

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Pharmacie

Année 2005

Thèse n° 310/1

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 143102 5

*Contribution à l'étude des mécanismes de  
résistance des cyathostomes aux  
anthelminthiques*

THESE

Pour obtenir le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

*Présentée et soutenue publiquement le 2 mai 2005*

Par

**Caroline LAVAUD**

Née le 15 avril 1980 à Limoges (Haute-Vienne)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur DREYFUSS G.....Président

Monsieur le Professeur BUXERAUD J..... Juge

Monsieur le Docteur BAYLE M., Vétérinaire..... Juge

Monsieur le Docteur BONNIN J.J., Pharmacien..... Juge

Monsieur le Docteur MAGE C., Ingénieur..... Juge

# UNIVERSITE DE LIMOGES

## FACULTE DE PHARMACIE

---

### DOYEN DE LA FACULTE

Monsieur le Professeur **HABRIOUX** Gérard

### ASSESSEURS

Madame le Professeur **CHULIA** Dominique

Monsieur **COMBY** Francis, Maître de Conférences

### PROFESSEURS

**BENEYTOUT** Jean-Louis

BIOCHIMIE - BIOLOGIE MOLECULAIRE

**BOTINEAU** Michel

BOTANIQUE - CRYPTOLOGAMIE

**BROSSARD** Claude

PHARMACIE GALENIQUE

**BUXERAUD** Jacques

CHIMIE ORGANIQUE - CHIMIE THERAPEUTIQUE

**CARDOT** Philippe

CHIMIE ANALYTIQUE

**CHULIA** Albert

PHARMACOGNOSIE

**CHULIA** Dominique

PHARMACIE GALENIQUE

**DELAGE** Christiane

CHIMIE GENERALE - CHIMIE MINERALE

**DREYFUSS** Gilles

PARASITOLOGIE

**DUROUX** Jean-Luc

PHYSIQUE - BIOPHYSIQUE

**GHESTEM** Axel

BOTANIQUE - CRYPTOLOGAMIE

**HABRIOUX** Gérard

BIOCHIMIE FONDAMENTALE

**LACHATRE** Gérard

TOXICOLOGIE

**MOESCH** Christian

HYGIENE - HYDROLOGIE - ENVIRONNEMENT

**LOUDART** Nicole

PHARMACODYNAMIE

**ROGEZ** Sylvie

BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE

**MAITRES DE CONFERENCES**

ALLAIS Daovy	PHARMACOGNOSIE
BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE
CARDI Patrice	PHYSIOLOGIE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE
COMBY Francis	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DELEBASSEE Sylvie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DREYFUSS Marie-Françoise	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
EA KIM Leng	PHARMACODYNAMIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE
FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE
JAMBUT Anne Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LARTIGUE Martine	PHARMACODYNAMIE
LIAGRE Bertrand	SCIENCES BIOLOGIQUES
LOTFI Hayat	TOXICOLOGIE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MOREAU Jeanne	IMMUNOLOGIE
PARTOUCHE Christian	PHYSIOLOGIE
POUGET Christelle	PHARMACIE GALENIQUE
ROUSSEAU Annick	BIOMATHEMATIQUE
SIMON Alain	CHIMIE PHYSIQUE ET CHIMIE MINERALE
TROUILLAS Patrick	BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
VIANA Marylène	PHARMACIE GALENIQUE
VIGNOLES Philippe	INFORMATIQUE

**PROFESSEUR ASSOCIE**

BAMBA Moriféré

**PROFESSEUR CERTIFIE**

MARBOUTY Jean-Michel

ANGLAIS

*Au président de Thèse,*

**Monsieur Gilles DREYFUSS**, Professeur de parasitologie

*Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury. Vous avez suivi la réalisation de cette thèse.*

*Je tiens à vous témoigner ma sincère gratitude pour vos recommandations, ainsi que pour le temps que vous m'avez consacré pour l'élaboration de cette thèse, soyez assuré de toute ma reconnaissance.*

## *Aux membres du jury,*

**Monsieur Jacques BUXERAUD**, Professeur de chimie organique et de chimie thérapeutique

*Vous m'avez fait l'honneur de juger cette thèse.*

*Veillez trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance pour la qualité de votre enseignement et soyez assuré de mon profond respect.*

**Monsieur Michel BAYLE**, Docteur Vétérinaire

*Vous avez accepté avec gentillesse de faire partie des membres de ce jury.*

*Veillez accepter ici, l'expression de ma considération distinguée.*

**Monsieur Jean-Jacques BONNIN**, Docteur en pharmacie

*Je vous remercie pour votre accueil lors du stage de 6<sup>ème</sup> année, ainsi que d'avoir accepté de siéger dans ce jury.*

*Je suis honorée de votre participation à ce jury.*

**Monsieur Christian MAGE**, Docteur Ingénieur

*Vous avez accepté avec spontanéité de faire partie des membres de ce jury.*

*Je vous remercie de l'aide que vous avez apporté à ce travail.*

*Veillez accepter ici, l'expression de mes remerciements les plus sincères.*

**A mes parents**

pour leur soutien moral et économique, ainsi que pour leur confiance.  
Avec toute mon affection et ma reconnaissance.

**A toute ma famille**

**A tous mes amis**

**A tous ceux qui m'ont aidé et soutenu**

**A tous ceux que j'aime**

# SOMMAIRE

<b>SOMMAIRE.....</b>	<b>1</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS.....</b>	<b>3</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>4</b>
<b>PREMIERE PARTIE : LES RESISTANCES AUX ANTHELMINTHIQUES : ETAT DES LIEUX.....</b>	<b>6</b>
1 DEFINITION.....	7
2 HISTORIQUE DES RESISTANCES DES PARASITES AUX ANTHELMINTHIQUES.....	9
3 MECANISMES DE RESISTANCES.....	12
4 FACTEURS FAVORISANT L'APPARITION DE RESISTANCES.....	14
5 MISE EN EVIDENCE DES RESISTANCES.....	19
6 QU'EN EST-IL DES RESISTANCES CHEZ LES CHEVAUX ?.....	25
<b>DEUXIEME PARTIE : LES NEMATODES GASTRO-INTESTINAUX PARASITES DES EQUIDES.....</b>	<b>27</b>
1 LES NEMATODES GASTRO-INTESTINAUX DES CHEVAUX.....	29
2 LES STRONGLES GASTRO-INTESTINAUX.....	31
3 LES AUTRES NEMATODES GASTRO-INTESTINAUX.....	55
<b>TROISIEME PARTIE : LES ANTHELMINTHIQUES ET LA LUTTE CONTRE LES HELMINTHES DIGESTIFS CHEZ LES EQUIDES.....</b>	<b>74</b>
1 LES ANTHELMINTHIQUES UTILISES CHEZ LE CHEVAL.....	75
2 LA LUTTE CONTRE LES HELMINTHES DIGESTIFS.....	97

<b>QUATRIEME PARTIE : LES RESISTANCES AUX ANTHELMINTHIQUES DES NEMATODES EQUINS.....</b>	<b>108</b>
1 CONSEQUENCES DES RESISTANCES AUX ANTHELMINTHIQUES CHEZ LES CHEVAUX.....	110
2 PREVALENCE DES RESISTANCES AUX ANTHELMINTHIQUES CHEZ LES EQUIDES.....	112
3 BIOLOGIE DES CYATHOSTOMES ET RESISTANCE AUX ANTHELMINTHIQUES.....	118
4 MECANISMES DE RESISTANCE DES CYATHOSTOMES EQUINS.....	121
5 CRITERES DE DIAGNOSTIC DES RESISTANCES AUX ANTHELMINTHIQUES CHEZ LE CHEVAL.....	125
6 DONNEES PREDICTIVES DE L'APPARITION DE LA RESISTANCE AUX LACTONES MACROCYCLIQUES CHEZ LES CYATHOSTOMES.....	129
7 STRATEGIES DE LUTTE CONTRE LE DEVELOPPEMENT DES RESISTANCES.....	136
8 PERSPECTIVES D'AVENIR.....	142
 <b>CONCLUSION.....</b>	 <b>144</b>
 <b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	 <b>146</b>
 <b>TABLE DES MATIERES.....</b>	 <b>158</b>

# Liste des abréviations

ADN : acide désoxyribonucléique

ADNc : ADN complémentaire

DL50 : dose létale 50%

EHA : Egg Hatch Assay

FECRT : Fecal Egg Count Reduction Test

GABA : acide  $\gamma$ -aminobutyrique

HI : hôte intermédiaire

IgE : immunoglobuline de type E

IgG : immunoglobuline de type G

IL : interleukine

LDA : Larval Development Assay

LCR : liquide céphalo-rachidien

OPG : œuf par gramme

PCR : Polymerase Chain Reaction

P-gp : P-glycoprotéines

RCP : résumé des caractéristiques du produit

W.A.A.V.P. : World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology

# INTRODUCTION

Le mode de vie des chevaux conduit à un parasitisme interne inévitable. Les nématodes du tractus digestif, et plus particulièrement les strongles gastro-intestinaux, sont des parasites universels posant un réel problème de santé animale. Ces derniers vont avoir des conséquences variables selon l'espèce parasite et l'âge et le statut immunitaire de l'hôte notamment. On observe le plus souvent des symptômes peu spécifiques tels que des retards de croissance chez les jeunes, un mauvais état général, des baisses de performance, mais ces pathologies vermineuses peuvent aboutir à la perte de l'animal suite à des coliques...

Heureusement, l'utilisation de médicaments anthelminthiques permet de contrôler ce parasitisme. Actuellement, il y a trois principales classes thérapeutiques (benzimidazoles, tétrahydropyrimidines, lactones macrocycliques) disponibles pour le traitement et la prévention des maladies parasitaires dues aux nématodes chez les équidés. L'efficacité de ces médicaments a permis de réduire considérablement les conséquences néfastes de l'infestation parasitaire sur la santé des chevaux.

Malgré ces résultats encourageants, l'emploi souvent excessif d'anthelminthiques par les éleveurs redoutant le parasitisme interne de leurs animaux a conduit à l'apparition de petits strongles ou cyathostomes résistants aux traitements. Ainsi, on a d'abord constaté des traitements inefficaces qui ont poussé les éleveurs à renouveler encore plus fréquemment les traitements. L'abus des thérapeutiques combiné à de nombreuses erreurs d'élevage a contribué à la sélection de cyathostomes mutants résistants aux anthelminthiques qui sont désormais les parasites les plus importants et les plus redoutés chez le cheval.

La résistance des nématodes équins n'est pas pour le moment retrouvée avec le même niveau que chez les petits ruminants, mais il semble évident que ce problème va progresser chez le cheval. En effet, au cours de ces dernières années, des phénomènes de chimiorésistances ont été rapportés pour tous les animaux de bétail

et pour toutes les classes d'anthelminthiques. L'une des conséquences de ce phénomène a été la cessation d'activité chez certains éleveurs d'ovins en Afrique du Sud et de caprins en Australie (Waller, 1997), les strongles parasites du tractus digestifs de ces ruminants étant multirésistants et aucun médicament anthelminthique n'étant plus efficace pour lutter contre les parasites digestifs.

Dans une première partie, nous allons faire un état des lieux en évoquant les connaissances actuelles sur les parasites vétérinaires résistants aux anthelminthiques à travers le monde. Puis, nous présenterons les différents mécanismes mis en œuvre par l'helminthe pour résister à l'action du composé antiparasitaire, les facteurs favorisant l'apparition de ce phénomène qu'ils soient inhérents au produit ou à l'organisme parasitaire, ou consécutifs à des erreurs d'élevage, et les méthodes utilisées pour la mise en évidence de populations de parasites résistants à un ou plusieurs anthelminthiques.

Puis, dans une deuxième partie, nous étudierons la biologie, les données épidémiologiques et le rôle pathogène des différents nématodes parasites du tractus gastro-intestinal des équidés en orientant essentiellement notre étude sur les strongles équins qui sont les parasites les plus pathogènes pour l'animal mais aussi les seules espèces impliquées dans les résistances aux anthelminthiques chez les chevaux ; les autres nématodes seront étudiés plus succinctement en les comparant aux strongles.

Ensuite, dans une troisième partie, nous commencerons par décrire les différentes classes d'anthelminthiques utilisées de nos jours chez les équins en exposant le mode d'action, la cinétique et l'utilisation thérapeutique de chacune, puis nous verrons comment utiliser judicieusement ces thérapeutiques dans la lutte contre les helminthes digestifs, et les conseils que l'on peut y associer.

Enfin, une dernière partie nous permettra d'exposer le phénomène de résistance aux anthelminthiques chez les chevaux. Nous ferons d'abord un rappel de la situation sur les parasites connus pour être résistants, les anthelminthiques en cause, les mécanismes et les méthodes de diagnostic de résistances chez les nématodes équins. Nous verrons par la suite si la résistance aux lactones macrocycliques peut se développer chez les cyathostomes, comment agir efficacement pour éviter l'apparition de résistances nouvelles et comment ce problème risque d'évoluer.

**PREMIERE PARTIE :**

**LES RESISTANCES AUX**

**ANTHELMINTHIQUES:**

**ETAT DES LIEUX**

Le phénomène de chimiorésistance est un mécanisme biologique universel décrit dans tout le règne vivant. Cette manifestation s'observe avec les bactéries pathogènes (vis-à-vis des antibiotiques), avec les arthropodes nuisibles (vis-à-vis des insecticides et acaricides), avec les coccidies (vis-à-vis des coccidiostatiques), avec d'autres parasites...

La résistance aux anthelminthiques chez les parasites de mammifères bien que moins connue, est cependant largement répandue notamment chez les strongles digestifs parasites des ruminants domestiques. Elle est toutefois préoccupante, car elle restreint les possibilités de lutte contre les parasites. En effet, le nombre de familles chimiques utilisables est limité et compte tenu des coûts élevés pour le développement de principes actifs originaux, les possibilités d'extension de la pharmacopée antiparasitaire seront de toute façon très restreintes (Waller, 1997).

Le premier groupe de drogues utilisées a été celui des benzimidazoles dans les années 60. Il fut suivi dans les années 70, par celui des imidothiazoles puis par celui des lactones macrocycliques depuis les années 80 (Roos *et al.*, 1993). Depuis, aucune nouvelle famille d'anthelminthiques n'est apparue alors que des résistances plus ou moins importantes ont été signalées pour tous ces produits. Devant l'absence de substances actives nouvelles, il apparaît indispensable de mieux comprendre l'apparition et le développement de la résistance afin de tenter de la prévenir lorsque cela est encore possible, ou d'essayer de la gérer lorsqu'elle est déjà installée.

## **1. DEFINITION**

Le développement d'une chimiorésistance des parasites se traduit par une baisse progressive de l'efficacité d'un anthelminthique à la suite de son usage prolongé.

On a défini la chimiorésistance aux anthelminthiques comme « l'augmentation de la fréquence des individus d'une population d'helminthes qui tolèrent des doses d'un anthelminthique supérieures à celles tolérées par les individus normaux, cette tolérance étant en outre transmissible héréditairement » (Conder et Campbell, 1995).

La résistance ne doit pas être confondue avec la tolérance qui représente la réponse innée d'une population aux effets d'une drogue indépendamment d'expositions antérieures.

La réduction d'efficacité du médicament due à un problème de chimiorésistance ne doit pas être confondue avec les variabilités intrinsèques de l'activité de la substance anthelminthique entre les différents stades de développement du parasite, les différents sexes, les variations géographiques des espèces, le même parasite se développant chez des hôtes différents ou les différentes espèces des parasites. La chimiorésistance est un phénomène évolutif qui résulte d'une sélection génétique des parasites. Les individus devenus résistants par mutation génétique sont au début peu nombreux, mais leur développement et leur abondance sont favorisés par la fréquence des gènes de résistances dans la population parasitaire et par une pression de sélection efficace qui est exercée par l'emploi répété d'anthelminthiques (Sangster et Gill, 1999 ; Kaminsky, 2003).

On distingue 3 degrés de résistance pouvant être développés par un parasite :

- **Résistance simple**, c'est-à-dire que le parasite n'est résistant qu'à un seul principe actif ayant une activité anthelminthique, les autres étant efficaces.
- **Résistance de classe**, lorsque le parasite résistant l'est à toutes les substances actives d'une même classe thérapeutique, c'est-à-dire possédant le même mode d'action. C'est le cas des résistances aux benzimidazoles, probenzimidazoles y compris : fenbendazole, mebendazole, oxbendazole, fébantel...
- **Résistance multiple** : le parasite est résistant à au moins deux classes thérapeutiques d'anthelminthiques différentes (Sangster, 1999a).

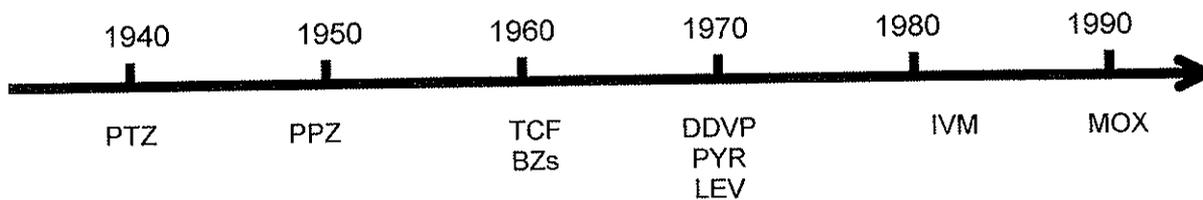
## **2. HISTORIQUE DES RESISTANCES DES PARASITES AUX ANTHELMINTHIQUES**

Faire une description précise de la situation de la résistance aux anthelminthiques dans le monde semble impossible à réaliser ou du moins risque d'être incomplète, en raison de la grande diversité des médicaments utilisés, des nématodes parasites et des hôtes, mais aussi en raison du très grand nombre d'articles publiés. En revanche, une lecture attentive des différentes synthèses publiées sur ce sujet permet de dégager plusieurs éléments décrivant assez bien la situation de la résistance à ces composés dans le monde.

Le phénomène de résistance aux produits antiparasitaires est apparu il y a une trentaine d'années par la découverte de petits strongles équins résistants à la phénothiazine au Royaume-Unis (Poynter et Hughes, 1958 ; Gibson, 1960) et aux Etats-Unis (Drudge et Elam, 1961). Depuis, cette résistance aux anthelminthiques est surtout observée vis à vis des strongles digestifs parasites des ovins et caprins particulièrement dans les pays tropicaux (Amérique du Sud, Afrique, Australie, Nouvelle-Zélande) où la climatologie est favorable à la prolifération des parasites et à l'utilisation fréquente des anthelminthiques. En Europe et en Amérique du Nord, on fait désormais les mêmes observations : la prévalence des élevages confrontés au phénomène de résistance aux antiparasitaires a largement augmenté ces 20 dernières années (Waller, 1997 ; Silvestre *et al.*, 2002). Inversement l'absence de résistance détectée dans certains pays d'Asie ou d'Afrique peut s'expliquer soit par un manque d'investigations sur le sujet, soit parce que l'utilisation d'anthelminthiques dans ces pays est limitée, les dépenses nécessaires pour traiter les animaux d'un troupeau pouvant être trop importantes pour les éleveurs de ces régions (Waller, 1997).

Pour des raisons chronologiques liées à la mise sur le marché des antiparasitaires, les résistances des parasites vétérinaires sont d'abord apparues vis-à-vis de la phénothiazine et des benzimidazoles (*Figure 1*). Elles sont maintenant décrites pour toutes les familles d'anthelminthiques : benzimidazoles, lévamisole, pyrantel,

lactones macrocycliques (ivermectine et moxidectine), closantel, oxyclozanide. (Lyons *et al.*, 1999)



(PTZ : Phénothiazine ; PPZ : Pipérazines ; TCF : Trichlorfon ;  
BZs : benzimidazoles ; DDVP : Dichlorvos ; PYR : pyrantel ;  
LEV : Lévamisole ; IVM : Ivermectine ; MOX : Moxidectine)

**Figure 1** : Dates de commercialisation des principaux anthelminthiques

Il semble que chaque année les découvertes sur les résistances aux anthelminthiques augmentent. Désormais, les problèmes de résistances se rencontrent sur tous les continents en affectant la majorité des strongles digestifs parasites des animaux de bétail vis-à-vis de toutes les classes d'anthelminthiques disponibles (*Tableau 1*) (Conder et Campbell, 1995). La situation est préoccupante pour les strongles des moutons et des chèvres qui sont désormais résistants aux trois principales classes d'antiparasitaires utilisées, dont l'ivermectine. Le taux de prévalence des helminthes résistants est de 90% en Afrique, 80% en Australie, avec une forte proportion de résistance multiple (Waller, 1997).

Hôtes	Parasites	Anthelminthiques
Porcs	<i>Oesophagostomum sp.</i>	Benzimidazoles Pyrantel Ivermectine
Chevaux	Cyathostomes ou petits strongles	Phénothiazine Pipérazine Benzimidazoles Pyrantel
Moutons et chèvres	<i>Haemonchus contortus</i> <i>Teladorsagia circumcincta</i> (= <i>Ostertagia circumcincta</i> ) <i>Trichostrongylus colubriformis</i>	Benzimidazoles Imidothiazoles (lévamisole) Tétrahydropyrimidines (morantel, pyrantel) Avermectine/milbemycines (ivermectine, moxidectine) Closantel Naphthalophos
	<i>Fasciola hepatica</i>	Benzimidazoles Closantel
Bovins	<i>Cooperia oncophora</i> <i>Haemonchus placei</i> <i>Ostertagia ostertagi</i> <i>Trichostrongylus axei</i>	Benzimidazoles Ivermectine

**Tableau 1** : Majorité des parasites vétérinaires résistants aux anthelminthiques  
(Sangster, 1999a ; Sangster et Gill, 1999 ; Köhler, 2001)

### **3. MECANISMES DE RESISTANCES**

Les recherches en pharmacologie et en biologie moléculaire sur les différentes classes d'anthelminthiques ont permis de mettre en évidence divers mécanismes de résistances des parasites. Les possibilités d'adaptation permettant à un organisme vivant de devenir résistant à un composé toxique et de survivre aux doses normalement létales sont nombreuses, mais elles peuvent être classées en deux catégories principales (Taylor et Feyereisen, 1996) :

- La première regroupe les mécanismes qui provoquent une diminution de la réponse face au produit, ce qui implique une altération des sites d'affinité pour la drogue
- La seconde regroupe les mécanismes permettant de diminuer le temps d'exposition de l'organisme avec le produit, ce qui implique une modification des procédés d'élimination de la substance active.

#### **3.1. Modification quantitative et qualitative des récepteurs aux anthelminthiques**

Le mécanisme de résistance des helminthes aux benzimidazoles a été largement étudié chez les Trichostrongylidés de ruminants. Les nématodes résistants montrent une mutation de la  $\beta$ -tubuline, site principal d'activité des benzimidazoles. Cette protéine est constituée de deux isotypes principaux dépendants de 2 gènes particuliers. Chez *H. contortus* et *T. circumcincta*, la résistance aux benzimidazoles se développe lorsqu'une mutation affecte l'acide aminé en position 200 du gène codant l'isotype 1 de la  $\beta$ -tubuline : changement d'une Phénylalanine par une Tyrosine (Kwa *et al.*, 1994). Un deuxième mécanisme semble intervenir dans certaines populations d'*H. contortus* résistantes aux benzimidazoles avec une phénylalanine sur le codon 200 de l'isotype 1, mais avec une délétion sur l'isotype 1 du gène de la  $\beta$ -tubuline codant une Tyrosine ou Histidine en position 167 (Kaplan, 2002).

Si pour les benzimidazoles, les connaissances sur les mécanismes de résistance ont largement progressé depuis quelques années, il n'en est pas de même pour la résistance aux autres groupes d'anthelminthiques où l'on dispose de résultats encore très préliminaires et le mécanisme moléculaire des résistances restent encore en étude.

Le mécanisme des résistances aux agonistes nicotiniques (lévamisole, morantel, pyrantel, closantel) semble être associé avec une réduction du nombre de récepteurs nicotiniques à l'acétylcholine des nématodes (site de fixation de la drogue) ou un changement de leurs configurations spatiales (par réorganisation des sous-unités des récepteurs) qui ne permet plus la liaison avec la molécule (Köhler, 2001).

Le mécanisme de résistance des *T. colubriformis* et *H. contortus* à l'ivermectine demeure encore inconnu du fait d'études controversées. Toutefois, il semble que la résistance des nématodes aux lactones macrocycliques soit en outre la conséquence de mutations au niveau de la sous-unité  $\alpha$  des canaux chlore glutamate dépendants (Köhler, 2001).

### **3.2. Augmentation des capacités de détoxification par le parasite lui-même**

Des événements très complexes peuvent avoir une influence sur les enzymes intervenant dans les processus de détoxification ou sur les protéines permettant les transports intracellulaires. La simple substitution d'un acide aminé de la séquence d'un gène, provenant de la mutation ponctuelle d'un nucléotide peut permettre d'augmenter la capacité catalytique des enzymes de détoxification ou des protéines permettant le transport de la drogue hors de la cellule.

Chez les trichostrongles parasites gastro-intestinaux des moutons, des études biochimiques ont comparé les estérases ou acétylcholinestérases de populations sensibles et résistantes aux benzimidazoles. Ces essais ont mis en évidence une meilleure activité des enzymes sécrétées par les nématodes chimiorésistants qui vont plus facilement catalyser les réactions permettant de modifier la structure moléculaire de l'antiparasitaire et favoriser ainsi son élimination (Taylor *et al.*, 2002).

Un autre système de détoxification particulier, les P-glycoprotéines (P-gp) localisées sur la membrane de transporteurs, semblent intervenir dans l'expulsion de la drogue hors de la cellule en prenant en charge les molécules exogènes présentes dans la cellule au travers de sa membrane. Dans les cellules résistantes, les gènes codant ces protéines portent une mutation ou sont sur-exprimés. Ce dernier mécanisme a été démontré chez les nématodes résistants aux benzimidazoles (Kerboeuf *et al.*, 2003) et surtout aux avermectines/milbémycines (Xu *et al.*, 1998 ; Geary *et al.*, 1999).

#### **4. FACTEURS FAVORISANT L'APPARITION DE RESISTANCES**

L'apparition des résistances est le plus souvent liée à l'emploi répété des anthelminthiques et parfois à des erreurs d'utilisation. Certains facteurs liés aux parasites ou aux méthodes d'élevage peuvent jouer un rôle non négligeable dans l'apparition des résistances.

##### **4.1. Facteurs liés au médicament**

###### **4.1.1. Fréquence d'utilisation**

Le principal facteur de sélection de parasites résistants concerne la fréquence des traitements antiparasitaires, et surtout l'usage répété d'une seule classe d'anthelminthiques. Plus la fréquence d'utilisation d'un anthelminthique est élevée, plus la pression de sélection de gènes résistants est importante. En effet, une diminution des traitements permet la survie et la reproduction de parasites sensibles, ce qui réduit la proportion d'helminthes résistants dans la population infestante totale (Sangster, 1999b ; Silvestre *et al.*, 2002).

La saison à laquelle se font les traitements a également une importance cruciale parce que les conditions climatiques déterminent la survie des parasites dans l'environnement extérieur et donc leur capacité à transmettre les gènes de résistance à la descendance (Sangster, 1999b).

#### **4.1.2. Sous-dosages ou surdosages**

Le sous-dosage est une des raisons de l'inefficacité des traitements qui est souvent interprétée à tort comme une résistance. Il facilite toutefois la survie des individus résistants qui vont pouvoir se reproduire et transmettre les allèles de résistance à leur descendance (Matthee, 2003). En effet, il va permettre la survie de parasites partiellement résistants, c'est-à-dire hétérozygotes avec le risque d'augmenter la population parasitaire homozygote pour les gènes responsables de résistance (Silvestre *et al.*, 2002). Le sous-dosage est souvent la conséquence d'une mauvaise estimation du poids des animaux, d'une prise incomplète du traitement surtout lorsqu'il est administré dans la nourriture, ou à une mauvaise formulation du médicaments pour l'animal (Sangster, 1999b).

Des surdosages peuvent entraîner la sélection d'individus très résistants.

#### **4.1.3. Alternance ou association de principes actifs**

Une alternance trop rapide entre les classes d'antiparasitaires lors des traitements successifs peut entraîner la sélection de parasites présentant des résistances multiples. On recommande ainsi une rotation lente des médicaments, c'est-à-dire une utilisation pendant au moins un an d'une même classe thérapeutique avant de changer (Craig, 1993). A l'inverse, les formulations associant deux antiparasitaires de familles différentes semblent retarder l'apparition de résistances (Kaplan, 2002).

#### **4.1.4. Médicaments à activité rémanente**

C'est le cas de l'ivermectine et de la moxidectine qui ont de longues demi-vies d'élimination chez l'hôte (respectivement 1 à 2 jours et 13 à 15 jours). En fin d'activité, ces produits induisent un « effet de queue », période pendant laquelle la substance active se situe en dessous de 90% d'activité, d'où des risques élevés de sélection d'une population parasitaire résistante, particulièrement lorsque la rémanence à faible taux d'activité est d'autant plus longue (Dobson *et al.*, 1996).

#### **4.1.5. Efficacité de l'anthelminthique**

Un produit efficace à 100% ne laisse aucun parasite en vie et la résistance ne peut pas apparaître. On considère les nématodes sensibles à un anthelminthique lorsque plus de 90% de la population est éliminée par le traitement. Ainsi, même dans le cas d'un médicament efficace, il reste toujours un faible pourcentage de la population qui survit au traitement qui peut se reproduire et devenir résistant au cours des générations (Dobson *et al.*, 1996 ; Sangster, 1999b).

### **4.2. Facteurs liés au parasite**

#### **4.2.1. Biologie du parasite**

La durée du cycle biologique du parasite et le mode de transmission des gènes responsables des résistances ont une influence sur le développement de résistances. Les cycles biologiques courts permettront un développement rapide de résistance : trichostrongles des moutons (4 semaines), cyathostomes des chevaux (6 à 10 semaines). De plus, chez les strongles digestifs des moutons, les gènes de résistance s'expriment selon un mode dominant donc l'apparition de populations résistantes est plus rapide que lorsque ces gènes sont récessifs (Sangster, 1999b).

#### **4.2.2. Relation espèce-hôte**

Il existe en effet des différences dans le nombre de cas recensés de résistance suivant les espèces hôtes. Les chimiorésistances se développent plus rapidement chez les nématodes de caprins que chez ceux des ovins, mais cela est dû en partie du moins au fait que le rythme des traitements est généralement plus élevé chez les chèvres. Les souches devenues résistantes chez les chèvres sont ensuite transmissibles aux moutons. De même, chez les nématodes de bovins, le nombre de cas de résistance recensés est très faible, alors qu'il est très élevé chez les nématodes de caprins. Dans les pays européens le nombre de traitements des bovins est restreint ce qui pourrait expliquer le moindre développement de la résistance, mais le même phénomène s'observe aussi dans des zones où de nombreux traitements sont effectués. Il semble donc que la nature de l'hôte intervienne dans la possibilité de sélection de phénotypes résistants, notamment par rétention plus importante des benzimidazoles ou par une durée de demi-vie de ces composés plus longue chez les bovins que chez les autres ruminants, permettant une action prolongée des benzimidazoles (Short *et al.*, 1987).

#### **4.2.3. Potentiel reproductif et nombre de survivants à la génération suivante**

Les helminthes résistants doivent obligatoirement se reproduire pour transmettre les gènes de résistance à leur progéniture et perpétuer la résistance. Une grande prolificité des parasites et leur capacité de résistance dans le milieu extérieur sont autant d'éléments favorisant l'émergence de populations résistantes. Donc un traitement fait dans des conditions chaudes et sèches réduit la chance de survie des parasites résistants (Sangster, 1999b).

#### **4.2.4. Taille de la population en refuge**

La population dite en refuge correspond à la population de parasites qui n'est pas exposée au traitement, et par conséquent à la pression de sélection du composé

utilisé. Plus la taille de cette population en refuge est grande, plus la résistance va se développer lentement. En effet, cette population en refuge n'ayant pas subi de pression de sélection va rester sensible aux anthelminthiques, va s'intégrer à la population devenue résistante et limiter la proportion des helminthes résistants au sein de la population totale (Silvestre *et al.*, 2002).

Il s'agit principalement des larves de parasites présentes sur le pâturage au moment du traitement qui ne seront donc pas exposés à son action. Des facteurs climatiques et de gestion affectent la taille de la population en refuge sur le pâturage. Ainsi, la sécheresse est une condition climatique défavorable aux larves en refuge sur le pâturage et un traitement anthelminthique à cette période augmente la pression de sélection de nématodes résistants.

A cette population en refuge sur le pâturage, on peut y ajouter les larves enkystées dans la muqueuse intestinale comme celles des cyathostomes équins qui échappent à l'action de la plupart des médicaments antiparasitaires, dont l'ivermectine. Ces larves enkystées dans la muqueuse rendent très complexe la mesure de la taille de la population en refuge. En effet, la taille de cette population dans la muqueuse varie selon les hôtes, le moment de l'année et la localité où se trouve l'élevage. Ainsi, la proportion de ces larves peut être comprise entre 7 et 95% de la population totale des cyathostomes présents (Sangster, 1999b).

### **4.3. Facteurs liés aux méthodes d'élevage**

Le surpâturage ou une grande concentration d'animaux induit le plus souvent une très forte contamination des pâtures et la nécessité de rythmes thérapeutiques plus fréquents. De même, le mélange d'animaux de toutes classes d'âge sur le même pâturage favorisera la contamination accrue des jeunes animaux (Sangster, 1999b). De plus, l'introduction de populations de parasites résistantes dans un élevage peut être la conséquence d'achats de nouveaux animaux infestés ou l'usage de pâturages communs à plusieurs troupeaux (Silvestre *et al.*, 2002).

## **5. MISE EN EVIDENCE DES RESISTANCES**

De nombreuses méthodes sont utilisées pour détecter les résistances des strongles des ruminants, chevaux et porcs aux différents anthelminthiques. L'Association Mondiale pour l'Avancement de la Parasitologie Vétérinaire (ou W.A.A.V.P. = World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology) a émis des recommandations pour standardiser les techniques de prélèvement et d'analyse utilisées et obtenir des résultats comparables dans tous les pays (Coles *et al.*, 1992).

### **5.1. Essais *in vivo***

#### **5.1.1. Test de réduction de l'excrétion des oeufs (Faecal Egg Count Reduction Test, FECRT)**

Ce test va permettre d'évaluer l'efficacité d'un traitement anthelminthique en comparant, par des méthodes de coprologie quantitative, l'émission des œufs de strongles dans les selles avant et après le traitement ; ou encore, en comparant simultanément le rejet des œufs par des animaux traités et par des témoins non traités du même élevage. Il se réalise donc en deux temps :

- Un premier comptage des œufs dans les fèces avant d'administrer le traitement. Pour cela, les animaux admis dans l'étude ne doivent pas avoir subi de traitement dans les 4 semaines précédant le début du test. Ce premier prélèvement doit être positif pour que l'animal soit inclus dans un groupe.
- Un deuxième comptage est réalisé 10 à 14 jours après le traitement sur les animaux ayant été inclus dans l'étude.

La réduction de l'excrétion des œufs va être calculée par la formule :

$$\text{FECR (\%)} = \frac{(\text{EPG}_{\text{prét}} - \text{EPG}_{\text{postt}})}{\text{EPG}_{\text{prét}}} \times 100$$

où FECR (Faecal Egg Count Reduction) = réduction de l'excrétion des œufs, EPG = nombre d'œufs par gramme de selles, prêt = pré-traitement, postt = post-traitement. (von Samson-Himmelstjerna *et al.*, 2002)

Si le pourcentage obtenu est inférieur à 90%, il y a suspicion de résistance. S'il est supérieur à 90%, la population de parasites est considérée comme chimiosensible. (Ihler et Bjorn, 1996 ; Pook *et al.*, 2002)

Il s'agit d'un test simple à réaliser sur le plan technique et très largement utilisé dans les études de détection de chimiorésistance des parasites sans toutefois pouvoir la quantifier. En effet, cette méthode est peu fiable, en particulier parce que le nombre d'œufs émis dans les selles n'est pas corrélé avec le nombre d'adultes réellement présents dans le tube digestif (Taylor *et al.*, 2002), et elle est peu reproductible car soumise à une grande variabilité individuelle et à la pharmacodynamie du produit évalué (Craven *et al.*, 1999). De plus, cette méthode va être chère et longue à mettre en oeuvre car elle nécessite un grand nombre d'animaux (soit un minimum de 10 animaux par groupe avec des émissions positives avant le traitement) dont chacun subira deux prélèvements qui doivent être comptés séparément.

Enfin, les émissions d'œufs étant mixtes et les différentes espèces de strongles n'étant pas identifiables au stade d'œufs le plus souvent, il sera nécessaire de réaliser des cultures de larves si l'on souhaite une diagnose précise qui sera difficile car les conditions de développement diffèrent selon les espèces (Taylor *et al.*, 2002).

Cette méthode est utile pour la détection des résistances aux benzimidazoles et aux sels de pyrantel avec une deuxième récolte 10 à 14 jours après le traitement. Cependant, l'ivermectine inhibant l'émission des œufs, il est possible que le prélèvement réalisé 14 jours après le traitement soit un faux-négatif. De même, le lévamisole peut donner des faux-positifs 11 jours après le traitement, il est donc recommandé de réaliser le prélèvement 7 jours après le traitement si une résistance au lévamisole est suspectée (Taylor *et al.*, 2002).

### 5.1.2. Test de numération des parasites adultes

Il consiste à comparer le nombre d'helminthes adultes entre des sujets traités et non traités après leur autopsie. C'est une méthode onéreuse demandant un travail exigeant et qui n'est donc que rarement utilisée maintenant (Taylor *et al.*, 2002).

## 5.2. Essais *in vitro*

### 5.2.1. Test d'éclosion des oeufs (Egg Hatch Assay, EHA)

Ce test va permettre de connaître le pourcentage d'inhibition de la drogue pour chaque concentration et d'estimer la DL50 (dose létale 50%), c'est-à-dire la concentration d'anthelminthique nécessaire à l'élimination de 50% des oeufs. Les oeufs de strongles mis en coproculture sont incubés en présence de différentes concentrations d'anthelminthique, puis on établit le pourcentage d'éclosion des oeufs déterminé pour chaque échantillon, en tenant compte de la quantité d'oeufs morts naturellement grâce à un témoin incubé sans anthelminthique.

$$LH-I (\%) = 100 - LH$$

$$LH (\%) = \frac{LH_{Bzs}}{LH_c} \times 100$$

où LH-I = taux d'inhibition d'éclosion des oeufs en larves, LH = pourcentage d'éclosion des oeufs en larves, LH<sub>Bzs</sub> = nombre de larves ayant éclos dans un benzimidazole dilué, LH<sub>c</sub> = nombre de larves ayant éclos dans le témoin.

Une courbe dose-effet est tracée à l'aide de ces données, ce qui permet le calcul de la DL50 (Taylor *et al.*, 2002). Cette méthode donne également une interprétation

quantitative et qualitative des résultats par l'identification des larves L1 ou L3 des différentes espèces de strongles impliquées.

Ce test est basé sur l'action ovicide des benzimidazoles qui ont deux effets sur les œufs de nématodes : ils les empêchent de s'embryonner et d'éclore. Pour l'incubation, on utilise le thiabendazole car c'est la molécule la plus soluble de ce groupe thérapeutique, mais il y a un risque d'avoir des faux-positifs lors du diagnostic de résistance de classe car le thiabendazole est moins efficace sur le processus d'embryogenèse que les autres benzimidazoles (Ihler et Bjorn, 1996 ; von Samson-Himmelstjerna *et al.*, 2002 ; Taylor *et al.*, 2002).

