez Canga *et al.* 2009). Ainsi de grandes quantités de LMs sont éliminées sous forme inchangée dans les selles. Ces formes restent détectables entre 8h et 4 jours après administration, leur concentration devient inférieure à 0,05 ppm au bout de 5 jours. Une telle concentration représente un risque important pour les diptères et coléoptères coprophages se développant dans les selles (Gokbulut *et al.* 2001), l'impact sur la faune non cible est donc non négligeable. Une des conséquences majeures peut être un retard dans la décomposition des selles et donc engendrer un surpâturage, par une restriction des zones de pâture, or il s'agit d'un facteur de risque de résistance important. De nombreux facteurs peuvent influencer les paramètres pharmacocinétiques : la masse grasseuse, le poids, la race, la charge parasitaire, la formulation, l'association du traitement avec de la nourriture, la variabilité individuelle... Ainsi, pour une même dose administrée, les concentrations au contact des strongles peuvent donc varier grandement d'un individu à l'autre.

### Posologie

La MXD et l'IVM sont utilisées à des posologies respectives de 0,4 mg/kg et 0,2 mg/kg.

### Mode d'action

Les LMs sont des GABA-mimétiques (acide gamma-amino-butérique). En effet, elles se lient, de manière spécifique et avec une grande affinité, aux canaux chlorures glutamate-dépendants présents au niveau des jonctions inter-neuronales des nématodes. Leur fixation à ces canaux entraîne une augmentation de la perméabilité membranaire et donc une hyperpolarisation des cellules nerveuses post-synaptiques. Cette hyperpolarisation est renforcée par la stimulation de la libération de GABA. Il s'ensuit alors une hypoactivité neuro-musculaire à l'origine d'une paralysie flasque irréversible du parasite, notamment de ses muscles pharyngiens. La paralysie de ce groupe musculaire empêche l'alimentation du strongle et cause sa mort (Kohler, 2001).

### Toxicité et contre-indications

Les LMs sont sûres d'utilisation aux doses thérapeutiques, grâce à un index thérapeutique large, compris entre 10 et 20, du fait que les mammifères n'aient pas de canaux chlorures glutamate-dépendants.

A des doses de 1,8 mg/kg, l'IVM n'a pas présenté de toxicité chez des adultes. Par contre, à des doses de 2 mg/kg, un déficit visuel, une dépression et une ataxie ont été observées (Plumb, 2008). De plus, des intoxications à des doses thérapeutiques ont été rapportées et seraient expliquées par une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-méningée causée par certaines interactions médicamenteuses (administration simultanée avec l'IVM d'autres substrats de la glycoprotéine P tel que l'itraconazole) ou l'ingestion de certaines plantes sub-toxiques telles que les solanacées (Swor *et al.* 2009).

Cependant, l'IVM est bien tolérée à tout âge de même que chez les juments en gestation et chez les étalons en reproduction. Néanmoins, l'AMM déconseille son utilisation sur des poulains de moins de 6 à 8 semaines, car en théorie la barrière hémato-méningée est encore perméable à cet âge. Cependant, une administration à 1 mg/kg chez des poulains de moins de 30 jours n'a pas entraîné de signe de toxicité (Coles et Lynn, 2015).

L'IVM n'étant que très faiblement excrétée dans le lait, il n'y a pas de contre-indication à son utilisation chez des juments en lactation.

De même, la MXD ne présente pas de contre-indication chez les juments en lactation ou gestation et chez les poulains de plus de 6 mois.

Cependant, l'utilisation de la MXD chez des poulains de moins de 4 mois peut causer des signes neurologiques : ataxie, incoordination, léthargie, dépression, convulsions et rarement la mort

(Plumb, 2008). Ces signes peuvent être observés dès 1 mg/kg chez ces jeunes poulains (Khan *et al.* 2002).

### Spectre d'action

Les LMs sont des molécules à large spectre contre les nématodes et les arthropodes des équidés. Les cestodes et les trématodes ne sont pas sensibles aux LMs car ils ne possèdent pas de récepteur au glutamate.

### Efficacité hors situation de résistance

Les LMs réduisent l'excrétion des œufs de 100 % (évaluée 14 jours après l'administration) aux doses thérapeutiques (Davies et Schwalbach, 2000 ; Toscan *et al.* 2012).

Par ailleurs, elles sont d'une grande efficacité, de l'ordre de 100 %, contre les adultes et les larves en migration des grands strongles (Monahan *et al.* 1996).

De plus, les LMs sont aussi des anthelminthiques très efficaces contre les stades luminaux des cyathostomes. En effet l'IVM et la MXD, administrées aux doses thérapeutiques, sont efficaces à 100 % contre les adultes et respectivement à 98,8 % et 100 % contre les larves LL4, sans différence significative entre les deux LMs (Xiao *et al.* 1994).

Par contre, en ce qui concerne les larves LL3 et EL4, l'efficacité chute à 0 % pour l'IVM et à 62,6 % pour la MXD (Xiao *et al.* 1994). Malgré une tendance de la MXD à avoir une meilleure efficacité, d'après une étude, il n'y a pas de différence significative d'efficacité entre les deux LMs (Monahan *et al.* 1996).

De même, les LMs ont une efficacité sur les EL3 quasiment nulle aux doses thérapeutiques (Eysker *et al.* 1992; Xiao *et al.* 1994), l'IVM ne montrant aucune efficacité même à 5 fois la dose thérapeutique.

La durée avant la réapparition des œufs dans les selles est de 6 à 7 semaines (avec un seuil de sensibilité de McMaster à 50 opg) et l'excrétion moyenne du troupeau dépasse les 100 opg dès la 8 à 10<sup>e</sup> semaine après une dose thérapeutique d'IVM (Piché *et al.* 1991 ; Boersema *et al.* 1996 ; Lind *et al.* 2007).

Quant à la MXD, les œufs ne sont pas détectés dans les selles avant la 9<sup>e</sup> semaine après une dose thérapeutique et l'excrétion moyenne du troupeau n'a pas atteint les 100 opg durant les 25 semaines d'expérimentation (Boersema *et al.* 1998). Dans une autre étude, l'excrétion d'œufs ne s'élevait en moyenne qu'à 3,7 opg à la 12<sup>e</sup> semaine après administration de MXD (DiPietro *et al.* 1997).

## **IV) Etat des lieux de la résistance aux anthelminthiques chez les chevaux dans le Monde**

### **1) Définition et identification de la résistance**

#### **a) Définition**

La résistance se définit comme « l'augmentation, dans une population de strongles, de la proportion d'individus ayant la capacité de tolérer des doses d'anthelminthique plus importantes que les autres strongles de la même espèce, cette capacité étant héréditaire » (Prichard *et al.*, 1980).

Une autre définition de la résistance (proposée pour tous les parasites) est la suivante : « capacité génétiquement acquise par une population de parasites de supporter des doses de substances toxiques qui exerceraient un effet léthal sur la majorité des individus composant la population de la même espèce » (OMS, 1957, 1976).

Il est maintenant reconnu que la résistance aux anthelminthiques n'est pas due à une accoutumance mais qu'il existe belle et bien des individus naturellement résistants, dont la prévalence est initialement très faible aux côtés des individus sensibles. Ainsi, en l'absence de toute pression de sélection, tous les génotypes des strongles sont équitablement présents dans le tube digestif des chevaux (grande variabilité génétique).

Ainsi, le modèle communément admis pour schématiser l'expansion des résistances dans une population de strongles est le suivant (les chiffres étant indicatifs) :

Pour un gène de résistance donné, l'allèle de résistance R a une fréquence initiale de 0,01 % dans la population, sachant que la sélection naturelle élimine 20 % des individus homozygotes pour ce gène du fait d'une capacité adaptative (appelée fitness) initialement défavorable à la survie de ces individus.

Puis, lors d'administration d'un anthelminthique, celui-ci élimine 99 % des génotypes homozygotes à l'allèle sensible (SS), 50 % des génotypes hétérozygotes (RS) et 10 % des génotypes homozygotes à l'allèle résistant (RR). La répétition de ce type de traitement, lorsqu'il n'y a pas de conditions favorables à la préservation d'une population de génotype sensible de taille suffisante, conduit à la sélection d'une population globalement résistante (Barnes *et al*, 1995).

On distingue par ailleurs différentes sortes de résistances (Prichard *et al*, 1980) :

- la **résistance simple**, c'est-à-dire la résistance à une seule molécule,
- la **résistance de famille** (« side-resistance »), qui se définit comme la résistance aux molécules présentant un mécanisme d'action similaire (ex : résistance aux BZD),
- la **résistance croisée** (« cross-resistance »), qui indique une résistance à une molécule suite à une pression de sélection exercée par une autre molécule dont le mode d'action diffère.

Cette situation de résistance n'a encore jamais été décrite chez les strongles des chevaux.

- la **résistance multiple**, qui correspond à une résistance à au moins 2 groupes d'anthelminthiques différents soit à cause d'une sélection indépendante dans chaque groupe soit à cause d'une résistance croisée.

Un autre phénomène important peut également se produire : la **réversion** de la résistance. Elle se caractérise par une diminution de la proportion des individus résistants, dans une population, après retrait de l'anthelminthique qui exerçait une pression de sélection.

### **b) Détection des phénomènes de résistance**

Bien que le gold standard de la détection des résistances des strongles digestifs soit l'estimation de la charge parasitaire intestinale après abattage (comptage et digestion enzymatique des tissus), le seul test reconnu actuellement par la *World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology* (WAAVP) est le test de réduction d'excrétion fécale d'œufs. Il s'agit de la méthode la plus utilisée dans les études car elle est éthique et reproductible. C'est, de plus, le seul test valable pour toutes les familles d'anthelminthiques. D'autres tests existent, comme le test d'éclosion des œufs, de développement larvaire sur gel de micro-agar ou encore la PCR, mais ils sont en cours de standardisation ou d'évaluation et ne concernent chacun qu'une partie des familles de molécules anthelminthiques (Coles *et al*, 2006).

#### **Les tests *in vivo***

##### **Test de réduction d'excrétion fécale d'œufs** (fecal egg count reduction test, FECRT)

On peut détecter *in vivo* une résistance aux anthelminthiques dans un élevage par un test de réduction d'excrétion fécale d'œufs, seule méthode actuellement reconnue et recommandée par la WAAVP (Coles *et al*, 1992).

Ce test consiste au calcul de la diminution de l'excrétion des œufs de strongles, classiquement 10 à 14 jours après l'administration d'un traitement anthelminthique, comparativement à l'excrétion avant traitement. La formule utilisée est la suivante :

$$\text{FECRT (en \%)} = \frac{\text{FEC pré. trt} - \text{FEC post. trt}}{\text{FEC pré. trt}} \times 100 = \left(1 - \frac{\text{FEC post. trt}}{\text{FEC pré. trt}}\right) \times 100$$

Lorsque le FECRT est celui d'un élevage, le FEC utilisé pour le calcul est la moyenne arithmétique des FEC des individus de l'élevage, moyenne préférable à la moyenne géométrique qui est plus complexe à calculer, qui donne des résultats moins précis et plus fluctuants (Coles *et al*, 1992). Toutefois selon certains auteurs, la moyenne géométrique diminue l'impact des FEC individuels très faibles ou très élevés (Lind *et al*. 2007), à moins de retirer des tests les animaux avec des valeurs extrêmes.

Dans l'idéal, le FECRT du groupe traité est comparé avec le FECRT d'un groupe témoin (non traité) car des diminutions des taux d'excrétion d'œufs peuvent survenir indépendamment de l'administration d'un anthelminthique du fait d'une fluctuation temporelle des intensités d'excrétions ou plus rarement d'un phénomène appelé « self cure » qui se traduit par une élimination spontanée des strongles par l'équidé.

Par ailleurs, les anthelminthiques pouvant avoir un effet stérilisant temporaire sur les femelles strongles gravides, celles-ci peuvent ne plus pondre pendant quelques jours suite à leur administration (Coles *et al*, 2006). Ainsi, il convient de respecter un délai de 10 à 14 jours après traitement, pour la réalisation de la 2ème coproscopie, sous peine du risque d'anthelminthiques faussement efficaces en cas de prélèvement plus précoce. Ce délai permet donc d'augmenter la spécificité du test.

Il faut cependant souligner le fait que ce test permet de détecter une résistance seulement si au moins 25 % des strongles du cheval sont résistants à l'anthelminthique testé (Coles *et al*, 1992).

Pour être le plus significatif possible, ce test doit dans l'idéal être réalisé sur au moins 6 chevaux d'une même structure, 10 étant le mieux, sachant que ces chevaux doivent appartenir à la même classe d'âge. Les chevaux sélectionnés doivent excréter des œufs de strongles en quantité suffisamment importante pour que la diminution, ou pas, du comptage d'œufs après traitement soit significative. Or il a été démontré que, dans un cheptel, 20 % des chevaux adultes excrètent 80 % des œufs (Matthews, 2008). De plus, les jeunes chevaux présentent souvent une immunité plus faible vis-à-vis des strongles puisqu'ils ont été moins longtemps exposés et sont donc souvent plus forts excréteurs que des chevaux plus âgés. Ainsi, il est préférable de choisir, dans la mesure du possible, de jeunes adultes, entre 2 et 5 ans, dans les études traitant de cette problématique.

Lors de la coproscopie de sélection, il est recommandé de ne sélectionner que les chevaux excréteurs au moins 200 œufs par gramme de fèces (opg), la méthode de coproscopie conseillée étant celle Mc Master modifiée dont la sensibilité est assez bonne, de 25 opg en moyenne.

Bien que la WAAVP définisse l'existence d'une résistance lorsque le FECRT est inférieur à 90 %, des publications proposent plutôt d'utiliser différents seuils suivant les molécules utilisées. Il serait ainsi conseillé d'utiliser le seuil de 90 % pour les BZD et le PYR mais celui de 95 % pour les lactones macrocycliques (LMs). Pour ces dernières, l'efficacité attendue étant supérieure à 99 % en l'absence de résistance, un seuil plus élevé permet une meilleure sensibilité du test. Par comparaison, l'efficacité attendue est habituellement de 95-100 % pour le PYR et de 95 % pour les BZD (Von Samson-Himmelstjerna, 2012).

### **Période avant réexcrétion fécale d'œufs (egg reappearance period, ERP)**

Différentes définitions de l'ERP existent suivant les études, à savoir :

- la semaine durant laquelle des œufs de strongles sont détectés pour la première fois après un traitement anthelminthique,
- la semaine à partir de laquelle la moyenne arithmétique de FEC après traitement est supérieure de 10 % à la moyenne arithmétique de FEC au jour de la vermifugation,
- le nombre de semaines nécessaires pour atteindre une moyenne arithmétique de FEC supérieure à 100 ou 200 opg (œufs par gramme).

La première est la plus souvent utilisée, toutefois la deuxième serait plus précise, quant à la troisième, elle indique le moment à partir duquel une nouvelle vermifugation serait nécessaire. Une standardisation de l'interprétation des résultats doit donc encore être définie (Matthews, 2014). Ce test est surtout utilisé pour détecter des débuts de résistance aux LMs. En effet, dans le cas où il y aurait développement de larves L4 lumineuses résistantes, le FECRT pourrait être très bon alors que l'ERP serait réduite. En effet, lorsque la population de strongles commence à être résistante donc moins sensible aux anthelminthiques, il faut une concentration d'anthelminthique plus élevée pour qu'il y ait action sur les stades enkystés. Ainsi, aux doses usuelles les LL4 issues du dés-enkystement ne sont pas éliminées donc les œufs sont ré-excrétés plus précocement dans les selles.

Dans la suite de l'étude, la définition de l'ERP correspond à la première semaine à laquelle des œufs de strongles sont à nouveau détectés, peu importe la quantité (Von Samson-Himmelstjerna, 2012).

### **Les tests *in vitro***

#### **Test d'éclosion des œufs**

Ce test permet actuellement de tester la résistance des strongles au thiabendazole (TBZ), donc à la famille des BZD. Seul le thiabendazole est utilisé car il est le plus soluble des BZD, caractéristique indispensable au test. Il est reconnu qu'une population de strongles digestifs équin, qui n'a jamais été exposée aux anthelminthiques, présente une dose éliminant 50 % des larves (LD50) inférieure à 0,05 µg/mL de TBZ. Ainsi il a été défini qu'une valeur de LD50 supérieure à 0,1 µg/mL traduisait l'existence d'une résistance (Coles *et al*, 1992). Coles est revenu sur ce test en conseillant d'utiliser la dose qui élimine 99% des larves (LD99), qui lorsqu'elle est supérieure à 0,185 µg/ml traduit une résistance aux BZD, l'utilisation de la LD99 rendant le test plus sensible. Une des limites de ce test est que, selon l'origine de l'eau utilisée, les résultats peuvent grandement différer, et que la sensibilité des œufs au TBZ décroît avec l'âge des œufs donc il faut que ceux-ci soient testés dans les 3 heures suivant leur collecte (Coles *et al*, 2006).

#### **Le test de mobilité des larves**

Ce test permet de tester uniquement la résistance des L3 de strongles vis-à-vis des BZD et du lévamisole (LEV). Il consiste à déterminer à partir de quelle concentration de la molécule testée la mobilité des larves est inhibée.

Il faut par ailleurs souligner qu'une des limites des tests *in vitro* est liée au fait qu'ils ne permettent pas de faire la différence entre les œufs qui n'auraient de toute façon pas éclos, ceux non viables, de ceux qui sont réellement inhibés, d'où l'existence d'un certain biais (Coles *et al*, 2006).

#### **PCR**

Bien qu'existant chez les bovins et les ovins, aucun test moléculaire n'existe actuellement pour les chevaux. De plus, son intérêt est discutable puisqu'il n'existe actuellement que pour détecter une résistance aux BZD dans ces espèces. Or compte tenu de la haute prévalence de cette résistance,

ce test ne se justifie pas toujours. Cependant, développer cette technique pour détecter des résistances aux LMs serait un vrai avantage pour que cette détection puisse être réalisée le plus précocement possible dans une structure.

## **2) Support génétique des résistances et facteurs favorisant les sélections**

La sélection des résistances se produit lorsque la fréquence des individus résistants et des gènes de résistance dans une population de strongles augmente du fait de la survie des vers résistants après un traitement anthelminthique.

Lorsqu'une pression de sélection est exercée par l'administration d'un anthelminthique, il y a d'abord le plus souvent une période de latence inapparente caractérisée par l'augmentation de la proportion des individus résistants. Cette sélection se fera de plus en plus rapidement à mesure que la fréquence des gènes de résistance augmentera dans la population.

### **a) Support génétique et caractéristiques induites**

(Whittaker et al, 2016 ; Beugnet, 2005)

La plupart des mécanismes moléculaires des résistances aux différentes familles d'anthelminthiques ont été déterminés grâce à des études menées sur *Haemonchus contortus* du mouton. Il existe en effet actuellement très peu d'études menées chez le cheval sur ces marqueurs génétiques.

#### **De la famille des BZD**

Il est reconnu qu'une des bases génétiques de la résistance des strongles aux BZD est l'altération de la structure de l'isotype 1 de la protéine bêta-tubuline. Ce phénomène est la principale cause de résistance des strongles gastro-intestinaux aux BZD. Cette altération résulte de la modification de 3 codons (197, 198 et 200) qui entraîne la substitution d'un acide aminé par un autre (adénine remplacée par thymine pour les codons 197 et 200, cytosine remplacée par adénine pour le codon 198), modifiant ainsi la structure tri-dimensionnelle de la molécule. La modification de la forme 3D de la protéine obtenue, après expression du gène, engendre une affinité amoindrie des BZD pour le site d'attachement de cette protéine.

Ces phénomènes, ainsi que d'autres aux origines génétiques différentes, ont été mis en évidence et expliquent l'inefficacité des BZD par différents mécanismes :

- une absence de destruction du réseau des microtubules des cellules intestinales des strongles résistants, à la différence des strongles sensibles,
- une augmentation de la production d'enzymes de détoxification, comme la glutathion-S-transférase, chez les strongles résistants permettant une élimination plus rapide du xénobiotique. Une P-glycoprotéine serait peut-être aussi impliquée dans ce processus.

Par ailleurs, comme expliqué précédemment, les BZD sont absorbés dans les intestins et subissent ensuite une métabolisation hépatique. Ce sont ces métabolites actifs qui en résultent qui agissent sur les strongles luminaux. Or de nombreux facteurs comme l'alimentation, le bon fonctionnement hépatique et l'âge des animaux sont susceptibles d'agir sur cette métabolisation, et donc sur la concentration intestinale en métabolites actifs. Il est ainsi possible que certains cas de résistances soient en fait un échec de traitement du fait d'une concentration intestinale au contact des strongles insuffisante.

Par ailleurs il paraîtrait qu'un léger sous-dosage favoriserait la sélection d'individus capables de se détoxifier.

### **De la famille des lactones macrocycliques**

Un des supports génétiques des cas de résistance aux LMs serait la modification de certaines sous-unités des récepteurs aux lactones macrocycliques suite à l'altération de plusieurs loci génétiques. Ces sous-unités altérées confèreraient une diminution d'efficacité par la disparition de toute affinité des LMs pour ces récepteurs ainsi qu'une diminution du flux de GABA une fois celles-ci fixées.

Un autre mécanisme impliquerait l'évacuation des LMs hors des cellules des parasites par des modifications de canaux ATP-dépendants, notamment des glycoprotéines P (Pgp) et des « protéines associées à des résistances multiples à des médicaments » (multi-drug resistance ou MDR), qui permettent aux nématodes d'éliminer les toxines et les xénobiotiques de leurs cellules. Ainsi, une molécule comme le vérapamil, qui module l'action de la P-glycoprotéine, augmente l'efficacité de l'IVM et de la MXD sur des souches de strongles moins sensibles à ces molécules, d'où de possibles perspectives de stratégies thérapeutiques.

Enfin, les strongles résistants aux LMs seraient aussi capables de détoxifier leurs cellules grâce à des oxydases (cytochrome P450, glutathion-S-transférase...).

Bien que les changements de la séquence génétique soient en cause, aucun test génétique ne permet pour le moment de détecter une résistance aux LMs.

Par ailleurs, selon la modification en question, celle-ci pourrait être favorisée par un sous-dosage ou un surdosage d'anthelminthique : résistance due à des détoxifications favorisées par des sous-dosages légers ou due à une modification de la Pgp favorisée par un surdosage léger. (Bulletin Académie Vétérinaire France, 2006, tome 159 n°1).

### **Dans la famille des agonistes nicotiniques (lévamisole, pyrantel, monepantel)**

Deux hypothèses causales sont avancées quant au support génétique de la résistance des strongles digestifs au PYR, à savoir une diminution de l'expression et une altération de la transcription des sous-unités du récepteur spécifique à l'acétylcholine.

Ces 2 modifications diminueraient l'affinité du PYR à ces récepteurs donc engendreraient une moindre efficacité par une diminution de la quantité de molécules d'anthelminthique fixées.

#### **b) Facteurs favorisants**

(Kaplan et Nielsen, 2010 ; Van Wyk, 2001).

Plusieurs pratiques et facteurs peuvent accélérer le développement de résistances par une sélection des individus résistants :

- une fréquence de vermifugation importante : une administration fréquente d'anthelminthique est d'autant plus problématique si la fréquence est inférieure ou égale à la période prépatente des strongles car alors plusieurs générations subissent la pression de sélection.

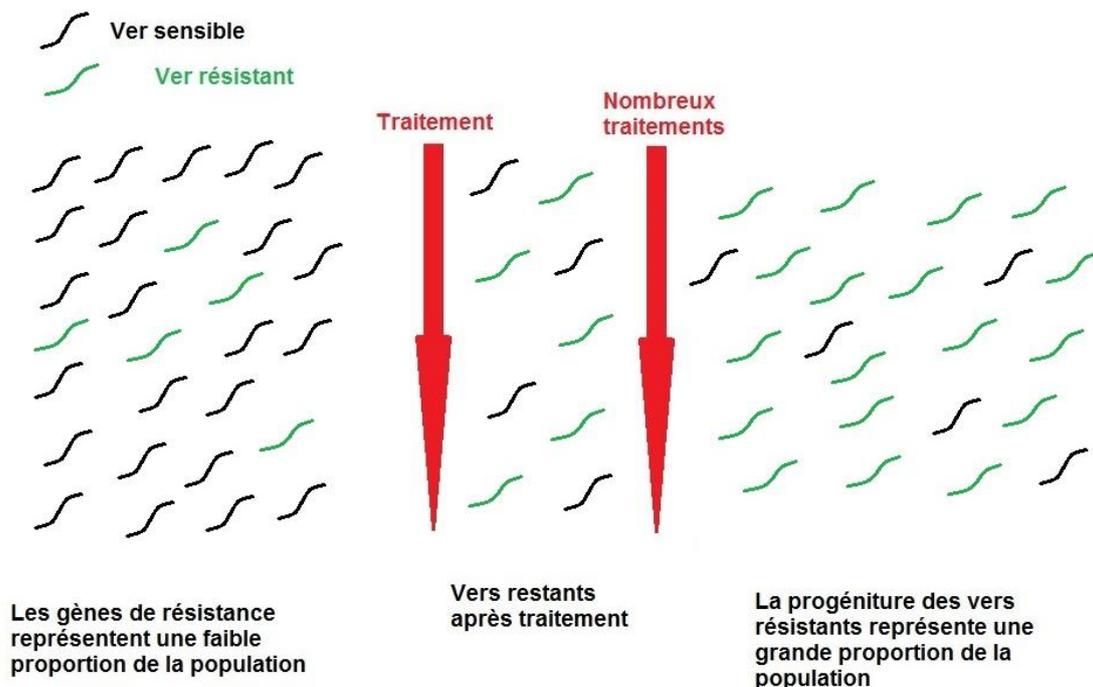


Figure 7 : Schéma illustrant la sélection des vers résistants par les traitements anthelminthiques (d'après Matthews et al. 2008).

- une alternance des molécules plus rapide que la durée de vie des strongles : là aussi une même génération de strongles est exposée à plusieurs molécules ce qui peut être la cause d'une résistance multiple. Par ailleurs contrairement à certaines idées reçues, une alternance des molécules ne ralentit pas l'évolution des résistances, du moins sans s'être assurée de leur efficacité au préalable. En effet, une alternance des molécules n'a d'intérêt que si elles sont toutes efficaces, mais alterner des molécules efficaces avec d'autres auxquelles les strongles sont résistants n'a pas d'intérêt. Mieux faut donc privilégier un contrôle régulier de l'efficacité des molécules utilisées (Kaplan and Nielsen, 2010).

- un léger sous-dosage : cela conduit à la sélection des individus hétérozygotes pour l'allèle de résistance qui est co-dominant ou récessif. Un sous-dosage massif ne sera pas un facteur de sélection car, dans ce cas même les individus sensibles ne sont pas éliminés.

- une faible proportion de strongles au sein des refuges lors de la vermifugation. Un refuge se définit comme « la proportion de la population de parasites qui n'est pas exposée à une mesure de contrôle particulière donnée ». Un refuge regroupe donc les strongles présents sur les pâtures sous forme de larves, les larves enkystées dans la muqueuse intestinale ainsi que les strongles présents chez les chevaux non traités le cas échéant. La taille de la population des strongles dans les refuges influe directement sur la vitesse et l'ampleur de la propagation de la résistance. Le maintien de zones refuges est indispensable pour éviter, ralentir ou limiter l'apparition de résistances puisque les strongles présents dans ces refuges constituent un pool de gènes sensibles aux anthelminthiques. Or, après administration d'un traitement, les larves enkystées dans la muqueuse intestinale et celles présentes dans les crottins sur les pâtures sont autant de sources qui permettent une dilution des gènes de résistance présents chez les strongles luminaux n'ayant pas été éliminés par l'anthelminthique. Le traitement systématique de tout un effectif, y compris des chevaux ayant moins de 200 opg, est une pratique qui favorise la propagation des résistances dans un cheptel.

L'utilisation de molécules larvicides puisqu'elles atteignent une des populations refuges, celle des larves enkystées. Ces molécules, comme la MOX, exerceraient donc une pression de sélection plus importante. Afin de minimiser cette pression, il faudrait donc éviter son usage au début de l'hiver, lorsque les larves s'enkystent afin de préserver cette population refuge. Ainsi la limitation du

nombre de ces larves doit être faite par une maîtrise de la population de strongles antérieure, par une vermifugation à la fin de l'été ou au début de l'automne, idéalement après une coproscopie idéalement.

De même, la vermifugation en hiver, période où les populations refuges dans les pâtures sont souvent réduites du fait du gel/dégel, ou en période de sécheresse, sont à éviter car la population refuge dans le milieu extérieur est très limitée.

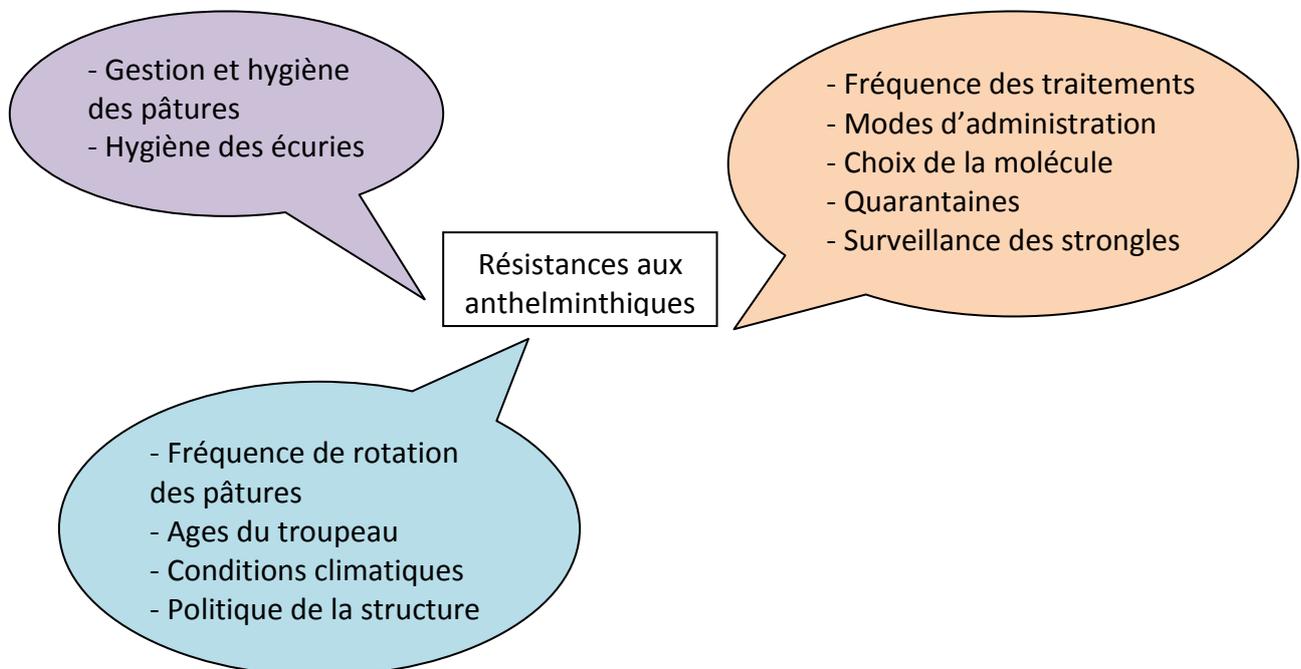
- une mauvaise gestion des pâturages comme le mélange d'individus d'âges différents à savoir d'individus jeunes (poulains, yearlings et jeunes adultes), très sensibles aux strongles, avec de chevaux plus âgés.

Un autre exemple est la surdensité sur les pâtures qui entraîne un rétrécissement voire la disparition du périmètre de répulsion autour des crottins alors que la plupart des larves L3 sont situées dans les 15 cm autour de ceux-ci.

