



Note d'accompagnement

de l'Avis concernant la problématique de la résistance
des helminthes digestifs du cheval vis-à-vis des anthelminthiques.

1. Définitions - Observations

La prévalence élevée des helminthoses digestives des équidés et leur forte incidence clinique — retard de croissance, atteinte de l'état général, coliques, diarrhée,...— imposent des traitements anthelminthiques fréquents qui contribuent à l'émergence croissante d'une résistance des parasites aux molécules utilisables (AVEF, 2008 ; ESCCAP, 2019 ; KORNAS *et al.*, 2010 ; SALLÉ, 2018).

La chimiorésistance est un phénomène biologique intéressant l'ensemble du monde vivant, défini par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS, 1976) : « une population chimiorésistante est une population de parasites [*champignons, protozoaires, helminthes, arthropodes*], ayant génétiquement acquis la capacité de résister à des concentrations d'antiparasitaires habituellement létales pour des individus de cette espèce » (BOURDOISEAU, 2015[1], GUILLOT, 2015[1]).

Au sein d'une population d'helminthes, les mutations associées à l'anthelminthorésistance surviennent de façon spontanée et aléatoire ; l'administration de l'anthelminthique concerné élimine les helminthes sensibles, ne laissant ainsi subsister que les parasites résistants. La résistance concerne une famille thérapeutique car elle se manifeste à l'encontre des molécules partageant le même mode d'action.

2. Facteurs favorables au développement de l'anthelminthorésistance

(BOURDOISEAU, 2015 [2])

- Des facteurs propres au parasite.

Plus la pression exercée par l'anthelminthique sur le parasite est forte, plus le risque est élevé. D'une façon générale, la résistance apparaît donc préférentiellement chez des helminthes spécifiques (propres au cheval) et monoxènes (dont le cycle évolutif concerne une seule espèce animale : le cheval) ; aussi, la résistance est fréquente chez les strongles et les ascaris, potentielle mais peu probable et actuellement non décrite chez les anoplécéphales.

- Une pharmacopée anthelminthique réduite.

La pharmacopée disponible pour les équidés se limite à 4 familles : les (pro)benzimidazoles, le pyrantel, les lactones macrocycliques (ivermectine et moxicectine), ces trois familles ayant un spectre contre les nématodes, et les isoquinolines (praziquantel cestodicide). Il n'existe pas de nouvelle molécule anthelminthique utilisable chez les équidés

depuis les années 80. Les approches alternatives de lutte fondées sur l'utilisation d'extraits végétaux ou de stimulants de l'immunité n'ont pas démontré leur efficacité.

- Des facteurs péjoratifs liés à une mauvaise utilisation des anthelminthiques :
 - l'administration « à l'aveugle » (sans prise en compte des caractéristiques de l'animal ni des parasites concernés), selon une fréquence élevée et proche de la période prépatente (c'est à dire le délai séparant le moment de l'infestation et l'apparition des œufs de parasites dans les crottins) ;
 - le recours occasionnel à la coproscopie préalable pourtant indispensable à l'administration du vermifuge de sorte que la vermifugation n'est pas « ciblée » ; de même après la vermifugation pour vérifier l'efficacité du traitement ;
 - une dose approximative due à une estimation peu précise du poids de l'animal ainsi que le choix d'une dose thérapeutique inférieure à la dose efficace ;
 - une alternance importante et rapide des quatre familles anthelminthiques ;
 - une absence ou une insuffisance de prise en compte des caractéristiques de l'animal (âge, état général, antécédents de coliques,...) et de son entretien (animal isolé *versus* entretenu dans un centre équestre, changement ou non de pâture systématique après traitement, ...).
- 3. L'émergence de l'anthelminthorésistance nécessite de rappeler la nécessité d'une application stricte de la **réglementation concernant la thérapeutique anthelminthique**
- Les dispositions du Code de déontologie vétérinaire propres à l'exercice de la médecine des animaux et de la pharmacie vétérinaire (<http://www.legifrance.fr>):
 - article R. 242-43 - Règles d'établissement du diagnostic vétérinaire.
« Le diagnostic vétérinaire a pour objet de déterminer l'état de santé d'un animal ou d'un ensemble d'animaux ou d'évaluer un risque sanitaire.... Il est interdit au vétérinaire d'établir un diagnostic vétérinaire sans avoir au préalable procédé au rassemblement des commémoratifs nécessaires et sans avoir procédé aux examens indispensables ».
 - article R. 242-44 - Principes à suivre en matière de prescription de médicaments.
« Toute prescription de médicaments mentionnés à l'article L. 5143-5 [et de l'article 5143-4 cf. ci-dessous] du code de la santé publique est effectuée après établissement d'un diagnostic vétérinaire. Sa prescription est appropriée au cas considéré [et ne peut donc être extrapolée à un autre animal même si celui-ci est élevé dans des conditions comparables]. Elle est guidée par le respect de la santé publique et la prise en compte de la santé et de la protection animales ...».
 - article R. 242-46 : *« Il [le vétérinaire] veille à une utilisation prudente et raisonnée des agents antimicrobiens et **antiparasitaires** afin de limiter le risque d'apparition d'une résistance ».*
- Les articles concernés du Code de la santé publique :
 - article L.5143-4