C'est une méthode de détection simple et efficace utilisée dans de nombreuses études, mais souvent en deuxième intention après le test de réduction de l'excrétion des œufs car le développement des œufs *in vitro* peut être difficile à mettre en œuvre pour certaines espèces de strongles pour un diagnostic de routine (Taylor *et al.*, 2002). Toutefois, même si elle demande plus de technique, cette méthode est moins longue, moins chère et surtout plus précise que le test *in vivo* (Craven *et al.*, 1999).

### **5.2.2. Test de développement larvaire (Larval Development Assay, LDA)**

Ce test va permettre d'estimer la DL50, c'est-à-dire la concentration d'anthelminthiques nécessaire à l'élimination de 50% des larves. Les œufs de strongles sont placés dans un milieu nutritif, au stade L1 les larves sont mises en présence d'anthelminthiques à différentes concentrations et cultivées jusqu'au stade L3 sur ces milieux additionnés. Enfin, on évalue le nombre de larves L3 vivantes obtenues (Taylor *et al.*, 2002).

Cette méthode est utilisable pour détecter les résistances aux benzimidazoles, au lévamisole, aux sels de pyrantel et à l'ivermectine, car les milieux nutritifs en gel d'agar permettent d'éliminer les problèmes de solubilité.

Cette méthode est rapide, fiable, bon marché et adéquate dans des études d'investigation de résistance. En effet, on observe une nette différence entre des populations de parasites résistants et sensibles quand ils sont cultivés sur des milieux imprégnés avec l'anthelminthique étudié. Malgré le potentiel de cette

technique, elle est peu utilisée car elle nécessite de réaliser des coprocultures d'œufs pour utiliser les larves L1 (Craven *et al.*, 1999).

### **5.2.3. Test de développement des adultes**

Cette méthode est utilisable pour la détection des résistances des nématodes aux benzimidazoles, mais elle est très peu utilisée du fait de la complexité des techniques de culture (Taylor *et al.*, 2002).

### **5.2.4. Tests de paralysie, migration et mobilité des larves**

Le test de paralysie des larves a été développé pour la détection de résistances aux anthelminthiques agissant par un effet paralysant : lévamisole, pyrantel, morantel, ivermectine. Les larves L3 infestantes sont incubées 24 heures avec différentes concentrations d'anthelminthiques. Après ce temps, le pourcentage de larves paralysées est déterminé pour chaque concentration et une courbe dose-réponse est tracée. Cette méthode ne permet pas d'obtenir des résultats reproductibles du fait de la réversibilité de l'effet de l'anthelminthique ou de l'âge des larves utilisées.

Le test de mobilité permet de mesurer la distance parcourue par des larves L3 ou des adultes de nématodes en solution ou sur un gel d'agar après leur incubation avec différents anthelminthiques, puis stimulés par une lumière. On observe des différences de mobilité entre des helminthes résistants et sensibles aux benzimidazoles, à l'ivermectine, mais pas lors de résistance au lévamisole.

Le test de migration avec des nématodes adultes parasites du porc (*Oesophagostomum dentatum*) permet d'observer une différence entre des nématodes sensibles et résistants aux benzimidazoles et au pyrantel (Taylor *et al.*, 2002).

### 5.2.5. Méthodes biochimiques

Le mécanisme de résistance des nématodes aux benzimidazoles semble être associé à une réduction de l'affinité de l'anthelminthique pour les tubulines, sites de liaison de la drogue. Par conséquent, lorsqu'on suspecte une résistance des nématodes aux benzimidazoles, on va évaluer la fixation des benzimidazoles sur la tubuline extraite de larves L3. Cette méthode est rapide, fiable, reproductible et sensible, mais nécessite un grand nombre de larves (Taylor *et al.*, 2002).

Les techniques de biochimie vont également permettre de comparer l'activité de certaines enzymes qui auraient un rôle dans les phénomènes de chimiorésistance. Par exemple, dans des populations de strongles digestifs parasites des ovins, on observe une meilleure activité des estérases et acétylcholinestérases non spécifiques chez les parasites résistants aux benzimidazoles, en comparaison d'une même population chimiosensibles (Geary *et al.*, 1999 ; Taylor *et al.*, 2002).

### 5.2.6. Méthodes de biologie moléculaire

Ces méthodes sont mises en œuvre pour déterminer la cause génétique de la résistance aux anthelminthiques.

On note un polymorphisme des gènes de la  $\beta$ -tubuline dans des populations de nématodes (larves ou adultes) résistants ou sensibles aux benzimidazoles. Pour cela, on réalise un clonage des gènes  $\alpha$ - et  $\beta$ -tubuline. L'amplification par PCR du gène de la  $\beta$ -tubuline a permis de détecter la substitution d'une Phénylalanine par une Tyrosine sur le codon 200 du gène de la  $\beta$ -tubuline dans les populations résistantes. (Geary *et al.*, 1999 ; Sangster et Gill, 1999 ; von Samson-Himmelstjerna *et al.*, 2002 ; Taylor *et al.*, 2002 ; Pape *et al.*, 2003)

Le mécanisme de résistance au lévamisole semble être associé à une réduction du nombre de récepteurs nicotiques à l'acétylcholine des nématodes ou à une altération de leurs propriétés de liaison. (Geary *et al.*, 1999 ; Sangster et Gill, 1999 ; Taylor *et al.*, 2002)

Le mode d'action des avermectines/milbemycines implique la liaison de la drogue sur la sous-unité  $\alpha$  des canaux chlore glutamate dépendants à l'origine de l'hyperpolarisation des cellules musculaires. Ainsi, une analyse d'un fragment cloné de la sous-unité  $\alpha$  d'*H. contortus* a permis de mettre en évidence un polymorphisme des gènes de cette sous-unité chez les helminthes résistants (Sangster et Gill, 1999 ; Feng *et al.*, 2002 ; Taylor *et al.*, 2002).

## **6. QU'EN EST-IL DES RESISTANCES AUX ANTHELMINTHIQUES CHEZ LES CHEVAUX ?**

A l'heure actuelle, des phénomènes de résistance aux anthelminthiques sont décrits chez les cyathostomes ou petits strongles.

Des petits strongles équinus devenus résistants à la phénothiazine ont été mis en évidence d'abord au Royaume-Unis (Poynter et Hughes, 1958 ; Gibson, 1960) et aux Etats-Unis (Drudge et Elam, 1961), après 20 ans d'utilisation du principe actif. Peu après, une résistance au thiabendazole est décrite seulement un an après son introduction (Lyons *et al.*, 2001b). La rapidité du développement de ces résistances croisées est la conséquence d'un mode d'action similaire entre phénothiazine et benzimidazoles (Drudge *et al.*, 1991). Mais, c'est à partir de la fin des années 80 qu'un certain nombre d'articles ont indiqué l'émergence de nombreuses populations de cyathostomes résistants aux autres benzimidazoles.

La résistance des cyathostomes aux benzimidazoles est aujourd'hui décrite dans la majorité des pays du monde : Etats-Unis, Royaume-Uni, Hollande, Danemark, Norvège, Suède, Allemagne, France. La fréquence des populations chimiorésistantes peut être importante. Des études réalisées en France indiquent que la résistance aux benzimidazoles se retrouve dans plus de 60% des haras de Normandie (Collobert *et al.*, 1996a).

Les benzimidazoles, par leur utilisation abondante et leur ancienneté, ont été les premiers concernés. S'il semblait y avoir à l'origine des variations d'efficacité des benzimidazoles, avec la description de l'activité de l'oxibendazole sur des petits

strongles résistants à d'autres benzimidazoles (Lyons *et al.*, 1994), il ne s'agissait en fait que d'un phénomène transitoire. On sait aujourd'hui que la résistance est de classe et touche l'ensemble des produits ayant un même mode d'action. Plus récemment, et probablement du fait du remplacement des benzimidazoles par le pyrantel, des résistances à ce principe actif ont été publiées (Chapman *et al.*, 1996). Certaines populations de cyathostomes sont d'ailleurs multirésistantes aux benzimidazoles et au pyrantel.

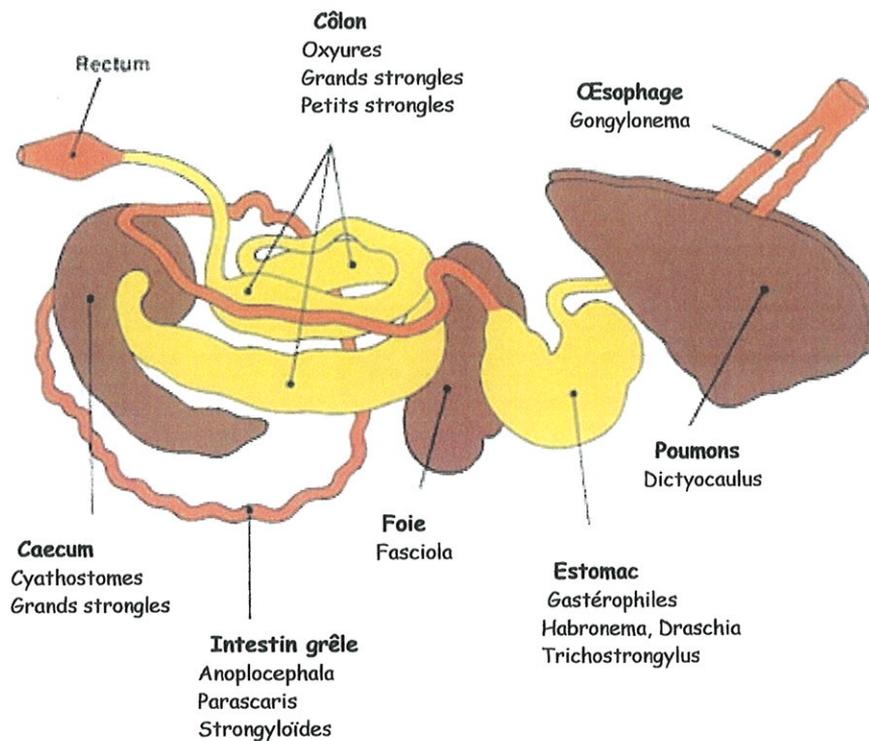
L'émergence des résistances semble inévitable, et la question n'est pas de savoir si la résistance va se développer, mais quand (Llyod *et al.*, 1998). Son développement et son extension doivent être retardées par des mesures de lutte adaptées vis-à-vis des strongyloses équine. Aujourd'hui, aucune résistance n'est décrite vis-à-vis de l'ivermectine et de la moxidectine. C'est l'usage raisonné de ce groupe qui permettra d'en prolonger l'utilisation. Il faudra notamment veiller à ne pas vermifuger à outrance, et utiliser à bon escient les spécialités rémanentes, qui augmentent le processus de sélection des gènes de résistance (Sangster, 1999b).

D'autre part, la meilleure façon d'éviter l'apparition de ces chimiorésistances consiste à alterner les différentes familles d'anthelminthiques actifs et à mettre en place des protocoles de vermifugation correspondant au mieux aux cycles des différents parasites. De façon à mieux prévenir l'émergence des résistances, ou à la diagnostiquer lorsqu'elle est présente, il est désormais indispensable de mettre en place des dépistages sur le terrain. Le test le plus simple est le calcul de la réduction de l'excrétion des œufs de parasites après traitement.

**DEUXIEME PARTIE :**

**LES NEMATODES GASTRO-  
INTESTINAUX PARASITES  
DES EQUIDES**

Tout au long de leur vie, les chevaux sont inévitablement infectés par de nombreux parasites internes : nématodes, cestodes et digènes (*Figure 2*) avec une fréquence variable selon l'âge des animaux et les conditions d'élevage.



**Figure 2** : Localisation des principaux parasites internes des chevaux  
(d'après laboratoire Merial Australie, 2001, modifié)

L'étude va se porter sur les nématodes gastro-intestinaux, et plus particulièrement les strongles gastro-intestinaux (grands strongles et petits strongles) car de nombreuses espèces sont susceptibles de développer des chimiorésistances vis-à-vis d'une ou plusieurs classes d'antiparasitaires utilisés chez le cheval. La sélection d'espèces résistantes va avoir un impact sur l'évolution des populations de nématodes et va être à l'origine de nombreuses difficultés dans le contrôle de ces populations.

# 1. LES NEMATODES DIGESTIFS DES CHEVAUX

## 1.1. Taxonomie simplifiée des nématodes gastro-intestinaux des équidés

Les nématodes digestifs des chevaux peuvent être classés en 3 ordres divisés en 6 familles (Tableau 2).

N E M A T O D E S	Ordre des Ascaridida	Famille des Ascaridés		<i>Parascaris equorum</i>
		Famille des Oxyuridés		<i>Oxyuris equi</i>
	Ordre des Rhabditida	Famille des Strongyloïdés		<i>Strongyloides westeri</i>
	Ordre des Strongylida	Famille des Spiruridés		<i>Draschi megastoma</i> <i>Habronema microstoma</i> <i>Habronema muscae</i>
		Famille des Trichostrongylidés		<i>Trichostrongylus axei</i>
		Famille des Strongylidés	Sous-famille des Strongylinés	<i>Strongylus vulgaris</i> <i>Strongylus edentatus</i> <i>Strongylus equinus</i> <i>Triodontophorus sp.</i> <i>Craterostomum sp.</i> <i>Oesophagodontus sp.</i>
Sous-famille des Trichonèminés			9 genres : <i>Coronocyclus</i> <i>Cyathostomum</i> <i>Cylicocyclus</i> <i>Cylicodontophorus</i> <i>Cylicostephanus</i> <i>Gyalocephalus</i> <i>Petrovinema</i> <i>Poteriostomum</i> <i>Parapoteriostomum</i>	

**Tableau 2 :** Taxonomie des principales espèces de nématodes digestifs des équidés (d'après Bussiéras et Chermette, 1995)

## 1.2. Importance des nématodes gastro-intestinaux chez le cheval

Les strongles gastro-intestinaux semblent être les principaux parasites infestant les chevaux au pâturage de par leur fréquence et leur pouvoir pathogène en l'absence de traitements efficaces quelle que soit la race et l'âge des animaux. En effet, ils représentent une cause importante de coliques chez le cheval et peuvent être à l'origine d'accidents graves voire mortels. Les autres nématodes gastro-intestinaux sont de moindre importance ici, soit parce qu'ils ne sont pathogènes que chez les jeunes animaux, les adultes étant porteurs asymptomatiques, soit parce qu'ils sont peu pathogènes (*Tableau 3*).

Nom	Lieu d'infestation	Fréquence	Localisation des adultes	Pouvoir pathogène
Grands strongles équins (genre <i>Strongylus</i> )	Prairie	++ cheval de tout âge	Gros intestin	++ à +++ (migrations larvaires)
Petits strongles équins ou cyathostomes	Prairie	+++ cheval de tout âge	Gros intestin	++ à +++ (sortie d'hypobiose)
Anguillules ( <i>Strongyloides westeri</i> )	Écurie Prairie	+/- jument et poulain jusqu'à 6 mois	Intestin grêle	++
Ascaride ( <i>Parascaris equorum</i> )	Écurie Prairie	++ poulain jusqu'à 2 ans	Intestin grêle	++
Oxyures ( <i>Oxyuris equi</i> )	Écurie	+ cheval de tout âge	Gros intestin	+/-
Habronèmes	Prairie	Rare cheval de tout âge	Estomac	+
<i>Trichostrongylus axei</i>	Prairie	+	Estomac	+

**Tableau 3** : Importance des principaux nématodes parasites des équidés  
(Mage, 2004, communication personnelle)

*S. westeri*, transmis au poulain par le lait maternel contaminé c'est-à-dire dès les premiers jours de vie, sera le premier nématode mature du foal avec une période pré-patente très courte (9 jours). Il sera à l'origine de diarrhées parasitaires qui ont pendant longtemps été considérées comme la conséquence d'un changement dans la composition du lait, puis sera éliminé spontanément après quelques mois. Dès que le foal sera lâché au paddock, il sera infesté par d'autres nématodes. Les petits strongles et *P. equorum*, dont les périodes prépatentes sont respectivement de 6 à 14 semaines selon les espèces et de 10 à 12 semaines, seront les deuxièmes nématodes matures chez le poulain. L'infestation par les ascarides déclinant après quelques mois, ils ne seront plus présents chez le yearling, alors que les petits strongles le seront durant toute sa vie. Les grands strongles, dont le développement endogène est plus lent, seront matures durant les mois d'hiver : *S. vulgaris* (période prépatente de 6 mois), puis *S. equinus* et *S. edentatus* (période prépatente de 9 à 10 mois) (Lyons *et al.*, 2000).

## **2. LES STRONGLES GASTRO-INTESTINAUX**

Ce sont des parasites du gros intestin des chevaux responsables de strongyloses. On distingue deux groupes :

- Les grands strongles dont l'adulte vit fixé à la paroi digestive. Ils sont à l'origine de strongyloses vraies.
- Les petits strongles ou cyathostomes avec une quarantaine d'espèces parasites des chevaux à l'origine d'une strongylose également appelée cyathostomose.

Dans des conditions naturelles de contamination, les chevaux au pâturage souffrent le plus souvent d'une infestation mixte de grands strongles et de petits strongles (Thamsborg *et al.*, 1998). Les programmes de lutte antiparasitaire mis en place pour contrôler la morbidité et la mortalité des maladies parasitaires dues aux grands strongles, et plus particulièrement *S. vulgaris*, ont eu pour conséquence la sélection

de cyathostomes résistants aux anthelminthiques, qui sont désormais considérés comme les principaux agents pathogènes parasitaires du cheval.

## 2.1. Grands strongles équins

### 2.1.1. Généralités

Ce sont des nématodes (helminthes à section ronde) rigides de coloration rougeâtre de la famille des Strongylidés et du genre *Strongylus*. Trois espèces sont des parasites spécifiques du gros intestin des équidés (chevaux, poneys, ânes, mules, zèbres...) : *S. vulgaris*, *S. edentatus* et *S. equinus*.

Ils sont pourvus d'un orifice buccal entouré d'une couronne de denticules (= coronule externe). La capsule buccale est bien développée. Elle porte sur son bord antérieur une autre couronne de denticules (= coronule interne) et un tunnel dorsal qui s'étend sur toute la longueur du strongle où l'on trouve le canal excréteur d'une glande oesophagienne.

L'observation de la capsule buccale (*Figure 3*) va permettre la différenciation des espèces à l'état adulte :

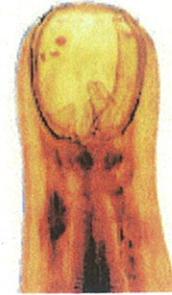
- *S. vulgaris* : ♂ 15 mm, ♀ 20-25 mm, Ø 1,4 mm. La capsule buccale possède une paire de dents arrondies à la base du tunnel dorsal.
- *S. edentatus* : ♂ 25 mm, ♀ 35-40 mm. Il ne possède pas de dents au fond de la capsule buccale.
- *S. equinus* : ♂ 25-35 mm, ♀ 40-45 mm, Ø 2 mm. Au fond de la capsule buccale, on trouve une dent dorsale à pointe bifide et 2 dents ventrales pointues.



capsule buccale de  
*S. vulgaris* avec une  
paire de dents



capsule buccale de  
*S. edentatus*  
dépourvue de dents



capsule buccale de  
*S. equinus* contenant  
3 dents (1 grande et  
2 petites)

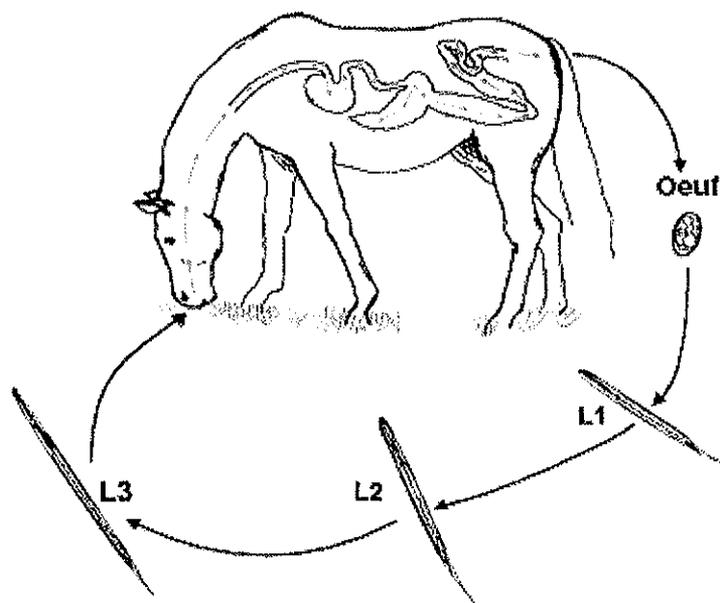
**Figure 3** : Différentes capsules buccales des 3 espèces de grands strongles équins  
(Johnstone, 2000)

Ce sont des parasites pratiquement cosmopolites, rencontrés dans le monde entier. Ils sont à l'origine d'infestations extrêmement communes chez les équidés. Les taux de prévalence vont varier selon les conditions géographiques, climatiques, d'élevages...

Les adultes vivent dans le gros intestin des équidés, le cæcum principalement, fixés à la muqueuse par leur capsule buccale. Ils sont à la fois histophages et hématophages. Les larves hématophages vont subir des migrations complexes qui concernent la paroi de l'artère mésentérique, le foie, le pancréas ou la paroi abdominale, et seront à l'origine de strongyloses larvaires souvent dangereuses. Cependant, les migrations artérielles des larves de *S. vulgaris* en font l'espèce dont les conséquences cliniques sont les plus graves pour le cheval.

### 2.1.2. Cycle biologique

Les grands strongles, comme tous les strongles du cheval, ont un cycle direct comportant une phase de développement libre sur le pâturage, puis un cycle larvaire avec des migrations dans les tissus de l'hôte, durant lequel les larves vont se développer avant de retourner dans le gros intestin et d'y devenir adultes (*Figure 4*).



**Figure 4** : Cycle biologique des strongles du cheval  
(d'après Johnstone, 2000, modifié)

Les femelles fécondées pondent des œufs ellipsoïdes de 80-90 x 45-50  $\mu\text{m}$ , à coque mince, éliminés au stade morula dans les crottins.

#### **2.1.2.1. Développement exogène**

Il nécessite des conditions climatiques favorables d'humidité (hygrométrie proche de 80%), d'oxygénation (mince pellicule d'eau), et de température (optimum 26°C, aucun développement au-dessous de +3°C ou au-dessus de +40°C).

Les œufs s'embryonnent et, dans de bonnes conditions, éclosent en 1-2 jours, donnant par mues successives :

- Larves L1 rhabditoïdes (œsophage avec bulbe et appareil valvulaire, qui permet à la larve de se nourrir), nues
- Larves L2 rhabditoïdes, nues

- Larves L3 strongyloïdes (œsophage cylindrique) et engainées dans la dépouille de L2.

La larve L3 ou larve infestante est formée en 5-6 jours au minimum, et souvent en plusieurs semaines. Elle est mobile sur le sol des prairies, obéissant à plusieurs tropismes :

- Hygrotopisme positif, qui la pousse à quitter les brins d'herbe lorsque ceux-ci se dessèchent, pour se réfugier dans les mousses de la surface du sol
- Phototropisme positif pour les faibles intensités lumineuses, négatif pour les fortes.

Ainsi, les larves L3 infestantes seront abondantes sur les herbes surtout à l'aube et au crépuscule en présence de rosée, ou encore par temps couvert, après la pluie (Soulsby, 1982).

#### **2.1.2.2. Développement endogène**

Les chevaux s'infestent par voie buccale, au jour J0, en ingérant des larves L3 présentes sur leur nourriture, ou dans leur eau de boisson.

Les larves L3 perdent leur gaine dans l'intestin grêle, puis vont subir des migrations très différentes selon l'espèce :

##### **❖ *S. vulgaris***

Les L3 pénètrent dans la sous-muqueuse du cæcum, du côlon, et aussi de l'intestin grêle, où elles muent en L4 vers J6-J7. Les L4 passent dans les artérioles de la paroi intestinale : elles remontent alors le long de la paroi artérielle à contre-courant, creusant un sillon sinueux dans l'endartère qui se recouvre d'un petit tunnel de fibrine et de nombreux thrombus. Vers J8, les L4 atteignent principalement l'artère colique et les artères cæcales, puis vers J11 le faisceau droit de l'artère mésentérique crâniale, où convergent donc les L4 et où, par conséquent, la densité en sillons est élevée.

Si l'infestation est massive, l'arrivée simultanée de nombreuses larves dans l'artère mésentérique crâniale est cause d'une inflammation de la paroi et du développement d'un anévrisme contenant un thrombus. Il y a également possibilité de thrombus et d'anévrismes erratiques dans les artères testiculaires, iliaques externes, rénales...

Si au contraire les arrivées de larves sont étalées dans le temps, les premières lésions ont cicatrisé avant la venue des larves suivantes.

Les L4 se développent pendant 50-60 jours dans l'artère mésentérique crâniale. Elles mesurent alors 4-6 mm, ont une coloration rouge vif, et possèdent une collerette à 6 festons autour de la bouche. Puis, elles muent en pré-adultes qui, par les artères, regagnent la paroi du gros intestin où ils forment des nodules. Ils quittent finalement ceux-ci pour gagner la lumière du gros intestin et devenir adultes.

La période prépatente dure 6,5 mois.

#### ❖ *S. equinus*

Les L3 pénètrent dans la paroi du cæcum et du côlon, et forment des nodules dans la sous-séreuse, où elles muent en L4. Vers J11, les L4 passent dans la cavité péritonéale et gagnent le foie, où elles séjournent au moins 6-7 semaines. Ensuite elles passent par la cavité péritonéale vers le pancréas, où les larves séjournent entre la semaine 7 et la semaine 17. Il y a alors mue des larves L4 en pré-adultes vers la semaine 15. Retour du pancréas vers le cæcum et le côlon, 4 mois après l'infestation.

La période prépatente est de 8,5 – 9,5 mois.

#### ❖ *S. edentatus*

Les L3 gagnent le foie par la circulation porte. Elles y forment des nodules, où elles muent entre J11 et J18. Les L4 migrent dans le parenchyme hépatique en augmentant de taille, puis gagnent la capsule de Glisson qu'elles ne peuvent traverser. Suivant la surface de l'organe, elles passent dans les ligaments du foie et se retrouvent dans le tissu conjonctif sous-péritonéal pariétal, particulièrement dans le flanc droit. Elles y provoquent des nodules hémorragiques, tout en augmentant beaucoup de taille (atteignant 36 mm à 112 jours) et en muant en pré-adultes. Beaucoup de parasites sont alors perdus pour le cycle. Il semble que seuls ceux pouvant gagner la zone d'adhérence entre la base du cæcum et la paroi abdominale puissent devenir adultes dans la lumière du gros intestin.

La période prépatente est de 9-10 mois.

### **2.1.3. Epidémiologie**

#### **2.1.3.1. Epidémiologie descriptive**

C'est une pathologie des chevaux de pâturages qui peut sévir tout au long de l'année, mais elle peut être également rencontrée chez des animaux vivant en permanence à l'écurie surtout dans le cas de litières mal entretenues.

#### **2.1.3.2. Epidémiologie analytique**

Les chevaux malades et infestés latents représentent la source principale de parasites. La maladie sera favorisée par la coexistence sur le même pâturage d'animaux porteurs et de sujets réceptifs. Les strongles femelles étant très prolifiques, les chevaux infestés peuvent rejeter plusieurs millions d'œufs par jour. Toutefois le maximum de rejet d'œufs a lieu au printemps avec une génération de strongles par an.

Les mères jouent le rôle le plus important dans l'infestation de leur poulain, les prairies ayant un rôle moins important. En effet, on constate une forte infestation des poulains avec des mères non traitées placées sur une prairie saine, et une faible infestation des poulains avec des mères traitées placées sur des prairies infestées.

Pendant l'hiver, les larves L3 sur les prairies perdent progressivement leur pouvoir infestant. La survie des formes libres en hiver est assurée plutôt par les œufs que par les L3. Pour les œufs rejetés en fin d'automne, 5% donneront des L3 infestantes au printemps suivant. Pour les œufs rejetés en août - septembre, si les animaux sont alors retirés de la prairie, ces œufs se développent en automne, mais on ne trouve plus de larves vivantes au printemps.

Pendant un été sec, les L3 nouvellement formées ne peuvent quitter les crottins par manque d'humidité.

L'infestation se fait par ingestion de L3 présentes dans la nourriture et parfois l'eau de boisson principalement au pâturage, surtout par température douce, climat humide et temps couvert. Toutefois une infestation est possible à l'écurie à partir des fourrages ou même suite à des cycles complets dans la litière.

L'infestation se fait à tout âge, mais les jeunes équidés sont plus réceptifs et la gravité des signes cliniques est plus importante chez eux. Les chevaux adultes vont développer une immunité de co-infestation. La réponse immunitaire est de type humoral et nécessite la présence de strongles dans l'hôte pour être stimulée. Elle est incomplète, c'est-à-dire qu'elle ne va pas éliminer totalement le parasite de l'organisme de l'hôte, mais va permettre au cheval d'acquérir une résistance lors des ré-infestations avec une diminution du pouvoir pathogène des parasites. Ainsi, les animaux adultes seront des porteurs asymptomatiques et seront des disséminateurs d'œufs sur le pâturage.

Après une infection initiale, les animaux vont développer une hyperglobulinémie portant sur la composante gamma résultant d'une production d'immunoglobulines, en particulier IgG. Les larves L3 en migration vont également induire une production d'éosinophiles qui vont les immobiliser (Dennis *et al.*, 1992 ; Klei *et al.*, 1992) et qui signent une infection de type parasitaire. Les animaux ayant séjourné longtemps en écurie ne sont plus en contact avec des strongles et vont perdre cette immunité. Par conséquent, lorsqu'ils vont être de nouveau en contact avec le parasite, ils vont développer les mêmes troubles que lors d'une première infestation chez les poulains. De plus, l'alimentation et l'état de santé des animaux sont des facteurs importants car les déficiences rendent les troubles beaucoup plus sévères.

### **2.1.3.3. Epidémiologie synthétique**

Dans les prairies utilisées par les équidés, on peut distinguer deux zones (Bussiéras et Chermette, 1995) :

- Des zones à herbe rase où paissent régulièrement des animaux
- Des zones à herbe haute, zones de défécation, dont la superficie représente parfois 50% du total de la pâture.

En période sèche, les larves L3 restent dans les crottins. Par contre, en période pluvieuse, elles passent sur l'herbe à partir des crottins. Il s'en suit une densité de larves L3 toujours beaucoup plus forte dans les zones à herbe haute que dans les zones à herbe courte, et une augmentation de l'infestation de l'herbe en période pluvieuse lorsque les crottins sont très infestés. Cette augmentation est relativement

plus forte sur les zones à herbe courte (apport de L3 par les inondations temporaires, par les eaux de ruissellements, par les sabots des animaux,...).

En cas de surpopulation, la raréfaction de l'herbe favorise la consommation des refus même dans les zones à herbe haute et permet donc l'ingestion d'un grand nombre de larves, rendant les infestations plus massives (Herd et Coles, 1995).

#### **2.1.4. Pathologies**

Les larves de grands strongles, après leur ingestion, vont subir des migrations larvaires complexes à l'origine de :

- Strongylose artérielle due à *S. vulgaris* pour lequel les larves L4 font un long séjour dans les artères, principalement dans le faisceau droit de l'artère mésentérique crâniale, mais aussi dans des artères voisines : aorte, artères rénales, artères iliaques externes, artères testiculaires.
- Strongylose hépato-pancréatique pour *S. equinus*
- Strongylose hépato-péritonéale pour *S. edentatus*

Après des migrations différentes, les adultes vont retourner dans la lumière intestinale pour s'y développer. Leur présence va se traduire par une strongylose intestinale.

##### **2.1.4.1. Symptômes**

Les stades larvaires de *S. vulgaris* ont un rôle pathogène majeur lié à leur présence dans le système artériel. Ils entraînent tout d'abord une réaction inflammatoire de l'endothélium des artères favorisant ainsi la formation de thrombus qui vont oblitérer de façon plus ou moins importantes artérioles et grosses artères. En réaction à ce processus inflammatoire on note un épaississement de l'intima des artères et un rétrécissement du calibre artériel, d'où le nom d'artérite vermineuse. Par la suite, un fragment de caillot ou une larve peuvent oblitérer une artériole causant un infarctus de la partie privée d'irrigation, dont les conséquences varient selon la localisation :

- Localisation à l'artère mésentérique : elle semble souvent en relation avec des « coliques de congestion » ou coliques thrombo-emboliques : *S. vulgaris* serait à l'origine de 70% des cas de ces coliques (Buisséras et Chermette, 1995).

- Localisation à l'artère iliaque externe : boiterie intermittente à chaud.
- Localisation à l'artère testiculaire : orchite parasitaire, généralement unilatérale. Le testicule atteint, le scrotum, puis le fourreau deviennent chauds et douloureux, la cuisse du côté atteint est maintenue en abduction, la palpation permet de sentir l'anévrisme. Parfois, on observe une légère hyperthermie et de l'inappétence.

Quelle que soit la localisation, lors d'anévrisme, la paroi artérielle fragilisée peut se rompre à l'occasion d'un effort, d'une ruade, d'un saut d'obstacle, d'où la mort brutale de l'individu par hémorragie interne.

Les larves de *S. edentatus* migrent dans le foie et surtout dans le tissu sous-péritonéal du flanc droit produisant des nodules hémorragiques à l'origine d'une péritonite avec de la fièvre. On peut observer des coliques sourdes, l'animal « auscultant » son flanc droit. Dans les infestations sévères, de nombreux nodules vont se trouver dans la cavité abdominale. Ils peuvent se rompre en donnant une hémorragie intra-péritonéale fatale, ou provoquer une péritonite étendue qui peut plus tard donner une septicémie.

L'infestation à *S. equinus* est souvent plus discrète et peu de signes cliniques nets sont observés. Les larves de *S. equinus* vont migrer dans le foie et le pancréas, ce qui se traduit par des troubles généraux (anorexie, malaise général) parfois graves avec des coliques. Lors d'infestation massive, elles peuvent provoquer des hémorragies étendues au foie et au pancréas qui seront fatales.

L'infestation a lieu au pâturage, mais en raison de la lenteur des migrations, les troubles de la strongylose intestinale s'observent surtout pendant l'hiver. Schématiquement, on peut distinguer deux formes cliniques : une forme grave observée chez des animaux jeunes, sous-alimentés ou lors d'infestation massive, et une forme atténuée, plus fréquente, lors d'infestation moins massive ou chez des animaux plus résistants (Bussiéras et Chermette, 1995).

#### ❖ La forme grave

La forme grave va provoquer une entérite chronique, anémiante et cachectisante, évoluant en 3 phases :

- Phase de début : Insidieuse avec retard de croissance des jeunes, amaigrissement, poil sec, piqué, mauvais état général, essoufflement, sudation facile, appétit capricieux, parfois pica.
- Phase d'état : Aggravation des symptômes précédents avec
  - apparition de troubles digestifs fonctionnels : alternance de diarrhées et de constipation, crottins ramollis, parfois liquides, d'odeur nauséabonde, contenant des strongles difficilement visibles, haleine fétide,
  - baisse de l'état général : l'amaigrissement augmente, l'anémie s'installe avec essoufflement, pâleur des muqueuses,
  - signes sanguins : hyperprotéïnémie avec inversion du ratio albumine/globuline qui s'installe 4 semaines après l'infection initiale, hyperéosinophilie et neutrophilie (Dennis *et al.*, 1992).

Le plus souvent, le cheval est apyrétique.

- Phase terminale : Rarement observée. Elle l'est uniquement chez les sujets non traités avec une anémie de plus en plus intense, une véritable cachexie, des œdèmes des régions déclives et une peau desséchée. Finalement, l'animal vit en décubitus permanent, avec des plaies, et peut succomber au bout de 2 à 3 mois. Une survie prolongée est néanmoins possible et l'état du malade peut s'améliorer au printemps à la mise au pré ; les animaux restent longtemps affaiblis, parfois même définitivement, en relation avec les lésions irréversibles de la muqueuse intestinale.

- Complications : parfois, on découvre des complications de type infectieux : entérite bactérienne, septicémie des poulains, d'où une hyperthermie et une évolution plus rapidement mortelle.

#### ❖ **La forme atténuée**

Dans la forme atténuée, les symptômes sont analogues mais beaucoup plus discrets : baisse d'état, malgré une alimentation convenable et persistance de l'appétit, troubles digestifs inconstants et irréguliers, crottins ramollis, parfois durs et coiffés, coliques discrètes à répétition, évolution vers l'amaigrissement et l'anémie, mais jamais de complications infectieuses.

### **2.1.4.2. Lésions**

Les lésions intestinales sont localisées surtout au caecum, en particulier à la pointe de l'organe, moins souvent au côlon, notamment à la troisième portion du côlon replié, rarement à la partie terminale de l'iléon. Les parasites nombreux, que l'on trouve fixés à la muqueuse en cas d'autopsie précoce, laissent des traces de morsure de strongles sous forme de petits bourgeons en saillie ou de petites ulcérations circulaires d'1 mm de diamètre, parfois entourées de plages nécrotiques. On observe également des nodules dans l'épaisseur de la paroi (sous-muqueuse ou sous-séreuse) correspondant à des larves migratrices.

La migration des larves entraîne des lésions de sclérose et de fibrose du parenchyme hépatique avec formation de kystes pancréatiques (*S. equinus*) ou d'œdèmes hémorragiques au niveau péritonéal (*S. edentatus*). La migration des larves à la surface du foie se caractérise par l'apparition de villosités fibreuses de plusieurs millimètres de long sur la capsule de Glisson.

L'anévrisme dû aux larves de *S. vulgaris* atteint la grosseur d'une noix ou même d'une orange donnant une paroi artérielle très épaisse, fibreuse et parfois plus ou moins calcifiée où les pré-adultes se fixent. Dans la lumière, il y a un thrombus contenant des larves L4 qui subit parfois une dégénérescence purulente.

### **2.1.4.3. Pathogénie**

#### **❖ Pathogénie des strongles adultes (Bussiéras et Chermette, 1995)**

- Action mécanique et traumatique aux points de fixation : typhlocolite chronique
- Action spoliatrice : essentielle, histophagie et surtout hématophagie des parasites
- Action toxique : locale, par production de substances anticoagulantes
- Action antigénique : la présence de vers adultes ralentit et même bloque le développement des larves
- Action inoculatrice : d'où infection secondaire des lésions.

#### ❖ **Pathogénie des larves** (Bussiéras et Chermette, 1995)

En ne considérant que les larves à localisations digestives, les larves de grands strongles ne sont que très faiblement pathogènes. Par contre, c'est lors de leur migration que les larves seront les plus pathogènes, en particulier celles de *S. vulgaris* :

- Formation de l'anévrisme : les larves nombreuses provoquent des lésions de l'endothélium artériel, d'où thrombus, puis anévrisme.
- Boiterie à chaud : par insuffisance de l'irrigation sanguine dans le membre postérieur.
- Coliques de congestion : suite à la mobilisation d'un thrombus, qui provoquerait une embolisation de l'artère colique directe (en réalité, l'explication est insuffisante, car l'artère colique rétrograde devrait pallier les conséquences de cette obstruction).