Un autre écueil pouvant favoriser l'expansion de la sélection dans un cheptel est la pratique, pourtant jusqu'à récemment recommandée, du «drench and move» (vermifugation et passage dans une pâture saine) sans une étape de 72h dans un box. En effet, les chevaux tout juste vermifugés vont venir contaminer la pâture saine uniquement avec les œufs des strongles résistants qui n'auront pas été éliminés par le traitement.

- des molécules rémanentes ou à effet queue. L'effet queue correspond à la durée pendant laquelle les strongles sont en contact avec l'anthelminthique à des concentrations non létales donc pouvant favoriser la sélection des strongles hétérozygotes pour le gène de résistance. Là encore, c'est particulièrement vrai pour la MOX dont la lipophilie entraîne un stockage dans le tissu adipeux, avec un relargage durable à de faibles concentrations, permettant une rémanence de 2 à 6 semaines.

- l'introduction dans le cheptel d'animaux dont le statut parasitaire est inconnu sans quarantaine.



**Figure 8** : Schéma résumant les facteurs favorisant précédemment énoncés (d'après Von-Samson Himmelstjerna, 2012)

### 3) Situation actuelle dans le Monde, en Europe et en France

L'existence de résistances aux strongles digestifs est connue depuis maintenant près de 50 ans. Ainsi, les premières publications faisant mention d'une résistance chez les cyathostomes des équidés concernaient la phénothiazine en Angleterre en 1958 et aux USA en 1961.

Peu de temps après, des résistances au pyrantel (PYR) en 1964 et au thiabendazole vers 1965 ont été mises en évidence chez les cyathostomes des équidés, soit environ 5 ans après leur première mise sur le marché. Par ailleurs, la résistance au thiabendazole s'accompagnait aussi d'une résistance à tous les autres benzimidazoles (BZD) excepté l'oxibendazole (OXI). Ainsi, à la fin des années 1980, des résistances des cyathostomes vis-à-vis du phénothiazole, des BZD, du PYR et de la pipérazine avaient été mises en évidence dans de nombreux pays et dans la plupart des états des USA dès la fin des années 1980 (reviewed by Lyons *et al*, 1999).

La prise de conscience que la résistance des strongles digestifs des équidés n'était plus l'apanage de cas isolés mais représentait une réalité mondiale, a motivé la réalisation de nombreuses études afin de connaître la situation dans différents pays.

La plupart de ces études avaient la même méthodologie dans la sélection des chevaux, à savoir une excrétion des œufs à J0 (au début de l'étude) supérieure ou égale à 100 œufs par grammes (opg), voire 200 ou 300 opg dans certaines études, la non-utilisation d'anthelminthiques dans les 2 à 12 mois précédant le début de l'étude, un âge minimum de 6 mois voire 1 an, ainsi que l'accès à des pâtures. Toutes, sauf une, avaient recours à la méthode de McMaster ou à des variantes pour la réalisation des coproscopies, dont la sensibilité allait de 25 à 50 opg. Les doses d'anthelminthiques administrées respectaient, à quelques exceptions près, les recommandations, soit 7,5 mg/kg de FBZ, 0,2 mg/kg de LMs sauf pour la MDX à 0,4 mg/kg et 6,6 mg/kg de pamoate de PYR. Excepté en de rares cas, la définition de la résistance suivait les recommandations de la WAAVP, soit un FECRT significativement inférieur à 90 %, 14 jours après traitement (Coles *et al*, 1992), et pour certaines, une limite basse de confiance à 95 % (LCL95 %) inférieure à 90 % (c'est-à-dire que moins de 95 % des individus ont un FECRT supérieur à 90 %). Certaines études ont établi des seuils de résistance plus sévères pour les lactones macrocycliques, comme par exemple un seuil de FECRT de 95 %, d'autres ont en plus eu recours au test d'éclosion des œufs ou à la période avant réexcrétion fécale d'œufs (ERP).

#### a) Dans le Monde hors Europe

##### Résistances aux BZD et au PYR

Ce qu'il ressort des différentes études lues dans le cadre de ce travail, c'est que la majorité des pays dans lesquels elles ont été réalisées sont concernés par la problématique des résistances au fenbendazole. La situation de la résistance au PYR est plus contrastée. Bien que globalement le PYR se soit avéré encore efficace dans la majorité des études, de réelles situations de résistance ont été mises en évidence.

Le tableau ci-dessous regroupe et résume les études menées sur la problématique des résistances aux BZD (FBZ sauf mention contraire) et/ou au PYR.

Zone géographique	Pays	FECRT après trt BZD	FECRT après trt PYR	Études
Amérique du Nord	Canada	x	100 % chez les yearlings (15) et de 83 % chez les juments (12) Suspicion dans 40 % des structures	Slocombe et de Gannes, 2006 (étude de 1997)

	USA	- FBZ : 24,8 % (786 chevaux) 97,7 % des structures avec des résistances - OXI : 73,8 % (786) ; 53,5 % des structures avec des résistances	78,6 % (786 chevaux) 40,5 % des structures avec des résistances	Kaplan et al, 2004
		6 % après FBZ à dose larvicide (5 jours à 10 mg/kg)	x	Rossano et al, 2010
		- FBZ : 6,2 % (258 chevaux), sous dosé (5mg/kg) - OXI : 20,8 % (258)	43,3 % (258)	Smith et al, 2015
Amérique du Sud	Brésil	33 % (54 chevaux) 18 % sur les cyathostomes	11,5 % (54) Respectivement de 3 % sur <i>S. equinus</i> et 7 % sur les cyathostomes	Molento, 2008
		Résistance au FBZ dans tous les élevages (11) FECRT de -285 à 61 %	Résistance dans 5 élevages (11), FECRT de 59 à 99 %	Canever et al, 2013
		Résistance chez 100 % des chevaux, FECRT moyen de 82,7 % à J14 (61-92 %) (10 chevaux)	x	De Lima Saes et al, 2016
	Cuba	ALB (hors AMM) : efficace dans 5 élevages (9) FECRT de 41,74 à 99,86 %	x	Salas-Romero et al, 2017
Afrique	Algérie	- FBZ : 62,3 % (36 chevaux) (site I : de 0 à 79 %; site II : de 82,3 à 95,4 %) - OXF : 0 à 86 % (36) (site I seulement)	x	Boukabo ul, 2006 (étude de 2005)
		2,3 % (15)	x	Boukabo ul et Snouci, 2010
	Ethiopie	79,4 % (140 chevaux) (66,5 à 89,96 %)	x	Seyoum et al, 2016
Asie	Inde	Résistance dans 44,4 % des structures (9) : FECRT de 27,5 à 100 %	x	Kamar et al, 2016
Eurasie	Turquie	Résistance dans 70 % des structures : - dans 40 % et 70 % des	Suspicion de résistance dans 40 % des structures	Cirak et al, 2004

		structures pour lesquelles ont été utilisées deux méthodes de calcul utilisant les FEC pré et post-traitement - dans 3 des 5 structures pour lesquelles le FEC post-traitement du groupe témoin a été utilisé		
--	--	--	--	--

**Tableau 4** : Tableau résumant les résultats des études menées sur la problématique des résistances aux BZD (FBZ sauf mention contraire) et/ou au PYR

Dans l'ensemble les études avaient des protocoles assez similaires. Elles différaient surtout par le nombre de chevaux inclus dans l'étude et pour certaines par la posologie de fenbendazole utilisée. Parmi celles qui se démarquent il a l'étude américaine de 2008 dans laquelle il n'y avait pas de diminution significative du FEC suite à l'administration de FBZ à la dose pourtant reconnue comme larvicide (10 mg/kg en une prise pendant 5 jours) chez des yearlings (Rossano *et al*, 2010).

Une autre étude particulièrement intéressante est celle de Canever *et al* de 2013 dans laquelle les auteurs se sont intéressés à la relation entre multi-résistance et traitements anthelminthiques antérieurs. Dans cette étude, portant sur un effectif de 498 chevaux issus de 11 structures, des résistances des cyathostomes au FBZ et au PYR ont été objectivées dans respectivement 100 % et 45 % des structures. A noter qu'ici, le seuil de résistance pour le FBZ était plus sévère avec une FECRT inférieure 95 % contre 90 % pour le PYR. Par ailleurs, quand il y avait résistance au FBZ et au PYR, un traitement avec 2 molécules différentes à moins de 2 mois d'intervalle était rapporté dans les antécédents. De plus, parmi les 2 structures qui présentaient des résistances au FBZ mais pas au PYR, l'une laissait au moins 90 jours entre 2 vermifugations, l'autre ne les réalisait qu'après coproscopie, les deux répartissaient les animaux par catégories d'âge dans les pâtures (Canever *et al*, 2013).

De même, une étude indienne conduite d'avril à octobre 2014 et concernant 9 structures a conclu à des résistances aux cyathostomes vis-à-vis du FBZ dans 44,4 % des structures. Par ailleurs, dans la structure pratiquant 3-4 vermifugations par an, le FECRT moyen était de 27,5 % contre 75,7 à 83,6 % dans les 3 structures qui n'en réalisaient qu'occasionnellement. Dans cette étude, était aussi réalisée une PCR sur les larves de cyathostomes résistants. Cette PCR a montré une fréquence élevée des cyathostomes homozygotes pour l'allèle de résistance dans 3 structures à savoir une pratiquant un élevage « intensif » et 2 pratiquant un élevage « extensif », mais une plus haute fréquence des cyathostomes hétérozygotes pour l'allèle de résistance dans la structure « intensive ». Ainsi, une pratique de vermifugation 3-4 fois par an conduirait à une sélection des hétérozygotes pour l'allèle de résistance en plus de celle des homozygotes, c'est-à-dire à une moindre dilution du gène de résistance (Kumar *et al*, 2016).

Enfin, l'étude cubaine menée en 2017 et portant sur 149 chevaux menée en 2017, testait l'efficacité d'une spécialité d'albendazole (ALB) pour ruminants, par défaut d'existence d'anthelminthiques spécifiques aux équidés, sur les strongles des chevaux. Elle révélait une bonne efficacité de cette molécule dans 4 des 9 structures (44,4%) que comptaient l'étude, avec une diminution d'efficacité dans les 5 autres. C'est paradoxalement l'un des meilleurs résultats de cette revue bibliographique mais cela pourrait être expliqué par un moindre recours aux anthelminthiques, du fait justement de l'absence de spécialité (Salas-Romero *et al*, 2017).

### Résistances aux lactones macrocycliques (LMs)

Concernant la résistance aux LMs, la situation est globalement plus homogène avec la plupart du temps des efficacités supérieures à 95 %. Malgré tout, certaines études nous alertent sur de réels cas de perte d'efficacité, mis en évidence par des ERP raccourcis, qui pour de telles molécules traduisent un début de résistance.

Ici aussi nous avons regroupé les résultats des études lues portant sur cette problématique dans le tableau ci-dessous, sauf mention contraire, le FECR indiqué est celui du 14ème jour après traitement.

Zone géographique	Pays	FECR après trt IVM	FECR après trt autre LM	Études
Amérique du Nord	Canada		MOX : de 100 %	Owen et al, 2006
	USA	99,9 % (786 chevaux) aucun élevage présentant une résistance	x	Kaplan et al, 2004
		100 % (47) mais ERP de 4 semaines	x	Lyons et al, 2008
		x	MOX : 100 % à J14, 86 % à J21, 67% à J28 ERP de 4 semaines	Rossano et al, 2010
		100 % (255 chevaux) mais ERP de 4 semaines	MOX : 100 % (108 chevaux) mais ERP de 5 semaines	Lyons et al, 2010 (étude menée de 2007 à 2009)
		99,77 % (99,42 à 100%) (66 chevaux)	100 % (20 chevaux)	Smith et al, 2015
Amérique du Sud	Brésil	IVM à 2 % : 65 % sur cyathostomes à <b>J28</b> (6 chevaux)	MOX : 16 % sur cyathostomes à <b>J28</b> (6 chevaux) Albamectine : 84 % sur cyathostomes, 16 % sur <i>S. equinus</i> à <b>J28</b> (6 chevaux)	Molento, 2008
		- Résistance dans 1 élevage (sur 11), efficacité diminuée dans 3 élevages (11) - FECRT de 89 à 100 % (498 chevaux) : 1 élevage à 89 %, 2 à 96 %, les autres à 98 % ou plus	- Résistance dans aucun des 11 élevages - FECRT de 96 % dans 1 élevage, de 98 à 100 % dans les 10 autres (498 chevaux)	Canever et al, 2013
		100 % dès J4, et ce jusqu'à au moins J28 (10 chevaux)	MOX : 100 % dès H72, et ce jusqu'à au moins J28 (10 chevaux)	De Lima Saes et al, 2017
	Cuba	100 % dans les 4	x	Salas-Romero et

		élevages (/35 chevaux)		al, 2017
Afrique	Algérie	100 % (/8 chevaux)	x	Boukhaboul, 2006
		x	Doramectine : 98,4 % à J14, 98,1 % à J21 (15 chevaux)	Boukhaboul et Snouci, 2010
	Ethiopie	97,25 % mais LCL de 78,59 % donc suspicion de résistance (15 chevaux) mais possiblement due à des sous-dosages réguliers selon les auteurs	x	Seyoum et al, 2016
Eurasie	Turquie	De 99 à 100 % (38 chevaux)	MOX : 100 % (25 chevaux)	Cirak et al, 2004

**Tableau 5** : Tableau résumant les résultats des études menées sur la problématique des résistances aux LMs

Une étude à laquelle il faut particulièrement prêter attention est une étude brésilienne de 2008. Celle-ci montre en effet des résistances, caractérisées par une baisse de FECRT, avec des valeurs de 5 % pour l'IVM 1,8 %, 65 % pour l'IVM 2 %, 16 % pour la MXD 2 % et 84 % pour l'albamectine 2 % sur les œufs de cyathostomes et de 16 % pour l'abamectine 2 % sur les œufs de *S.equinus*. C'est à ce jour la seule étude dans laquelle l'efficacité des LMs est aussi faible (Molento *et al*, 2008).

Une autre étude ayant des résultats un peu différents est celle algérienne menée en 2010 sur 40 chevaux dans laquelle la doramectine (DOR) présentait un FECRT allant de 95,8 à 100 % selon les chevaux. Ainsi, bien que la DOR soit encore efficace, certains individus se rapprochent des 95 %, limite inférieure tolérée pour les FECRT avec les LMs donc certains sont sûrement porteurs de strongles moins sensibles à la DOR (Boukhaboul et Snouci, 2010).

De même, l'étude de 2013 menée au Brésil portant sur 11 structures avec un total de 498 chevaux, a montré qu'une structure présentait une résistance à l'IVM, que 3 présentaient une efficacité diminuée de celle-ci et que 5 structures présentaient une diminution d'efficacité de la MOX avec un FECRT compris entre 96 et 99 %. Le cas de résistance avéré est ici alarmant puisque cela veut dire qu'il existe bel et bien des souches résistantes aux LMs, qui ici sont en proportion suffisante chez un cheval pour être à l'origine d'une résistance et non plus d'une simple baisse d'efficacité (Canever *et al*, 2013).

Enfin des études se sont d'avantage intéressées à la période avant réexcrétion fécale d'œuf (ERP), une réduction de cette période étant considérée comme une baisse d'efficacité des LM donc les prémices de réelles résistances. Bien que l'ERP attendue pour les LM soit de 12 semaines, plusieurs études ont montré des ERP de 4 voire 3 semaines. Ainsi, l'étude menée 2006 à 2007 sur 24 poulains et 13 yearlings ou adultes dans le Kentucky (USA), montrait une ERP d'œufs de cyathostomes de 4 semaines après traitement à l'IVM, avec 2 chevaux présentant une ERP de 3 semaines, avec tout d'abord une faible charge fécale mais qui augmentait ensuite progressivement. Cette étude est particulièrement intéressante et alarmante puisqu'une étude réalisée sur le même cheptel de 1987 à 1990, période pendant laquelle les chevaux recevaient de l'IVM toutes les 8 semaines, ne montrait pas de réexcrétion fécale d'œufs avant 8 semaines (Lyons *et al*, 2008).

Une autre étude américaine menée de 2007 à 2009, toujours dans le Kentucky (USA), et réalisée sur 363 chevaux montrait une réexcrétion d'œufs plus précoce chez les yearlings et les poulains sevrés que chez les juments, de 4 semaines pour l'IVM et de 5 semaines pour la MOX chez les cyathostomes (Lyons *et al*, 2010).

Toujours aux USA, en 2008, une étude a mis en évidence une ERP de 6 semaines pour la MOX (Rossano *et al*, 2010).

Cette perte d'efficacité pouvant être en partie expliquée par une utilisation massive des LM, suite aux résistances vis-à-vis des autres molécules anthelminthiques, au cours des dernières années. Le fait inquiétant ici est l'objectivation de perte d'efficacité vis-à-vis de la MOX dans des structures n'y ayant jamais eu recours (Lyons *et al*, 2010).

Les cas de baisses d'efficacité ne sont donc plus anecdotiques, à la différence des vrais cas de résistances aux LMs qui restent heureusement rares.

## **b) En Europe**

De nombreuses études ont été menées en Europe sur le sujet des résistances chez les strongles digestifs des équidés, plus particulièrement des chevaux.

### **Résistance aux BZD et au PYR**

En Slovaquie, en 1998, une étude menée sur 234 chevaux a mis en évidence des résistances des cyathostomes au FBZ dans 73,7 % (14/19) des structures qui présentaient un FECRT allant de 65,1 à 86,3 % entre J10 et J14 post traitement. Par ailleurs, la résistance vis-à-vis des BZD a été confirmée *in vitro* dans 68,4 % (13/19) des structures, avec une concentration de thiabendazole inhibitrice de l'éclosion des œufs supérieures à 0,1 µg/ml. L'efficacité vis-à-vis du tartrate de PYR était, quant à elle, assez élevée avec des FECRT moyen allant de 91,4 à 97 %, sans résistance mise en évidence (Varady *et al*, 2000).

Toujours en 1998 mais au Danemark cette fois, une étude menée dans 43 structures a montré des résistances des strongles digestifs au FBZ dans 79 % (33/42) des structures et au PYR dans 20 % (3/15) des structures, 2 structures présentaient par ailleurs une co-résistance au FBZ et au PYR (Craven *et al*, 1998).

En 2000, en Grèce, l'efficacité de l'oxfendazole (OXF) sur les strongles digestifs a été testée chez 41 chevaux issus de 10 structures. Une résistance des cyathostomes a été trouvée dans 2 structures. Par ailleurs, dans une des 2 structures, les chevaux étaient répartis en 2 lots qui pâturaient sur des prés différents tout au long de l'année. Il a été observé qu'un lot présentait une résistance et pas l'autre (Papadopoulos *et al*, 2000).

En Suisse, en 2007, une étude portant sur 26 structures a observé des résistances des cyathostomes dans 72 % des structures, avec une grande variabilité d'efficacité puisque les FECRT allaient de 56 à 100 % selon les structures. Le FBZ est donc toujours efficace dans certaines rares structures. Par ailleurs, aucune réversion n'a été observée alors que les BZD ne représentent plus que 5 % du marché suisse des anthelminthiques depuis une dizaine d'années. Pour le PYR, bien que l'efficacité ait été globalement bonne, avec un FECRT moyen de 99 % et un intervalle allant de 95 à 99 %, les critères de suspicion de résistance étant sévères dans cette étude (LCL95% < 80 %), 9 structures ont été considérées comme suspectes. Après un suivi approfondi, une structure a été déclarée comme présentant effectivement des résistances et une a été déclarée comme suspecte. L'efficacité du PYR est donc variable mais reste ici le plus souvent acceptable (Lind *et al*, 2007).

En Allemagne, en 2008, une étude réalisée sur 218 chevaux dans 21 structures montrait une résistance des cyathostomes au PYR dans 19 % (4/21) des structures et une suspicion de résistance dans 19 % (4/21) des structures, avec une grande variabilité d'efficacité d'une structure à l'autre : FECRT de 100 % dans 2 structures, entre 95 et 99 % dans 7 et de 90 à 95 % dans 8. Des facteurs favorisant la sélection de résistance ont été identifiés comme le sous-dosage, une fréquence de

vermifugation élevée et l'administration répétée de la même classe de molécules (Fischer *et al*, 2015).

Toujours en 2008, une étude réalisée dans 3 pays européens à savoir l'Italie (60 structures, 988 chevaux), l'Allemagne (20 structures, 320 chevaux) et le Royaume-Uni (22 structures, 396 chevaux), a objectivé des résistances des cyathostomes au FBZ dans plus de 80 % des structures anglaises et allemandes et dans 38 % des structures italiennes. Vis-à-vis du PYR, des résistances ont été observées dans 25 % des structures de chaque pays, sans différence significative d'un pays à l'autre (Traversa *et al*, 2009).

En Écosse, une étude menée de mars 2010 à mai 2012 dans 15 structures montrait des résistances au FBZ dans toutes les structures (7/7), avec des FECRT allant de 15,8 à 83,4 % et avec 18 % des chevaux (10/55) qui présentaient un FEC plus élevé à J14 qu'à J0. L'efficacité du PYR vis-à-vis des cyathostomes était quant à elle bonne dans les 9 structures où il a été testé (111 chevaux), avec des FECRT allant de 90,4 à 99,6 % (Stratford *et al*, 2014).

De mars à décembre 2012, dans le sud de l'Angleterre, une étude menée dans 12 structures a mis en exergue des résistances des cyathostomes au FBZ dans toutes les structures (FECRT de 0 à 65,8 %) alors que l'efficacité du PYR était plutôt conservée puisqu'il y avait seulement 2 structures dans lesquelles une résistance était suspectée (FECRT de 86,8 et 87,2%), mais aucune résistance avérée (Lester *et al*, 2013).

Toujours au Royaume-Uni mais en 2014, une étude réalisée dans 16 structures montrait une résistance des strongles digestifs de 100 % vis à vis du FBZ (FECRT de 0,4 à 41%) chez les 30 chevaux testés, alors que la situation du PYR était plus contrastée. En effet, pour ce dernier, 5 groupes de yearlings présentaient une efficacité diminuée (FECRT de 0 à 73%) alors que celle-ci était toujours bonne chez les juments (FECRT de 98 à 99,4%), avec malgré tout une réduction de l'ERP (Relf *et al*, 2014).

### **Résistance aux LMs**

De nombreuses publications font là aussi état de la conservation de la bonne efficacité des lactones macrocycliques, avec des FECRT supérieurs à 95 % (Varady *et al*, 2000 ; Lind *et al*, 2007 ; Stratford *et al*, 2013 ; Lester *et al*, 2013 ; Papadopoulos *et al*, 2000).

Dans l'étude danoise menée en 1998 dans 43 structures, une résistance à l'IVM a été observée dans 1 structure (sur 16) chez 1 cheval, 14 jours après le traitement, mais pas 9 jours après. Ce cheval présentait donc plutôt une baisse d'efficacité de l'IVM qu'une résistance, objectivée par une très forte diminution de l'EPR, bien loin des 8 semaines normalement attendues pour cette molécule (Craven *et al*, 1998).

En 2006, une efficacité de la MOX de 92,2 % contre les L3 enkystées de cyathostomes était mise en évidence sur 18 poneys, alors que l'efficacité contre les adultes et les L4 lumenales étaient de 99,8 % (Bairden *et al*, 2006).

Dans l'étude allemande de 2007 conduite dans 24 structures, bien que l'efficacité de l'IVM fut de 100 % à J14, une ERP en baisse puisqu'inférieure à 6 semaines a été observée chez 2,5 % des 218 chevaux, avec des FEC certes faibles à J14 (de 25 à 75 opg) mais non nuls (Fischer *et al*, 2015). En 2008, une étude menée en Italie, RU et en Allemagne a montré des résistances des cyathostomes à l'IVM dans 1,7 % (1/60) des structures italiennes et dans 9 % des structures anglaises (2/22) mais aucune résistance à la MXD (Traversa *et al*, 2009). Une étude anglaise de 2014 montrait une diminution d'efficacité de l'IVM vis-à-vis des strongles digestifs seulement dans un groupe de yearlings (FECRT de 85,7 à 100 %) alors que la MXD était efficace pour toutes les catégories d'âge. Par contre, l'IVM, comme la MXD, présentaient une diminution de l'ERP (Relf *et al*, 2014).



Ainsi, on peut dire qu'à ce jour, la résistance au FBZ est ubiquitaire, présente dans pratiquement toutes les structures hébergeant des chevaux aux quatre coins du globe et ce malgré la diminution voire l'arrêt de l'utilisation des spécialités en contenant.

La situation du PYR est intermédiaire puisque, à quelques exceptions près, toutes les études rapportent des structures présentant des animaux résistants, dans des proportions variables. L'intérêt de tester la résistance est donc réel, certains cheptels étant encore malgré tout sensibles. Pour ce qui est des lactones macrocycliques, alors qu'il y a 20 ans on n'avait noté aucune baisse d'efficacité, des diminutions d'efficacité principalement détectées par des baisses d'ERP ainsi que de rares cas de vraies résistances ont été recensés dans le monde ces dernières années.



## PARTIE II : TRAVAIL EXPÉRIMENTAL

### I) Objectifs

La partie expérimentale de cette thèse a eu lieu dans le cadre d'une étude menée à l'échelle nationale par l'INRA, financée par l'Institut Français du Cheval et de l'Équitation (IFCE) et le Fonds Éperon.

Cette étude avait pour objectif de déterminer la diffusion en élevages des résistances des strongles digestifs des chevaux aux 3 principaux anthelminthiques utilisés en France à savoir le fenbendazole, le pyrantel et l'ivermectine. Par ailleurs, l'étude portant aussi sur le portage de bactéries résistantes aux antibiotiques (ces deux types de résistances sont aussi appelées bio-résistances), une partie des prélèvements réalisés a été utilisée pour cette finalité par d'autres personnes.

Cependant, la présente thèse ne s'intéresse bien qu'à la partie des résistances des strongles aux anthelminthiques.

Les prélèvements et analyses réalisés dans le cadre de ce dispositif devaient permettre de quantifier la prévalence de la résistance :

- i) des strongles aux trois grandes classes d'anthelminthiques,
- ii) de souches d'*E.coli* multi-résistantes et/ou produisant des  $\beta$ -lactamases (BLSE, AmpC et carbapénémases) (analyses par les équipes de l'UMR1282 de l'INRA Val de Loire, en collaboration avec l'équipe du Pr Fairbrother de l'Université de Montréal qui a mené un enquête similaire au Canada),
- iii) de souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la pénicilline (SARM) chez les chevaux et les humains de leur entourage (analyses au CNR des Staphylocoques à l'Institut Nationale de Veille sanitaire-Hospices Civiles de Lyon- en lien avec le CNRS de Lyon).

L'analyse des résultats des résistances des *E.coli* et des *S.aureus* avait ainsi comme intérêt, non seulement la gestion sanitaire des chevaux, mais aussi la santé publique.

Les prélèvements de fèces ont aussi fait l'objet d'une analyse métagénomique afin de voir s'il y avait une ou des espèces de strongles sur-représentées dans les isolats résistants. Ces isolats résistants ont par ailleurs aussi fait l'objet d'une dissection mécanistique ultérieure, afin d'essayer d'identifier des facteurs moléculaires de la résistance aux anthelminthiques.

Pour cela, 688 chevaux ont été recrutés, répartis dans 19 élevages et 20 centres équestres donc une moyenne de 17,6 chevaux par structure, soit 4 à 5 chevaux par groupe (1 groupe par anthelminthique testé et 1 groupe témoin, non traité, lorsque cela était possible).

Les 19 élevages ont été sélectionnés dans les principaux bassins de production d'équidés, à savoir l'Aquitaine, les Pays de la Loire, la Normandie et l'Auvergne.

Les 20 centres équestres ont été choisis dans ces mêmes régions et le plus possible à proximité d'un des élevages de l'étude.

L'intérêt d'avoir sélectionné des élevages et centres équestres proches géographiquement était de mettre en évidence d'éventuelles diffusions de bio-résistance entre ces structures du fait de leur proximité, via les mouvements d'animaux par exemple.

Enfin, lors des prélèvements, un questionnaire portant sur les pratiques d'élevage et l'utilisation des anthelminthiques et des antibiotiques a été rempli par les dirigeants des élevages et centres équestres, avec la personne en charge des prélèvements. L'analyse de ces questionnaires avait pour but de dégager un ou plusieurs facteurs de risque d'apparition et de propagation de bio-résistances, ainsi que l'importance de ces facteurs. L'analyse des réponses portant sur l'utilisation d'antibiotiques a été réalisée par les personnes chargées de l'étude des bactéries résistantes.

Les différents prélèvements réalisés ont été effectués par des étudiants des 4 écoles vétérinaires françaises au cours des mois de juin à octobre 2015. Afin de s'assurer que nous respections tous les mêmes conditions de prélèvements ainsi que le même protocole pour les coproscopies, nous avons eu 2 jours de formation à l'INRA Val de Loire de Nouzilly.

## **II) Matériel et méthode**

### **1) Choix des élevages et centres équestres en Aquitaine**

Dans un premier temps, nous avons commencé par la sélection des élevages. Pour cela nous avons utilisé une liste issue de la banque de données de l'IFCE faisant figurer les élevages d'Aquitaine ayant au moins 20 juments. Chaque élevage de cette liste a reçu un flyer que nous, étudiants, avons conjointement réalisé (voir annexe 3). Après avoir respecté un délai, afin que les structures le reçoivent et puissent en prendre connaissance, nous les avons contactées par téléphone une à une en leur demandant si elles seraient potentiellement intéressées de prendre part à l'étude. Nous devons alors nous assurer qu'elles remplissaient les conditions requises. Celles-ci étaient les suivantes :

- un cheptel d'au moins 40 chevaux âgés de plus de 2 ans et idéalement de moins de 5 ans. En effet, comme précédemment évoqué, on estime que 20 % des chevaux excrètent 80 % des œufs de strongles, principalement les individus jeunes du fait d'une immunité encore non optimale. Par ailleurs, afin d'avoir des variations d'excrétion fécale qui soient le plus significatives possibles après traitement, seuls les chevaux excrétant au moins 150 opg devaient être retenus.

Aussi, compte tenu de la contrainte d'une faible proportion de chevaux fortement excréteurs, nous devons recruter 40 chevaux pour le 1<sup>er</sup> prélèvement afin de maximiser les chances que l'on ait au moins 20 chevaux excrétant plus de 150 opg dans chaque structure. Dans les faits, la plupart des structures avaient entre 30 et 40 chevaux de plus de 2 ans, nous avons donc dû sélectionner des structures ayant moins de 40 chevaux et avons inclus des individus de plus de 5ans afin d'avoir des effectifs suffisants.

- une vermifugation datant d'au moins 2 mois, si elle avait été réalisée avec une autre molécule que la moxidectine, ou datant de 3 mois ou plus si elle avait été réalisée avec de la MOX, afin de tenir compte de sa rémanence et donc de limiter le risque de coproscopies négatives.

- accès des chevaux à des pâtures régulièrement.

Si les structures remplissaient ces critères, nous notions ensuite le type racial des chevaux présents dans la structure, l'effectif le plus précisément possible par catégorie d'âge, les coordonnées puis nous nous mettions d'accord sur une date pour les premiers prélèvements, en prenant garde de respecter les délais précédemment énoncés par rapport aux dernières administrations d'anthelminthique.

Une fois qu'un élevage participait à l'étude avec certitude, nous cherchions les centres équestres (CE) se situant à proximité par des moyens classiques (internet, Pages Jaunes...) puis, de même que pour les élevages, nous leur envoyions un flyer avant de les contacter.

A l'issue de cette sélection, nous avons un total de 7 élevages et 7 centres équestres en Aquitaine, dont 3 en Dordogne (2 élevages, 1 CE), 5 en Gironde (2 élevages, 3 CE), 1 CE dans les Landes et 5 dans les Pyrénées Atlantiques (2 élevages et 3 CE).

