



HAL
open science

Résistance à l'éprinomectine dans les élevages de brebis laitières des Pyrénées atlantiques : quelles solutions innovantes ?

Marina Abbadie, Camille Delmas

► To cite this version:

Marina Abbadie, Camille Delmas. Résistance à l'éprinomectine dans les élevages de brebis laitières des Pyrénées atlantiques : quelles solutions innovantes ?. Médecine vétérinaire et santé animale. 2023. dumas-04273757

HAL Id: dumas-04273757

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04273757v1>

Submitted on 7 Nov 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

ANNEE 2023 THESE : 2023 – TOU 3 – 4077

RESISTANCE A L'EPRINOMECTINE DANS LES ELEVAGES DE BREBIS LAITIERES DES PYRENEES ATLANTIQUES : QUELLES SOLUTIONS INNOVANTES ?

THESE D'EXERCICE

pour obtenir le titre de
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

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

par

ABBADIE Marina

et

DELMAS Camille, Ornella, Josette

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

JURY

PRESIDENT :

M. Alain DUCOS

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

ASSESEURS :

M. Philippe JACQUIET

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

M. Laurent-Xavier NOUVEL

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

MEMBRES INVITES :

Mme Sophie JOUFFROY

Docteur Vétérinaire à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

M. Jean-Claude ITHURBIDE

Vétérinaire praticien à IRISSARY

M. Frédéric ROUSSEAU

Vétérinaire praticien à SAINT-PALAIS

**Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation
ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE**

Liste des directeurs/assesseurs de thèse de doctorat vétérinaire

Directeur : Professeur Pierre SANS

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et industrie des aliments*
- M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
- M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Pharmacologie, thérapeutique*
- M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et industrie des aliments d'origine animale*
- M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, statistiques, modélisation*
- M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie pathologique*
- M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la reproduction, endocrinologie*
- M. **GUERIN Jean-Luc**, *Aviculture et pathologie aviaire*
- Mme **HAGEN-PICARD Nicole**, *Pathologie de la reproduction*
- M. **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **SHELCHER François**, *Pathologie médicale du bétail et des animaux de basse-cour*
- Mme **TRUMEL Catherine**, *Biologie médicale animale et comparée*

PROFESSEURS 1^{ère} CLASSE

- Mme **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
- Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, anatomie pathologique*
- Mme **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie vétérinaire*
- M. **DUCOS Alain**, *Zootecnie*
- M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et toxicologie*
- M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
- Mme **LACROUX Caroline**, *Anatomie pathologique, animaux d'élevage*
- Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*
- M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et thérapeutique*
- M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des ruminants*
- Mme **MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation animale*

PROFESSEURS 2^{ème} CLASSE

- Mme **CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
- M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
- Mme **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des équidés et des carnivores*
- M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
- M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, imagerie médicale*
- M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction*
- Mme **PAUL Mathilde**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles*
- M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et infectiologie*

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

- M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la reproduction*
Mme **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et industrie des denrées alimentaires d'origine animale*
M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et toxicologie*
M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et mathématiques*
Mme **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*

MAITRES DE CONFERENCES CLASSE NORMALE

- M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **BRET Lydie**, *Physique et chimie biologiques et médicales*
Mme **BOHSIRA Emilie**, *Parasitologie, maladies parasitaires*
M. **CARTIAUX Benjamin**, *Anatomie, imagerie médicale*
M. **COMBARROS Daniel**, *Dermatologie vétérinaire*
M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*
Mme **DANIELS Hélène**, *Immunologie, bactériologie, pathologie infectieuse*
Mme **DAVID Laure**, *Hygiène et industrie des aliments*
M. **DIDIMO IMAZAKI Pedro**, *Hygiène et industrie des aliments*
M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophthalmologie vétérinaire et comparée*
Mme **FERRAN Aude**, *Physiologie*
M. **FUSADE-BOYER Maxime**, *Microbiologie et infectiologie*
M. **GAIDE Nicolas**, *Anatomie pathologique*
Mme **GRANAT Fanny**, *Biologie médicale animale*
Mme **JOURDAN Géraldine**, *Anesthésie, analgésie*
M. **JOUSSERAND Nicolas**, *Médecine interne des animaux de compagnie*
Mme **LALLEMAND Elodie**, *Chirurgie des équidés*
Mme **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*
M. **LE LOC'H Guillaume**, *Médecine zoologique et santé de la faune sauvage*
M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **MILA Hanna**, *Elevage des carnivores domestiques*
M. **VERGNE Timothée**, *Santé publique vétérinaire, maladies animales règlementées*
Mme **WASET-SZKUTA Agnès**, *Production et pathologie porcine*

INGENIEURS DE RECHERCHE

- M. **AUMANN Marcel**, *Urgences, soins intensifs*
M. **AUVRAY Frédéric**, *Santé digestive, pathogénie et commensalisme des entérobactéries*
M. **CASSARD Hervé**, *Pathologie des ruminants*
M. **CROVILLE Guillaume**, *Virologie et génomique cliniques*
Mme **DIDIER Caroline**, *Anesthésie, analgésie*
M. **DELPONT Mattias**, *Clinique Aviaire*
Mme **DUPOUY GUIRAUTE Véronique**, *Innovations thérapeutiques et résistances*
Mme **GAILLARD Elodie**, *Urgences, soins intensifs*
Mme **GEFFRE Anne**, *Biologie médicale animale et comparée*
Mme **GRISEZ Christelle**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
Mme **JEUNESSE Elisabeth**, *Bonnes pratiques de laboratoire*
Mme **LAYSSOL-LAMOUR Catherine**, *Imagerie Médicale*
Mme **POUJADE Agnès**, *Anatomie pathologique Vétérinaire*
Mme **PRESSANTI Charline**, *Dermatologie vétérinaire*
M. **RAMON PORTUGAL Felipe**, *Innovations thérapeutiques et résistances*
M. **REYNOLDS Brice**, *Médecine interne des animaux de compagnie*
Mme **ROUCH BUCK Pétra**, *Médecine préventive*
Mme **SAADA Chloé**, *Gestion intégrée de la santé des ruminants*

A Monsieur le Professeur Alain Ducos

Maître de conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Zootchnie

Qui nous fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse. Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde gratitude et nos hommages respectueux.

A Monsieur le Professeur Philippe Jacquet

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Parasitologie et maladies parasitaires — Zoologie

Qui nous a fait l'honneur de nous confier ce travail en devenant notre directeur de thèse, pour nous avoir guidées et aidées dans sa réalisation. Qu'il trouve ici le témoignage de notre profond respect et de notre sincère gratitude.

A Monsieur le Docteur Xavier Nouvel

Maître de conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Pathologie de la reproduction — unité mixte ENVT/ INRA /IHAP

Qui nous a fait l'honneur de participer à notre jury de thèse. Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde gratitude.

A Madame le Docteur Sophie Jouffroy

PhD Student — Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Parasitologie et maladies parasitaires

Qui nous a fait l'honneur d'accepter notre invitation dans notre jury de thèse. Qui nous a accompagnées et guidées tout au long de ce projet. Qu'elle trouve ici l'expression de notre profonde gratitude et nos sincères respects.

A Monsieur le Docteur Jérémie LESUEUR

PhD Student — Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Pathologies des animaux de production

Qui nous a aidées dans le traitement statistique de nos données. Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde gratitude.

Aux Docteurs vétérinaires praticiens des Pyrénées Atlantiques

Qui ont grandement contribué à la réussite de ces projets. Qu'ils trouvent ici nos plus sincères remerciements.

Aux éleveurs

Qui ont accepté de prendre part à cette étude. Merci pour l'accueil toujours chaleureux, et votre grande aide lors de chaque campagne de prélèvement. Qu'ils trouvent ici l'expression de notre profonde gratitude.

A nos familles et amis

Qui nous ont soutenues et accompagnées au cours de nos années d'études. Merci pour tout.

Table des matières

Table des tableaux :.....	7
Table des figures	9
Table des annexes.....	15
Liste des abréviations	17
PARTIE I : LES STRONGYLOSES GASTRO-INTESTINALES DES OVINS	19
1. Nomenclature des strongles gastro-intestinaux.....	21
1.1 Généralités de nomenclature	21
1.2 Espèces de strongles d'intérêt	21
1.1.1 <i>Haemonchus contortus</i>	22
1.1.2 <i>Teladorsagia circumcincta</i>	23
1.1.3 <i>Trichostrongylus colubriformis</i>	23
2. Biologie et épidémiologie des strongles gastro-intestinaux des ovins.....	23
2.1 Cycle de développement	23
2.1.1 Phase parasitaire chez l'hôte	24
2.1.2 Phase libre dans l'environnement.....	24
2.1.3 Influence de l'environnement sur le déroulement du cycle parasitaire.....	24
2.1.4 Effets du changement climatique sur les populations de SGI.....	26
2.1.5 L'hypobiose.....	26
2.2 Epidémiologie et transmission des SGI	26
2.3 Physiopathologie des strongles	27
2.3.1 A l'échelle cellulaire	27
2.3.2 A l'échelle de l'organisme	28
2.3.3 Signes cliniques.....	30
2.3.4 Pertes économiques	31
3. Diagnostic des strongyloses gastro-intestinales	31
3.1 Diagnostic clinique (sur l'hôte).....	31
3.1.1 Note d'état corporel (NEC) et gain moyen quotidien	31
3.1.2 Index de souillure de l'arrière train par la diarrhée ou « dag score ».....	31
3.1.3 L'évaluation d'un état d'anémie de l'animal par la méthode FAMACHA®.....	32
3.1.4 Indicateurs de performance laitière	32
3.2 Diagnostic de laboratoire.....	33
3.2.1 Analyses coprologiques.....	33
3.2.2 Coproculture.....	38

3.2.3	Identification des larves par qPCR.....	40
3.2.4	Autopsie	41
PARTIE II : LUTTE CLASSIQUE CONTRE LES STRONGYLOSES GASTRO- INTESTINALES DES OVINS		43
1.	Gestion et maîtrise des populations de strongles gastro-intestinaux.....	44
1.1	Lutte chimique : gestion thérapeutique du parasitisme chez la brebis.....	44
1.1.1	Familles d'anthelminthiques disponibles en France	44
1.1.2	Molécules disponibles en élevage ovin laitier.....	46
1.2	Gestion du parasitisme par la conduite de pâturage.....	50
1.2.1	Stratégie d'évasion	50
1.2.2	Stratégie de dilution	51
1.2.3	Stratégie de prévention via la transhumance.....	52
1.3	Sélection génétique	52
1.3.1	Variabilité propre à l'hôte	52
1.3.2	Variation du niveau de résistance selon la race.....	53
1.3.3	Différentes méthodes de sélection génétique	53
1.4	Vaccins	54
1.5	Fourrages bioactifs : utilisation de plantes riches en tanin.....	54
1.6	Lutte biologique intégrée pour favoriser l'élimination des stades libres dans les fèces	55
2.	L'éprinomectine : intérêt en élevage laitier.....	55
2.1	Généralités.....	55
2.2	Pharmacocinétique	55
2.3	Formes galéniques et posologie	56
2.3.1	Eprinomectine en pour-on.....	56
2.3.2	Eprinomectine en voie orale.....	56
2.3.3	Eprinomectine injectable.....	56
PARTIE III : CONCEPT DE RESISTANCE AUX ANTHELMINTHIQUES ET MISE EN EVIDENCE PRATIQUE DE LA RESISTANCE A L'EPRINOMECTINE DANS LE BASSIN LAITIER DES PYRENEES-ATLANTIQUES		59
Sous partie A : La résistance aux anthelminthiques.....		61
1.	Mise en évidence de la résistance : les tests disponibles.....	61
1.2	Test phénotypique : test FECRT	61
1.3	Autres tests disponibles :.....	63
1.3.1	Tests biologiques.....	63
1.3.2	Tests moléculaires	63
2.	Mécanismes de résistance	64

2.1 Mécanismes de résistance aux lactones macrocycliques	64
2.2 Résistances aux autres familles d'anthelminthiques	64
2.3 Multi-résistances (à plusieurs familles d'anthelminthiques).....	65
3. Etat des lieux de la résistance.....	65
3.1 État des lieux de la résistance dans le monde.....	65
3.2 État des lieux de la résistance en Europe	67
3.3 État des lieux de la résistance en France	67
3.4 État des lieux de la résistance de l'éprinomectine.....	67
4. Apparition de la résistance : facteurs favorisant la mise en place de résistance.....	68
4.1 Liés à la conduite d'élevage	68
4.1.1 Fréquence des traitements	68
4.1.2 Sous dosage	68
4.1.3 Effet du mode d'administration : exemple de l'éprinomectine.....	69
4.1.4 La transhumance comme facteur d'apparition de la résistance	69
4.2 Mécanismes de résistance liés au nématode.....	69
4.2.1 Facteurs « génétiques des nématodes » influençant la résistance	69
4.2.2 Facteur « traits de vie des strongles » influençant la résistance.....	69
Sous partie B : Etude de la résistance à l'éprinomectine dans le bassin ovin laitier des Pyrénées-Atlantiques.....	
	73
1. Matériels et méthodes.....	73
1.1 Analyses coprologiques en vue du FECRT.....	73
1.2 Dosages sériques pour déterminer la concentration en éprinomectine	74
1.3 Identification et quantification par qPCR des espèces de strongles gastro-intestinaux .	74
2. Résultats	74
2.1 Résultats des FECRT	74
2.2 Résultats des dosages sériques	75
2.3 Identification des espèces de l'helminthofaune par qPCR.....	77
3. Discussion	78
4. Conclusion.....	80
PARTIE IV : SOLUTION INNOVANTE CONTRE L'APPARITION DE LA RESISTANCE ET SON APPLICATION A L'EPRINOMECTINE EN ÉLEVAGE OVIN LAITIER DU BASSIN OSSAU-IRATY	
	83
Sous partie A : Solutions innovantes contre l'apparition de la résistance : le traitement ciblé sélectif	
	85
1. Bonnes pratiques de gestion du parasitisme.....	85
1.1 Bonnes pratiques d'utilisation des anthelminthiques	85
1.2 Gestion du pâturage.....	85

1.3 La quarantaine	85
2. La notion de population refuge	86
2.1 Concept de refuge.....	86
2.2 Facteurs influençant la taille et la composition de la population refuge	87
3. Le traitement ciblé sélectif	88
3.1 Définition	88
3.2 Critères individuels spécifiques utilisables pour le TCS.....	88
3.1.1 Indicateurs pathophysiologiques	89
3.1.2 Indicateurs parasitologiques	90
Sous partie B : Mise en place d'un protocole de TCS dans deux élevages ovins laitiers des Pyrénées-Atlantiques.....	91
1. Introduction	91
2. Matériels et méthodes.....	91
2.1 Aire d'étude : spécificités du bassin Ossau Iraty	91
2.1.1 Extraits du cahier des charges de l'AOP Ossau-Iraty	92
2.2 Sélection des élevages	93
2.2.1 Critères d'inclusion	93
2.2.2 Présentation des deux élevages de l'étude	94
2.3 Protocole expérimental : mise en place en élevage du traitement ciblé sélectif	95
2.3.1. Sélection des critères de choix de traitement des animaux	96
2.3.2 Traitement des brebis choisies	97
2.3.3 Prélèvement de fèces	97
2.3.4 Recueil des NEC	97
2.4 Protocole au laboratoire.....	97
2.4.1 Coproscopies individuelles	97
2.4.2 Coproscopies de contrôle	98
2.4.3 Cultures larvaires.....	98
2.5 Méthodes d'analyse des résultats	98
2.5.1 Le calcul du FECRT.....	98
2.5.2 Statistiques descriptives	99
3. Résultats	100
3.1 Etude préliminaire : vérification de la sensibilité des parasites à l'éprinomectine	100
3.1.1 Tests de réduction fécale des œufs post-traitement (FECRT).....	100
3.1.2 Culture larvaire et description des helminthofaunes	100
3.2 Analyse descriptive des résultats issus des deux années de TCS dans les deux élevages	103

3.2.2 Élevage BA	104
3.2.3 Elevage Xi.....	138
4. Discussion	171
4.1. Étude préliminaire de l'efficacité	171
4.2 Impact de la charge parasitaire sur les 2 périodes d'étude	172
4.3 Pertinence des critères de sélection	172
4.4 Acceptabilité de la méthode par les éleveurs	176
5. Conclusion.....	177
Conclusion générale et perspectives.....	178
Bibliographie	179

Table des tableaux :

Tableau 1 : Principales caractéristiques biologiques des trois espèces de strongles d'intérêt d'après (Eichstadt 2017).....	22
Tableau 2 : Principales caractéristiques des stades libres des 3 espèces majoritaires de strongles chez les ovins (O'Connor, Walkden-Brown, Kahn 2006).....	25
Tableau 3 : Synthèse des molécules utilisables en élevage laitier (Jouffroy et al. 2022)	50
Tableau 4 : tableau de synthèse des mécanismes d'action des familles d'anthelminthiques et mécanisme de résistance des SGI (Taylor, Coop, Wall 2016).....	65
Tableau 5 : Historique des résistances aux anthelminthiques décrites chez <i>Haemonchus contortus</i> . D'après (Kotze, Prichard 2016)	66
Tableau 6 : Résultats des tests FECR dans 5 élevages de brebis laitières des Pyrénées-Atlantiques (avril-juin 2020).....	75
Tableau 7 : Proportion de chacune des 3 espèces de strongles gastro-intestinales obtenues par PCR en temps réel chez 5 élevages des Pyrénées-Atlantiques	77
Tableau 8 : Récapitulatif des résultats de FECRT obtenus lors du test d'efficacité de l'éprinomectine dans les deux élevages de l'étude	100
Tableau 9 : Niveau d'excrétion fécale au cours des deux années de TCS dans les deux élevages de l'étude	172
Tableau 10 : Effectifs des multipares traitées et non traitées de l'élevage BA en 2022 selon leur niveau de production.....	174
Tableau 11 : Stade de production moyen des multipares et des primipares des deux élevages de l'étude en 2022 et en 2023.....	175
Tableau 12 : Synthèse des résultats de production laitière, intensité d'excrétion et état corporel des brebis de l'élevage Ba en 2022 et 2023	176