#### **2.1.4.4. Diagnostic**

Le diagnostic clinique est difficile à réaliser, les symptômes n'étant pas caractéristiques : mauvais état général, poil piqué, anémie, troubles digestifs chroniques. Il sera toutefois plus aisé lors de localisation larvaire à l'artère iliaque externe ou à l'artère testiculaire. Parfois, on observe des parasites adultes dans les crottins.

Le diagnostic coprologique n'est possible que lors de strongylose intestinale où des œufs seront rejetés dans les crottins. Les œufs de grands strongles étant morphologiquement identiques à ceux des autres strongles digestifs, une coproculture permettant le développement des larves infestantes L3 sera nécessaire. Lors de la strongylose artérielle, une exploration rectale permet de palper un anévrisme de l'artère mésentérique.

Le diagnostic *post-mortem* sera facile avec la découverte des parasites et des lésions.

Diagnostic différentiel avec d'autres maladies chroniques, an miantes et cachectisantes :

- Entérites banales souvent d'origine alimentaire

- Ascariose : chez les très jeunes poulains, avec abdomen ballonné
- Anémie infectieuse, non accompagnée de troubles digestifs
- Troubles de l'alimentation correspondant à une mauvaise denture, vol de nourriture par les voisins

#### **2.1.4.5. Pronostic**

Le plus souvent les strongyloses digestives sont bénignes à la condition d'un traitement précoce, mais de graves accidents de rupture d'anévrisme sont toujours possibles.

## **2.2. Petits strongles équins ou cyathostomes (ou trichonèmes)**

### **2.2.1. Généralités**

Ce sont de petits nématodes, fins, blanchâtres, mesurant de 5-7 mm de long et 0,18-0,23 mm de large, pourvus d'une capsule buccale courte et cylindrique avec des coronules externe et interne. Leur répartition géographique est très large et ils sont retrouvés sur tous les continents.

Les adultes vivent, généralement non fixés, dans les mucosités tapissant la paroi du gros intestin des équidés (chevaux, poneys, ânes, mulets, zèbres...) au niveau du cæcum et du côlon, où ils semblent se nourrir de muqueuse. Ils représentent moins de 10% de la population totale. Les larves se développent sous la muqueuse.

Les infestations par les strongles gastro-intestinaux étant le plus souvent mixtes avec des grands et des petits strongles, les troubles induits par les petits strongles ont été longtemps sous-estimés car masqués par la gravité des symptômes de *S. vulgaris*. Les cyathostomes sont désormais considérés comme les principaux parasites en cause dans les coliques chez le cheval, malgré une grande variabilité des

symptômes selon l'âge des chevaux, la gestion de l'élevage avec le mode d'alimentation et l'utilisation d'antiparasitaires (Reinemeyer, 1986).

Le taux de prévalence des cyathostomes totaux est proche de 99% : il pourrait atteindre 100% aux Etats-Unis (Lyons *et al.*, 1999 ; Young *et al.*, 1999 ; Lyons *et al.*, 2001a), plus de 99% en Angleterre (Fischer *et al.*, 1992), 95% en République Slovaque (Varady *et al.*, 2004), 61% en Belgique (Dorny *et al.*, 2000), 59,6% en Allemagne (Wirtherle *et al.*, 2004), plus de 80% en France (Collobert *et al.*, 1996b, Collobert-Laugier *et al.*, 2002a) avec une prévalence située entre 43 et 67% en Limousin (Mage, 2001, communication personnelle). Ces résultats sont issus d'études récentes et les différences observées sont liées à la taille des échantillons, à l'âge des chevaux ainsi qu'à la saison où ont eu lieu les observations.

Plus de 40 espèces de cyathostomes parasites des chevaux ont été décrits. On recense neuf genres appartenant à la sous-famille des Cyathostominés :

- *Coronocylus* (Cor.),
- *Cyathostomum* (Cya.),
- *Cylicocylus* (Cyc.),
- *Cylicodontophorus* (Cyd.),
- *Cylicostephanus* (Cys.),
- *Gyalocephalus* (Gya.),
- *Petrovinema* (Pet.),
- *Poteriostomum* (Pot.),
- *Parapoteriostomum*,

auxquels on peut y ajouter les genres :

- *Triodontophorus*,
- *Craterostomum* et
- *Oesophagodontus*

qui appartiennent à la sous-famille des Strongylinés mais dont le développement se fait directement dans le tube digestif et qui se rapprochent donc des petits strongles.

Cependant, moins d'une vingtaine d'espèces sont très communes et sont retrouvées à plus de 99% lors d'infestations aux cyathostomes, dont seulement 10 espèces sont

extrêmement communes (*Cya. catinatum*, *Cya. coronatum*, *Cya. pateratum*, *Cys. calicatus*, *Cyc. insigne*, *Cyc. leptostomus*, *Cys. goldi*, *Cys. longibursatus*, *Cys. minutus*, *Cyc. nassatus*) avec une prévalence de plus de 80%, et d'autres sont un peu moins fréquents avec une prévalence entre 40 et 80% (*Cor. coronatus*, *Cor. labiatus*, *Cor. labratus*, *Cya. labiatum*, *Cyc. ashworthi*, *Cyc. ultrajestinus*, *Cys. asymmetricus*, *Pet. poculatum*, *Pot. imparidentatum*, *Paraposteriostomum mettami*, *Triodontophorus tenuicollis*). Les autres espèces étant moins communes, elles n'ont été retrouvées que chez quelques chevaux et toujours avec une faible prévalence. Les espèces sont quasiment similaires dans le monde malgré les variations climatiques (Lyons *et al.*, 1996b ; Lyons *et al.*, 1999 ; Young *et al.*, 1999 ; Lyons *et al.*, 2001a ; Collobert-Laugier, 2002a ; Kaplan, 2002 ; Osterman Lind *et al.*, 2003).

### **2.2.2. Cycle biologique**

Les cyathostomes ont un cycle direct comportant une phase de développement libre sur le pâturage, puis un cycle larvaire dans les tissus intestinaux de l'hôte, durant lequel les larves vont se développer avant de retourner dans la lumière du gros intestin et d'y devenir adultes.

Après fécondation, les femelles pondent des œufs de 100-110 x 40-45 µm contenant une morula et qui sont éliminés par les matières fécales.

#### **2.2.2.1. Développement exogène**

Lorsque les conditions climatiques sont favorables (hygrométrie de l'ordre de 80% et température comprise entre +12° et +30°C, avec un optimum à 25°C), les œufs qui ont été répandus dans les crottins humides se transforment en quelques jours en larves rhabditoïdes (L1), puis en larves strongyloïdes (L2) qui muent à leur tour sans quitter leur enveloppe en larves strongyloïdes infestantes L3.

Cette évolution peut se faire en 2-3 jours en été dans les climats tempérés. On estime que dans des conditions optimales plus de 68% des œufs donnent naissance à des larves infestantes. Les larves L3 migrent des crottins pour envahir l'herbe environnante.

Ces larves infestantes L3 peuvent survivre longtemps dans le milieu extérieur, même à des températures proches de 0°C. Dans les régions tempérées, les hivers doux n'entraînent pas la destruction de ces larves L3.

#### **2.2.2.2. Développement endogène** (Figure 5)

Les larves L3 sont ingérées par le cheval avec des végétaux verts. Elles se débarrassent de leur enveloppe dans l'intestin grêle et se localisent au niveau des glandes de Lieberkühn du cæcum et du côlon. Elles en traversent le fond et se retrouvent dans la muqueuse et la sous-muqueuse intestinale. Certaines espèces (*Cylicocycclus*, *Gyalocephalus*) peuvent atteindre la couche musculaire de la paroi intestinale.

Dans la paroi intestinale, ces larves L3, qui viennent juste d'y pénétrer, sont considérées comme étant à un stade primaire de développement et sont appelées EL3 (Early L3 Stage). Ces larves EL3 vont ensuite s'enkyster dans la muqueuse ou sous-muqueuse intestinale.

Leur développement peut alors suivre 2 voies différentes:

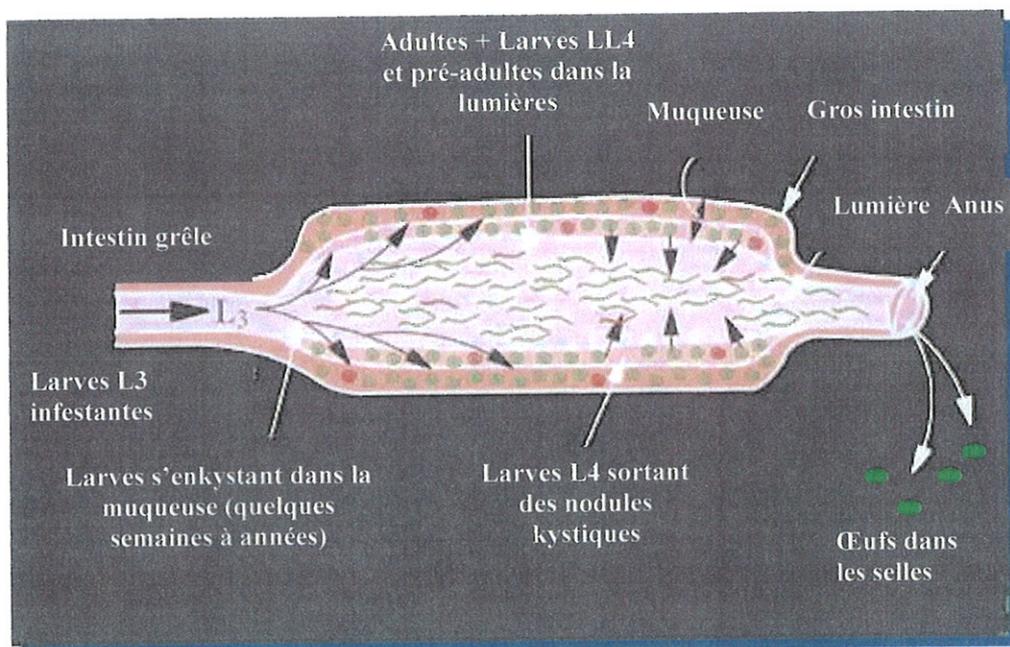
- Soit ces EL3 vont se mettre en hypobiose (elles constituent alors le stade IL3 ou Inhibited L3 Stage) et peuvent rester à l'état quiescent de quelques mois à quelques années. Dans les pays tempérés, ce phénomène est surtout observé pendant l'hiver. Elles pourront ensuite reprendre leur cycle de développement en évoluant vers la forme LL3.
- Soit elles vont se développer directement en 8-10 semaines vers un stade plus tardif LL3 (Late L3 Stage), puis muer en un stade L4 primaire ou EL4 (Early L4 Stage), puis en LL4 (Late L4 Stage) au moment de leur sortie du nodule kystique.

Les formes IL3 enkystées et en hypobiose se montrent insensibles à l'action de la plupart des anthelminthiques du fait de la mise en sommeil de leur métabolisme. La population larvaire représente en moyenne plus de 90% de la population totale des cyathostomes. Les larves IL3 enkystées en hypobiose peuvent représenter plus de 50% de la population larvaire totale (Chapman *et al.*, 2002).

Ce phénomène d'hypobiose assure la survie de la population en évitant la maturation d'adultes à une période où les conditions climatiques sont défavorables pour la

poursuite du cycle. La mise en oeuvre de ce mécanisme proviendrait d'un certain état immunitaire de l'hôte mais également d'une information transmise par les larves L3 absorbées en début d'hiver, par action du froid. En effet, on observe une absence d'hypobiose en région tropicale. La continuation du cycle et l'émergence des larves enkystées est synchronisée avec l'arrivée du printemps et semble être sous la dépendance du nombre d'adultes présents sur la muqueuse intestinale (Reinemeyer, 1999). L'utilisation d'antiparasitaires, dont la majorité sont uniquement actifs sur les formes adultes de petits strongles, stimule le développement des larves LL3 en hypobiose vers les formes LL3 et L4 qui vont se transformer en adultes dans la lumière intestinale. Après leur émergence du kyste, les larves L4 se transforment en pré-adultes qui vont ensuite devenir adultes.

La période prépatente est en moyenne de 6 à 14 semaines pour le cycle direct sans hypobiose.



**Figure 5** : Migration intestinale des cyathostomes  
(d'après Intervet, 2003, modifié)

### 2.2.3. Epidémiologie

#### 2.2.3.1. Epidémiologie descriptive

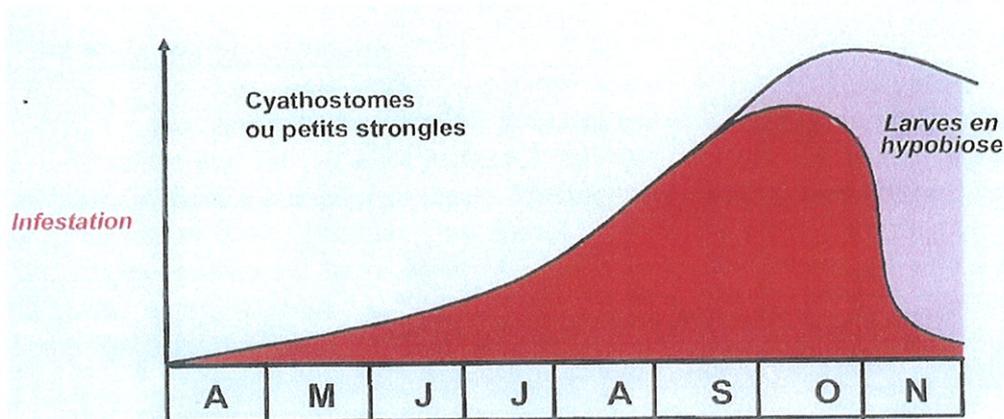
L'infestation se fait par ingestion de larves L3 infestantes présentes sur la pâture et issues du développement des œufs.

#### 2.2.3.2. Epidémiologie analytique

Dans les régions tempérées, les chevaux parasités par les petits strongles vont éliminer une grande quantité d'œufs dès le printemps, période où les larves restées en hypobiose tout l'hiver vont arriver à maturation. Ces œufs vont très rapidement donner naissance à des larves L3 infestantes sur les pâturages. Du fait d'un cycle rapide (6-8 semaines) lorsque les conditions climatiques sont favorables, la recontamination des animaux et des pâturages va aller *crescendo* jusqu'en juin et même jusqu'en septembre-octobre, si la saison estivale n'est pas trop sèche. Il y aura deux pics d'infestation par an : un au printemps (avril – mai) et un à l'automne (août – septembre). L'excrétion des œufs augmentant au cours de la saison du pâturage, la quantité de larves présentes chez l'animal se trouvera à son maximum en automne (*Figure 6*). Ce modèle d'excrétion apparaît comme une adaptation des helminthes aux conditions environnementales, c'est-à-dire que les œufs sont pondus au moment où les conditions de température et d'humidité vont être favorables à leur développement en larves infestantes (Herd et Coles, 1995).

De plus, l'infestation est réduite au printemps car les animaux disposent d'herbe en grande quantité. Le pâturage se fait sur des prairies avec une faible hauteur d'herbe et fortement contaminées par les larves infestantes en automne (Herd et Coles, 1995 ; Mage *et al.*, 1995 ; Mage, 1996).

A la fin de l'automne ou lors de réponse immunitaire efficace, les larves L3 intra-muqueuses entrent en hypobiose. Elles peuvent demeurer quiescentes plusieurs mois ou années. Généralement, elles reprennent leur activité au printemps suivant (levée d'hypobiose). Elles peuvent aussi se réactiver lors de stress, immunodépression, gestation, maladies intercurrentes.



**Figure 6** : Infestation des chevaux par les petits strongles  
(Mage, 2004, communication personnelle)

#### 2.2.4. Pathologies

##### 2.2.4.1. Symptômes

###### ❖ Clinique

La cyathostomose aiguë se manifeste par un syndrome diarrhéique d'apparition très brutale. Cette diarrhée profuse est accompagnée de coliques modérées ou intenses, ou d'œdèmes des membres et des parties déclives du corps, ou d'une hyperthermie modérée. Dans certains cas, cette diarrhée aiguë peut évoluer vers la chronicité avec altération de l'état général : perte de poids rapide, retard de croissance, poil piqué et anorexie (Reinemeyer, 1999). Sans traitement approprié, la mort peut survenir en 2 ou 3 semaines par cachexie. La gravité de ces symptômes va dépendre de l'âge du sujet. En effet, les symptômes seront plus bénins chez le cheval de plus de 5 ans que chez le poulain et le jeune cheval. En Europe, les diarrhées dues aux cyathostomes surviennent en fin d'hiver – début de printemps et vont correspondre à l'émergence rapide et en masse au début du printemps des larves qui étaient en hypobiose (Love *et al.*, 1999).

Si le réveil d'hypobiose se fait essentiellement dès l'apparition d'une température plus favorable, il peut survenir quelle que soit la saison à la suite d'une

immunodépression passagère des chevaux lors d'un stress, mise bas, entraînement, grippe ou à la suite d'un traitement antiparasitaire qui va tuer les adultes présents dans la lumière intestinale (Lyons *et al.*, 2000).

Les larves enkystées dans la muqueuse intestinale, avec une densité moyenne de 20 à 50/cm<sup>2</sup>, peuvent entraîner des troubles de la mobilité intestinale et favoriser le développement de coliques. Ces perturbations, dont le mécanisme est mal identifié, seraient dues à une altération du flux sanguin au niveau de la circulation des vaisseaux mésentériques et de la microcirculation intestinale, à une irritation locale et à l'action traumatique des larves sur la muqueuse. Cette mobilité intestinale anormale prédispose le cheval à une obstruction intestinale et favorise le développement de coliques (Love *et al.*, 1999 ; Gonçalves *et al.*, 2002).

#### ❖ **Biologique et hématologique**

Les modifications des bilans hématologiques ne sont pas spécifiques des infections à cyathostomes. Beaucoup d'animaux vont développer une hypoalbuminémie, due à une modification de la perméabilité intestinale et donc une fuite de protéines à ce niveau. Cette hypoalbuminémie est compensée par une augmentation des bêtaglobulines qui va conduire à une inversion du ratio albumine/globuline qui diminue. On détecte également une anémie, une neutrophilie et une éosinophilie n'étant cependant pas spécifiques, mais traduisant une infection parasitaire (Thamsborg *et al.*, 1998 ; Love *et al.*, 1999).

#### ❖ **Réponse immunitaire**

Une certaine immunité vis-à-vis des cyathostomes va se développer lentement, au fur et à mesure des infestations, et requiert donc une exposition prolongée avec une maturation complète du parasite (mécanismes différents selon son stade de développement). Cette réponse immunitaire de type humoral est incomplète et augmente avec l'âge du sujet. Le mécanisme immunologique contre les nématodes gastro-intestinaux est régulé par des cytokines (IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 et IL-13) produites par des lymphocytes T-helper. Ces cytokines sont des facteurs chimiotactiques pour les éosinophiles, les mastocytes et les IgE qui vont augmenter 2 à 8 semaines après l'exposition. Les éosinophiles persistant jusqu'à 2 ans permettent une résistance contre une ré-infection (Klei et Chapman, 1999).

Les facteurs immuns vont diminuer la fécondité des femelles de cyathostomes, ce qui aura pour conséquence de diminuer le nombre d'œufs émis dans les selles chez les chevaux adultes. En effet, dans des conditions d'élevage identiques avec les mêmes protocoles de traitement, le nombre œufs par gramme de selle (OPG) est souvent moins important chez les adultes que chez les jeunes chevaux qui n'ont pas encore développé d'immunité (Klei et Chapman, 1999).

De plus, la réponse immunitaire permet une résistance lors de ré-infestations. Des essais expérimentaux ont montré que des chevaux adultes préalablement contaminés par des cyathostomes se montrent résistants vis-à-vis de ré-infestations et ce contre tous les stades parasitaires.

Elle régule l'hypobiose des larves L3. Chez le foal, la population des parasites est représentée par un faible pourcentage de larves L3 en hypobiose et un haut pourcentage d'adultes. La répartition de la population parasitaire va ensuite s'inverser avec l'âge des animaux avec plus de 50% représentés par les larves en hypobiose (Chapman *et al.*, 2002 ; Collobert-Laugier *et al.*, 2002b). Par conséquent, le nombre de parasites adultes est diminué et les symptômes plus bénins chez l'adulte immunisé.

Pour la majorité de la population des chevaux résidant dans les régions tempérées avec des conditions favorables à la transmission des nématodes, il est important de maintenir cette immunité par une infestation continue ou des ré-infestations épisodiques car les cyathostomes sont ubiquitaires des pâtures et les chevaux seront inévitablement en contact avec eux. En effet, un contrôle trop rigoureux des populations parasitaires va conduire à la perte progressive de l'immunité et donc à une diminution de la tolérance lors de ré-infestations chez l'adulte. Il faut ainsi rechercher un équilibre parasite-cheval sans répercussions cliniques.

Selon Herd (1990), la population de strongles est bien contrôlée si l'on maintient environ 100 OPG entre deux traitements, mais le taux de contamination dépend du climat, de la saison, de la composition des fourrages, de la densité, âge et sensibilité des chevaux. Selon Uhlinger (1993), un traitement doit être institué quand le nombre d'œufs se trouve entre 100 et 300 OPG. Ces nombres paraissent arbitraires car le nombre d'œufs émis n'est pas corrélé avec le nombre d'adulte. Ainsi, même si un faible taux d'OPG doit être maintenu, il ne doit pas être égal à zéro. Un taux nul serait la conséquence d'un contrôle thérapeutique trop rigoureux avec le risque de

symptomatologie aiguë grave chez le cheval adulte par perte de l'immunité, mais surtout il serait à l'origine d'une intense pression de sélection avec mort ou adaptation des différentes espèces de petits strongles (Reinemeyer, 1999).

#### **2.2.4.2. Lésions**

Les adultes provoquent des lésions discrètes de la muqueuse intestinale se limitant à de petites ulcérations très superficielles correspondant à leurs sites de fixation surtout sur le cæcum, puis le côlon (particulièrement les trois premiers quarts du côlon proximal), puis sur l'iléon.

Si l'animal a succombé en phase aiguë, on observe la formation de capsule fibreuse autour des larves enkystées apparaissant comme de petits points gris noirâtres (1 à 3 mm de diamètre) parfois extrêmement nombreux dans la muqueuse rose. Ces lésions contiennent une larve L3 ou L4 enroulée en cor de chasse et se localisent dans la muqueuse, voire la sous-muqueuse. L'examen de ces lésions est facilité si la muqueuse est observée au-dessus d'une forte source lumineuse. La muqueuse et la sous-muqueuse sont oedémateuses avec des foyers hémorragiques infiltrés d'éosinophiles (Love *et al.*, 1999).

Dans les formes diarrhéiques, c'est-à-dire si la mort est plus tardive, des lésions plus importantes de la muqueuse intestinale sont observées : nodules nécrotiques correspondant à des kystes parasitaires vidés de leur contenu, cellules hyperplasiques et hypertrophiques provoquant épaissement, congestion et oedème de la muqueuse intestinale (Love *et al.*, 1999).

#### **2.2.4.3. Pathogénie**

##### **❖ Pathogénie des adultes (Bussiéras et Chermette, 1995)**

Les cyathostomes adultes peuvent être très nombreux chez des sujets en bonne santé. Ils sont peu pathogènes, peu hématophages, mais cependant attaquent la muqueuse digestive.

Les vers adultes ayant une action antigénique, ils ralentissent le développement des larves et contrôlent ainsi la population larvaire en hypobiose.

#### ❖ **Pathogénie des larves** (Bussiéras et Chermette, 1995)

Les larves de cyathostomes sont très pathogènes au niveau digestif :

- Action mécanique et irritative : essentielle pendant le développement et surtout lors du retour vers la lumière
- Action spoliatrice : hématophagie, d'où la coloration rouge vif des parasites
- Action perturbatrice des métabolismes : d'où déminéralisation, ostéofibrose

#### **2.2.4.4. Diagnostic**

Le diagnostic clinique est très difficile à réaliser, les symptômes n'étant pas caractéristiques (mauvais état général, poil piqué, anémie, troubles digestifs chroniques). La gravité des symptômes est liée à la précocité des oedèmes. L'épisode diarrhéique aigu est caractéristique mais tardif, avec d'innombrables larves L4 rouges dans les crottins. Dans la très grande majorité des cas les infestations à strongles digestifs sont mixtes et associent grands et petits strongles.

Les examens coproscopiques mettent en évidence la présence des œufs dans les crottins, mais ne permettent que difficilement de différencier morphologiquement les œufs de cyathostomes de ceux des autres strongles digestifs. Une coproculture peut être nécessaire pour identifier les espèces.

Le diagnostic *post-mortem* mettra en évidence des parasites et des lésions.

#### **2.2.4.5. Pronostic**

Les cyathostomoses sont graves en cas d'infestation massive, le taux de mortalité pouvant atteindre 60 à 80% chez les poulains.

### **3. LES AUTRES NEMATODES GASTRO-INTESTINAUX**

Outre les strongles intestinaux, les chevaux vivant au pâturage ou à l'écurie peuvent également être infestés par d'autres nématodes. Mais ces derniers sont d'importance moindre :

- soit parce qu'ils sont moins fréquents sous nos climats tempérés (*S. westeri*, habronèmes ou spirures ),
- soit parce qu'ils ne sont pathogènes que chez le sujet jeune et leurs infestations seront asymptomatiques chez le sujet adulte (*S. westeri*, *P. equorum*)
- soit parce qu'ils ne provoquent qu'une symptomatologie bénigne (*O. equi*, habronèmes localisés au niveau digestif, *T. axe*)

#### **3.1. Anguillules : *Strongyloides westeri***

##### **3.1.1. Généralités**

*S. westeri* est un nématode mesurant 2 à 9 mm de long sur 50-60 µm de diamètre. Sa particularité est d'avoir deux cycles possibles de reproduction :

- soit un cycle parasitaire à partir des femelles parthénogénétiques,
- soit un cycle indirect à partir d'adultes mâles et femelles libres.

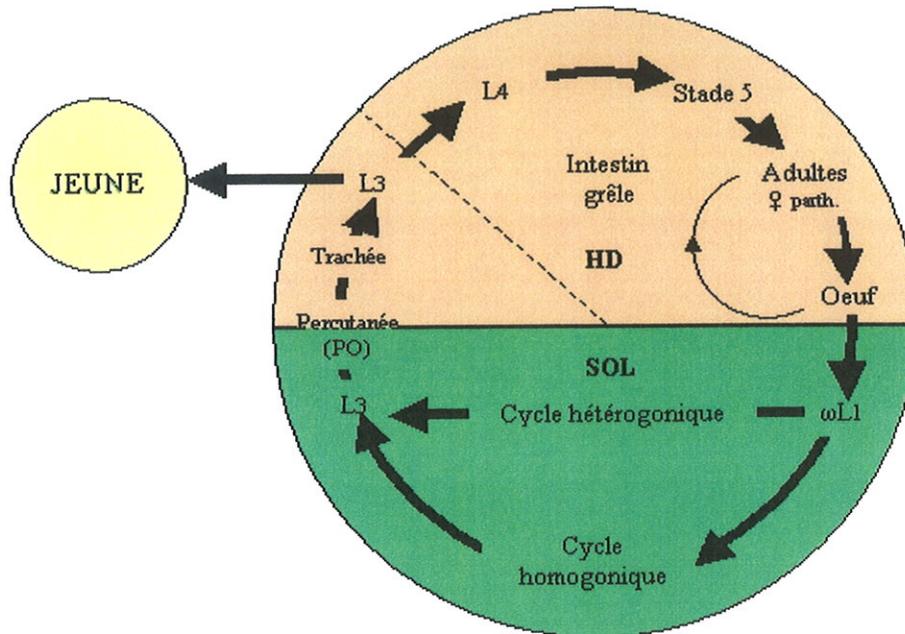
Seules les femelles parthénogénétiques sont parasites spécifiques de l'intestin grêle des équidés, et vivent dans des galeries qu'elles creusent dans l'épithélium glandulaire ou dans la sous-muqueuse, surtout au moment de la ponte. Ce sont donc des parasites histophages et hématophages.

L'anguillule va se différencier des strongles digestifs par :

- son cycle de développement particulier
- une répartition géographique plus restreinte
- son mode de contamination
- les hôtes réceptifs
- sa symptomatologie

### 3.1.2. Cycle biologique (Figure 7)

Les femelles parthénogénétiques libèrent des œufs embryonnés (ellipsoïdes, à coque mince, de 50 x 30 µm) dans la lumière intestinale qui sont ensuite rejetés avec les selles.



**Figure 7** : Cycle de développement de *Strongyloides westeri*  
(Bathiard et Vellut, 2002)

#### 3.1.2.1. Développement exogène

De l'œuf sort une larve L1 rhabditoïde pouvant se développer selon deux cycles différents :

- Soit la larve rhabditoïde mue en L2 puis en L3 strongyloïde : larve infestante.
- Soit la larve peut donner, avec 4 mues successives, de nouvelles larves rhabditoïdes qui se transforment sur le sol en adultes libres, mâles et femelles à morphologie typique de Rhabditida (œsophage avec bulbe). Après

fécondation, les femelles pondent des œufs qui redonnent des larves L1 rhabditoïdes, L2 strongyloïdes, L3 strongyloïdes infestantes.

Les anguillules adultes ont une longévité de quelques mois. Les larves L3 infestantes sont très sensibles à la dessiccation et survivent peu de temps sur le pâturage. Toutefois, la possibilité d'un cycle direct, nécessitant un climat tempéré à chaud et humide, permet d'amplifier considérablement la charge en L3 infestantes du milieu.

L'orientation vers l'un ou l'autre de ces types de développement exogène dépend (Bussiéras et Chermette, 1995) :

- De facteurs génétiques : les femelles parthénogénétiques produisant deux types d'œufs. Certaines femelles pondent des œufs donnant des mâles et d'autres femelles pondent des œufs donnant soit des femelles, soit des larves infestantes
- De facteurs extrinsèques : lorsque les conditions de milieu deviennent défavorables, on constate une raréfaction des formes sexuées, en relation avec une évolution des œufs du 2<sup>ème</sup> type vers la forme larve infestante plutôt que vers la forme femelle

### **3.1.2.2. Développement endogène**

La larve L3 infestant l'hôte par voie cutanée va suivre des migrations par les lymphatiques, la veine cave, le cœur droit, les poumons (mue en larve L4), la trachée, puis déglutition et arrivée à l'intestin grêle avec formation des femelles parthénogénétiques en 4 jours. La période prépatente est de 9 jours.

En outre, possibilités :

- D'une longue survie des larves L3, pendant de nombreux mois, dans les muscles et dans les tissus adipeux (péri-mammaire notamment) avec ultérieurement transformation en adultes dans l'intestin ou surtout, chez les femelles en lactation, passage de larves L3 dans le lait et infestation des jeunes à la mamelle.
- De transformation dans l'intestin grêle de larves L1 non encore éliminées, en larves L2 et L3 qui, se développant sur place ou traversant l'iléon et reprenant

un cycle de migration (trachéale ou autre), donnent une nouvelle génération d'adultes dans l'intestin.

### **3.1.3. Répartition géographique**

Ce sont des parasites plus fréquemment rencontrés dans les pays chauds, mais pouvant être à l'origine de troubles graves chez les jeunes même dans les pays tempérés.

### **3.1.4. Mode de contamination**

Les larves infestantes, présentes surtout en milieu humide dans les emplacements riches en matières organiques, peuvent contaminer l'animal selon 3 modalités :

- Pénétration surtout par voie trans-cutanée de larves L3 infestantes
- Voie buccale possible, mais l'acidité gastrique après le sevrage est défavorable aux larves
- Ingestion de larves infestantes pour le poulain *via* le lait de la mère. La voie de transmission galactogène est la plus importante car c'est celle qui a le plus de conséquences pathologiques. La transmission se fait surtout à partir du 4<sup>ème</sup> jour *post-partum* et pendant 7 semaines.

La transmission *in utero* est sans doute inexistante.

Les poulains sont principalement infestés par les larves rhabditoïdes éliminées par les juments dans leur lait. La contamination des adultes se fait le plus souvent au pâturage, les larves rhabditoïdes pénétrant par voie trans-cutanée plutôt que lors d'ingestion.

### **3.1.5. Hôtes réceptifs**

La strongyloïdose peut affecter les équidés de tout âge, mais ce sont surtout les poulains nouveau-nés ou non sevrés (principalement âgés de 15 jours à 3 mois) qui vont présenter les formes cliniques les plus sévères alors que les adultes font des

formes le plus souvent inapparentes. Les adultes sont souvent des porteurs asymptomatiques du fait d'une immunité de ré-infestation, qui peut se développer en 3 mois, de sorte qu'une jument infestée sera porteuse saine et constituera une source d'infestation pour son poulain : par le lait où sont éliminées les larves infestantes ou par contamination du milieu par ces larves qui traversent plus facilement la peau des jeunes.

Cette maladie s'observe aussi bien au pâturage qu'en écurie : toute l'année en écurie et plutôt au printemps au pâturage. Toutefois, elle demeure relativement peu fréquente et elle est surtout observée dans les élevages aux conditions hygiéniques médiocres (contamination par la litière et les excréments) et où les programmes de vermifugation sont peu ou pas pratiqués.

### **3.1.6. Symptomatologie**

Les symptômes sont peu spécifiques de la maladie, ce qui rend le diagnostic clinique difficile. Ce n'est que lors d'infestations massives que les poulains sous la mère présentent une diarrhée aiguë, le plus souvent incoercible avec déshydratation rapide et importante, amaigrissement et anémie pouvant entraîner la mort. La diarrhée peut s'accompagner de symptômes simulant une maladie infectieuse (fièvre, troubles nerveux, mortalité). Ces signes cliniques apparaissent le plus souvent entre le 9<sup>ème</sup> et le 13<sup>ème</sup> jour de vie du poulain et peuvent persister pendant plusieurs semaines. Chez les yearlings et les jeunes chevaux, on peut également observer des épisodes diarrhéiques mineurs.

En outre, le passage trans-cutané des larves infestantes, le plus souvent discrets, peut provoquer des lésions locales d'irritation cutanée voire des dermatites. Puis durant leur passage par le parenchyme pulmonaire, les larves migratrices peuvent induire des troubles respiratoires se traduisant habituellement par de la toux, mais pouvant aller jusqu'à des hémorragies ou une détresse respiratoire.

## 3.2. Ascarides : *Parascaris equorum*

### 3.2.1. Généralités

L'adulte est un nématode blanc de grande dimension de 150-500 x 8 mm, rigide, possédant des lèvres très volumineuses non denticulées, échancrées intérieurement à la moitié de leur longueur.

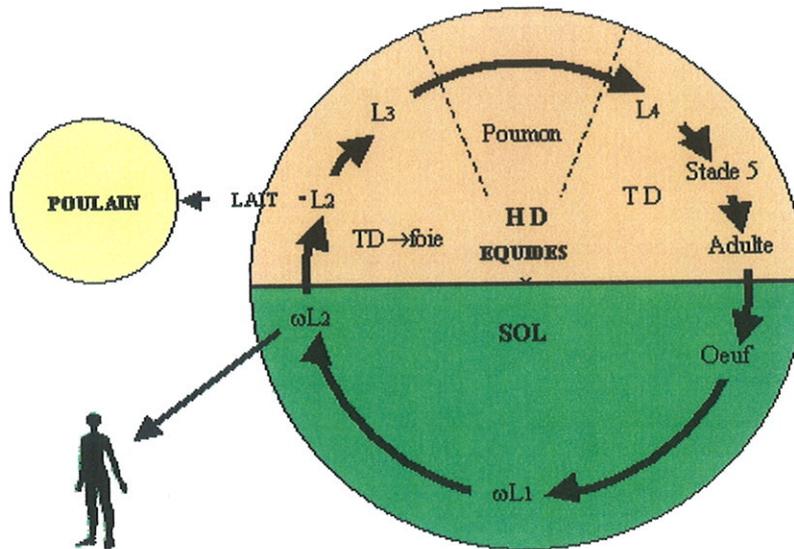
Les adultes vivent dans la lumière de l'intestin grêle proximal des équidés, et plus particulièrement les jeunes sujets de moins de 2 ans, où ils se nourrissent du chyme intestinal. Certains peuvent s'engager dans les canaux excréteurs du pancréas ou du foie provoquant une ascaridose erratique des voies biliaires ou du pancréas.

*P. equorum* se différencie des strongles digestifs par :

- ❑ son cycle biologique avec des migrations larvaires complexes
- ❑ son mode de contamination
- ❑ les hôtes réceptifs
- ❑ sa symptomatologie
- ❑ un potentiel zoonosique

### 3.2.2. Cycle biologique (Figure 8)

Il s'agit d'un cycle homoxène avec des migrations larvaires complexes dans l'organisme du cheval : cycle entéro-pneumo-trachéo-entéral. Les œufs, rejetés à l'extérieur avec les selles, sont de grande taille (90-100 µm de diamètre), globuleux, à paroi épaisse et irrégulière, renfermant une cellule.



**Figure 8 :** Cycle de développement de *Parascaris equorum*  
(Bathiard et Vellut, 2002)

### **3.2.2.1. Développement exogène**

Dans des conditions favorables de température (limite de 5 à 35°C), d'humidité et d'oxygénation (pas de développement dans les milieux de putréfaction ou en fermentation), il y a formation d'une morula, puis d'une larve L1 et d'une larve L2, toujours enfermée dans la coque de l'œuf. La larve L2 constitue le stade infestant. Dans le milieu extérieur, les œufs sont très résistants protégés par leur coque épaisse. A l'abri dans le sol, leur survie peut atteindre plusieurs années, favorisée par des températures assez basses et une humidité suffisante. En revanche, la chaleur et un fort ensoleillement estival détruiront rapidement les œufs au pâturage.

### **3.2.2.2. Développement endogène**

Si l'œuf embryonné est ingéré, dans l'intestin grêle ou le caecum, la larve L2 perce la coque de l'œuf, traverse la paroi intestinale et gagne le foie très rapidement par la voie sanguine et surtout par traversée directe du péritoine. Les larves séjournant dans le parenchyme hépatique vont se transformer en larves L3, et par voie circulatoire (veine cave – cœur droit – artères pulmonaires) gagnent les poumons. Puis, elles passent dans les alvéoles, les bronchioles, la trachée, le pharynx où elles

sont dégluties : retour à l'intestin grêle vers J20 – J30. Elles muent alors en larves L4 puis en pré-adultes.

La période prépatente dure de 72 à 110 jours.

### **3.2.3. Mode de contamination**

L'infestation se fait par ingestion d'œufs embryonnés par des larves L2, souillant la nourriture ou l'eau de boisson, donc au pâturage mais aussi dans les locaux par les aliments, la litière, ou le léchage des mamelles sales. Cependant, il n'existe pas de passage transplacentaire de *P. equorum*.

Les sources de parasites sont représentées par les chevaux adultes qui hébergent, du fait de leur immunité, une faible quantité d'adultes et qui éliminent donc de façon quasiment permanente des œufs qui vont contaminer très largement leur environnement (box, paddocks, pâturages). Les femelles sont extrêmement prolifiques (jusqu'à 100 000 œufs par jour et par femelle), mais leur excrétion est très irrégulière. Les jeunes poulinières représentent donc un danger pour leurs produits. Les poulains, non immunisés, se contaminent dès leur naissance ou dès la mise à l'herbe et vont à leur tour contaminer de façon massive leur environnement.