Lors de la 1<sup>ère</sup> visite d'un élevage de Dordogne à la mi-août, les dirigeants n'étaient plus disposés à participer à l'étude. Nous avons alors dû trouver un élevage de remplacement. Cependant, du fait d'un défaut de communication interne inhérente aux congés d'été, il s'est avéré lors de la

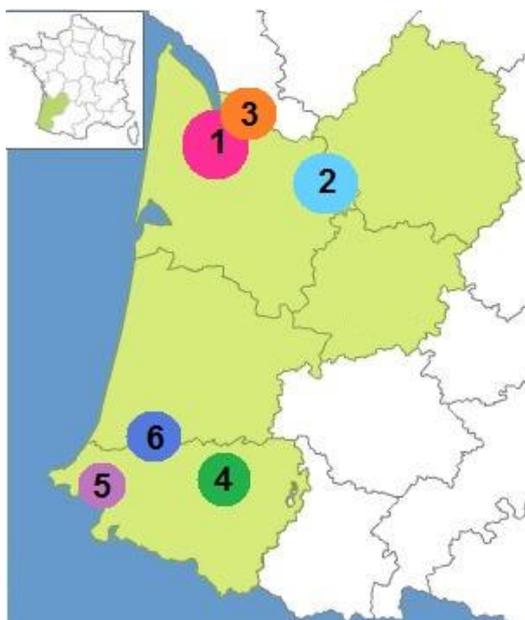
réalisation des premiers prélèvements que les chevaux disponibles avaient été vermifugés la semaine précédente (les autres étant au pré sans possibilité de les rentrer).

Par ailleurs, dans le premier CE prélevé (fin juin), il s'est avéré que bien que la dernière vermifugation, avec de la moxidectine, datait de fin mars, toutes les coproscopies étaient négatives sauf 6 présentant 15 opg, sur les 43 chevaux prélevés. Nous avons cependant trouvé à temps un CE de remplacement dans un rayon de 30 km et qui remplissait tous les critères.

Nous avons donc eu au final un effectif de 6 élevages et 7 CE.

Afin de garantir l'anonymat aux structures participantes, un code a été attribué à chacune d'elle, AQ pour Aquitaine suivi de E1 à E7 pour les élevages et de C0 à C8 pour les centres équestres (attribution d'un code pour le CE ayant présenté des taux d'excrétion d'œufs nuls pour la totalité du troupeau ainsi que pour l'élevage ayant manqué à son engagement). Nous faisons ensuite figurer ces codes sur les prélèvements, les questionnaires et les résultats.

Les couples élevage/centre équestre ont été formés de sorte que la distance qui les sépare ne dépasse pas 30 km. La figure 10 présente les six localisations des couples de structures, cette localisation étant schématique et approximative afin de garantir l'anonymat des structures.



**Figure 10** : Carte représentant les localisations approximatives de 6 zones géographiques dans lesquelles se situent les 6 couples élevage/centre équestre.

## **2) 1<sup>er</sup> prélèvements et sélection des chevaux participant à l'étude**

Lors de la 1<sup>ère</sup> visite dans la structure, nous réalisons des prélèvements de crottins sur un maximum de chevaux de 2 ans et plus, entre 20 et 43 individus selon les structures. De même que pour les prélèvements ultérieurs, nous nous assurons de la fraîcheur des crottins, à savoir une émission datant de moins d'1 heure et dont le crottin était peu souillé, et ce, soit en questionnant le personnel travaillant à leur contact dans le cas de chevaux en box, soit en étant à proximité lors de la défécation, soit en ultime recours (chevaux habituellement dans des prés de grande taille avec de nombreux autres chevaux ne nous permettant pas d'attribuer avec certitude tel crottin à tel cheval), en prélevant les crottins directement dans le rectum. Afin de tenir compte de la distribution hétérogène des œufs dans les crottins, nous réalisons les prélèvements en différents endroits de ceux-ci. Ensuite les crottins étaient placés dans des sachets congélation le plus souvent, des gants en latex ou dans des gants de fouille le cas échéant. Ils étaient ensuite

identifiés à l'aide du nom du cheval et du code de la structure, puis ces contenants étaient placés dans des glacières assurant une conservation à 4°C, afin de prévenir l'éclosion des œufs. Les prélèvements étaient conservés à cette température jusqu'à leur analyse, dans les 3 jours au maximum suivant leur récolte.

### 3) Méthode de McMaster modifiée

La méthode de coproscopie utilisée était celle de McMaster modifiée. A l'aide d'une balance dont la précision était de 0,1 gramme, on pesait 5 g de chaque échantillon. On essayait là aussi de prélever des petits morceaux de matière fécale un peu partout dans le crottin pour tenir compte de la répartition hétérogène des œufs, afin que les 5 g soient le plus représentatifs possible. Puis, nous délitions les 5 g de crottins en versant progressivement 70 mL d'une solution saturée en sel dont la densité était de 1,18. Ensuite nous tamisons les crottins en suspension à travers une passoire à thé et nous recueillons le filtrat dans un bécher de 250 mL. Nous homogénéisons alors la solution en aspirant et expulsant plusieurs fois la solution finale avec une pipette graduée de 1 mL. Après nous être assurées que les cellules de McMaster étaient humidifiées, nous remplissons les cellules immédiatement après avoir homogénéisé la solution finale en prenant garde de ne pas emprisonner de bulles d'air afin de ne pas fausser les résultats (la place prise par la bulle d'air est autant d'espace non occupé par la solution où il pourrait donc potentiellement se trouver des œufs). Nous laissons alors les œufs remonter à la surface de la solution saturée dans la cellule pendant 2 à 3 minutes à l'issue desquelles nous effectuons le comptage au microscope oculaire à l'objectif x4.

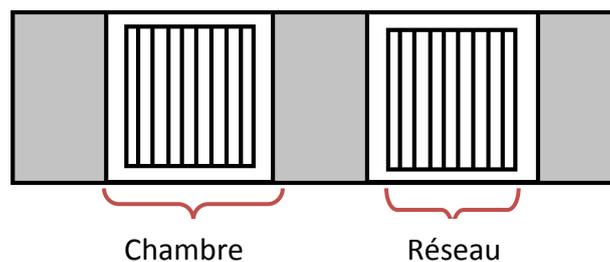


Figure 11 : Schéma d'une lame de McMaster avec les 2 cellules

Nous comptons alors le nombre d'œufs sur les 2 chambres de la cellule (une chambre étant un réseau ainsi que l'espace autour de celui-ci). La chambre de McMaster faisant 1 mL et sachant qu'il y avait 5 g de matières fécales dans un volume approximatif de 75 mL (70 mL de solution saline + 5 mL approximatif de matières fécales), nous multiplions par 15 le nombre d'œufs comptés afin d'obtenir le nombre d'œufs par gramme de l'échantillon. Avant chaque utilisation de la solution saturée, nous nous assurons de sa bonne densité.

### 4) Identification des œufs de strongles

Les œufs de strongles contiennent une morula avec 8 à 16 grands blastomères. Ce sont des œufs de taille moyenne : 83-93  $\mu\text{m}$ \*48-52  $\mu\text{m}$  pour *S.vulgaris*, 78-88  $\mu\text{m}$ \*48-52  $\mu\text{m}$  pour *S.edentatus*, 75-92  $\mu\text{m}$ \*41-54  $\mu\text{m}$  pour *S.equinus* et 100-110  $\mu\text{m}$ \*40-45  $\mu\text{m}$  pour les cyathostomes. Ils sont de forme ovoïde avec des pôles égaux ou pratiquement égaux et une coque mince à surface lisse : les œufs des *Strongylus spp* ont des parois fortement bombées et un petit axe plus grand que la moitié du grand axe, alors que les cyathostomes ont des parois aplaties et parallèles et un petit axe plus petit que la moitié du grand axe.

Toutefois, il reste difficile de différencier les différentes espèces de grands strongles puisque les différences de taille sont trop infimes pour être détectées de visu au microscope. De même, différencier les différentes espèces de cyathostomes au microscope est ardu, les particularités morphologiques étant difficilement perceptible. On peut cependant bien différencier les œufs de

grands strongles des œufs de cyathostomes, et surtout les œufs de strongles des œufs des autres vers intestinaux.

Ainsi, on les distingue bien des œufs de *Triodontophorus spp.* (grande taille, 130-140 µm\*40-45 µm, parois latérales bombées) et de *Trichostrongylus axei* (pôles inégaux dont l'un est plus arrondi, morula avec 16 à 32 blastomères).

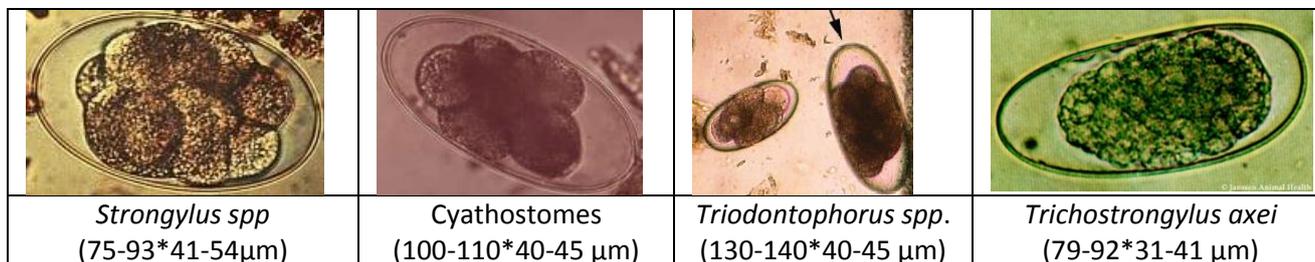


Figure 12 : Illustration des œufs de strongles et des œufs avec lesquels il convient de les distinguer (Photo de Labo Mérial, Atlas of livestock parasites et Handbook of equine parasite control)

### 5) Constitution des lots

Une fois que nous avons analysé tous les échantillons d'une même structure, nous sélectionnons les chevaux participant à l'étude. Pour cela, nous ne gardions que ceux excréant plus de 150 opg, sauf dans les cas où le nombre de chevaux suffisamment parasités était limité. Dans ce cas, nous sélectionnons aussi des chevaux présentant une charge parasitaire d'au moins 100 opg, sauf pour 14 chevaux sélectionnés malgré une faible infestation, à savoir de 15 opg pour 2 chevaux, 30 opg pour 1, 45 opg pour 4, 60 opg pour 1, 75 opg pour 1 et 90 opg pour 5 chevaux.

Nous avons ainsi constitué les lots suivants :

- 6 structures avec 4 groupes de 5 c'est-à-dire avec un groupe témoin,
- 4 structures avec 3 groupes de 5, sans groupe témoin,
- 3 structures avec 3 groupes de 4, sans groupe témoin.

Ainsi à l'échelle de la région Aquitaine, la taille moyenne des lots comptait 4,8 chevaux par lot.

La répartition des chevaux au sein de ces groupes a été déterminée de sorte que l'excrétion moyenne des chevaux au sein du groupe soit similaire entre les différents groupes de la structure, à l'aide d'un programme informatique de l'INRA. Ce programme consistait, pour une structure donnée, à classer les chevaux par ordre d'excrétion fécale d'œufs décroissant. Ensuite elle plaçait le plus excréteurs dans le lot EQV, le deuxième plus excréteur dans le lot STR, le 3ème plus excréteur dans le lot PAN et, lorsqu'il y avait assez d'individus, le 4ème plus excréteur dans le lot Témoin. Le programme faisait de même pour répartir les autres individus dans les 3 ou 4 lots, en ne commençant cette fois pas par le lot EQV, afin qu'au final les moyennes d'excrétion fécale d'œufs soient équivalentes dans les 3 ou 4 lots.

### 6) Traitements : estimation du poids des chevaux et présentation des vermifuges

La visite pour la vermifugation des chevaux devait ensuite avoir lieu dans les 3 jours suivant la première coproscopie. Afin de limiter le risque de mettre en évidence de fausses résistances pour cause de sous-dosage, nous devons estimer le poids des chevaux à l'aide d'un mètre ruban grâce à la formule ci-dessous, la seule actuellement reconnue comme la plus précise (erreur moyenne de 17,25 kg ou 3,5 % du poids) dans le monde (Wagner et Tyler, 2011) :

**Poids** (en kg)

$$= \frac{(\text{circonférence à la base du garrot})^2 \times \text{distance entre la pointe de l'épaule et la pointe de l'ischium}}{11.880 \text{ cm}^3}$$

Nous vermifugions alors chaque cheval inclus dans un des groupes anthelminthiques avec la spécialité correspondant à la molécule (Panacur® pour FBZ, Strongid® pour PYR et Eqvalan® pour IVM) en utilisant les molettes de poids, les chevaux des groupes témoins ne recevant rien. Les vermifuges étaient administrés en positionnant la seringue au niveau de la commissure des lèvres et en déposant le vermifuge à la base de la langue. Nous prenions garde à ce que les chevaux ne recrachent pas le vermifuge en leur vidant la gueule au préalable et en leur levant la tête après l'administration. Seul un cheval a nécessité un mode d'administration un peu différent du fait qu'il était particulièrement dangereux, il a ainsi reçu son vermifuge à l'aide d'une pomme. De même pour éviter les sous-dosages liés à ce rejet, nous surdosions légèrement les anthelminthiques, en plaçant la bague du vermifuge sur la dose immédiatement supérieure à celle recommandée (surdosage de 25 à 50 kg selon la spécialité).

## **7) 2èmes et 3èmes prélèvements**

14 jours après administration (ou non pour les groupes témoins) de l'anthelminthique, nous revenions dans chaque structure afin de réaliser les prélèvements de crottins sur les chevaux des différents groupes. Nous respectons les mêmes précautions que lors du 1<sup>er</sup> prélèvement concernant la conservation, le temps d'analyse, l'échantillonnage dans les différents points des crottins, ainsi que la même méthodologie coproscopique.

Enfin, 30 jours après l'administration des anthelminthiques, nous effectuons une dernière visite, afin cette fois-ci de ne prélever que les crottins des chevaux ayant reçu de l'IVM, et ce, dans l'objectif de détecter une éventuelle réduction de l'ERP qui pourrait traduire un début de perte de sensibilité des strongles vis-à-vis de cette molécule.

Les crottins dans lesquels des résistances avaient été mises en évidence étaient regroupés par molécule et par structure et étaient envoyés à l'INRA de Nouzilly pour identification des espèces et analyse méta-génomique afin d'essayer de mettre en évidence des gènes de résistance.

## **8) Questionnaire**

Afin de tenter d'identifier d'éventuels facteurs favorisant l'apparition de sélection de strongles résistants, nous avons, en collaboration avec les 4 autres étudiants vétérinaires et d'après un modèle fourni par M. Sallé, élaboré un questionnaire à soumettre aux responsables des structures participants à l'étude concernant les pratiques d'élevage, de vermifugation, et plus généralement de gestion sanitaire de leur cheptel (voir annexe 4). L'objectif étant de savoir si certaines pratiques pouvaient être liées à un plus grand risque de développement de résistance dans la structure, les questions portaient sur la description de la structure (cheptel, taille de pâtures, autres animaux, personnels...), l'utilisation des vermifuges (molécules, fréquence, lieu d'achat, motifs d'utilisation, protocoles de vermifugation, pratiques associées comme rotation après vermifugation ou coproscopie préalables ou postérieures aux traitements...), l'utilisation des antibiotiques (molécules, raisons, respect des prescriptions, type de pathologies traitées...), les pratiques d'élevage (rotation des pâtures, ramassage des crottins, mouvements de chevaux, gestion des nouveaux arrivants...), ainsi que sur la perception de chaque responsable de structure sur les problèmes de résistance et l'importance qu'il leur attribuait le cas échéant.

Ce questionnaire était rempli en notre présence afin que nous puissions répondre à d'éventuelles questions. Ce questionnaire a été conçu pour ne pas durer plus de 15 min afin que les dernières questions soient considérées avec le même sérieux que les premières. Par ailleurs, ce questionnaire était bien évidemment lui aussi anonyme, seul le code attribué à chaque structure étant inscrit.

### 9) Analyse des résultats : test de réduction d'excrétion fécale des œufs

La méthode utilisée pour mettre en évidence d'éventuelles résistances était celle du test de réduction d'excrétion fécale des œufs (fecal eggs count reduction test, FECRT) qui calcule la diminution de l'excrétion fécale d'œufs, 14 jours après administration de l'anthelminthique, comparativement au comptage réalisé avant traitement. Pour chaque structure, la moyenne arithmétique, celle actuellement reconnue comme la plus pertinente (Coles *et al*, 1992), était calculée et éventuellement comparée à celle du groupe témoin dans les cas où celui-ci était présent.

La formule du FECRT est la suivante :

$$\text{FECRT (en \%)} = \frac{\text{FEC J0} - \text{FEC J14 ou J30}}{\text{FEC J0}} \times 100 = \left(1 - \frac{\text{FEC J14 ou J30}}{\text{FEC J0}}\right) \times 100$$

Si nous avons pu avoir un lot témoin dans chaque structure la formule utilisée aurait été la suivante :

$$\text{FECRT (en \%)} = \left(1 - \frac{\text{FEC J14 ou J30}}{\text{FEC J0}} \times \frac{\text{FEC témoin J0}}{\text{FEC témoin J14 ou J30}}\right) \times 100$$

Cependant, puisque un lot témoin n'était pas présent dans chaque structure nous n'avons utilisé que la première afin d'éviter un biais par l'utilisation de 2 formules différentes selon la présence ou non d'un lot témoin.

## III) Résultats et interprétations

### 1) Résultats et interprétations des taux d'excrétion des œufs à J0

#### a) Vérification de l'homogénéité des lots au sein des structures à J0

Nous nous sommes dans un premier temps intéressées aux excréments fécaux d'œufs lors des 1<sup>ers</sup> prélèvements (J0). En effet, lors de l'élaboration des lots au sein des structures, nous avons réalisé des lots homogènes en termes d'excrétion d'œufs entre eux, nous avons voulu vérifier ceci avant d'envisager des interprétations ultérieures sur J14.

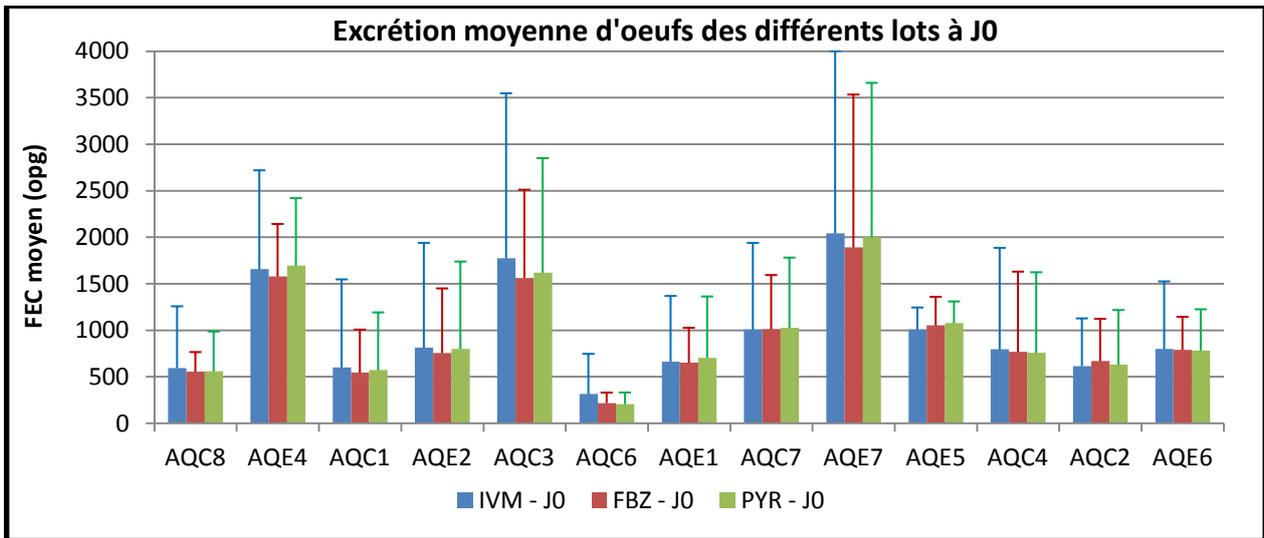


Figure 13 : Comparaison des excrétions moyennes d'œufs de strongles à J0 avec leur écart type des différents lots pour les 13 structures

Dans la figure 13, puisque l'excrétion à J0 ne suit pas une loi normale, nous n'avons pas fait figurer les bornes inférieures des écart-types qui étaient négatives et donc n'avaient aucune signification biologique.

On peut voir que, pour une structure donnée, l'excrétion moyenne d'œufs de chaque lot est bien homogène avant réalisation des traitements. Cette homogénéité nous autorise donc à essayer de quantifier et de comparer les effets à J14.

**b) Vérification du postulat que 20 % des chevaux excréteraient 80 % des œufs de strongles**

Nous avons voulu ensuite vérifier le postulat selon lequel « 20 % des chevaux excrétaient 80 % des œufs de strongles », nous avons donc calculé le pourcentage de chevaux, dans chaque structure, qui excrétaient 80 % de l'excrétion totale d'œufs.

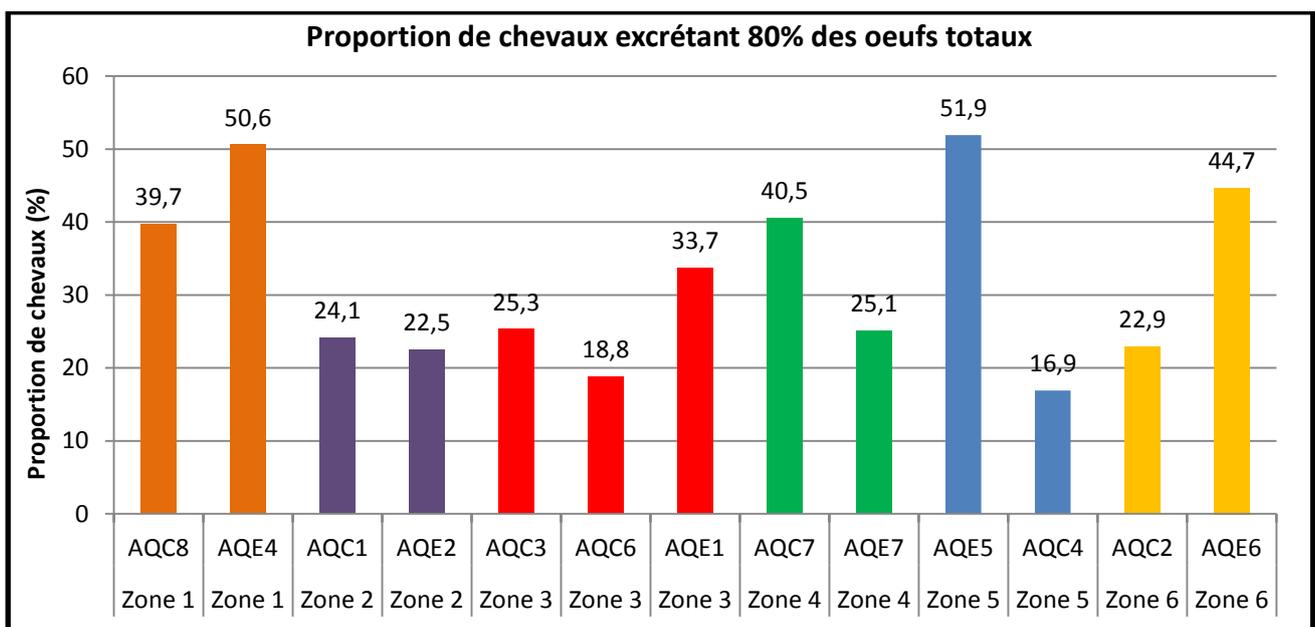


Figure 14 : Proportion de chevaux excrétaant 80% des œufs totaux excrétés à J0 au sein des différentes structures classées par zone

Dans le figure 14, on constate que pour:

- 2 structures (soit 15,4 % des structures) (AQC6 et AQC4), 80 % de l'excrétion totale provenait de moins de 20 % de l'effectif équestre de la structure,
- 7 structures (soit 53,8 % des structures), 80 % de l'excrétion totale d'œufs est issu de moins d'un quart de la population totale de chevaux,
- l'ensemble des structures, 80 % de l'excrétion totale d'œufs provient de moins de la moitié du troupeau, exception faite pour 2 structures (AQE4 et AQE5) qui présentent des proportions de 50,6 % et 51,9 %, mais qui reste proche de 50 %.

Ainsi une grande majorité des chevaux sont de faibles excréteurs et ne nécessitent pas forcément de vermifugation. Cette sélectivité dans la décision de vermifugation ne met pas en danger la santé de ces faibles excréteurs et permet, en préservant des populations sensibles de strongles, de diminuer le risque de développement des résistances dans le troupeau.

On en conclut que l'intérêt de la vermifugation systématique de l'ensemble du troupeau est tout à fait discutable, étant donné qu'elle augmente la pression de sélection sur les populations de strongles.

Bien qu'il semblerait que les zones 2 et 3 présentent beaucoup de forts excréteurs et que la zone 1 présente plus d'excréteurs modérés, la significativité de cette tendance est impossible à objectiver statistiquement.

### c) Chevaux nécessitant une vermifugation

D'après les recommandations actuelles, l'on considère qu'une vermifugation est nécessaire lorsque l'excrétion d'œufs de strongles dépasse les 200 opg. Nous avons donc représenté la proportion des chevaux de notre étude qui remplissaient ce critère dans la figure 15.

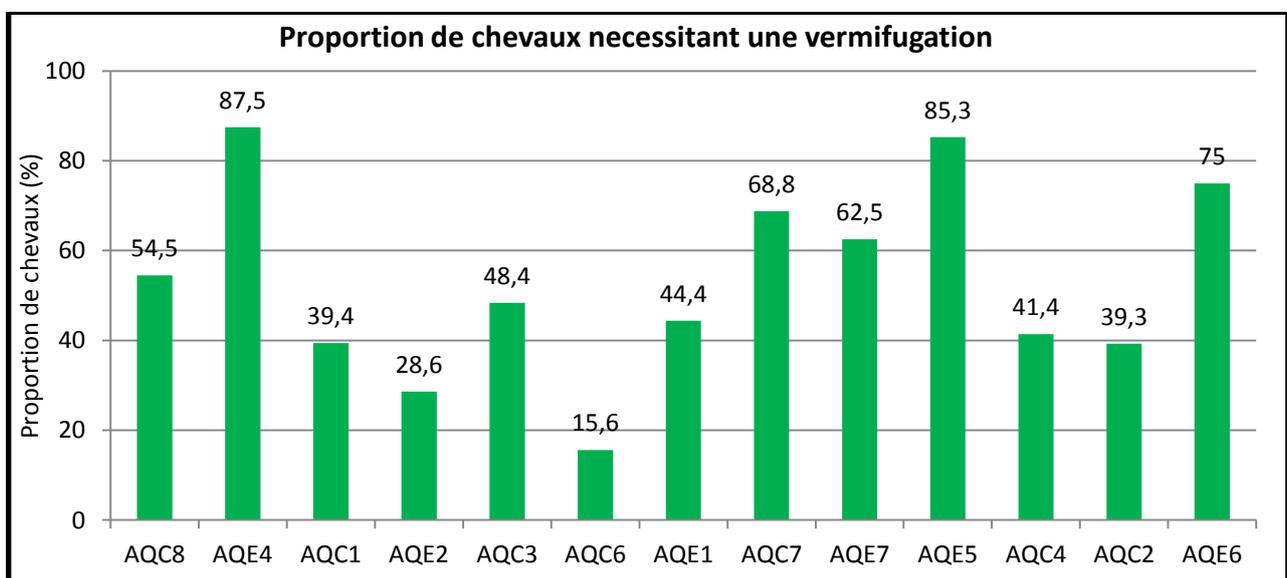


Figure 15 : Proportion de chevaux excréteurs plus de 200 opg de strongles à J0 au sein des différentes structures

D'après la figure 15, la proportion de chevaux nécessitant une vermifugation varie énormément : de 15,6 à 87,5 % des chevaux au sein d'une structure, avec une moyenne de 54 % (217/400). Ainsi, en vermifugeant tous les chevaux d'un élevage, en moyenne 46 % des chevaux seront vermifugés inutilement.

De plus, aucun des chevaux prélevés dans l'étude ne présentait de signes cliniques francs compatibles avec une parasitose due aux strongles, ainsi la pratique consistant à ne vermifuger que les chevaux présentant des signes cliniques n'est pas recommandée.

Compte tenu de la variabilité de la proportion présentant une excrétion des œufs de plus de 200 opg, il est donc important de réaliser des coproscopies avant d'entreprendre de vermifuger les individus qui en ont vraiment besoin.

#### d) Comparaison de l'excrétion moyenne des œufs entre les structures et les zones géographiques

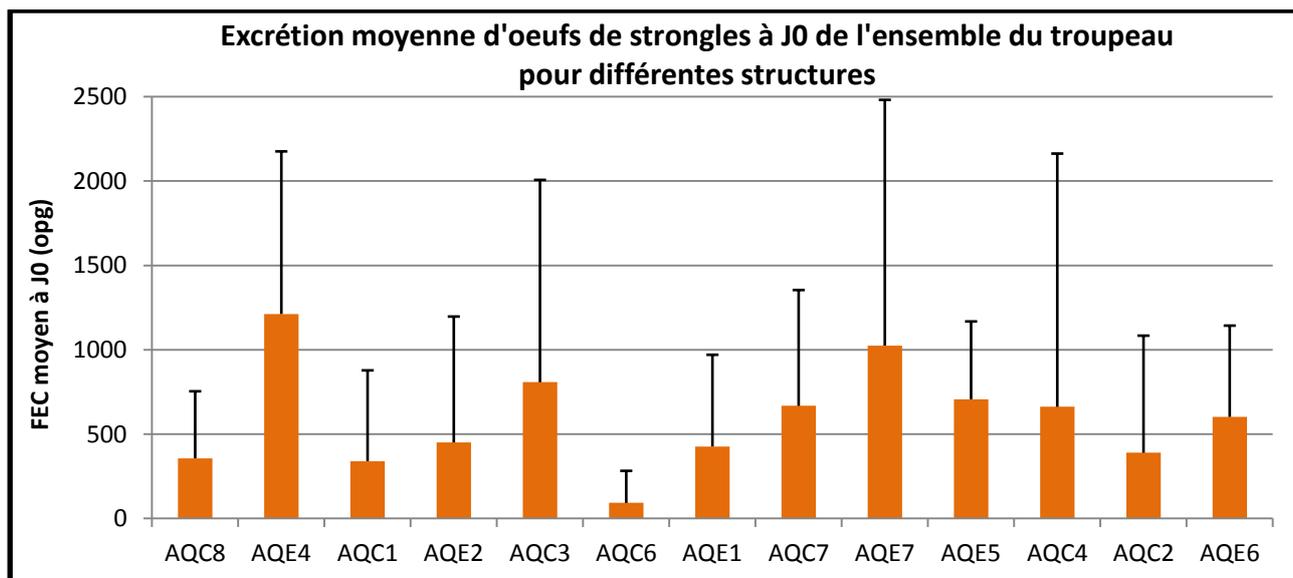


Figure 16 : Excrétion moyenne d'œufs de strongles à J0 de l'ensemble du troupeau et leur écart type pour les 13 structures

Dans la figure ci-dessus, puisque l'excrétion à J0 ne suit pas une loi normale, nous n'avons pas fait figurer les bornes inférieures des écart-types qui étaient négatives et donc n'avaient aucune signification biologique.