Table des figures

Figure 1 : Cycle biologique monoxène des SGI chez les ovins (Abbott, Taylor, Stubbings 2004; Kates 1975)	23
Figure 2 : optima de températures pour le développement des larves pour les 3 principales espèces de strongles gastro-intestinaux des ovins (O'Connor, Walkden-Brown, Kahn 2006) 25	
Figure 3 : perturbations immunopathologiques provoquées par les strongles digestifs chez les ruminants (Jacquiet 2016)	29
Figure 4 : Grille d'évaluation de la couleur de la muqueuse conjonctive pour approcher le niveau d'anémie des brebis (Bath, van Wyk 2009)	32
Figure 5 : Réalisation de la méthode de coproscopie quantitative individuelle (Bonfont, Canellas 2014).....	34
Figure 6 : Schéma d'une lame de McMaster Source : Richelme, Greil, 2019.....	35
Figure 7 : taille relative des différents types d'œufs de strongles chez les ovins, grossissement x400 (d'après service de parasitologie ENVT)	35
Figure 8 : œufs de strongles de ruminants mesurant environ 80 µm de long (Arsenopoulos et al. 2021).....	36
Figure 9 : Réalisation d'une coproscopie de mélange (Richelme, Greil 2019)	37
Figure 10 : Schéma du procédé de coproculture (MAAF 1986).....	38
Figure 11 : Photographies du classement en trois groupes en fonction de la longueur de la queue de gaine des nématodes (a : queue de gaine courte ; b : queue de gaine intermédiaire et c : queue de gaine longue) (Knoll et al. 2021)	39
Figure 12 : Arbre décisionnel dans l'identification microscopique des principales larves de SGI chez les ovins (Knoll et al. 2021) (a : classification préliminaire par la longueur de la queue de gaine ; b : classement secondaire fondé sur des caractéristiques morphologiques et morphométriques)	40
Figure 13 : Photographie de vers adultes d' <i>Haemonchus contortus</i> dans la caillette d'un ovin (Jacquiet 2016).....	41
Figure 14 : Chronologie du protocole d'étude de la résistance dans les cinq élevages	73
Figure 15 : Concentration sérique en éprinomectine selon la voie d'administration des brebis de l'élevage A, 2 et 5 jours après traitement (D2 : deux jours après traitement ; D5 : jours après traitement. Triangle noir : voie sous-cutanée ; cercle gris : voie orale ; cercle gris clair : voie pour-on) (Jouffroy et al. 2023)	75
Figure 16 : Concentration sérique en éprinomectine selon la voie d'administration des brebis de l'élevage B, 2 et 5 jours après traitement (D2 : deux jours après traitement ; D5 : jours après traitement. Triangle noir : voie sous-cutanée ; cercle gris : voie orale ; cercle gris clair : voie pour-on) (Jouffroy et al. 2023)	76
Figure 17 : Concentration sérique en éprinomectine selon la voie d'administration des brebis de l'élevage D, 2 et 5 jours après traitement (D2 : deux jours après traitement ; D5 : jours après traitement. Triangle noir : voie sous-cutanée ; cercle gris : voie orale ; cercle gris clair : voie pour-on) (Jouffroy et al. 2023)	76
Figure 18 : Traitement anthelminthique, pression de sélection et populations refuges : émergence de populations de strongles gastro-intestinaux résistants aux molécules stronglycides (Chartier 2018).....	87
Figure 19 : grilles de notation utilisées lors du Five Points Check® (Bath, van Wyk 2009) ..	89
Figure 20 : Frise chronologique de la conduite d'élevage chez Ba.....	94
Figure 21 : Frise chronologique de la conduite d'élevage chez Xi.....	95
Figure 22 : Proportion d'espèces de strongles obtenues par identification morphologique des larves L3 pour J0 dans l'élevage Xi - (a) Lot témoin - (b) Lot traité EPN injectable.....	101

Figure 23 : Proportion d'espèces de strongles obtenues par identification morphologique des larves L3 pour J14 dans l'élevage Xi - (a') Lot témoin - (b') Lot traité EPN injectable	102
Figure 24 : Proportion d'espèces de strongles obtenues par qPCR des larves L3 pour J0 dans l'élevage Ba - (a) Lot témoin - (b) Lot traité EPN injectable	102
Figure 25 : Proportion d'espèces de strongles obtenues par qPCR des larves L3 pour J14 dans l'élevage Ba - (a') Lot témoin - (b') Absence de données	103
Figure 26 : Histogramme présentant les valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs des brebis de l'élevage BA en 2022	104
Figure 27 : Comparaison des valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs des brebis non traitées (0) et traitées (1) de l'élevage BA en 2022	105
Figure 28 : Répartition des NEC des brebis de l'élevage BA en 2022	106
Figure 29 : Répartition des NEC des multipares (en rose) et des primipares (en bleu) de l'élevage BA en 2022 en fonction de la décision de traitement (non traitées = 0 ; traitées = 1)	106
Figure 30 : Comparaison des valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs des brebis (cheptel entier) selon leur NEC et leur traitement chez BA en 2022	107
Figure 31 : Comparaison des valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs selon la NEC des brebis de l'élevage BA en 2022	108
Figure 32 : Comparaison des valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs selon la NEC et la décision de traitement des brebis du cheptel entier de l'élevage BA en 2022	109
Figure 33 : comparaison des productions laitières chez les brebis (multipares) traitées et non traitées en fonction de la NEC de l'élevage Ba en 2022	110
Figure 34 : Comparaison des valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs selon la parité des brebis de l'élevage BA en 2022	111
Figure 35 : Comparaison des valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs selon le rang de lactation des brebis de l'élevage BA en 2022	112
Figure 36 : Comparaison des excréments fécaux individuels selon la note d'état corporel et la parité des brebis de l'élevage Ba en 2022. (la couleur bleue correspond aux multipares et le rose aux primipares)	113
Figure 37 : Comparaison des valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs selon la NEC des primipares de l'élevage BA en 2022	114
Figure 38 : comparaison des productions laitières individuelles des primipares de l'élevage Ba en 2022 selon le groupe de NEC (maigres (NEC < 2.75) ou grasses (NEC > 2.75))	115
Figure 39 : excrétion fécale des primipares de l'élevage BA en 2022 selon le groupe de NEC (en rouge : primipares grasses ; en bleu : primipares maigres) et la production laitière	115
Figure 40 : Comparaison des valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs selon la NEC des multipares de l'élevage BA en 2022	116
Figure 41 : comparaison de la production laitière des primipares et des multipares au contrôle laitier numéro 4 des brebis de l'élevage BA en 2022	117
Figure 42 : Comparaison des valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs selon la production laitière des brebis de l'élevage BA à partir du contrôle laitier d'avril 2022, couleur des points en fonction de la décision de traitement au TCS	118
Figure 43 : comparaison des valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs selon le niveau de production laitière des brebis de l'élevage Ba en 2022	119
Figure 44 : comparaison des excréments fécaux individuels selon le niveau de production (basse, moyenne et haute productrices) et de la décision de traitement des multipares de l'élevage Ba en 2022	120
Figure 45 : Comparaison des valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs selon le niveau de production laitière des multipares de l'élevage BA à partir du contrôle laitier d'avril 2022 et en fonction de la décision de traitement au TCS	121

Figure 46 : matrice de corrélation de Spearman établie chez les multipares de l'élevage Ba en 2022 et d'après les données du contrôle laitier numéro 4	122
Figure 47 : Histogramme présentant les valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs des brebis de l'élevage BA en 2023	123
Figure 48 : Comparaison des valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs des brebis non traitées (0) et traitées (1) de l'élevage BA en 2023	123
Figure 49 : Répartition des NEC des brebis de l'élevage BA en 2023	124
Figure 50 : Répartition des NEC des brebis de l'élevage BA en 2023 en fonction de la décision de traitement (non traitées = 0 ; traitées = 1)	125
Figure 51 : Comparaison des valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs des brebis selon leur NEC et leur traitement chez BA en 2023	125
Figure 52 : Comparaison des valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs selon la NEC des brebis de l'élevage BA en 2023	126
Figure 53 : Comparaison des valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs selon la NEC des brebis de l'élevage BA en 2023	127
Figure 54 : Comparaison des valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs selon le rang de lactation des brebis de l'élevage BA en 2023	128
Figure 55 : Comparaison des excréments fécaux individuelles selon la note d'état corporel et la parité des brebis de l'élevage Ba en 2023 (la couleur bleue correspond aux multipares et le rose aux primipares)	129
Figure 56 : Comparaison des valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs selon la parité des brebis de l'élevage BA en 2023	130
Figure 57 : Comparaison des valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs selon la NEC des primipares de l'élevage BA en 2023	131
Figure 58 : comparaison des productions laitières individuelles en fonction de la classe de NEC des primipares de l'élevage Ba en 2023 lors du contrôle laitier 4 (primipares grasses : NEC ≥ 2.75 ; primipares grasses : NEC < 2.75)	132
Figure 59 : excrétion fécale des primipares de l'élevage BA en 2023 selon le groupe de NEC et la production laitière	132
Figure 60 : Comparaison des valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs selon la NEC des multipares de l'élevage BA en 2023	133
Figure 61 : comparaison de la production laitière des primipares et des multipares de l'élevage Ba au contrôle laitier numéro 4	134
Figure 62 : Comparaison des valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs selon la production laitière des multipares de l'élevage BA à partir du contrôle laitier d'avril 2023, couleur des points en fonction de la décision de traitement au TCS	135
Figure 63 : comparaison des valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs selon le niveau de production laitière des brebis de l'élevage Ba en 2023	136
Figure 64 : comparaison des excréments fécaux individuelles en fonction du niveau de production selon la décision de traitement des brebis de l'élevage Ba en 2023	136
Figure 65 : Comparaison des valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs selon le niveau de production laitière des brebis de l'élevage BA à partir du contrôle laitier d'avril 2023 et en fonction de la décision de traitement au TCS	137
Figure 66 : Matrice de corrélation de Spearman obtenue chez les multipares de l'élevage de BA en 2023	138
Figure 67 : Histogramme présentant les valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs des brebis de l'élevage Xi en 2022	139
Figure 68 : Comparaison des valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs des brebis non traitées (0) et traitées (1) de l'élevage XI en 2022	139

Figure 69 : Répartition des NEC des brebis de l'élevage Xi en 2022 (multipares en rose et primipares en bleu).....	140
Figure 70 : Répartition des NEC des brebis (cheptel entier) de l'élevage Xi en 2022 en fonction de la décision de traitement (non traitées = 0 ; traitées = 1)	141
Figure 71 : Comparaison des valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs des brebis selon leur NEC et leur traitement chez Xi en 2022	142
Figure 72 : Comparaison des valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs selon la NEC des brebis de l'élevage Xi en 2022	143
Figure 73 : Comparaison des valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs selon la NEC des brebis de l'élevage Xi en 2022	144
Figure 74 : comparaison des productions laitières des brebis (multipares) traitées et non traitées selon la NEC	145
Figure 75 : Comparaison des valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs selon le rang de lactation des brebis de l'élevage Xi en 2022	146
Figure 76 : Comparaison des valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs selon la parité des brebis de l'élevage Xi en 2022.....	147
Figure 77 : Comparaison des excréments fécaux individuels selon la note d'état corporel et la parité des brebis de l'élevage Xi en 2022 (la couleur bleue correspond aux multipares et le rose aux primipares)	148
Figure 78 : Comparaison des valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs selon la NEC des primipares de l'élevage Xi en 2022.....	149
Figure 79 : Comparaison des productions laitière individuelles en fonction de la classe de NEC des primipares de l'élevage Xi en 2022 lors du contrôle laitier 3 (primipares grasses : $NEC \geq 2.75$; primipares grasses : $NEC < 2.75$)	150
Figure 80 : Excrétion fécale des primipares de l'élevage Xi en 2022 selon le groupe de NEC et la production laitière.....	150
Figure 81 : Comparaison des valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs selon la NEC des multipares de l'élevage Xi en 2022.....	151
Figure 82 : Comparaison de la production laitière des primipares et des multipares au contrôle laitier numéro 3 (08/03/2022) de l'élevage Xi en 2022	152
Figure 83 : Comparaison des excréments fécaux individuels selon le niveau de production (basse, moyenne et haute productrices) et de la décision de traitement des brebis de l'élevage Xi en 2022	152
Figure 84 : Comparaison des valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs selon le niveau de production laitier des multipares de l'élevage Xi en 2022	153
Figure 85 : Comparaison des excréments fécaux individuels en fonction du niveau de production et de la réalisation du traitement chez les multipares de l'élevage Xi en 2022 ...	154
Figure 86 : Comparaison des valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs selon le niveau de production des multipares de l'élevage Xi en 2022 et la décision de traitement.....	155
Figure 87 : Matrice de corrélation de Spearman établie chez les multipares de l'élevage Xi en 2022 lors du contrôle laitier n° 4	156
Figure 88 : Histogramme présentant les valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs des 405 brebis de l'élevage Xi en 2023	157
Figure 89 : Comparaison des valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs des brebis non traitées (0) et traitées (1) de l'élevage Xi en 2023	157
Figure 90 : Répartition des NEC des brebis de l'élevage Xi en 2023.....	158
Figure 91 : Répartition des NEC des multipares (en rose) et des primipares (en bleu) de l'élevage Xi en 2023 en fonction de la décision de traitement (non traitées = 0 ; traitées = 1)	158

Figure 92 : Comparaison des valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs des brebis selon leur NEC et leur traitement chez Xi en 2023	159
Figure 93 : comparaison des excréments fécaux individuels des brebis de l'élevage Xi selon la NEC en 2023	160
Figure 94 : Comparaison des valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs selon la NEC des brebis de l'élevage Xi en 2023	160
Figure 95 : Comparaison des valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs selon le rang de lactation des brebis de l'élevage Xi en 2023	161
Figure 96 : Comparaison des valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs selon la parité des brebis de l'élevage Xi en 2023.....	162
Figure 97 : Comparaison des excréments fécaux individuels selon la note d'état corporel et la parité des brebis de l'élevage Xi en 2023 (la couleur bleue correspond aux multipares et le rose aux primipares)	163
Figure 98 : Comparaison des valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs selon la NEC des primipares de l'élevage Xi en 2023.....	164
Figure 99 : Comparaison des productions laitières individuelles en fonction de la classe de NEC des primipares de l'élevage Xi en 2023 lors du contrôle laitier 2 (primipares grasses : $NEC \geq 2.75$; primipares maigres : $NEC < 2.75$)	165
Figure 100 : Comparaison des excréments fécaux individuels des primipares de l'élevage Xi en 2023 selon la production laitière et le groupe de NEC (en rouge : primipares grasses ; en bleu : primipares maigres).....	165
Figure 101 : Comparaison des valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs selon la NEC des multipares de l'élevage Xi en 2023	166
Figure 102 : Comparaison de la production laitière des primipares et des multipares au contrôle laitier numéro 4	167
Figure 103 : Comparaison des valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs selon la production laitière des brebis de l'élevage Xi à partir du contrôle laitier d'avril 2023, couleur des points en fonction de la décision de traitement au TCS.....	167
Figure 104 : Comparaison des valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs selon le niveau de production laitière des brebis de l'élevage Xi en 2023	168
Figure 105 : Comparaison des excréments fécaux individuels en fonction de la NEC et de la décision de traitement chez les multipares de l'élevage Xi en 2023	169
Figure 106 : Comparaison des valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs selon le niveau de production des brebis de l'élevage Xi en 2023 et la décision de traitement	170
Figure 107 : Matrice de corrélation de Spearman chez les multipares de l'élevage Xi en 2023	171

Table des annexes

Annexe 1 : Jouffroy S et al (2023). First report of eprinomectin-resistant isolates of <i>Haemonchus contortus</i> in 5 dairy sheep farms from the Pyrénées Atlantiques département in France. Parasitology 1–9. https://doi.org/10.1017/S0031182023000069	191
--	-----

Liste des abréviations

SGI : strongles gastro-intestinaux

HC : *Haemonchus contortus*

MTN : manech tête noire

MTR : manech tête rousse

BB : basco-béarnaise

GMQ : gain moyen quotidien

NEC : note d'état corporel

FEC : *fecal egg count*

TCS : traitement ciblé sélectif

OPG : œufs de strongles par gramme de fèces

PCR : *polymerase chain reaction*

qPCR : *quantitative polymérase chain reaction*

ADN : acide désoxyribonucléique

RCP : résumé des caractéristiques du produit

FECRT : *fecal egg count reduction test*

FEC : *fecal egg count*

CMI : concentration minimale inhibitrice

BZM : benzimidazole

LM : lactone macrocyclique

LMR : limite maximale de résidus

TA : temps d'attente

QTL : *quantitative trait loci*

AMM : autorisation de mise sur le marché

OMS : organisation mondiale de la santé

WAAVP : *World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology*

VO : voie orale

CMA : concentration minimale active

AOP : appellation d'origine protégée

IA : insémination artificielle

EPN : éprinomectine

HPLC : *high performance liquid chromatography*

PARTIE I : LES STRONGYLOSES GASTRO- INTESTINALES DES OVINS

1. Nomenclature des strongles gastro-intestinaux

1.1 Généralités de nomenclature

Les strongles gastro-intestinaux (SGI) des ovins sont des nématodes appartenant à l'ordre des Strongylida. Ce sont des vers ronds, parasites de la caillette ou des intestins. L'ordre des Strongylida comporte deux super familles (Jacquiet 2016).

- La super-famille des Trichostrongyloidea avec une capsule buccale rudimentaire voire absente et une bourse copulatrice développée. Cette super-famille regroupe de nombreux genres tels que *Ostertagia*, *Teladorsagia*, *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Cooperia* et *Nematodirus*. Les strongles appartenant à cette super-famille sont considérés comme les plus pathogènes.