### **3.2.4. Hôtes réceptifs**

L'ascaridose peut toucher tous les équidés quel que soit leur âge. Cette parasitose est cependant beaucoup plus fréquente et plus massive chez les jeunes animaux. Dans les pays d'Europe et d'Amérique, la prévalence est très élevée surtout chez les jeunes équidés. Alors que chez les adultes, la prévalence se situe entre 10 et 20%, chez les jeunes chevaux de moins d'un an cette prévalence est comprise entre 31 et 61% (Seung-ho R. *et al.*, 2004). Il existe en effet une réponse immunitaire vis-à-vis des larves de *P. equorum* qui n'est pas assez développée chez les poulains et les jeunes sujets de moins de 1 an, alors que cette immunité est beaucoup plus importante chez les adultes. Elle risque cependant de s'atténuer chez les animaux âgés qui peuvent de nouveau être réceptifs aux infestations.

L'ascaridose est surtout fréquente et grave chez les animaux en mauvais état général, à polyparasitisme, à troubles digestifs, ou sevrés trop précocement. Les carences alimentaires sont des facteurs aggravant lors d'infestation (Bussiéras et Chermette, 1995) :

- Carence en vitamine A : la vitamine A permet, à dose suffisante, la phagocytose de larves migratrices
- Carence en vitamines B1 : à l'origine d'un ralentissement du péristaltisme intestinal
- Carence en glucides : elle est nuisible aux nématodes, à tel point qu'une carence prolongée entraîne une élimination spontanée des parasites.

De plus, une carence en phosphore et calcium peuvent pousser au pica et faciliter les infestations par les Ascaridés.

### **3.2.5. Symptomatologie**

Les symptômes sont peu caractéristiques, mais il faut penser à l'ascaridose chez les jeunes présentant un mauvais état général, quelques troubles digestifs et une hyperéosinophilie. Le diagnostic est souvent facilité par l'expulsion de parasites dans les selles.

La localisation intestinale du parasite va être à l'origine de diarrhées, avec parfois des épisodes de coliques d'intensité variable. De plus, la présence des adultes va se répercuter sur l'état général par un retard de croissance avec amaigrissement, anorexie, asthénie. La peau va devenir sèche avec dépilations et papules. Si le parasitisme se prolonge, des troubles tendineux et osseux vont se manifester par un rachitisme et des déformations osseuses. Ceci étant expliqué par le caractère chymivore des ascarides adultes qui vont consommer une grande quantité de calcium, phosphore, oligo-éléments (zinc, cuivre), vitamines (vitamine C...) et glucose.

Des troubles respiratoires vont signer le passage des larves au niveau pulmonaire. Ils sont peu caractéristiques avec de la toux et du jetage nasal, qui peut se compliquer en « pneumonie ascaridienne » qui évolue sans hyperthermie, sauf en cas de complications infectieuses. Le contenu interne des ascarides étant fortement

allergénique, ces signes respiratoires sont en partie liés à des phénomènes d'hypersensibilité localisés au tissu pulmonaire.

Lors d'infestation massive, la présence des adultes dans la lumière intestinale peut se compliquer d'une obstruction par une pelote d'ascarides, de perforation de l'intestin au niveau de son attache mésentérique avec hémorragie digestive, et de péritonite.

### **3.2.6. Potentialité zoonosique**

L'ingestion d'œufs infestants de *P. equorum* peut être à l'origine de *larva migrans* ascaridiennes chez l'homme et en particulier l'enfant. La prévention passe par une bonne hygiène des mains, mais aussi par un contrôle de tout ce qui peut être porté à la bouche et susceptible d'avoir été contaminé par des œufs.

## **3.3. Oxyures : *Oxyuris equi***

### **3.3.1. Généralités**

Ce sont des nématodes de 40-150 mm de long pour les femelles et 10 mm pour les mâles, avec un bulbe oesophagien peu marqué. Les femelles présentent un aspect incurvé avec une extrémité postérieure fine et longue.

Les adultes à maturité sexuelle vivent dans le caecum, le côlon et le rectum des équidés. Les mâles et les jeunes femelles vivent libres dans la lumière et ne sont pas hématophages. Les femelles peuvent migrer dans la lumière du côlon en direction de l'anus, où elles sont capables d'engager leur pôle céphalique dans le canal anal et déposer leurs œufs sur la marge anale.

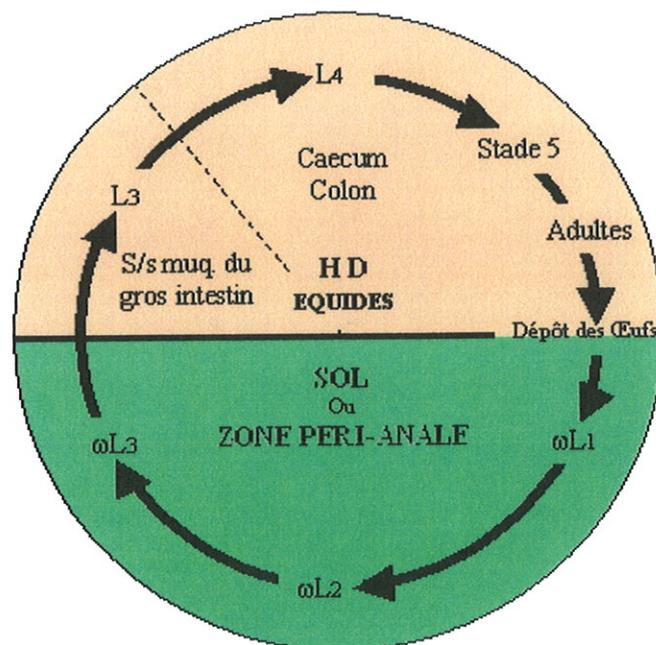
Les oxyures se différencient des strongles par :

- Leur cycle biologique

- Le lieu d'infestation
- Leur symptomatologie évocatrice, mais bénigne
- La méthode de diagnostic des œufs d'oxyures

### 3.3.2. Cycle biologique (Figure 9)

Les femelles fécondées gagnent le bord de l'anus, où émerge leur extrémité antérieure. Elles y pondent quelques milliers d'œufs, agglutinés dans un enduit ocracé sur le périnée et dans les replis de l'anus. Les œufs allongés, asymétriques (une face plane, une face bombée), à coque mince, mesurant 90 x 40 µm renferment une morula.



**Figure 9** : Cycle de développement d'*Oxyuris equi*  
(Bathiard et Vellut, 2002)

#### 3.3.2.1. Développement exogène

Il peut avoir lieu directement sur le bord de l'anus ou au sol.

A l'intérieur de la coque, il y a formation de larves L1 en 24 – 36 heures, de L2, puis L3 en 4 – 7 jours.

### **3.3.2.2. Développement endogène**

Après ingestion, les œufs contenant des larves L3 vont éclore sous l'action du suc pancréatique. L3 passe dans la sous-muqueuse du caecum et du côlon et y mue en L4 entre J3 – J10. Au retour dans la lumière, la larve L4 se fixe à la muqueuse du gros intestin, s'y nourrit de sang et mue en pré-adulte L5 vers J50.

La période prépatente est d'environ 5 mois (139 à 156 jours).

### **3.3.3. Lieu d'infestation**

Cette parasitose peut infecter les chevaux de tout âge. La prévalence de ce parasitisme est très variable selon le mode d'élevage, elle est en effet plus marquée chez les chevaux maintenus à l'écurie que chez les chevaux au pâturage car les œufs résistent mal dans le milieu extérieur. Il peut être observé chez plus de 25% des chevaux.

### **3.3.4. Symptomatologie**

C'est un parasite complètement bénin dont le traitement est aisé.

La présence des adultes au niveau intestinal passe généralement inaperçue. Cependant, lorsque les oxyures sont très nombreux dans le côlon, on peut observer des coliques d'origine traumatique et réflexe dues aux larves L3 et L4 en développement.

L'oxyurose anale, beaucoup plus caractéristique, est due aux femelles mûres qui viennent pondre au bord de l'anus provoquant un prurit anal avec tuméfaction de l'anus et lésions de grattage : crins ébouriffés, dépilations parfois importantes sur la base de la queue. On peut voir apparaître un enduit blanchâtre ou brunâtre sur le bord de l'anus pouvant s'écouler sur le périnée et contenant la ponte des femelles. Quelquefois, les femelles elle-mêmes peuvent être retrouvées dans les crottins.

L'irritation en région péri-anales peut entraîner des lésions cutanées et des plaies péri-anales susceptibles de s'infecter.

### 3.3.5. Diagnostic

L'oxyurose est suspectée lors de l'observation de prurit anal et de l'apparition d'un enduit péri-anal. Les symptômes peuvent être confondus avec ceux :

- De la gale psoroptique qui provoque elle aussi un prurit de la région caudale, mais avec atteinte simultanée de l'encolure
- Des phtirioses
- De la dermatite estivale récidivante...

Un examen microscopique des mucosités sur le bord de l'anus permet l'identification des œufs caractéristiques d'*O. equi*. La coproscopie peut être négative car il n'y a que de très rares œufs dans les crottins.

La technique de choix est celle du « scotch-test » : application d'une bande adhésive à la marge anale, puis coller celle-ci sur une lame de verre et l'examiner au microscope (objectif x 10).

## 3.4. Habronèmes ou Spirures : *Draschia megastoma* (= *Habronema megastoma*), *H. muscae*, *H. microstoma*

### 3.4.1. Généralités

Ce sont des Spiruridés à bouche entourée de 2 pseudo-lèvres qui sont trilobées dans le genre *Habronema* et non lobées dans le genre *Draschia*.

Ce sont des parasites de l'estomac des équidés faisant intervenir dans leur cycle évolutif des diptères comme hôte intermédiaire (HI). Trois espèces de spirures peuvent être parasites des équidés. Cependant, *Draschia megastoma* est le plus fréquemment impliqué dans les cas de spirurose.

- ***D. megastoma* (= *H. megastoma*)** : c'est un nématode de 7-13 mm dont la région labiale est séparée du corps par un sillon et avec un vestibule buccal infundibuliforme. Il vit en grand nombre dans de volumineux nodules localisés à la sous-muqueuse du cul-de-sac droit de l'estomac des équidés et percés de petits orifices.

HI : mouches non piqueuses du genre *Musca*

- ***H. muscae*** : c'est un nématode de 8 – 22 mm ne possédant pas de sillon séparant la région labiale et dont le vestibule buccal se divise en 2 parties : l'antérieure cupuliforme, la postérieure cylindroïde. Il vit à la surface de la muqueuse du cul-de-sac droit de l'estomac des équidés.

HI : *Musca* sp.

- ***H. microstoma*** : c'est un nématode de 15 – 25 mm possédant les mêmes caractères que *H. muscae* avec en plus 2 petites dents à plusieurs pointes, dans la partie cylindroïde du vestibule buccal.

HI : *Stromoxys calcitrans* (mouche piqueuse).

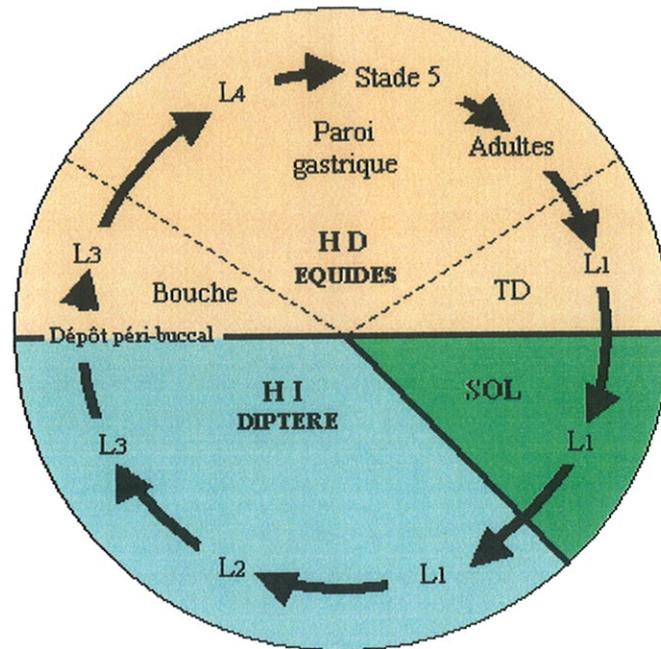
Les habronèmes se différencient des strongles par :

- Leurs cycles de développement indirects faisant intervenir un hôte intermédiaire
- Leurs modes de contamination
- Leurs répartitions géographiques
- Leurs symptomatologies avec une localisation erratique des larves

### 3.4.2. Cycles biologiques (Figure 10)

#### 3.4.2.1. *D. megastoma* (= *H. megastoma*)

Les femelles vivipares donnent des larves L1 mesurant 110 x 10 µm. Ces larves passent dans la lumière du tube digestif et sont rejetées à l'extérieur avec les crottins.



**Figure 10** : Cycle de développement des habronèmes  
(Bathiard et Vellut, 2002)

Les mouches non piqueuses *Musca sp.* (HI) s'infestent au stade d'asticot en ingérant les L1 dans les crottins. On retrouve les L2 dans les tubes de Malpighi de la pupa, et les L3 chez les mouches adultes dans leur cavité générale et finalement dans le labium. Un nouveau cheval s'infeste lorsque des mouches infestées se posent sur les lèvres. Les larves L3 traversent activement la paroi du labium, gagnent la bouche puis l'estomac du cheval où, après 2 mues, elles redonnent des adultes.

Lorsque des mouches infectées se posent sur une muqueuse ou sur une plaie, il y a possibilité de dépôt de L3 sans développement ultérieur, avec manifestations d'habronémose cutanée.

### 3.4.2.2. H. muscae

Le cycle est quasiment identique, mais les larves présentes chez l'HI vont passer par les corps adipeux de l'insecte.

#### **3.4.2.3. H. microstoma**

La biologie est semblable à celle de *H. muscae*, mais l'HI est *S. calcitrans* (mouche piqueuse, mais aucune inoculation de L3 par piqûre).

#### **3.4.3. Mode de contamination**

Les animaux se contaminent en ingérant des larves L3 déposées par les mouches HI à proximité des lèvres. L'infestation est également possible par ingestion directe de mouches. De plus, les mouches attirées par des plaies peuvent également déposer des larves L3 qui seront à l'origine d'une habronérose cutanée ou « plaie d'été » estivale.

La seule source de parasites est représentée par les chevaux déjà atteints d'habronérose gastrique, puisque eux seuls hébergent les parasites adultes qui rejettent des œufs. Les chevaux atteints d'habronérose cutanée ne sont pas sources de parasites, car il s'agit dans ce cas d'une localisation erratique qui ne permet pas le développement des parasites.

#### **3.4.4. Répartition géographique**

Ce sont des espèces affectant uniquement les chevaux dans les régions chaudes. En France, on les rencontre principalement dans les régions méridionales. Autrefois, cette parasitose frappait principalement les chevaux travaillant dans les vignes de l'Aude et de l'Hérault (Bussiéras et Chermette, 1995). Elle est désormais peu fréquente.

#### **3.4.5. Symptomatologie**

Les symptômes digestifs sont bénins et généralement discrets. Les spiruroses digestives se traduisent par une gastrite chronique non caractéristique : appétit

irrégulier, parfois pica, soif augmentée, amaigrissement, possibilité de troubles de la vidange gastrique avec coliques légères.

Cependant, les habronèmes peuvent être à l'origine d'habronérose cutanée beaucoup plus grave, lors de la présence erratique de larves déposées par les mouches dans des plaies préexistantes. Appelée également « plaie d'été », elle se caractérise par des lésions bourgeonnantes, granuleuses, très prurigineuses, guérissant à l'automne pour réapparaître l'année suivante. Cette infection est presque incurable, d'où sa grande importance.

### **3.5. Trichostrongylus axei**

#### **3.5.1. Généralités**

Il s'agit d'un très petit nématode filiforme de 4-7 x 0,06-0,08 mm, dépourvu de capsule buccale. Les mâles ont des spicules inégaux très courts, trapus, et plus ou moins tordus.

*T. axei* un parasite hématophage intra-muqueux de la caillette des ruminants, de l'estomac du porc, des équidés, des léporidés, de l'homme. Chez le cheval, les adultes vivent dans le cul-de-sac droit de l'estomac, dans la lumière des glandes gastriques. On peut parfois les retrouver dans des nodules de la paroi duodénale.

Cette espèce est pratiquement cosmopolite rencontrée sur tous les continents et très largement présente sur tout le territoire national. Il est très souvent associé aux autres strongles. Son pouvoir pathogène passe souvent inaperçu sauf lors d'infestation importante (10 000 à 100 000 trichostrongles ou plus) où il provoque alors des diarrhées profuses particulièrement chez le jeune poulain.

*T. axei* se différencie des autres strongles gastro-intestinaux des chevaux par :

- Les hôtes réceptifs : ce n'est pas un parasite spécifique des équidés

- Une symptomatologie plus discrète chez le cheval

### **3.5.2. Cycle biologique**

Son cycle biologique est identique aux autres strongles. Après fécondation, les femelles pondent des œufs de 110 x 60 µm qui sont éliminés par les excréments.

#### **3.5.2.1. Développement exogène**

Lorsque les conditions climatiques sont favorables (hygrométrie de l'ordre de 80% et température comprise entre +12° et +30°C, avec un optimum à 25°C), les œufs qui ont été répandus dans les crottins humides se transforment en quelques jours en larves L1, puis en larves L2 qui muent à leur tour sans quitter leur enveloppe en larves infestantes L3. Les larves L3 migrent finalement des crottins pour envahir l'herbe environnante.

#### **3.5.2.2. Développement endogène**

Les larves L3 sont ingérées par le cheval avec les végétaux verts. Elles se débarrassent de leur enveloppe dans l'estomac et pénètrent dans la muqueuse stomacale. Sans poursuivre de migration, elles muent en larves L4 puis en adultes qui se localisent dans les culs-de-sac glandulaires de l'estomac.

Chez le cheval, la période prépatente est de l'ordre de 25 jours contre 2 à 3 semaines chez les ruminants.

### **3.5.3. Hôtes réceptifs**

La trichostrongylose peut affecter les chevaux de tout âge, mais elle peut se montrer particulièrement sévère chez les jeunes poulains avant le sevrage. Cette parasitose s'observe plus particulièrement chez les chevaux au pré qui sont élevés en compagnie de ruminants. Les animaux se contaminent principalement au printemps

et à l'automne. Cependant des contaminations au box peuvent survenir chez les poulains par ingestion de crottins maternels contaminés.

#### **3.5.4. Symptomatologie**

*T. axei* ne provoque généralement pas de symptômes chez le cheval adulte sauf si le parasitisme est massif où l'on peut observer une baisse d'appétit et un amaigrissement.

Chez les jeunes poulains très infestés, on observe une diarrhée aqueuse profuse de couleur vert foncé. Cette diarrhée est liée à une très forte congestion stomacale qui perturbe considérablement le transit digestif. Sur des animaux préalablement débilités ou carencés, cette diarrhée entraîne une déshydratation, un arrêt de croissance, un mauvais état général. On peut également retrouver des oedèmes des régions déclives et l'apparition d'une gastrite chronique.

**TROISIEME PARTIE :**

**LES ANTHELMINTHIQUES ET  
LA LUTTE CONTRE LES  
HELMINTHES DIGESTIFS  
CHEZ LES EQUIDES**

Quels que soit leurs modes de vie, les chevaux sont inévitablement en contact avec des parasites digestifs. L'administration d'antiparasitaires se fait donc de façon fréquente chez l'animal tout au long de sa vie et souvent de manière préventive, ceci dans un but individuel pour éviter les maladies parasitaires chez le sujet traité, mais également dans un cadre de lutte collectif pour limiter la transmission de parasites entre les animaux. Ainsi, l'utilisation de ces produits n'est pas un acte anodin et doit être réalisée de façon raisonnée.

D'abord, nous allons voir les différents anthelminthiques pouvant être utilisés chez le cheval, puis comment les utiliser à bon escient dans le cadre de la lutte contre les helminthes digestifs.

## **1. LES ANTHELMINTHIQUES UTILISES CHEZ LE CHEVAL**

En 1938, la phénothiazine fut découverte et les premiers résultats positifs de son utilisation furent rapportés sur des nématodes parasites de ruminants et de chevaux (Lanusse et Prichard, 1993). Mais aux Etats-Unis d'Amérique, on observa rapidement chez *Haemonchus contortus* une résistance à ce produit dès le milieu des années 50. La phénothiazine n'est plus utilisée à l'heure actuelle, non par la présence de résistance à ce produit, mais parce que d'autres composés, plus faciles d'utilisation et présentant un spectre d'action plus large, sont disponibles. La recherche de nouveaux produits fut donc intense, jusqu'à l'introduction en 1961 d'un benzimidazole, le thiabendazole qui présentait un large spectre d'action (Brown *et al.*, 1961).

En médecine équine, on utilise trois principales classes chimiques d'anthelminthiques : les benzimidazoles, les tétrahydropyrimidines et les lactones macrocycliques (avermectines/milbémycines). La pipérazine représente la quatrième classe d'anthelminthiques, mais elle est très rarement utilisée.

De plus, deux autres composés possédant une activité antiparasitaire particulière peuvent être utilisés pour des indications précises comme le praziquantel actif sur le

tænia. Les benzimidazoles peuvent être utilisées en association avec le trichlorfon pour éliminer les larves de gastérophiles, souvent présentes chez le cheval.

Dans ce chapitre, nous allons répertorier les principes actifs utilisés dans les anthelminthiques actuels en France uniquement.

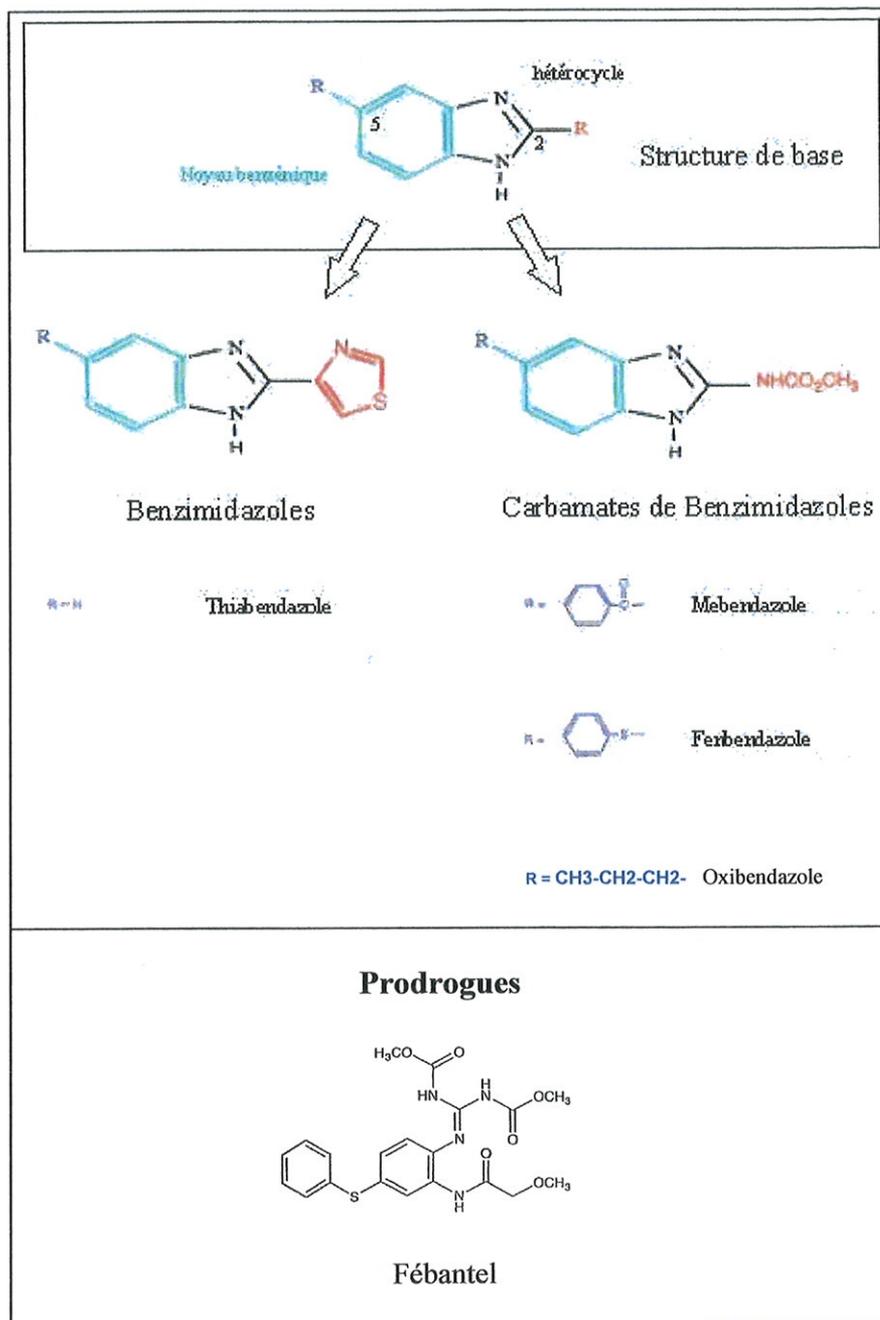
### 1.1. Les benzimidazoles

Les benzimidazoles font partie d'une classe d'anthelminthiques très largement utilisée. La structure de base de ces benzimidazoles (*Figure 11*) est un cycle double correspondant à la fusion d'un noyau benzène et d'un hétérocycle, un imidazole (Towsend et Wise, 1990). Les modifications des groupements fixés en position 2 et 5 de cette structure permettent d'obtenir les différents composés de cette famille d'anthelminthique (Towsend et Wise, 1990) comme le thiabendazole (ou 2-(4'-thiazolyl)-benzimidazole).

Le premier introduit a été le thiabendazole en 1961. Par la suite, d'autres composés de cette famille d'anthelminthiques se sont développés avec des modifications structurales sur le noyau principal leur permettant d'être moins toxiques pour les mammifères hôtes et plus efficaces contre un grand nombre d'espèces d'helminthes parasites que leur prédécesseur, le thiabendazole (McKellar et Scott, 1990).

Les benzimidazoles ont toutefois une solubilité limitée dans l'eau et une absorption médiocre. Ainsi, différentes prodrogues ont été élaborées. Ces composés présentent non seulement une meilleure solubilité, mais elles sont aussi moins toxiques pour l'hôte (Horton, 1990). Les prodrogues (*Figure 11*) sont formées d'un noyau benzénique sur lequel sont placés différents groupements carbonés. Ces groupements seront convertis en imidazole par certaines enzymes, permettant d'obtenir la drogue active (ou carbamates de benzimidazoles), après l'absorption du composé par l'animal.

Toutefois, il n'y a que quelques benzimidazoles utilisés chez les chevaux (*Tableau 4*).



**Figure 11** : Structure biochimique des benzimidazoles utilisés chez le cheval  
(d'après Townsend et Wise, 1990, modifié)

Principes actifs	Posologie (en mg/kg)	Principaux noms déposés	Forme galénique, Présentation
<b>2 – thiazolyl – benzimidazoles</b>			
Thiabendazole	50 – 100	Némapan® Liquide	Suspension orale (flacon de 1L ou bidon de 2L)
<b>2 – méthylcarbamates de benzimidazole</b>			
Mébendazole	5 – 10	Telmin® Pâte	Pâte orale (applicateur de 20 g)
		Telmin® Granulés	Granulés (sachet de 20 g)
Fenbendazole	7,5	Panacur® Pâte	Pâte orale (applicateur de 24 g)
		Panacur® 10%	Suspension aqueuse orale (bidon de 1 ou 2 L)
		Panacur® Equine Guard	Suspension buvable (flacon de 225 mL)
Oxibendazole	10 – 15	Equiminthe® Pâte orale	Pâte orale (injecteur oral de 25 mL)
		Vermequine® 35	Pâte orale (seringue de 35 g)
<b>Probenzimidazoles</b>			
Fébantel	5 – 7,5	Rintal® Pâte	Pâte orale (applicateur doseur de 40,78 g)

**Tableau 4** : présentation commerciale des benzimidazoles actuellement  
disponibles pour le cheval en France  
(d'après DMV 2003)

### 1.1.1. Propriétés pharmacodynamiques

Les benzimidazoles interfèrent au niveau du métabolisme énergétique des nématodes. Son efficacité anthelminthique est basée sur l'inhibition de la polymérisation de la tubuline en microtubules, éléments essentiels dans la vie des nématodes : rôle dans la ponte, l'éclosion des œufs, le développement larvaire, la sécrétion d'enzymes. Les microtubules permettent notamment les mouvements des vésicules excrétrices au sein du cytoplasme des cellules. Elles assurent aussi le maintien de la morphologie du cytosquelette. Enfin, cette structure est à l'origine de la formation du fuseau mitotique des cellules en division, permettant la migration des chromosomes.

Les microtubules sont des structures cylindriques creuses de 24 nm de diamètre, 5 nm d'épaisseur et formés de deux types de sous-unités homologues d' $\alpha$ - et de  $\beta$ -tubulines (Lacey, 1988). Le dimère de tubuline, qui est l'unité de base des microtubules, représente l'association de deux protéines, l' $\alpha$ - et la  $\beta$ -tubuline, d'un poids moléculaire d'environ 50 000 daltons chacune et comprenant respectivement 450 et 455 acides aminés. Le nombre et la disposition des gènes de l' $\alpha$ - et de la  $\beta$ -tubuline seront différents selon l'espèce.

Cette inhibition se réalise par la fixation des benzimidazoles sur la tubuline (Lacey, 1990). Ils se fixent de façon spécifique et irréversible à un site localisé sur le monomère de la  $\beta$ -tubuline, empêchent sa polymérisation ce qui altère la structure et la fonction des microtubules des cellules intestinales des nématodes et perturbent la capacité des parasites à absorber et à digérer les nutriments nécessaires à leur survie, ce qui entraînerait rapidement la mort (Köhler, 2001).

Le fébantel possède en outre des propriétés anti-inflammatoires, anti-œdémateuses et spasmolytiques qui permettent une régénération plus rapide de l'intestin et une régularisation de la fonction intestinale.

## **1.1.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Les benzimidazoles sont métabolisés après absorption digestive. Ces transformations, notamment par sulfonation ou conjugaison, aboutissent à la fois à des métabolites actifs et des métabolites inactifs. De plus, la cinétique d'élimination des différents composés obtenus est variable. Le métabolisme lui-même varie selon les principes actifs d'origine, mais aussi selon les animaux, le fonctionnement hépatique, l'alimentation.

### **1.1.2.1. Thiabendazole**

Après administration orale, le thiabendazole est rapidement résorbé par le tube digestif et conduit à un taux plasmatique maximum au bout de 1 à 2 heures. Il subit une hydroxylation en 5-hydroxythiabendazole puis des sulfo- et glucuroconjugaisons. L'élimination des métabolites se fait principalement par voie rénale (95%) en 48 heures. Seulement 5% de la dose administrée sont éliminés par la voie fécale.

### **1.1.2.2. Fenbendazole**

Après administration orale, le fenbendazole absorbé est métabolisé au niveau du foie. La demi-vie dans le sérum, après administration orale de la dose recommandée, est de 10 heures. Le fenbendazole s'accumule dans le plasma lors d'une administration répétée de 5 jours mais est rapidement éliminé, ainsi que ses métabolites, dans les 96 heures après la fin du traitement. D'une façon générale, l'élimination du fenbendazole et de ses métabolites se fait principalement par les fèces (90%) et, pour une plus petite partie, dans l'urine et dans le lait. Le fenbendazole est métabolisé en fenbendazole sulfoxyde, sulfone et amines.

### **1.1.2.3. Mébéndazole**

La résorption intestinale du mébéndazole, peu liposoluble, n'est pas très importante. Des pics sériques sont obtenus en 8 à 24 heures. Le mébéndazole est principalement excrété dans les fèces sous forme inchangée. Un faible pourcentage est également éliminé dans les urines, surtout sous forme de métabolites (2

métabolites principaux : méthyl-5-( $\alpha$ -hydroxybenzyl)-2-benzimidazole carbamate et 2-amino-5-benzoylbenzimidazole) (Goodman Gilman *et al.*, 1990).

#### **1.1.2.4. Oxibendazole**

Après administration orale, l'oxibendazole est partiellement absorbé par la muqueuse intestinale. L'absorption conduit à un pic plasmatique environ 6 heures après l'administration, et subit une métabolisation hépatique, suivie d'une élimination urinaire. La fraction non absorbée exercera son activité au niveau de la lumière du tube digestif et sera éliminée dans les fèces.

#### **1.1.2.5. Fébantel**

Le fébantel est une prodrogue qui doit subir une succession de transformations dans l'organisme pour obtenir les formes actives à action anthelminthique : fébantel → fenbendazole → oxfendazole → oxfendazole sulfone.

### **1.1.3. Précautions d'emploi**

Le coefficient de sécurité thérapeutique est élevé et aucune précaution spéciale ne doit être appliquée.

L'absence d'embryotoxicité permet de les utiliser à tout âge et à tous les stades physiologiques, notamment chez les juments gestantes ou allaitantes et chez les poulains de tout âge.

### **1.1.4. Spectre d'activité**

Les benzimidazoles et probenzimidazoles sont actifs dans le traitement et la prévention des :

- strongyloses gastro-intestinales : *Strongylus sp.* et cyathostomes (sensibles aux benzimidazoles)

- oxyuroses : *O. equi*
- ascaridoses : *P. equorum*

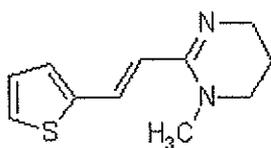
Le RCP indique que le Panacur® Pâte peut également être utilisé pour le traitement curatif des poulains présentant des diarrhées dues *S. westeri*, mais cette indication requiert une posologie de 50 mg par kg de poids vif, c'est-à-dire que l'applicateur de 24 g permet de traiter un poulain de 90 kg (DMV 2003).

Le fenbendazole est le seul benzimidazole pouvant être administré aux chevaux pour le traitement des infestations par les cyathostomes enkystés sensibles au fenbendazole : larves L3 et L4, y compris les formes L3 inhibées et enkystées dans la muqueuse intestinale à la posologie de 7,5 mg de fenbendazole par kg et par jour, pendant 5 jours consécutifs. Le flacon de 225 mL de Panacur® Equine Guard correspond au traitement d'un cheval de 600 kg à raison de 45 mL par jour pendant 5 jours. Ce traitement se fait idéalement à l'automne (DMV 2003). Cependant, les chevaux présentant une baisse de l'état général ou nouvellement arrivé avec un historique parasitaire inconnu, peuvent être traités à n'importe quelle période de l'année.

## 1.2. Les tétrahydropyrimidines

Les tétrahydropyrimidines, c'est-à-dire sels de pyrantel (*Figure 12*) et de morantel, sont des anthelminthiques très utilisés pour lutter contre les nématodes. Ils agissent, au même titre que le lévamisole (classe des imidothiazoles) sur le système nerveux du parasite par un effet agoniste de l'acétylcholine (Köhler, 2001).

Le tartrate de pyrantel, trop soluble, et donc trop facilement absorbé par l'intestin, est toxique pour le cheval, chez lequel on n'utilisera que le pamoate de pyrantel, insoluble (*Tableau 5*). De plus, les sels de morantel ne sont pas utilisés chez le cheval.



**Figure 12** : Structure du pyrantel  
(Duriez *et al.*, 2003)

Principes actifs	Posologie (en mg/kg)	Principaux noms déposés	Forme galénique, Présentation
Pamoate de Pyrantel	15 – 20	Strongid® Chevaux Pâte orale	Pâte orale (applicateur de 26 g)

**Tableau 5** : présentation commerciale du tétrahydropyrimidine  
utilisé actuellement chez le cheval en France  
(d'après DMV 2003)

### 1.2.1. Propriétés pharmacodynamiques

Des études de pharmacologie ont montré que le pyrantel bloque les fonctions neuromusculaires de l'helminthe au niveau des plaques motrices en se fixant sur les récepteurs nicotiques de l'acétylcholine (important médiateur dans les transmissions neuromusculaires). Ce blocage, par un effet cholinergique, produit une dépolarisation neuromusculaire qui se traduit par une paralysie contracturante irréversible entraînant la mort des formes adultes et immatures des parasites (Köhler, 2001).

### 1.2.2. Propriétés pharmacocinétiques

Le pamoate de pyrantel est un anthelminthique insoluble dans l'eau. Pratiquement non absorbé par la muqueuse digestive, son action thérapeutique s'exerce sur toute la longueur du tractus digestif (Goodman Gilman *et al.*, 1990).

Son métabolisme est faible et son élimination se fait directement sous sa forme active : la majorité dans les fèces et seulement 15% dans les urines.

### **1.2.3. Précautions d'emploi**

Le coefficient de sécurité de Strongid®, lié à l'insolubilité du pamoate, est très élevé : le produit peut être administré aux poulains dès la 8<sup>ème</sup> semaine et aux animaux affaiblis.

Le Strongid® est dépourvu d'effets tératogènes. Les juments peuvent être vermifugées à tous les stades de la gestation. D'autre part, administré aux juments suitées, il n'a aucune influence sur la qualité et la quantité du lait sécrété.

### **1.2.4. Spectre d'activité**

Le pamoate de pyrantel est utilisé chez les équins en prévention et en traitement des nématodoses gastro-intestinales : grands strongles, cyathostomes sensibles, *P. equorum*, *O. equi* localisés dans le tube digestif uniquement.

Le pamoate de pyrantel est, quand il est utilisé au double de la posologie standard, actif sur le tænia du cheval : *Anoplocephala perfoliata*, avec une efficacité de 98% (Love, 2003).

## **1.3. Les lactones macrocycliques**

Cette classe de composés comprend les avermectines, c'est-à-dire l'ivermectine et la doramectine, et plus récemment les milbémycines, avec la moxidectine, sur lesquels il manque un groupement glycosidique sur la structure macrocyclique. Ces deux classes représentent des antiparasitaires extrêmement efficaces contre les nématodes (Tableau 6). Ces composés sont largement utilisés pour traiter les infections parasitaires dues aux nématodes chez les animaux, mais aussi pour traiter l'onchocercose chez l'homme (Köhler, 2001).