Nous pouvons constater dans la figure 16 qu'il y a de grandes disparités dans la moyenne d'excrétion des œufs à J0 entre les 13 structures, cette moyenne variant de 92 à 1212 opg (soit d'un facteur de plus de 13). Au sein des structures, on constate une fois de plus de grandes variations avec des écarts types importants, s'élevant jusqu'à 1500 opg pour l'AQC4. Cependant, les écarts-type se chevauchant, nous ne pouvons pas extrapoler de différences entre les structures. Par ailleurs, même si AQC6 semble présenter de plus faibles niveaux d'excrétion que les autres structures, la différence est à la limite de la significativité.

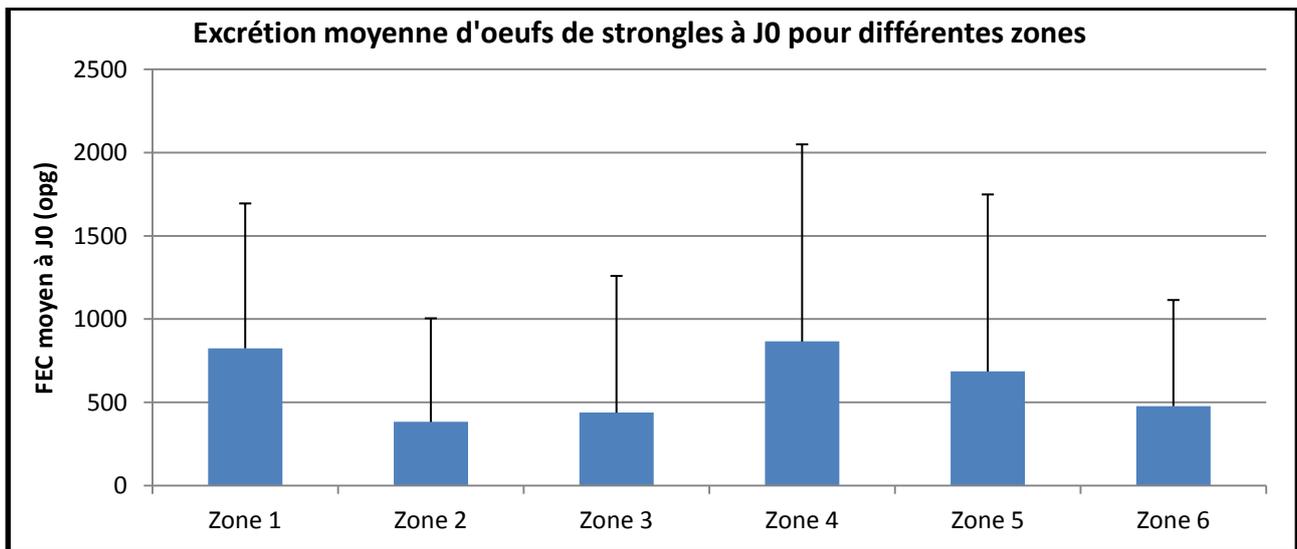


Figure 17 : Excrétion moyenne en œufs de strongles à J0 et leur écart type pour les 6 zones géographiques

Pour la figure ci-dessus, nous n'avons pas, là aussi, représenté les bornes inférieures des écarts-types puisque l'excrétion à J0 ne suit pas une loi normale.

Nous pouvons constater, dans la figure 17, qu'il y a de grandes disparités dans la moyenne d'excrétion des œufs à J0 entre les 6 zones géographique, cette moyenne variant de 383 à 866 opg (avec un facteur de 2), ces variations sont moins marquées qu'en comparant les 13 structures entre elles. On peut donc penser que l'excrétion moyenne d'œufs est indépendante de la zone géographique où se trouve la structure, dans chaque zone se trouveraient des structures fortement et faiblement parasitées.

## 2) Résultats et interprétations des potentiels facteurs de variation des FEC

Nous avons réalisé un modèle informatique statistique à 5 facteurs partiellement hiérarchiques (Individu, Lot, Structure, Temps, FEC). La formule utilisée était la suivante :

$$\text{MODEL\_NOMBRE} = \text{CONSTANT} + \text{LOT\$} + \text{ELEV\$} * \text{LOT\$} + \text{IND\$}(\text{LOT\$} * \text{ELEV\$}) + \text{TEMPSS\$} + \text{LOT\$} * \text{TEMPSS\$} + \text{ELEV\$} * \text{TEMPSS\$} + \text{TEMPSS\$} * \text{IND\$}(\text{ELEV\$} * \text{LOT\$}).$$

Un tel modèle permet d'une part de savoir si les différents facteurs sont significatifs individuellement (LOT\$ pour effet lot, TEMPSS\$ pour effet temps) ou si des interactions existent entre eux (ELEV\$\*LOT\$ pour interaction lot et élevage, TEMPSS\$\*IND\$(ELEV\$\*LOT\$) pour interaction entre le temps et un individu d'un lot donné d'une structure donnée...).

Son intérêt est donc de pouvoir quantifier l'individuel c'est-à-dire d'évaluer les variations individuelles spontanées indépendantes de tout traitement anthelminthique de FEC et donc de savoir quel poids l'on peut accorder aux résultats. Ainsi il permet également de pouvoir interpréter les interactions éventuelles entre les traitements utilisés et le FEC après traitement, entre le jour de prélèvement et le FEC, etc. Tout ceci dans le but de savoir si les éventuelles différences d'efficacité apparentes de vermifuges sont réelles ou ne peuvent être que le résultat d'excrétions fécales d'œufs variant dans le temps spontanément.

Dans le modèle statistique, nous n'avons utilisé que 3 lots (FBZ, PYR et IVM) car le lot témoin n'existait pas pour chaque structure. De même nous n'avons utilisé que 2 temps (J0 et J14) car J30 n'existait que pour les lots EQV.

### a) Effet individuel

Nous avons tout d'abord quantifié l'interindividuel (IND\$(LOT\$\*ELEV\$)), c'est-à-dire estimé les différences de FEC de chaque individu de chaque lot de chaque élevage afin de savoir si notre échantillonnage était bien représentatif.

Nous avons alors mis en évidence un effet individu significatif ( $p = 0.009 < 0,05$ ) indépendamment du Lot, de la Structure et du Temps. Autrement dit, dans un même lot d'une même structure, la différence entre les individus est significative et n'est pas juste une conséquence de notre échantillonnage. Cela semble logique, en effet, les chevaux n'ont pas le même âge et ont subi des programmes de vermifugation différents.

### b) Interaction Structure\*Temps

Nous avons ensuite regardé s'il existait une interaction entre le temps et la structure (TEMP\$\*ELEV\$) afin de savoir si les différences observées dans notre étude entre les FEC moyen (tous lots confondus) à J0 et à J14 dans chacune des 13 structures étaient significatives. Dans le cas présent, les différences n'étaient pas significatives ( $p = 0,98 > 0,05$ ).

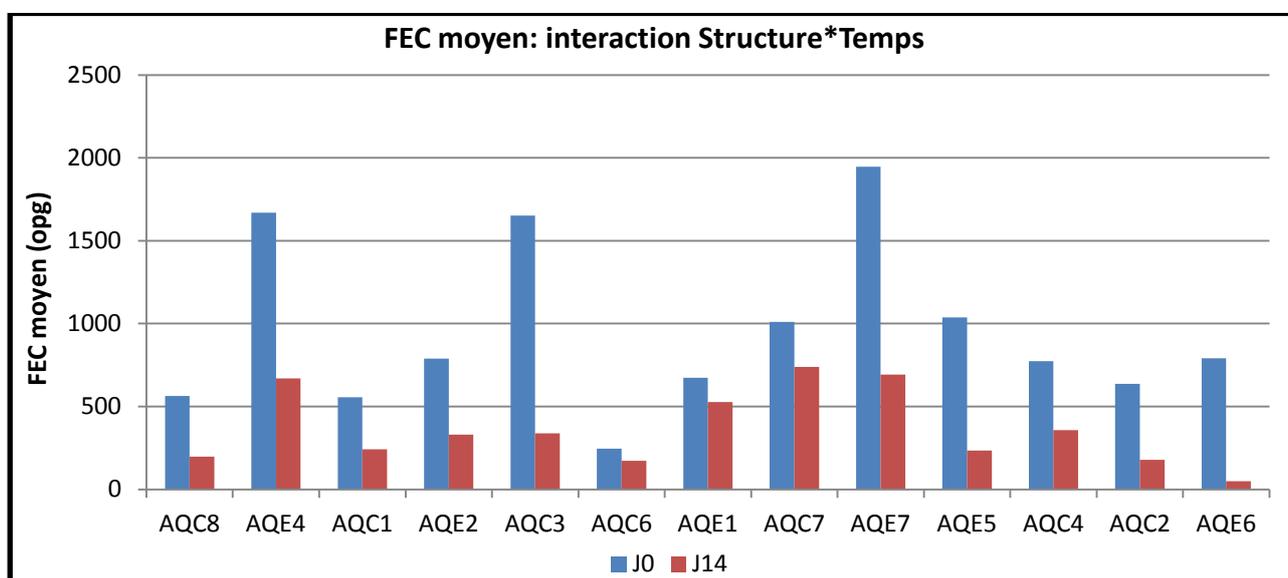


Figure 18 : Excrétions moyennes d'œufs de strongles pour l'ensemble de couples Structure\*Temps

Ainsi, bien que la figure 18 laisse penser qu'il y ait des structures au sein desquelles les FEC moyens à J0 et J14 sont similaires (AQC6) et d'autres où les FEC sont très différents (AQE7, AQE4...), les différences observées sont dues à l'échantillonnage.

Autrement dit, la différence de FEC moyen entre J0 et J14 est globalement la même entre les 13 structures, les taux de diminution d'excrétion fécale globaux (tous lots confondus) de chaque structure sont équivalents. Nous verrons plus loin si cette équivalence vient de niveaux d'efficacité des 3 molécules identiques dans chaque structure ou si les situations sont plus contrastées.

Par ailleurs, l'absence de croisement des courbes nous permet par ailleurs de dire que les FEC moyens de chaque structure sont significativement supérieurs à J0 par rapport à J14.

### c) Interaction Structure\*Lot

Nous avons ensuite regardé si les différences que l'on pouvait voir dans nos données entre les FEC moyen d'une même structure entre les 3 lots, et ce pour les 13 structures, étaient significatives ou pas. Pour cela, il fallait savoir s'il y avait interaction entre la structure et le lot (ELEV\$\*LOT\$). Grâce au modèle statistique, nous avons pu déterminer que les différences que nous pouvions observer sur la figure 19 ne sont pas significatives ( $p = 0,412 > 0,05$ ).

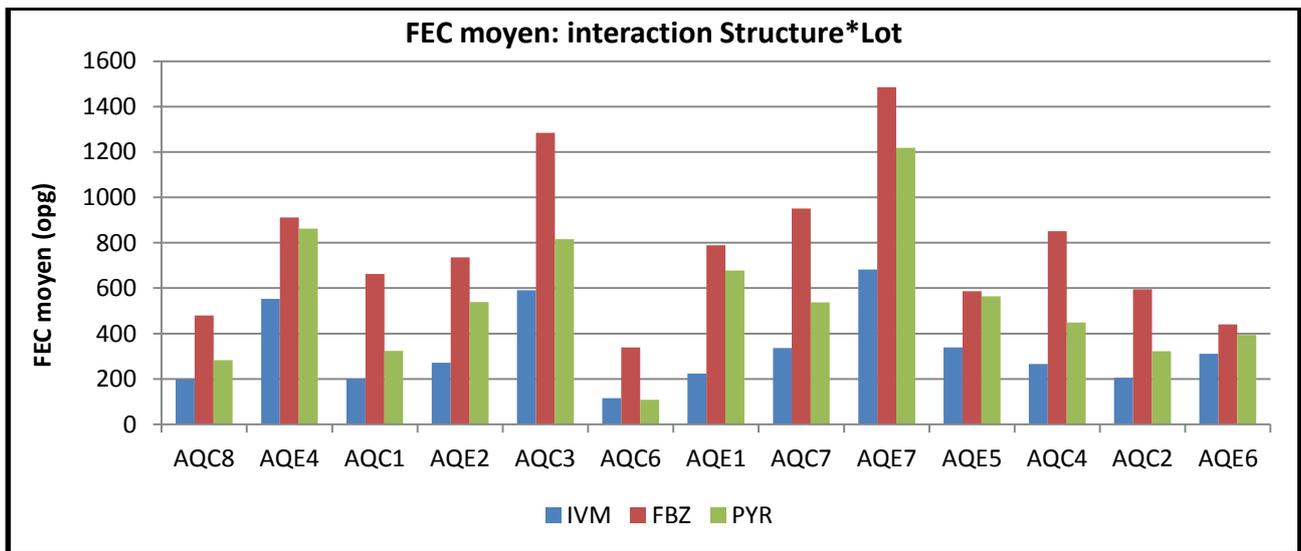


Figure 19 : Excrétions moyennes d’œufs de strongles pour l’ensemble des couples Structure\*Lot

Ainsi, bien que la figure 19 nous laisse penser qu’il y a des structures au sein desquelles les FEC moyens, J0 et J14 confondus, entre les 3 lots sont similaires (AQE6) et d’autres où les FEC sont très différents (AQE7, AQC3...), ces différences sont dues à l’échantillonnage.

Autrement dit, les différences de FEC moyen entre les 3 lots sont comparables d’une structure à l’autre, les différences de FEC moyen entre les lots FBZ, IVM et PYR sont similaires dans les différentes structures. Ainsi, les différences que l’on relève dans notre étude ne sont pas extrapolables mais sont à mettre sur le compte de l’échantillonnage.

Nous pouvons donc en déduire que les lots FBZ présentent toujours un FEC moyen supérieur aux lots PYR, qui présentent eux-mêmes des FEC moyens supérieurs à ceux de l’IVM. Or les lots ayant des moyennes de FEC à J0 équivalentes, cela traduit une efficacité à J14 supérieure de l’IVM par rapport au PYR lui-même plus efficace que le FBZ.

#### d) Interaction Temps\*Lot

Nous avons ensuite regardé s’il y avait interaction entre le temps et les lots (TEMPS\$\*LOT\$), c’est-à-dire si les différences qu’on pouvait observer entre les différents FEC moyen à J0 et J14 dans les 3 lots (toutes structures confondues) étaient significatives ou pas. Dans notre étude, elles étaient significatives ( $p = 10^{-4} < 0,05$ ).

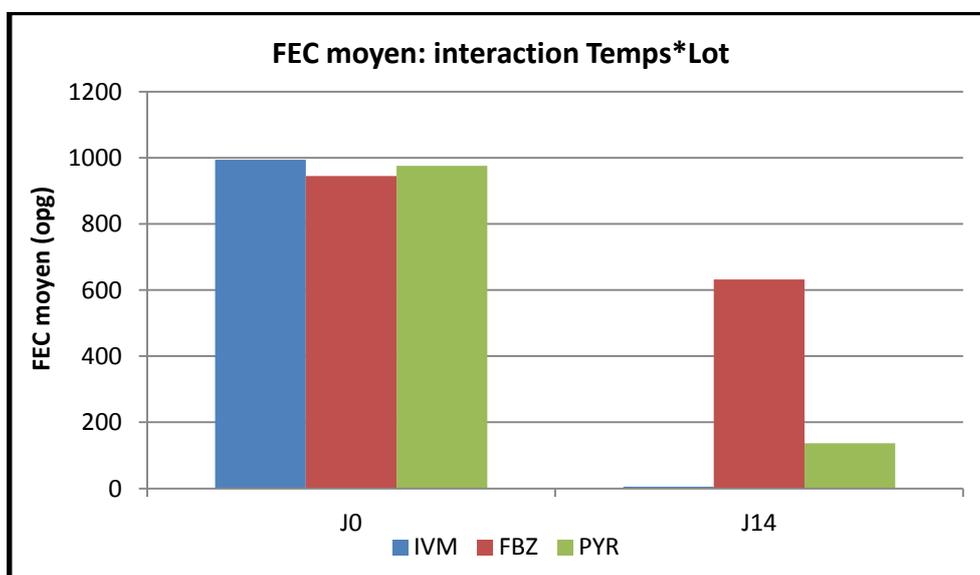


Figure 20 : Excrétions moyennes d’œufs de strongles pour l’ensemble des couples Temps\*Lot

Ainsi, les FEC moyens des 3 lots sont bien similaires à J0, alors qu'ils sont bien différents à J14. Ces différences ne sont pas dues à l'échantillonnage. Elles confirment l'homogénéité des lots à J0 dans chaque structure et permettent d'affirmer que les différences observées à J14 sont significatives.

Puisque les différences sont significatives, nous avons ensuite cherché à savoir si elles l'étaient entre chaque lot, c'est-à-dire à déterminer pour quels couples de lot les FEC moyens étaient significativement différents. Nous avons donc obtenu, à J14, une différence significative des FEC moyens pour IVM\*PYR ( $p = 0.004$ ), pour FBZ\*PYR ( $p = 10^{-4}$ ) et pour FBZ\*IVM ( $p = 10^{-4}$ ).

Donc le FEC moyen, toutes structures confondues, du lot IVM est bien inférieur à celui du lot PYR lui-même bien inférieur à celui du lot FBZ.

Les lots étant homogènes à J0, on peut donc en déduire que l'IVM est significativement plus efficace que le PYR, lui-même plus efficace que le FBZ, en considérant l'ensemble des structures.

Par ailleurs, l'interaction du temps et du lot étant avéré, nous ne pouvons interpréter ces effets indépendamment l'un de l'autre, donc nous ne pouvons évaluer ces effets seuls. Cependant, aucune interaction n'ayant été mise en évidence entre l'effet structure et un autre facteur, nous pouvons interpréter l'effet simple Structure.

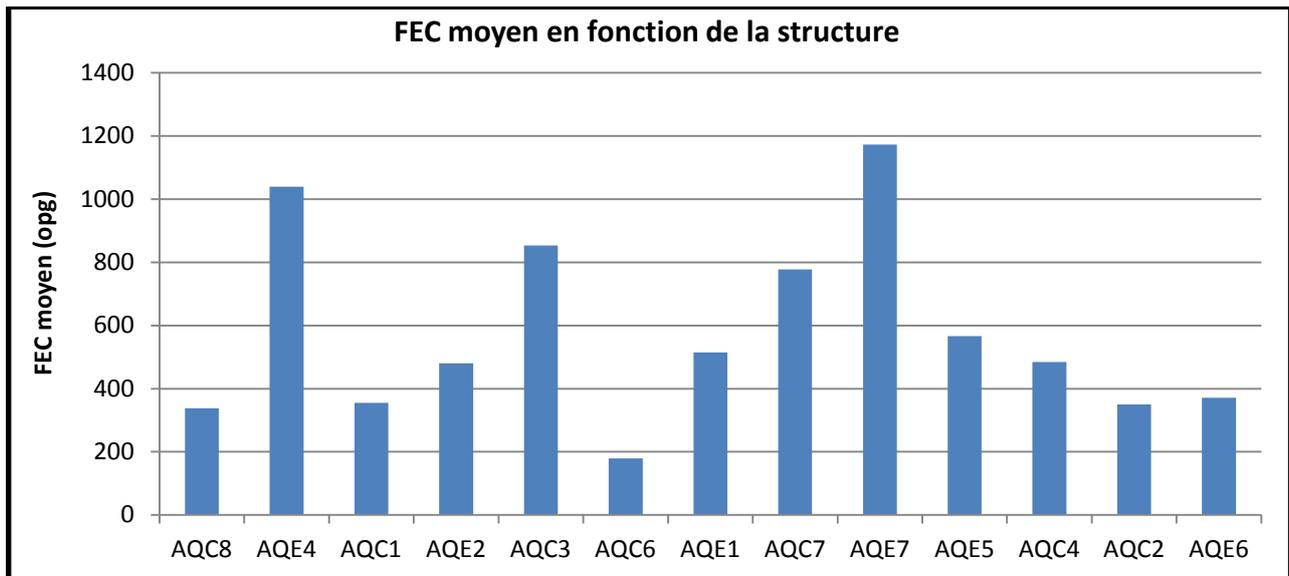
### e) Interprétations de l'effet simple Structure

Les résultats que l'on a pu avoir au cours de notre étude concernant les structures en terme de FEC moyen (pour tous lots et tous temps confondus) sont significatifs puisqu'il existe bien un effet Structure ( $p(\text{ELEV}\$) = 10^{-4}$ ). Ainsi il y a au moins 2 structures pour lesquelles les différences de FEC moyen, indépendamment du Lot et du Temps, sont extrapolables, c'est-à-dire que nous aurions des résultats similaires entre celles-ci en répétant l'expérience. Il faut bien souligner que, bien qu'il existe un effet structure significatif, cela ne veut pas pour autant dire que toutes les différences entre toutes les structures soient significatives mais qu'il existe des structures pour lesquelles elles le sont. Nous avons donc cherché à savoir quelles structures avaient des différences significatives :

	E4	C1	E2	C3	C6	E1	C7	E7	E5	C4	C2	E6
C8				0.046				$10^{-4}$				
E4		0.044			0.001							
C1				0.009				$10^{-4}$				
E2								0.001				
C3					$10^{-4}$						0.028	0.016
C6						0.013	0.013	$10^{-4}$				
E1								0.009				
C7								0.025				
E7									0.003	0.002	$10^{-4}$	$10^{-4}$
E5												
C4												
C2												
E6												

**Tableau 6** : Tableau représentant la significativité des différences entre les structures comparées 2 à 2 en termes de FEC

Légende : Rouge = pas de différence significative, Vert = différence significative avec valeur de la p-value



**Figure 21** : Excrétions moyennes d'œufs de strongles en fonction des structures pour tous les temps et lots confondus

Nous pouvons faire différentes constatations grâce au tableau 6 et à la figure 21 (page 65):

- AQE7 présente un FEC moyen significativement plus élevé que celui de 10 structures (AQC1, C2, C4, C6, C7, C8, E1, E2, E5 et E6),
- AQC3 présente un FEC moyen significativement plus élevé que celui de 5 structures (AQC8, AQC1, AQC6, AQC2 et AQE6),
- AQC6 présente un FEC moyen significativement plus faible que celui de 5 structures (AQE4, AQC3, AQE1, AQC7 et AQE7).

Il faut cependant bien souligner que ces résultats ne traduisent pas l'efficacité des anthelminthiques, l'excrétion d'œufs à J0 étant les plus élevées pour AQE7 et AQC3 et la plus faible pour AQC6.

Cependant, le fait d'avoir objectivé cet effet Structure nous permet d'une part d'interpréter les FECRT pour chaque structure de manière individuelle et d'autre part, de rechercher des facteurs de risque à l'apparition de résistance aux anthelminthiques, grâce aux questionnaires soumis aux 13 structures. L'existence de cet effet structure nous interdit cependant toute interprétation de moyennes d'efficacité à l'échelle régionale qui reviendrait à considérer que toutes les structures sont comparables.

### **3) Résultats et interprétations des FECRT à J14**

#### **a) Variabilité individuelle du FECRT suite aux différents traitements**

L'ensemble des résultats détaillés des tests de réduction d'excrétion fécale des œufs pour les 6 élevages et les 7 centres équestres obtenus avec les 4 lots (FBZ, PYR, IVM, TM) sont présentés respectivement en annexe 5 et en annexe 6.

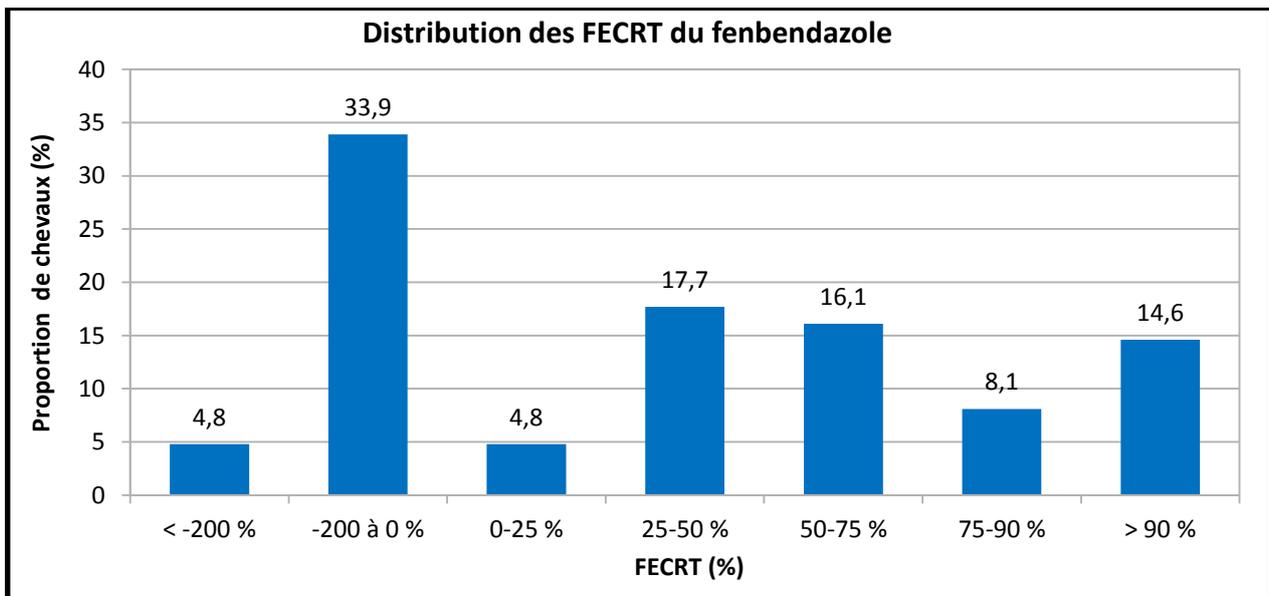


Figure 22 : Distribution des taux FECRT, 14 jours après un traitement au FBZ, pour les 13 structures confondues

D'après la figure 22, on peut voir que, sur notre échantillon de 62 chevaux traités au FBZ, 4,8 % a présenté une augmentation de plus de 200 % de l'excrétion fécale des œufs, 33,9 % a présenté une augmentation de 0 à 200 %, 4,8 % a présenté une réduction de 0 à 25%, 17,7 % a présenté une réduction de 25 à 50 %, 16,1 % a présenté une réduction d'excrétion de 50 à 75 %, 8,1 % a présenté une réduction entre 75 et 90 % et enfin 14,6 % a présenté une réduction d'excrétion fécale de plus de 90 %.

Sachant que le critère de résistance est un FECRT inférieur à 90 % pour le FBZ, cela permet de prendre conscience de la réalité de la résistance en France car 85,4 % des chevaux présentent une résistance au FBZ à l'échelle de l'ancienne région Aquitaine. De plus, pour 38,7 % des chevaux traités au FBZ, une augmentation de l'excrétion des œufs a été constatée après traitement, ce qui représente un risque pour les élevages concernés car la charge parasitaire des pâtures augmente après traitement. Cela est d'autant plus problématique que les œufs excrétés sont issus de strongles résistants au FBZ.

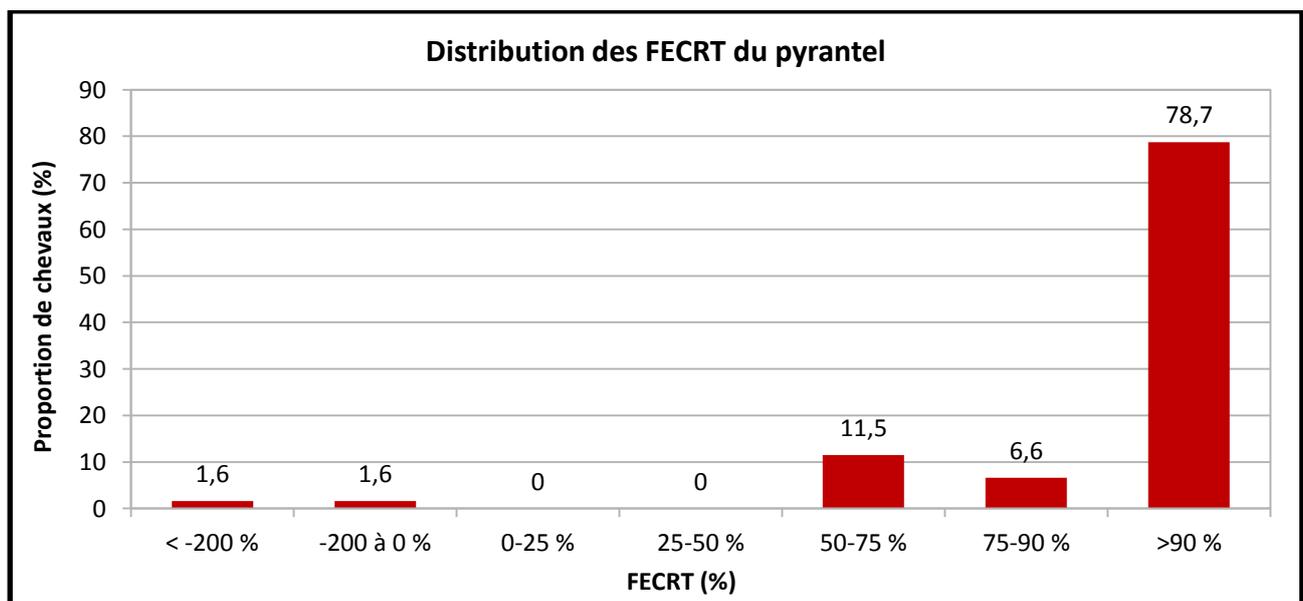
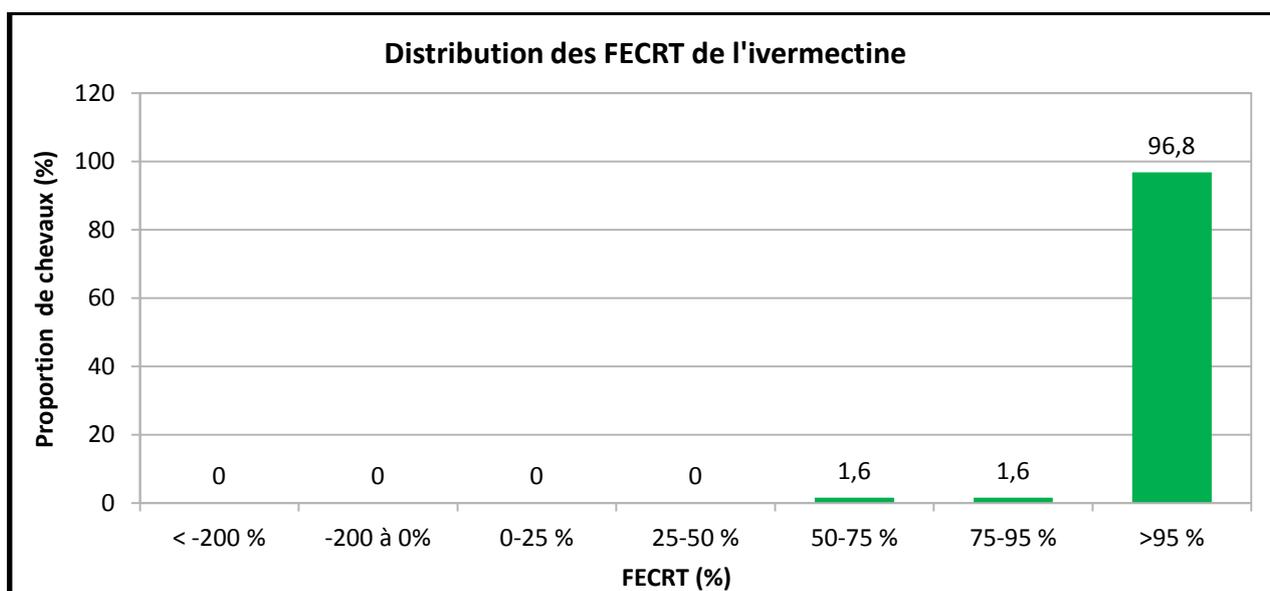


Figure 23 : Distribution des taux FECRT, 14 jours après un traitement au PYR, pour les 13 structures confondues

Parmi notre échantillon de 62 chevaux traités au PYR, 1,6 % a présenté une augmentation de plus de 200 % de l'excrétion fécale des œufs, 1,6 % a présenté une augmentation de 0 à 200 %, aucun n'a présenté une réduction de 0 à 50 %, 11,5 % a présenté une réduction d'excrétion de 50 à 75 %, 6,6 % a présenté une réduction entre 75 et 90 % et enfin 78,7 % a présenté une réduction d'excrétion fécale de plus de 90 % (cf figure 23).