- La super-famille des Strongyloidea possède une capsule buccale bien développée. Elle regroupe les genres *Chabertia*, *Oesophagostomum* et *Bunostomum*.

Chez les petits ruminants, les espèces de strongles qui sont le plus souvent retrouvées sont *Haemonchus contortus*, *Teladorsagia circumcincta* et *Trichostrongylus colubriformis*. A elles trois, elles représentent 95% de la charge parasitaire en strongles.

On retrouve souvent simultanément plusieurs espèces de strongles chez un même individu. Il s'agit de poly-parasitisme. Cependant chaque espèce a un pouvoir pathogène spécifique.

Nous nous concentrerons sur l'identification et la quantification de ces trois espèces dans notre étude (qui sont majoritaires dans les régions tempérées).

1.2 Espèces de strongles d'intérêt

Les trois principales espèces de strongles d'intérêt sous nos latitudes sont présentées dans le tableau 1.

Espèce de SGI	<i>Haemonchus contortus</i>	<i>Teladorsagia circumcincta</i>	<i>Trichostrongylus colubriformis</i>
Localisation chez l'hôte	Caillette	Caillette	Intestin grêle
Couleur	Rougeâtre	Brun rougeâtre	Noir
Taille femelle	18-30 mm	8-10 mm	5.5-7.5 mm

Taille mâle	10-20 mm	6-8 mm	4-5.5 mm
Prolificité (en œufs/femelle/jour)	Plusieurs milliers	300	100
Régime alimentaire	Hématophage	Histophage et hématophage	Chymivore
Conséquences cliniques	Anémie chronique voire aigüe dans certains cas	Diarrhée profuse de malabsorption, retard de croissance, amaigrissement marqué	Diarrhée profuse, déshydratation
Environnement	Climat chaud et humide	Climat tempéré (mais bonne survie lors d'étés chauds et secs)	Climat tempéré
Remarque	Hypobiose possible	Hypobiose possible	Survie l'hiver dans le tube digestif

Tableau 1 : Principales caractéristiques biologiques des trois espèces de strongles d'intérêt d'après (Eichstadt 2017)

1.1.1 *Haemonchus contortus*

Haemonchus contortus est un des parasites les plus répandus et les plus pathogènes chez les ovins. Les adultes *Haemonchus contortus* se localisent dans la lumière de la caillette. Ils sont hématophages ce qui leur confère une coloration rosée, uniforme pour le mâle et d'aspect "mirliton" pour la femelle (le tube digestif est entouré de deux cordons génitaux blancs spiralés). Le mâle mesure entre 10 et 20 mm, et est plus petit que la femelle, qui mesure entre 18 et 30 mm. Ils sont très bien visibles et reconnaissables à l'œil nu, notamment lors d'une autopsie.

Cette espèce est très prolifique : une femelle peut pondre quotidiennement 10 000 œufs et les stades libres se développent très vite lorsque les conditions climatiques sont favorables. Ces deux caractéristiques font que ce parasite contamine massivement et rapidement les pâtures. Néanmoins, ce parasite est sensible au froid et à la sécheresse, il ne peut pas se développer en dessous de 9°C et d'une humidité inférieure à 70% (Arsenopoulos et al. 2021). Il a la capacité d'inhiber son développement chez l'hôte lors de mauvaises conditions climatiques (phénomènes d'hypobiose).

1.1.2 *Teladorsagia circumcincta*

Teladorsagia circumcincta se localise également dans la caillette des ovins. Il est de plus petite taille, entre 8 et 12 mm et de couleur brune rougeâtre, d'où son nom de "ver brun de l'estomac". Les adultes sont chymivores tandis que les larves sont histophages et logent dans les glandes gastriques. Ces dernières forment des nodules sur la muqueuse abomasale, bien visibles lors d'une autopsie.

Les femelles sont moins prolifiques et pondent environ 300 œufs par jour. Cette espèce est adaptée au climat tempéré et résiste bien au froid.

Les co-infestations *Teladorsagia* et *Trichostrongylus* sont fréquentes.

1.1.3 *Trichostrongylus colubriformis*

A la différence des deux parasites précédents, *Trichostrongylus colubriformis* se retrouve dans l'intestin grêle des petits ruminants. Il est très fin et très petit, de l'ordre de 4 à 6 mm et est peu prolifique (environ 100 œufs par jour). Il est chymivore. Les adultes ont une espérance de vie supérieure à celle des adultes d'*H. contortus* et peuvent survivre l'hiver chez l'hôte (Zajac, Garza 2020).

2. Biologie et épidémiologie des strongles gastro-intestinaux des ovins

2.1 Cycle de développement

Le cycle biologique est identique pour les 3 espèces majeures rencontrées (figure 1). Il est qualifié de monoxène c'est-à-dire ne comprenant qu'un seul hôte qui héberge soit une forme larvaire soit une forme adulte du parasite. Ce cycle se déroule en deux phases : une phase parasitaire chez l'hôte (ou phase interne, qui correspond au développement des différents stades parasitaires : L4, stade immature et adulte dans le tube digestif) et une phase libre dans l'environnement (phase externe ou exogène qui correspond au développement des œufs jusqu'au stade larvaire L3).

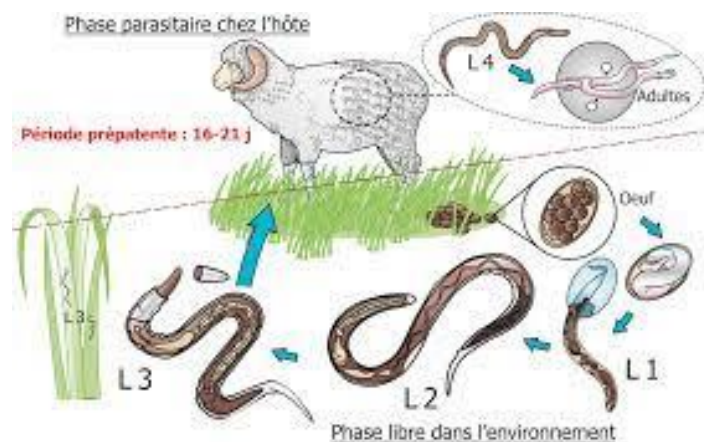


Figure 1 : Cycle biologique monoxène des SGI chez les ovins (Abbott, Taylor, Stubbings 2004; Kates 1975)

2.1.1 Phase parasitaire chez l'hôte

La forme infestante du parasite est la larve L3. L'ovin s'infeste lors de la consommation de ces L3 au pâturage. Cette larve va perdre son exuvie dans l'organe précédent l'organe cible sous l'effet du pH ou de la composition chimique de la caillette ou du rumen. Deux mues successives ont lieu : la première (de L3 à L4) se déroule généralement dans la muqueuse de l'organe cible ; la seconde (de L4 au stade immature) dans la lumière de l'organe cible. La ponte a lieu dès l'acquisition de la maturité sexuelle, se produisant 17 à 20 jours après la contamination. La prolificité et la survie des espèces sont variables. Ainsi *H. contortus* est l'espèce la plus prolifique avec 5000 œufs/jour/femelle en moyenne.

La période prépatente est le plus souvent de 3 semaines mais il peut y avoir une inhibition du développement larvaire chez l'hôte que l'on nomme hypobiose, à certains moments de l'année. Ce phénomène est saisonnier et très net en hiver ou en saison sèche en condition tropicale.

2.1.2 Phase libre dans l'environnement

Les œufs issus de la ponte des adultes sont excrétés dans les matières fécales et donnent naissance après éclosion en 12 à 24 h à des larves L1. L'éclosion est inhibée par le froid. Les L1 muent en L2 (en environ 2 jours) puis en L3 infestante dans les matières fécales (protection physique et nutrition) en minimum une semaine. Les larves L1 et L2 se nourrissent activement de microparticules et micro-organismes grâce à leur appareil valvulaire dit "rhabditoïde" et accumulent des réserves ce qui n'est pas le cas de la larve L3 (dépourvu de cet appareil valvulaire). La larve L2 est très active et correspond à un stade très fragile dans l'environnement. La larve L3 reste protégée à l'intérieur de la gaine de la L2, il s'agit du stade de survie au pâturage.

Puis la larve infestante (L3) effectue une migration horizontale pour s'écarter des matières fécales et sortir de "l'anneau de répugnance" et ainsi faciliter son ingestion par la brebis. Les larves effectuent également une migration verticale grâce au film de rosée et vont se concentrer dans les 5 premiers cm de hauteur d'herbe.

2.1.3 Influence de l'environnement sur le déroulement du cycle parasitaire

Le développement et la survie des stades libres est sous la dépendance de facteurs environnementaux tels que :

- La température (figure 2) :
 - Le froid entraîne une décontamination lente des pâtures. L'alternance gel-dégel est très défavorable aux larves. Néanmoins, certaines espèces telles que *Teladorsagia circumcincta* sont capables de survivre sous la neige, ce qui pose un problème lors des transhumances.
 - La sécheresse est le facteur principal limitant la survie des larves. Un foin bien séché ne renferme plus de larves infestantes. Il faut noter que l'optimum de survie des larves est différent de l'optimum de développement.

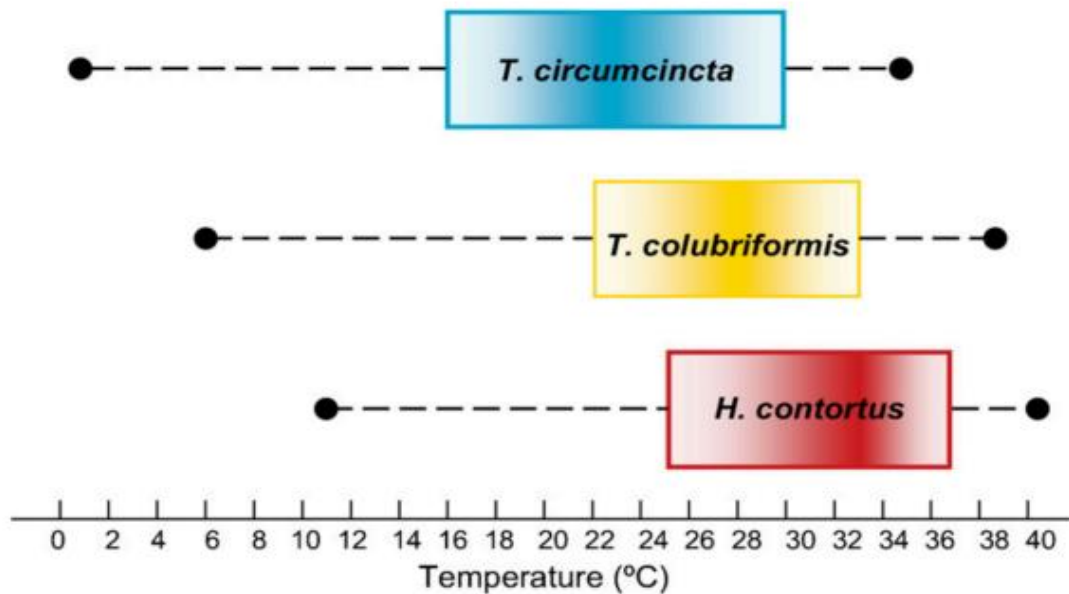


Figure 2 : optima de températures pour le développement des larves pour les 3 principales espèces de strongles gastro-intestinaux des ovins (O'Connor, Walkden-Brown, Kahn 2006)

- L'humidité : un climat humide et chaud est une combinaison optimale pour l'infection des ruminants par *H. contortus*. D'après Gordon, *H. contortus* a besoin d'une température minimale de 18°C et des précipitations de 50 mm pour passer du stade œuf à L3. D'après Rossanigo et Gruner, la température maximale de développement est de 28°C et une humidité inférieure à 70%. L'éclosion des larves et leur développement ne se produit pas en dessous de 9°C (Arsenopoulos et al. 2021).
- L'oxygénation : l'évolution est impossible dans les litières car celles-ci renferme trop d'ammoniac.

Les principales caractéristiques des larves des trois espèces sont récapitulées dans le tableau 2.

Nematode species	Stage of lifecycle			
	Unembryonated egg	Embryonated egg	Pre-infective larvae	Infective larvae
<i>H. contortus</i>	Highly susceptible to cold and desiccation. High mortality below 10 °C	Susceptible to cold and desiccation. Negligible hatching below 10 °C. Low hatching rates in absence of moisture	Highly susceptible to cold and desiccation	Optimum survival in warm, moist weather. Poor survival in cool or warm dry weather and sub-freezing winters
<i>T. colubriformis</i>	Intermediate susceptibility to cold & desiccation. High mortality below 5 °C	Intermediate susceptibility to cold. Low susceptibility to desiccation	Susceptible to cold. High mortality below 5 °C. Susceptible to desiccation	Optimum survival in cool or warm moist weather. Poor survival over sub-freezing winters
<i>T. circumcincta</i>	Low susceptibility to cold. High egg viability at 0–10 °C. Intermediate susceptibility to desiccation	Low susceptibility to cold and desiccation. Hatching below 5 °C	Intermediate susceptibility to cold. Susceptible to desiccation	Optimum survival in cool, moist weather and sub-freezing winters. Poor survival in warm, dry weather

Tableau 2 : Principales caractéristiques des stades libres des 3 espèces majoritaires de strongles chez les ovins (O'Connor, Walkden-Brown, Kahn 2006)

2.1.4 Effets du changement climatique sur les populations de SGI

Le changement climatique caractérisé par une augmentation des températures accroît le risque de gastro-entérite parasitaire et surtout de l'haemonchose. Des modèles mathématiques prédisent une augmentation de la pression d'infection exercée par *H. contortus* dans les zones tempérées du nord, au point d'augmenter les périodes de l'année où les épisodes cliniques pourraient survenir au sein des troupeaux (Zajac, Garza 2020).

La prédiction de l'impact du changement est complexe et repose sur une compréhension de la biologie, de l'écologie et des interactions entre le parasite et l'hôte.

Le changement climatique est aussi à l'origine d'une modification des pâturages. L'impact global du réchauffement de l'infection sera intimement lié à la gestion des pâturages et à la disponibilité des hôtes pour le parasite (Rose et al. 2014).

2.1.5 L'hypobiose

L'hypobiose se définit comme un arrêt du développement des larves L4 en L5 chez l'hôte à la suite de mauvaises conditions climatiques (par exemple, un hiver froid et sec) subies par le stade L3 au pâturage. Après l'infection, les larves peuvent devenir métaboliquement inactives pendant plusieurs mois. Elles sont ainsi protégées de l'action de certains antiparasitaires et du système immunitaire de l'hôte. L'immunité semble aussi être un des facteurs de mise en dormance des larves : les animaux qui ont une bonne immunité ont une proportion plus forte de larves en hypobiose que des animaux non immunisés. La levée d'hypobiose au printemps constitue un danger majeur pour les animaux en raison du pic larvaire occasionné (Zajac, Garza 2020).

2.2 Epidémiologie et transmission des SGI

A un instant t , les strongles gastro-intestinaux ne sont pas uniformément répartis chez les hôtes, on parle de distribution surdispersée. Cette dernière provient de l'ingestion au hasard des agrégats de larves infestantes sur le pâturage et de l'hétérogénéité de la résistance des hôtes aux infestations.

La résistance de l'hôte se définit comme la diminution de l'installation, du développement, de la fécondité et de la survie des vers et est en lien avec la réponse immunitaire de l'individu. Cette notion est à distinguer de la résilience qui correspond à un maintien du niveau de production en dépit de la présence des vers.

Cette résistance est fonction de facteurs liés à l'hôte :

- L'âge : les agnelles et primipares sont plus sensibles que les multipares. En effet, les jeunes animaux sont incapables d'opposer une résistance immunitaire face à l'installation des parasites. Ceux-ci se développent sans être limités en nombre et les femelles y pondent avec une intensité maximale.
- Le statut physiologique : le "periparturient rise" correspond à une chute de la réponse immunitaire autour de l'agnelage (3-4 semaines avant et après). Les vers pondent massivement et cela participe à l'infestation des futurs agneaux. Les femelles en lactation et en fin de gestation constituent la principale source de parasites. Cette augmentation à 3 origines :

- Les vers femelles déjà présents dans le tube digestif ne sont plus soumis aussi intensément aux défenses immunitaires de l'hôte (affaiblissement de la réponse immunitaire autour de la mise bas).
- De nouvelles infestations de vers adultes femelles apparaissent rapidement, soit à partir de larves intra-pariétales inhibées jusqu'à présent, soit à partir de la consommation de L3 du milieu extérieur. Les vers adultes retrouvent chez ces animaux des conditions favorables à leur développement et à leur prolificité.
- Le fond génétique : il existe des animaux forts et faibles excréteurs. Ce caractère présente une héritabilité modérée chez les races ovines laitières du bassin Ossau-Iraty ($h^2= 0.36$ en race Manech tête rousse (MTR) et $h^2= 0.31$ en race basco-béarnaise (BB)). Les brebis issues de béliers ayant une résistance extrême excrètent entre 30 et 70% d'œufs en moins que des brebis issues de béliers sensibles.

Et d'autre part, de la conduite d'élevage :

- L'infestation ne peut avoir lieu qu'au pâturage. Ainsi, tous les systèmes "zéro-pâturage" sont épargnés par cette problématique. Le surpâturage ou l'utilisation d'une parcelle unique sur une longue période constituent des pratiques à risques. De même, introduire des jeunes animaux, non immunisés, sur des parcelles très infestées est un pari risqué.
- La fauche et le labour sont des méthodes efficaces pour réduire la charge parasitaire d'une pâture. Les rayons ultraviolets sont des facteurs assainissants.