Principes actifs	Posologie (en mg/kg)	Principaux noms déposés	Forme galénique, présentation
Ivermectine	0,2	Eqvalan® Pâte	Pâte orale (seringue de 6,42 g)
		Furexel®	Pâte orale (applicateur de 6,42 g)
Moxidectine	0,4	Equest® Gel oral	Gel oral (applicateur de 11,5 g)

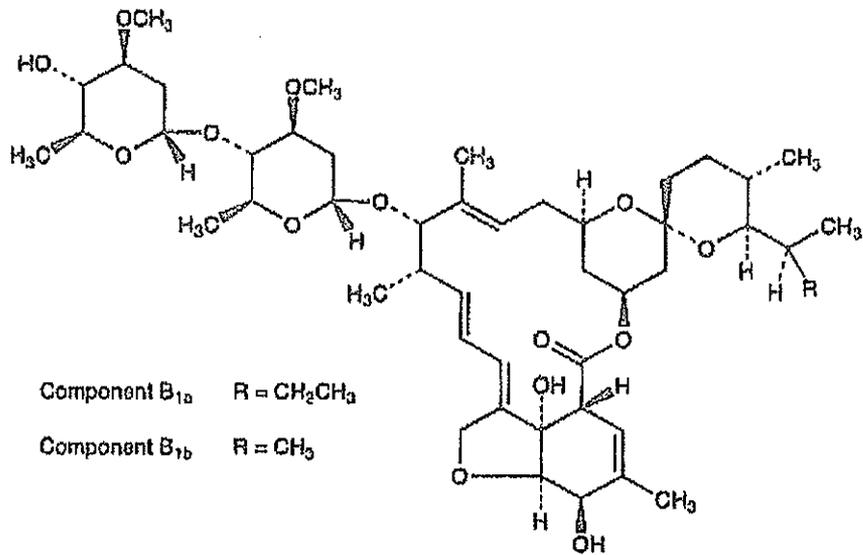
**Tableau 6** : présentation commerciale des lactones macrocycliques utilisées actuellement chez le cheval en France (d'après DMV 2003)

### 1.3.1. Obtention

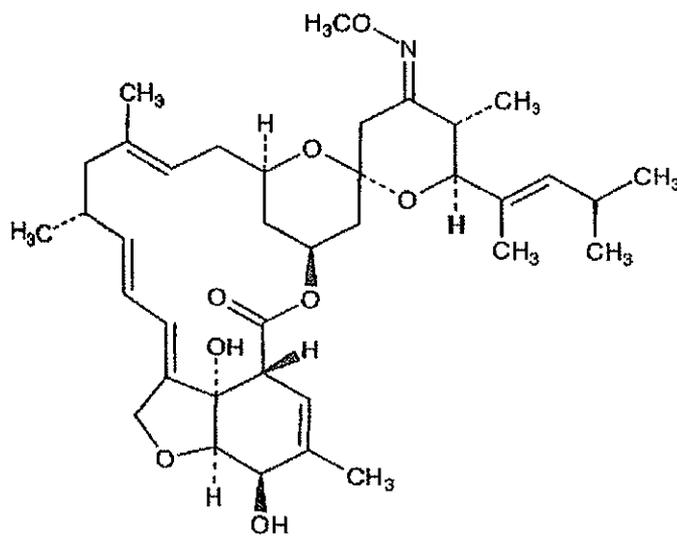
Ce sont des produits semi-synthétiques de structure macrocyclique à propriétés antiparasitaires.

Les avermectines sont des composants actifs isolés d'un bouillon de fermentation de souches spécifiques d'actinomycètes du sol : *Streptomyces avermitilis* (Perez *et al.* 2002). L'ivermectine, mélange de 80% de composé B<sub>1a</sub> (Figure 13) et de 20% de B<sub>1b</sub>, est ensuite formée par hydrogénation catalytique sélective de l'ivermectine B<sub>1</sub> (Goodman Gilman *et al.*, 1990).

La moxidectine (Figure 14) est une lactone macrocyclique de deuxième génération appartenant à la famille des milbémycines dérivant de cultures de *Streptomyces cyanogriseus noncyanogenus* (Rolfe *et al.*, 1998). Les milbémycines ont une structure voisine des avermectines, mais amputées d'un groupement disaccharide sur le cycle lactone, ce qui leur confère une lipophilie accrue.



**Figure 13 :** Structure de l'ivermectine (composés B<sub>1a</sub> et B<sub>1b</sub>)  
 (Budavari *et al.*, 1996)



**Figure 14 :** Structure de la moxidectine  
 (Budavari *et al.*, 1996)

### **1.3.2. Propriétés pharmacodynamiques**

Bien qu'il soit impossible d'attribuer un mode d'action unique aux avermectines/milbémycines, il existe probablement un mécanisme commun à toute la famille.

Chez les parasites, les lactones macrocycliques inhibent la transmission de l'influx nerveux en agissant principalement par fixation à un récepteur spécifique situé sur des canaux chlore glutamate dépendants. Le glutamate est un neurotransmetteur inhibiteur au niveau des terminaisons nerveuses présynaptiques et des jonctions neuromusculaires.

Leurs effets agonistes du glutamate entraînent une augmentation de la perméabilité membranaire aux ions chlorures. Ainsi, un afflux d'ions chlorures dans les neurones moteurs excitateurs des nématodes ou dans les cellules musculaires des arthropodes conduit à une hyperpolarisation et à un arrêt des signaux de transmission déterminant un état de repos irréversible. Ceci provoque une paralysie musculaire flasque avec mort éventuelle des parasites (Sangster, 1999b ; Kölher, 2001).

### **1.3.3. Propriétés pharmacocinétiques**

L'ivermectine et la moxidectine sont tous les deux des composés lipophiles, bien que la moxidectine le soit cent fois plus par rapport à l'ivermectine. C'est ce degré de lipophilie qui va influencer la pharmacocinétique des produits.

Ils sont absorbés par voie digestive et subissent comme les benzimidazoles des transformations. L'élimination se fait essentiellement sous forme entérale (95 à 98% de la dose éliminée par voie digestive) et active. Une concentration efficace est observée dans le gros intestin (Sangster, 1999b).

#### **1.3.3.1. Ivermectine**

L'absorption digestive de l'ivermectine est rapide, le pic plasmatique est obtenu 4 heures après l'administration orale. Sa diffusion tissulaire est bonne même dans l'œil, mais son passage dans le LCR et le lait est faible. Son temps de demi-vie est

de 4,2 jours. Son élimination est surtout fécale sous forme inchangée, 1 à 2% est éliminé dans les urines.

L'ivermectine, est une substance lipophile qui va s'accumuler dans les tissus adipeux. Elle possède une activité rémanente qui va supprimer l'excrétion fécale des œufs jusqu'à 42 jours après le traitement (Sangster, 1999b).

### **1.3.3.2. Moxidectine**

Après administration orale de la moxidectine, les concentrations sanguines maximales sont atteintes au bout de 8 heures. La biodisponibilité par voie orale est de 40%. La moxidectine diffuse dans l'ensemble des tissus corporels, mais en raison de sa liposolubilité, elle se concentre préférentiellement dans la graisse. La moxidectine est partiellement métabolisée par hydroxylation. Le temps de demi-vie est de 28 jours. La seule voie d'excrétion significative est représentée par les fèces.

La moxidectine, grâce à une lipophilie accrue, a un effet rémanent augmenté par rapport aux autres antiparasitaires. L'excrétion des œufs de petits strongles est supprimée pendant 90 jours. La réduction du nombre d'œufs par gramme de selles est encore de plus de 99% à 120 jours, et de 98,1% à 156 jours chez les chevaux traités par la moxidectine (Sangster, 1999b).

## **1.3.4. Précautions d'emploi**

### **1.3.4.1. Ivermectine**

#### **❖ Tolérance**

Les doses d'ivermectine recommandées présentent une grande marge de sécurité chez les équins. Les chevaux de tout âge, incluant poulains, juments gravides ou allaitantes, et étalons à la monte peuvent être traités sans effets secondaires.

En effet, le neurotransmetteur périphérique principal chez les mammifères, l'acétylcholine, n'est pas affecté par l'ivermectine. De plus, l'ivermectine ne pénètre pas facilement dans le système nerveux central des mammifères où le GABA agit en qualité de neurotransmetteur.

#### ❖ Effets indésirables

De rares signes de toxicité du système nerveux central peuvent être observés : léthargie, ataxie, mydriase.

Occasionnellement, des réactions oedémateuses et prurigineuses peuvent être observées chez des chevaux lourdement infestés par des microfilaires du genre *Onchocerca*. Elles sont dues à la destruction d'un grand nombre de ces microfilaires dans les tissus. Dans de tels cas, un traitement symptomatique peut être envisagé. Pour traiter les plaies d'été ayant entraîné des modifications importantes des tissus, il peut être nécessaire d'associer des mesures complémentaires au traitement.

#### 1.3.4.2. Moxidectine

#### ❖ Tolérance

Son innocuité pour les femelles en gestation et en lactation a été démontrée. Par contre, la moxidectine est contre-indiquée chez les poulains de moins de 4 ans, car la masse de tissu adipeux est insuffisante.

#### ❖ Effets indésirables

En de rares occasions, une flaccidité de la lèvre inférieure et un œdème du museau peuvent être observés chez des jeunes animaux. Ces effets secondaires sont transitoires et disparaissent spontanément.

#### ❖ Surdosage

Des signes de surdosage peuvent apparaître avec 2 fois la dose recommandée chez les poulains et 3 fois la dose recommandée chez les adultes. Les symptômes sont les suivants : dépression, ataxie et flaccidité de la lèvre dans les 8 à 24 heures après le traitement. La disparition complète des symptômes s'observe spontanément en 24 à 72 heures. Il n'existe pas d'antidote spécifique.

Afin d'éviter le surdosage, il faut déterminer la dose de traitement des poulains avec précaution, en particulier chez les poulains de petits poids et les poulains poneys.

### 1.3.5. Spectre d'activité

L'ivermectine et la moxidectine sont tous les deux actifs sur (Sangster, 1999b ; Klei *et al.* 2001) :

- les grands strongles : *S. vulgaris* adultes et au stade larvaire à localisation artériel, *S. edentatus* et *S. equinus* adultes et larves à localisation tissulaires
- les cyathostomes adultes et immatures présents dans le tube digestif du cheval
- *T. axei*
- *H. muscae* adulte, ainsi que les larves à localisation cutanée
- *S. westeri*
- *O. equi* : adultes larves
- *P. equorum* : adultes et larves
- *Gastrophilus nasalis*, *G. intestinalis*, *G. haemorrhoidalis* (stade oral et larves présentes dans l'estomac)
- Microfilaires du genre *Onchocerca sp.*
- Strongles pulmonaires : *Dictyocaulus arnfieldi*, *D. cervicalis*

De plus, la moxidectine possède une activité sur les larves de cyathostomes en hypobiose. En effet, seules deux principes actifs ont démontré leur activité sur les larves enkystées (LL3 et LL4) et inhibées (EL3) de cyathostomes dans la muqueuse intestinale : le fenbendazole nécessite une administration pendant 5 jours consécutifs, et la moxidectine en une seule prise. Par rapport à l'ivermectine, cette efficacité ne s'explique pas par un mode d'action différent, mais par la diffusion pharmacocinétique de la moxidectine. En effet, sa grande lipophilie lui permet de pénétrer d'avantage dans les kystes pour atteindre les larves inhibées à des concentrations efficaces et les éliminer à plus de 90% (Bairden *et al.*, 2001), et non plus à 99 ou 100% comme pour les autres formes parasitaires.

## 1.4. Les anthelminthiques divers

Il s'agit d'anthelminthiques beaucoup moins utilisés que les trois premières grandes familles (pipérazine) ou de spectre d'activité restreinte (praziquantel) (*Tableau 7*).

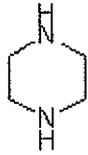
Principes actifs	Posologie (en mg/kg)	Principaux noms déposés	Forme galénique, présentation
Pipérazine	100 – 200	Citrate de pipérazine CoopHAVET	Poudre orale (pot de 1 kg)
		Pipérazine® 35 CoopHAVET	Solution buvable (flacon de 1L ou bidon de 5L)
		Vermyl®	Soluté buvable (flacon de 225 mL ou de 1L)
		Vétopérazine®	Poudre orale (pot de 1 kg)
Praziquantel	1	Droncit® 9% Gel oral	Gel oral blanc et fluide (applicateur de 6,67 g)
		Tenivalan®	Gel oral (applicateur doseur de 6,67 g)

**Tableau 7** : présentation commerciale des autres anthelminthiques utilisés actuellement chez le cheval en France (d'après DMV 2003)

### 1.4.1. La pipérazine

#### 1.4.1.1. Propriétés pharmacodynamiques

La pipérazine (*Figure 15*) est un anthelminthique agoniste du GABA qui agit en altérant la perméabilité membranaire aux ions. Il s'en suit une hyperpolarisation provoquant une paralysie musculaire flasque des parasites, qui peuvent alors être éliminés par le péristaltisme intestinal de l'hôte (Love, 2003).



**Figure 15** : Structure de la pipérazine  
(Duriez *et al.*, 2003)

#### **1.4.1.2. Propriétés pharmacocinétiques**

Après administration orale, la pipérazine est facilement absorbée par le tube digestif, puis diffuse dans l'organisme. Elle subit partiellement une métabolisation et est éliminée essentiellement par voie urinaire (20% sous forme inchangée).

#### **1.4.1.3. Précautions d'emploi**

La pipérazine étant peu toxique chez l'hôte, elle est généralement bien tolérée.

#### **1.4.1.4. Spectre d'activité**

La pipérazine était utilisée chez les chevaux pour lutter contre de nombreuses espèces de nématodes présents au niveau du tube digestif :

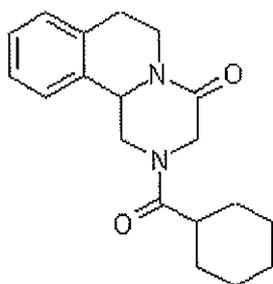
- les strongles gastro-intestinaux,
- les ascaris,
- les oxyures.

### **1.4.2. Le praziquantel**

Le praziquantel est le composé de choix pour traiter les schistosomoses aujourd'hui. De nombreuses recherches et expériences cliniques ont été réalisées ces 20 dernières années pour démontrer que ce composé est sans danger pour l'hôte et représente un traitement efficace contre les schistosomes, mais aussi contre les

infections dues aux cestodes. Le praziquantel (*Figure 16*) représente une structure complètement nouvelle dans la thérapeutique anthelminthique avec aucune relation structurale avec les autres antiparasitaires (Cioli *et al.*, 1995).

Malgré les recherches considérables, le mécanisme précis du praziquantel sur les parasites n'est pas encore totalement élucidé.



**Figure 16** : Structure du praziquantel  
(Duriez *et al.*, 2003)

#### **1.4.2.1. Propriétés pharmacodynamiques**

Le praziquantel, dérivé de la pyrazino-isoquinoléine, est utilisé comme anthelminthique chez diverses espèces animales. Il est très rapidement absorbé à travers le tégument des parasites, puis redistribué de façon homogène dans le parasite. *In vitro* et *in vivo*, d'importantes lésions du tégument sont rapidement constatées, provoquant une contraction et une paralysie spastique des parasites. Cet effet d'apparition rapide s'explique notamment par le fait que le praziquantel modifie la perméabilité de la membrane parasitaire aux ions calcium, ce qui provoque une dérégulation du métabolisme parasitaire (Köhler, 2001).

#### **1.4.2.2. Propriétés pharmacocinétiques**

Le praziquantel, après administration orale à des chevaux, est très rapidement et presque totalement absorbé dans l'estomac et l'intestin grêle. Les concentrations

sériques maximales sont atteintes dans l'heure qui suit l'administration. Le praziquantel est distribué rapidement à tous les organes. La demi-vie d'élimination du praziquantel marqué au C14 et de ses métabolites est de 5 heures chez les chevaux. Le praziquantel est rapidement métabolisé dans le foie en composés hydroxylés et conjugués. Le métabolite principal est un dérivé 4-hydroxycyclohexyl. Chez le cheval, 24 heures après l'administration, environ 31% de la dose ont été éliminés par voie urinaire et 24% par voie fécale.

#### **1.4.2.3. Précautions d'emploi**

##### **❖ Tolérance**

L'innocuité du praziquantel chez la jument pendant la gestation et l'allaitement n'a pas été étudiée. Son utilisation chez la jument pendant la gestation et l'allaitement devra faire l'objet d'une évaluation du rapport bénéfices/risques, sachant que les études menées chez les animaux de laboratoires (rat, lapin) n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène, embryotoxique ou maternotoxique aux doses utilisées en thérapeutique.

##### **❖ Effets indésirables**

Dans le cas de parasitisme très important, la lyse des cestodes peut provoquer chez le cheval traité des coliques passagères de faible intensité, et un ramollissement des crottins.

#### **1.4.2.4. Spectre d'activité**

Le praziquantel est actif contre les cestodes du genre *A. perfoliata* avec une efficacité de 98 à 100%. Toutefois, il n'est pas nécessaire d'envisager un traitement chez le poulain avant l'âge de 2 mois, l'infestation étant rare chez les animaux en deçà de cette limite d'âge (Love, 2003).

## 1.5. Les anthelminthiques utilisés en association

Il s'agit de produits associant des benzimidazoles ou pro-benzimidazoles au trichlorfon, donc actif sur les nématodes et les oestres (*Tableau 8*).

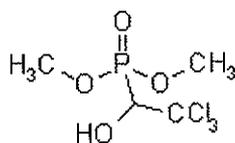
Principes actifs	Principaux noms déposés	Forme galénique, Présentation
Trichlorfon + Fébantel	Rintal® Plus Pâte	Pâte orale (applicateur doseur de 50,6 g)
Trichlorfon+ Mébendazole	Telmin® + Trichlorfon	Pâte orale (applicateur de 40 g)

**Tableau 8** : présentation commerciale des produits utilisés en association chez le cheval en France (d'après DMV 2003)

### 1.5.1. Le trichlorfon ou métrifonate

#### 1.5.1.1. Propriétés pharmacodynamiques

Le trichlorfon (*Figure 17*) est un composé organophosphoré qui agit par inhibition préférentielle des acétylcholinestérases des helminthes, ce qui provoque une paralysie spastique du parasite.



**Figure 17** : Structure du trichlorfon (ou métrifonate)  
(Duriez *et al.*, 2003)

### **1.5.1.2. Propriétés pharmacocinétiques**

Après administration orale, le trichlorfon est largement métabolisé *in vivo* et subit un réarrangement spontané, au pH physiologique, en dichlorvos (2,2-dichlorovinyl diméthyl phosphate, DDVP). C'est ce métabolite qui serait probablement responsable de l'effet inhibiteur enzymatique (Goodman Gilman *et al.*, 1990).

Les concentrations plasmatiques maximales en métrifonate et dichlorvos sont atteintes 4 heures après l'administration du produit par voie orale. La demi-vie d'élimination du métrifonate et de ses métabolites est de 1,5 heure, car le métrifonate est spontanément dégradé au pH physiologique, et qu'une fois formé, le dichlorvos est rapidement métabolisé par les enzymes des helminthes.

## **1.5.2. Précautions d'emploi**

### **1.5.2.1. Tolérance**

Il est contre-indiqué d'administrer Rintal® Plus Pâte aux juments au cours du dernier mois de gestation et aux poulains âgés de moins de 4 mois.

Telmin® + Trichlorfon est contre-indiqué chez les juments gravides dans les trois derniers mois.

### **1.5.2.2. Effets indésirables**

Les applications sous la langue entraînent une irritation des muqueuses buccales et des inflammations des glandes salivaires. Dans ce cas, laver largement la bouche du cheval avec de l'eau tiède pour dissoudre la pâte collée sur les muqueuses (DMV 2003).

### **1.5.2.3. Interactions médicamenteuses**

Ces spécialités ne doivent pas être administrées en même temps que d'autres antiparasitaires externes ou internes inhibiteurs de la cholinestérase.

### 1.5.3. Spectre d'activité

Le trichlorfon est actif contre les larves de gastérophiles (*G. nasalis*, *G. intestinalis*, *G. haemorrhoidalis*).

Son association avec un benzimidazole permet une action potentialisée contre :

- les adultes de grands et petits strongles,
- les oxyures adultes,
- les ascarides (adultes et immatures),
- les gastérophiles (oestres).

## 2. LA LUTTE CONTRE LES HELMINTHES DIGESTIFS

Le but est de rompre le cycle parasitaire, c'est-à-dire d'éviter le contact entre l'élément infestant du parasite et le cheval. On intervient donc le plus souvent en prévention par des mesures sanitaires au niveau de la conduite d'élevage et par l'utilisation d'anthelminthique régulière et systématique. En effet, la lutte contre les nématodes digestifs peut concerner soit la phase de vie libre, soit la phase de vie parasitaire. Les moyens et les objectifs à atteindre dans ces deux cas seront de nature différente. Lors d'une action sur la phase de vie libre des nématodes, l'objectif principal est de réduire les sources de parasites, en diminuant le nombre d'œufs ou de larves infestantes présents sur la pâture. Le résultat espéré est une diminution de l'infestation des chevaux par les strongles grâce à une réduction de la contamination du milieu extérieur (nombre de larves infestantes sur la prairie).

Afin de concevoir des programmes raisonnés de prévention des maladies parasitaires chez le cheval, il est essentiel de comprendre les rapports qui existent entre le cheval, le parasite et le pâturage. Les principaux facteurs à prendre en compte dans la pratique sont (Herd et Coles, 1995) :

- L'excrétion des œufs de strongles par les chevaux vivants dans les latitudes tempérées nord (Europe, Canada, Etats-Unis) est variable durant l'année. Le comptage des œufs excrétés dans les crottins va mettre en évidence soit un

seul pic d'excrétion en juillet, août ou septembre, soit deux pics en avril/mai et août/septembre.

- Les populations de larves infestantes présentes sur les pâturages au cours des saisons. Les chevaux sont exposés à une génération de larves infestantes en juin ou juillet si l'été est humide, mais il y a un délai en septembre ou octobre après un été sec qui ne permet pas aux larves infestantes de migrer des crottins dans la pâture.
- La distribution des larves infestantes sur le pâturage en forte proportion au niveau des zones de refus.
- Le nombre de larves survivantes sur le pâturage et enkystées dans la paroi des muqueuses.
- Le rôle de la réponse immunitaire du cheval qui lui permet de mieux supporter les ré-infestations inéluctables.

## **2.1. L'utilisation des anthelminthiques**

L'utilisation d'anthelminthiques agit sur la phase parasitaire des helminthes digestifs. C'est le moyen de contrôle des parasites le plus répandu chez les éleveurs.

Autrefois, les méthodes de contrôle des populations parasites de nématodes étaient fondées sur l'administration d'anthelminthiques pour débarrasser le cheval de ses parasites et ceux généralement sans réelle compréhension de la dynamique des populations de parasites (Herd et Coles, 1995). En effet, l'utilisation des anthelminthiques en prévention des maladies parasitaires chez les chevaux doit principalement prendre en compte les données épidémiologiques des helminthes, c'est-à-dire l'épidémiologie locale des parasites en considérant les conditions climatiques, la démographie des hôtes et la gestion de l'élevage. La connaissance du mécanisme pathogène et de la biologie spécifique de chaque parasite est utile lors de l'administration de l'antiparasitaire pour le traitement des troubles cliniques (Love, 2003).

### **2.1.1. Critères de choix du produit**

Le choix du vermifuge se détermine selon différents critères, à savoir son efficacité sur les parasites susceptibles d'être rencontrés en fonction de l'âge du cheval, de ses conditions de vie (pré ou box) et de la saison, mais également sa facilité d'administration et sa sécurité d'emploi notamment vis-à-vis des jeunes, des femelles en gestation ou en lactation, des chevaux de sport et des animaux affaiblis.

Certains produits ont une action immédiate (benzimidazoles, probenzimidazoles, pamoate de pyrantel, pipérazine, métrifonate) après l'administration au cheval ; ils suppriment l'infestation présente, mais ne contrôlent pas les nouvelles infestations des chevaux maintenus sur des prairies contaminées par les strongles. L'utilisation de ces médicaments se réalise pour écrêter l'infestation en tenant compte des références sur le développement des strongles sur les pâtures.

D'autres produits ont une action de longue durée sur plusieurs semaines (ivermectine, moxidectine). L'infestation est donc contrôlée pendant la durée d'activité du médicament ; cela interrompt l'excrétion des œufs de strongles dans les crottins, d'où une réduction de la contamination des prairies et de l'infestation des chevaux. Ces médicaments peuvent être utilisés pour contrôler l'infestation des chevaux sur la période fin d'été – automne. Ils peuvent aussi s'utiliser par des interventions précoces de printemps – début d'été pour contrôler l'infestation et réduire les populations de larves de strongles gastro-intestinaux sur les prairies en automne (Mage, 2004, communication personnelle).

### **2.1.2. Protocoles d'utilisation**

Parmi les parasites pouvant infester les chevaux, tous n'ont pas la même fréquence, ni les mêmes conséquences pathologiques. D'où la nécessité de hiérarchiser leur importance selon les catégories de chevaux et de pratiquer un contrôle parasitaire judicieux (Mage *et al.*, 1995).

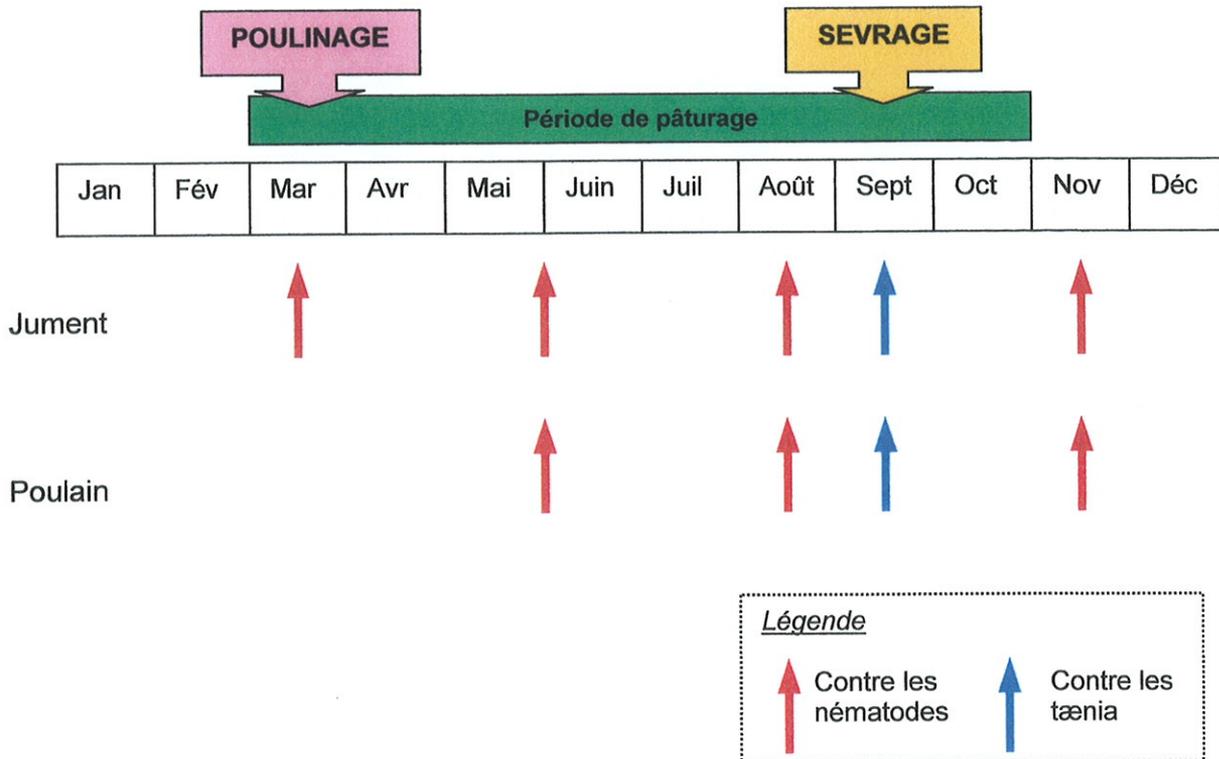
### **2.1.2.1. La poulinière et son poulain**

La jument et le poulain passent les premiers mois de leur vie ensemble. C'est pourquoi il est nécessaire de les traiter dans le même temps.

Le poulain, lors de sa naissance, quitte un environnement totalement stérile (le liquide amniotique) pour un environnement plus ou moins contaminé. Comme tout nouveau-né, ses défenses immunitaires ne sont pas développées. Les parasites les plus dangereux pour le foal sont : *S. westeri*, *P. equorum* et les strongles. La jument est elle-même un élément contaminant pour le poulain. Elle est, en effet, un réservoir direct de parasites transmissibles à son produit par le lait et les crottins contaminés.

De plus, chez la poulinière, la présence de parasites peut avoir des conséquences graves : avortement à la suite de coliques, mauvais développement du fœtus, ou encore influence sur la qualité et la quantité de la production laitière et donc sur le développement harmonieux du poulain.

Un traitement de la jument contre les nématodes gastro-intestinaux réalisé avant la mise-bas (*Figure 18*) réduit fortement le risque de contamination du poulain par sa mère et la contamination de la prairie par de nouvelles larves infestantes. Chez le foal, un premier traitement réalisé vers 2,5 - 3 mois d'âge améliore la croissance. Un traitement contre le tœnia et les gastérophiles est à pratiquer au sevrage chez le poulain et sa mère (Mage, 2004, communication personnelle). Les anthelminthiques doivent être administrés simultanément à la mère et à son poulain.



**Figure 18** : Exemple de programme de prévention pour la poulinière et son poulain  
 (d'après Mage, 2004, communication personnelle ;  
 d'après laboratoire Merial France, 2004, modifié)

### **2.1.2.2. Les yearlings et chevaux adultes vivant au pré**

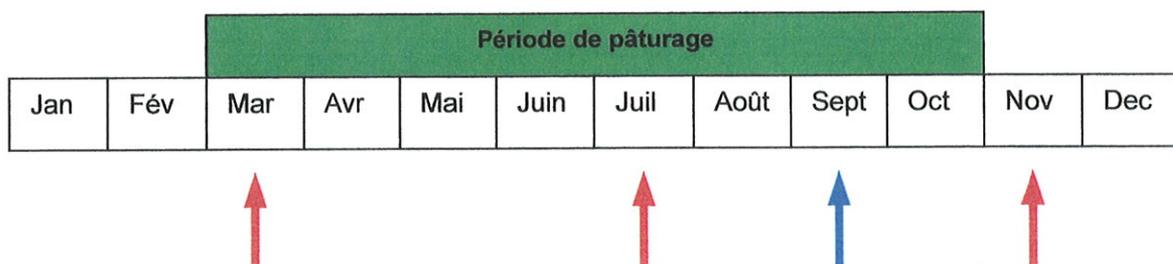
Les jeunes chevaux de moins de 2 ans sont particulièrement sensibles aux infestations parasitaires. Leur système immunitaire vis-à-vis des parasites n'est pas encore totalement développé. De plus, les pâturages sur lesquels ils vivent sont des sources très importantes de contamination.

La vermifugation des chevaux au pré permet de détruire les formes larvaires des parasites particulièrement dangereuses et les formes adultes des parasites. Ceci permet de rompre les cycles parasitaires : on stoppe la production des œufs éliminés dans les crottins et cela permet de maintenir un niveau de contamination des pâtures le plus bas possible.

Pour les chevaux adultes et les poulains lors de leur deuxième année d'herbe, on recommande au moins trois traitements annuels en systématique contre les nématodes dans l'année (*Figure 19*) :

- Le premier traitement est à réaliser avant la mise à l'herbe pour tuer les larves de strongles sortant d'hypobiose, ce qui limitera l'excrétion précoce des œufs de parasites dans les crottins et donc la contamination du pâturage.
- Un traitement au milieu de la saison de pâturage (mois de juillet), pour réduire l'excrétion parasitaire et par conséquent la contamination des prairies par les larves infestantes.
- Le dernier se fera à la période où les animaux sont rentrés à l'écurie pour tuer les larves encore présentes dans le tube digestif pour limiter leur nombre en hypobiose.

Les tœnias seront traités courant septembre et les gastérophiles seront traités en novembre.



**Figure 19** : Exemple de prévention des parasites gastro-intestinaux chez le cheval

(d'après Mage, 2004, communication personnelle ;  
d'après laboratoire Merial France, 2004, modifié)

Des programmes de prévention raisonnés étant basés sur des données épidémiologiques indiquent que des animaux vivant dans des milieux fortement contaminés peuvent être traités toutes les 6 à 8 semaines en prévention d'infestation par les strongles (Drudge et Lyons, 1966).

Même pour des animaux vivant toute l'année en extérieur, il n'est pas nécessaire, dans les régions tempérées, de les traiter en hiver car le degré d'infestation des pâtures par les larves est faible durant cette période (Craig et Courtney, 1986).

### **2.1.2.3. Les chevaux vivant au box**

Il s'agit de chevaux vivant essentiellement au box, ayant accès à une carrière ou un manège et de façon régulière à un paddock ou un parcours herbeux. Les chevaux au box sont à tort considérés comme peu exposés aux risques parasites et à leurs conséquences. Le contact entre les chevaux et les larves de parasites est certes plus important au pré, mais il existe aussi par l'intermédiaire des litières, des fourrages verts. De plus, le paddock est un lieu où le risque d'infestation parasite est accru à cause du confinement des animaux et du passage de nombreux chevaux.

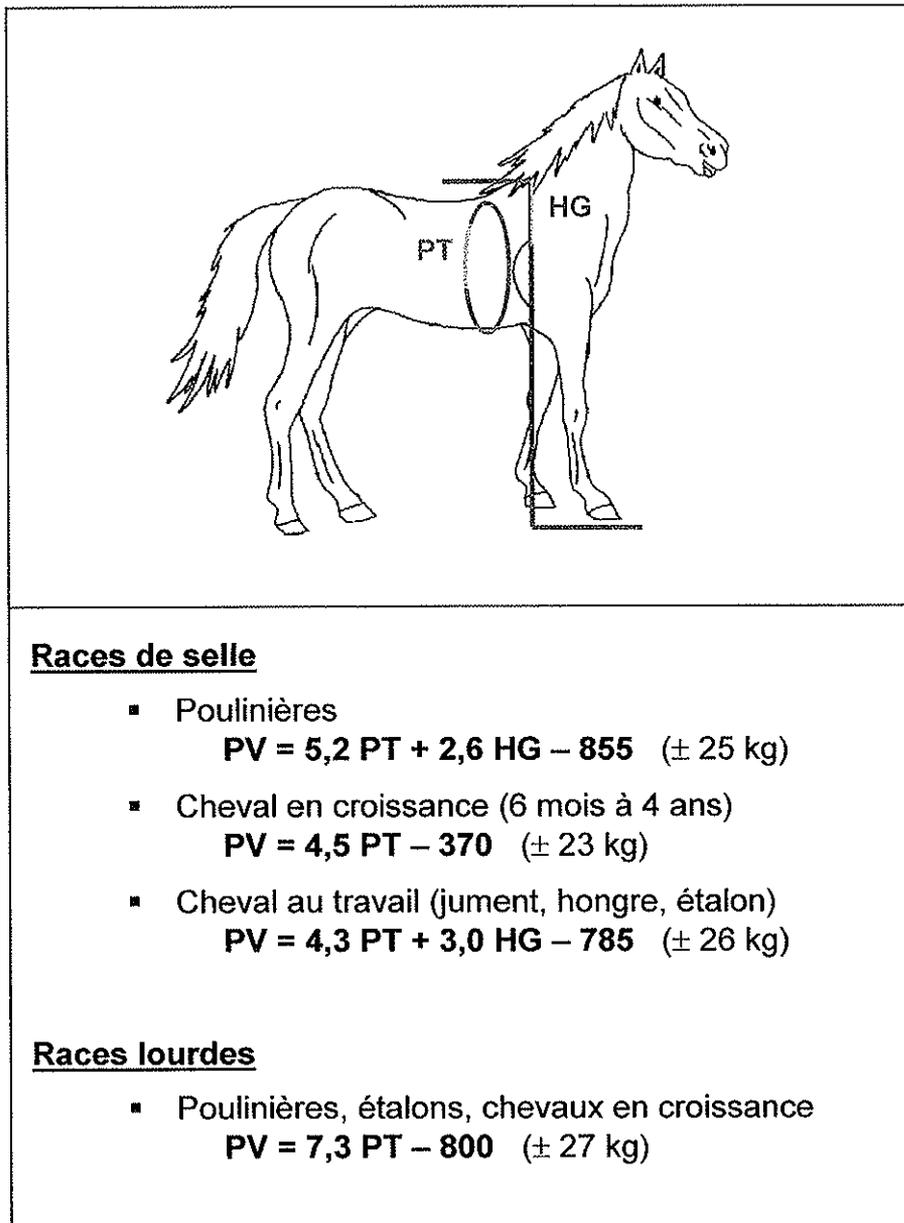
Par conséquent, même les chevaux vivant exclusivement au box doivent être vermifugés trois fois par an contre les nématodes (mars-avril, juin, octobre-novembre) et une fois par an contre le tænia et les gastérophiles (novembre).

### **2.1.3. Les bonnes pratiques d'utilisation**

#### **2.1.3.1. Adaptation de la dose au poids de l'animal**

Il faut évaluer précisément le poids de chaque animal pour administrer ainsi la posologie adaptée à chacun. En effet, les formulations d'anthelminthiques se présentent sous forme de tube où la dose maximale sert au traitement de chevaux de 500 ou 600 kg. Sachant que la plupart de chevaux de selle excèdent facilement ce poids et que les éleveurs administrent une dose par cheval, les traitements administrés le sont souvent à une mauvaise posologie. Des calculs simples vont pouvoir évaluer correctement le poids des animaux, avec beaucoup moins d'erreurs que lorsque celui-ci est apprécié à l'œil, comme c'est souvent pratiqué. Ces calculs permettent d'éviter de mauvaises appréciations et donc d'éviter les sous-dosages à l'origine de l'inefficacité du traitement et surtout du développement de populations d'helminthes résistants (Lendal *et al.*, 1998).

Ces formules permettent d'estimer le poids vif en kg (**PV**), à partir du périmètre thoracique (**PT**, exprimé en cm) et de la hauteur au garrot (**HG**, exprimé en cm). Elles tiennent compte de la race et de la catégorie des chevaux. Le périmètre thoracique se mesure au niveau du passage de sangle et en avant du garrot, et la hauteur au garrot se prend au point le plus haut (*Figure 20*).



**Figure 20** : Formules permettant d'estimer le poids vif des chevaux  
(Haras National de Pompadour, communication personnelle)

### **2.1.3.2. Administration au sein d'un élevage**

Il faut vermifuger les chevaux 2 jours avant le changement de pâturage et non au moment de les changer. Ce délai permet au vermifuge d'agir dans tout l'organisme. Entre temps, les chevaux rejettent toujours les œufs de parasites dans leurs crottins qui infestent le parc : si on vermifuge au moment de changer de prairie, le cheval a le temps de contaminer sa nouvelle pâture par ses crottins.

Dans un même élevage, les chevaux vivant sur une même parcelle ou dans une même écurie doivent être traités en même temps, sinon ils risquent de se réinfester réciproquement.

De plus, tout nouvel arrivant doit être traité et mis en quarantaine avant son introduction au sein de l'élevage (Barger, 1997).

## **2.2. Les mesures sanitaires dans la conduite de l'élevage**

Elles représentent le deuxième moyen de lutte contre les parasites digestifs basé sur l'intervention directe sur la phase de vie libre. Ce procédé est intéressant car il est rapide à mettre en place et d'un coût très limité pour l'éleveur. Son principe consiste à placer les animaux sur des parcelles peu ou pas contaminées par les helminthes digestifs. Son action reste limitée et les animaux risquent toutefois de s'infester. Ainsi, il ne peut être utilisé qu'en complément de l'utilisation d'anthelminthiques.

### **2.2.1. La gestion des prairies**

#### **2.2.1.1. Rotation des pâtures**

Les parasites infestent en même temps, sous diverses formes, les chevaux et les pâtures ; c'est pourquoi les chevaux doivent pouvoir changer régulièrement de parcelles. Une rotation lente sur des pâtures saines doit être pratiquée. Il est conseillé de procéder à deux passages sur une même parcelle à 4 mois d'intervalle pour permettre une décontamination naturelle des herbages (Lendal *et al.*, 1998).

Plusieurs méthodes sont employées pour obtenir une parcelle saine, comme la mise en repos prolongé ou le retournement régulier (tous les deux ou trois ans) des prairies lors des labours.