« Le vétérinaire doit prescrire en priorité un médicament vétérinaire autorisé pour l'animal de l'espèce considérée et pour l'indication thérapeutique visée ... Les médicaments mentionnés... ci-dessus sont administrés soit par le vétérinaire, soit sous la responsabilité personnelle de ce dernier, par le détenteur des animaux dans le respect de la prescription vétérinaire ».

- article L5143-5

« Est subordonnée à la rédaction par un [docteur] vétérinaire d'une ordonnance, qui est obligatoirement remise à l'utilisateur, la délivrance au détail, à titre gratuit ou onéreux, des médicaments suivants : ... les médicaments visés à l'article L.5143-4 », ce qui suppose la présentation de cette ordonnance par le propriétaire au pharmacien d'officine pour l'obtention du médicament considéré.

- Les articles concernés du Règlement 2019/6 :

- article 112 : Utilisation, chez des espèces animales non productrices d'aliments, de médicaments en dehors des termes de l'autorisation de mise sur le marché

- « 1. Par dérogation à l'article 106, paragraphe 1, lorsqu'il n'existe pas de médicament vétérinaire autorisé dans un État membre pour une indication concernant une espèce animale non productrice de denrées alimentaires, le vétérinaire responsable peut, à titre exceptionnel, sous sa responsabilité personnelle directe et notamment afin d'éviter des souffrances inacceptables, traiter les animaux concernés avec les médicaments suivants (...).

- 4. Le présent article s'applique également au traitement par un vétérinaire d'un animal de la famille des équidés, à condition que celui-ci soit déclaré comme n'étant pas destiné à l'abattage pour la consommation humaine dans le document d'identification unique à vie visé à l'article 8, paragraphe 4.

- 5. Le présent article s'applique également lorsqu'un médicament vétérinaire autorisé n'est pas disponible dans l'État membre approprié ».

- article 113 : Utilisation, chez des espèces animales terrestres productrices d'aliments, de médicaments en dehors des termes de l'autorisation de mise sur le marché

- « 1. Par dérogation à l'article 106, paragraphe 1, lorsqu'il n'existe pas de médicament vétérinaire autorisé dans un État membre pour une indication concernant une espèce animale terrestre productrice d'aliments, le vétérinaire responsable peut, à titre exceptionnel, sous sa responsabilité personnelle directe et notamment afin d'éviter des souffrances inacceptables, traiter les animaux concernés avec les médicaments suivants (...).

- 4. Les substances pharmacologiquement actives du médicament utilisé conformément aux paragraphes 1 et 2 du présent article sont autorisées conformément au règlement (CE) n° 470/2009 et à tout acte adopté sur la base de celui-ci.

- 5. Le présent article s'applique également lorsqu'un médicament vétérinaire autorisé n'est pas disponible dans l'État membre approprié. »

- 4. Il est indispensable d'alerter les propriétaires** sur les risques de toxicité et d'inefficacité liés à l'achat « en ligne des meilleures marques au meilleur prix » d'anthelminthiques associés parfois à une posologie fantaisiste, à un très large spectre et indiqués pour tous les chevaux quels que soient leur âge et leur état physiologique.