2.3 Physiopathologie des strongles

Au cours de leur développement, les strongles exercent plusieurs actions pathogéniques différentes

2.3.1 A l'échelle cellulaire

2.3.1.1 Action traumatique

Les strongles digestifs, sont capables grâce à leur appareil buccal d'occasionner des lésions sur la muqueuse digestive. Chez les Trichostrongylidae d'intérêt, seul *Haemonchus contortus* peut rompre les vaisseaux sanguins de la lamina propria en utilisant sa lancette buccale. Les autres genres, chymivores, sont plaqués intimement à la paroi et s'enfoncent entre les villosités et dans les cryptes provoquant leur abrasion. Les larves pénètrent plus ou moins profondément dans la paroi ; entraînant la compression et la disjonction des assises cellulaires et l'occlusion des glandes.

2.3.1.2 Action chimique

La plupart des lésions digestives sont provoquées par la digestion et la dissolution exercées par les protéases sécrétées activement par les stades parasitaires. Par exemple, les larves L4 et adultes *Haemonchus contortus* excrètent des cathepsines "L-like" cystéine protéases qui hydrolysent la trame conjonctive de l'épithélium abomasal et des capillaires sanguins. L'hydrolysate est ingéré par le ver. Pour *Teladorsagia circumcincta*, ce sont des

métalloprotéases qui hydrolysent les chaînes de fibrinogène constitutives du tissu conjonctif (Lefevre et al. 2003).

2.3.1.3 Action spoliatrice

Cette action existe surtout pour les vers hématophages comme *H. contortus* et ce, dès le stade L4. Les ponctions répétées et les saignements digestifs conduisent à une déplétion des réserves en fer de l'organisme et donc à une non régénération de l'anémie. En effet, un ver est capable de prélever jusqu'à 0.05mL de sang par jour (Brik et al. 2019) : ainsi un animal infesté de 5000 vers adultes d'*Haemonchus contortus* peut perdre jusqu'à 250 mL (Allonby, Urquhart 1973) de sang par jour. En outre, les protéases générées par les parasites ont une action anticoagulante et thrombolytique ce qui prolonge la durée des saignements.

2.3.1.4 Action antigénique

Les antigènes sont essentiellement liés aux liquides de dégagement de la larve L3, aux mues successives et substances excrétées et/ou sécrétées (enzymes pour la plupart). Chez les animaux déjà sensibilisés, le contact avec ces antigènes peut induire une hypersensibilité de type I. La réaction inflammatoire se manifeste par une dégranulation des mastocytes de la *lamina propria* et induit une production de mucus. Elle permet l'expulsion des parasites (c'est ce qu'on appelle le self-cure qui est bien connu avec *Haemonchus contortus*) mais elle peut avoir des effets délétères lorsqu'elle est exacerbée, notamment de la diarrhée.

La notion de "self-cure" a été définie par Stoll en 1929 (Allonby, Urquhart 1973) : il s'agit d'une diminution rapide du nombre d'œufs dans les fèces et à l'élimination des vers de la caillette suite à une réinfestation. Le mécanisme de self-cure reposerait sur une hypersensibilité de type I déclenchée par des antigènes des vers. Le self-cure peut avoir des effets délétères lorsque la réponse inflammatoire est exacerbée (Luffau, Pery, Petit 1981).

2.3.2 A l'échelle de l'organisme

La présence des vers dans le tube digestif provoque, par les mécanismes évoqués ci-dessus des perturbations de deux types : nutritionnelles, avec une anorexie d'autant plus marquée que l'infestation est forte et des perturbations immunopathologiques.

2.3.2.1 Pathologies nutritionnelles des strongles

L'anorexie est induite par des modifications des hormones gastro-intestinales, la gastrine et la cholécystokinine dont les concentrations augmentent. Ces deux hormones agissent sur le système nerveux central au niveau du centre de la satiété. Il en résulte une baisse de l'appétit. De plus, dans la caillette se produit une alcalinisation du milieu causée d'une part, par une diminution du nombre de cellules productrices d'acide chlorhydrique (destruction) et, d'autre part, une inhibition de cette sécrétion par les enzymes parasitaires (inhibition favorisée à pH alcalin). Cette augmentation du pH entraîne une mauvaise digestion par l'ovin. En effet, la pepsine issue du pepsinogène, n'est plus produite en assez grande quantité et les protéines ne peuvent pas être digérées correctement. Le pH basique favorise également la prolifération des micro-organismes ce qui accentue la diarrhée. L'activité myoélectrique de la paroi abomasale et intestinale est modifiée par des déséquilibres ioniques et osmotiques et par des substances sécrétées par les vers (exemple de l'acétylcholinestérase qui a une action anesthésiante). Par conséquent, les nutriments sont moins bien absorbés, le péristaltisme et le transport de l'eau et du calcium sont modifiés. Les jonctions entre cellules

épithéliales ne jouent plus leur rôle et laissent passer des macromolécules. L'hypoalbuminémie résulte de la perte des protéines plasmatiques dans les matières fécales. Le pepsinogène de la caillette migre vers le secteur sanguin. Le dosage du pepsinogène est utilisé pour le diagnostic de l'ostertagiose bovine mais est peu utilisé chez les ovins bien qu'il soit aussi intéressant dans le cas de l'haemonchose. En effet, dans ce cas, la coprologie est très évocatrice. Le dosage de la gastrine n'est pas utilisé en pratique en plus d'être trop coûteux, il n'est significatif que lors de fortes infestations.

2.3.2.2. Perturbations immunopathologiques des strongles

Selon le parasite, la réaction immunopathologique sera différente. Cela peut conduire à une hypersensibilité immédiate (type I) : la cascade inflammatoire aboutit à une infiltration de granulocytes éosinophiles dans la paroi digestive. Elle se manifeste par une diarrhée. Soit une hypersensibilité retardée (type IV) : la réaction inflammatoire aboutit à la formation de granulomes éosinophiliques dans la paroi digestive autour des larves.

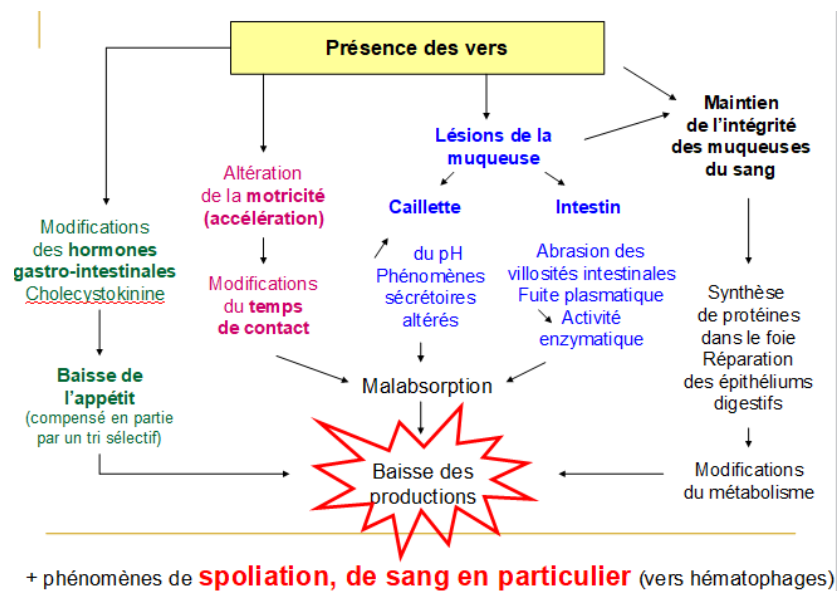


Figure 3 : perturbations immunopathologiques provoquées par les strongles digestifs chez les ruminants (Jacquet 2016)

L'infection par *H. contortus* conduit à une anémie due à son activité de spoliation sanguine ce qui peut entraîner la mort de l'animal. Un autre mécanisme pathogénique a été proposé par Fetterer and Rhoads : le parasite produirait un facteur hémolytique qui entraînerait des changements dans la morphologie des érythrocytes des animaux infectés. Néanmoins les conséquences majeures de l'infection sont une diminution significative de la production avec une perte de croissance des jeunes, une diminution de la production laitière et donc des pertes économiques importantes pour les éleveurs (Arsenopoulos et al. 2021) (figure3).

2.3.3 Signes cliniques

Sur le plan clinique, nous observons :

- Des retards de croissance, un mauvais état général
- Une diarrhée verdâtre et fréquente sauf en cas d'haemonchose simple
- Une décoloration des muqueuses, une anémie, une hypoalbuminémie et un œdème (signe de la bouteille autrement appelé œdème de l'auge)
- Une adynamie et une émaciation

Globalement les parasites digestifs provoquent des entérites à l'origine de diarrhées, des retards de croissances, un mauvais état général (caractérisé par une augmentation des indices de conversion et une perte d'état corporel).

2.3.3.1 Signes cliniques dus à *Haemonchus contortus*

Haemonchus contortus est une espèce de vers pathogènes qui peut provoquer des anémies aiguës sévères. Dans certains cas, la perte progressive de globules rouges peut conduire à une chute de l'hématocrite dès 2 semaines après le début de l'infestation. A terme, une anémie clinique peut être constatée.

On distingue 3 types d'haemonchose clinique :

- Haemonchose suraiguë en cas d'infestation massive (>30 000 vers). Les adultes et les larves L4 causent une hyperplasie de la paroi de la caillette à l'origine d'une hémorragie digestive et d'un décès des animaux.
- L'haemonchose aiguë se caractérise par une hypoprotéinémie à l'origine d'un œdème de l'auge ainsi qu'une pâleur des muqueuses.
- L'haemonchose chronique reste la forme la plus fréquente. Dans ce cas, les animaux présentent dans un premier temps une perte d'état corporel associée à une chute brutale de la production laitière. Dans un second temps, les animaux deviennent anorexiques voire cachectiques. C'est à ce moment-là que l'anémie apparaît cliniquement et qu'elle devient détectable par l'éleveur.

2.3.3.2 Signes cliniques dus à *Teladorsagia circumcincta*

Ce sont les phases larvaires de *Teladorsagia circumcincta* qui sont à l'origine de la pathogénicité de l'espèce. Les larves forment des nodules dans la muqueuse de la caillette. En cas d'infestation marquée à *Teladorsagia circumcincta*, on observe de la diarrhée, une baisse d'appétit et une hypoprotéinémie. Si l'infestation est plus modérée, la diarrhée reste présente mais s'accompagne d'une perte d'état corporel.

2.3.3.3 Signes cliniques dus à *Trichostrongylus colubriformis*

Là encore ce sont les stades larvaires qui sont à l'origine de la pathogénicité du parasite. Les larves migrent dans les entérocytes puis traversent la muqueuse digestive. Sur le plan clinique, les animaux présentent de la diarrhée, une perte d'état et une diminution de la production de laine. L'une des particularités de *Trichostrongylus colubriformis* réside dans sa capacité à survivre au stade adulte chez l'hôte durant de longues périodes. De ce fait, certains animaux peuvent présenter une diarrhée noirâtre même en hiver. Lorsque la strongylose est aiguë, une anémie et un retard de croissance peuvent toucher les agneaux en début de pâture.

Lorsqu'elle devient chronique, les signes cliniques sont peu caractéristiques et s'apparentent à des signes de malnutrition.

2.3.4 Pertes économiques

Les effets du parasitisme sur la production ovine sont bien connus : diminution du Gain Moyen Quotidien (GMQ), de la production laitière, et de la production de laine. Les animaux infectés ont des besoins énergétiques supérieurs ce qui diminue leurs performances zootechniques. Peu d'études ont travaillé sur le coût métabolique d'une infestation ; le coût métabolique se définit comme la quantité d'énergie et de protéines nécessaire à l'animal pour surmonter l'infestation parasitaire et atteindre un niveau de production proche d'un animal sain. Or la charge parasitaire diminue les niveaux d'ingestion des animaux (augmentation de la concentration en gastrine et pepsinogène) tandis que la demande en acides aminés augmente pour la réparation des tissus et l'immunité (Méndez-Ortíz et al. 2019).

La méta-analyse réalisée par (Mavrot, Hertzberg, Torgerson 2015) avec 218 publications suggère que les animaux infestés ont une perte moyenne de la production laitière de 22% et de viande de 23%. Les traitements permettent de maintenir et d'améliorer les productions mais ont un coût non négligeable, affectant la marge bénéficiaire des éleveurs. Dans près de 83% des études, des effets négatifs du parasitisme ont été démontrés.

3. Diagnostic des strongylozes gastro-intestinales

3.1 Diagnostic clinique (sur l'hôte)

3.1.1 Note d'état corporel (NEC) et gain moyen quotidien

Le GMQ est un marqueur sensible pour identifier les animaux qui doivent être traités dans le cadre d'une infestation par des parasites non hématophages. Des études ont montré que le GMQ est diminué chez les animaux infestés (Coop, Kyriazakis 1999) (Hubert et al. 1991) et cette diminution apparaît en amont des premiers signes cliniques (lors d'infestation par *T. circumcincta*).

Dans une expérience réalisée en 2006 par Leathwick en Nouvelle Zélande, 15 % des agneaux les plus lourds du troupeau n'ont pas reçu de traitement. Les résultats ont montré une absence de différence significative concernant le GMQ entre ce groupe d'agneaux et celui ayant tous reçu le traitement, un développement plus lent de la résistance à *Teladorsagia* spp dans le groupe d'animaux non traités mais aussi une augmentation de la contamination des pâtures à *H. contortus* et *T. colubriformis*.

Cependant, la croissance des agneaux peut être impactée par d'autres facteurs (disponibilité en herbe, qualité ...). Le GMQ doit être associé à d'autres paramètres pour décider d'un traitement.

3.1.2 Index de souillure de l'arrière train par la diarrhée ou « dag score »

Le parasitisme digestif est une des causes majeures de diarrhée chez les ruminants. Le "dag score" est une mesure subjective du niveau de souillure de l'arrière train. Il s'agit d'un moyen pour identifier les animaux nécessitant un traitement. Les autres causes de diarrhée doivent être exclues avant de réaliser le traitement.

Néanmoins, la corrélation entre le niveau de souillure de l'arrière train et le niveau d'excrétion des œufs dans les matières fécales a été remise en cause dans l'étude de (Morris et al. 2005) pour laquelle une augmentation du dag score était associée à une diminution du FEC (Faecal egg count). A l'inverse, l'étude réalisée en 2007 par Broughan et Wall a montré une corrélation positive entre un dag score élevé et un fort niveau d'excrétion (Broughan, Wall 2007). Cet indicateur doit donc être utilisé avec précaution.

3.1.3 L'évaluation d'un état d'anémie de l'animal par la méthode FAMACHA®

Les principales études de réalisation et d'évaluation du Traitement Ciblé Sélectif (TCS) ont été réalisées en ayant recours à la méthode du FAMACHA® (figure 4). Cette méthode évalue la couleur de la membrane conjonctivale (en se basant sur une échelle allant de 1 (rouge, score normal) à 5 (blanche). Ainsi elle permet d'estimer le degré d'anémie causée – entre autre - par le nématode hématophage *Haemonchus contortus*. Ce système a l'avantage d'être facile à mettre en œuvre mais demande un niveau d'expertise et de formation suffisant et se révèle très précis dans les zones où *H. contortus* est le parasite dominant (milieu tropical et sub-tropical avec un climat chaud et humide). Par contre, il ne peut pas être utilisé seul dans les territoires, tels que la France où *H. contortus* coexiste avec des parasites non hématophages (comme *Teladorsagia circumcincta*). De plus, cette méthode demande beaucoup de main d'œuvre. D'après cette méthode, les animaux ayant un score supérieur à 3 devraient être traités.

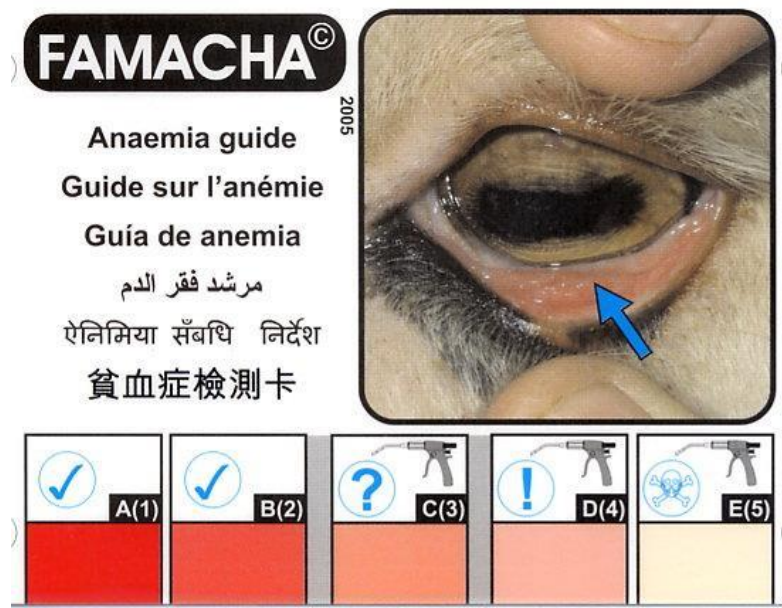


Figure 4 : Grille d'évaluation de la couleur de la muqueuse conjonctive pour approcher le niveau d'anémie des brebis (Bath, van Wyk 2009)

3.1.4 Indicateurs de performance laitière

L'étude épidémiologique de Hoste et al en 2002 a montré que les chèvres en première lactation et celles produisant le plus de lait ont des comptages d'œufs plus élevés. Cette approche de TCS a été mise en place dans 11 fermes de chèvres laitières sur deux années successives et a permis de réduire de 40% l'usage des anthelminthiques sans dégrader la production laitière (Hoste, Chartier, Le Frileux 2002).

Ainsi, chez la chèvre, la production laitière est un marqueur approprié pour identifier les animaux nécessitant un traitement.

En 2020, (Schwarz et al. 2020) ont montré l'intérêt de la production laitière en début de lactation.