#### **2.2.1.2. Distribution des troupeaux**

Le surpâturage favorise le parasitisme. Il faut donc éviter une trop grande densité d'animaux dans un même pré. La densité optimale est d'un cheval par hectare (Lendal *et al.*, 1998). En effet, la surpopulation pousse les animaux à paître dans les zones de refus, qui peuvent être 15 fois plus contaminées par les larves infestantes que les zones d'herbage, et accroît ainsi le risque d'infestation. De même, les animaux au pâturage doivent être répartis dans des parcelles par lot déterminé selon leur âge. Cette consigne est importante à respecter car le type de parasitisme des animaux évolue avec l'âge, et elle permet d'éviter la contamination des prairies par des adultes immunisés et donc porteurs sains.

#### **2.2.1.3. Pâturage alterné**

La création d'un système de pâturage alterné, par plusieurs espèces d'hôtes (équins puis bovins par exemple) permet sous certaines conditions, de limiter l'infestation des pâturages. Ce dernier procédé nécessite une forte spécificité du parasite pour son hôte ce qui limite son utilisation car plusieurs espèces de strongles, dont *T. axei* infestent l'ensemble des ruminants domestiques et les chevaux (Barger, 1997 ; Lyons *et al.*, 1999).

#### **2.2.1.4. Entretien des pâtures**

Les prairies doivent être régulièrement entretenues. En effet, lorsque l'on fauche, broye ou herse, par temps chaud et sec, cela favorise l'exposition des larves au soleil et donc leur destruction. Par contre, il faut éviter de herser par temps humide, car cela favorise la dissémination des larves infestantes (Lyons *et al.*, 1999).

De même, le ramassage des crottins 1 à 2 fois par semaine permet de fortement diminuer la contamination des prairies. C'est une méthode assez fastidieuse, mais qui est efficace (Lyons *et al.*, 1999 ; Love, 2003).

Au niveau des pâturages, le fumier servant à la fertilisation doit être stocké au moins 1 an avant d'être épandu sur la prairie pour que toutes les larves soient mortes.

### **2.2.2. Entretien des locaux**

La première mesure de prévention est l'entretien régulier des box, dont il faut retirer les crottins le plus souvent possible pour éviter que le cheval s'auto-contamine en premier lieu en ingérant sa litière souillée.

Au niveau des bâtiments et du matériel d'élevage, il faut désinfecter les box, les mangeoires, les abreuvoirs, et les aires de pansage et de soins avec un jet haute pression et haute température pour détruire notamment les oeufs d'ascaris très résistants.

Attention, les chevaux peuvent se contaminer en cas de changement de box, mais aussi dans les paddocks de détente : on peut adapter le calendrier en fonction des changements de box éventuels, et traiter les paddocks comme des parcs (rotation ou décontamination).

Au final, les connaissances acquises sur la parasitologie des chevaux conduisent à adapter les modalités de gestion des infestations au sein des élevages. Les médicaments anthelminthiques sont efficaces sur la phase de développement interne du parasite. Toutefois, la lutte contre les populations des helminthes digestifs au niveau local ne peut être complète que si l'intervention médicamenteuse sur l'animal est complétée d'une intervention sur la phase de développement externe de ces parasites par la mise en place de mesures sanitaires qui permettent de diminuer fortement l'infestation des animaux. Ainsi, on cherche à éviter les traitements outranciers à l'origine de sélection de parasites résistants aux anthelminthiques, tout en maintenant un minimum d'immunité nécessaire à la protection des animaux lors de ré-infestations.

**QUATRIEME PARTIE :**

**LES RESISTANCES AUX  
ANTHELMINTHIQUES  
DES NEMATODES EQUINS**

La plupart des éleveurs et propriétaires de chevaux sont extrêmement soucieux de l'impact que peuvent avoir les helminthes sur la santé de leurs animaux. En effet, à la différence des animaux de bétail où l'on recherche une prise de poids rapide et un animal sain sur le plan alimentaire, les chevaux ne sont que rarement élevés pour le commerce de leur viande. Les propriétaires de chevaux cherchent plutôt à avoir des animaux sains, performants et dont la santé leur permettent une certaine longévité. L'étude « National Animal Health Monitoring System Equine » réalisée en 1998 a montré que 96,8% des chevaux avaient reçu un traitement anthelminthique dans les 12 mois précédents, dont 49,2% d'entre eux recevant 4 traitements ou plus par an. Dans 98,6% des cas, l'acte de vermifugation n'était qu'une mesure préventive (Kaplan, 2002). Un tel souci de santé, combiné avec la disponibilité d'anthelminthiques sûrs, efficaces et peu coûteux ont abouti à un dramatique abus de ces médicaments.

L'appréhension de la maladie parasitaire par la majorité des propriétaires de chevaux les pousse à vouloir garder des animaux totalement dépourvus de parasites et donc de les traiter aussi fréquemment que nécessaire pour garder une excrétion fécale des œufs d'helminthes proche de zéro. Cette attitude est répandue dans une grande majorité des pays dans le monde aussi bien pour des chevaux de course, de sport et de loisir, à un tel niveau que certains propriétaires de chevaux refusent encore de sauter un traitement anthelminthique programmé même si à cette date l'excrétion fécale parasitaire est nulle.

Nous nous trouvons maintenant dans une situation où les résistances aux anthelminthiques sont importantes et extrêmement répandues, mais très souvent négligées, et ceci car la plupart des éleveurs ont peu de connaissances sur la prévalence réelle des résistances aux anthelminthiques sur leurs propriétés. Le phénomène de chimiorésistance est souvent considéré comme une issue théorique du mésusage des médicaments. Pourtant, on est souvent dans une situation où l'utilisation d'anthelminthique est excessive avec des traitements inutiles, et surtout l'emploi d'un médicament totalement inefficace en raison de résistances présentes, ce qui renforce encore la pression de sélection sur les cyathostomes.

# **1. CONSEQUENCES DES RESISTANCES AUX ANTHELMINTHIQUES CHEZ LES CHEVAUX**

Dans les années 60, une approche épidémiologique des traitements antiparasitaires, ainsi que la mise sur le marché des benzimidazoles, a conduit les vétérinaires à recommander un traitement nématocide toutes les 6 à 8 semaines (Drudge et Lyons, 1966). Cette approche des traitements à intervalle régulier a été principalement mise en œuvre pour lutter contre les nématodes du genre *Strongylus*, et plus spécialement *S. vulgaris* fortement pathogène chez les chevaux de tout âge. Cette approche thérapeutique a été largement adoptée et a prouvé une réelle efficacité en réduisant considérablement le taux de morbidité et de mortalité des maladies parasitaires chez les chevaux. Les vétérinaires équins ont ainsi noté une importante réduction des cas cliniques de coliques corrélés à la disponibilité de composés efficaces contre les strongles ; les coliques vermineuses devenant un événement rare (Gonçalves *et al.*, 2002).

Au début des années 80, *S. vulgaris* est devenu un parasite équin rare, alors que les cyathostomes représentaient pratiquement 100% des oeufs de strongles excrétés dans les crottins. Après l'introduction de l'ivermectine en 1983, efficace contre les stades larvaires en migration de *S. vulgaris*, on a encore observé une réduction de la prévalence de *S. vulgaris*. Par conséquent, ce dernier n'était plus considéré comme une cause importante de coliques chez les chevaux traités et était souvent exempté des diagnostics réalisés (Kaplan, 2002).

## **1.1. Modification des populations de parasites**

Malheureusement, la mise en œuvre de ces programmes de traitement à intervalle régulier en remplacement de traitements aléatoires a également profondément affecté la composition des populations des parasites avec des strongles qui posent désormais un problème au niveau de la thérapeutique. En effet, au début de l'application de ce système, les cyathostomes étaient considérés comme peu pathogènes par rapport à *S. vulgaris* fortement pathogène. Mais à cette même période, les premiers rapports de résistances de cyathostomes au thiabendazole ont

été rendus, les résistances aux autres benzimidazoles ont suivi, et plus récemment des résistances au pyrantel ont émergé. Nous nous trouvons maintenant dans une situation où les cyathostomes ont développé des taux de résistance élevés à tous les anthelminthiques généralement utilisés, excepté les lactones macrocycliques (ivermectine et moxidectine).

Le déclin de *S. vulgaris* et l'augmentation du nombre de cyathostomes résistants ont conduit à une évolution des mentalités : les cyathostomes sont maintenant considérés comme les principaux parasites pathogènes des chevaux. Toutefois, en dépit de ces faits, des études récentes réalisées en Australie ont constaté que la majorité des vétérinaires continuaient à considérer *S. vulgaris* comme le plus important parasite interne du cheval, et il est probable que ces mêmes idées soient partagées par une grande proportion de vétérinaires dans le monde entier (Kaplan, 2002).

## **1.2. Modification de l'expression clinique des maladies parasitaires**

Autrefois, les cyathostomes étaient considérés comme des agents peu pathogènes. Leur importance clinique n'a été découverte que très récemment parce que leurs effets étaient masqués par la présence des grands strongles. Les signes cliniques communs aux infestations par les cyathostomes incluent des baisses de performance, une croissance diminuée, une perte de poids, des coliques et un pelage piqué. L'infection par des cyathostomes peut également être préjudiciable pour la vie de l'animal, connue sous le nom de cyathostomose larvaire aiguë se caractérisant par une perte de poids rapide, une diarrhée chronique, et un œdème des parties déclives (Reinemeyer, 1999). Cependant, la plupart des chevaux ne montrent aucun signe clinique même lorsqu'ils sont fortement infestés. Dans ce cas d'infestation sub-clinique, c'est la fonction gastro-intestinale qui est la plus perturbée par une inflammation légère au niveau des entérocytes, ceci ayant des conséquences sur la microcirculation et la mobilité intestinales et menant à des pertes protéiques à ce niveau (Love *et al.*, 1999). Ainsi, même si l'infestation des chevaux est inapparente avec un état général satisfaisant, la présence des

cyathostomes et l'inflammation au niveau de la muqueuse intestinale limitent l'absorption de nombreux éléments apportés par l'alimentation et peuvent être la cause de baisse de performance. De plus, les cyathostomes ont un réel impact sur la santé de l'animal car l'immunité est lente à se développer et reste incomplète (Klei et Chapman, 1999), ce qui exige des traitements anthelminthiques réguliers des chevaux tout au long de leur vie.

Ces facteurs combinés avec une prévalence répandue et croissante des résistances aux anthelminthiques ont fait des cyathostomes des parasites pathogènes importants chez le cheval, et leur importance est encore susceptible de se développer car la prévalence des résistances aux anthelminthiques continue à augmenter.

### **1.3. Modification de l'approche thérapeutique**

Actuellement il y a trois principales classes d'anthelminthiques utilisées pour lutter contre les nématodes du cheval : les benzimidazoles, les tétrahydropyrimidines et les lactones macrocycliques. Au début de leur utilisation, tous ces médicaments ont eu une très bonne voir une excellente efficacité contre des cyathostomes. Cependant, on a maintenant démontré dans le monde entier que les cyathostomes sont généralement résistants aux anthelminthiques. Ceci doit être considéré comme une préoccupation majeure dans la gestion de la santé équine. En effet, l'emploi d'un anthelminthique doit être précédé de la recherche de résistances éventuelles pour aboutir à un traitement efficace.

## **2. PREVALENCE DES RESISTANCES AUX ANTHELMINTHIQUES CHEZ LES EQUIDES**

Un phénomène de chimiorésistance vis-à-vis des anthelminthiques a été mis en évidence uniquement pour les cyathostomes équins. Actuellement, la résistance des cyathostomes aux anthelminthiques a été largement rapportée dans le monde entier.

Au cours de ces dernières années, des études ont été menées pour mettre en évidence de possibles résistances des grands strongles (*Strongylus sp.*) aux benzimidazoles et au pyrantel. Cependant, chaque cas suspecté d'être résistant n'a jamais été confirmé. Il est extrêmement probable que ces cas représentent plutôt un manque d'efficacité qu'une résistance. En effet, l'efficacité du pyrantel et des benzimidazoles contre les grands strongles, particulièrement *S. edentatus*, est inférieure à celle contre les autres espèces de strongles.

De même, une étude récente au Canada a suspecté la présence de *Parascaris equorum* résistants à l'ivermectine aux posologies usuelles, parasite le plus pathogène chez le foal (Hearn et Peregrine, 2003). Mais, ceci n'étant observé que dans une étude ponctuelle et pas encore confirmée par d'autres, il nous faut attendre avant d'affirmer la résistance de *P. equorum* vis-à-vis de l'ivermectine.

Ainsi, aucune publication en rapport avec des résistances aux antiparasitaires n'a pu confirmer le phénomène pour d'autres helminthes parasites des chevaux.

## **2.1. Résistance aux benzimidazoles**

La résistance aux benzimidazoles est la plus répandue tout simplement pour des raisons historiques, car les benzimidazoles furent les premiers anthelminthiques à large spectre d'action utilisés dans la lutte contre les strongles gastro-intestinaux. De plus, par rapport aux autres classes thérapeutiques comme les tétrahydropyrimidines ou les lactones macrocycliques, les benzimidazoles sont bon marché, ce qui peut influencer les éleveurs dans l'utilisation exclusive et abusive (c'est-à-dire en traitements réguliers) de ces médicaments.

Les premiers cas de résistances chez des parasites équins ont été documentés pour la phénothiazine au Royaume-Unis (Poynter et Hughes, 1958 ; Gibson, 1960) et aux Etats-Unis (Drudge et Elam, 1961) après plus de 20 ans d'utilisation de l'antiparasitaire. Peu après, des phénomènes de résistances au thiabendazole ont été décrits après seulement une année d'utilisation chez le cheval (Lyons *et al.*, 2001b). Le développement rapide de cette résistance s'est fait par le biais de résistances croisées entre la phénothiazine et les benzimidazoles. En effet, la

phénothiazine agissant également par inhibition de la formation des microtubules des helminthes, les deux classes thérapeutiques ont un mode d'action similaire (Drudge *et al.*, 1991). Mais, c'est à partir de la fin des années 80 qu'un certain nombre d'articles ont indiqué l'émergence de nombreuses populations de cyathostomes résistants aux autres benzimidazoles.

Des trois principales classes d'anthelminthiques actuellement utilisées chez les chevaux, la résistance aux benzimidazoles est largement prédominante et est la plus répandue dans le monde avec des rapports provenant de plus de 21 pays documentant cette résistance (Tarigo-Martinie *et al.*, 2001). Chez les cyathostomes, le développement d'une chimiorésistance à une benzimidazole confère une résistance aux nématodes à l'ensemble des composés de cette classe, avec une exception pour l'oxibendazole qui reste efficace contre les petits strongles devenus résistants aux benzimidazoles pendant une période limitée (Tarigo-Martinie *et al.*, 2001). La résistance à l'oxibendazole ne va apparaître qu'après 10-13 expositions des cyathostomes à cette substance (Varady *et al.*, 2000). Ainsi, lors de résistances à un benzimidazole, on parlera toujours de résistances de classe.

Au début du phénomène, beaucoup d'articles référençant des résistances aux benzimidazoles provenaient d'observations réalisées sur une seule ferme isolée géographiquement. Plus récemment, des études réalisées sur de nombreux sites d'élevage de chevaux distincts aux Etats-Unis (Young *et al.*, 1999), en Australie (Rolfe *et al.*, 1998) et en Europe ont permis de mettre en évidence une prévalence des résistances aux benzimidazoles de 75% ou plus. Dans de nombreux pays, la résistance aux benzimidazoles est tellement commune qu'il est difficile de trouver des populations de cyathostomes encore sensibles à cette classe d'anthelminthiques. En Europe, tous les pays semblent affectés par ce problème avec de forte prévalence : 75% en République Slovaque en 2000 (Varady *et al.*, 2000), 70% en Allemagne en 2004 (Wirtherle *et al.*, 2004), 92,3% en Belgique en 2000 même si cette prévalence très élevée par rapport aux autres pays d'Europe pousse à interpréter ces résultats avec précaution (Dorny *et al.*, 2000). En France, une étude sur des élevages normands montre que seulement 37,5% de ces chevaux ne présenteraient pas de résistance, alors que 62,5% en présenteraient (Collobert *et al.*, 1996a). Des résistances aux benzimidazoles ont également été retrouvées dans

les pays de l'Europe de l'Est, malgré une faible fréquence d'utilisation des anthelminthiques et donc généralement une faible pression de sélection sur les populations de petits strongles, mais les traitements étant le plus souvent administrés dans l'alimentation, il en découle un sous-dosage et donc une inefficacité des médicaments (Borgsteede *et al.*, 1997). De plus, les cyathostomes résistants aux benzimidazoles ont été retrouvés chez des chevaux de races et de types différents (chevaux d'élevage, de course, de sport, de loisirs) ayant des modes de vie (seul ou en groupe, box ou pâturage...) et d'alimentation très différents (Schillinger et Hasslinger, 1994 ; Dorny *et al.*, 2000).

## **2.2. Résistance au pyrantel**

Bien que les sels de pyrantel soient employés en tant qu'anthelminthique chez les chevaux depuis les années 70, c'est seulement ces dernières années que des rapports décrivant des populations de cyathostomes résistants au pyrantel sont devenus plus nombreux.

Les populations de cyathostomes résistants au pyrantel ont été mises en évidence en premier lieu aux Etats-Unis dans les élevages qui l'utilisaient quotidiennement à faibles doses. Désormais, on sait que cette pratique d'administration quotidienne dans l'alimentation est un facteur favorisant la pression de sélection sur les populations de nématodes concernées.

La résistance des cyathostomes au pyrantel a été reportée en Louisiane (Chapman *et al.*, 1996), mais aussi en Norvège (Ihler, 1995), Danemark (Craven *et al.*, 1998), Belgique (Dorny *et al.*, 2000). Désormais, même si la résistance des cyathostomes au pyrantel semble moins importante par rapport à celle aux benzimidazoles, de récentes études réalisées dans le sud des Etats-Unis ont mis en évidence des populations de petits strongles résistants à cet anthelminthique dans plus de 40% des élevages équin (Kaplan, 2004).

### **2.3. Résistance aux lactones macrocycliques**

Les lactones macrocycliques restent la seule classe d'anthelminthique actuellement utilisée chez les chevaux pour lesquels il n'y a pas été mis en évidence des résistances.

L'ivermectine a été introduit la première fois comme anthelminthique équin en 1981 et est resté longtemps le seul anthelminthique de la famille des avermectines/milbémycines utilisé chez le cheval jusqu'à l'introduction de la moxidectine à la fin des années 90. Bien que l'ivermectine soit désormais l'anthelminthique le plus communément utilisé dans les programmes de vermifugation des chevaux, il n'a toujours pas été découvert de cyathostomes résistants à l'ivermectine et son efficacité reste toujours excellente après plus de 20 ans d'utilisation (Klei *et al.*, 2001). En effet, l'excrétion fécale des œufs de nématodes est supprimée pendant 40 jours après un traitement par l'ivermectine même dans les élevages utilisant exclusivement l'ivermectine depuis des années à la fréquence de 4 à 6 fois par an (Rolfe *et al.*, 1998). Une théorie très fréquemment proposée pour expliquer l'absence de développement de résistance à ce composé est son incapacité à tuer les larves de cyathostomes inhibées et enkystées dans la muqueuse intestinale. En effet, ces larves en hypobiose sont beaucoup plus nombreuses que les adultes présents dans la lumière intestinale, et fournissent une importante population de petits strongles en refuge, c'est-à-dire qui n'est pas exposée à l'anthelminthique et qui échappe par conséquent à la pression de sélection de l'anthelminthique (Kaplan, 2004). De récentes études ont permis de confirmer l'extrême efficacité de l'ivermectine sur les nématodes gastro-intestinaux des équidés (99-100%), même si cela ne peut pas prédire une baisse de son efficacité avec le temps (Klei *et al.*, 2001).

A l'inverse, la moxidectine est efficace sur les petits strongles adultes et immatures. Elle permettrait d'éliminer plus de 90% des larves en hypobiose, et 99-100% pour les autres formes parasitaires. Ceci pourrait s'expliquer par les caractéristiques pharmacocinétiques de ce produit de la famille des milbémycines qui est encore plus lipophile que les avermectines et qui lui permet de diffuser davantage dans les kystes pour atteindre les larves inhibées à des concentrations efficaces et de les éliminer à

plus de 90%. De plus, cette lipophilie accrue explique une rémanence augmentée de la moxidectine par rapport à l'ivermectine. La moxidectine supprime l'excrétion fécale pendant 100 jours contre 40 pour l'ivermectine. Ainsi son utilisation permet de réduire encore le nombre de traitements annuels, et donc de diminuer la fréquence d'utilisation du médicament, facteur important dans le développement des résistances (Rolfe *et al.*, 1998).

En outre, les différences structurales entre les avermectines et les milbémycines (absence de groupement osidique sur le cycle lactone) expliquent l'absence de résistance croisée entre les deux familles. La moxidectine est efficace sur les espèces parasites des moutons devenues résistantes à l'ivermectine.

Pour la plupart des parasitologues la résistance des cyathostomes à cette classe est inévitable (Tarigo-Martinie *et al.*, 2001). D'une part, la persistance de la grande efficacité des lactones macrocycliques vis-à-vis des nématodes équins au fil des années encourage les vétérinaires équins à faire toujours plus confiance à cette classe d'anthelminthiques. D'autre part, la résistance aux avermectines/milbémycines est extrêmement commune chez les nématodes parasites du tractus digestif des petits ruminants et des animaux de bétail (ovins, bovins et porcins). En effet, le développement de résistances aux autres anthelminthiques chez les cyathostomes a été précédé par le développement de cette résistance chez les parasites des ovins et des bovins. Ainsi, la probabilité qu'une telle résistance se développe dans un futur proche est suggérée par la forte présence d'*H. contortus* résistants chez des moutons et des chèvres dans le monde entier et les études rapportant des résistances aux lactones macrocycliques de plus en plus fréquentes chez les animaux de bétail. Chez les bovins, des trichostrongles du genre *Cooperia* résistants à l'ivermectine ont été découverts dans de nombreux pays. Les nombreuses espèces de cyathostomes sont très étroitement liées à *Haemonchus* et *Cooperia*, qui appartiennent tous à l'ordre des Strongylida. L'analyse moléculaire récente des séquences des ADN suggère que la divergence génétique entre les différentes espèces de l'ordre des Strongylida est très faible (Dorris *et al.*, 1999). La taille des populations, la grande diversité génétique, et la rapidité de reproduction des nématodes permet un brassage important de gène, ce qui pourrait expliquer la diffusion d'allèles rares conférant la résistance aux anthelminthiques chez les ruminants et les chevaux. Compte tenu des similitudes importantes des

nématodes au niveau de leur génétique, leur caractéristique biologique, leur particularité épidémiologique, et leur sensibilité aux anthelminthiques, il semble très probable que les mécanismes d'action et de résistance aux anthelminthiques chez ces nématodes soient également très semblables.

Si l'ivermectine et la moxidectine deviennent les seuls anthelminthiques utilisés lors des vermifugations des chevaux, quand la résistance des nématodes équins va se développer, le contrôle des maladies parasitaires va être extrêmement difficile avec un impact sur la santé équine dramatique.

### **3. BIOLOGIE DES CYATHOSTOMES ET RESISTANCE AUX ANTHELMINTHIQUES**

Des connaissances sur la biologie des cyathostomes sont importantes pour connaître les facteurs pouvant influencer le développement de résistance chez ce nématode. En effet, à la différence des facteurs liés aux méthodes d'élevage, ce sont des facteurs sur lesquels l'homme n'a pas de contrôle. Ainsi, en connaissant les facteurs de risque liés à ce parasite, il sera plus aisé de prévoir l'évolution d'une résistance après son émergence.

#### **3.1. Facteurs biologiques et comportementaux influençant l'évolution des résistances aux anthelminthiques chez les cyathostomes**

##### **3.1.1. Cycle de développement**

Le cycle de développement des cyathostomes est un cycle direct, c'est-à-dire sans hôte intermédiaire. Ceci facilite un développement rapide et important des résistances qui apparaissent pour un hôte, un parasite et un principe actif.

### **3.1.2. Potentiel reproductif**

Une fois la résistance développée chez certaines espèces, elle peut persister et se transmettre facilement grâce à des femelles extrêmement prolifères et un renouvellement rapide des populations avec une nouvelle génération toutes les 6 à 10 semaines. Ce temps de génération court et un nombre de progéniture par génération important compense le hasard au cours de l'évolution et la perte inéluctable d'un grand nombre de parasites avant le stade d'adulte mature sexuellement. En effet, une fois l'œuf pondu, il entame un cycle évolutif si les conditions climatiques et environnementales le permettent et est susceptible de se transformer en un adulte, mais cela à trois conditions :

- que l'œuf puisse passer à l'état de larve infestante
- que la larve infestante rencontre l'hôte approprié
- qu'après avoir été ingérée la larve se transforme en adulte

Les résistances étant l'expression de mutations génétiques, la transmission des gènes résistants aux générations suivantes est primordiale pour permettre la continuité du phénomène.

### **3.1.3. Population en refuge**

La population en refuge n'étant pas exposée à la pression de sélection des anthelminthiques administrés, plus sa taille est grande, plus la résistance va se développer lentement. En effet, cette population en refuge va rester sensible à l'anthelminthique, et va diluer la population d'helminthes résistants. Chez les chevaux, pour cette population n'étant pas accessible au traitement, il faut compter les larves présentes sur le pâturage au moment des traitements mais aussi les larves enkystées dans la muqueuse intestinale. Le nombre de larves enkystées pouvant être énorme, il rend extrêmement complexe l'estimation de la taille de la population en refuge.

### 3.2. Espèces de cyathostomes connues pour être résistantes

Plus d'une quarantaine d'espèces de cyathostomes parasites du cheval ont été décrites. Cependant, il n'y a qu'une dizaine d'espèces extrêmement commune que l'on retrouve dans 99% des infestations des chevaux. De plus, la prédominance et l'intensité relatives de ces espèces les plus communes n'a présenté aucun changement apparent durant ces dernières décennies en dépit de l'utilisation fréquente des anthelminthiques et la prédominance croissante des helminthes résistants. En effet, ces espèces largement représentées sont également les espèces ayant les taux de résistances aux anthelminthiques les plus importants car ce sont les plus exposées à la pression de sélection.

Parmi ces espèces de petits strongles, 12 ont été identifiées comme résistantes aux benzimidazoles que ce soit en Amérique du Nord ou en Europe :

- *Cyathostomum catinatum*,
- *Cya. coronatum*,
- *Cya. labiatum*,
- *Cylicocyclus brevicapsulatus*,
- *Cyc. insigne*,
- *Cyc. leptostomus*,
- *Cyc. minutus*,
- *Cyc. nassatus*,
- *Cylicostephanus goldi*,
- *Cys. longibursatus*,
- *Cys. poculatus*,
- *Cys. calicatus* (Schillinger et Hasslinger, 1994 ; Lyons *et al.*, 1996a).

Seulement 8 espèces auraient développé une résistance au pyrantel :

- *Cya. coronatum*,
- *Cya. labiatum*,
- *Cyc. leptostomus*,
- *Cyc. nassatus*,
- *Cylicostephanus goldi*,

- *Cys. minutus*,
- *Cys. calicatus*,
- *Cor. coronatus* (Chapman *et al.*, 1996 ; Lyons *et al.*, 2001a).

Cette liste est très probablement incomplète puisque la plupart des études utilisent uniquement le test de réduction de l'excrétion des œufs (FECRT) pour établir l'existence d'helminthes résistants. Ainsi, peu d'études ont réellement permis d'identifier avec exactitude les espèces de petits strongles résistantes, puisque l'identification de ces espèces est très difficile voir impossible à l'état d'œuf et nécessiterait la culture des larves L1 ou L3 plus coûteuse. Ces données suggèrent également que toutes les espèces de cyathostomes n'ont pas la diversité génétique nécessaire pour répondre avec succès à la pression de sélection de l'anthelminthique. Ainsi, le potentiel génétique permettant aux cyathostomes de développer une résistance aux lactones macrocycliques et à tous les anthelminthiques nouvellement développés semble très important.

#### **4. MECANISMES DE RESISTANCE CHEZ LES CYATHOSTOMES EQUINS**

Nous allons nous intéresser uniquement aux mécanismes de résistance aux benzimidazoles, car il s'agit de la principale résistance pour les cyathostomes (il n'y a que quelques cas de résistance au pyrantel et pas encore de résistance aux lactones macrocycliques) et c'est surtout la seule réellement étudiée chez les cyathostomes. En effet, les connaissances sur les mécanismes de résistance pour les benzimidazoles ont largement progressé depuis quelques années, alors que pour les résistances aux deux autres groupes d'anthelminthiques on ne dispose que de résultats encore très préliminaires.

Les premières études sur la résistance des nématodes aux benzimidazoles furent réalisées sur les strongles parasites du tractus digestifs des ruminants. Elles s'intéressaient aux effets du thiabendazole sur les microtubules des cellules

intestinales au niveau de deux populations de *T. colubriformis*, l'une sensible, l'autre résistant aux benzimidazoles (Sangster *et al.*, 1985). Les résultats montraient que l'affinité des benzimidazoles pour la tubuline était réduite chez les individus résistants, l'ingestion par le parasite du produit toxique étant la même dans les deux souches. Ils suggéraient aussi qu'un changement de la structure de la tubuline chez les parasites résistants était à l'origine de cette réduction d'affinité.

Les connaissances sur les mécanismes de résistance aux benzimidazoles ont ensuite progressé grâce à l'apport des techniques de biologie moléculaire. L'analyse moléculaire des séquences de l'ADNc de la  $\beta$ -tubuline de souches sensibles ou résistantes aux benzimidazoles permet la détection de changements génétiques associés à la sélection d'espèces résistantes (Pape *et al.*, 2003). Aussi bien chez *T. circumcincta* que chez *H. contortus* ou *T. colubriformis*, le phénomène de résistance aux benzimidazoles semble principalement lié au changement d'une Phénylalanine par une Tyrosine en position 200 de l'isotype 1 du gène de la  $\beta$ -tubuline (Kaplan, 2002 ; Pape *et al.*, 2003 ; Kwa *et al.*, 1994). Mais chez *H. contortus*, il semblerait qu'aux niveaux élevés de résistance, un deuxième mécanisme intervient. Il correspond à la délétion du second isotype du gène de la  $\beta$ -tubuline. Cette mutation sur le codon 200 de l'isotype 1 semble être à l'origine du mécanisme majeur d'acquisition de la résistance aux benzimidazoles chez les nématodes trichostrongles des ruminants et provoque une diminution de l'affinité de la drogue pour sa protéine cible, la  $\beta$ -tubuline en générant une modification de sa structure tridimensionnelle.

Bien que les premières résistances aux anthelminthiques chez les cyathostomes équins aient été rapportées il y a plus de 35 ans, peu de travaux ont été effectués pour déterminer les mécanismes moléculaires impliqués dans le développement du phénomène et sont basés sur les études moléculaires réalisées sur *H. contortus* et *T. circumcincta* (Pape *et al.*, 2003). Le gène de l'isotype 1 de la  $\beta$ -tubuline de *Cyc. nassatus* a été le premier gène impliqué dans l'action des anthelminthiques à être entièrement copié et étudié. Ceci a permis de déterminer son organisation génomique complète qui correspond à celle du gène de l'isotype 1 de la  $\beta$ -tubuline d'*H. contortus*. Le gène complet d'une longueur de 2 652 paires de base est organisé en neuf exons et huit introns. Le gène codant l'isotype 2 est présent, mais n'a pas été séquencé. La  $\beta$ -tubuline est une protéine fortement conservée, et dans le cas du

gène codant l'isotype 1, il a été démontré que *Cyc. nassatus* et *H. contortus* partagent plus de 98% de leur séquence protéique (Kaplan, 2002).

Comme mentionné précédemment, les cyathostomes résistants aux anthelminthiques de la classe des benzimidazoles restent encore sensibles à l'oxibendazole pendant une période limitée. Le mécanisme impliqué dans cette sensibilité différente demeure encore inconnu. Toutefois, des travaux récents ont examiné ce phénomène en recherchant des différences dans les séquences de la  $\beta$ -tubuline et l'expression des isotypes qui peuvent être responsables de cette sensibilité différentes aux drogues. Ainsi, des fragments du gène de la  $\beta$ -tubuline ont été copiés et séquencés dans des populations de *Cys. nassatus* et *Cya. catinatum* de sensibilité différente : résistants à l'oxibendazole, sensibles à l'oxibendazole mais résistants au fenbendazole, et sensibles au fenbendazole. Dans l'ensemble des cyathostomes examinés, il a été retrouvé les deux isotypes de la  $\beta$ -tubuline, bien que l'isotype 1 reste le plus commun. De plus, tous les cyathostomes résistants à l'oxibendazole ont une Tyrosine en position 167 et une Phénylalanine en position 200, tous ceux résistants au fenbendazole mais sensibles à l'oxibendazole ont un point de mutation (changement de la Phénylalanine en Tyrosine) sur le codon 200 ou 167 mais jamais sur les deux sites à la fois, et la moitié de ceux encore sensibles au fenbendazole portent tout de même une mutation sur un codon mais pas sur l'autre. En se basant sur ces données, il ne semble y avoir aucune relation claire entre la différence de sensibilité au fenbendazole ou à l'oxibendazole et les séquences de la  $\beta$ -tubuline ou l'expression des deux isotypes (Kaplan, 2002).

Le séquençage du gène de la  $\beta$ -tubuline de plusieurs espèces de cyathostomes a permis de découvrir un polymorphisme en position 200 et de plus en plus de travaux étudient cette voie. Notamment, il a été récemment développé une méthode d'analyse spécifique des allèles par PCR permettant de détecter une mutation ponctuelle et donc d'étudier le polymorphisme des nucléotides en position 200 du gène codant l'isotype 1 de la  $\beta$ -tubuline en distinguant la mutation du codon TAC (Phénylalanine) en TTC (Tyrosine) et d'évaluer la fréquence de ces allèles dans des échantillons de larves de cyathostomes résistantes et sensibles (Kaplan, 2002 ; Pape *et al.*, 2003).

Le typage de nombreux individus issus de populations naturelles de cyathostomes résistants aux benzimidazoles a permis de déterminer les différents génotypes du codon 200. Ainsi, on retrouve chez les petits strongles résistants aux benzimidazoles une forte proportion d'homozygotes TTC/TTC (44%, 41,3% et 32% selon les études) et d'hétérozygotes TTC/TAC (58%, 50,9% et 60%), mais une faible proportion d'homozygotes non mutants TAC/TAC (2%, 7,8% et 8%) (Pape *et al.*, 2003 ; von Samson-Himmelstjerna *et al.*, 2003 ; Drogemuller *et al.*, 2004).

Toutefois, l'analyse moléculaire d'*H. contortus* et de *T. circumcincta* a démontré que seuls les individus homozygotes TAC/TAC survivent à un traitement par les benzimidazoles, donc la mutation conférant la résistance est récessive chez les trichostrongles des ruminants. Au contraire, la faible proportion de cyathostomes résistants homozygotes TAC/TAC et la forte proportion d'hétérozygotes TTC/TAC indiquent que la résistance se transmet selon un mode co-dominant chez les cyathostomes (Pape *et al.*, 2003). Ainsi, malgré la forte proportion d'homozygotes mutants TTC/TTC dans les populations de cyathostomes résistants, la mutation sur le codon 200 est importante dans la résistance mais n'est pas le seul processus impliqué dans le développement de cette résistance aux benzimidazoles chez les petits strongles (Pape *et al.*, 2003 ; von Samson-Himmelstjerna *et al.*, 2003). Il est donc nécessaire d'étudier d'autres facteurs qui pourraient être impliqués dans le développement des résistances aux benzimidazoles, comme d'autres polymorphismes sur le gène de la  $\beta$ -tubuline, ou d'autres gènes (Drogemuller *et al.*, 2004).

Des études plus récentes sur des populations d'*H. contortus* résistantes aux benzimidazoles ont révélé un autre point de mutation en position 167 sur le gène codant l'isotype 1 de la  $\beta$ -tubuline où la Phénylalanine est changé par une Tyrosine (ou Histidine) (Kaplan, 2002). Cette voie d'investigation paraît intéressante avec des résultats préliminaires montrant que la substitution de la Phénylalanine par une Tyrosine en position 167 est fréquente chez les cyathostomes résistants aux benzimidazoles qui présentent soit une mutation en position 167, soit en position 200 (Pape *et al.*, 2003).

Autre que les données sur la  $\beta$ -tubuline référencées ci-dessus, d'autres études ont été réalisées sur l'implication de la P-glycoprotéine (P-gp) dans le développement de résistances aux benzimidazoles (von Samson-Himmelstjerna *et al.*, 2002). En effet, l'existence d'une corrélation entre la résistance aux benzimidazoles chez *H. contortus* et un homologue de la P-gp a été mise en évidence par la découverte de différences entre les fréquences des allèles des P-gp dans des populations d'*H. contortus* sensibles et résistantes. Dans cette étude, un allèle de P-gp qui était très rare dans un certain nombre de populations d'*H. contortus* a grimpé jusqu'à une fréquence de 50% dans des populations résistantes. Par conséquent, la possibilité que plusieurs mécanismes contribuent à la résistance aux benzimidazoles chez les helminthes parasites doit être explorée plus loin (Kerboeuf *et al.*, 2003).

## **5. CRITERES DE DIAGNOSTIC DES RESISTANCES AUX ANTHELMINTHIQUES CHEZ LE CHEVAL**

Les tests permettant de contrôler l'efficacité des anthelminthiques mettent en évidence la présence d'helminthes résistants aux anthelminthiques chez les chevaux avec une grande précision. Ces méthodes permettent également l'identification des espèces résistantes.

Pour détecter une résistance aux anthelminthiques chez les nématodes, plusieurs méthodes *in vivo* et *in vitro* peuvent être employées. Toutefois, le test de réduction de l'excrétion fécale et le test d'éclosion des œufs semblent être les tests les plus appropriés du fait des compétences actuelles (von Samson-Himmelstjerna *et al.*, 2002).

### **5.1. Les essais *in vivo***

Le test de réduction de l'excrétion fécale, ou FECRT, est considéré comme le test de référence utilisé pour le diagnostic clinique des résistances aux anthelminthiques.

Bien qu'il s'agisse de la méthode la plus fréquemment utilisée pour le criblage initial d'une résistance au sein d'un élevage, elle a des inconvénients. En effet, c'est une technique longue pour laquelle deux visites sur le site de l'étude sont nécessaires et qui ne donne pas de résultats immédiats, puisqu'il faut compter 14 jours entre les deux prélèvements et leur analyse initiale. A cette étape, on peut soupçonner la présence de strongles résistants à l'anthelminthique utilisé, mais on ne peut pas identifier les espèces résistantes à l'état d'œuf, ceci nécessite leur culture jusqu'à l'obtention de larves L3 différenciables qui demande encore plus de temps. De plus, cette technique n'a qu'une sensibilité limitée et ne permet pas de quantifier les résistances, mais permet seulement de soupçonner une forte résistance à un anthelminthique (Young *et al.*, 1999 ; von Samson-Himmelstjerna *et al.*, 2002). D'autre part, l'interprétation des résultats de FECRT réalisés chez les chevaux est souvent difficile, car la valeur limite du pourcentage de la réduction de l'excrétion fécale permettant de déclarer une résistance n'est pas encore standardisée. Ainsi, devant un échec thérapeutique et étant donné qu'il n'y a aucun moyen pratique de confirmer la présence de résistances dans des élevages de chevaux privés, le FECRT malgré ses imperfections reste le test de référence pour déclarer une résistance dans un élevage (Pook *et al.*, 2002).