Sachant que le critère de résistance est un FECRT inférieur à 90 % pour le PYR, cela confirme le caractère encore globalement efficace du PYR car 78,7 % des traitements ont montré une efficacité suffisante. Pour cette molécule, des tests d'efficacité de FECRT sont donc plus que conseillés afin de déterminer le statut de chaque structure vis-à-vis du PYR. Toutefois, le risque d'augmentation de l'excrétion des œufs suite au traitement est beaucoup plus limité avec le PYR que le FBZ.



**Figure 24** : Distribution des taux FECRT, 14 jours après un traitement à l'IVM, pour les 13 structures confondues

Parmi notre échantillon de 61 chevaux traités à l'IVM (un cheval n'était pas présent à J14), aucun n'a présenté d'augmentation d'excrétion ni de diminution inférieure à 50 %, 1,6 % a présenté une réduction entre 50 et 75 % (1 individu dont FECRT = 70,8 %), 1,6 % a présenté une diminution de 75 à 95 % (1 individu dont FECRT = 79,2 %) et enfin 96,8 % des chevaux a présenté une réduction d'excrétion fécale de plus de 95 % (cf figure 24).

Considérant que le critère de résistance est un FECRT inférieur à 95 % pour l'IVM, l'efficacité de l'IVM est satisfaisante pour 96,8 % des chevaux traités, cela confirme le caractère efficace de cette molécule mais l'existence malgré tout de quelques rares cas de résistance. Cette molécule doit donc d'autant plus être utilisée à bon escient et le recours à des tests d'efficacité plus systématisés.

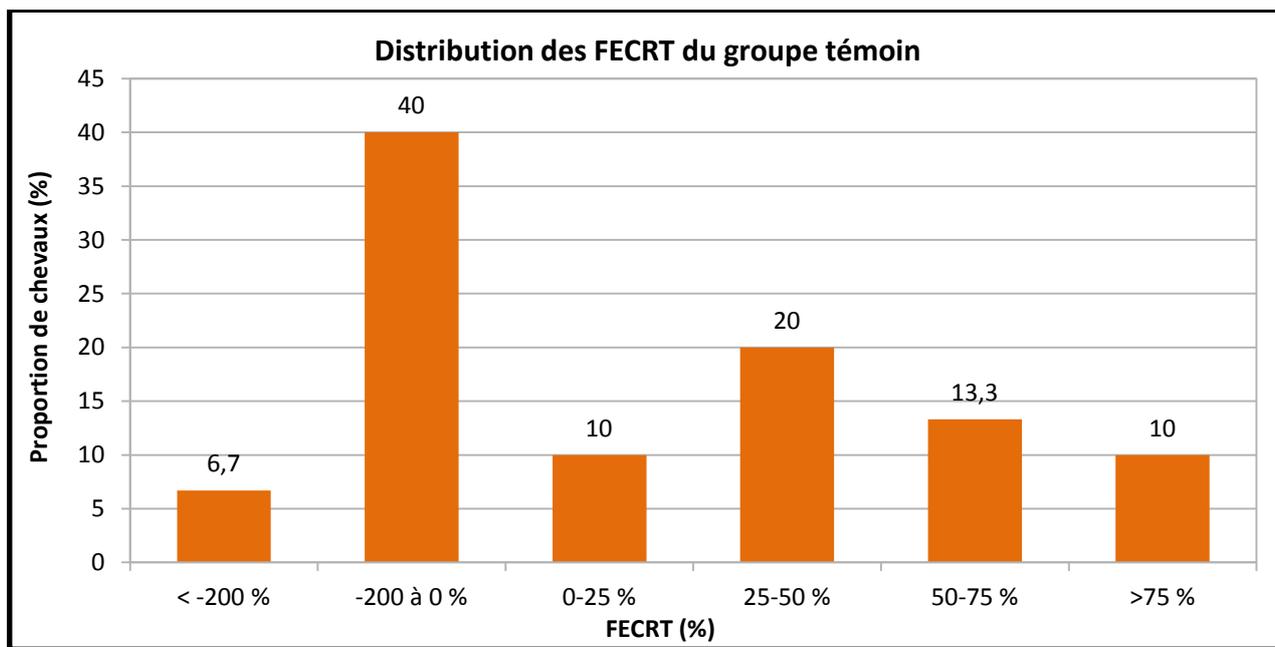


Figure 25 : Distribution des taux FECRT, 14 jours après traitement des autres lots, pour les 6 structures confondues où un groupe témoin a pu être constitué

Parmi les 30 chevaux témoins de l'étude, la disparité est grande quant au FECRT après le traitement des autres chevaux. Bien que n'ayant rien reçu, 10 % des chevaux ont présenté une diminution d'excrétion supérieure à 75 %, 13,3 % ont présenté une diminution de 50 à 75 %, 20 % une diminution comprise entre 25 et 50 %, 10 % une diminution de 0 à 25 % et enfin 40 % ont vu leur excrétion fécale d'œufs augmenter de 0 à 200 % et 6,7 % l'ont vu augmenter de plus de 200 % (cf figure 25).

Le recours à des chevaux témoins, lorsque c'était possible, est donc très utile puisqu'elle révèle qu'un certain nombre de chevaux ont présenté un phénomène de self-cure, diminuant ainsi leur charge parasitaire. L'interprétation des résultats des FECRT après administration d'anthelminthique doit donc se faire en connaissance de la possibilité de ce phénomène.

### **b) Interprétations des FECRT à l'échelle des structures**

#### **Comparaison des structures entre elles**

Nous avons ensuite cherché à comparer les FECRT entre chaque lot au sein d'une même structure ainsi qu'entre 2 structures différentes pour un lot considéré. Pour cela, nous avons utilisé un modèle statistique modifié dont les paramètres étaient les FECRT, les structures, les zones géographiques et les lots.

Compte tenu de la présence de valeurs négatives et de la grande variation des valeurs de FECRT, les données ont été transformées de manière à stabiliser la variance. En effet, le programme statistique utilisé nécessite de disposer de variances homogènes, cette transformation des données permet de remplir cette condition.

L'analyse statistique a alors été réalisée avec ces données transformées. Il faut noter que l'effet individu n'a pas pu être pris en compte à cause du double « nichage », c'est-à-dire l'inclusion, des individus dans les structures qui sont elles-mêmes « nichées » dans les zones géographiques.

Nous avons alors mis en évidence une interaction entre les lots et les structures ( $p\text{-value} = 0.004 < 0,05$ ). De ce fait, nous avons alors examiné en détail les résultats du test statistique afin de déterminer s'il existait des interactions entre les différents lots des différentes structures, les 3 lots et les 13 structures étant prises en compte. Quelques différences significatives ont ainsi été objectivées.

Premièrement au sein d'une même structure :

Les lots ont été comparés et nous avons mis en évidence, comme l'illustre la figure 26 (page 65), que :

- le FBZ a une efficacité significativement inférieure au PYR et à l'IVM au sein de AQC1 ( $p = 10^{-4}$  pour les 2 couples de vermifuge) et AQC6 (respectivement  $p = 0.004$  et  $p = 0.008$ ),
- le FBZ a une efficacité significativement inférieure seulement à l'IVM pour AQC4 ( $p = 0.004$ ) et AQE1 ( $p = 10^{-4}$ ).

Au sein des 9 autres structures, aucune différence d'efficacité significative entre les traitements n'a été mise en exergue, toutefois, au vu des intervalles de confiance à 95%, des différences sont fortement suspectées, bien que non confirmées statistiquement, en raison d'un nombre d'individus insuffisants, voire d'une conservation de l'efficacité de l'ensemble des traitements pour certaines structures :

- entre le FBZ et les 2 autres anthelminthiques pour les structures suivantes : AQE2, AQC7 et AQC2,
- entre le FBZ et l'IVM pour AQC8 et AQE7.

Secondairement en considérant chaque anthelminthique :

Les efficacités au sein des 13 structures ont été comparées et nous avons mis en évidence, comme l'illustre la figure 26 (page 65), que :

- l'efficacité du FBZ est significativement moindre au sein des structures AQC1, AQC4, AQC6 et AQE1, comparé aux structures AQE4, AQE5 et AQE6.

De plus, l'efficacité supérieure du FBZ au sein de l'AQC1 par rapport à l'AQC3 est à la limite de la significativité ( $p = 0.053$ ). De même, l'efficacité supérieure du FBZ de l'AQE1 par rapport à l'AQC3 est presque significative ( $p = 0.057$ ).

- aucune différence significative d'efficacité du PYR entre les 13 structures n'a été mise en évidence.
- aucune différence significative d'efficacité de l'IVM entre les 13 structures n'a été mise en évidence.

Cependant, à la vue des intervalles de confiance à 95%, des différences sont fortement suspectées, bien que non confirmées par le modèle statistique, là aussi en raison d'un nombre d'individus insuffisants pour le PYR ou d'une absence de différence d'efficacité entre les structures pour l'IVM.

Au vu des intervalles de confiance à 95%, des différences peuvent être suspectées pour le FBZ, en effet, son efficacité semble supérieure au sein des structures AQE5 et AQE6, par rapport aux structures AQE7, AQE2, AQC2 et AQC7, mais nous n'avons pas pu le prouver.

### **Résultats des différentes structures**

- Pour le FBZ : le FECRT est significativement inférieur à 90 % pour 7 structures : AQC1, AQE2, AQE1, AQC7, AQE7, AQC4 et AQC2, ainsi des résistances au FBZ sont avérées au sein de ces 7 structures. Pour toutes les 6 autres structures, la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95) est inférieure à 80 %, ainsi des résistances sont suspectées pour ces 6 structures.

- Pour le PYR : le FECRT est significativement supérieur à 90 % pour 7 structures : AQC8, AQE4, AQE2, AQC3, AQE5, AQC2 et AQE6. Ainsi ces 7 structures ne présentent pas de phénomènes de résistance au PYR. Aucun FECRT est significativement inférieur à 90 % ainsi des résistances au PYR ne sont avérés dans aucune structure. Cependant, la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95) est inférieure à 80 % pour AQC6, AQE1, AQE7 et AQC4, ainsi des phénomènes de résistance y sont suspectés. Pour AQC1 et AQC7, il existe une certaine imprécision statistique des FECRT moyens qui s'élèvent respectivement à 94,4 % et 94,7 %, ainsi, bien qu'aucune résistance

ne soit suspectée, la diminution d'efficacité observée pour certains chevaux de ces structures doit conduire à une surveillance de l'apparition effective d'une résistance au PYR.

- Pour l'IVM : pour l'ensemble des structures, à l'exception de l'AQE6, le FECRT est significativement supérieur à 95 %, ainsi l'hypothèse de résistance à l'IVM est écartée au sein de ces 12 structures. En ce qui concerne l'AQE6 dont l'IC95 est de 73-107 %, une résistance à l'IVM est suspectée car la limite inférieure de cet IC95 est inférieure à 90 %.

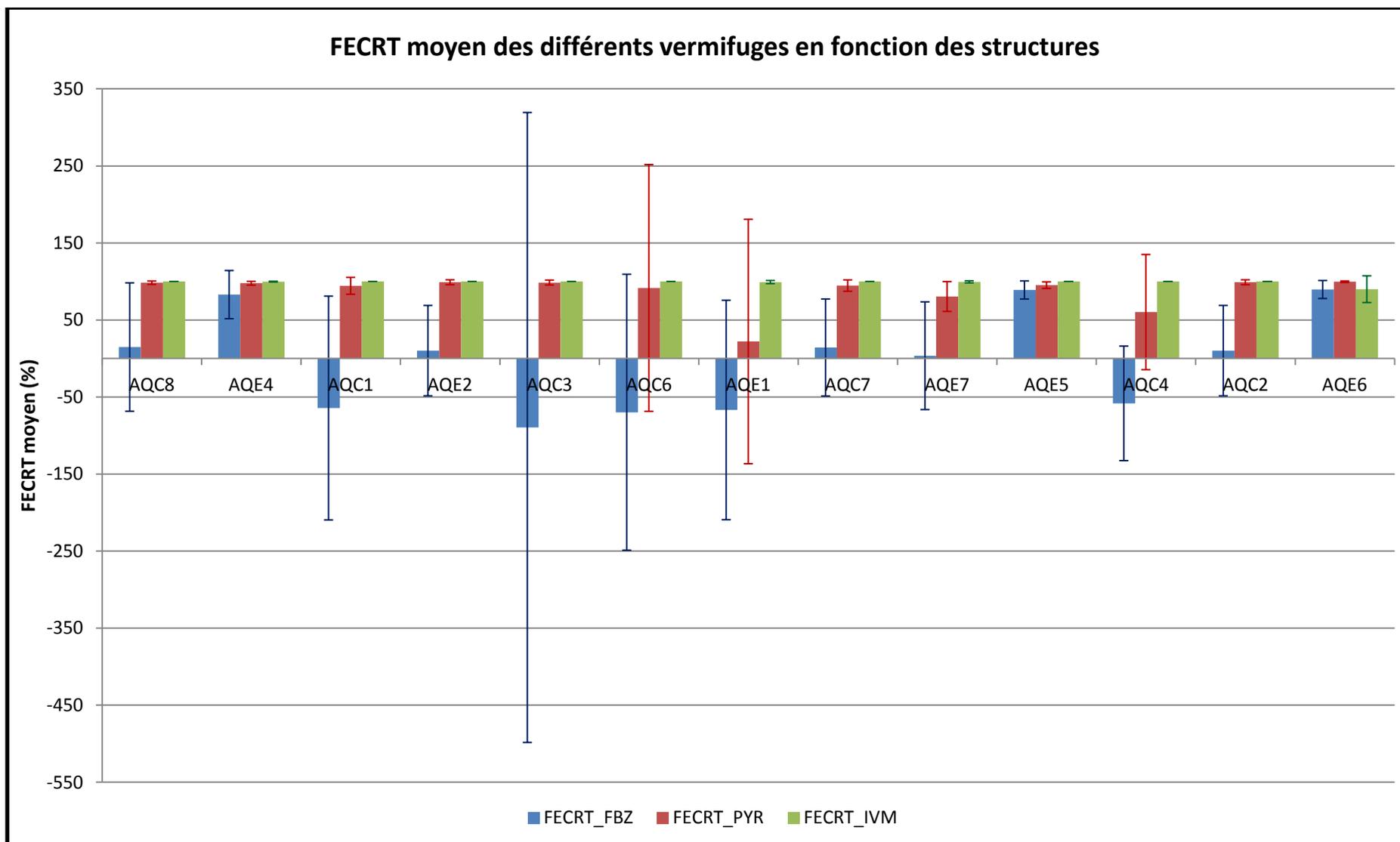


Figure 26 : Histogramme représentant les FECRT moyens et leur intervalle de confiance à 95% des différents anthelminthiques en fonction des 13 structures

L'ensemble de ces résultats sont représentés dans le tableau ci-dessus.

Structure	Résistance au FBZ	Résistance au PYR	Résistance à l'IVM
AQC8	+	---	---
AQE4	+	---	---
AQC1	+++	-	---
AQE2	+++	---	---
AQC3	+	---	---
AQC6	+	+	---
AQE1	+++	+	---
AQC7	+++	-	---
AQE7	+++	+	---
AQE5	+	---	---
AQC4	+++	+	---
AQC2	+++	---	---
AQE6	+	---	+

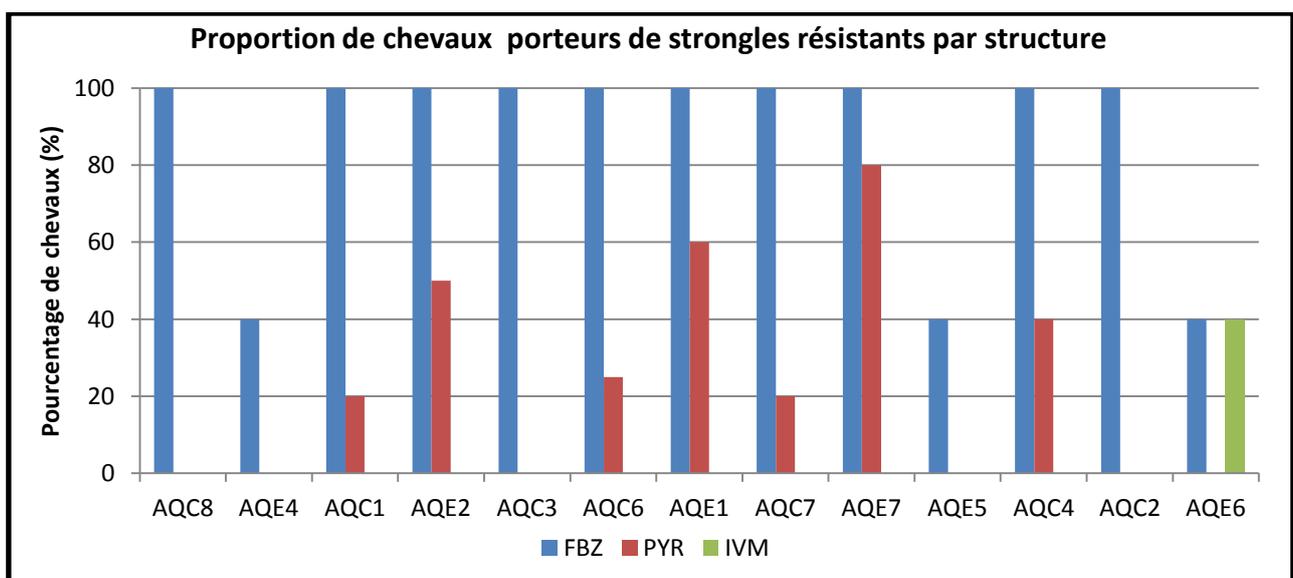
**Tableau 7** : Tableau illustrant les conclusions concernant les phénomènes de résistance aux anthelminthiques

**Légende** : +++ = résistance avérée, + = résistance suspectée, - = absence de résistance mais diminution d'efficacité, --- = absence de résistance

Ainsi, selon le tableau 7, des phénomènes de résistance au FBZ semblent s'être généralisés à l'ensemble des structures avec 7 structures (soit 53 % des structures) où la résistance est avérée et 6 structures (47 %) où la résistance est suspectée. Parmi toutes les structures investiguées, aucune n'est indemne de résistance au FBZ, puisque toutes possèdent au moins 2 chevaux présentant une résistance au FBZ.

En ce qui concerne le PYR, aucune structure ne présente de résistance avérée, mais dans 4 structures (31 %) une résistance est suspectée. Par ailleurs, seulement 7 structures (soit 53 %) sont indemnes de résistance au PYR.

L'ensemble des structures semblent épargnées par des résistances à l'IVM, excepté pour l'AQE6 où une résistance est suspectée. Au sein de l'AQE6, 2 chevaux sur 5 n'ont pas présenté un FECRT de 100 %, ces 2 chevaux ayant des FECRT de 71 % et 79 %.



**Figure 27** : Proportions de chevaux porteurs de strongles résistants aux 3 anthelminthiques pour les 13 structures

Nous pouvons constater, dans la figure 27, que la proportion de chevaux résistants au FBZ est de 100 % pour 10 structures sur 13 et de 40 % pour les 3 structures restantes. On soulignera le fait qu'aucune structure n'est totalement indemne de résistance au FBZ.

De même, la proportion de chevaux résistants au PYR varie de 0 à 80 %, sachant qu'il y a tout de même 6 structures sur 13 qui sont indemnes de résistance au PYR.

Globalement, la proportion de chevaux résistants à l'IVM est de 0 %, excepté pour AQE6 où cette proportion s'élève à 40 % (2/5).

### c) Interprétations des FECRT à l'échelle des zones géographiques

Lors de la sélection des structures, nous avons volontairement choisi, pour chaque élevage, un centre équestre dans un rayon de 30 km. L'objectif de ce critère de sélection était en effet d'essayer de déterminer s'il existait ou non un phénomène d'expansion locale des résistances. Nous avons donc comparé l'efficacité des anthelminthiques entre les 6 zones géographiques définies précédemment (Figure 28).

Nous avons alors regardé s'il existait une interaction entre le lot et la zone (Lot\*Zone) afin de savoir si les différences observées sur la figure 28 entre les FECRT moyens pour les 3 lots et les 6 zones étaient significatives. Dans le cas présent, les différences n'étaient pas significatives ( $p = 0,185 > 0,05$ ). Toutefois, étant donnés les intervalles de confiance à 95%, nous pouvons fortement suspecter, bien que ce ne soit pas objectivé par notre modèle statistique, que l'efficacité du PYR est supérieure dans la zone 6 par rapport à la zone 4.

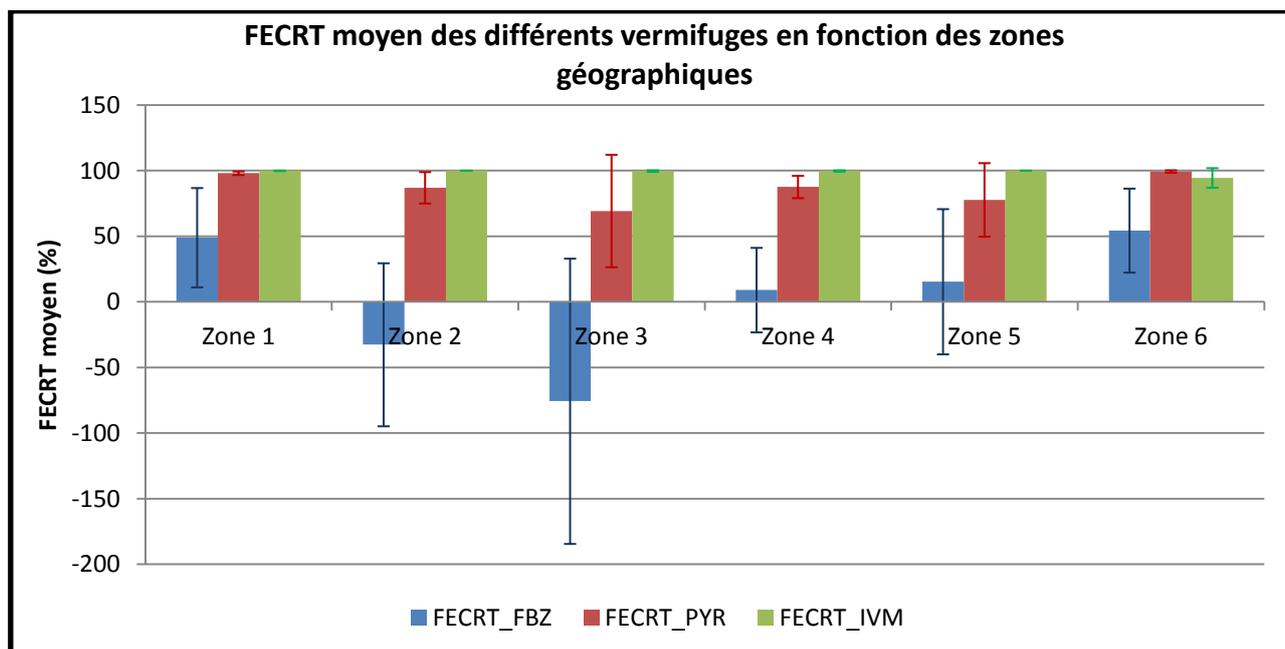


Figure 28 : FECRT moyen et leur intervalle de confiance à 95% des différents anthelminthiques en fonction des 6 zones géographiques

L'absence d'interaction Zone\*Lot nous permet par ailleurs d'interpréter l'effet simple Zone.

Les résultats que l'on a pu avoir au cours de notre étude concernant les zones en terme de FECRT moyen (tous lots confonds) sont significatifs ( $p = 0,038$ ).

Cependant, en comparant les zones entre elles, aucune différence significative n'a été mise en évidence.

Toutefois, la zone 3 semble présenter un FECRT moyen (tous lots confondus) inférieur à celui de la zone 1 ( $p = 0,072$ ) et de la zone 6 ( $p = 0,077$ ). La non-confirmation par notre modèle statistique peut là aussi être due à un effectif global par zone trop faible.

#### 4) Résultats et interprétations à J30

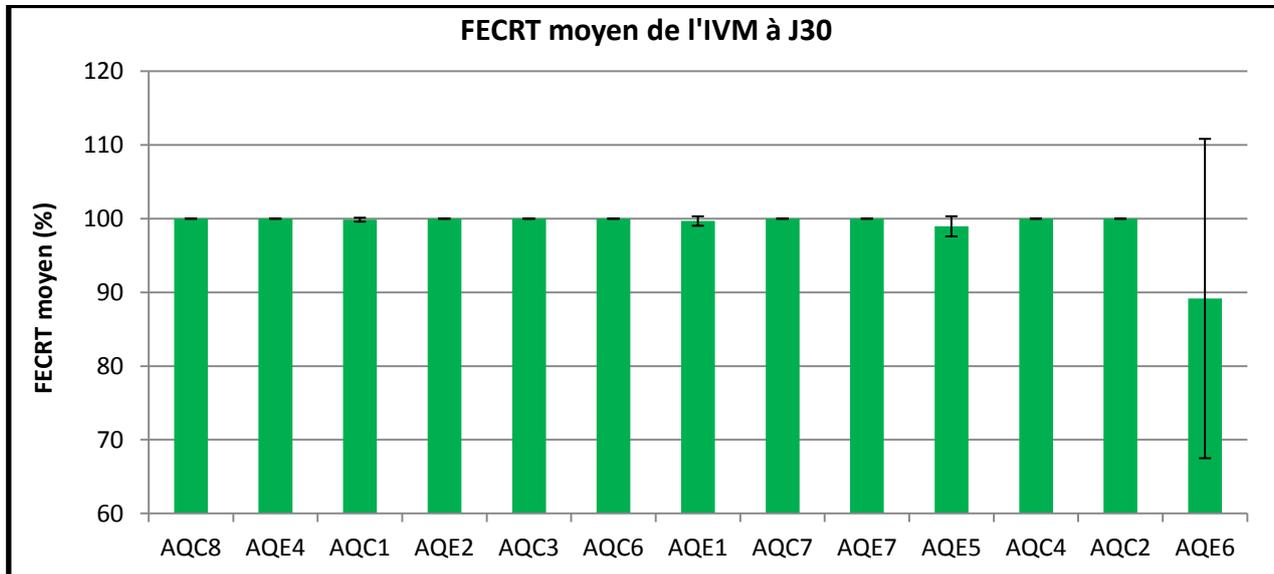


Figure 29 : FECRT moyens et leur intervalle de confiance à 95%

Les FECRT moyens de toutes les structures, à l'exception d'AQE6, sont significativement supérieurs à 95 %, et même à 98 %, ainsi l'efficacité à J30 est conservée pour ces 12 structures. De plus, l'écart type des FECRT de 9 structures sont nuls, ce qui témoigne de la grande précision, due à une homogénéité des FECRT dans ces 9 structures.

Le FECRT moyen de l'AQE6 ne s'élève qu'à 89 % [67,5 - 111 %] à J30, cependant il ne s'élevait qu'à 90 % [77,4 - 102,5 %] à J14, et une résistance à l'IVM était déjà suspectée pour cet élevage. Le FECRT de AQE6 à J30 confirme donc cette suspicion de résistance.

Par ailleurs, bien que l'on s'attendait à ce que les excréments à J30 soient nulles, puisque la durée avant la réapparition des œufs dans les selles est de 6 à 7 semaines pour l'IVM, on dénombre tout de même 5 chevaux (sur les 62) dont l'excrétion ne l'est pas. Pour ces chevaux à J30, on a des FEC de 15 opg pour 2 chevaux (AQC1 et AQE5), 30 opg pour 2 chevaux (AQE5 et AQE1) et 390 opg pour un cheval (AQE6).

#### 5) Etude des facteurs de risque

De nombreux facteurs de risque ont été étudiés grâce aux questionnaires soumis aux structures. Plusieurs tendances ont été dégagées, sans significativité statistique : les structures pratiquent généralement différentes activités simultanément (élevage, compétition, pension, centre équestre). Les troupeaux sont de composition très hétérogène en termes de race, d'âge et de sexe. Les mouvements d'équidés ont lieu au sein des structures plusieurs fois par mois, seules 3 structures qualifient leurs mouvements d'exceptionnels. D'autres espèces sont généralement présentes sur les sites : 10 structures ont des carnivores domestiques (chien et chat) et 4 structures ont des ruminants. Des contacts avec des animaux sauvages ont lieu dans toutes les structures, majoritairement de ruminants sauvages. Au sein de toutes les structures, les chevaux ont accès à l'herbe. Pour 9 structures, il s'agit de pâtures permanentes, dont les surfaces varient entre 7 et 4000 hectares, avec une moyenne de 420 hectares, et qui sont divisées entre 1 à 15

parcelles avec une moyenne de 7,5 parcelles par structure. Le rythme de la rotation des parcelles est assez variable : mensuel à 27,3 %, biannuel à 27,3 %, annuel à 9,1 % et jamais à 36,4 %. Aucune structure ne pratique le ramassage des crottins et seulement une structure pratique le pâturage mixte avec des ruminants. Seule une structure pratique l'épandage avec du fumier. La moitié des structures pratique une quarantaine, mais de quelques jours seulement, et une vermifugation à l'introduction. Aucune disposition n'est prise dans les autres structures. Le choix des programmes de vermifugation se base principalement sur le conseil de vétérinaires, la sécurité et l'état des chevaux, et dans une très faible proportion, la performance des équidés. Le dosage pour l'administration de vermifuge est défini de manière individuelle dans toutes les structures. Seule une structure évalue le poids des chevaux avec un mètre ruban, les autres évaluent le poids à l'œil. Dans la pratique, 61,5 % des structures ne réalisent jamais de coproscopie, les autres structures réalisent parfois des coproscopies avant vermifugation.

Toujours en utilisant le modèle multifactoriel précédent, nous avons ensuite cherché à savoir si nous pouvions mettre en évidence l'existence de facteurs de risque de biorésistances, c'est-à-dire favorisant leur apparition.

Nous nous sommes aussi intéressées à l'existence de facteurs de sensibilité à l'infestation parasitaire, c'est-à-dire qui favorisent une infestation digestive par des strongles.

Pour cela, nous avons repris le questionnaire que nous avons soumis aux dirigeants des structures et nous n'avons gardé que les questions qui remplissaient les critères suivant :

- en relation avec notre étude, donc exclusion de celles ayant trait aux antibiotiques, à la vaccination, aux pathologies autres que verminoses,
- ne pas avoir de réponse identique pour chacune des 13 structures,
- avoir des réponses pouvant être modélisées (vrai/faux ou 0/1/2).

Nous avons alors sélectionné les questions qui nous paraissaient pertinentes pour cette analyse de facteurs de risque et de sensibilité ce qui nous a conduit à un total de 21 questions modélisées comme le montre l'annexe 7.

Voici 2 exemples de questions pour illustrer la manière dont nous avons procédé :

- pour la question « durée de pâturage » : le chiffre 0 correspondait aux structures où le pâturage n'était que de quelques heures par jour, le chiffre 1 où le pâturage était surtout saisonnier c'est-à-dire de quelques heures l'hiver et permanent l'été, le chiffre 2 où le pâturage était permanent et ce tout au long de l'année,
- pour la question « pâturage mixte avec d'autres espèces » : F (« false ») correspondait à une absence de pâturage mixte, T (« true ») à un pâturage mixte au moins une partie de l'année.