3.2 Diagnostic de laboratoire

3.2.1 Analyses coprologiques

Le diagnostic coproscopique consiste à mettre en évidence les éléments parasitaires dans les matières fécales macroscopiquement (vers entiers ou fragments visibles à l'œil nu ou avec une loupe binoculaire) ou microscopiquement (visualisation des œufs, ookystes, larves avec un microscope). C'est une méthode de diagnostic de base en parasitologie

3.2.1.1 Modalités de prélèvements et de conservation des échantillons

Le prélèvement de fèces doit impérativement être individuel et réalisé directement dans le rectum des animaux afin d'éviter toute contamination environnementale. A minima, 5 g de matière fécale sont nécessaires aux analyses. Chaque prélèvement, identifié par le numéro de travail de la brebis, doit être conditionné individuellement et conservé au froid positif (+4°C) le temps de procéder à l'analyse coprologique. Le but est de ralentir le développement d'œufs en larves L1 (si la température est supérieure à >10°C) notamment chez *Teladorsagia circumcincta*.

Si une coproculture est envisagée, les prélèvements ne doivent pas être conservés au réfrigérateur (+4°C) plus de 48h au risque de voir diminuer le nombre de larves L3 capables de se développer. Les proportions des espèces de larves L3 pourront aussi être modifiées à l'issue de la coproculture à cause d'une différence de sensibilité des larves aux températures faibles. Ainsi, *Haemonchus contortus*, plus sensible au froid, peut être retrouvé en proportion artificiellement diminuée à l'inverse de *Trichostrongylus colubriformis*, dont la proportion peut augmenter en raison de sa plus grande tolérance au froid.

La conservation par congélation est à proscrire en raison du risque d'éclatement des œufs lors des variations de volume de l'eau lors des changements d'état. La congélation pourrait ainsi fausser à la fois les résultats de coproscopies et de coproculture.

3.2.1.2 Préparation des échantillons en vue des analyses microscopiques

Afin de faciliter la visualisation et le dénombrement des œufs, il est nécessaire de les concentrer et d'éliminer au maximum les débris végétaux et autres débris présents dans les fèces. Deux méthodes d'enrichissement sont utilisables :

- La flottation qui nécessite un liquide plus dense que les éléments parasitaires. Les œufs sont concentrés à la surface du liquide. Plusieurs solutions, différentes par leur densité, sont utilisables. Par exemple, nous pouvons citer le sulfate de zinc (à 33% densité de 1.18), sulfate de magnésium (à 35% densité de 1.28), le nitrate de sodium (densité de 1.22) et la solution saline de chlorure de sodium à saturation (d=1,2). Ce dernier liquide est le plus couramment employé en raison de sa facilité d'utilisation, de son faible coût, de l'absence de danger. Un autre avantage est qu'il limite la remontée des débris végétaux.

- La sédimentation consiste en une dilution du prélèvement dans un liquide de faible densité. Les œufs sédimentent et se concentrent dans le culot du tube. Cette technique est utilisée pour la recherche d'œufs très denses tels que ceux des Trématodes (elle n'est pas utilisée pour la recherche d'œufs de SGI)

Différentes techniques analytiques sont disponibles pour réaliser des coproscopies quantitatives. Nous pouvons citer en outre, la technique de Stoll (1923), technique de sédimentation, et la technique de numération en lame de Mac Master modifiée par Raynaud. Nous nous focaliserons sur cette dernière technique.

Le principe consiste à ajouter 3 grammes de fèces broyées à 42 mL d'une solution saline (NaCl) saturée ($d=1,2$). Une fois enrichie, la solution est homogénéisée puis filtrée à 3 reprises. Le produit de filtration est prélevé puis déposé à l'aide d'une pipette pasteur sur une lame de McMaster (figure 5).

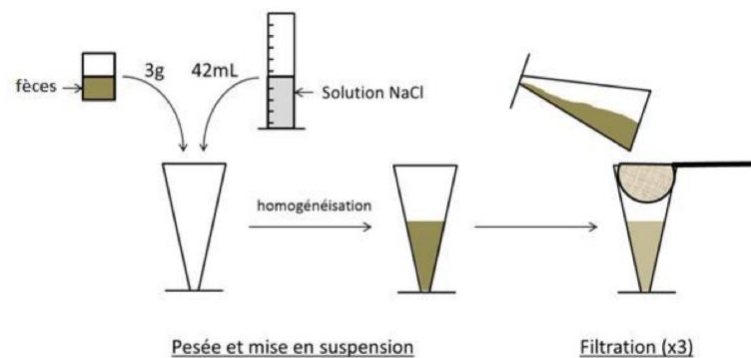


Figure 5 : Réalisation de la méthode de coproscopie quantitative individuelle (Bonfont, Canellas 2014)

Le coefficient multiplicateur de cette méthode est faible de 15 ou 50 œufs de strongles par gramme de fèces (opg). Il y a donc un risque de non détection des faibles infestations. Toutefois, cette méthode est suffisante chez les ovins pour lesquels l'excrétion fécale est très souvent bien plus élevée. La limite de détection peut être abaissée à 1 ou 2 opg en utilisant la méthode FLOTAC. Cette technique est cependant plus onéreuse, demande plus de travail et des qualifications supplémentaires des techniciens la réalisant (Cringoli et al. 2010; Rinaldi et al. 2010).

3.2.1.3 Lecture des échantillons en analyses coprologiques individuelles

Comme évoquée ci-dessus, la lecture s'effectue à l'aide d'une lame de McMaster. Elle est composée de 2 chambres de 0,5 mL chacune dans lesquelles sont gravées un réseau de 0,15 mL (figure 6). Les œufs sont d'abord comptés dans les deux réseaux. Or les deux réseaux représentent 1/150e du volume total du mélange (pour rappel 3g de matière fécale dans 42 ml) : un œuf compté correspond donc à 50 opg. Si aucun œuf n'est trouvé lors de cette étape, alors l'observation est élargie aux deux chambres : la découverte d'un seul œuf (ou de plusieurs) dans la chambre en dehors du réseau compte pour 15 opg de matières fécales.

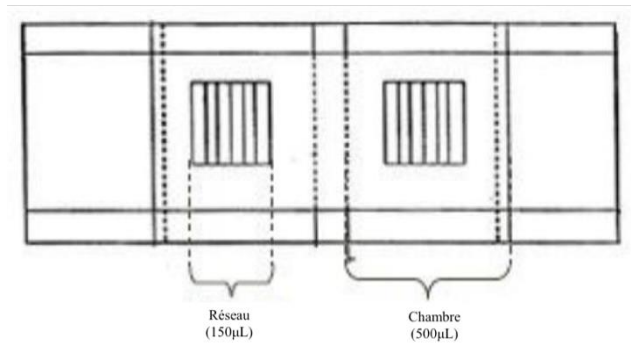


Figure 6 : Schéma d'une lame de McMaster Source : Richelme, Greil, 2019

Les œufs des trois espèces d'intérêt sont visibles au microscope optique (grossissement x100 ou x400) mais impossibles à différencier (figure 7). Les œufs de *Nematodirus spp* sont facilement reconnaissables en raison de leur très grande taille. Quant aux œufs de *Strongyloides papillosus*, ils sont identifiables en raison de la larve L1 embryonnée qu'ils contiennent et de leur petite taille.

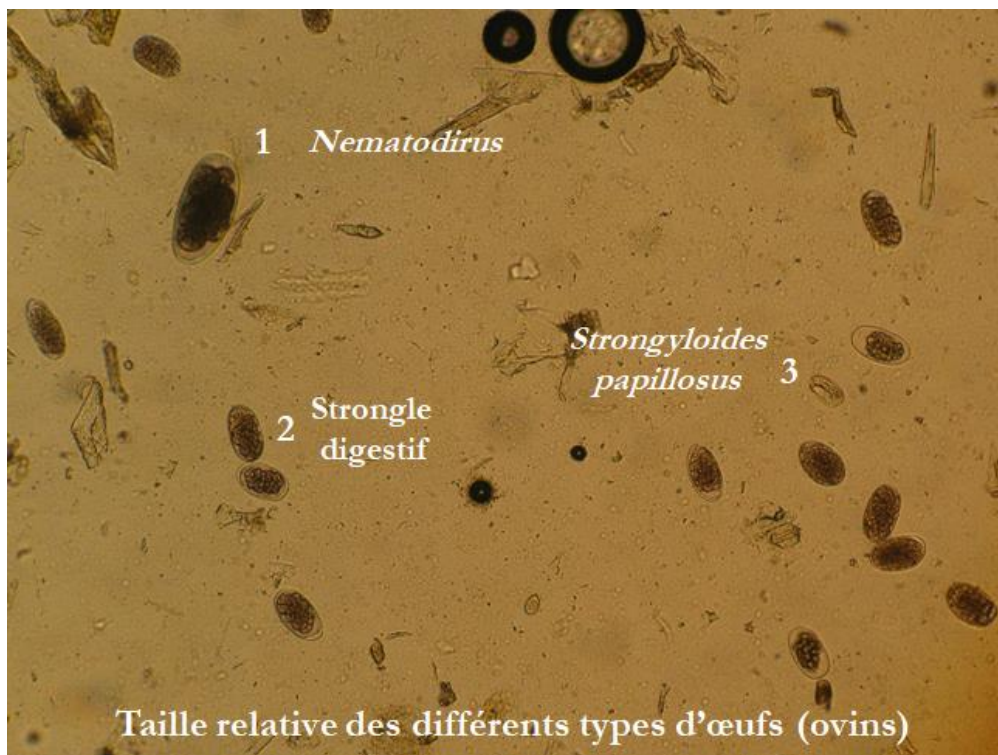


Figure 7 : taille relative des différents types d'œufs de strongles chez les ovins, grossissement x400 (d'après service de parasitologie ENVT)

Les œufs de strongles apparaissent à faible grossissement sous forme d'ellipse non operculés, dépourvus de bouchon polaire et à paroi mince contenant une morula. Leurs dimensions varient entre 80-90 µm de longueur et 40 µm de large (figure 8) (Lienard 2019).



Figure 8 : œufs de strongles de ruminants mesurant environ 80 μm de long (Arsenopoulos et al. 2021)

3.2.1.4 Les analyses coprologiques de mélange

Les variations de charge parasitaire au sein d'un troupeau sont importantes et peuvent conduire à une sur-dispersion des valeurs d'excrétion fécales des œufs de SGI entre les individus. Afin d'avoir un résultat représentatif du niveau d'excrétion parasitaire, le nombre d'animaux prélevés et analysés par coproscopie individuelle doit être important. Or même si la fiabilité est très bonne, le coût et le temps consacré à cette analyse peuvent constituer un frein à la réalisation de coproscopies individuelles à grande échelle. En moyenne, le coût d'une analyse coprologique individuelle en laboratoire est de l'ordre d'une dizaine d'euros.

La coproscopie de mélange intervient dans ce cadre. Elle est réalisée à partir d'un mélange de prélèvements fécaux individuels et identifiés. Les travaux de Bonnefont et Canellas considèrent un échantillonnage de 15 individus comme correct et suffisant (Bonnefont, Canellas 2014). Ils alertent aussi, conjointement aux travaux de (Jacquiet et al. 2014) sur le risque d'une sous ou surestimation si le nombre d'individus est inférieur à 10 dans le lot.

Ainsi, 1 gramme de chaque prélèvement individuel est mélangé au 14 autres. Une fois un mélange homogène obtenu, 3 grammes sont alors prélevés puis analysés de la même manière que décrit précédemment (concernant la coproscopie individuelle) (figure 9).

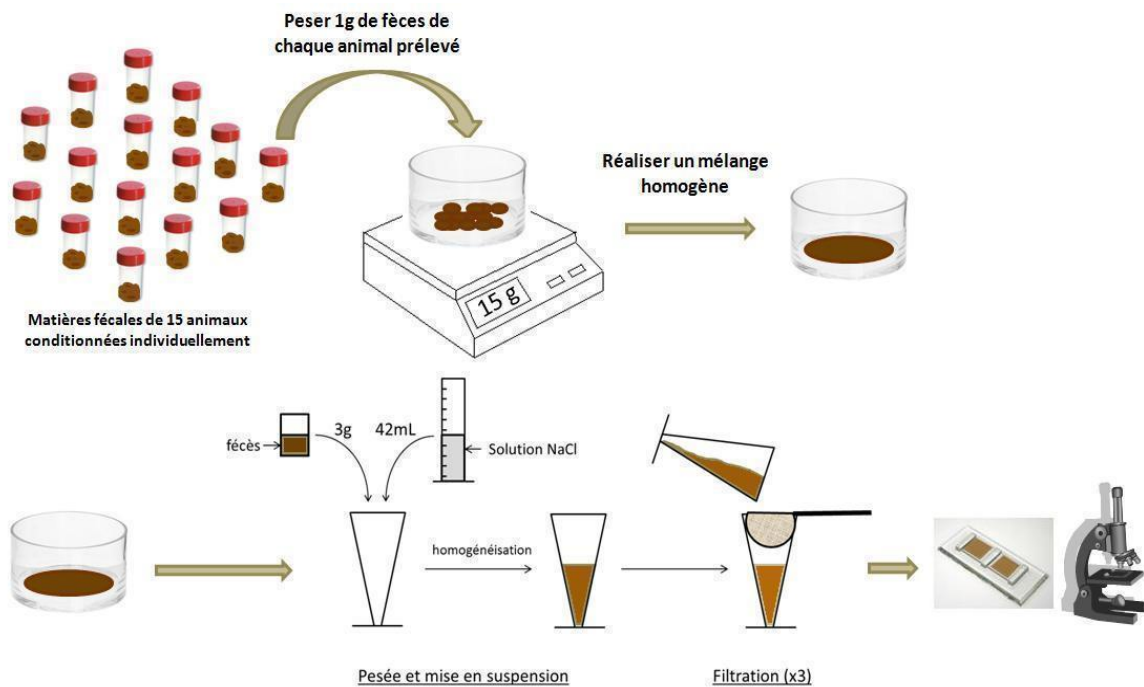


Figure 9 : Réalisation d'une coproscopie de mélange (Richelme, Greil 2019)

L'analyse de mélange est représentative de l'intensité moyenne de l'excrétion fécale parasitaire d'un lot : en effet, il existe une forte corrélation ($r = 0,98$) entre les valeurs individuelles d'excrétion et la valeur obtenue après mélange des 15 mêmes prélèvements (Bonfont, Canellas 2014). Plus récemment, d'autres études ont trouvé le même niveau de corrélation ($r=0,97$) pour des lots de 10 individus (Morgan et al. 2005).

3.2.1.5 Résultats et interprétation

Comme nous l'avons évoqué précédemment, la coproscopie quantitative permet une évaluation de l'intensité d'excrétion des œufs de SGI. Or cette intensité peut varier au cours du temps et en fonction de nombreux facteurs : réponse immunitaire de l'hôte, prolificité des espèces de SGI présentes, saisonnalité, sensibilité des femelles... (Sargison 2013).

La teneur en eau des fèces peut aussi conduire à une sous-évaluation du nombre d'œufs par gramme en diluant les œufs dans les matières fécales (Le Jambre et al. 2007).

Il paraît donc difficile de fixer une valeur de seuil d'excrétion au-delà de laquelle un traitement est préconisé. Cependant, on peut considérer qu'un animal non clinique, avec un niveau d'excrétion inférieur à 500 œufs par gramme ne présente pas une charge parasitaire suffisante pour motiver un traitement anthelminthique immédiat. On peut, de la même manière, effectuer une gradation de l'intensité d'infestation parasitaire. Ainsi, on considérera un animal comme modérément parasité entre 500 et 1000 œufs par gramme excrétés. Alors qu'un animal avec un niveau d'excrétion compris entre 1000 et 2000 œufs par gramme sera considéré comme niveau d'excrétion élevé.

Il faut garder à l'esprit que l'évaluation de la charge parasitaire via l'analyse coproscopique ne donne une valeur de l'infestation qu'à un temps donné et qu'elle ne tient pas compte des stades immatures et sous-estime les potentielles conséquences pathologiques d'espèces peu prolifiques.

La mise en place d'un traitement peut être motivée par un niveau d'excrétion élevé, mais aussi par des signes cliniques fortement évocateurs d'une charge parasitaire mal tolérée.

En cas de niveau d'infestation modéré, le choix du traitement doit être motivé par des facteurs zootechniques et l'état individuel des animaux.

3.2.2 Coproculture

La coproscopie permet de déterminer le niveau d'infestation des ovins mais ne permet pas de différencier les espèces de strongles car leurs œufs sont très semblables morphologiquement. La coproculture consiste à incuber les matières fécales contenant les œufs de strongles. Des critères morphologiques permettent de distinguer les espèces de strongles. Or il est intéressant de connaître l'helminthofaune afin de déterminer quelles sont les espèces majoritaires et résistantes dans l'élevage.

3.2.2.1 Méthode de coproculture

Après avoir réalisé des coproscopies individuelles, 3 g de chaque prélèvement est placé dans un pot en plastique laissé ouvert (oxygénation) et mis à incuber entre 22 et 25 °C pendant 10 jours dans une pièce obscure. Les prélèvements sont humidifiés régulièrement (tous les 2 à 3 jours avec l'eau du robinet).

Au bout de 10 à 12 jours, les pots sont remplis à ras bord d'eau et une boîte de Pétri retournée est disposée dessus. L'ensemble est retourné sur la table. La boîte de Pétri est remplie d'eau au 2/3 environ. Les larves L3 vont alors migrer vers le liquide contenu dans la boîte (figure 10). Il ne reste qu'à prélever à la pipette les larves et effectuer une centrifugation à 4500 tours pendant 10 minutes pour récupérer le culot, ou laisser les larves sédimenter en plaçant le flacon verticalement (Jacquet 2012).