L'Association Mondiale pour l'Avancement de la Parasitologie Vétérinaire (W.A.A.V.P.) a publié des recommandations pour tenter de standardiser les procédures utilisées pour la détection des résistances aux anthelminthiques chez les nématodes vétérinaires (Coles *et al.*, 1992). Cependant, ces recommandations sont surtout orientées sur les méthodes de détections des nématodes résistants chez les moutons et les chèvres. Pour ces animaux de bétail, les recommandations de la W.A.A.V.P. sont désormais admises de tous. Toutefois, sur la question de l'utilisation du FECRT chez les chevaux, la publication de la W.A.A.V.P. n'offre qu'un brève commentaire sur les démarches spécifiques à effectuer et l'interprétation des résultats obtenus. Le récapitulatif des récentes études prises en compte pour établir des résistances chez les chevaux montre que les recommandations de la W.A.A.V.P. ne sont pas acceptées de tous ou sont peu suivies par les investigateurs. En effet, aucune recommandation n'étant donnée sur le nombre de chevaux devant être inclus au sein de chaque groupe, il a été souvent remarqué que seulement des petits

groupes de chevaux sont utilisés pour le test, et que les groupes de chevaux témoins non traités peuvent ne pas être utilisés.

Pour les benzimidazoles, une réduction de l'excrétion fécale des œufs inférieure à 90% indiquerait une résistance, mais aucune explication n'a été fournie sur le choix de cette valeur et aucune recommandation n'a été faite pour les autres anthelminthiques. C'est pourquoi avant de prendre en compte une étude donnant un résultat positif, il est important de considérer la valeur limite utilisée. En effet, les disparités sur l'interprétation des données ont un impact direct sur les prévalences des résistances reportées.

Avec l'augmentation du nombre de cyathostomes résistants au pyrantel et l'incertitude sur l'apparition future de la résistance aux lactones macrocycliques, il est essentiel que les parasitologues équins établissent des règles internationales pour standardiser l'exécution et l'analyse des résultats des FECRT chez les chevaux. Il est souhaitable d'employer une valeur limite rigoureuse pour déterminer la présence de résistance afin d'éviter une erreur de diagnostic de parasites résistants comme susceptible. Si l'on considère les différences d'efficacité des différents anthelminthiques sur les cyathostomes, une standardisation universelle n'est probablement pas possible. Au lieu de cela, différentes limites sont établies pour chaque classe thérapeutique. Pour les benzimidazoles, la limite du taux de réduction de 90% semble être une bonne valeur pour déclarer une résistance. Cependant, cette mesure n'est probablement pas adaptée pour le pyrantel, l'ivermectine ou la moxidectine. D'une part, les traitements par les lactones macrocycliques donnent tous une réduction toujours proche de 100% deux semaines après son administration. Ainsi, la définition de la résistance à l'ivermectine par une réduction inférieure à 90% risque d'être trop conservatrice et une définition plus rigoureuse se justifierait. D'autre part, l'efficacité du pyrantel contre les cyathostomes est variable. A la différence de l'ivermectine, son efficacité n'est pas très élevée. A sa première introduction, le pourcentage d'efficacité était plutôt proche de 95%. Donc, la plupart des études considèrent les parasites résistants si la réduction d'excrétion fécale est inférieure à 80%. En effet, une limite plus rigoureuse risque de donner des résultats nettement différents et plus dramatique (Pook *et al.*, 1999).

Enfin, il est convenu que les tests de numération des parasites adultes nécessitant l'autopsie des animaux n'ont qu'une utilisation restreinte. Ils gardent leur place dans la recherche, mais ne sont pas utilisables dans une situation de dépistage et de suivi des résistances au sein d'un élevage.

## 5.2. Les essais *in vitro*

Les deux tests *in vitro* utilisés : le test d'éclosion des œufs (EHA) et le test de développement larvaire (LDA), sont à l'heure actuelle les tests les plus sensibles pour détecter une résistance. En effet, même s'ils nécessitent plus de techniques que le FECRT, ils sont moins chers, plus précis et demande moins de temps pour leur réalisation. De plus, ils ont une plus grande reproductibilité, car ces tests réalisés *in vitro* permettent d'éliminer les facteurs liés à l'hôte influençant l'efficacité de l'anthelminthique. Ainsi, les test *in vitro* semblent avoir une réelle utilité dans le diagnostic des résistances, mais ils n'ont pas été suffisamment apprécié pour être employé en routine chez les chevaux (Ihler *et al.*, 1996 ; Craven *et al.*, 1999).

Le EHA est le test *in vitro* le plus utilisé dans les études, même s'il est uniquement efficace pour évaluer une résistance aux benzimidazoles, et ne peut pas être utilisé pour détecter des résistances vis-à-vis des autres classes d'anthelminthiques (Young *et al.*, 1999). Au contraire, on remarque que le LDA qui permet de tester l'efficacité d'une plus large gamme d'anthelminthique n'est utilisé que dans quelques études, car l'éclosion des œufs et le développement des larves sur un milieu de culture est techniquement difficile et est encore plus compliquée par l'existence de multiples espèces de cyathostomes (Ihler *et al.*, 1996 ; Craven *et al.*, 1999). Toutefois, avec l'émergence croissante des résistances aux tétrahydropyrimidines et aux lactones macrocycliques, ce test risque de prendre de l'ampleur et doit donc être amélioré, même s'il est difficile de mettre au point des techniques de détection avant que des populations résistantes soient disponibles et de ce fait avant d'avoir défini des valeurs de référence (Ihler *et al.*, 1996).

Actuellement, des méthodes de biologie moléculaire ne sont pas disponibles pour réaliser des diagnostics de résistance et ne sont utilisées que lors de recherches. En effet, il a été décrit que chez *H. contortus* la résistance aux benzimidazoles est corrélée avec une mutation sur le codon 200 du gène de la  $\beta$ -tubuline et que l'expression de ce gène mutant est récessif. Ainsi, la mise en évidence de cette mutation permet de diagnostiquer la résistance. Ceci n'a pu être extrapolé pour les cyathostomes car le phénomène de résistance ne semble pas lié exclusivement à ce point de mutation. Le mécanisme n'est pas encore élucidé et il semble que la résistance soit l'expression de multiples facteurs : autre point de mutation sur le gène de la  $\beta$ -tubuline ou d'un autre gène, influence des P-glycoprotéines... (von Samson-Himmelstjerna *et al.*, 2002). Pour ces raisons, la mise au point de technique de biologie moléculaire de diagnostic en routine est un projet lointain. Cependant, ceci doit être un but futur puisque ces tests pourraient détecter la résistance avant l'échec thérapeutique. En effet, l'analyse du génotype permettrait de déceler des mutations génétiques avant leur expression phénotypique, c'est-à-dire avant les changements conformationnels et la perte de fonctionnalité de la protéine issue du gène mutant.

## **6. DONNEES PREDICTIVES DE L'APPARITION DE LA RESISTANCE AUX LACTONES MACROCYCLIQUES CHEZ LES CYATHOSTOMES**

La genèse d'une résistance peut être décomposée en trois phases. La première est l'établissement de la résistance. Cette phase est largement aléatoire et est influencée par la taille et la diversité des populations de parasites, et par le taux de mutation sur les gènes en question. Nous n'avons pas de contrôle sur l'établissement. La deuxième étape est le développement. Durant ce processus, l'utilisation d'anthelminthique permet à la résistance de se développer. Plus tard, il y a la dispersion des gènes de résistance à des populations de parasites plus éloignées. Les processus de développement et de dispersion sont influencés par la biologie et les erreurs d'élevage, et par d'autres facteurs de chance comprenant la dispersion et le déséquilibre des gènes au niveau des populations. Si la sélection

continue et les parasites résistants suffisamment adaptés, la résistance se manifeste et peut être notifié. Selon ce principe, des résistances peuvent ne jamais se développer pour certains anthelminthiques chez certains hôtes, même si leur apparition est inévitable pour beaucoup de parasitologues (Sangster, 2001).

Les informations sur la sélection de nématodes résistants ne nous permettent pas de prévoir l'apparition prochaine de la résistance aux lactones macrocycliques. En effet, les cyathostomes sont exposés à l'ivermectine depuis plus de 20 ans partout dans le monde et ils n'ont toujours pas développé de résistance. Il est toutefois important de savoir si l'introduction récente de la moxidectine a augmenté la probabilité de développement de la résistance et surtout comment elle peut influencer la résistance. Les différents aspects entourant la question du développement d'une résistance des cyathostomes aux avermectines/milbémycines ont été passés en revue par Sangster (1999b). Il est important de considérer cette question du point de vue des connaissances déjà acquises sur ce phénomène en tenant compte de la biologie originale de ce parasite et des particularités pharmacologiques de ces substances actives (ivermectine et moxidectine).

### **6.1. Comparaison avec les trichostrongles parasites du tractus digestif des moutons résistants aux avermectines/milbémycines**

Afin de mieux comprendre ce qui détermine le développement de la résistance, il est intéressant de regarder les analogies avec les résistances chez les nématodes des moutons. En effet, ces parasites ont été étudiés plus profondément, et des modèles mathématiques de prédiction d'apparition de résistance ont été développés. Cependant, avant de considérer les parasites de moutons comme modèles du phénomène, il nous faut identifier leurs limites. Les similitudes et les différences concernant l'apparition de résistance entre les trichostrongles parasites des moutons et les cyathostomes des chevaux sont énumérées ci-dessous. En ce basant sur ces comparaisons on s'attendrait à un taux de développement de résistance plus lent chez les cyathostomes de cheval que chez les trichostrongles des moutons.

### **6.1.1. Similitudes entre les trichostrongles parasites des moutons et les cyathostomes équins**

Les trichostrongles parasites des petits ruminants sont résistants à la plupart des anthelminthiques utilisés. Les cyathostomes sont largement résistants aux benzimidazoles et quelques espèces résistantes au pyrantel ont été découvertes. Il semble donc que ces deux types de parasites peuvent devenir résistants à la majorité de groupes d'anthelminthiques.

En effet, du point de vue de leur développement, les différents stades parasitaires retrouvés au cours de leurs cycles biologiques sont en gros similaires.

De plus, on observe chez les hôtes infestés une immunité vis-à-vis des parasites faible chez les jeunes animaux se développant lentement avec l'âge et les expositions répétées aux parasites.

Enfin, les deux types d'hôtes hébergent au cours de l'infestation un mélange d'espèces de parasite dont chacune pourrait présenter des différences biologiques et des niveaux de la résistance (Sangster, 1999b).

### **6.1.2. Différences entre les trichostrongles parasites des moutons et les cyathostomes équins**

Les cyathostomes ont tout de même des caractéristiques qui leur sont propres. En effet, ils ont des périodes prépatentes plus longues qui varient considérablement selon l'espèce et qui sont potentiellement prolongées par le phénomène d'hypobiose des larves d'une durée variable. De ce fait, les cyathostomes ont donc une capacité de retarder leur développement beaucoup plus élevée que les nématodes des moutons.

Actuellement, la résistance aux avermectines/milbémycines est fréquente chez les trichostrongles mais n'a pas été rapportée chez les cyathostomes. Cette apparition chez les trichostrongles semble plus liée aux erreurs d'élevage qu'au parasite lui-même. Ainsi, au sein d'un élevage, les moutons infestés souillent librement les pâturages, alors que pour beaucoup d'éleveurs de chevaux la contamination des prairies est réduite par l'enlèvement régulier des crottins. De plus, il y a un fort trafic d'animaux entre les élevages de chevaux qui tendrait à augmenter la variabilité

génétique de ces helminthes, mais aussi la diffusion des gènes de résistance (Sangster, 1999b).

Au final, les différences biologiques mineures entre les trichostrongles et les cyathostomes affectent l'efficacité de l'ivermectine sur des stades de développement spécifiques. Chez les ruminants, tous les stades de trichostrongles y compris les larves enkystées dans la muqueuse intestinale sont tués par l'ivermectine. Donc, seuls les survivants au niveau du sol contribuent à la conservation du matériel génétique. La même chose n'est pas vraie pour les cyathostomes, où la majorité de cyathostomes se trouvent dans des kystes profondément enfoncés dans la muqueuse ou sous-muqueuse de l'intestin grêle et du cæcum. Contrairement aux ruminants, l'ivermectine ne peut pas pénétrer dans ces kystes et donc tuer les larves s'y trouvant. Ainsi, ces larves enkystées ne sont pas exposées à l'anthelminthique et donc à la pression de sélection. La taille de la population en refuge se trouve élevée dans le cas des cyathostomes du fait de ces larves inaccessibles par la majorité des anthelminthiques, ce qui ralentit énormément le processus de sélection et il faudra une fréquence de traitement plus élevée pour aboutir à l'extension de gènes de résistance assez haut pour que l'expression phénotypique conduise à l'échec du traitement. Ceci est particulièrement vrai avec un composé tel que l'ivermectine qui a une efficacité supérieure à 99,9% contre les cyathostomes adultes (Kaplan, 2002).

## **6.2. Variations entre les espèces**

Bien que la résistance à des anthelminthiques autres que les benzimidazoles se soit développée chez les cyathostomes, ces parasites peuvent ne pas pouvoir devenir résistants aux avermectines/milbémycines. Par exemple, la résistance à la lévamisole est rare chez *H. contortus*, et ce phénomène semble être lié à la génétique de cette résistance.

En outre, les traitements ultérieurs par d'autres antiparasitaires peuvent avoir réduit la diversité génétique chez les parasites au point que les quelques espèces et génotypes restants ne peuvent pas devenir résistants. Cependant, cette situation semble peu probable dans notre cas puisque plusieurs espèces de cyathostomes

sont connues comme résistantes aux benzimidazoles, ce qui tend à prouver que la diversité génétique n'est pas limitée (Sangster, 1999b).

### **6.3. Exposition des différents stades larvaires à l'anthelminthique**

L'efficacité variable de l'ivermectine et de la moxidectine sur les différents stades larvaires se retrouve uniquement chez les cyathostomes.

Les taux d'efficacité de la moxidectine sur les larves enkystées LL3 et L4 sont proches ou inférieurs à 90%, c'est-à-dire à un niveau où la résistance semble se développer plus rapidement. De plus, au cours des expériences où l'efficacité de la moxidectine contre les larves enkystées est mesurée, plusieurs espèces des cyathostomes sont incluses et les résultats permettent d'observer des taux d'efficacité par exemple de 95% pour une espèce et de 40% pour d'autres. Dans ce cas, la pression de sélection sur ces quelques espèces résistantes se produira dès les stades LL3 et L4 (Sangster, 1999a). En outre, l'activité de la moxidectine sur les stades larvaires muqueux induit une plus petite proportion de cyathostomes en refuge quand la moxidectine est utilisée, un autre facteur qui tendrait à augmenter la vitesse de développement de résistance (Sangster, 1999b). Seule la moxidectine, efficace contre ces larves enkystées, réduit la proportion de cyathostomes en refuge. Les autres anthelminthiques, y compris l'ivermectine, ne tuent pas ces larves en hypobiose, ainsi celles-ci peuvent être ajoutées aux nombres des larves en refuge échappant à la pression de sélection.

Ainsi, la sélection de nématodes résistants peut se produire à deux niveaux du cycle de développement du parasite :

- soit quand les stades adultes ou larvaires résidant dans la lumière intestinale sont exposés au traitement,
- soit quand les larves fraîchement ingérées ou sortant des kystes de la muqueuse intestinale sont exposées au produit.

#### **6.4. Rémanence de l'ivermectine et de la moxidectine**

La concentration plasmatique de ces deux composés diminue lentement avec le temps et conduit à une période de faible taux d'activité (inférieur à 90%). Cette période est propice à la sélection de parasites résistants et on sait que plus elle est longue, plus la pression de sélection de l'anthelminthique sera grande (Sangster, 1999b). Il est donc possible que l'ivermectine n'induisse qu'une faible pression de sélection en raison de sa rémanence relative. Par contre, la moxidectine, qui a un effet beaucoup plus rémanent sur les cyathostomes, tendrait à une pression de sélection de cyathostomes résistants plus forte (Sangster, 1999a).

Ainsi, il est possible qu'après l'administration du traitement aux chevaux, la baisse du niveau d'efficacité de l'anthelminthique permette l'apparition de larves infestantes résistantes, tout en continuant d'éliminer les larves sensibles au cours de leur développement de L3 en adultes, et donc diminuer la proportion des gènes sensibles (Dobson *et al.*, 1996).

De plus, la sortie d'hypobiose des larves enkystées est stimulée par l'élimination des adultes de la lumière intestinale. Ces larves vont émerger de la muqueuse, et arrivant en masse après le traitement, elles vont être exposées à l'anthelminthique rémanent et subir sa pression de sélection (Sangster, 1999b).

Néanmoins, le temps de réapparition des œufs dans les crottins est un critère de choix de l'anthelminthique, car plus il est long, plus on peut espacer les traitements. Ainsi, la rémanence de la moxidectine permet une réduction du nombre de traitements par saison, ce qui réduit d'un autre côté la pression de sélection.

#### **6.5. Origine des composés**

Le développement d'une résistance par mutation va dépendre de l'origine du composé utilisé, c'est-à-dire composé de synthèse ou substance dérivant d'un composé naturel. En effet, le développement d'une résistance aux antibiotiques par mutation ponctuelle et changement d'un seul acide aminé arrive plus fréquemment si le toxique est un composé de synthèse. Pour les antibiotiques dérivant d'un composé

naturel, la résistance provient le plus souvent de l'acquisition de certains gènes qui inactivent ou augmentent l'efflux de l'antibiotique (Spratt, 1994). Ces observations sur les mécanismes de résistance chez les bactéries en fonction de l'origine du toxique (synthétique ou naturelle) sont intéressantes car elles peuvent être transposées aux anthelminthiques. Parmi les groupes d'anthelminthiques les plus utilisés, on remarque que seules les lactones macrocycliques (ivermectine et moxidectine) dérivent d'un composé naturel issu d'une souche mycélienne de *Streptomyces avermitilis* (obtenues par fermentation). En revanche, les benzimidazoles sont des composés de synthèse. Lorsque l'on étudie les mécanismes de résistance pour ces deux groupes de composés on s'aperçoit que concernant les lactones macrocycliques, les mécanismes de résistance semblent reposer sur un processus d'efflux des toxiques par intervention d'une P-glycoprotéine membranaire alors que pour les benzimidazoles, une mutation sur le gène codant pour le site d'action de la drogue ( $\beta$ -tubuline) permet d'obtenir une résistance.

## **6.6. Mode de transmission des gènes**

Le mode de transmission des gènes de résistance est un facteur important dans l'apparition d'une résistance. Le type d'hérédité de la résistance de *H. contortus* et *T. colubriformis* pour le lévamisole et les benzimidazoles varie d'un parasite à l'autre et d'un anthelminthique à l'autre : le gène peut être dominant, récessif, sexuel ou autosomal. Chez *H. contortus*, le gène de la résistance à l'ivermectine est dominant (Dobson *et al.*, 1996). Il est démontré que la résistance se développe très rapidement quand elle se transmet selon un mode dominant, plus lentement quand il est co-dominant et encore plus lentement quand il est récessif (Dobson *et al.*, 1996). Ceci explique la rapidité d'apparition d'*H. contortus* résistants à l'ivermectine. Il faut cependant garder à l'esprit que le mode de transmission d'un trait peut seulement être déterminant s'il s'exprime dans le phénotype. Donc, jusqu'à ce que la résistance à l'ivermectine soit apparue chez les cyathostomes, il n'y a aucune façon de prévoir ou de déterminer ce que sera le modèle de la transmission (Kaplan, 2002).

## **6.7. Nombre de gènes impliqués dans le mécanisme de résistance**

Le nombre de gènes nécessaire pour conférer la résistance est un facteur important. Chez *Caenorhabditis elegans*, seul la mutation simultanée des trois gènes codant pour la sous-unité  $\alpha$  des canaux chlore glutamate dépendants lui confère une forte résistance à l'ivermectine. Cependant, la mutation de deux de ces gènes confère une résistance faible ou pas de résistance. On a proposé un modèle dans lequel la sensibilité de *C. elegans* à l'ivermectine est négociée par des gènes, définie par la famille des gènes des récepteurs se trouvant sur les canaux chlore glutamate dépendants, qui affectent la structure du système nerveux du nématode selon différentes modulations de sensibilité à la substance. Pour *H. contortus*, le modèle précis de la résistance aux avermectines n'a pas encore été établi, mais il est suggéré que plus d'un gène y soit impliqué. Il semble possible que la différence entre le nombre des différents gènes codant les sous-unités des canaux chlore glutamate dépendants, ou d'autres gènes non identifiés à l'heure actuelle, soit important pour déterminer à quelle vitesse va se développer la résistance. Chez les cyathostomes, un modèle de résistance aux avermectines dans lequel la résistance serait atténuée par des mutations simultanées multiples au niveau de plusieurs voies parallèles pourrait expliquer le développement lent de la résistance pour ce parasite. Donc, alors que beaucoup de similitudes existent probablement entre les nématodes parasites et libres en terme de mécanismes de résistance, on ne peut pas supposer qu'ils seront identiques.

## **7. STRATEGIES DE LUTTE CONTRE LE DEVELOPPEMENT DES RESISTANCES**

L'apparition de populations résistantes est la conséquence de facteurs propres à la relation hôte-parasite sur lesquels on ne peut pas agir, et de facteurs liés à la gestion des maladies parasitaires et l'emploi d'anthelminthique par l'homme. Le but initial de cette lutte est de trouver les moyens pour ralentir le développement de résistance.

Toutefois, il semble complexe de prévoir l'influence de certains facteurs de sélection car l'apparition de résistances résulte de l'interaction de nombreux facteurs influençant la sélection de la résistance de façon très hétérogène. Ainsi, on ne pourra pas empêcher l'apparition d'une résistance, mais on peut agir sur les facteurs de risque pour ralentir leur apparition (Sangster, 2001).

Par conséquent, il est important de considérer le problème dans son ensemble. Il faut éduquer les éleveurs et propriétaires de chevaux pour ralentir le développement des résistances ou éviter dans le meilleur des cas leur apparition au sein de leur troupeau. Pour cela, il faut leur faire prendre conscience des erreurs pouvant être commises et leur apporter des solutions pratiques.

### **7.1. Employer l'anthelminthique efficace**

Si l'on continue d'utiliser des produits pour lesquels une résistance s'est développée, cela rend les helminthes encore plus résistants. Ainsi, une surveillance annuelle de l'étendue des résistances dans les élevages équins doit être réalisée grâce au FECRT où l'on teste tous les anthelminthiques pour pouvoir utiliser une classe encore efficace pour un contrôle correct des maladies parasitaires (Sangster, 2001). Pour cela, on réalisera deux prélèvements fécaux à 14 jours d'intervalle sur un lot de chevaux traités et si possible un lot témoin ne recevant pas le traitement. Si la réduction des œufs entre les prélèvements inférieure à 90% ou plus, les cyathostomes sont considérés comme résistants à l'anthelminthique testé et l'utilisation de ce dernier doit être interrompue (Herd et Coles, 1995).

Il est également essentiel de traiter tout un troupeau au même moment pour éviter les réservoirs. Ainsi, on réduit considérablement la contamination des pâturages et par conséquent on supprime efficacement l'infestation des animaux (Dorny *et al.*, 2000).

De plus, l'approche stratégique des programmes de vermifugation implique l'administration des traitements à une période où le nombre de parasites en refuge est bas. Même si ceci peut optimiser les effets du traitement en éliminant quasiment

la totalité des nématodes, il induit une sélection rapide de parasites résistants (Sangster, 2001).

## **7.2. Donner la dose correcte**

Les anthelminthiques encore efficaces doivent être administrés aux posologies optimales calculées individuellement en fonction du poids de chaque animal. En effet, de mauvaises posologies ont des effets complexes sur la sélection d'helminthes résistants. Les chevaux doivent être pesés avant d'être traités ou leur poids doit être estimé grâce à la mesure du périmètre thoracique. Compte tenu de la plus grande sécurité des anthelminthiques modernes et la tendance des éleveurs à sous-estimer le poids de leurs animaux, il semble que l'on ait habituellement légèrement plus de sous-dosages que de surdosages (Herd et Coles, 1995). Un sous-dosage ne permet pas d'éliminer convenablement les parasites et sera à l'origine de la sélection d'helminthes résistants. De même, l'administration du même traitement à des doses trop élevées ne permettra que la survie des parasites résistants, et l'administration de doses très élevées peut ne laisser aucun survivant et donc ne sélectionnera pas d'helminthes résistants (Sangster, 2001).

## **7.3. Alterner lentement les classes d'anthelminthiques**

Une alternance lente (tous les ans) des classes d'anthelminthiques a été mise en pratique pour augmenter le délai de développement des résistances chez les helminthes des moutons en diminuant le taux de sélection. Même si les effets des différents programmes de rotation des anthelminthiques sur l'évolution des résistances n'ont pas fait le sujet de recherches en juste proportion en raison du temps et des dépenses qu'elles engendreraient (Herd et Coles, 1995), il reste conseillé d'alterner les classes thérapeutiques lentement, c'est-à-dire à la vitesse d'une classe par an. En effet, une alternance rapide entre deux classes accélère le processus de sélection de cyathostomes résistants aux deux avec le risque d'apparition de résistances multiples (Sangster, 2001).

Pour cela, il est important de bien connaître les classes thérapeutiques disponibles, car il faut réellement alterner entre deux classes distinctes et non pas remplacer un benzimidazole par un autre benzimidazole (ou probenzimidazole) (Varady *et al.*, 2000). De plus, si une résistance aux benzimidazoles s'est développée au sein d'un élevage, la réintroduction de cette classe au bout d'un an d'utilisation d'une autre classe sera sans intérêt, puisque cette interruption n'éliminera pas la résistance (Schillinger et Hasslinger, 1994).

#### **7.4. Lutter contre l'introduction de cyathostomes résistants**

Aucun anthelminthique n'est capable d'éliminer la totalité des larves en hypobiose, donc les chevaux ne sont toujours pas complètement déparasités avant d'être placés dans un environnement sain. Néanmoins, la meilleure politique reste le traitement systématique de tous les nouveaux arrivants et des poulinières par un anthelminthique autre qu'un benzimidazole, et d'attendre 48 heures si possible avant de les introduire sur la pâture. Ceci permet de réduire le risque de contamination des prairies et d'introduire des œufs de cyathostomes résistants venant d'un autre élevage (Herd et Coles, 1995).

#### **7.5. Utiliser un nombre de traitements minimum**

Pour réduire la sélection de résistances et préserver l'activité des médicaments disponibles, la fréquence des traitements doit être réduite (Dorny *et al.*, 2000). La planification des traitements est donc très importante. Plus la fréquence des traitements est grande, plus la pression de sélection est importante et plus la résistance risque de se développer rapidement. Si ces traitements sont donnés à des intervalles longs, suffisamment d'espèces de parasites sensibles peuvent accomplir un cycle de vie complet en l'absence de la drogue, la pression de sélection chute. Il existe une forte corrélation entre la fréquence des traitements des chevaux par des benzimidazoles et l'incidence de cette résistance (Herd et Coles, 1995).

Il faut surveiller les populations parasitaires par la mise en œuvre d'un comptage de l'excrétion fécale et traiter les animaux quand cette dernière dépasse le seuil de 300 OPG (Uhlinger, 1993). Ce principe permet de développer et d'améliorer l'immunité des hôtes contre les parasites. Ce seuil peut être abaissé à 100 OPG pour un troupeau de jeunes animaux plus sensibles au parasitisme (Herd et Coles, 1995). Un programme de vermifugation trop protecteur, c'est-à-dire si le comptage des œufs est maintenu à une valeur proche de zéro, sélectionnera des strongles fortement résistants et ralentira le développement de l'immunité chez les jeunes chevaux. Mais à l'inverse, si les traitements sont trop espacés, la contamination des prairies devient excessive.

Ainsi, un programme approprié de contrôle des helminthes doit être mis en place en tenant compte de la période de réapparition des œufs selon la drogue utilisée. La plus simple manière est de déterminer la période de réapparition des œufs dans les crottins pour décider du meilleur intervalle entre deux traitements. Les périodes de réapparition des œufs diffèrent souvent entre les anthelminthiques. La suppression des œufs est beaucoup plus longue si l'on utilise l'ivermectine ou la moxidectine qui sont des substances rémanentes contrairement aux autres anthelminthiques. De plus, on observe souvent que cette période est plus courte chez un yearling que chez un cheval adulte quand on utilise le même produit. Cependant, des traitements plus intensifs chez les yearlings peuvent conduire à des échecs thérapeutiques car ils augmentent la pression de sélection. Donc, la meilleure approche dans ces circonstances est d'adopter les stratégies de gestion des pâturages exposés ci-dessous.

Il faut également prendre en compte que même si les anthelminthiques à action rémanente permettent d'allonger considérablement la période de réapparition des œufs dans les crottins et d'espacer les traitements, ils induisent un « effet de queue » où les concentrations passent en-dessous des doses efficaces pendant une période assez longue et peuvent ainsi sélectionner des larves résistantes dès leur arrivée chez l'hôte. Il est donc préférable d'utiliser autant que possible des anthelminthiques à durée d'action courte (Sangster, 2001).

## **7.6. Utiliser les principes épidémiologiques du contrôle des nématodes**

Le meilleur moyen de prévenir l'apparition de résistances est de réduire la fréquence des traitements. Mais, la restriction de leur nombre doit conduire à des administrations stratégiques.

Les traitements réalisés au printemps et durant l'été permettent d'éliminer la hausse des œufs produits par les chevaux adultes dans des latitudes nord. En effet, dans les pays tels que pays d'Europe et d'Amérique du Nord, on a observé une élévation du nombre d'œufs dans les crottins à cette période (début du printemps-fin de l'été). La mise en œuvre de cette stratégie thérapeutique de mars-avril à fin août s'est avérée positive et a permis de réduire la contamination des pâturages. Ceci est utilisé avec succès depuis plus de 10 ans sur des chevaux adultes vivant sur des pâturages de régions tempérées. Le traitement d'automne ou d'hiver n'est pas toujours nécessaire, à l'exception du traitement contre les gastérophiles. Le comptage de l'excrétion fécale à cette période peut être inférieur au seuil de 300 OPG qui ne nécessite pas de traitement (Herd et Coles, 1995).

Les poulains sevrés et les yearlings sont les plus problématiques parce qu'ils ne répondent que faiblement aux traitements anthelminthiques. Une excrétion importante d'œufs dans les crottins et une forte contamination des pâtures peut apparaître chez des jeunes chevaux ayant reçu un traitement anthelminthique. Un meilleur contrôle du parasitisme est obtenu par une bonne gestion des pâturages englobant :

- L'entretien régulier des pâtures avec :
  - le ramassage des crottins une à deux fois par semaine,
  - le fauchage, l'hersage ou le broyage de l'herbe haute par temps chaud et sec,
  - l'épandage de fumier ayant été stocké au moins un an.
  
- L'alternance des pâtures avec des ruminants (bovins ou moutons) qui permettent de rompre les cycles parasitaires des principaux helminthes des chevaux, à l'exception de *T. axei* commun aux bovins et aux équins.

- La rotation fréquente des animaux sur des pâtures saines en évitant le surpâturage (il faut compter au minimum un hectare de prairie par cheval) permet un excellent contrôle de l'infestation des animaux.
- La mise au repos des pâtures pendant une durée assez longue permettant la mort des larves infestantes et donc une décontamination naturelle de la parcelle.

Ces stratégies non thérapeutiques permettent de réduire le nombre des traitements anthelminthiques au point qu'un seul traitement par an peut être suffisant avec un excellent contrôle des populations parasitaires en réduisant la pression de sélection. L'entretien des pâtures deux fois par semaine a en plus l'avantage de diminuer les zones de refus et d'augmenter ainsi la surface de prairie où peuvent paître les chevaux.

Dans cette optique d'éducation, le vétérinaire semble être dans la meilleure position pour choisir la stratégie de contrôle des parasites la plus appropriée à chaque élevage. Mais, s'il compte uniquement sur l'utilisation d'anthelminthique pour lutter efficacement contre les helminthes, son succès est susceptible d'être de courte durée. En effet, il devra y ajouter des conseils de bon usage des thérapeutiques pour minimiser le risque de sélection d'helminthes résistants, mais également des règles sanitaires sur la conduite de l'élevage permettant de réduire la contamination de l'environnement, donc l'infestation des animaux.

## **8. PERSPECTIVES D'AVENIR**

L'étendue des infestations par les cyathostomes va continuer à progresser, car :

- Les propriétaires de chevaux restent fidèles à leurs thérapeutiques alors que la majorité des cyathostomes sont résistants à quasiment tous les

anthelminthiques disponibles sur le marché, à l'exception des lactones macrocycliques encore très efficaces,

- Le marché des différentes espèces d'hôtes (chevaux, moutons...) infestées par des helminthes résistants est perçu par les industries pharmaceutiques comme trop petit pour qu'elles investissent dans des recherches de découverte et de mise au point de nouveaux anthelminthiques (Geary *et al.*, 1999). Il est donc peu probable, compte tenu du coût et du temps que demande le développement de nouveaux médicaments, que de nouveaux anthelminthiques avec des modes d'action originaux soient développés et lancés sur le marché dans un avenir proche.

Comme la réversion des résistances ne semble pas se produire, le but primordial du contrôle des résistances est donc de retarder l'accumulation et la dispersion des gènes de résistance (Sangster, 1999b). Ceci peut être atteint à un certain niveau en suivant les recommandations énumérées ci-dessus, car il n'y a actuellement aucun moyen de mesurer cette accumulation. En effet, pratiquement rien n'est connu au sujet des gènes de cyathostomes impliqués dans la résistance anthelminthique. Progresser sur ces connaissances de base est un besoin important pour le futur et la collaboration entre les scientifiques ayant des approches différentes semble essentielle. Aucune discipline n'a vaincu le problème et une approche multidisciplinaire est la seule manière de progresser (Sangster, 1999a).

Compte tenu de la nature de l'utilisation des chevaux avec des nombreux déplacements, ces derniers sont amenés à partager les pâturages avec d'autres chevaux dans des endroits où la transmission de parasites résistants est pratiquement assurée. Ainsi, une approche plus active du problème est exigée si nous ne voulons pas aboutir à une situation avec des cyathostomes multirésistants où la lutte chimique contre les nématodes équins ne sera plus viable. Il faut ralentir la dispersion des allèles des résistances aux anthelminthiques connues (benzimidazoles et pyrantel), et tenter d'éviter ou retarder le plus possible le développement des résistances nouvelles, ivermectine et moxidectine (Kaplan, 2002).

# CONCLUSION

Les résistances aux anthelminthiques chez les nématodes des chevaux augmentent d'une manière générale au cours de ces dernières années dans la plupart des pays du monde. Toutefois à l'heure actuelle, le phénomène concerne uniquement les cyathostomes vis-à-vis des anthelminthiques de la classe des benzimidazoles. Des cyathostomes résistants au pyrantel ont été mis en évidence mais uniquement dans quelques élevages aux Etats-Unis.

La haute prévalence des cyathostomes résistants aux anthelminthiques a fait évoluer la parasitisme équin, et les cyathostomes sont désormais considérés comme les parasites les plus pathogènes pour le cheval. En effet, parmi les trois principales classes d'anthelminthiques utilisées chez les chevaux, seules les lactones macrocycliques (ivermectine, moxidectine) restent totalement efficaces contre les cyathostomes où aucune étude n'a rapporté d'espèces résistantes. Néanmoins, l'ivermectine étant l'anthelminthique le plus utilisé chez le cheval, on considère que la résistance à cette classe d'anthelminthique risque de se développer prochainement avec des conséquences dramatiques pour le contrôle de parasites gastro-intestinaux des équidés.

Peu de recherches sont entreprises pour mettre au point de nouveaux anthelminthiques, et si les cyathostomes développent une résistance vis-à-vis de ces produits, il n'y aura plus de médicaments permettant de lutter efficacement contre les maladies parasitaires. Il semble donc urgent de développer de nouvelles approches pour le contrôle des parasites autres que l'utilisation de composés chimiques pour éviter ou ralentir de nouvelles résistances et augmenter la durée de vie des anthelminthiques aujourd'hui efficaces, car pour l'instant une fois une résistance apparue au sein d'un élevage, il y a peu d'alternatives et le seul moyen de contrôler l'infestation est de changer de classe d'anthelminthiques.

Pourtant, avant d'atteindre cet objectif, il reste à surmonter de nombreux obstacles :

- Il n'y a pas de réelle prise de conscience de l'ampleur du problème d'une part chez les professionnels de la santé animale qui aboutit à un manque d'information du public, et d'autre part chez les éleveurs et propriétaires de chevaux. Ceci peut avoir de graves conséquences : l'utilisation d'anthelminthiques pour lesquels les cyathostomes sont résistants, donc les traitements sont inefficaces et la fréquence des traitements souvent excessive qui augmente la sélection des gènes de résistance. La prévalence des cyathostomes résistants aux anthelminthiques au sein d'un élevage doit donc être contrôlé et pris en compte lors de la mise en place des programmes de lutte contre les helminthes chez les chevaux.
- Le mécanisme moléculaire impliqué dans le phénomène de résistance des cyathostomes vis-à-vis des benzimidazoles et du pyrantel n'est toujours pas élucidé. En effet, les mécanismes de résistance sont uniques pour un parasite et une classe d'anthelminthiques. Ainsi des recherches doivent être entreprises à chaque nouvelle découverte de résistance. Nous possédons peu de connaissances sur les mécanismes moléculaires propres aux cyathostomes : seul le gène la  $\beta$ -tubuline associé à la résistance aux benzimidazoles a été cloné. Ce problème étant sous-évalué, il y a peu de recherches en cours.
- L'absence de normes établies pour la réalisation, l'analyse et l'interprétation des données des tests de mise en évidence des résistances complique le diagnostic. Il est donc nécessaire de standardiser ces tests pour avoir donner des résultats cohérents et exploitables entre les différentes études. De plus, il semble essentiel de mettre au point des tests moléculaires capables de détecter la mutation responsable de la résistance avant son expression phénotypique.

# Bibliographie

BAIRDEN K., BROWN S.R., MCGOLDRICK J., PARKER L.D., TALTY P.J. Efficacy of moxidectin 2 per cent gel against naturally acquired strongyle infections in horses, with particular reference to larval cyathostomes. **Vet Rec**, 2001, 148, 138-141.

BARGER I. Control by management. **Vet Parasitol**, 1997, 72, 493-506.

BATHIARD T., VELLUT F., 2002. Coproscopie parasitaire, [en ligne]. Site disponible sur : <<http://www.vet-lyon.fr/etu/copro/index.htm>>. (Page consultée le 23/10/2004).

BORGSTEEDE F.H.M., DVOJNOS G.M., KHARCHENKO V.A. Benzimidazole resistance in cyathostomes in horses in the Ukraine. **Vet Parasitol**, 1997, 68, 113-117.

BROWN H., MATZUK A., ILVES I., PETERSON L., HARRIS S., SARETT L., EGERTON J., YAKSTIS J., CAMPBELL W., CUCKLER A. Antiparasitic drugs IV. 2-(4'-Thiazolyl)-benzimidazole, a new anthelmintic. **J Am Chem Soc**, 1961, 83, 1764-1765.

BUDAVARI S., O'NEIL M.J., SMITH A., HECKELMAN P.E., KINNEARY J.F. **The Merck Index : an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals**. 12<sup>ème</sup> édition. Whitehouse station, NJ : Merck Research Laboratories, 1996, 1741 p.