Pour l'analyse des facteurs de risque de résistance, les variables à expliquer étaient l'existence (chiffre 2), la suspicion (chiffre 1) ou l'absence (chiffre 0) de résistance au FBZ, au PYR ou à l'IVM dans chaque structure.

Pour l'analyse des facteurs de sensibilité à l'infestation parasitaire, la variable à expliquer était la proportion de chevaux nécessitant une vermifugation c'est-à-dire excréant plus de 200 opg à J0. Nous avons là aussi attribué un chiffre suivant la proportion de chevaux devant être vermifugés, le chiffre 0 correspondant à une proportion inférieure à 50 % et le chiffre 1 à une proportion supérieure à 50 %.

Cependant le modèle n'a pas permis de mettre en évidence un lien entre un des 21 potentiels facteurs de risque auxquels nous nous sommes intéressées et l'existence, la suspicion ou l'absence d'une résistance au FBZ ou au PYR. Pour l'IVM, une seule structure ayant présenté une suspicion de résistance, le modèle n'a pas pu être utilisé.

Une absence de mise en évidence dans notre étude de lien entre un des 21 facteurs et l'existence, la suspicion ou l'absence de résistance ne signifie cependant pas qu'un tel lien n'existe pas. En effet, un lien aurait peut-être pu être objectivé avec un nombre de structures plus important. Par ailleurs, malgré l'absence d'existence d'un lien significatif, nous pouvons observer les faits suivants :

- les 3 structures réalisant les vermifugations au cas par cas ne présentent que des suspicions de résistance au FBZ. C'est cependant dans l'une d'entre elle qu'il y a suspicion de résistance à l'IVM.
- les 2 structures pratiquant le pâturage communautaire (estive) présentent seulement des suspicions de résistance au FBZ avec absence de suspicion de résistance au PYR. Malgré tout, c'est l'une d'entre elles qui présente une suspicion de résistance à l'IVM.
- bien que le recours aux coproscopies ne semble pas avoir d'influence sur l'apparition ou non de résistance, dans notre étude cette impression peut être faussée par le fait que la plupart des structures en réalisant ne le faisaient que ponctuellement, or la recommandation pour réduire l'incidence et la prévalence des résistances est de réaliser des coproscopies systématiquement.
- la mise en place de mesures à l'introduction de nouveaux animaux ne semble pas avoir d'influence sur l'apparition ou non de résistances.

Nous soulignons le fait qu'ici nous ne faisons que des observations qui n'ont pas été confirmées comme significatives par le modèle statistique.

L'analyse des facteurs de sensibilité à l'infestation parasitaire réalisée avec le même modèle n'a pas permis de mettre en évidence un lien entre un des 21 potentiels facteurs auxquels nous nous sommes intéressées et la proportion de chevaux excréant plus de 200 opg donc nécessitant une vermifugation.

## **IV) Discussion**

### **1) Points forts et limites de notre étude**

Dans notre étude, l'un des points forts est l'effectif qui est assez conséquent puisque lors de nos premières visites, afin de sélectionner les chevaux participants, nous avons réalisé pas moins de 372 coproscopies, voire 413 en comptant AQCO dont aucun cheval ou presque n'était excréteur. Ensuite, du fait de la proportion variable de chevaux excréant plus de 200 opg variable d'une structure à l'autre, les chevaux gardés pour l'étude ont été au nombre de 215.

Bien que ce nombre paraisse important au premier abord, cela correspond à 6 structures avec 4 groupes de 5 chevaux (notre objectif initial), 4 structures avec 3 groupes de 5 (sans groupe témoin) et 3 structures avec 3 groupes de 4 (sans groupe témoin), soit 4,8 chevaux par lot et par structure en moyenne.

Ainsi, ce faible nombre de chevaux par lot et par structure limite l'interprétation des résultats. En effet, le faible nombre de structures investiguées (13 structures) limite l'objectivation de facteurs de risque, d'autant plus que les réponses à certaines questions sont très homogènes.

La réalisation d'autres études de même taille ou dans l'idéal incluant un plus grand nombre d'individus permettrait une meilleure extrapolation des résultats.

Enfin, du fait de la mise en évidence d'un effet structure, c'est-à-dire qu'un certain nombre d'entre elles se soient comportées de manière différente des autres, le calcul d'un niveau de résistance pour chaque lot à l'échelle régionale ne serait pas interprétable. En effet, si nous devons calculer des moyennes régionales, les structures seraient alors considérées comme se comportant de manière similaire dans l'étude, or ce n'est pas le cas. Ainsi, aucune interprétation n'a été réalisée à

l'échelle régionale dans notre étude (excepté pour l'interaction Tps\*Lot). Cependant le fait que justement certaines aient eu des résultats différents des autres traduit l'hétérogénéité des situations de résistance entre les structures.

Une autre limite est l'estimation du poids. En effet, bien que nous ayons utilisé la formule unanimement reconnue comme étant la plus fiable et la plus précise, celle-ci présente tout de même une marge d'erreur de 17,25 kg ou 3,5 % du poids vif. Bien que pouvant paraître faible au regard du poids important d'un cheval, cette variabilité peut être à l'origine d'un léger sous-dosage ou surdosage, ce qui serait susceptible d'influencer l'efficacité des traitements administrés. Afin de minimiser ce risque, nous avons administré systématiquement la dose supérieure à celle que nous aurions dû, à partir des molettes des vermifuges. Ainsi, de légers surdosages sont fortement probables pour certains animaux, ce qui pourrait potentiellement expliquer certaines différences d'efficacité d'une même molécule entre les chevaux au sein d'une même structure. Cependant, cet effet nous paraît négligeable sur l'ensemble de l'étude.

Les critiques qui pourraient être faites concernent le respect de la chaîne du froid, à savoir de garder les prélèvements entre 0 et 4°C. En effet, nous ne pouvons pas garantir qu'elles aient été strictement respectées même si l'utilisation systématique de glacière lors du transport puis du frigidaire lors du stockage garantissait tout de même un maintien au froid. De même, le délai entre le prélèvement de selles et l'analyse coproscopique variait, selon les élevages, de 6h à 72h. En prenant en compte les 3 jours minimums nécessaires à l'éclosion des œufs en conditions naturelles, il est peu probable cependant que ce délai ait pu influencer la qualité de l'analyse, le froid retardant l'éclosion.

Par ailleurs, les remarques concernant une quelconque perte d'efficacité du fait de l'exposition des vermifuges à des températures trop hautes, les RCP du Panacur et du Strongid (aucune précaution n'étant indiquée pour l'Eqvalan) recommandant de ne les stocker qu'à des températures inférieures à 25°C, ne sont pas pertinentes dans notre étude. En effet, en dehors des jours où nous devions les administrer, les vermifuges étaient conservés dans des pièces tempérées ou au frigidaire. De plus, tous les vermifuges ayant été conservés dans les mêmes conditions, ils auraient tous présenté une efficacité insuffisante, et ce, dans chaque structure, ce qui n'a pas été le cas.

Un des biais que nous avons également envisagé dans cette étude concernait la représentativité de notre échantillon de structures. En effet, nous avons présélectionné chaque structure d'après le registre de l'IFCE pour les élevages et d'après des recherches internet pour les centres équestres à proximité des élevages, puis la sélection s'est basée sur la volonté de participation des responsables de chaque structure, ainsi que sur certaines conditions à respecter (taille du cheptel, date et principe actif de la dernière vermifugation...).

Ainsi on aurait pu penser que seules les structures dont les responsables étaient déjà sensibilisés à la problématique auraient répondu favorablement à notre proposition et que par conséquent les structures pratiquant une politique de vermifugation en connaissance de ce risque seraient surreprésentées. Cependant, comme l'ont montré nos résultats et les réponses aux questionnaires, les structures participant à l'étude étaient hétérogènes comme le prouvent notamment la diversité des programmes de vermifugation et les pratiques d'élevages.

De plus, les motifs de refus de participation étaient très divers : chevaux inaccessibles car en estive (44 % des refus), manque de temps (32 % des refus), manque d'intérêt (12 %), refus de changer le

protocole de vermifugation (4 %) ... Ainsi la sélection par la volonté de participation n'était pas basée uniquement sur l'intérêt des responsables des structures pour l'apparition de résistance aux anthelminthiques, mais également sur la disponibilité, les finances et les pratiques d'élevage. Toutefois, compte tenu de la grande diversité des structures hébergeant des équidés en Aquitaine, notre échantillon peut être considéré comme assez représentatif de cette diversité.

Par ailleurs, un autre point que l'on pourrait souligner est la réalisation des protocoles de prélèvements/vermifugation de manière décalée dans le temps selon les structures. En effet, la première structure prélevée l'a été le 28 juin alors que la dernière structure incluse dans l'étude a eu sa première visite réalisée le 1<sup>er</sup> septembre. L'été étant considéré comme une période pouvant assainir les pâtures dans une certaine mesure, du fait de la sécheresse et de la température élevée, ce décalage aurait pu conduire à des niveaux d'infestations différents. Cependant, comme l'ont montré les résultats, il n'y a pas de différences significatives d'excrétion à J0 entre les structures prélevées fin juin, en juillet, en août ou début septembre.

Une autre source de biais est le fait que nous étions 2 personnes lors de notre expérimentation, ainsi nous ne pouvons garantir qu'il n'y ait pas de variation due à la différence de manipulatrice. Cependant compte tenu de la standardisation de chaque étape de notre protocole et du travail d'équipe, nous considérons que ce biais n'a pas ou très peu eu d'effet sur nos résultats.

La critique principale que l'on puisse faire concernant notre étude réside donc dans le petit nombre de chevaux par lot dans chaque structure ainsi que la non-présence systématique d'un groupe témoin.

## **2) Comparaison de nos résultats avec l'étude de Traversa (2011)**

### **Phénomènes de résistance au FBZ :**

Dans notre étude, la totalité des structures est touchée par des phénomènes de résistance au FBZ avec 53 % (7/13) des structures où ils sont avérés, et 47 % (6/13) où ils sont suspectés. Un tel résultat est en accord avec l'étude réalisée en France par Traversa en 2011 dans laquelle 94,4 % (17/18) des structures présentaient des phénomènes de résistance au FBZ (Traversa *et al*, 2012). Toutefois une grande différence a été constatée entre nos 2 études puisque dans la nôtre 87,1 % (54/62) des chevaux présentaient un FECRT inférieur à 90 % contre 40,5 % (32/79) dans celle de Traversa.

Ainsi on peut conclure que les phénomènes de résistances des strongles digestifs des équidés aux FBZ sont omniprésents dans les structures françaises, même si le pourcentage de chevaux présentant des résistances est variable selon les études.

### **Phénomènes de résistance au PYR :**

Traversa avait estimé à 10 % (3/30), dans son étude menée en 2011, la proportion de structures où des phénomènes de résistance au PYR étaient avérés. Cependant dans notre étude, aucune structure sur les 13 investiguées n'a présenté de résistance avérée au PYR.

Toujours dans son étude de 2011, Traversa avait évalué le pourcentage de structures où des phénomènes de résistance au PYR étaient suspectés à 20 % (6/30). Dans notre étude, ce pourcentage s'élève à 30,8 % (4/13).

Ainsi en regroupant les résistances au PYR avérées et suspectées dans ces 2 études, nous trouvons des pourcentages similaires. Toutefois, dans notre étude, nous avons trouvé une plus grande

proportion de chevaux avec un FECRT inférieur à 90 %, à savoir 21 % (13/62) des chevaux, contre 3,1 % (4/127) pour l'étude de Traversa.

Ainsi, la situation du PYR est plus contrastée que celle du FBZ. Bien que le PYR soit encore globalement efficace, les phénomènes de résistance ne sont pas à négliger puisque 30 % des structures présentent des cas avérés ou suspectés. Cela fait cependant tout de même 70 % de structures dans lesquelles le PYR présente une efficacité conservée.

Ainsi, bien que, dans l'étude de Traversa, 10 % des structures, soit 3,1 % des chevaux, présentent une résistance avérée au PYR alors qu'aucune n'a été mise en évidence dans la nôtre, cette différence peut être due aux aléas de l'échantillonnage. Dans notre étude, 62 chevaux ont reçu du PYR contre 147 dans celle de Traversa.

### **Phénomènes de résistance à l'IVM :**

Dans l'étude française menée en 2011 par Traversa et son équipe, une résistance à l'IVM avait été mise en évidence avec un FECRT de 66,6 % chez un unique cheval d'une structure présentant aussi des résistances au FBZ et au PYR. Dans notre étude, seuls 2 chevaux issus de l'élevage AQE6, ont présenté un FECRT insuffisant, à savoir de respectivement 70,8 % et 79,2 %. Dans cet élevage, une résistance à l'IVM a donc été suspectée. Par ailleurs, cette suspicion de résistance à l'IVM s'accompagne, dans cet élevage, de suspicion de résistance au FBZ.

Ainsi, comme l'avaient déjà mis en évidence d'autres études, des cas isolés de résistance à l'IVM existent en France. En outre, bien que la proportion des structures étudiées où des résistances à l'IVM sont suspectées soit faible (7,7 % des structures), cette émergence de phénomènes de résistance aux LMs est très inquiétante puisque ces molécules étaient encore jusqu'à récemment épargnées par un tel phénomène dans notre pays.

De plus, hors situation de résistance, la période avant réapparition des œufs dans les crottins est de 6-7 semaines pour l'IVM, or dans notre étude à la 4<sup>e</sup> semaine, 8,1 % des chevaux (5/62) présentaient des œufs de strongles de 15 à 30 opg (sans prendre en compte AQE6 où des phénomènes de résistance sont déjà suspectés). Ainsi on constate une réapparition anticipée d'œufs dans les selles traduisant une perte de sensibilité à l'IVM, pouvant traduire une perte d'efficacité, préalable à l'apparition d'une résistance vraie.

### **3) Comparaison de nos résultats avec ceux obtenus à l'échelle nationale**

Nous avons également comparé nos résultats obtenus en Aquitaine, à ceux obtenus sur l'ensemble des 4 bassins investigués dans l'étude de l'INRA, c'est-à-dire l'Aquitaine, l'Auvergne, la Normandie et les Pays de la Loire, soit un effectif total de 1362 chevaux (Sallé *et al.* 2017).

Pour ce qui concerne l'efficacité du FBZ, la moyenne des FECRT à l'échelle de l'Aquitaine est de -2 % (sd = 121 %) alors qu'à l'échelle de l'étude de l'INRA elle est de 42,9 % (sd = 33,4 %). Ainsi l'efficacité du FBZ dans l'Aquitaine semble bien inférieure par rapport aux autres régions françaises investiguées.

Pour ce qui est de l'efficacité du PYR, la moyenne des FECRT à l'échelle de l'Aquitaine est de 85,2 % (sd = 43,1 %) alors qu'à l'échelle de l'étude de l'INRA elle est de 90,3 %. Ainsi l'efficacité du PYR semble similaire dans l'Aquitaine par rapport aux autres régions françaises investiguées, avec des FECRT moyens autour de 90 %.

Enfin, pour l'efficacité de l'IVM, la moyenne des FECRT à l'échelle de l'Aquitaine est de 99,1 % (sd = 4,6 %) alors qu'à l'échelle de l'étude de l'INRA elle est de 96,4 % (sd = 14,5 %). Ainsi l'efficacité de l'IVM semble similaire dans l'Aquitaine par rapport aux autres régions françaises investiguées, avec des FECRT moyens supérieur à 95 %.

Cependant, la méthode de calcul n'étant pas tout à fait la même puisque Sallé et al ont rapporté toutes les valeurs de FECRT négatives à zéro ce qui peut expliquer des moyennes de FECRT pour le FBZ plus élevées donc les résultats ne sont pas comparables pour cette molécule.

#### **4) Facteurs paraissant favoriser l'apparition de résistances**

Bien que, dans notre étude, aucun paramètre étudié ne semble être un facteur de risque, ce n'est pas le cas en prenant l'étude de l'INRA dans sa globalité, toutes les régions de l'étude confondues. En effet à cette échelle, des facteurs de risque ont pu être mis en évidence :

- le pâturage saisonnier augmenterait le risque de présenter une résistance au FBZ de 1,75 alors qu'il diminuerait le risque de présenter une résistance au PYR (OR = 0,14),
- la réalisation de 3 vermifugations par an réduirait le risque de présenter une résistance au FBZ (OR = 0,55) alors qu'elle augmenterait le risque de résistance au PYR d'un facteur 30 par comparaison avec la réalisation de 2 vermifugations par an.

Par ailleurs, toujours en prenant l'étude dans sa globalité, le fait de se trouver en Aquitaine semblerait être en lui-même un facteur de risque puisque les structures s'y trouvant auraient 1,68 fois plus de risque de présenter une résistance à au moins une molécule d'anthelminthique, ce résultat n'étant pas significatif ( $p = 0,07 > 0,05$ ). Celles se trouvant dans les Pays de la Loire auraient au contraire 1,41 fois moins de risque d'en présenter, ce résultat n'étant pas significatif ( $p = 0,08 > 0,05$ ).

## CONCLUSION

Bien que la connaissance au niveau mondial de la grande prévalence de résistances au FBZ, de l'objectivation d'un nombre de résistances au PYR non négligeable et de l'émergence d'une perte d'efficacité voire de rares cas de résistances à l'IVM, peu d'études avaient été jusqu'à présent menées en France sur ce sujet.

Pourtant la filière équine est bien loin d'être négligeable avec plus d'1 million de chevaux présents sur notre territoire, le fait que l'équitation soit le 3ème sport français en nombre de licenciés ainsi que les 180 000 actifs travaillant, directement ou indirectement, dans le milieu équin.

Par ailleurs, les politiques de vermifugations systématiques, menées ces dernières années, ont conduit à un changement du profil des parasites digestifs chez les équidés, avec un passage d'une majorité de grands strongles à une majorité de petits strongles actuellement.

Bien que les conséquences cliniques qui peuvent être imputées à une infestation massive par les strongles digestifs soient discutées dans leur intensité, il n'en demeure pas moins qu'elles existent et peuvent mener à des contre-performances, une atteinte de l'état général voire à la mort de l'animal suite à une colique ou à une cyathostomose larvaire aiguë.

Nous avons pu, dans notre étude, objectiver l'existence d'une résistance au FBZ ubiquitaire, aucune de nos 13 structures n'étant épargnée par ce phénomène. L'ampleur de cette extension peut être mise, en partie, en relation avec le faible coût et l'absence d'ordonnance pour obtenir les spécialités en contenant, ainsi qu'avec son ancienneté.

En ce qui concerne le PYR, de même que dans la plupart des études, il apparaît que son efficacité est très contrastée. En effet, alors que des structures présentent des efficacités conservées, d'autres sont fortement suspectées d'héberger des strongles résistants. Un tel constat doit mener à la réalisation de coproscopies systématiques ainsi que de FECRT réguliers avant d'utiliser cette molécule, ce afin de préserver son efficacité le plus longtemps possible.

Enfin, l'efficacité de l'IVM est excellente dans 12 structures sur les 13 que compte notre étude. La situation de cette 13<sup>ème</sup> structure est préoccupante, avec 2 chevaux ayant montré un FECRT insuffisant. Ceci est inquiétant car, jusqu'à peu, l'efficacité de cette molécule était de 100 % sans exception. Ainsi, pour l'IVM également, le recours à des coproscopies et de FECRT est nécessaire afin de préserver son efficacité.

Une autre réalité mise en exergue ici est le fait que, selon les structures, 15 à 85 % des chevaux nécessitent réellement une vermifugation (c'est-à-dire qu'ils excrètent plus de 200 opg).

Ainsi, les protocoles de vermifugation systématiques et identiques pour tous les chevaux d'une structure sont une aberration. A défaut de pouvoir réaliser des coproscopies 4 fois par an, leur réalisation à l'été et à l'hiver, donc en période où les chevaux hébergent des populations refuges de strongles, est ainsi fortement conseillée. La réalisation annuelle de FECRT et, dans un futur proche (après validation), de tests moléculaires de dépistage de la résistance seront plus que recommandés afin de connaître le statut d'une structure donnée concernant les résistances, mais ne remplacera pas la nécessité de coproscopies afin d'estimer l'excrétion.

En effet, afin de préserver la bonne efficacité du PYR et des LMs, il convient d'essayer de toujours conserver des populations de strongles sensibles dans des zones refuges. De telles précautions pourraient, bien qu'un tel phénomène n'ait jamais été mis en évidence jusqu'à présent, essayer de favoriser une réversion des molécules peu efficaces. Pour cela, la vermifugation des forts excréteurs uniquement, le non ramassage des crottins en été, la tolérance d'un certain nombre de larves enkystées sont autant de solutions possibles et recommandées.

En ces temps où les découvertes de nouvelles molécules sont rares, il convient de prendre des dispositions afin, comme pour les antibiotiques, d'avoir une utilisation raisonnée des

anthelminthiques et en favorisant les systèmes alternatifs comme le pâturage mixte, le ramassage des crottins au printemps... afin de limiter naturellement la charge parasitaire et donc limiter le nombre de traitements nécessaires.

**AGREMENT SCIENTIFIQUE**

**En vue de l'obtention du permis d'imprimer de la thèse de doctorat vétérinaire**

Je soussigné, Philippe JACQUIET, Enseignant-chercheur, de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, directeur de thèse, certifie avoir examiné la thèse de **DUBES Chloé** intitulée « **Résistance des strongles digestifs des chevaux vis-à-vis des anthelminthiques : Résultats d'une enquête coproscopique en Aquitaine** » et que cette dernière peut être imprimée en vue de sa soutenance.

Fait à Toulouse, le 18 octobre 2017  
Professeur Philippe JACQUIET  
Enseignant chercheur  
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse



Vu :  
La Directrice de l'Ecole Nationale  
Vétérinaire de Toulouse  
Isabelle CHMITELIN



Vu :  
Le Président du jury :  
Professeur Antoine BERRY



Vu et autorisation de l'impression :  
Président de l'Université  
Paul Sabatier  
Monsieur Jean-Pierre VINEL



Le Président de l'Université Paul Sabatier  
par délégation,  
La Vice-Présidente de la CFVU  
Régine ANDRE-OBRECHT

Mlle DUBES Chloé  
a été admis(e) sur concours en : 2012  
a obtenu son diplôme d'études fondamentales vétérinaires le : 23/06/2016  
a validé son année d'approfondissement le : 04/07/2017  
n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.



**AGREMENT SCIENTIFIQUE**

**En vue de l'obtention du permis d'imprimer de la thèse de doctorat vétérinaire**

Je soussigné, Philippe JACQUIET, Enseignant-chercheur, de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, directeur de thèse, certifie avoir examiné la thèse de **BOIS Isoline** intitulée « **Résistance des strongles digestifs des chevaux vis-à-vis des anthelminthiques : Résultats d'une enquête coproscopique en Aquitaine** » et que cette dernière peut être imprimée en vue de sa soutenance.

**Fait à Toulouse, le 18 octobre 2017**  
**Professeur Philippe JACQUIET**  
**Enseignant chercheur**  
**de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse**



**Vu :**  
**La Directrice de l'Ecole Nationale**  
**Vétérinaire de Toulouse**  
**Isabelle CHMITELIN**



**Vu :**  
**Le Président du jury :**  
**Professeur Antoine BERRY**



Mlle BOIS Isoline  
a été admis(e) sur concours en : 2012  
a obtenu son diplôme d'études fondamentales vétérinaires le : 23/06/2016  
a validé son année d'approfondissement le : 04/07/2017  
n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.

**Vu et autorisation de l'impression :**  
**Président de l'Université**  
**Paul Sabatier**  
**Monsieur Jean-Pierre VINEL**

Le Président de l'Université Paul Sabatier  
par délégation,  
La Vice-Présidente de la CFVU



Régine ANDRE-OBRECHT



## BIBLIOGRAPHIE

- **BAIRDEN K**, DAVIES H.S, GIBSON N.R, HOOD A.J.O et PARKER L.D (2006). « Efficacy of moxidectin 2 per cent oral gel against cyathostomins particularly third-stage inhibited larvae, in horses. » *The Veterinary Record*, **158**, n°22, 766-768.
- **BARNES E.H**, DOBSON R.J et BARGER I.A (1995). « Worm Control and Anthelmintic Resistance: Adventures with a Model. » *Parasitology Today (Personal Ed)*, **vol 11**, n°2, 56-63.
- **BEMRICK W.J** (1978). « Tolerance of Equine Strongylid Larvae to Desiccation and Freezing ». *Cryobiology*, **15**, n°2, 214-218.
- **BEUGNET F** (2005). « La résistance aux antiparasitaires chez les parasites des chevaux. » *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France*, **tome 159**, n°1.
- **BEUGNET F**, FAYET G, GUILLOT J, GRANGE E, DESJARDINS I et DANG H (2005). *Abrégé de parasitologie clinique des équidés*, **vol 2**, Kalianxis, 91-127.
- **BOERSEMA J.H**, BORGSTEEDE F.H.M, EYSKER M et SAEDT I (1995). «The Reappearance of Strongyle Eggs in Faeces of Horses Treated with Pyrantel Embonate ». *Veterinary Quarterly* **17**, n°1, 18-20.
- **BOERSEMA J.H**, EYSKER M, MAAS J et VAN DER AAR W.M (1996). « Comparison of the Reappearance of Strongyle Eggs in Foals, Yearlings, and Adult Horses after Treatment with Ivermectin or Pyrantel.» *Veterinary Quarterly* **18**, n°1, 7-9.
- **BOERSEMA J.H**, EYSKER M et VAN DER AAR W.M (1998). « The Reappearance of Strongyle Eggs in the Faeces of Horses after Treatment with Moxidectin ». *Veterinary Quarterly* **20**, n°1, 15-17.
- **BOSSCHE H.V**, THIENPONT D et JANSSENS P.G (1985). *Chemotherapy of Gastrointestinal Helminths*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- **BOULKABOUL A**, BOUAKKAZ A et KERBOEUF D (2006). « Détection d'une résistance aux benzimidazoles chez les strongles digestifs du cheval en Algérie.» *Revue de médecine vétérinaire*, **157**, vol 2, 59-64.
- **BOULKABOUL A** et SENOUCI K (2010). « Contrôle des strongles digestifs du cheval en situation de résistance aux benzimidazoles en Algérie.» *Revue de médecine vétérinaire*, **161**, 494-497.
- **CANEVER R.J**, BRAGA P.R.C, BOECKH A, GRYCAJUCK M, BIER D et MOLENTO M.B (2013). « Lack of Cyathostomin sp. reduction after anthelmintic treatment in horses in Brazil.» *Veterinary Parasitology*, **194**, n°1, 35-39.
- **CHAPMAN M.R**, FRENCH D.D et KLEI TR (2003). « Prevalence of Strongyle Nematodes in Naturally Infected Ponies of Different Ages and during Different Seasons of the Year in Louisiana. » *Journal of Parasitology*, **89**, n°2, 309-314.

- **CIRAK** V.Y, GULEGEN E et BAUER C (2004). « Benzimidazole resistance in cyathostomin populations on horse farms in western Anatolia, Turkey. » *Parasitology Research*, **93**, n°5, 392-395.
- **COLES** G.C, BAUER C, BORGSTEEDE F.H.M, GEERTS S, KLEI T.R, TAYLOR M.A et WALLER P.J (1992). « World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (W.A.A.V.P) methods for the detection of anthelmintic resistance in nematodes of veterinary importance. » *Veterinary Parasitology*, **44**, 35-44.
- **COLES** T et LYNN R (2014). « Parasiticides for Use in Horses ». Dans *Equine Pharmacology*, édité par Cynthia Cole, Bradford Bentz, et Lara Maxwell, 85-98. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Inc.
- **COLLOBERT-LAUGIER** C, HOSTE H, SEVIN C et DORCHIES P (2002). « Prevalence, Abundance and Site Distribution of Equine Small Strongyles in Normandy, France ». *Veterinary Parasitology* **110**, n°1-2, 77-83.
- **COUTO** M.C.M, QUINELATO S, SANTOS C.N, SOUZA L.S, SAMPAIO I.B.M et RODRIGUES M.L.A (2008). « Environmental influence in cyathostominae ecology ». *Veterinarni Medicina* **5**, n°53, 243-249.
- **CRAVEN** J, BJØRN H, HENRIKSEN S.A, NANSEN P, LARSEN M et LENDAL S (1998). « Survey of anthelmintic resistance on Danish horse farms, using 5 different methods of calculating faecal egg count reduction. » *Equine Veterinary Journal*, **30**, n°4, 289-293.
- **DAVIES** J.A et SCHWALBACH L.M (2000). « A Study to Evaluate the Field Efficacy of Ivermectin, Fenbendazole and Pyrantel Pamoate, with Preliminary Observations on the Efficacy of Doramectin, as Anthelmintics in Horses. » *Journal of the South African Veterinary Association* **71**, n°3, 144-147.
- **DE LIMA SAES** I, VERA J.H.S, FACHIOLLI D.F, YAMADA P.H, DELLAQUA J.V.T, DE LIMA SAES R, AMARANTE A.F.T et SOUTELLO R.V.G (2016). « Time Required by Different Anthelmintics to Reach Expected Efficacy Levels in Horses Infected by Strongyles. » *Veterinary Parasitology* **229**, 90-92.
- **DELARUE** E, IWENCZAK D, OULION F, TOURET C, FOISNON N, VIVANT M, MATHIEU G, PEYRILLE S, POUGET J-M, BALME J.L, PAGES L, ASSEGNINOU B.P, DAUMAS F, FLORES A, DAMIENS J, TARQUINY S, BENEZET C et BOYER S (2014). « Gestion du parasitisme chez le cheval, Une marge de progrès identifiée au sein des exploitations équinnes. » *Réseau Economique de la Filière Equine*.
- **DIPIETRO** J.A, HUTCHENS D.E, LOCK T.F, WALKER K, PAUL A.J, SHIPLEY C et RULLI D (1997). « Clinical Trial of Moxidectin Oral Gel in Horses. » *Veterinary Parasitology* **72**, n° 2, 167-177.
- **DUNCAN** J.L (1973). « The Life Cycle, Pathogenesis and Epidemiology of *S. vulgaris* in the Horse. » *Equine Veterinary Journal* **5**, n°1, 20-25.
- **DUNCAN** J.L, MCBEATH D.G, BEST J.M.J et PRESTON N.K (1977). « The Efficacy of Fenbendazole in the Control of Immature Strongyle Infections in Ponies. » *Equine Veterinary Journal* **9**, n°3, 146-49.