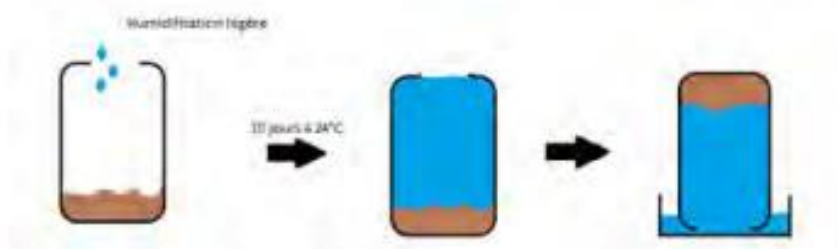


Figure 10 : Schéma du procédé de coproculture (MAAF 1986)

3.2.2.2 Diagnose morphologique des larves

L'identification des larves L3 au microscope est une étape difficile. Les larves sont identifiées en utilisant une combinaison de caractères morphologiques édités par Knoll et al. (Knoll et al. 2021).

Premièrement les larves sont classées en trois groupes selon la taille de leur queue de gaine (figure 11) :

- Queue de gaine courte (entre 25 et 50 μm) : *Trichostrongylus* spp. ou *T. circumcincta*
- Queue de gaine intermédiaire (51-89 μm): *H. contortus* ou *Cooperia curticei*

- Queue de gaine longue : *Chabertia ovina* ou *Oesophagostomum spp*

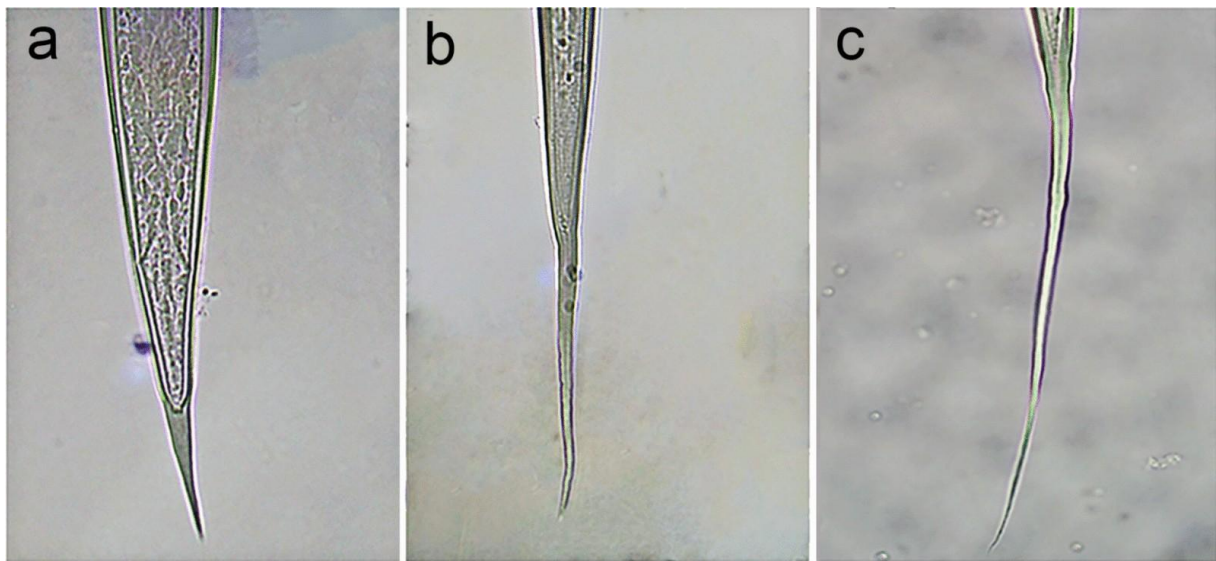


Figure 11 : Photographies du classement en trois groupes en fonction de la longueur de la queue de gaine des nématodes (a : queue de gaine courte ; b : queue de gaine intermédiaire et c: queue de gaine longue) (Knoll et al. 2021)

Dans chaque groupe, les critères suivants sont ensuite utilisés : longueur totale du corps ; nombre de cellules intestinales ; forme et configuration des cellules intestinales ; forme de la tête ; forme de la base de la queue ; forme de la queue engainée ; présence et longueur du filament de la queue engainée (Knoll et al. 2021) (figure 12).

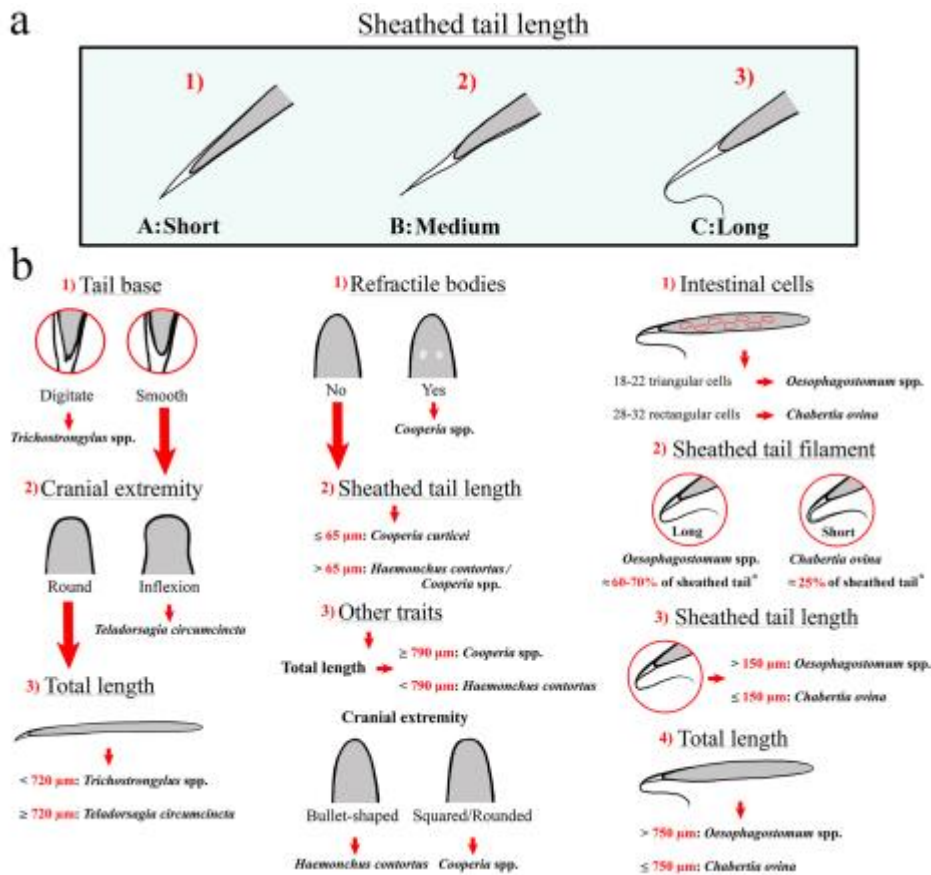


Figure 12 : Arbre décisionnel dans l'identification microscopique des principales larves de SGI chez les ovins (Knoll et al. 2021) (a : classification préliminaire par la longueur de la queue de gaine ; b : classement secondaire fondé sur des caractéristiques morphologiques et morphométriques)

Pour estimer la part relative de chaque espèce, une centaine de larves sont identifiées.

3.2.3 Identification des larves par qPCR

L'identification et la quantification des espèces présentes peuvent aussi être faites par PCR (polymérase chain reaction) quantitative (qPCR).

Le principe de la PCR repose sur l'amplification puis la détection de segments d'ADN spécifiques des SGI. Les amorces et les sondes utilisées ciblent une région spécifique de l'ADN ribosomal de l'ITS 2 (Internal Transcribed Spacers 2 – ITS 2), des trois espèces majoritaires de SGI ovins (*H. contortus*, *T. circumcincta*, *T. colubriformis*).

L'ADN parasite est extrait à partir du culot de la suspension larvaire obtenu après coproculture à l'aide d'un kit d'extraction du commerce (DNeasy PowerSoil®).

L'ADN extrait doit alors être amplifié, et pour cela, les segments doivent être dénaturés (c'est-à-dire que les deux brins doivent être séparés). L'étape de dénaturation est indispensable afin de permettre l'hybridation de part et d'autre de la séquence cible. L'ADN polymérase peut ainsi agir en assurant l'extension des amorces et donc la synthèse de nouveaux brins d'ADN, eux même, future matrice du prochain cycle.

Dans le cadre de l'identification des larves L3 on a recours à la PCR quantitative. Cette technique de PCR permet de connaître le nombre de copies d'ADN parasites présent dans

l'échantillon. Ainsi, il est possible d'avoir une idée de l'intensité d'excrétion larvaire et donc de l'infestation.

Cette méthode repose sur l'émission de fluorescence dont l'intensité est proportionnelle au nombre de copies d'ADN formé. Pour cela, la technologie Taqman est largement utilisée. Elle repose sur l'utilisation d'une sonde, équipée de cette technologie, complémentaire du segment d'ADN cible. Cette sonde porte sur son extrémité 5' un fluorochrome inhibé par le quencher porté à l'extrémité 3'. Lors de l'amplification, le passage de l'ADN polymérase vient hydrolyser la sonde Taqman en libérant le fluorochrome. Le fluorochrome n'étant plus inhibé par le quencher : il entraîne alors l'émission de fluorescence.

Ainsi, plus l'ADN est détecté vite plus l'intensité de fluorescence émise est importante : le nombre de cycles d'amplification nécessaire est alors plus faible (Ct).

Le nombre de Ct obtenu est ensuite traduit en nombre de larves via une gamme étalon de plasmides préparés sur des *Escherichia coli* transfectées. Ces plasmides contiennent les séquences cibles des nématodes à identifier.

3.2.4 Autopsie

En élevage de petits ruminants, l'autopsie est très souvent une étape indispensable au diagnostic. Il convient d'ouvrir et de laver toutes les sections du tube digestif et dans certains cas d'appliquer un traitement chimique sur la muqueuse pour mettre en évidence les larves enkystées ou en migration. Lorsque l'autopsie est réalisée rapidement après la mort, *Haemonchus contortus* est visible facilement en raison de sa grande taille (jusqu'à 3 cm) et de sa coloration rougeâtre (figure 13). *Teladorsagia circumcincta* est plus difficile à repérer mais les larves L4 enkystées forment des nodules blanchâtres (gastrite nodulaire).



Figure 13 : Photographie de vers adultes d'*Haemonchus contortus* dans la caillette d'un ovin (Jacquiet 2016)

**PARTIE II : LUTTE CLASSIQUE
CONTRE LES STRONGYLOSES
GASTRO-INTESTINALES DES
OVINS**

1. Gestion et maîtrise des populations de strongles gastro-intestinaux

1.1 Lutte chimique : gestion thérapeutique du parasitisme chez la brebis

1.1.1 Familles d'anthelminthiques disponibles en France

L'émergence des anthelminthiques dans les années 60 a fait de la lutte chimique le principal moyen de maîtrise des strongles en élevage. En France, 5 familles d'anthelminthiques sont disponibles en élevage ovin.

- Les Benzimidazoles (BZ)
- Les Imidazothiazoles
- Les Salicylanilides
- Les Lactones Macrocycliques (LM)
- Les dérivés d'Aminoacétonitriles

1.1.1.1 Benzimidazoles et pro-benzimidazoles

Il s'agit de la famille d'anthelminthique la plus utilisée dans le monde et la plus ancienne. La première molécule a été commercialisée dès 1960. Cette famille présente un large spectre d'activités avec une action contre les nématodes et les cestodes.

Le mode d'action des benzimidazoles et des pro-benzimidazoles repose sur l'inhibition de la polymérisation de la tubuline en microtubules en particulier dans les cellules intestinales des nématodes. Ces molécules se fixent sur la tubuline β de manière à bloquer l'activité cellulaire (division, transport) causant ainsi la mort du nématode. Les BZ ont aussi une action ovicide et larvicide ; en bloquant les divisions cellulaires.

Dans le cas de résistance à cette famille de molécules, on observe un défaut de fixation aux tubuline (Köhler 2001).

Sur le plan pharmacocinétique, ces molécules sont caractérisées par une faible rémanence. Leur durée d'action est ainsi très brève : un animal peut se ré-infester dès le lendemain. Les principales formes d'administration sont sous forme de suspension en per-os.

Leur index thérapeutique est très large, les accidents de surdosage ou les effets secondaires sont de ce fait relativement rares. Certaines molécules telles que le nétohimin ou l'albendazole, utilisées à des posologies supérieures à 10 mg/kg, peuvent avoir un effet tératogène. Leur usage est contre-indiqué durant le premier tiers de gestation.

1.1.1.2 Imidazothiazoles

Les imidazothiazoles sont aussi une "vieille" famille d'anthelminthiques car commercialisés dès le milieu des années 1960. Une seule molécule est encore commercialisée à ce jour en tant qu'anthelminthique : le lévamisole (Köhler 2001).

Le mode d'action repose sur une action cholinomimétique directe. Ces molécules agissent en tant qu'agonistes cholinergiques au niveau des synapses neuro-musculaires des nématodes. La fixation de ces molécules entraîne une ouverture durable des canaux et donc une dépolarisation des cellules musculaires. La contraction des muscles persiste et cause une

paralysie spastique du nématode. Ce dernier se décroche de la muqueuse intestinale et est éliminé dans les fèces.

En ce qui concerne leur propriétés pharmacologiques (cinétique et dynamique), les imidazothiazoles sont non rémanents. Les formulations disponibles sont per-os ou injectable. A l'inverse des molécules précédentes, ces dernières présentent un index thérapeutique très étroit ; la dose toxique est très proche de la dose efficace.

1.1.1.3 Salicylanilides

Le spectre d'action des salicylanilides est relativement restreint : les molécules de cette famille sont efficaces contre *Fasciola hepatica* et les nématodes hématophages comme *Haemonchus contortus*. Seul le closantel a aussi une action sur les larves L1 à L3 d'*Oestrus ovis*. Ces molécules se lient très fortement aux protéines plasmatiques.

Elles agissent au niveau de la phosphorylation oxydative qui se déroule dans les mitochondries des parasites. En découplant la phosphorylation oxydative, elles empêchent la synthèse d'ATP : le parasite est incapable de synthétiser de l'énergie et meurt en puisant dans ses réserves. (Köhler 2001).

Les salicylanilides sont disponibles sous forme injectable ou per-os et sont souvent associées à d'autres familles de molécules pour élargir leur spectre d'action. Leur rémanence est de l'ordre de 6 à 8 semaines. Ces molécules sont uniquement utilisables en tout début de tarissement chez les brebis laitières.

1.1.1.4 Lactones macrocycliques (LM)

Les LM se divisent en deux sous familles : les avermectines (comportant l'abamectine, la doramectine, l'éprinomectine, l'ivermectine et la sélamectine) et les milbémycines (milbémycine (non disponible chez les ruminants) et moxidectine). Les LM ont été découvertes dans les années 1980. Elles ont un spectre d'action assez large : elles sont efficaces contre les nématodes gastro-intestinaux, de tous stades, y compris les larves en hypobiose. Elles agissent aussi sur les ectoparasites, tels que les insectes ou les acariens. Elles n'ont en revanche pas d'action sur les cestodes ou les trématodes.

Les LM agissent en se fixant dans les synapses neuromusculaires des invertébrés. Les molécules agissent en se fixant sur les récepteurs au glutamate des canaux chlorure. Elles provoquent ainsi une ouverture permanente de ces canaux et ainsi les cellules musculaires ne peuvent plus se dépolariser et donc se contracter. Cela entraîne une paralysie flasque, notamment au niveau des muscles du pharynx, qui empêche le parasite de s'alimenter. L'équivalent se produit chez les vertébrés ; puisque les LM sont aussi capables de se fixer sur les récepteurs chlorures sensibles au GABA. La présence de ce type de récepteurs chez les vertébrés peut être une cause de toxicité (Köhler 2001).

De nombreuses formes galéniques existent : injectable, pour-on ou voie orale. Elles ont des propriétés lipophiles leur conférant une rémanence de 2 à 5 semaines (par stockage dans le tissu adipeux et relargage progressif). Il existe même certaines formulations de moxidectine pouvant aller jusqu'à une rémanence de 4 mois.

Le principal inconvénient des LM concerne leur écotoxicité. En effet, elles sont métabolisées par l'organisme de l'animal mais elles sont éliminées sous forme active en majorité par les

fèces des animaux traités. Ainsi, des résidus chimiques sont relargués dans le milieu extérieur. Ces résidus sont toxiques pour la faune non cible (appelée aussi faune auxiliaire comprenant des arthropodes coprophages et des lombrics) et peuvent entraîner de la mortalité ou des effets sub-létaux sur les formes adultes et larvaires de cette faune (Lumaret, Errouissi 2002). Face aux nouveaux enjeux écologiques, la prise de conscience de l'écotoxicité des LM et la recrudescence de résistance vis-à-vis de cette famille : des solutions innovantes doivent être proposées en alternative aux traitements anthelminthiques.

1.1.1.5 Dérivés amino-acétonitriles

Il s'agit de la famille la plus récente. Commercialisée pour la première fois en 2008, elle compte une seule molécule commercialement disponible : le monépantel. Cette molécule est active sur tous les stades de nématodes gastro-intestinaux (y compris les larves en hypobiose).

Le mode d'action du monépantel est similaire à celui du lévamisole : il s'agit d'un agoniste cholinergique spécifique des synapses neuro-musculaires des nématodes. En ciblant une sous unité spécifique des récepteurs à l'acétylcholine, la fixation de la molécule entraîne une paralysie spastique (Taylor, Coop, Wall 2016).

Le monépantel existe sous forme buvable et n'a pas de rémanence. Il dispose aussi d'une Limite Maximale de Résidus (LMR) mais en l'absence d'étude de déplétion permettant d'établir une LMR lait, la molécule ne peut être utilisée chez les animaux producteurs de lait destiné à la consommation humaine.