Une telle utilisation est malheureusement possible en absence de toute consultation vétérinaire, de tout examen coproscopique et d'une ordonnance valide. Une telle pratique répétée et à l'aveugle ne peut que favoriser l'émergence de la résistance des helminthes à l'encontre des anthelminthiques.

- 5. Il est nécessaire de sensibiliser davantage les praticiens** au rôle pathogène majeur des helminthes digestifs et à la nécessité d'une prescription anthelminthique raisonnée, ciblée et définie selon des protocoles de consensus (GUILLOT [2], 2015). Une enquête effectuée auprès de 940 praticiens équins exerçant en France (SALLÉ & CABARET, 2015) révèle que :

- 68% d'entre eux attribuent à ces parasites une importance modérée,
- 48% ont une préoccupation mineure/modérée des échecs thérapeutiques,
- 42% ne recourent pas à une coproscopie avant leur prescription,
- 59% des vermifugations sont effectuées par le propriétaire de l'animal ou le gestionnaire du centre équestre.

- 6. Le contrôle de l'anthelminthorésistance** repose sur :

- l'identification de deux catégories de chevaux définies selon les résultats d'une coproscopie quantitative :
 - o les chevaux associés à des résultats coproscopiques élevés, supérieurs à un seuil de consensus (en général de 500 œufs par gramme de fèces) sont qualifiés de « fort excréteurs » et relèvent donc d'un traitement anthelminthique ; celui repose sur une consultation et une prescription vétérinaires suivies d'un contrôle coproscopique afin de détecter une éventuelle résistance ;
 - o les chevaux qualifiés de « faibles excréteurs » (seuil inférieur à 500 opg) ne doivent pas être vermifugés dans le but de conserver une population parasite anthelminthosensible.
- la nécessaire confirmation de l'efficacité du traitement qui repose sur le dépistage de la résistance aux anthelminthiques par la coproscopie (SALLÉ & LAUGIER, 2015):
 - o soit par le test de réduction d'excrétion fécale effectuée chez un individu ou un lot de plusieurs chevaux (KAPLAN & NIELSEN, 2010). Une coproscopie quantitative est effectuée en même temps que la vermifugation : le résultat (œufs par gramme : opg1 à J0) est enregistré ; une seconde coproscopie quantitative est effectuée selon la même méthode à J15 : résultat opg2. Le pourcentage de réduction est calculé : $(\text{opg1} - \text{opg2}) / \text{opg1}$; la résistance est confirmée si le pourcentage de réduction est inférieur à 90% pour les benzimidazoles et le pyrantel ; inférieur à 95% pour les lactones.

- soit par l'évaluation du temps nécessaire pour observer la ré-apparition des œufs après le traitement par les lactones macrocycliques. Si ce délai est inférieur à 4 semaines pour les benzimidazoles, 8 pour l'ivermectine et 12 pour la moxidectine, la résistance est confirmée.

Il est démontré que les **traitements anthelminthiques raisonnés** des équidés sont efficaces car ils sont associés à une diminution de la fréquence des troubles digestifs, en particulier des coliques (UHLINGER C, 1990 ; REINEMEYER C R & NIELSEN M K, 2009).

Toutefois, leur efficacité suppose :

- une consultation vétérinaire, c'est-à-dire un examen clinique, une coproscopie quantitative et la rédaction d'une ordonnance définissant un protocole précis,
- une hygiène des locaux, un ramassage bihebdomadaire des crottins et une quarantaine des chevaux introduits dans un effectif,
- un contrôle d'efficacité ou de dépistage de l'anthelminthorésistance.