- **EYSKER M**, BOERSEMA J.H et KOOYMAN F.N (1990). « Seasonally Inhibited Development of Cyathostomine Nematodes in Shetland Ponies in The Netherlands. » *Veterinary Parasitology* **36**, n°3-4, 259-264.
- **EYSKER M**, BOERSEMA J.H et KOOYMAN F.N (1992). « The Effect of Ivermectin Treatment against Inhibited Early Third Stage, Late Third Stage and Fourth Stage Larvae and Adult Stages of the Cyathostomes in Shetland Ponies and Spontaneous Expulsion of These Helminths. » *Veterinary Parasitology* **42**, n°3-4, 295-302.
- **EYSKER M**, JANSEN J et MIRCK M.H (1986). « Control of Strongylosis in Horses by Alternate Grazing of Horses and Sheep and Some Other Aspects of the Epidemiology of Strongylidae Infections. » *Veterinary Parasitology* **19**, n°1-2, 103-115.
- **FISCHER J.K**, HINNEY B, DENWOOD M.J, TRAVERSA D, VON SAMSON-HIMMELSTJERNA G et CLAUSEN P.H (2015). « Efficacy of selected anthelmintic drugs against cyathostomins in horses in the federal state of Brandenburg, Germany. » *Parasitology Research*, **114**, n°12, 4441-4450.
- **GEURDEN T**, BETSCH J.M, MAILLARD K, VANIMISETTI B, D'ESPOIS M et BESOGNE B (2013). « Determination of anthelmintic efficacy against equine cyathostomins and *Parascaris equorum* in France. » *Equine Veterinary Education*, **25**, n°6, 304-307.
- **GIBSON T.E** (1953). « The Effect of Repeated Anthelmintic Treatment with Phenothiazine on the Faecal Egg Counts of Housed Horses, with Some Observations on the Life Cycle of *Trichonema* Spp. in the Horse. » *Journal of Helminthology* **27**, n°1-2, 29.
- **GOKBULUT C**, AKAR F et MCKELLAR Q.A (2006). « Plasma Disposition and Faecal Excretion of Oxfendazole, Fenbendazole and Albendazole Following Oral Administration to Donkeys. » *The Veterinary Journal* **172**, n°1, 166-172.
- **GOKBULUT C**, NOLAN A.M et MCKELLAR Q.A (2001). « Pharmacokinetic Disposition and Faecal Excretion of Pyrantel Embonate Following Oral Administration in Horses. » *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* **24**, n°1, 77-79.
- **GOKBULUT C**, NOLAN A.M et MCKELLAR Q.A (2001). « Plasma Pharmacokinetics and Faecal Excretion of Ivermectin, Doramectin and Moxidectin Following Oral Administration in Horses. » *Equine Veterinary Journal* **33**, n°5, 494-98.
- **GONZÁLEZ CANGA A**, SAHAGÚN PRIETO A.M, JOSÉ DIEZ LIÉBANA M, MARTÍNEZ N.F, VEGA M.S et VIEITEZ J.J.G (2009). « The Pharmacokinetics and Metabolism of Ivermectin in Domestic Animal Species. » *Veterinary Journal (London, England: 1997)* **179**, n°1, 25-37.
- **HERD R.P** et MAJEWSKI G.A (1994). « Comparison of Daily and Monthly Pyrantel Treatment in Yearling Thoroughbreds and the Protective Effect of Strategic Medication of Mares on Their Foals. » *Veterinary Parasitology* **55**, n°1-2, 93-104.
- **HERD R.P**, WILLARDSON K.L et GABEL A.A (1985). « Epidemiological Approach to the Control of Horse Strongyles. » *Equine Veterinary Journal* **17**, n°3, 202-207.

- **KAPLAN** R.M (2004). « Drug resistance in nematodes of veterinary importance: a status report. » *Trends in Parasitology* **20**, n° 10, 477-481.
- **KAPLAN** R.M, **KLEI** T.R, **LYONS** E.T, **LESTER** G, **COURTNEY** C.H, **FRENCH** D.D, **TOLLIVER** S.C, **VIDYASHANKAR** A.N et **ZHAO** Y (2004). « Prevalence of anthelmintic resistant cyathostomes on horse farms. » *Journal of the American Veterinary Medical Association* **225**, n°6, 903-910.
- **KAPLAN** R.M et **NIELSEN** M.K (2010). « An evidence-based approach to equine parasite control: it ain't the 60s anymore: Evidence-Based Approach to Equine Parasite Control . » *Equine veterinary Education* **22**, n°6, 306-316.
- **KHAN** S.A, **KUSTER** D.A et **HANSEN** S.E (2002). « A Review of Moxidectin Overdose Cases in Equines from 1998 through 2000. » *Veterinary and Human Toxicology* **44**, n°4, 232-35.
- **KÖHLER** P (2001). « The Biochemical Basis of Anthelmintic Action and Resistance. » *International Journal for Parasitology* **31**, n°4, 336-345.
- **KORNAŚ** S, **CABARET** J, **SKALSKA** M et **NOWOSAD** B (2010). « Horse Infection with Intestinal Helminths in Relation to Age, Sex, Access to Grass and Farm System. » *Veterinary Parasitology* **174**, n°3-4, 285-291.
- **KUMAR** S, **GARG** R, **KUMAR** S, **BANERJEE** P S, **RAM** H et **PRASAD** A (2016). « Benzimidazole resistance in equine cyathostomins in India. » *Veterinary Parasitology*, **218**, 93-97.
- **LAUGIER** C et **SALLE** G (2015). « La résistance aux anthelminthiques chez les nématodes de équidés. » *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France*, **168**, n°4.
- **LANGROVA** I, **JANKOVSKA** I, **BOROVSKY** M et **FIALA** T (2003). « Effect of climatic influences on the migrations of infective larvae of Cyathostominae. » *Veterinární medicína* **1-2**, n°48, 18–24.
- **LESTER** H.E, **SPANTON** J, **STRATFORD** C.H, **BARTLEY** D.J, **MORGAN** E.R, **HODGKINSON** J.E, **COUNBE** K, **MAIR** T, **SWAN** B, **LEMON** G, **COOKSON** R et **MATTHEWS** (2013). « Anthelmintic efficacy against cyathostomins in horses in Southern England. » *Veterinary Parasitology*, **197**, 189-196.
- **LIND** E.O, **KUZMINA** T, **UGGLA** A, **WALLER** P.J et **HÖGLUND** J (2007). « A Field Study on the Effect of Some Anthelmintics on Cyathostomins of Horses in Sweden. » *Veterinary Research Communications* **31**, n°1, 53-65.
- **LINGENS** F (1976). « Regulation of Aromatic Amino Acid Biosynthesis in Microorganisms ». *Acta Microbiologica Academiae Scientiarum Hungaricae* **23**, n°2, 161-66.
- **LOVE** S, **MURPHY** D et **MELLOR** D (1999). « Pathogenicity of Cyathostome Infection. » *Veterinary Parasitology* **85**, n°2-3, 113-121.

- **LYONS** E.T, TOLLIVER S.C, COLLINS S.S, IONITA M, KUZMINA T.A et ROSSANO M (2011). « Fields tests demonstrating reduced activity of ivermectin and moxidectin against small strongyles in horses on 14 farms in Central Kentucky in 2007-2009.» *Parasitology Research*, **108**, n°2, 355-360.
- **LYONS** E.T, TOLLIVER S.C et DRUDGE J.H (1999). « Historical perspective of cyathostomes: prevalence, treatment and control programs.» *Veterinary Parasitology* **85**, 97-112.
- **LYONS** E.T, TOLLIVER S.C, IONITA M, LEWELLEN A et COLLINS S.S (2008). « Field studies indicating reduced activity of ivermectin on small strongyles in horses on a farm in Central Kentucky. » *Parasitology Research* , **103**, n°1, 209-215.
- **MAIR** T.S (1993). « Recurrent Diarrhoea in Aged Ponies Associated with Larval Cyathostomiasis. » *Equine Veterinary Journal* **25**, n°2, 161-63.
- **MARTIN** R.J (1997). « Modes of Action of Anthelmintic Drugs. » *Veterinary Journal (London, England: 1997)* **154**, n°1, 11-34.
- **MATTHEWS** J.B (2008). « An update on cyathostomins : Anthelmintic resistance and worm control. » *Equine Veterinary Education*, **20**, n°10, 552-560.
- **MATTHEWS** J.B (2014). « Anthelmintic resistance in equine nematodes. » *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*, **4**, n°3, 310-315.
- **MCBEATH** D.G, BEST J.M, PRESTON N.K et DUNCAN J.L (1978). « Studies on the Faecal Egg Output of Horses after Treatment with Fenbendazole. » *Equine Veterinary Journal* **10**, n°1, 5-8.
- **MCKELLAR** Q.A, GOKBULUT C, MUZANDU K, et BENCHAOUI H (2002). « Fenbendazole Pharmacokinetics, Metabolism, and Potentiation in Horses. » *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals* **30**, n°11, 1230-1239.
- **MEDICA** D.L et SUKHDEO M.V (1997). « Role of Lipids in the Transmission of the Infective Stage (L3) of *Strongylus Vulgaris* (Nematoda: Strongylida) ». *The Journal of Parasitology* **83**, n°5, 775-779.
- **MFITLODZE** M.W et HUTCHINSON G.W (1987). « Development and Survival of Free-Living Stages of Equine Strongyles under Laboratory Conditions. » *Veterinary Parasitology* **23**, n°1-2, 121-133.
- **MOLENTO** M.B, ANTUNES J, BENTES R.N et COLES G.C (2008). « Anthelmintic resistant nematodes in Brazilian horses. » *The Veterinary record*, **162**, n°12, 384-385.
- **MONAHAN** C.M, CHAPMAN M.R, TAYLOR H.W, FRENCH D.D et KLEI T.R (1996). « Comparison of Moxidectin Oral Gel and Ivermectin Oral Paste against a Spectrum of Internal Parasites of Ponies with Special Attention to Encysted Cyathostome Larvae. » *Veterinary Parasitology* **63**, n°3-4, 225-35.
- **MOROI** K et SATO T (1975). « Comparison between Procaine and Isocarboxazid Metabolism in Vitro by a Liver Microsomal Amidase-Esterase. » *Biochemical Pharmacology* **24**, n°16, 1517-1521.

- **MUGHINI GRAS L**, USAI F et STANCAMPIANO L (2011). « Strongylosis in Horses Slaughtered in Italy for Meat Production: Epidemiology, Influence of the Horse Origin and Evidence of Parasite Self-Regulation ». *Veterinary Parasitology* **179**, n°1-3 (juin 2011), 167-74.
- **NIESLEN M.K** (2010). « Utilisation des anthelminthiques chez le cheval. » *Pratique Vétérinaire Equine*, vol **42**, 1-8.
- **NIELSEN M.K.**, KAPLAN R.M, THAMSBORG S.M, MONRAD J et OLSEN S.N (2007). « Climatic Influences on Development and Survival of Free-Living Stages of Equine Strongyles: Implications for Worm Control Strategies and Managing Anthelmintic Resistance. » *The Veterinary Journal* **174**, n°1, 23-32.
- **NIELSEN M.K** et LYONS E.T (2017). « Encysted Cyathostomin Larvae in Foals - Progression of Stages and the Effect of Seasonality. » *Veterinary Parasitology* **236**, 108-12.
- **OSBOURNE C.P** (1972). « Observations on the Free-Living Stages of Strongylid Nematodes of the Horse. » *Parasitology* **64**, n°3, 461-77.
- **PAPADOPOULOS E**, HAMHOUGIAS K, HIMONAS C et DORCHIES (2000). « Strongyle anthelmintic resistance in horses and cattle from Greece. » *Revue de Médecine Vétérinaire* **151**, n°12, 1139-1142.
- **PECHEUR M** (1981). « Anthelmintic Treatment of Equids: Capabilities and Limitations. Critical Tests of Nine Anthelmintic Agents on Ponies ». *Annals of Veterinary Research* **12**, n° 3, 303-316.
- **PEREGRINE A.S**, MOLENTO M.B, KAPLAN R.M et NIELSEN M.K (2014). « Anthelmintic resistance in important parasites of horses: Does it really matter? » *Veterinary Parasitology*, **201**, n°1-2, 1-8.
- **PÉREZ R**, CABEZAS I, GARCÍA M, RUBILAR L, SUTRA J.F, GALTIER P et ALVINERIE M (1999). « Comparison of the Pharmacokinetics of Moxidectin (Equest) and Ivermectin (Eqvalan) in Horses. » *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* **22**, n° 3, 174-180.
- **PICHÉ C.A**, KENNEDY M.J, HERBERS H.A et NEWCOMB K.M (1991). « Comparison of ivermectin, oxbendazole and pyrantel pamoate in suppressing fecal egg output in horses ». *The Canadian veterinary journal* **32**, n°2, 104-107.
- **PILO C**, ALTEA A, PIRINO S, NICOLUSSI P, VARCASIA A, GENCHI M et SCALA A (2012). « *Strongylus vulgaris* (Looss, 1900) in Horses in Italy: Is It Still a Problem? » *Veterinary Parasitology* **184**, n° 2-4, 161-67.
- **PLUMB D.C** et **PLUMB D.C** (2005). *Plumb's veterinary drug handbook*. 5th ed. Stockholm, Wis. : Ames: Pharma Vet Inc. ; Distributed by Blackwell Pub.
- **PRICHARD R.K**, HALL C.A, KELLY J.D, MARTIN I.C.A et DONALD A.D (1980). « The problem of anthelmintic resistance in nematodes. » *Australian Veterinary Journal* **56**, n°5, 239-251.

- **REHBEIN S**, VISSER M et WINTER R (2013). « Prevalence, Intensity and Seasonality of Gastrointestinal Parasites in Abattoir Horses in Germany ». *Parasitology Research* **112**, n°1, 407-413.
- **REINEMEYER C.R**, HUTCHENS D.E, ECKBLAD W.P, MARCHIONDO A.A et SHUGART J.I (2006). « Dose-Confirmation Studies of the Cestocidal Activity of Pyrantel Pamoate Paste in Horses ». *Veterinary Parasitology* **138**, n°3-4, 234-239.
- **REINEMEYER C.R** et NIELSEN M.K (2009). « Parasitism and Colic ». *The Veterinary Clinics of North America. Equine Practice* **25**, n°2, 233-45.
- **RELF V.E**, LESTER H.E, MORGAN E.R, HODGKINSON J.E et MATTHEWS J.B (2014). « Anthelmintic efficacy on UK Thoroughbred stud farms. » *International Journal for Parasitology* **44**, n°8, 507-514.
- **ROBERTSON A.P**, BUXTON S.K, PUTTACHARY S, WILLIAMSON S.M, WOLSTENHOLME A.J, NEVEU C, CABARET J, CHARVET CL et MARTIN RJ (2012). « Antinematodal Drugs - Modes of Action and Resistance: And Worms Will Not Come to Thee (Shakespeare: Cymbeline: IV, ii) ». In *Parasitic Helminths*, édité par Conor R. Caffrey, 233-249. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
- **ROSSANO M.G**, SMITH A.R et LYONS E.T (2010). « 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.» *Veterinary Parasitology* **173**, n°3-4, 349-352.
- **SALLE G**, CORTET J, BOIS I, DUBES C, GUYOT-SIONEST Q, LARRIEU C, LANDRIN V, MAJOREL G, WITTECK S, WORINGER E, COUROUCE-MALBLANC A, GUILLOT J, JACQUIET P, LAUGIER C, CREPIN L, GUEGNARD F, BLANCHARD A et LEBLOND A (2017). “Risk factor analysis of equine strongyle resistance to anthelmintics”.
- **SALAS-ROMERO J**, GOMEZ-CABRERA K, MOLENTO M.B, LYONS E.T, DELGADO A, GONZALES L, ARENAL A et NIELSEN M.K (2017). « Efficacy of two extra-label anthelmintic formulations against equine strongyles in Cuba. » *Veterinary Parasitology: Regional Studies and Reports*, **8**, 39-42.
- **SEYOUM Z**, ZEWDU A, DAGNACHEW S et BOGALE B (2017). « Anthelmintic Resistance of Strongyle Nematodes to Ivermectin and Fenbendazole on Cart Horses in Gondar, Northwest Ethiopia.» *BioMed Research Internal* **2017**, 1-6.
- **SLOCOMBE J.O.D** et De GANNES R.V.G (2006). « Cyathostomes in horses in Canada resistance to pyrantel salts and effectively removed by moxidectin.» *Veterinary Parasitology* **140**, n°1-2,181-184.
- **SLOCOMBE J.O** et MCCRAW B.M (1980). « Evaluation of Pyrantel Pamoate, Nitramisole and Avermectin B1a against Migrating Strongylus Vulgaris Larvae ». *Canadian Journal of Comparative Medicine: Revue Canadienne De Medecine Comparee* **44**, n°1, 93-100.

- **SLOCOMBE** J.O et SMART J (1975). « Evaluation of Pyrantel Pamoate against Strongyles in Horses ». *The Canadian Veterinary Journal* **16**, n°10, 310-312.
- **SMITH** M.A, NOLAN T J, RIEGER R, ACETO H, LEVINE D.G, NOLEN-WALSTON R et SMITH B.I (2015). « Efficacy of major anthelmintics for reduction of fecal shedding of strongyle-type eggs in horses in the Mid-Atlantic region of the United States.» *Veterinary Parasitology* **214**, n°1-2, 139-143.
- **STRATFORD** C.H, LESTER H.E, PICKLES K.J, MCGORUM B.C et MATTHEWS J.B (2014). « An investigation of anthelmintic efficacy against strongyles on equine yards in Scotland. » *Equine Veterinary Journal* **46**, n°1, 17-24.
- **STUDZINSKA** M.B, TOMCZUK K, DEMKOWSKA-KUTRZEPA M et SZCZEPANIAK K (2012). « The Strongylidae Belonging to Strongylus Genus in Horses from Southeastern Poland ». *Parasitology Research* **111**, n°4, 1417-1421.
- **SWOR** T.M, WHITTENBURG J.L et CHAFFIN M.K (2009). « Ivermectin Toxicosis in Three Adult Horses ». *Journal of the American Veterinary Medical Association* **235**, n°5, 558-562.
- **TOSCAN** G, CEZAR A.S, PEREIRA R.C.F, SILVA G.B, SANGIONI L.A, OLIVEIRA L.S.S et VOGEL F.S.F (2012). « Comparative Performance of Macrocyclic Lactones against Large Strongyles in Horses ». *Parasitology International* **61**, n° 4, 550-53.
- **TRAVERSA** D, CASTAGNA G, VON SAMSON-HIMMELSTJERNA G, MELONI S, BARTOLINI R, GEURDEN T, PEARCE M C, WORINGER E, BRESOGNET B, MILILLO P et D'ESPOIS M (2012). « Efficacy of major anthelmintics against horse cyathostomins in France.» *Veterinary Parasitology* **188**, n°3-4, 294-300.
- **TRAVERSA** D, MILILLO P, BARNES H, VON SAMSON-HIMMELSTJERNA G, SCHURMANN S, DEMELER J, OTRANTO D *et al* (2010). « Distribution and Species-Specific Occurrence of Cyathostomins (Nematoda, Strongylida) in Naturally Infected Horses from Italy, United Kingdom and Germany ». *Veterinary Parasitology* **168**, n° 1-2, 84-92.
- **TRAVERSA** D, VON SAMSON-HIMMELSTJERNA G, DEMELER J, MILILLO P, SCHURMANN S, BARNES H, OTRANTO D, PERUCCI S, FRANGIPANE DI REGALBONO A, BERALDO P, BOECKH A, COBB R (2009). « Anthelmintic resistance in cyathostomin populations from horse yards in Italy, United Kingdom and Germany.» *Parasites & Vectors* **2**, n° suppl 2, 1886-1756.
- **VAN WYK** J.A (2001). « Refugia-overlooked as perhaps the most potent factor concerning the development of anthelmintic resistance. » *Onderstepoort Journal of Veterinary Research* **68**, n°1, 55-67.
- **VARADY** M, KONIGOVA A et CORBA J (2000). « Benzimidazole resistance in equine cyathostomes in Slovakia. » *Veterinary Parasitology* **94**, n°1-2, 67-74.
- **VELÍK** J, BALIHAROVÁ V, FINK-GREMMELS J, BULL S, LAMKA J et SKÁLOVÁ L (2004). « Benzimidazole Drugs and Modulation of Biotransformation Enzymes ». *Research in Veterinary Science* **76**, n° 2, 95-108.

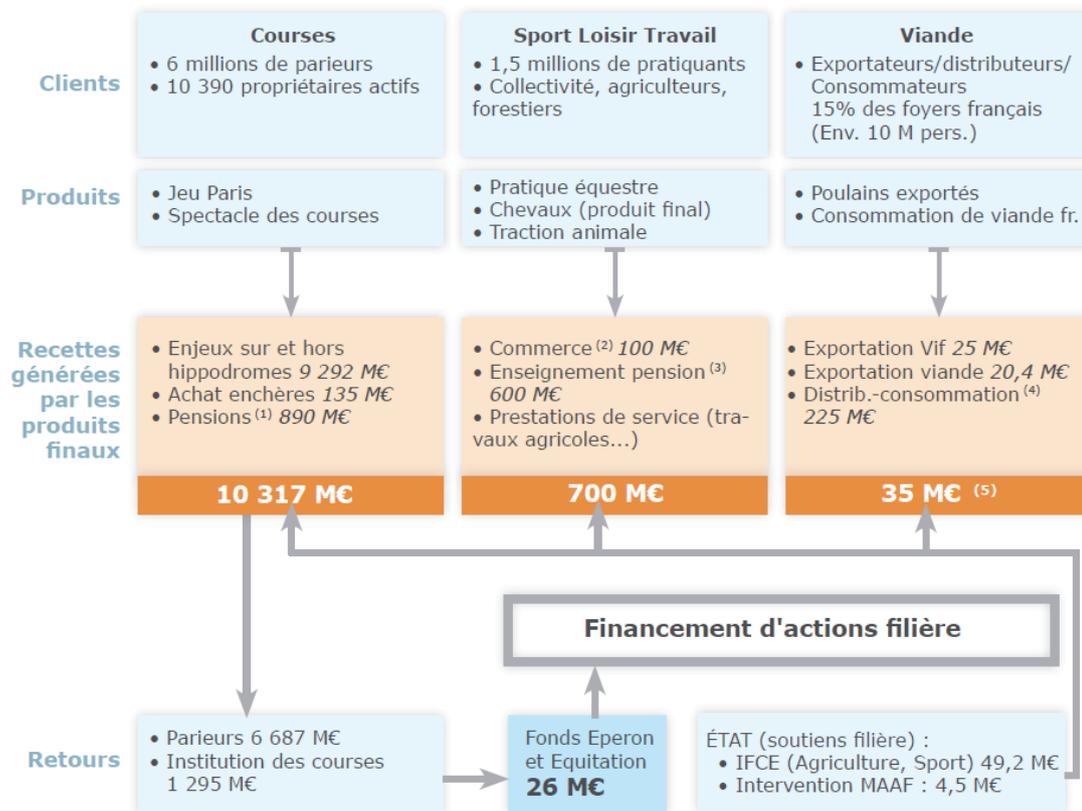
- **VON SAMSON-HIMMELSTJERNA** (2012). « Anthelmintic resistance in equine parasites-detection, potential clinical relevance and implications for control.» *Veterinary Parasitology*, **185**, n°1, 2-8.
- **WAGNER** E.L et TYLER P.J (2011). « A Comparison of Weight Estimation Methods in Adult Horses ». *Journal of Equine Veterinary Science* **31**, n° 12, 706-710.
- **WHITTAKER** J.H,CARLSON S.A, JONES D.E et BREWER M.T (2016). « Molecular mechanisms for anthelmintic resistance in strongyle nematode parasites of veterinary importance.» *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* **40**, n°2, 105-115.
- **XIAO** L, HERD R.P et MAJEWSKI G.A (1994). « Comparative Efficacy of Moxidectin and Ivermectin against Hypobiotic and Encysted Cyathostomes and Other Equine Parasites ». *Veterinary Parasitology* **53**, n°1-2, 83-90.



# ANNEXE

## Annexe 1 : Synthèse des flux financiers dans la filière équine (d'après ifce-OESC)

### Les flux financiers - Synthèse des flux financiers dans la filière équine



Source : ifce-OESC

**Annexe 2 : Efficacité des anthelminthiques utilisés chez les chevaux (d'après Barrier et Laugier, 2011).**

**Efficacité des antiparasitaires internes <sup>6</sup>**

<sup>6</sup>Source : « Lutter contre les parasites digestifs » L. Barrier, C. Laugier janv 2011- www.haras-nationaux.fr

Molécule	Benzimidazoles			Pyrantel	Lactones macrocycliques		Praziquantel	Associations	
	Mébandazole	Oxibendazole	Fenbendazole		Ivermectine	Moxidectine		Ivermectine + praziquantel	Moxidectine + praziquantel
Exemples de noms commerciaux (liste non exhaustive)	Telmin	Equimithe Vermequine	Panacur Panacur équine guard	Strongid	Bimectine Eqvalan Eraquell Furexel Horsipac Noromectin Vectin	Equest ****	Tenivalan	Equimax Eqvalan duo Furexel Combi	Equest pramox ****
Grands strongles :									
- adultes	+	+	+	+	+	+	-	+	+
- larves en migration	-	-	+*	-	+	+	-	+	+
Petits strongles									
- adultes et larves dans la lumière intestinale	+ ***	+ ***	+ ***	+ ***	+	+	-	+	+
- larves dans la paroi sauf hypobiose	-	-	+****	-	+	+	-	+	+
- L3 en hypobiose	-	-	-	-	-	+	-	-	+
Ascaris adultes	+	+	+	+	+	+	-	+	+
Oxyures	+	+	+	+	+	+	-	+	+
Tænia	-	-	-	+**	-	-	+	+	+
Gastérophiles	-	-	-	-	+	+	-	+	+

- Signifie que les molécules ne sont pas efficaces
- + Signifie que la molécule est efficace sauf en cas de résistance
- \* Posologie particulière : 7,5 mg/kg pendant 5 jours consécutifs (alors efficacité à 92% sauf résistance)
- \*\* Posologie particulière : efficacité à 70%
- \*\*\* Efficace uniquement sur les parasites non résistants. Actuellement, la résistance aux benzimidazoles est déjà très répandue dans les régions d'élevage ; la résistance au pyrantel est en phase d'extension.
- \*\*\*\* Ne pas administrer aux poulains de moins de 4 mois

**Pourquoi cette étude ?**

**Le saviez-vous ?**  
**Les vers les plus fréquents** (petits strongles) sont **une des premières causes de coliques.**



**La situation actuelle en France**

- Nombre croissant de **parasites résistants à tous les vermifuges** couramment utilisés.
- Nombre croissant de **bactéries résistantes à plusieurs antibiotiques**, dont certaines sont **transmissibles du cheval à l'homme.**

**→ Il faut agir, Sinon il n'y aura bientôt plus de vermifuge efficace !**

**Vos chevaux sont peut-être concernés.**

Vous faites partie des **40 structures sélectionnées** en France pour participer à cette étude.

**Ne laissez pas passer cette occasion!**



**Des questions ?**

N'hésitez pas à nous contacter!

**6 étudiants vétérinaires ...**

*Isoline Bois : Aquitaine*  
*Chloé Dubes : Aquitaine*  
*Quiterie Guyot-Sionnest : Pays de la Loire*  
*Vivien Landrin : Normandie*  
*Caroline Larrieu : Pays de la Loire et Normandie*  
*Guilhem Majorel : Auvergne*



**... une adresse de contact :**

[prevalence.bioresistance@gmail.com](mailto:prevalence.bioresistance@gmail.com)

Directeur d'étude  
Guillaume Sallé  
[guillaume.salle@tours.inra.fr](mailto:guillaume.salle@tours.inra.fr)

**Étude des bio-résistances dans les centres équestres et élevages équins français**



**Vous pouvez participer !**

**ifce** Institut français du cheval et de l'équitation



**INRA** SCIENCE & IMPACT



**les Haras nationaux**



Fonds Éperon



**hippologie** Centre de Recherche



## Les avantages



Rien que pour vous :

- Coproscopie gratuite pour 40 chevaux!
- Vermifugation gratuite de 15 chevaux!

Ainsi vous aurez gratuitement :

- ✓ Un bilan parasitaire et bactériologique
- ✓ Une recherche des résistances
- ✓ Des conseils pour maîtriser les facteurs de risques liés aux résistances
- ✓ Des résultats confidentiels

## Des inconvénients ?

Aucun, si ce n'est de recevoir 4 fois de charmants étudiants vétérinaires !