BUSSIERAS J., CHERMETTE R. **Abrégé de Parasitologie vétérinaire. Fascicule III : Helminthologie vétérinaire**. 2<sup>ème</sup> édition. Maisons-Alfort : Service de parasitologie Ecole nationale vétérinaire, 1995, 299 p.

CHAPMAN M.R., FRENCH D.D., MONAHAN C.M., KLEI T.R. Identification and characterization of a pyrantel pamoate resistant cyathostome population. **Vet Parasitol**, 1996, 66, 205-212.

CHAPMAN M.R., FRENCH D.D., TAYLOR H.W., KLEI T.R. One season of pasture exposure fails to induce a protective resistance to cyathostomes but increases numbers of hypobiotic third-stage larvae. **J Parasitol**, 2002, 88, 678-683.

CIOLI D., PICA-MATTOCCIA L., ARCHER S. Antischistosomal drugs: past, present, ... and future? **Pharmacol Ther**, 1995, 68, 35-85.

COLES G.C., BAUER C., BORGSTEEDE F.H., KLEI T.R., TAYLOR M.A., WALLER P.J. World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (W.A.A.V.P.) methods for the detection of anthelmintic resistance in nematodes of veterinary importance. **Vet Parasitol**, 1992, 44, 35-44.

COLLOBERT C., BERNARD N., LAMIDEY C., KERBOEUF D., HUBERT J. Résistance des cyathostomes du cheval aux dérivés du benzimidazole en Normandie. **22<sup>ème</sup> Journée de la recherche équine. Paris (FRA), 28/02/1996, 1996a, 80-90.**

COLLOBERT C., TARIEL G., BERNARD N., LAMIDEY C. Prévalence d'infestation et pathogénicité des larves de cyathostominés en Normandie. Etude rétrospective à partir de 824 autopsies. **Rec Méd Vét**, 1996b, 172, 193-200.

COLLOBERT-LAUGIER C., HOSTE H., SEVIN C., DORCHIES P. Prevalence, abundance and site distribution of equine small strongyles in Normandy, France. **Vet Parasitol**, 2002a, 110, 77-83.

COLLOBERT-LAUGIER C., HOSTE H., SEVIN C., CHARTIER C., DORCHIES P. Mast cell and eosinophil mucosal responses in the large intestine of horses naturally infected with cyathostomes. **Vet Parasitol**, 2002b, 107, 251-264.

CONDER G.A., CAMPBELL W.C. Chemotherapy of nematode infections of veterinary importance, with special reference to drug resistance. **Adv Parasitol**, 1995, 35, 1-84.

CRAIG T.M., COURTNEY C.H. Epidemiology and control of parasites in warm climates. **Vet Clin N Am Eq Pract**, 1986, 2, 357-365.

CRAIG T;M. Anthelmintic resistance. **Vet Parasitol**, 1993, 46, 121-131.

CRAVEN J., BJORN H., HENRIKSEN S.A., NANSEN P., LENDAL S. Survey of anthelmintic resistance on Danish horse farms, using 5 different methods of calculating faecal eeg count reduction. **Eq Vet J**, 1998, 30, 289-293.

CRAVEN J., BJORN H., BARNES E.H., HENRIKSEN S.A., NANSEN P. A comparaison of *in vitro* tests and a faecal egg count reduction test in detecting anthelmintic resistance in horses strongyles. **Vet Parasitol**, 1999, 85, 49-59.

DENNIS V.A., KLEI T.R., MILLER M.A., CHAPMAN M.R., McCLURE J.R. Immune responses of pony foals during repeated infections of *Strongylus vulgaris* and regular ivermectin treatments. **Vet Parasitol**, 1992, 42, 83-99.

**DMV : Dictionnaire des Médicaments Vétérinaires et des produits de santé animale**, 2003 [cédérom]. 4<sup>ème</sup> édition. Maisons-Alfort : Editions du Point Vétérinaire.

DOBSON R.J., LEJAMBRE L., GILL J.H. Management of anthelmintic resistance: inheritance of resistance and selection with persistent drugs. **Int J Parasitol**, 1996, 26, 993-1000.

DORNY P., MEIJER I., SMETS K., VERCRUYSSSE J. A survey of anthelmintic resistance on Belgian horse farms. **Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift**. 2000, 69, 334-337.

DORRIS M., DE LEY P., BLAXTER M.L. Molecular analysis of nematode diversity and the evolution of parasitism. **Parasitol Today**, 1999, 15, 188-193.

DROGEMULLER M., FAILING K., SCHNEIDER T., VON SAMSON-HIMMELSJERNA G. Effect of repeated benzimidazole treatments with increasing dosages on the phenotype of resistance and the beta-tubulin codon 200 genotype distribution in a benzimidazole-resistant cyathostomin population. **Vet Parasitol**, 2004, 123, 201-213.

DRUDGE J.H., ELAM G. Preliminary observations on the resistance of horse strongyles to phenothiazine. **J Parasitol**, 1961, 47, 38-39.

DRUDGE J.H., LYONS E.T. Control of internal parasites of the horse. **J Am Vet Med Assoc**, 1966, 148, 378-383.

DRUDGE J.H., LYONS E.T., TOLLIVER S.C. Resistance of population-B equine strongyles to thiabendazole, oxfendazole, and phenothiazine (1981 to 1987). **Am J Vet Res**, 1991, 52, 1308-1312.

DURIEZ T., DUJARDIN L., AFCHAIN D., 2003. Autres molécules anthelminthiques, [en ligne]. Site du laboratoire de parasitologie de la faculté de pharmacie de Lille. Site disponible sur :  
<[http://arachosia.univ-lille2.fr/labos/parasito/Internat/medicam/aut\\_helm.html](http://arachosia.univ-lille2.fr/labos/parasito/Internat/medicam/aut_helm.html)>.  
(Page consultée le 23/10/2004)

FENG X.P., HAYASHI J., BEECH R.N., PRICHARD R.K. Study of the nematode putative GABA type-A receptor subunits: evidence for modulation by ivermectine. **J Neurochem**, 2002, 83, 870-878.

FISHER M.A., JACOBS D.E., GRIMSHAW W.T., GIBBONS L.M. Prevalence of benzimidazole-resistance in equine cyathostome populations in south east England. **Vet Rec**, 1992, 130, 315-318.

GEARY T.G., SANGSTER N.C., THOMPSON D.P. Frontiers in anthelmintic pharmacology. **Vet Parasitol**, 1999, 84, 275-295.

GIBSON T.E. Some experiences with small daily doses of phenothiazine as a means of control of strongylid worms in the horse. **Vet Rec**, 1960, 72, 37-41.

GONÇALVES S., JULLIAND V., LEBLOND A. Risk factors associated with colic in horses. **Vet Res**, 2002, 33, 641-652.

GOODMAN GILMAN A., RALL T.W., NIES A.S., PALMER T. **Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics**. 8<sup>ème</sup> édition. New York : Pergamon Press, 1990, 1811 p.

HEARN F.P., PEREGRINE A.S. Identification of foals infected with *Parascaris equorum* apparently resistant to ivermectin. **J Am Vet Med Assoc**, 2003, 223, 482-485.

HERD R.P. Equine parasite control – solutions to anthelmintic associated problems. **Eq Vet Educ**, 1990, 2, 86-91.

HERD R.P., COLES G.C. Slowing the spread of anthelmintic resistant nematodes of horses in the United Kingdom. **Vet Rec**, 1995, 13, 481-485.

HORTON R.J. Benzimidazoles in a Wormy World. **Parasitol Today**, 1990, 6, 106.

IHLER C.F. A field survey on anthelmintic resistance in equine small strongyles in Norway. **Acta Vet Scand**, 1995, 36, 135-143.

IHLER C.F., BJORN H. Use of two *in vitro* methods for the detection of benzimidazole resistance in equine small strongyles (*Cyathostoma* spp.). **Vet Parasitol**, 1996, 65, 117-125.

INTERVET, 2003. Lifecycle of cyathostome parasites, [en ligne]. Site disponible sur : <<http://www.getrotationright.com/parasitelifecycles.asp>>. (Page consultée le 23/10/2004).

JOHNSTONE C., 2000. Parasites and parasitic diseases of domestic animals, [en ligne]. Site disponible sur :

<[http://cal.vet.upenn.edu/merial/Strongls/strong\\_9a1.htm](http://cal.vet.upenn.edu/merial/Strongls/strong_9a1.htm)>. (Page consultée le 23/10/2004)

KAMINSKY R. Drug resistance in nematodes: a paper tiger or a real problem? **Curr Opin Infect Dis**, 2003, 16, 559-564.

KAPLAN R.M. Anthelmintic resistance in nematodes of horses. **Vet Res**, 2002, 33, 491-507.

KAPLAN R.M. Drug resistance in nematodes of veterinary importance: a status report. **Trends in Parasitol**, 2004, 20, 477-481.

KERBOEUF D., BLACKHALL W., KAMINSKY R., VON SAMSON-HIMMELSJERNA G. P-glycoprotein in helminths: function and perspectives for anthelmintic treatment and reversal of resistance. **Int J Antimicrobial Agents**, 2003, 22, 332-346.

KLEI T.R., CHAPMAN M.R., DENNIS V.A. Role of the eosinophil in serum-mediated adherence of equine leukocytes to infective larvae of *Strongylus vulgaris*. **J Parasitol**, 1992, 78, 477-484.

KLEI T.R., CHAPMAN M.R. Immunity in equine cyathostome infections. **Vet Parasitol**, 1999, 85, 123-136.

KLEI T.R., REHBEIN S., VISSER M., LANGHOLFF W.K., CHAPMAN M.R., FRENCH D.D., HANSON P. Re-evaluation of ivermectin efficacy against equine gastrointestinal parasites. **Vet Parasitol**, 2001, 98, 315-320.

KÖHLER P. The biochemical basis of anthelmintic action and resistance. **Int J Parasitol**, 2001, 31, 336-345.

KWA M.S.G., VEENSTRA J.G., ROOS M.H. Benzimidazole resistance in *Haemonchus contortus* is correlated with a conserved mutation at amino acid 200 in  $\beta$ -tubulin isotype 1. **Mol Biochem Parasitol**, 1994, 63, 299-303.

LACEY E. The role of the cytoskeletal protein, tubulin, in the mode of action and mechanism of drug resistance to benzimidazoles. **Int J Parasitol**, 1988, 18, 885-936.

LACEY E. Mode of action of benzimidazoles. **Parasitol Today**, 1990, 6, 112-115.

LANUSSE C.E., PRICHARD R.K. Relationship between pharmacological properties and clinical efficacy of ruminant anthelmintics. **Vet Parasitol**, 1993, 49, 123-158.

LENDAL S., LARSEN M.M., BJORN H., CRAVEN J., CRIEL M., OLSEN S.N. A questionnaire survey on nematode control practices on horse farms in Denmark and the existence of risk factors for the development of anthelmintic resistance. **Vet Parasitol**, 1998, 78, 49-63.

LLYOD S., SOULSBY E.J. Is anthelmintic resistance inevitable: back to basics? **Eq Vet J**, 1998, 30, 280-283.

LOVE S., MURPHY D., MELLOR D. Pathogenicity of cyathostome infection. **Vet Parasitol**, 1999, 85, 113-122.

LOVE S. Treatment and prevention of intestinal parasite-associated disease. **Vet Clin Eq**, 2003, 19, 791-806.

LYONS E.T., DRUDGE J.H., TOLLIVER S.C., SWERCZEK T.W., SAMPER S., GRANSTROM D.E. Control of cambendazole-resistant small strongyles (Population S) with oxibendazole in a pony band : an 8-year field test (1984-1992). **Vet Parasitol**, 1994, 52, 271-277.

LYONS E.T., TOLLIVER S.C., DRUDGE J.H., STAMPER S., SWERCZEK T.W., GRANSTROM D.E. Critical test evaluation (1977-1992) of drug efficacy against endoparasites featuring benzimidazole-resistant small strongyles (Population S) in Shetland ponies. **Vet Parasitol**, 1996a, 66, 67-73.

LYONS E.T., TOLLIVER S.C., DRUDGE J.H., STAMPER S., SWERCZEK T.W., GRANSTROM D.E. A study (1977-1992) of population dynamics of endoparasites featuring benzimidazole-resistant small strongyles (Population S) in Shetland ponies. **Vet Parasitol**, 1996b, 66, 75-86.

LYONS E.T., TOLLIVER S.C., DRUDGE J.H. Historical perspective of cyathostomes : prevalence, treatment and control programs. **Vet Parasitol**, 1999, 85, 97-112.

LYONS E.T., DRUDGE J.H., TOLLIVER S.C. Larval cyathostomiasis. **Vet Clin North Am Eq Pract**, 2000, 16, 501-513.

LYONS E.T., TOLLIVER S.C., COLLINS S.S., DRUDGE J.H. Transmission of endoparasites in horse foals born on the same pasture on a farm in central Kentucky (1996-1999). **Vet Parasitol**, 2001a, 97, 113-121.

LYONS E.T., TOLLIVER S.C., DRUDGE J.H., COLLINS S.S., SWERCZEK T.W. Continuance of studies on Population S Benzimidazole-resistant small strongyles in a Shetland pony herd in Kentucky : effect of pyrantel pamoate (1992-1999). **Vet Parasitol**, 2001b, 94, 247-256.

MAGE C., TRILLAUD-GEYL C., ARNAUD G. Epidémiologie de l'infestation des jeunes chevaux au pâturage par les strongles gastro-intestinaux. **Revue Méd Vét**, 1995, 146, 41-44.

MAGE C. Epidémiologie parasitaire chez les juments de trait au pâturage. **Revue Méd Vét**, 1996, 147, 211-214.

MATTHEE S. Anthelmintic treatment in horses: the extra-label use of products and the danger of under-dosing. **J S Afr Vet Ass**, 2003, 74, 53-56.

MÉRIAL AUSTRALIE, 2001. Internal organs showing predilection sites, [en ligne]. Site disponible sur : <[http://au.merial.com/horse\\_owners/disease/intro.html](http://au.merial.com/horse_owners/disease/intro.html)>. (Page consultée le 23/10/2004).

MERIAL FRANCE, 2004. Le rythme de vermifugation, [en ligne]. Site disponible sur : <[http://fr.merial.com/equine/disease/parasitisme\\_02.htm](http://fr.merial.com/equine/disease/parasitisme_02.htm)>. (Page consultée le 23/10/2004)

MCKELLAR Q.A., SCOTT E.W. The benzimidazole anthelmintic agents – a review. **J Vet Pharmacol Ther**, 1990, **13**, 223-247.

OSTERMAN LIND E., EYSKER M., NILSSON O., UGGLA A., HÖGLUND J. Expulsion of small strongyle nematodes (cyathostomin spp) following deworming of horses on a stud farm in Sweden. **Vet Parasitol**, 2003, **115**, 289-299.

PAPE M., POSEDI J., FAILING K., SCHNIEDER T., VON SAMSON-HIMMELSTJERNA G. Analysis of the beta-tubulin codon 200 genotype distribution in a benzimidazole-susceptible and -resistant cyathostome population. **Parasitology**, 2003, **127**, 53-59.

PEREZ R., CABEZAS I., GODOY C., RUBILAR L., MUNOZ L., ARBOIX M., CASTELLS G., ALVINERIE M. Pharmacokinetics of doramectine and ivermectin after oral administration in horses. **Vet J**, 2002, **163**, 161-167.

POOK J.F., POWER M.L., SANGSTER N.C., HODGSON J.L., HODGSON D.R. Evaluation of tests for anthelmintic resistance in cyathostomes. **Vet Parasitol**, 2002, **106**, 331-343.

POYNTER D., HUGHES D.L. Phenothiazine and piperazine, an efficient anthelmintic mixture for horses. **Vet Rec**, 1958, **70**, 1183-1188.

REINEMEYER C.R. Small strongyles : Recent advances. **Vet Clin North Am Eq Pract**, 1986, **2**, 281-312.

REINEMEYER R. Current concerns about control programs in temperate climates. **Vet Parasitol**, 1999, **85**, 163-172.

ROLFE P.F., DAWSON K.L., HOLM-MARTIN M. Efficacy of moxidectin and other anthelmintics against small strongyles in horses. **Aust Vet J**, 1998, 76, 332-334.

ROOS M.H., KWA M.S., VEENSTRA J.G., KOOYMAN F.N.J., BOERSEMA J.H. Molecular aspects of drug resistance in parasitic helminths. **Pharmacol Ther**, 1993, 60, 331-336.

VON SAMSON-HIMMELSTJERNA G., VON WITZENDORFF C., SIEVERS G., SCHNEIDER T. Comparative use of egg count reduction test, egg hatch assay and beta-tubulin codon 200 genotyping in small strongyles (cyathostominae) before and after benzimidazole treatment. **Vet Parasitol**, 2002, 108, 227-235.

VON SAMSON-HIMMELSTJERNA G., BUSCHBAUM S., WIRTHELERLE N., PAPE M., SCHNIEDER T. TaqMan minor groove binder real-time PCR analysis of beta-tubulin codon 200 polymorphism in small strongyles (Cyathostomin) indicates that the TAC allele is only moderately selected in benzimidazole-resistant populations. **Parasitology**, 2003, 127, 489-496.

SANGSTER N.C., PRICHARD R.K., LACEY E. Tubulin and benzimidazole-resistance in *Trichostrongylus colubriformis* (Nematoda). **J Parasitol**, 1985, 71, 645-651.

SANGSTER N.C. Anthelmintic resistance : past, present and future. **Int J Parasitol**, 1999a, 29, 115-124.

SANGSTER N.C. Pharmacology of anthelmintic resistance in cyathostomes: will it occur with the avermectin/milbemycins? **Vet Parasitol**, 1999b, 85, 189-204.

SANGSTER N.C, GILL J. Pharmacology of anthelmintic resistance. **Parasitol Today**, 1999, 15, 141-146.

SANGSTER N.C. Managing parasiticide resistance. **Vet Parasitol**, 2001, 98, 89-109.

SCHILLINGER D., HASSLINGER M.A. Benzimidazole resistance in small strongyles of horses – Occurrence in Germany and strategies for avoiding resistance. **Revue Méd Vét, 1994, 145, 119-124.**

SEUNG-HO R., JONG-DUCK J., UNG-BOK B., CHANG-WOO L., HEE-JEONG Y., YONGHOON LYON L. Gastrointestinal impaction by *Parascaris equorum* in a Thoroughbred foal in Jeju, Korea. **J Vet Sci, 2004, 5, 181-182.**

SHORT C.R., BARKER S.A., HSIEH L.C., MCDOWELL T., DAVIS L.E., NEFF-DAVIS C.A., KORITZ G., BEVILL R.F., MUNSIFF I.J. Disposition of fenbendazole in cattle. **Am J Vet Res, 1987, 48, 958-961.**

SILVESTRE A., LEIGNEL V., BERRAG B., GASNIER N., HUMBERT J.F., CHARTIER C., CABARET J. Sheep and goat nematode resistance to anthelmintics: pro and cons among breeding management factors. **Vet Res, 2002, 33, 465-480.**

SOULSBY E.J.L. **Helminths, arthropods and protozoa of domesticated animals.** 7<sup>ème</sup> édition. Londres : Baillière Tindall, 1982, 809 p.

SPRATT B.G. Resistance to antibiotics mediated by target alterations. **Science, 1994, 264, 388-393.**

TARIGO-MARTINIE J.L., WYATT A.R., KAPLAN R.M. Prevalence and clinical implications of anthelmintic resistance in cyathostomes of horses. **J Am Vet Med Assoc, 2001, 218, 1957-1960.**

TAYLOR M., FEYEREISEN R. Molecular biology and evolution of resistance to toxicants. **Mol Biol Evol, 1996, 13, 719-734.**

TAYLOR M.A., HUNT K.R., GOODYEAR K.L. Anthelmintic resistance detection methods. **Vet Parasitol, 2002, 103, 183-194.**

TOWSEND L.B., WISE D.S. The synthesis and chemistry of certain anthelmintic benzimidazoles. **Parasitol Today, 1990, 6, 107-112.**

THAMSBORG S.M., LEIFSSON P.S., GRONDAHL C., LARSEN M., NANSEN P. Impact of mixed strongyle infections in foals after one month on pasture. **Eq Vet J**, 1998, 30, 240-245.

UHLINGER C.A. Uses of fecal egg count data in equine practice. **Comp Cont Educ Pract Vet**, 1993, 15, 742-747.

VARADY M., KÖNIGOVA A., CORBA J. Benzimidazole resistance in equine cyathostomes in Slovakia. **Vet Parasitol**, 2000, 94, 67-74.

VARADY M., KÖNIGOVA A., CORBA J. A field study to evaluate the efficacy of fenbendazole on 9 stud farms. **Vet Med – Czech**, 2004, 49, 42-46.

WALLER P.J. Anthelmintic resistance. **Vet Parasitol**, 1997, 72, 391-412.

WIRTHELERLE N., SCHNIEDER T., VON SAMSON-HIMMELSJERNA G. Prevalence of benzimidazole resistance on horse farms in Germany. **Vet Rec**, 2004, 154, 39-41.

YOUNG KE, GARZA V, SNOWDEN K, DODSON RJ, POWELL D, CRAIG TM. Parasite diversity and anthelmintic resistance in two herds of horses. **Vet Parasitol**, 1999, 85, 205-214.

XU M., MOLENTO M., BLACKHALL W., RIBEIRO P., PRICHARD R. Ivermectine resistance in nematodes may be caused by alteration of P-glycoprotein homolog. **Mol Biochem Parasitol**, 1998, 91, 327-335.

# TABLE DES MATIERES

<b>SOMMAIRE.....</b>	<b>1</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS.....</b>	<b>3</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>4</b>
<b>PREMIERE PARTIE : LES RESISTANCES AUX ANTHELMINTHIQUES : ETAT DES LIEUX.....</b>	<b>6</b>
1 DEFINITION.....	7
2 HISTORIQUE DES RESISTANCES DES PARASITES AUX ANTHELMINTHIQUES.....	9
3 MECANISMES DE RESISTANCES.....	12
3.1 Modification quantitative et qualitative des récepteurs aux anthelminthiques.....	12
3.2 Augmentation des capacités de détoxification par le parasite lui-même.....	13
4 FACTEURS FAVORISANT L'APPARITION DE RESISTANCES.....	14
4.1 Facteurs liés au médicament.....	14
4.1.1 <i>Fréquence d'utilisation</i> .....	14
4.1.2 <i>Sous-dosages ou surdosages</i> .....	15
4.1.3 <i>Alternance ou association de principes actifs</i> .....	15
4.1.4 <i>Médicaments à activité rémanente</i> .....	16
4.1.5 <i>Efficacité de l'anthelminthique</i> .....	16
4.2 Facteurs liés au parasite.....	16
4.2.1 <i>Biologie du parasite</i> .....	16
4.2.2 <i>Relation espèce-hôte</i> .....	17
4.2.3 <i>Potentiel reproductif et nombre de survivants à la génération suivante</i> .....	17
4.2.4 <i>Taille de la population en refuge</i> .....	17
4.3 Facteurs liés aux méthodes d'élevage.....	18
5 MISE EN EVIDENCE DES RESISTANCES.....	19

5.1 Essais <i>in vivo</i> .....	19
5.1.1 Test de réduction de l'excrétion des œufs (Faecal Egg Count Reduction Test, FECRT).....	19
5.1.2 Test de numération des parasites adultes.....	21
5.2 Essais <i>in vitro</i> .....	21
5.2.1 Test d'éclosion des oeufs (Egg Hatch Assay, EHA).....	21
5.2.2 Test de développement larvaire (Larval Development Assay, LDA).....	22
5.2.3 Test de développement des adultes.....	23
5.2.4 Tests de paralysie, migration et mobilité des larves.....	23
5.2.5 Méthodes biochimiques.....	24
5.2.6 Méthodes de biologie moléculaire.....	24
<b>6 QU'EN EST-IL DES RESISTANCES CHEZ LES CHEVAUX ?.....</b>	<b>25</b>

## **DEUXIEME PARTIE : LES NEMATODES GASTRO-INTESTINAUX PARASITES DES EQUIDES.....27**

<b>1 LES NEMATODES GASTRO-INTESTINAUX DES CHEVAUX.....</b>	<b>29</b>
1.1 Taxonomie simplifiée des nématodes gastro-intestinaux des équidés.....	29
1.2 Importance des nématodes gastro-intestinaux chez le cheval.....	30
<b>2 LES STRONGLES GASTRO-INTESTINAUX.....</b>	<b>31</b>
2.1 Grands strongles équins.....	32
2.1.1 Généralités.....	32
2.1.2 Cycle biologique.....	33
2.1.2.1 Développement exogène.....	34
2.1.2.2 Développement endogène.....	35
2.1.3 Epidémiologie.....	37
2.1.3.1 Epidémiologie descriptive.....	37
2.1.3.2 Epidémiologie analytique.....	37
2.1.3.3 Epidémiologie synthétique.....	38
2.1.4 Pathologies.....	39
2.1.4.1 Symptômes.....	39
2.1.4.2 Lésions.....	42
2.1.4.3 Pathogénie.....	42
2.1.4.4 Diagnostic.....	43
2.1.4.5 Pronostic.....	44
2.2 Petits strongles équins ou cyathostomes (ou trichonèmes).....	44

2.2.1	<i>Généralités</i> .....	44
2.2.2	<i>Cycle biologique</i> .....	46
	2.2.2.1 Développement exogène.....	46
	2.2.2.2 Développement endogène.....	47
2.2.3	<i>Epidémiologie</i> .....	49
	2.2.3.1 Epidémiologie descriptive.....	49
	2.2.3.2 Epidémiologie analytique.....	49
2.2.4	<i>Pathologies</i> .....	50
	2.2.4.1 Symptômes.....	50
	2.2.4.2 Lésions.....	53
	2.2.4.3 Pathogénie.....	53
	2.2.4.4 Diagnostic.....	54
	2.2.4.5 Pronostic.....	54
<b>3</b>	<b>LES AUTRES NEMATODES GASTRO-INTESTINAUX.....</b>	<b>55</b>
3.1	Anguillules : <i>Strongyloides westeri</i> .....	55
	3.1.1 <i>Généralités</i> .....	55
	3.1.2 <i>Cycle biologique</i> .....	56
	3.1.2.1 Développement exogène.....	56
	3.1.2.2 Développement endogène.....	57
	3.1.3 <i>Répartition géographique</i> .....	58
	3.1.4 <i>Mode de contamination</i> .....	58
	3.1.5 <i>Hôtes réceptifs</i> .....	58
	3.1.6 <i>Symptomatologie</i> .....	59
3.2	Ascarides : <i>Parascaris equorum</i> .....	60
	3.2.1 <i>Généralités</i> .....	60
	3.2.2 <i>Cycle biologique</i> .....	60
	3.2.2.1 Développement exogène.....	61
	3.2.2.2 Développement endogène.....	61
	3.2.3 <i>Mode de contamination</i> .....	62
	3.2.4 <i>Hôtes réceptifs</i> .....	62
	3.2.5 <i>Symptomatologie</i> .....	63
	3.2.6 <i>Potentialité zoonosique</i> .....	64
3.3	Oxyures : <i>Oxyuris equi</i> .....	64
	3.3.1 <i>Généralités</i> .....	64
	3.3.2 <i>Cycle biologique</i> .....	65
	3.3.2.1 Développement exogène.....	65
	3.3.2.2 Développement endogène.....	66
	3.3.3 <i>Lieu d'infestation</i> .....	66

3.3.4	<i>Symptomatologie</i> .....	66
3.3.5	<i>Diagnostic</i> .....	67
3.4	Habronèmes ou Spirures : <i>Draschia megastoma</i> (= <i>Habronema megastoma</i> ), <i>H. muscae</i> , <i>H. microstoma</i> .....	67
3.4.1	<i>Généralités</i> .....	67
3.4.2	<i>Cycles biologiques</i> .....	68
	3.4.2.1 <i>D. megastoma</i> (= <i>H. megastoma</i> ).....	68
	3.4.2.2 <i>H. muscae</i> .....	69
	3.4.2.3 <i>H. microstoma</i> .....	70
3.4.3	<i>Mode de contamination</i> .....	70
3.4.4	<i>Répartition géographique</i> .....	70
3.4.5	<i>Symptomatologie</i> .....	70
3.5	<i>Trichostrongylus axei</i> .....	71
3.5.1	<i>Généralités</i> .....	71
3.5.2	<i>Cycle biologique</i> .....	72
	3.5.2.1 Développement exogène.....	72
	3.5.2.2 Développement endogène.....	72
3.5.3	<i>Hôtes réceptifs</i> .....	72
3.5.4	<i>Symptomatologie</i> .....	73

## **TROISIEME PARTIE : LES ANTHELMINTHIQUES ET LA LUTTE CONTRE LES HELMINTHES DIGESTIFS CHEZ LES EQUIDES.....74**

<b>1</b>	<b>LES ANTHELMINTHIQUES UTILISES CHEZ LE CHEVAL.....</b>	<b>75</b>
1.1	Les benzimidazoles.....	76
1.1.1	<i>Propriétés pharmacodynamiques</i> .....	79
1.1.2	<i>Propriétés pharmacocinétiques</i> .....	80
	1.1.2.1 Thiabendazole.....	80
	1.1.2.2 Fenbendazole.....	80
	1.1.2.3 Mébendazole.....	80
	1.1.2.4 Oxibendazole.....	81
	1.1.2.5 Fébantel.....	81
1.1.3	<i>Précautions d'emploi</i> .....	81
1.1.4	<i>Spectre d'activité</i> .....	81
1.2	Les tétrahydropyrimidines.....	82
1.2.1	<i>Propriétés pharmacodynamiques</i> .....	83
1.2.2	<i>Propriétés pharmacocinétiques</i> .....	83
1.2.3	<i>Précautions d'emploi</i> .....	84

1.2.4	<i>Spectre d'activité</i> .....	84
1.3	Les lactones macrocycliques.....	84
1.3.1	<i>Obtention</i> .....	85
1.3.2	<i>Propriétés pharmacodynamiques</i> .....	87
1.3.3	<i>Propriétés pharmacocinétiques</i> .....	87
1.3.3.1	Ivermectine.....	87
1.3.3.2	Moxidectine.....	88
1.3.4	<i>Précautions d'emploi</i> .....	88
1.3.4.1	Ivermectine.....	88
1.3.4.2	Moxidectine.....	89
1.3.5	<i>Spectre d'activité</i> .....	90
1.4	Les anthelminthiques divers.....	91
1.4.1	<i>La pipérazine</i> .....	91
1.4.1.1	Propriétés pharmacodynamiques.....	91
1.4.1.2	Propriétés pharmacocinétiques.....	92
1.4.1.3	Précautions d'emploi.....	92
1.4.1.4	Spectre d'activité.....	92
1.4.2	<i>Le praziquantel</i> .....	92
1.4.2.1	Propriétés pharmacodynamiques.....	93
1.4.2.2	Propriétés pharmacocinétiques.....	93
1.4.2.3	Précautions d'emploi.....	94
1.4.2.4	Spectre d'activité.....	94
1.5	Les anthelminthiques utilisés en association.....	95
1.5.1	<i>Le trichlorfon ou métrifonate</i> .....	95
1.5.1.1	Propriétés pharmacodynamiques.....	95
1.5.1.2	Propriétés pharmacocinétiques.....	96
1.5.2	<i>Précautions d'emploi</i> .....	96
1.5.2.1	Tolérance.....	96
1.5.2.2	Effets indésirables.....	96
1.5.2.3	Interactions médicamenteuses.....	96
1.5.3	<i>Spectre d'activité</i> .....	97
<b>2</b>	<b>LA LUTTE CONTRE LES HELMINTHES DIGESTIFS.....</b>	<b>97</b>
2.1	L'utilisation des anthelminthiques.....	98
2.1.1	<i>Critères de choix du produit</i> .....	99
2.1.2	<i>Protocoles d'utilisation</i> .....	99
2.1.2.1	La poulinière et son poulain.....	100
2.1.2.2	Les yearlings et chevaux adultes vivant au pré.....	101
2.1.2.3	Les chevaux vivant au box.....	103

2.1.3	<i>Les bonnes pratiques d'utilisation</i> .....	103
2.1.3.1	Adaptation de la dose au poids de l'animal.....	103
2.1.3.2	Administration au sein d'un élevage.....	105
2.2	Les mesures sanitaires dans la conduite de l'élevage.....	105
2.2.1	<i>La gestion des prairies</i> .....	105
2.2.1.1	Rotation des pâtures.....	105
2.2.1.2	Distribution des troupeaux.....	106
2.2.1.3	Pâturage alterné.....	106
2.2.1.4	Entretien des pâtures.....	106
2.2.2	<i>Entretien des locaux</i> .....	107

## **QUATRIEME PARTIE : LES RESISTANCES AUX ANTHELMINTHIQUES DES NEMATODES EQUINS.....108**

<b>1</b>	<b>CONSEQUENCES DES RESISTANCES AUX ANTHELMINTHIQUES CHEZ LES CHEVAUX.....</b>	<b>110</b>
1.1	Modification des populations de parasites.....	110
1.2	Modification de l'expression clinique des maladies parasitaires.....	111
1.3	Modification de l'approche thérapeutique.....	112
<b>2</b>	<b>PREVALENCE DES RESISTANCES AUX ANTHELMINTHIQUES CHEZ LES EQUIDES.....</b>	<b>112</b>
2.1	Résistance aux benzimidazoles.....	113
2.2	Résistance au pyrantel.....	115
2.3	Résistance aux lactones macrocycliques.....	116
<b>3</b>	<b>BIOLOGIE DES CYATHOSTOMES ET RESISTANCE AUX ANTHELMINTHIQUES.....</b>	<b>118</b>
3.1	Facteurs biologiques et comportementaux influençant l'évolution des résistances aux anthelminthiques chez les cyathostomes.....	118
3.1.1	<i>Cycle de développement</i> .....	118
3.1.2	<i>Potentiel reproductif</i> .....	119
3.1.3	<i>Population en refuge</i> .....	119
3.2	Espèces de cyathostomes connues pour être résistantes.....	120
<b>4</b>	<b>MECANISMES DE RESISTANCE DES CYATHOSTOMES EQUINS.....</b>	<b>121</b>
<b>5</b>	<b>CRITERES DE DIAGNOSTIC DES RESISTANCES AUX ANTHELMINTHIQUES CHEZ LE CHEVAL.....</b>	<b>125</b>
5.1	Les essais <i>in vivo</i> .....	125
5.2	Les essais <i>in vitro</i> .....	128

<b>6</b>	<b>DONNEES PREDICTIVES DE L'APPARITION DE LA RESISTANCE AUX LACTONES MACROCYCLIQUES CHEZ LES CYATHOSTOMES.....</b>	<b>129</b>
6.1	Comparaison avec les trichostrongles parasites du tractus digestif des moutons résistants aux avermectines/milbémécines.....	130
6.1.1	<i>Similitudes entre les trichostrongles parasites des moutons et les cyathostomes équins.....</i>	<i>131</i>
6.1.2	<i>Différences entre les trichostrongles parasites des moutons et les cyathostomes équins.....</i>	<i>131</i>
6.2	Variations entre les espèces.....	132
6.3	Exposition des différents stades larvaires à l'anthelminthique.....	133
6.4	Rémanence de l'ivermectine et de la moxidectine.....	134
6.5	Origine des composés.....	134
6.6	Mode de transmission des gènes.....	135
6.7	Nombre de gènes impliqués dans le mécanisme de résistance.....	136
<b>7</b>	<b>STRATEGIES DE LUTTE CONTRE LE DEVELOPPEMENT DES RESISTANCES.....</b>	<b>136</b>
7.1	Employer l'anthelminthique efficace.....	137
7.2	Donner la dose correcte.....	138
7.3	Alterner lentement les classes d'anthelminthiques.....	138
7.4	Lutter contre l'introduction de cyathostomes résistants.....	139
7.5	Utiliser un nombre de traitement minimum.....	139
7.6	Utiliser les principes épidémiologiques du contrôle des nématodes.....	141
<b>8</b>	<b>PERSPECTIVES D'AVENIR.....</b>	<b>142</b>
	<b>CONCLUSION.....</b>	<b>144</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>146</b>
	<b>TABLE DES MATIERES.....</b>	<b>158</b>

## SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

# RESISTANCE MECHANISMS OF CYATHOSTOMES TO ANTHELMINTICS : A LITERATURE REVIEW

## SUMMARY :

The horse is an inevitable host to gastro-intestinal nematodes whose parasitic populations will evolve with age, the immune status and the way of life of the animals. In order to control this infestation, the chemical means are widely used. However, a misuse of these drugs often occurs leading to the selection of resistant parasites. At present, the cyathostomes are the only equine nematodes really resistant to anthelmintic drugs. Resistance to the benzimidazoles is very prevalent found in the majority of countries, and resistance to pyrantel seems increasingly widespread. Thus, of the three principal therapeutic classes available, macrocyclic lactones remain the only completely effective products against the cyathostomes. At present these anthelmintics are the most commonly used, and many fear that resistance to this class will appear with the emergence of multiresistant cyathostomes which would have dramatic consequences for the control of parasitic diseases. Currently, there are very few data on the molecular mechanisms of resistance of cyathostomes to anthelmintics. Only the mechanism implied in the resistance with benzimidazoles was studied with the cloning of the  $\beta$ -tubulin gene, but was still not elucidated. It seems urgent to develop new nontherapeutic approaches to parasites control in order to avoid or delay the development of new resistances, because for the moment, when resistance appears, there is little alternative and the only means of controlling the infestation is to change classes of anthelmintics.

BON A IMPRIMER N° 310

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

**LAVAUD** Caroline – Contribution à l'étude des mécanismes de résistances des cyathostomes aux anthelminthiques – 164 p.

(Thèse : pharm. ; Limoges ; 2005)

---

**RESUME :**

Le cheval est un animal hébergeant inévitablement des nématodes gastro-intestinaux dont les populations parasites vont évoluer avec l'âge, le statut immunitaire et le mode de vie des animaux. Pour contrôler ce parasitisme, la lutte chimique est largement privilégiée. Pourtant, on observe souvent un mésusage de ces médicaments aboutissant à la sélection de parasites résistants. A l'heure actuelle, les cyathostomes sont les seuls nématodes équins réellement résistants aux anthelminthiques. La résistance aux benzimidazoles est retrouvée dans la plupart des pays avec une haute prévalence, et la résistance au pyrantel semble de plus en plus répandue. Ainsi, des trois principales classes thérapeutiques disponibles, les lactones macrocycliques restent les seuls produits totalement efficaces contre les cyathostomes. Ces anthelminthiques sont désormais les plus utilisés, et beaucoup redoutent l'apparition prochaine de la résistance à cette classe avec l'émergence de cyathostomes multirésistants ce qui aurait des conséquences dramatiques pour la lutte contre les maladies parasitaires. Actuellement, il y a très peu de données sur les mécanismes moléculaires de résistances des cyathostomes aux anthelminthiques. Seul le mécanisme impliqué dans la résistance aux benzimidazoles a été étudié avec le clonage du gène de la  $\beta$ -tubuline, mais il n'a toujours pas été élucidé. Il semble urgent de développer de nouvelles approches non thérapeutiques de contrôle des parasites pour éviter ou ralentir le développement de nouvelles résistances, car pour l'instant quand une résistance apparaît, il y a peu d'alternative et le seul moyen de contrôler l'infestation est de changer de classes d'anthelminthiques.

---

**MOTS-CLES :**      - Cheval                      - Nématodes                      - Cyathostomes  
                         - Résistance                      - Anthelminthiques