1.1.2 Molécules disponibles en élevage ovin laitier

La gestion du parasitisme chez les ovins laitiers est pleinement liée à la conduite d'élevage et à l'évaluation du risque parasitaire (Alzieu et al. 2004). Pour lutter contre le parasitisme intestinal chez les ovins, il existe actuellement 5 familles de molécules commercialisées en France. Or, chez la brebis laitière, l'arsenal thérapeutique se restreint grandement.

Pour les traitements en lactation, seules deux molécules sont utilisées dans la pratique : l'éprinomectine (associée à un temps d'attente (TA) nul) et la moxidectine par voie orale (TA = 5 jours). Les benzimidazoles sont aussi utilisables en lactation, mais associés à un temps d'attente minimal de 8 jours (pour l'oxfendazole depuis 2014) rendant leur utilisation peu rentable en pratique.

D'autres lactones macrocycliques sont utilisables mais hors lactation (Doramectine, Moxidectine injectable).

Le lévamisole, appartenant à la famille des imidazothiazoles, ne bénéficie pas, à ce jour, de LMR en lactation. De ce fait, il est autorisé uniquement 2 mois avant la première mise bas rendant son utilisation possible uniquement sur les animaux du pré-troupeau.

Le tableau 3 récapitule les différentes molécules utilisables chez la brebis laitière (Jouffroy et al. 2022).

Famille de la molécule	Molécule active	Noms commerciaux (liste non exhaustive)	Spectre d'activité	Posologie	Délais d'attente
Benzimidazoles	Albendazole	Valbazen®	SGI + <i>Dictyocaulus filaria</i> + <i>Moniezia</i> spp	VO 3.8 mg/kg	10 j Viandes et abats 4-6 j Lait
			SGI + <i>Fasciola hepatica</i>	VO 7.5 mg/kg	
			SGI + <i>Dicrocoelium lanceolatum</i>	VO 1.5 mg/kg	10 j viandes et abats 4-6 jours en lactation Interdit 1-tiers de la gestation
	Fenbendazole	Panacur®	SGI + <i>Dictyocaulus filaria</i>	VO 5 mg/kg	16 j Viandes et abats 8.5 j Lait
			<i>Moniezia</i> spp.	VO 10 mg/kg	
	Netobimin	Hapadex®	SGI + <i>Dictyocaulus filaria</i>	VO 7.5 mg/kg	6 j Viandes et Abats 5j Lait
Idem + <i>Moniezia</i> spp., <i>Fasciola hepatica</i> , <i>Dicrocoelium lanceolatum</i>			VO 20 mg/kg	Idem + Interdit dans le 1-tiers de la gestation	
Oxfendazole	Oxfenil®	SGI + <i>Dictyocaulus filaria</i> + <i>Moniezia</i> spp.	VO 5 mg/kg	14 j Viandes et Abats 8 j Lait	
Imidazothiazole	Levamisole	Lévamisole® , Biaminthic® , Lévisole® , Némisol® , Anthelminthicide®	SGI	IM/VO 7.5 mg/kg	3j Viandes et Abats Interdit en lactation, au tarissement et deux mois avant la 1ère mise bas

Lactones macrocycliques	Doramectine	Dectomax® , Zearl®	SGI, Strongles pulmonaires, <i>Oestrus ovis</i> , <i>Psoroptes ovis</i>	IM 0.2 mg/kg	70 j Viandes et Abats Interdit en lactation et chez les brebis tarées dans les 70j (2 mois pour Zearl) avant la mise bas
	Eprinomectine	Eprinex multi® , Eprecis ® pour on	SGI + <i>Dictyocaulus filaria</i>	Pour on 1 mg/kg	2 j Viandes et Abats 0j Lait
		Eprecis® injectable	SGI, <i>Dictyocaulus filaria</i> , <i>Sarcoptes scabiei var.bovis</i> , Poux piqueurs	SC 0,2 mg/kg	42j Viandes et Abats 0j Lait
	Ivermectine	Oramec®	SGI + strongles pulmonaires, <i>Oestrus ovis</i>	VO 0.2 mg/kg	6j Viandes et Abats Interdit en lactation, au tarissement et 28j avant la 1ère mise bas
		Ivomec®	SGI + nématodes pulmonaires, <i>Oestrus ovis</i> , Acariens de la gale, Poux piqueurs	SC 0.2 mg/kg	28j Viandes et Abats Interdit en lactation, au tarissement et 21j avant la 1ère mise bas
	Moxidectine	Cydecitine® orale	SGI+ <i>Dictyocaulus filaria</i>	VO 0.2 mg/kg	14j Viandes et Abats

		Cydecitine® 1% injectable	Idem + <i>Oestrus ovis</i> , <i>Psoroptes ovis</i>	SC 0.2 mg/kg	82j Viandes et Abats Interdit en lactation et chez les femelles gravides et taries dans les 60 jours avant la mise bas
Salicylanilides	Closantel	Seponver®	SGI (hématophages), <i>Fasciola hepatica</i> , <i>Oestrus ovis</i>	VO 10 mg/kg	55j Viandes et Abats 34j après mise bas si période sèche est d'au moins 90j sinon 4 mois après le trt si la période sèche est <90 j
		Flukiver®		SC 5 mg/kg	107j Viandes et Abats Interdit en lactation, au tarissement et un an avant la 1ère mise bas
		Duotech® (+ oxfendazole)	SGI <i>Dictyocaulus spp.</i> , <i>Moniezia spp</i> , <i>Fasciola hepatica</i> , <i>Oestrus ovis</i>	VO 10 mg/kg (+ Oxfendazole 5mg/kg)	42j Viandes et Abats Interdit en lactation, au tarissement et un an avant la 1ère mise bas
		Supaverm® (+mébendazole)		VO 10 mg/kg (+ mebendazole 15mg/kg)	65j Viandes et Abats Interdite en lactation, au tarissement et un an avant la 1ère mise bas

	Nitroxinil	Dovenix®	SGI (hématophages) <i>Fasciola hepatica</i>	SC	50j Viandes et Abats Interdite en lactation, au tarissement et un an avant la 1ère mise bas
--	------------	----------	---	----	---

Tableau 3 : Synthèse des molécules utilisables en élevage laitier (Jouffroy et al. 2022)

1.2 Gestion du parasitisme par la conduite de pâturage

Une bonne gestion et utilisation du pâturage est un bon moyen permettant de limiter l'utilisation des anthelminthiques. Mais elle ne permet pas cependant d'être un moyen de contrôle du parasitisme à elle seule.

On distingue trois grandes stratégies de pâturage comme moyen de gestion du parasitisme : la stratégie de prévention, d'évasion et de dilution.

Historiquement, de nombreux éleveurs pratiquaient le "dose and move". Le principe consistait à traiter les animaux avant de les installer sur une nouvelle pâture a priori vierge de parasites. L'avantage de cette pratique réside dans la diminution de la contamination des pâtures et du coup par la diminution de la contamination des animaux eux-mêmes. Cependant, si la résistance est déjà présente dans l'élevage alors les pâtures seront contaminées uniquement par des strongles résistants. Ainsi, la prévalence de la résistance augmente rapidement.

La contamination par les strongles gastro-intestinaux se fait au pâturage, une bonne gestion des pâtures est donc essentielle pour limiter au maximum les risques d'infestation massive. La charge parasitaire d'une parcelle peut être diminuée par la conduite du pâturage (mode de pâturage), par la réduction du chargement ou par l'augmentation du temps de repos de la parcelle (Mahieu, Aumont 2009). Un pic de larve L3 est atteint 2-3 semaines après l'excrétion des matières fécales, les larves ont une durée de survie moyenne sur la pâture d'environ 6 mois. Les conditions météorologiques (hygrométrie, températures élevées...) et les pratiques agronomiques (non retournement des parcelles) peuvent influencer cette durée (O'Connor, Walkden-Brown, Kahn 2006).

1.2.1 Stratégie d'évasion

Le pâturage tournant consiste à laisser les animaux sur une parcelle quelques jours (entre 3 et 5 en moyenne). Il présente deux principaux avantages agronomiques : il respecte le rythme de développement des graminées (meilleure qualité de l'herbe) et augmente la valorisation de la prairie. Il nécessite cependant de bien entretenir les clôtures et demande une certaine maîtrise technique : les parcelles doivent être surveillées (Leray et al. 2017).

Sur le plan parasitologique, la rotation entre les différentes pâtures au bout d'une semaine maximum permet de sortir les animaux avant que l'infestation par les larves L3 soit trop importante. Il faut compter minimum 4 à 6 parcelles pour organiser une rotation efficace et réintroduire les animaux sur des parcelles "assainies" avec un niveau acceptable de larves. Ce

mode de pâturage est adapté pour *Haemonchus contortus* mais pas pour *Teladorsagia circumcincta* et *Trichostrongylus colubriformis* qui peuvent survivre plusieurs mois sur les pâtures.

1.2.2 Stratégie de dilution

Ce mode de pâturage vise à limiter le contact entre les animaux et les parasites en évitant les situations de surpâturage. En effet, la forte densité des individus est associée à une infestation parasitaire plus élevée (Torres-Acosta, Hoste 2008). En situation de surdensité, les animaux broutent l'herbe plus à ras, sur des zones riches en excréments, et sont plus exposés à l'ingestion de larves L3 (Jacquet 2016).

Cette stratégie peut consister en une division de la parcelle en plusieurs sous-unités, une seule sous-unité est pâturée par jour.

Une autre application de la stratégie de dilution est le pâturage mixte : il consiste à faire pâturer successivement (pâturage alternatif) ou simultanément (pâturage simultané) sur une même parcelle des espèces différentes (notamment ovins, bovins et/ou équins). Il s'agit d'une méthode efficace pour diminuer la charge parasitaire des ovins, les nématodes étant relativement spécifiques à chaque espèce hôte (Amarante et al. 1997). Ainsi, les larves d'espèces de strongles pathogènes pour les ovins, sont, lorsqu'elles sont ingérées par des bovins (ou équins) incapables de terminer leur cycle. Elles ne participent donc pas à l'infestation des pâtures des ovins et *vice versa*. Il y a un effet de dilution (Joly et al. 2022).

D'après (Marley et al. 2006) le pâturage alternatif avec des bovins puis des ovins réduit l'excrétion fécale des agneaux en post-sevrage comparé au pâturage simultané de bovins et d'ovins ou au pâturage des brebis seules. Ainsi, le pâturage alternatif réduit le niveau d'infestation des brebis par les SGI. Des observations différentes ont été faites par Brito et al. où le pâturage mixte (ou simultané) a donné des excréments plus faibles (Brito et al. 2013). Dans tous les cas, faire pâturer ovins et bovins semble être une méthode efficace pour diminuer le niveau d'infestation des animaux. De plus, le pâturage mixte a pour effet d'augmenter la proportion de parasites moins pathogènes dans les communautés parasitaires des hôtes. Cette plus grande diversité de parasites est favorable car elle augmente la compétition entre eux et diminue ainsi le recours à des anthelminthiques (Marley et al. 2006).

La plus faible infestation des pâtures lors de pâturage mixte pourrait s'expliquer par la façon différente de pâturer entre ovins et bovins, les ovins pâturant très court l'herbe.

Le pâturage mixte n'aurait pas d'impact sur la production des bovins (Bam et al. 2022; Mahieu, Aumont 2009). En effet, aucune différence significative n'a été retrouvée en comparant les poids des animaux et les excréments d'œufs des vaches en pâturage mixte alors même que ce système améliore la productivité des ovins (GMQ supérieur, FEC plus faible). Dans le cas du pâturage alternatif, la proportion de larves d'*H. contortus* augmente chez les bovins (Mahieu, Aumont 2009). Il se pose la question de l'adaptation de ce nématode à l'espèce bovine. A ce jour, aucun effet pathogène n'est connu chez les bovins.

L'excrétion d'œufs de strongles dans les matières fécales est significativement plus faible lors de pâturage mixte. Par contre, les mesures de l'azote fécal sont similaires que ce soit en pâturage monospécifique ou en pâturage mixte, montrant ainsi que la diminution de l'excrétion est principalement due à l'effet de dilution (Joly et al. 2022).

1.2.3 Stratégie de prévention via la transhumance

Le principe de la stratégie de prévention repose sur l'introduction d'animaux sur des pâtures saines. La possibilité d'infestation étant proche de 0, il convient surtout aux jeunes animaux (plus sensibles en raison de leur absence d'immunité acquise face aux infestations de strongles).

Afin de disposer d'une pâture saine, il faut soit que la pâture n'ait jamais été pâturée par des ruminants, soit qu'elle soit assainie. Un assainissement permet l'élimination de la majorité des larves L3 d'espèces pathogènes : il doit être d'une durée minimale de 6 mois à 1 an. Si *Haemonchus contortus* est le principal strongle présent et pathogène, alors une seule période de gel hivernal permet de diminuer la durée d'assainissement (Hoste, Guitard, Pons 2003).

En estive, les pâtures se prêtent bien à cette stratégie de prévention. Les estives, situées le plus souvent en altitude (climat aux influences montagnardes) restent en moyenne 9 mois sans animaux : l'assainissement de ces dernières se passent lorsque les animaux sont autour de l'exploitation en contre bas des estives. De plus, en sortant les animaux des pâtures de l'exploitation pendant la période estivale, cela permet aussi à ces pâtures de "proximité" de voir leur charge parasitaire diminuée pour le retour des animaux à la descente d'estive.

1.3 Sélection génétique

La sélection génétique d'animaux résistants aux infestations est possible car il existe une forte variabilité individuelle de la réponse immunitaire. Cette modulation de la réponse dépend principalement de deux facteurs : le patrimoine génétique de l'hôte et l'environnement. Le premier facteur est invariable : il est inhérent au niveau de résistance de base de l'individu hôte. L'environnement, à l'inverse, est un facteur continuellement changeant. La combinaison de ces deux facteurs correspond au phénotype de l'individu vis-à-vis de ce caractère.

1.3.1 Variabilité propre à l'hôte

Il s'agit de la capacité de l'hôte à influencer le cycle de vie du parasite. Il peut moduler, entre autres, l'installation des larves ou diminuer la reproduction des nématodes adultes en agissant sur leur fertilité ; On distingue trois types d'individus vis à vis du parasitisme. Certains individus sont résistants : ils sont capables de limiter la ponte d'œufs par les strongles adultes installés et donc d'excréter moins d'œufs dans leurs matières fécales. D'autres sont résilients, c'est-à-dire qu'ils peuvent compenser les impacts de l'infestation parasitaire en maintenant leur niveau de production habituel. Enfin, une partie des individus est incapable de lutter contre l'infestation parasitaire : ils sont sensibles.

Plusieurs paramètres biologiques peuvent influencer la réponse immunitaire face à un stress parasitaire en dehors des caractères génétiques propres. Il s'agit de l'âge et du stade physiologique.

Les travaux de Greer et al. ont montré que des agneaux âgés de moins de 6 mois ont plus de difficulté à mettre en place une réponse immunitaire efficace (Greer et al. 2009a). De la même manière, des individus plus âgés ont aussi une réponse immunitaire moins efficace en raison d'un phénomène d'immuno-sénescence (Hayward et al. 2009).

Le stade physiologique influence aussi l'efficacité de la réponse immunitaire mise en place. Notamment autour de la mise-bas, où la baisse d'immunité a pour conséquence une augmentation de l'intensité d'excrétion fécale des œufs. L'influence du stade physiologique est si importante que l'on n'observe plus de différence d'excrétion entre des lignées de brebis sensibles et résistantes autour de l'agnelage (Douhard et al. 2022).

1.3.2 Variation du niveau de résistance selon la race

L'implication de la race dans le niveau de résistance vis-à-vis du parasitisme se retrouve majoritairement chez les races sub-tropicales à tropicales où les conditions climatiques sont plus favorables aux phases libres de strongles digestifs. Ces races sont considérées comme naturellement résistantes en raison de la forte pression parasitaire, elles sont par ailleurs plus rustiques et donc moins productrices que leurs voisines européennes.

1.3.3 Différentes méthodes de sélection génétique

Le principal avantage de la sélection génétique comme moyen de lutte alternative contre le parasitisme réside dans la fixation du changement. Même s'il nécessite peu d'intervention extérieure une fois la sélection installée, le schéma de sélection doit être structuré, et est coûteux et long à mettre en place.

Le croisement inter-race entre une race résistante et une race de production est un schéma de sélection principalement utilisé dans les pays d'Asie du Sud Est ou d'Afrique (pays dans lesquels la pression parasitaire est très importante et empêche les races d'exprimer pleinement leur potentiel de production) (Chevrotière et al. 2011).

La sélection en race pure est plus répandue sous nos latitudes. Elle consiste à sélectionner les individus les plus résistants au sein d'une race. Les effets de sélection sont cependant plus lents et moins importants qu'en croisement inter-race. Les critères phénotypiques (excrétion fécale, dosages de marqueurs immunitaires éventuellement associés à des quantitative trait loci (QTL)) sont utilisés dans ce schéma de sélection. La sélection est ainsi basée sur l'intensité d'excrétion fécale (présentant une héritabilité modérée (0.15-0.45) (Aguerre et al. 2018)) et fortement corrélée au dosage des immunoglobulines salivaires en fin de pâture (Shaw et al. 2012). Les nouvelles approches en génomiques quantitatives restent à ce jour difficiles à appréhender comme réel critère de sélection, de nombreux gènes étant impliqués dans la résistance d'un individu (Zvinorova et al. 2016).

L'intégration de la sélection génétique au sein du schéma de sélection en race MTR a débuté en 2008. Il consiste en un phénotypage des futurs béliers d'IA après leur sélection sur des critères morphologiques et laitiers (Aguerre et al. 2018). Ce schéma de sélection a été étendu à la race BB via les travaux de Bordes, 2022. Ces études ont montré la pertinence de sélectionner les béliers selon des infestations expérimentales : les brebis issues des béliers les plus résistants ont des comptages d'œufs 50% inférieurs à ceux des brebis issues de béliers sensibles. La présence de brebis résistantes dans les pâtures permettrait de diminuer la charge parasitaire des pâtures et cela aurait un effet protecteur pour les brebis plus sensibles (Aguerre et al. 2018).