« Note adoptée en Séance Académique de l'Académie Vétérinaire de France le 10 février 2022 »

Références

- Association Vétérinaire Équine Française : AVEF 2008. Compte-rendu du workshop sur les parasitoses gastro-intestinales. Réponses aux praticiens.
- BOURDOISEAU G [1]. La résistance aux antiparasitaires : risques, prévention. Bull. Acad. Vét. France, 2015,168,n°4, 297-302.
- BOURDOISEAU G [2]. La résistance aux anthelminthiques chez les équidés. Le Nouveau Praticien vétérinaire – Equine, 2015, 11, n°38, 6-10.
- ESCCAP : <http://www.esccap.fr> (European Scientific Counsel Companion Animal Parasites). Traitement et prévention des parasitoses gastro-intestinales chez le cheval. Guide de recommandations, vol.8, 2^{ème} édition, mars 2019,30pp.
- GEURDEN T, BETSCH J M, MAILLARD K, VANIMISETTI B, D'ESPOIS M, BESOGNET B. Determination of anthelmintic efficacy against equine cyathostomins and *Parascaris equorum* in France. Eq. Vet. Educ., 2013, **25**(6), 304-307.
- GUILLOT J [1]. La résistance aux anthelminthiques chez les strongles des équidés. Proceedings du Congrès SNGTV 2015, 219-223.
- GUILLOT J [2]. Les protocoles de vermifugation chez les équidés. Le Nouveau Praticien vétérinaire – Equine, 2015, 11, n°38, 23-28.
- KAPLAN R M, NIELSEN M K. An evidence-based approach to equine parasite control: it ain't the 60s anymore. Eq. Vet. Educ., 2010,**22**(6),306-316.
- KORNAS S, CABARET J, SKALSKA M, NOWOSAD B. Horse infection with intestinal helminths in relation to age, sex, access to grass and farm system. Vet. Parasitol., 2010,**174**,285-291.
- LAUGIER C. État des lieux de la résistance aux anthelminthiques chez les nématodes des équidés. Le Nouveau Praticien Vétérinaire Équine. 2015, vol.11, n°38, 11-17.
- LAUGIER C *et al.* Prevalence of *Parascaris equorum* infection in foals on French stud farms and first report of ivermectin-resistant *P. equorum* populations in France. Vet. Paras,2012,**188**,185-189.
- LAUGIER C, SALLÉ G. La résistance aux anthelminthiques chez les nématodes des équidés. Bull. Acad. Vét. France, 2015,**168**,n°4,303-313.
- Legifrance <http://www.legifrance.fr>

Code de la santé publique – partie législative (articles L1110-1 à L6441-1) cinquième partie : produits de santé (articles L5111-1 à L5542-2) livre Ier : produits pharmaceutiques (articles L5111-1 à L5161-1) titre IV : médicaments vétérinaires (articles L5141-1 à L5146-5).

Code rural et de la pêche maritime – partie réglementaire – livre II : alimentation, santé publique vétérinaire ..., titre IV : l'exercice de la profession vétérinaire, chap II : l'ordre des vétérinaires, section 2 : code de déontologie vétérinaire (art. R242-32 à R242-84) – sous-section 3 – paragraphe 1^{er} exercice de la médecine et de la chirurgie des animaux et de la pharmacie vétérinaire.

OMS 1976. Chimiorésistance : in Dictionnaire de parasitologie médicale et vétérinaire, EUZEBY J, BOURDOISEAU G, CHAUVE C-M, Ed. Lavoisier, 2005, 492pp.

Règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11-12-2018 relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE :

<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/fr/TXT/?uri=CELEX%3A32019R0006>

REINEMEYER C R, NIELSEN M K. Parasitism and colic. Vet. Clinics: Equine Practice, 2009, 233-245.

SALLÉ G. La problématique de la résistance anthelminthique dans la filière française. 46^{èmes} Journées annuelles de l'AVEF, Bordeaux, 2018.

SALLÉ G, CABARET J. A survey on parasite management by equine veterinarians highlights the need for a regulation change. Vet Rec Open, 2015,2:e000104.

SALLÉ G, CORTET J, KOCH C, GASCOGNE T, REIGNER F, CABARET J. Ivermectin failure in the control of *Oxyuris equi* in a herd of ponies in France. Vet. Parasitology, 2016,229,73-75.

SALLÉ G, LAUGIER C. La détection de la résistance aux anthelminthiques chez les nématodes parasites des équidés. Le Nouveau Praticien vétérinaire – Equine, 2015, 11, n°38, 18-22.

UHLINGER C. Effects of three anthelmintic schedules on the incidence of colic in horses. Eq. Vet. J., 1990,22(4),251-254.