## Les acteurs

4 bassins de production d'équidés :



Aquitaine  
Auvergne  
Normandie  
Pays de la Loire

800 chevaux & 40 structures sélectionnés :

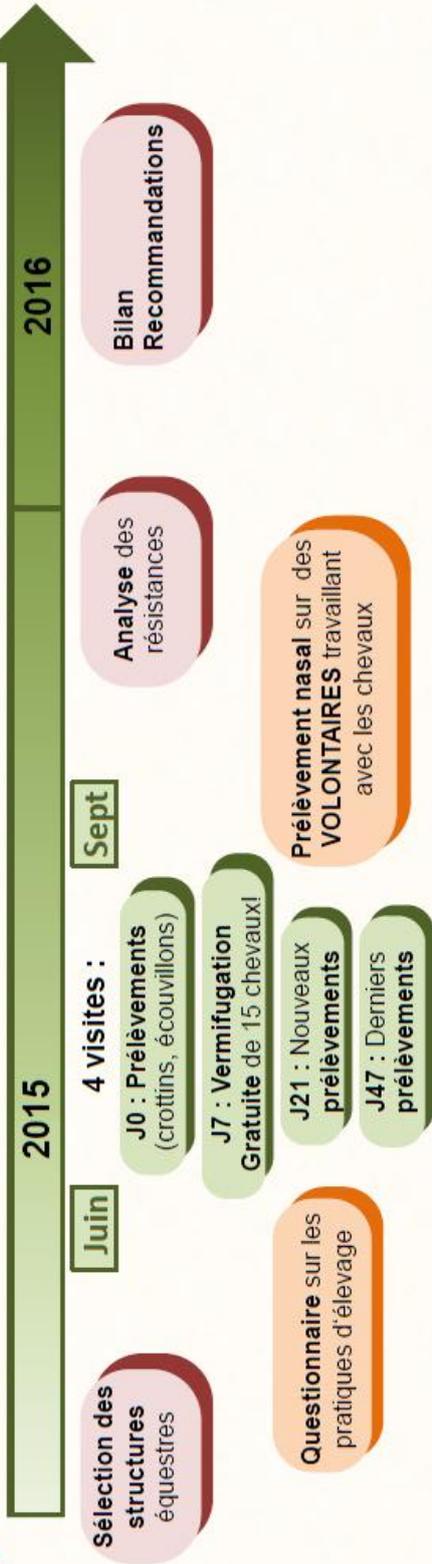
- 20 élevages
- 20 centres équestres



- Haras Nationaux
- INRA
- Ecoles Vétérinaires de Lyon, Toulouse, Nantes, Maison Alfort
- Fondation Hippolia
- Fonds Éperon
- Laboratoires d'analyses



## Déroulement de l'étude:



Annexe 4 : Questionnaire d'enquête sur les résistances aux anthelminthiques et sur les bio-résistances dans la filière équine soumis aux exploitants des structures

**I) Description de la structure**

**A) Code structure :**

**B) Activités**

- Elevage
- Ecurie de compétition
- Pension équestre
- Centre équestre
- Autre

**C) Animaux présents**

**1) Nombre de chevaux présents en permanence ?**

*Foals* : \_\_\_\_\_

*Yearlings* : \_\_\_\_\_

*Etalons* : \_\_\_\_\_

*Juments* : \_\_\_\_\_

**2) Quel est le type racial des chevaux inclus dans l'étude ? \_\_\_\_\_**

**3) Depuis combien de temps des chevaux sont-ils présents sur le site ?**

Moins de 2 ans

Entre 2 et 5 ans

Plus de 5 ans

**4) Mouvements d'animaux sur le site (entrées/sorties)**

Plusieurs fois par mois toute l'année

Plusieurs fois / mois à certaines périodes  Précisez la(es) saison(s) : \_\_\_\_\_

Moins d'une fois / mois

Exceptionnellement

Jamais

**5) Durée moyenne de séjour des animaux en pension ? \_\_\_\_\_**

**6) D'autres espèces animales sont-elles présentes sur le site ?**

Précisez espèce(s) et nombre : \_\_\_\_\_

**7) Des espèces sauvages sont-elles susceptibles d'accéder au site ?**

Ruminants sauvages (cerf, chevreuil)

Sangliers

Autres, précisez : \_\_\_\_\_

**D) Personnel présent**

**1) Combien de personnes manipulent les chevaux (manipuler se définit ici comme ayant des contacts directs avec le cheval plus d'une fois par semaine):**

1 personne

Entre 1 et 5 personnes

Plus de 5 personnes

Centre équestre : précisez la taille du personnel permanent : \_\_\_\_\_

**2) Le personnel présent est-il également en contact avec d'autres animaux ?**

Précisez espèces et nombre : \_\_\_\_\_

3) **Vous et/ou des membres de votre personnel sont-ils en contact avec des personnes travaillant en milieu hospitalier (médecin, maisons de retraites médicalisées, infirmier...) ?**

- Oui, des patients humains
- Oui, des patients animaux  précisez l'(es) espèce(s) animale(s)
- Non
- Ne sait pas

4) **Vous et/ou des membres de votre personnel se sont-ils rendus (à votre connaissance)**

**a) dans une clinique vétérinaire ?**

- non, pas dans les trois derniers mois
- oui, à des fins personnelles moins de 10 fois dans les trois dernier mois
- oui, à des fins personnelles, plus de 10 fois dans les trois derniers mois
- oui, à des fins professionnelles moins de 10 fois dans les trois dernier mois
- oui, à des fins professionnelles, plus de 10 fois dans les trois derniers mois
- ne sait pas

**b) dans un hôpital ou une clinique (patients humains) ?**

- non, pas dans les trois derniers mois
- oui, moins de 10 fois dans les trois dernier mois
- oui, plus de 10 fois dans les trois derniers mois
- ne sait pas

II) **Description et gestion du pâturage**

**A) Vos chevaux ont-ils accès à des surfaces en herbe ?**

- Oui
- Non

**B) Si oui, quel est le temps de pâture ?**

- Permanent
- Saisonnier  Précisez les mois : \_\_\_\_\_
- Quelques semaines en période de repos
- Quelques heures par jour
- Occasionnellement

**C) Quelle surface est destinée au pâturage des chevaux ? \_\_\_\_\_**

**D) Combien de parcelles sont disponibles ? \_\_\_\_\_**

**E) De quel type de prairie s'agit-il ? :**

- Prairies permanentes
- Prairies cultivées
- Rythme des remises en culture : \_\_\_\_\_
- Pâturages communautaires
- Nombre et espèces concernées : \_\_\_\_\_

Autres: \_\_\_\_\_

**F) A quel rythme effectuez-vous une rotation entre parcelles ?**

- Jamais
- Annuelle
- Deux fois/an
- Mensuelle
- Après la vermifugation

**G) Ramassez-vous les crottins sur les prairies ?**

- Non
- Oui, rarement
- Oui, de façon mensuelle
- Oui, toutes les deux semaines
- Oui, toutes les semaines
- Oui, plusieurs fois par semaine

**H) Les animaux ont accès à un point d'eau. Il s'agit :**

- D'un abreuvoir automatique
- D'une réserve d'eau limitée (à quelques centaines de litres)
- Fréquence de nettoyage : \_\_\_\_\_
- D'une mare permanente
- D'une rivière

**I) Appliquez-vous des stratégies de pâturage mixte avec d'autres espèces animales ?**

- Non
- Oui, en système alternant (chevaux puis une autre espèce)
- Oui, en système simultané (chevaux mélangés avec une autre espèce)
- Précisez la ou les espèce(s) animale(s) : \_\_\_\_\_

**J) Des fumiers ou lisiers sont-ils épandus sur vos prairies ?**

- Oui
- Non

**K) Des boues sont-elles épandues sur vos prairies ?**

- Oui
- Non

Si oui, indiquez l'origine : \_\_\_\_\_

**L) Si oui, de quelles espèces proviennent-ils ?**

- Equins de la structure
- Equins, d'autres élevages
- Bovins de la structure
- Bovins, d'autres élevages

**III) Description et gestion des écuries**

**A) Les chevaux prélevés sont tenus (plusieurs réponses possibles):**

- Dans un box
- Dans une stabulation libre
- Attaché dans une stalle
- Au pâturage
- Autre, précisez \_\_\_\_\_

**B) A quelle fréquence réalisez-vous le curage des installations ?**

- Une fois par jour
- Plusieurs fois par semaine
- Une fois par semaine
- Moins d'une fois par semaine
- Ne s'applique pas (pâturage...)
- Autre, précisez \_\_\_\_\_

**C) Les écuries sont désinfectées**

- Une fois / an   
Plus souvent   
Pas de désinfection

**D) Comment gérez-vous les oxyures et les gastérophiles ?**

- Rien de spécifique ; Gestion via les antiparasitaires uniquement   
Nettoyage de la région péri-anale   
Élimination mécanique des œufs de gastérophiles

**IV) Médecine préventive et gestion sanitaire des équidés**

**A) A quelle fréquence appelez-vous votre vétérinaire?**

- Plus d'une fois par mois   
Entre 3 et 12 fois par an   
Une à deux fois par an   
Moins d'une fois par an

**B) Quel est le niveau de spécialisation de votre vétérinaire ?**

- Spécialiste en médecine équine   
Non spécialiste mais expérimenté   
Non spécialiste

**C) En cas de problèmes, dans quels délais appelez-vous votre vétérinaire ?**

- Dès qu'un problème se pose   
J'essaie de gérer certaines affections moi-même avant d'appeler   
J'appelle très rarement, je gère les problèmes moi-même

**D) Consultez-vous plusieurs cliniques vétérinaires ?**

- Non, une seule   
Oui, pour avoir plusieurs avis   
Oui, pour bénéficier de différentes compétences

Autre : \_\_\_\_\_

**E) Quel protocole vaccinal mettez-vous en place dans votre structure pour les chevaux?**

- |                      |                              |                              |   |
|----------------------|------------------------------|------------------------------|---|
| Tétanos              | oui <input type="checkbox"/> | non <input type="checkbox"/> | je ne sais pas <input type="checkbox"/> |
| Rage                 | oui <input type="checkbox"/> | non <input type="checkbox"/> | je ne sais pas <input type="checkbox"/> |
| Rhinopneumonie       | oui <input type="checkbox"/> | non <input type="checkbox"/> | je ne sais pas <input type="checkbox"/> |
| Influenza (= grippe) | oui <input type="checkbox"/> | non <input type="checkbox"/> | je ne sais pas <input type="checkbox"/> |

Autre : \_\_\_\_\_

**F) Lors de l'introduction de nouveaux chevaux sur votre structure, que faites-vous ?**

- Une quarantaine   
Une sérologie   
Une coproscopie   
Une vermifugation   
Une coproscopie de contrôle après vermifugation   
Demande de conseil à votre vétérinaire   
Rien

**G) A combien estimez-vous les frais vétérinaires annuels sur votre structure ?**

- <100€ / cheval/ an
- 100 - 200€ / cheval/ an
- 200€ - 400€ / cheval/ an
- 500€ - 600€ / cheval/ an
- >600€/cheval/an
- Ce montant est : estimé  calculé sur la base des factures

**H) Quelles sont les trois affections les plus problématiques dans votre structure?**

1. \_\_\_\_\_
2. \_\_\_\_\_
3. \_\_\_\_\_

**I) Disposez-vous d'une pharmacie à usage vétérinaire pour les chevaux sur votre structure ?**

- Oui
- Non

**J) Si oui, que contient cette pharmacie ?**

---

**K) En dehors du vétérinaire, qui est prend la décision d'utiliser des antibiotiques ?**

- Le directeur de la structure seulement
- Tout le personnel de la structure
- Autre

**L) En dehors du vétérinaire, qui administre les antibiotiques ?**

- Le directeur de la structure seulement
- Tout le personnel de la structure
- Autre

**M) Dans le cas où vous administrez vous-même des antibiotiques, précisez la molécule employée le plus souvent, la voie d'injection et la fréquence de traitement**

---

**N) Avec certains produits, éprouvez-vous des difficultés à administrer la totalité du traitement antibiotique lorsque les injections se répètent plusieurs jours ?**

- Oui, souvent
- Oui, parfois
- Jamais

**O) Comment gérez-vous les antibiotiques entamés une fois le traitement terminé ?**

- Vous les conservez dans la pharmacie de l'élevage
- Vous les éliminez
- Vous les ramenez à votre vétérinaire/pharmacien

**P) Dans quels cas administrez-vous des antibiotiques sans l'avis préalable de votre vétérinaire?**

- Souvent, vous vous sentez autonome dans de nombreuses situations
- Parfois, pour des affections fréquentes que vous reconnaissez
- Précisez les affections : \_\_\_\_\_
- Très rarement
- Jamais

**Q) Quelle utilisation faites-vous du registre d'élevage ?**

- Vous n'en disposez pas
- Vous le remplissez systématiquement après chaque administration d'un médicament
- Vous le remplissez régulièrement, mais il vous arrive d'oublier
- Vous le remplissez occasionnellement

**V) Schéma de vermifugation**

**A) Décrivez le programme de vermifugation mis en place (mois de traitement, produit utilisé, en fonction des classes d'âges si pertinent)**

**B) Pourquoi adoptez-vous ce schéma de vermifugation ?**

- Pour maintenir des performances élevées
- Pour maintenir mes chevaux en état
- Suite à des cas de verminose clinique
- Par sécurité
- Je ne sais pas
- Parce que mon vétérinaire me l'a conseillé
- Autre : \_\_\_\_\_

**C) Faites-vous appel à votre vétérinaire pour établir une stratégie de gestion du parasitisme ?**

- Oui
- Non

**D) Lors d'un traitement, comment adaptez-vous la dose ?**

- Par une estimation du poids individuelle
- Même dose pour tous les animaux d'un même groupe

**E) Lors d'un traitement (antibiotique ou anthelminthique), comment estimez-vous le poids du cheval ?**

- Balance de pesée
- Mètre ruban
- A l'œil

**F) Enregistrez-vous les vermifugations réalisées (date, molécule) ?**

- Oui
- Non

**G) Où achetez-vous votre vermifuge ?**

- Chez votre vétérinaire
- Sur internet  Si oui, quel site ? \_\_\_\_\_
- Chez votre pharmacien
- Dans ce cas, votre pharmacien vous réclame-t-il une ordonnance ?  
Oui  Non

**H) Avez-vous recours à des analyses coproscopiques ?**

- Non
- Oui, avant la vermifugation
- Oui, après la vermifugation
- Oui, avant et après la vermifugation

**VI) Questions d'ordre général**

**A) Pensez-vous que la résistance aux antibiotiques soit un problème dans la filière équine ?**

- Oui
- Non

**B) Quelle importance donnez-vous aux parasites ?**

- Problème d'ordre mineur, bien géré par la vermifugation
- Importance modérée, quelques cas de verminoses cliniques
- Problème récurrent, malgré des vermifugations répétées

**C) Avant ce projet, aviez-vous déjà entendu parler de résistance aux anthelminthiques (vermifuges) ?**

- Oui
- Non

Si oui, par l'intermédiaire de quelle source ? : \_\_\_\_\_

**D) Comment qualifieriez-vous votre relation avec le vétérinaire ?**

- Très bonne
- Cordiale
- Mauvaise

**E) Quelle source d'information privilégiez-vous pour la gestion des parasites? (classement de 0, pas important, à 5, le plus important)**

- Recommandations de votre vétérinaire \_\_\_\_\_
- Recommandations d'autres intervenants techniques \_\_\_\_\_
- Expérience personnelle \_\_\_\_\_
- Etat général des chevaux \_\_\_\_\_
- Examens coproscopiques \_\_\_\_\_
- Communications/Présentations spécifiques \_\_\_\_\_
- Revue techniques \_\_\_\_\_
- Sites internet et forums \_\_\_\_\_
- Autres éleveurs \_\_\_\_\_
- Autre : \_\_\_\_\_

**F) Souhaiteriez-vous plus d'informations et de conseils vis-à-vis des plans de vermifugation ?**

- Oui
- Non

**VII) Historique médical des chevaux inclus dans l'étude**

**A) Ces chevaux ont-ils subi des traitements médicaux dans les trois mois précédant le prélèvement?**

- Oui
- Non

**1) Si oui, de quel type?**

**a) Antibiotiques : précisez le type de produit et le temps de traitement :**

\_\_\_\_\_

**b) Autres : précisez le type de produit et le temps de traitement :**

\_\_\_\_\_

**B) Ces chevaux ont-ils été hospitalisés dans les trois dernier mois**

- Oui
- Non

**Si oui pour quelle raison (diagnostic ou autre) ?** \_\_\_\_\_

**C) Ces chevaux ont-ils fait l'objet d'une chirurgie dans les trois derniers mois**

Oui

Non

**Si oui, précisez :**

Lieu de la chirurgie	Type de chirurgie
Hôpital/clinique vétérinaire <input type="checkbox"/>	Convenance <input type="checkbox"/>
	Orthopédique <input type="checkbox"/>
Sur le terrain <input type="checkbox"/>	Abdominale (autre que en urgence) <input type="checkbox"/>
	Coliques (en urgence) <input type="checkbox"/>
	Autre, précisez <input type="checkbox"/>

**Annexe 5 : Résultat des tests de réduction d'excrétion fécale des œufs pour les 6 élevages obtenus avec les 4 lots (FBZ, PYR, IVM, TM)**

Structure	Individu	FEC J0	FEC J14	FEC J30	Lot
<b>AQE1</b>	Cheval 1	1125	2475	x	PAN
<b>AQE1</b>	Cheval 2	825	735	x	PAN
<b>AQE1</b>	Cheval 3	675	225	x	PAN
<b>AQE1</b>	Cheval 4	525	855	x	PAN
<b>AQE1</b>	Cheval 5	105	345	x	PAN
<b>AQE1</b>	Cheval 6	1815	870	x	STR
<b>AQE1</b>	Cheval 7	735	2235	x	STR
<b>AQE1</b>	Cheval 8	480	15	x	STR
<b>AQE1</b>	Cheval 9	105	0	x	STR
<b>AQE1</b>	Cheval 10	390	135	x	STR
<b>AQE1</b>	Cheval 11	1875	0	30	EQV
<b>AQE1</b>	Cheval 12	675	0	0	EQV
<b>AQE1</b>	Cheval 13	405	15	0	EQV
<b>AQE1</b>	Cheval 14	180	0	0	EQV
<b>AQE1</b>	Cheval 15	180	0	0	EQV
AQE2	Cheval 1	1395	975	x	PAN
AQE2	Cheval 2	1320	1620	x	PAN
AQE2	Cheval 3	150	180	x	PAN
AQE2	Cheval 4	150	90	x	PAN
AQE2	Cheval 5	2040	1020	x	STR
AQE2	Cheval 6	1020	60	x	STR
AQE2	Cheval 7	90	30	x	STR
AQE2	Cheval 8	45	0	x	STR
AQE2	Cheval 9	2445	0	0	EQV
AQE2	Cheval 10	690	0	0	EQV
AQE2	Cheval 11	90	0	0	EQV
AQE2	Cheval 12	30	0	0	EQV
<b>AQE4</b>	Cheval 1	2250	30	x	PAN
<b>AQE4</b>	Cheval 2	2100	255	x	PAN
<b>AQE4</b>	Cheval 3	1365	840	x	PAN
<b>AQE4</b>	Cheval 4	1215	30	x	PAN
<b>AQE4</b>	Cheval 5	960	75	x	PAN
<b>AQE4</b>	Cheval 6	2835	15	x	STR
<b>AQE4</b>	Cheval 7	1875	15	x	STR
<b>AQE4</b>	Cheval 8	1605	90	x	STR
<b>AQE4</b>	Cheval 9	1170	15	x	STR
<b>AQE4</b>	Cheval 10	990	15	x	STR
<b>AQE4</b>	Cheval 11	3480	0	0	EQV
<b>AQE4</b>	Cheval 12	1725	15	0	EQV
<b>AQE4</b>	Cheval 13	1080	0	0	EQV
<b>AQE4</b>	Cheval 14	1065	0	0	EQV

<b>AQE4</b>	Cheval 15	930	0	0	EQV
<b>AQE4</b>	Cheval 16	2235	2640	x	TM
<b>AQE4</b>	Cheval 17	2115	3720	x	TM
<b>AQE4</b>	Cheval 18	1290	2115	x	TM
<b>AQE4</b>	Cheval 19	1230	2100	x	TM
<b>AQE4</b>	Cheval 20	1860	1425	x	TM
AQE5	Cheval 1	1365	90	x	PAN
AQE5	Cheval 2	1275	75	x	PAN
AQE5	Cheval 3	1140	315	x	PAN
AQE5	Cheval 4	870	90	x	PAN
AQE5	Cheval 5	615	30	x	PAN
AQE5	Cheval 6	1365	90	x	STR
AQE5	Cheval 7	1170	30	x	STR
AQE5	Cheval 8	1080	0	x	STR
AQE5	Cheval 9	1050	90	x	STR
AQE5	Cheval 10	720	45	x	STR
AQE5	Cheval 11	1365	0	0	EQV
AQE5	Cheval 12	1140	0	0	EQV
AQE5	Cheval 13	885	0	0	EQV
AQE5	Cheval 14	840	0	15	EQV
AQE5	Cheval 15	810	0	0	EQV
AQE5	Cheval 16	1320	840	x	TM
AQE5	Cheval 17	1290	930	x	TM
AQE5	Cheval 18	960	870	x	TM
AQE5	Cheval 19	945	1170	x	TM
AQE5	Cheval 20	555	0	x	TM
<b>AQE6</b>	Cheval 1	1170	180	x	PAN
<b>AQE6</b>	Cheval 2	1005	15	x	PAN
<b>AQE6</b>	Cheval 3	855	210	x	PAN
<b>AQE6</b>	Cheval 4	675	30	x	PAN
<b>AQE6</b>	Cheval 5	240	15	x	PAN
<b>AQE6</b>	Cheval 6	1395	0	x	STR
<b>AQE6</b>	Cheval 7	945	0	x	STR
<b>AQE6</b>	Cheval 8	870	15	x	STR
<b>AQE6</b>	Cheval 9	420	0	x	STR
<b>AQE6</b>	Cheval 10	285	0	x	STR
<b>AQE6</b>	Cheval 11	2070	0	0	EQV
<b>AQE6</b>	Cheval 12	720	210	390	EQV
<b>AQE6</b>	Cheval 13	525	0	0	EQV
<b>AQE6</b>	Cheval 14	360	75	0	EQV
<b>AQE6</b>	Cheval 15	315	0	0	EQV
AQE7	Cheval 1	3930	1050	x	PAN
AQE7	Cheval 2	3405	1545	x	PAN
AQE7	Cheval 3	1005	1230	x	PAN
AQE7	Cheval 4	675	915	x	PAN

AQE7	Cheval 5	435	660	x	PAN
AQE7	Cheval 6	4440	450	x	STR
AQE7	Cheval 7	2850	1125	x	STR
AQE7	Cheval 8	1605	480	x	STR
AQE7	Cheval 9	660	120	x	STR
AQE7	Cheval 10	450	0	x	STR
AQE7	Cheval 11	5355	0	0	EQV
AQE7	Cheval 12	1890	0	0	EQV
AQE7	Cheval 13	1830	0	0	EQV
AQE7	Cheval 14	615	15	0	EQV
AQE7	Cheval 15	525	0	0	EQV
AQE7	Cheval 16	3795	1125	x	TM
AQE7	Cheval 17	3555	3645	x	TM
AQE7	Cheval 18	795	405	x	TM
AQE7	Cheval 19	735	765	x	TM
AQE7	Cheval 20	375	330	x	TM

Annexe 6 : Résultat des tests de réduction d'excrétion fécale des œufs pour les 7 centres équestres obtenus avec les 4 lots (FBZ, PYR, IVM, TM)

Structure	Individu	FEC J0	FEC J14	FEC J30	Lot
<b>AQC1</b>	Cheval 1	1200	795	x	PAN
<b>AQC1</b>	Cheval 2	810	1230	x	PAN
<b>AQC1</b>	Cheval 3	390	1425	x	PAN
<b>AQC1</b>	Cheval 4	315	435	x	PAN
<b>AQC1</b>	Cheval 5	15	15	x	PAN
<b>AQC1</b>	Cheval 6	1560	315	x	STR
<b>AQC1</b>	Cheval 7	765	60	x	STR
<b>AQC1</b>	Cheval 8	390	0	x	STR
<b>AQC1</b>	Cheval 9	105	0	x	STR
<b>AQC1</b>	Cheval 10	45	0	x	STR
<b>AQC1</b>	Cheval 11	2280	0	15	EQV
<b>AQC1</b>	Cheval 12	405	0	0	EQV
<b>AQC1</b>	Cheval 13	150	0	0	EQV
<b>AQC1</b>	Cheval 14	90	0	0	EQV
<b>AQC1</b>	Cheval 15	75	0	0	EQV
<b>AQC1</b>	Cheval 16	1110	0	x	TM
<b>AQC1</b>	Cheval 17	885	15	x	TM
<b>AQC1</b>	Cheval 18	270	90	x	TM
<b>AQC1</b>	Cheval 19	255	390	x	TM
<b>AQC1</b>	Cheval 20	15	75	x	TM
AQC2	Cheval 1	1245	480	x	PAN
AQC2	Cheval 2	705	765	x	PAN
AQC2	Cheval 3	585	720	x	PAN
AQC2	Cheval 4	135	120	x	PAN
AQC2	Cheval 5	1485	60	x	STR
AQC2	Cheval 6	555	0	x	STR
AQC2	Cheval 7	255	0	x	STR
AQC2	Cheval 8	225	0	x	STR
AQC2	Cheval 9	1305	0	0	EQV
AQC2	Cheval 10	690	0	0	EQV
AQC2	Cheval 11	330	0	0	EQV
AQC2	Cheval 12	135	0	0	EQV
<b>AQC3</b>	Cheval 1	2430	495	x	PAN
<b>AQC3</b>	Cheval 2	2400	1140	x	PAN
<b>AQC3</b>	Cheval 3	1815	540	x	PAN
<b>AQC3</b>	Cheval 4	885	630	x	PAN
<b>AQC3</b>	Cheval 5	285	2220	x	PAN
<b>AQC3</b>	Cheval 6	3420	0	x	STR
<b>AQC3</b>	Cheval 7	1215	15	x	STR
<b>AQC3</b>	Cheval 8	765	45	x	STR
<b>AQC3</b>	Cheval 9	405	0	x	STR

<b>AQC3</b>	Cheval 10	2295	0	x	STR
<b>AQC3</b>	Cheval 11	4725	0	0	EQV
<b>AQC3</b>	Cheval 12	2160	0	0	EQV
<b>AQC3</b>	Cheval 13	765	0	0	EQV
<b>AQC3</b>	Cheval 14	495	0	0	EQV
<b>AQC3</b>	Cheval 15	720	0	0	EQV
AQC4	Cheval 1	2160	1485	x	PAN
AQC4	Cheval 2	1065	2130	x	PAN
AQC4	Cheval 3	285	420	x	PAN
AQC4	Cheval 4	180	405	x	PAN
AQC4	Cheval 5	150	225	x	PAN
AQC4	Cheval 6	2265	120	x	STR
AQC4	Cheval 7	735	30	x	STR
AQC4	Cheval 8	285	135	x	STR
AQC4	Cheval 9	285	405	x	STR
AQC4	Cheval 10	225	0	x	STR
AQC4	Cheval 11	2685	0	0	EQV
AQC4	Cheval 12	690	0	0	EQV
AQC4	Cheval 13	495	0	0	EQV
AQC4	Cheval 14	60	0	0	EQV
AQC4	Cheval 15	45	0	0	EQV
<b>AQC6</b>	Cheval 1	105	105	x	PAN
<b>AQC6</b>	Cheval 2	150	30	x	PAN
<b>AQC6</b>	Cheval 3	360	1050	x	PAN
<b>AQC6</b>	Cheval 4	255	660	x	PAN
<b>AQC6</b>	Cheval 5	330	0	x	STR
<b>AQC6</b>	Cheval 6	300	15	x	STR
<b>AQC6</b>	Cheval 7	105	30	x	STR
<b>AQC6</b>	Cheval 8	90	0	x	STR
<b>AQC6</b>	Cheval 9	960	0	0	EQV
<b>AQC6</b>	Cheval 10	165	0	0	EQV
<b>AQC6</b>	Cheval 11	90	0	0	EQV
<b>AQC6</b>	Cheval 12	45	45	x	EQV
AQC7	Cheval 1	1830	1455	x	PAN
AQC7	Cheval 2	1320	930	x	PAN
AQC7	Cheval 3	855	1485	x	PAN
AQC7	Cheval 4	750	450	x	PAN
AQC7	Cheval 5	300	135	x	PAN
AQC7	Cheval 6	2280	45	x	STR
AQC7	Cheval 7	1140	60	x	STR
AQC7	Cheval 8	780	120	x	STR
AQC7	Cheval 9	555	0	x	STR
AQC7	Cheval 10	375	15	x	STR
AQC7	Cheval 11	2610	0	0	EQV

AQC7	Cheval 12	1005	0	0	EQV
AQC7	Cheval 13	630	0	0	EQV
AQC7	Cheval 14	510	0	0	EQV
AQC7	Cheval 15	285	0	0	EQV
AQC7	Cheval 16	1575	4500	x	TM
AQC7	Cheval 17	1545	1890	x	TM
AQC7	Cheval 18	750	2595	x	TM
AQC7	Cheval 19	675	420	x	TM
AQC7	Cheval 20	450	660	x	TM
<b>AQC8</b>	Cheval 1	885	495	x	PAN
<b>AQC8</b>	Cheval 2	615	255	x	PAN
<b>AQC8</b>	Cheval 3	525	300	x	PAN
<b>AQC8</b>	Cheval 4	405	270	x	PAN
<b>AQC8</b>	Cheval 5	345	705	x	PAN
<b>AQC8</b>	Cheval 6	1290	0	x	STR
<b>AQC8</b>	Cheval 7	600	15	x	STR
<b>AQC8</b>	Cheval 8	345	0	x	STR
<b>AQC8</b>	Cheval 9	285	0	x	STR
<b>AQC8</b>	Cheval 10	270	15	x	STR
<b>AQC8</b>	Cheval 11	1755	0	0	EQV
<b>AQC8</b>	Cheval 12	525	0	0	EQV
<b>AQC8</b>	Cheval 13	345	0	0	EQV
<b>AQC8</b>	Cheval 14	195	0	0	EQV
<b>AQC8</b>	Cheval 15	150	0	0	EQV
<b>AQC8</b>	Cheval 16	795	570	x	TM
<b>AQC8</b>	Cheval 17	735	285	x	TM
<b>AQC8</b>	Cheval 18	450	675	x	TM
<b>AQC8</b>	Cheval 19	390	120	x	TM
<b>AQC8</b>	Cheval 20	360	240	x	TM

## Annexe 7 : Questions modélisées soumises au modèle statistique

Variabes à expliquer :

Résistances au FBZ : 0=non, 1=suspicion, 2=oui,

Résistances au PYR: 0=non, 1=suspicion, 2=oui,

Résistances à l'IVM: 0=non, 1=suspicion, 2=oui,

Variabes explicatives :

1) Activité : 0=élevage, 1=CE, 2=les deux,

2) Races : 0=poneys, 1=chevaux, 2=les deux,

3) Mouvements : 0=rare, 1=fréquents,

4) Foals : 0=aucun, 1= inférieur ou égal à 20 %, 2=supérieur à 20 %,

5) Yearlings : 0=aucun, 1=inférieur ou égal à 25 %, 2=supérieur à 25 %,

6) Durée de pâturage : 0=qqs heures, 1=saisonnier, 2=permanent,

7) Surface de pâturage : 0=inférieure à 20 ha, 1=entre 20 et 40 ha, 2=supérieur à 40 ha,

8) Rotation de parcelles : 0=non, 1=une fois par an, 2=deux fois par an ou plus,

9) Ramassage de crottins sur les pâtures : True ou False,

10) Pâturage avec d'autres espèces animales : True ou False,

11) Épandage (fumier, lisier, boues) : True ou False,

12) Logement : 0=intérieur, 1=intérieur et extérieur, 2=extérieur,

13) Fréquence d'appel du vétérinaire : 0=plus de 12 fois par an, 1=3 à 12 fois par an, 2=1 à 2 fois par an,

14) Mesures à l'introduction de nouveaux animaux : 0=rien, 1=quarantaine, 2=vermifugation, 3=les deux ou autre(s) mesure(s),

15) Contenu de la pharmacie : 0=pas de vermifuge, 1=vermifuge,

16) Programme de vermifugation des adultes : 0=au cas par cas, 1=2 fois par an ou moins, 2=trois fois par an ou plus,

17) Motif du choix du programme de vermifugation : 0=clinique seule, 1=clinique et sécurité, 2=conseil du vétérinaire,

18) Méthode d'estimation du poids : 0=à l'œil, 1=ruban mètre, 2=pesée,

19) Lieu d'achat du vermifuge : 0=vétérinaire, 1=autre,

20) Recours à des coproscopies : 0=jamais, 1=rarement, 2=souvent,

21) Pâturage communautaire : oui ou non.

Pour le deuxième modèle statistique, les variables explicatives étaient les mêmes mais la variable à expliquer était le pourcentage de forts excréteurs (200 opg ou plus) : 0=moins de 50 % des chevaux, 1=plus de 50 %.





## RESISTANCE DES STRONGLES DIGESTIFS DES CHEVAUX VIS-A-VIS DES ANTHELMINTHIQUES : RESULTATS D'UNE ENQUETE COPROSCOPIQUE EN AQUITAINE

La résistance aux anthelminthiques des strongles digestifs des équidés est un problème actuel et croissant à l'échelle mondiale. Ce phénomène inquiète de plus en plus de part les conséquences possibles des parasitoses sur la santé des équidés et l'économie de la filière. Il a déjà été prouvé que, dans le monde, une grande résistance au fenbendazole, une augmentation des cas de résistance au pyrantel et l'émergence de quelques rares cas de résistance à l'ivermectine. Nous avons ainsi mené une étude sous le contrôle de l'INRA de Nouzilly pour faire un état des lieux des résistances dans la région Aquitaine. Des tests de réduction d'excrétion fécale d'œufs 14 jours après vermifugation avec les trois anthelminthiques précédemment évoqués ont été réalisés dans 13 structures (6 élevages et 7 centres équestres). Ces tests ont mis en évidence le fait que la totalité des structures ont présenté des phénomènes de résistance avérés ou suspectés au FBZ, que 31 % (4/13) des structures sont suspectées d'héberger des strongles résistants au PYR, et que 8 % (1/13) des structures ont présenté des résultats compatibles avec une suspicion de résistance à l'IVM. En plus de ce constat, il a été estimé que seulement 15 à 85 % des chevaux nécessitent réellement une vermifugation à un instant t. Ainsi, les protocoles de vermifugation systématiques et identiques pour tous les chevaux d'une structure constituent une aberration à laquelle il convient de mettre fin. Il est pour cela plus que recommandé de réaliser des coproscopies afin de déterminer la nécessité des vermifugations des chevaux au cas par cas. On peut y ajouter des mesures visant à diminuer les risques d'apparition de résistance par la préservation des refuges parasitaires.

Mots clés : strongles digestifs, équidés, résistance, anthelminthiques, coproscopie, test de réduction d'excrétion fécale d'œufs, fenbendazole, pyrantel, ivermectine, vermifugation, Aquitaine.

The anthelmintic resistance of equine digestive strongyles is a current and increase worldwide issue. This phenomenon is more and more worrying because of the potential consequences parasitic diseases which can occur about the equine health and the sector economy. It has already been proved that, in the world, there is a large spread of fenbendazole resistance, an increase in cases of pyrantel resistance and the appearance of few cases of ivermectine resistance. We led a study under the control of INRA of Nouzilly to establish an inventory of resistance in Aquitaine. We performed fecal egg count reduction tests 14 days after an anthelmintic treatment with the three molecules tested in 13 structures (6 farms and 7 riding schools). Those tests reveal that all the structures presented known or suspected cases of fenbendazole resistance, that 31 % (4/13) of the structures are suspected to present a pyrantel resistance and that 8 % (1/13) of the structures presented results which lead to a suspicion of ivermectine resistance.

Moreover, only 15 to 85 % of horses really needed an anthelmintic at J0. So, the invariable and identical anthelmintic plans are an aberration which has to be ended. Therefore, it's recommended to carry out fecal egg count to determine whether an anthelmintic is required or not. Some measures to reduce the risk of resistance appearance by a preservation of parasitic sanctuaries should be set up.