1.4 Vaccins

Dans un contexte de limitation d'efficacité (voir de résistances) des anthelminthiques actuellement sur le marché mondial, des vaccins ont commencé à voir le jour dans les pays anglo-saxons. L'un des principaux enjeux du vaccin est de garantir une protection longue vis à vis des parasites sans la problématique des résidus. Il existe actuellement un seul vaccin disponible dans le monde : le BarberVax[®] (commercialisé en Afrique du sud et en Australie). Ce vaccin utilise une protéine extraite des adultes *H. contortus* (antigène H11). Ce dernier exige une primo-vaccination en 3 doses (de 1mL par voie sous-cutanée) qui doit être réalisée avant la période à risque (janvier-avril). Pour garantir une protection efficace, le fabricant conseille un rappel de vaccination toutes les 6 semaines pendant la période à risque.

Il faut cependant rester prudent sur le recours à ces vaccins. En effet, peu de données scientifiques sont disponibles sur la durée et le niveau de protection offert par ces vaccins. Il faudrait évaluer si la protection est suffisante pour pallier aux pertes de production (dues à l'infestation par les nématodes).

De plus, en Europe, il est peu probable qu'un vaccin obtienne une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) car leur niveau actuel d'efficacité, même prouvé scientifiquement, serait en deçà des anthelminthiques actuellement commercialisés. Néanmoins, cette situation pourrait évoluer si les résistances aux anthelminthiques se généralisaient.

1.5 Fourrages bioactifs : utilisation de plantes riches en tanin

L'utilisation de plantes à tanins ou à métabolites secondaires peut présenter des avantages anthelminthiques et nutritionnels. Des études ont été réalisées *in vitro* et *in vivo* chez les petits ruminants et les bovins (Hoste et al. 2015; Peña-Espinoza et al. 2016) en étudiant l'efficacité des légumineuses (Sainfoin et *Sericea lespedeza*) avec des tanins concentrés et polyphénols. Cependant on observe une variabilité importante des résultats entre les différentes études. Ces différences de résultats sont, pour partie, imputables à la prépondérance des facteurs environnementaux, génétiques et techniques. En effet, la période de récolte, la méthode de conservation et les conditions de stockage influent grandement sur la qualité des tanins et polyphénols retrouvés dans les fourrages bioactifs.

De ce fait, il est difficile à l'heure actuelle de se prononcer sur l'efficacité des fourrages bioactifs en l'absence de recherche appliquée concordante.

Pour proposer leur utilisation, il faudrait connaître leur modalité d'action et ainsi pouvoir anticiper la vitesse à laquelle les nématodes vont être en mesure de leur développer des phénomènes de résistance (Peña-Espinoza et al. 2016). Il est par exemple, à l'heure actuelle, impossible de démontrer comment les fourrages riches en tanins parviennent à améliorer la réponse immunitaire des petits ruminants aux strongles gastro-intestinaux (Ramírez-Restrepo et al. 2010). Les travaux réalisés n'ont pas permis de mettre en évidence si l'apport protéique intestinal en était responsable ou bien si les fourrages bioactifs avaient un effet immunostimulant direct.

L'utilisation concomitante des fourrages à tanins et des lactones macrocycliques aurait des effets néfastes sur l'efficacité de ces anthelminthiques, à court terme (efficacité immédiate) et à long terme (sélection de résistance). De plus, les faibles concentrations de principes actifs dans ces plantes miment un sous-dosage et participeraient à la sélection de la résistance (Gaudin et al. 2016).

1.6 Lutte biologique intégrée pour favoriser l'élimination des stades libres dans les fèces

La lutte biologique est un mode de lutte contre les nématodes dirigé contre les stades libres des parasites. En effet, plus de 200 espèces de champignons ont été étudiées dans ce contexte-là. Mais l'espèce la plus étudiée demeure *Duddingtonia flagrans*.

Le mode d'action de *Duddingtonia flagrans* repose sur le développement de structures mycéliennes spécifiques lors d'un contact avec des larves de nématodes ou suite à une production de bactéries. Ces structures mycéliennes s'attaquent aux larves L3 des parasites présentes dans les fèces des animaux hôtes. Les spores de ces champignons sont en fait ingérées par les ruminants, transitent tout au long de leur tube digestif pour finalement former ces dispositifs mycéliens directement dans les fèces des hôtes. Ces filaments pénètrent alors la cuticule des larves L3 pour les détruire.

Les premiers travaux à ce sujet sont encourageants puisqu'ils donnent un pourcentage de réduction de développement larvaire allant de 54 à 100% (Paraud et al. 2006). Cependant le principal problème réside dans l'apport régulier et fréquent en spores dans l'alimentation des ruminants hôtes (Assis et al. 2015), d'autant plus qu'il n'existe à ce jour aucune source commerciale de ces spores en Europe.

2. L'éprinomectine : intérêt en élevage laitier

2.1 Généralités

L'éprinomectine, qui appartient à la famille des LM, a été commercialisée dans les années 90. Elle dérive d'un composé naturel : l'ivermectine B1. Elle constitue un endectocide large spectre. Selon le RCP : elle a une action contre :

- Nématodes gastro-intestinaux (adultes) :
 - *Teladorsagia circumcincta*
 - *Haemonchus contortus*
 - *Trichostrongylus axei*
 - *Trichostrongylus colubriformis*
 - *Nematodirus battus*
 - *Cooperia curticei*
 - *Chabertia ovina*
 - *Oesophagostomum venulosum*
- Strongles pulmonaires (adultes)
 - *Dictyocaulus filaria*

L'intérêt de l'usage de l'éprinomectine relève de sa pharmacocinétique dans le lait.

2.2 Pharmacocinétique

L'échange d'une molécule entre le lait et le plasma résulte de mécanismes complexes directement liés aux propriétés physico-chimiques du composé et à son interaction avec les membranes : c'est ce que l'on appelle le coefficient de partage.

Pour l'éprinomectine, ce coefficient de partage lait/plasma est faible et en faveur d'un passage très limité dans le lait (Riviere, Papich 2009). Seulement 0.1% de l'éprinomectine administrée se retrouve éliminée dans le lait.

Au sein de la famille des avermectines, les saturations portées en C22-23 de la molécule sont en faveur d'un coefficient de partage lait/plasma plus important que pour une insaturation portée en C22-23 (comme c'est le cas pour l'éprinomectine).

Du fait de cette caractéristique pharmacocinétique, l'éprinomectine est très faiblement excrétée dans le lait. Le temps d'attente nul en lait en fait un traitement de choix pendant la lactation. Depuis la modification d'AMM des benzimidazoles en 2014 (certaines molécules bénéficiaient d'un temps d'attente nul en lait avant cette date), l'éprinomectine est devenue la seule molécule disponible en France présentant cet énorme avantage pour les élevages laitiers.

2.3 Formes galéniques et posologie

2.3.1 Eprinomectine en pour-on

Il s'agit de la première formulation de l'éprinomectine mise sur le marché, commercialisée sous le nom d'Eprinex multi 5mg/mL ®, d'abord pour les bovins en 1996 et qui bénéficie depuis 2016 d'une AMM pour les petits ruminants. La posologie, commune aux espèces ovines et caprines, est de 1 mg/kg, soit le double de la posologie bovine (Boehringer Ingelheim, Lyon, France).

Les travaux de Bordes et al. ont montré que cette formulation conduisait à une sous exposition des strongles à la molécule et pouvait ainsi induire une perte d'efficacité (Bordes et al. 2022).

2.3.2 Eprinomectine en voie orale

La forme pour-on est administrée hors AMM à la dose empirique de 0.5 mg/kg et par voie orale. Différentes études de pharmacocinétique ont montré la bonne biodisponibilité de l'éprinomectine ainsi administrée par voie orale (Devos, Rostang 2017).

2.3.3 Eprinomectine injectable

L'éprinomectine sous forme injectable est commercialisée sous le nom d'Eprecis injectable ® (CEVA Santé animale, Libourne, France). L'administration consiste en une injection sous-cutanée à la posologie de 0,2 mg/kg (AMM obtenue chez les petits ruminants en novembre 2020).

La concentration en éprinomectine atteinte après une administration sous cutanée bien réalisée sont largement supérieures à la concentration minimale efficace et lui confère donc une très bonne biodisponibilité. Par ailleurs, l'éprinomectine administrée en injectable est dotée d'une persistance plus longue dans le temps que lorsqu'elle administrée par voie orale. Ces deux paramètres réunis font que l'éprinomectine a une meilleure efficacité en injectable que lorsqu'elle est administrée par voie pour-on ou par voie orale (Guyonnet et al. 2017).

**PARTIE III : CONCEPT DE
RESISTANCE AUX
ANTHELMINTHIQUES ET
MISE EN EVIDENCE
PRATIQUE DE LA
RESISTANCE A
L'EPRINOMECTINE DANS LE
BASSIN LAITIER DES
PYRENEES-ATLANTIQUES**

Sous partie A : La résistance aux anthelminthiques

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), des vers sont définis comme chimiorésistants lorsqu'ils ont génétiquement acquis la capacité à résister à des concentrations d'antiparasitaires habituellement létales pour les individus de cette espèce.

La résistance chez les strongles se manifeste à l'échelle de la famille d'anthelminthique (l'ensemble des molécules d'une famille partageant les mêmes modalités d'action) (Sangster, Gill 1999), à l'exception notable des lactones macrocycliques, pour lesquelles les mécanismes de résistance au sein des deux sous-familles (avermectines et milbémécines) semblent se différencier (Prichard, Ménez, Lespine 2012).

La résistance peut concerner une seule famille (on parle alors de résistance simple) ou plusieurs à la fois (on parle de résistance multiple). La résistance multiple résultant d'accumulations successives, ou plus rarement simultanées, de plusieurs résistances dans le temps (Barnes, Dobson, Barger 1995).

1. Mise en évidence de la résistance : les tests disponibles

Avant de suspecter une résistance à un anthelminthique, il faut s'assurer que les traitements ont été correctement mis en œuvre : absence de sous-dosage par mauvaise estimation du poids des animaux ou par une administration incomplète de la dose ; une mauvaise conservation du produit ; que le traitement est adapté au parasite présent (spectre d'activité), à sa posologie et son rythme d'administration. Il faut également s'assurer que les signes cliniques observés ne sont pas dus à la présence d'une maladie concomitante. Lorsque ces éléments ont été éliminés, différents types de tests sont à disposition pour s'assurer de l'inefficacité de la molécule. Nous présentons ici les tests utilisés par la suite dans cette thèse.

1.2 Test phénotypique : test FECRT

Le test FECRT est un test de réduction des intensités d'excrétion d'œufs dans les matières fécales post-traitement. Il s'agit du test utilisé dans la suite de nos travaux.

Il permet d'apprécier l'efficacité d'un traitement anthelminthique en comparant les intensités d'excrétion d'œufs après traitement entre un groupe traité et un groupe témoin. Ce test peut s'appliquer à toutes les familles d'anthelminthiques et toutes les espèces de strongles gastro-intestinales.

Le résultat s'exprime en pourcentage de réduction.

Les modalités de mise en œuvre de ce test ont été décrites par (Coles et al. 1992) et approuvées par la World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (W.A.A.V.P). Elles sont les suivantes :

- Différents lots d'animaux sont constitués à minima de 10 animaux, 15 dans l'idéal.
- La durée de pâturage (sur la même parcelle) des animaux doit être au moins équivalente à la période prépatente des strongles digestifs. Et les animaux ne doivent pas avoir reçu de traitement depuis au moins 3 mois.
- Avant traitement, les excréments fécaux individuelles doivent être de minimum 150 OPG.

- 3 à 5g de matières fécales sont prélevées pour chaque animal, directement dans le rectum. Le prélèvement est ensuite identifié et conditionné individuellement.
- Les prélèvements doivent être analysés aussi rapidement que possible, par la technique de McMaster. En attendant, ils peuvent être conservés à 4°C, mais maximum 24 heures si des coprocultures sont réalisées par la suite.
- Les animaux inclus dans les lots à traiter doivent recevoir l'anthelminthique à tester à la dose et la voie préconisée par le fabricant et en se basant sur le poids de l'animal le plus lourd du lot.
- Les animaux sont prélevés une seconde fois, après un délai qui dépend de l'anthelminthique testé. Si plusieurs familles d'anthelminthiques sont testées dans un élevage en même temps, le second prélèvement doit s'effectuer 14 jours après le traitement (Jacquet et al. 2014).

Pour calculer le pourcentage de réduction d'excrétion fécale d'œufs, plusieurs méthodes sont décrites.

$$FECR1 = 100 \times \left[1 - \left(\frac{T2}{T1} \times \frac{C1}{C2} \right) \right]$$

- Cette formule prend en compte le lot traité et le lot témoin en pré (J0) et post-traitement (J14) ; T2 et T1 correspondent aux moyennes d'excrétion pré et post-traitement du groupe traité tandis que C2 et C1 à celles du groupe témoin. Elle est aussi la plus compliquée à mettre en œuvre.

Les autres formules disponibles sont plus simples d'utilisation :

$$FECR2 = 100 \times \left(1 - \left[\frac{T2}{C2} \right] \right)$$

- *FECR2* où seules les moyennes arithmétiques d'excrétion post-traitement des deux lots sont employées (formule décrite par (Coles et al. 1992)).

$$FECR3 = 100 \times \left(1 - \left[\frac{T2}{T1} \right] \right)$$

- *FECR3* où seules les moyennes arithmétiques du lot traité sont considérées. En pratique, le nombre d'échantillons à analyser est diminué mais un biais important est produit (McKenna 2006). Cette formule est considérée comme le gold standard (Coles et al. 1992).

Le pourcentage obtenu suite au calcul du FECR est interprété selon les recommandations de la WAAVP. L'efficacité d'un traitement anthelminthique est dite :

- Normale si le FECR > 95% ET si la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% (IC95) > 90%
- Douteuse si le FECR < 95% OU si la limite inférieure de l'IC95 < 90%
- Réduite si le FECR < 95% ET si la limite inférieure de l'IC95 < 90%

1.3 Autres tests disponibles :

1.3.1 Tests biologiques

1.3.1.1 Test d'éclosion

Ce test a été développé pour détecter la résistance aux benzimidazoles de façon indirecte sur les stades libres (après obtention des œufs). Ces œufs sont mis en contact avec des doses croissantes du produit anthelminthique suspecté inefficace, dans un environnement contrôlé favorable à la coproculture. La proportion d'œufs éclos qui se développent jusqu'au stade L3 est mesurée.

Ce test a l'avantage d'être simple, quantifiable et reproductible. Il permet en outre de différencier les genres ou espèces parasitaires par l'étude de la morphologie des larves. Cependant, il n'est utilisable que pour les benzimidazoles qui sont les seuls anthelminthiques empêchant la formation de l'embryon et l'éclosion des œufs (Taylor, Hunt, Goodyear 2002).

Pour réaliser ce test, le thiabendazole est utilisé. La sensibilité des œufs au thiabendazole diminue avec le temps : les œufs doivent être utilisés dans les 3 heures après leur prélèvement.

Ce test permet de déterminer la DL50, c'est-à-dire la dose à laquelle 50% des œufs ne se développent pas. Il permet aussi de déterminer la "dose discriminante" correspondant à la dose évitant l'éclosion de 99% des œufs sensibles.

Cette dose a été déterminée en utilisant des isolats d'*H. contortus*, de *T. circumcincta* et *T. colubriformis* sensibles. Une dose de 0.1µg/ml de thiabendazole prévient en temps normal, l'éclosion de 99% des œufs. Le pourcentage d'éclosion des œufs à dose discriminante indique le pourcentage d'œufs résistants aux benzimidazoles dans l'échantillon (Coles et al. 2006).

1.3.1.2 Test de développement larvaire

Ce test *in vitro* consiste à cultiver et mettre en contact les œufs embryonnés jusqu'au stade L3 à des doses croissantes d'anthelminthique suspecté inefficace. Ce test ne s'applique qu'aux benzimidazoles et au lévamisole pour lesquelles il est quantifiable et reproductible.

Contrairement au test d'éclosion des œufs, l'âge des œufs n'a pas d'importance. Un kit commercial (Drenchrite®) est disponible.

1.3.2 Tests moléculaires

Ces tests moléculaires ne sont disponibles actuellement que pour les benzimidazoles. La résistance aux benzimidazoles est liée à une mutation du gène de l'isotype 1 de la bêta tubuline, par remplacement d'un acide aminé phénylalanine en tyrosine à l'emplacement 200. Cette mutation peut être détectée par PCR. Cependant, d'autres mutations pourraient expliquer cette résistance (mutations sur les codons 167 et 198). Ce test est peu utilisé en raison des moyens techniques exigés (Kotze et al. 2014) et de la résistance quasi généralisée aux benzimidazoles chez les SGI des petits ruminants.

2. Mécanismes de résistance

2.1 Mécanismes de résistance aux lactones macrocycliques

Les LM regroupent les avermectines (ivermectine, doramectine et éprinomectine) et les milbémécines (moxidectine).

Les mécanismes de résistances aux LM restent mal connus, aucune mutation majeure responsable de résistance n'a été mise en évidence. De ce fait, en l'état actuel des connaissances, une origine polygénique est privilégiée.

Plusieurs études ont souligné le rôle de la P-glycoprotéine dans l'acquisition de la résistance aux LM. Il s'agit de mécanismes de résistance non spécifiques, puisque déjà impliqués chez d'autres familles d'anthelminthiques (Turnbull et al. 2018).

Il existe un polymorphisme génétique concernant les gènes codant pour cette P-glycoprotéine. L'expression de cette protéine est augmentée chez les vers résistants aux LM. Aussi, l'ajout d'inhibiteurs de la pompe à efflux P-gp entraîne une réversion de la résistance (Kotze, Prichard 2016).

2.2 Résistances aux autres familles d'anthelminthiques

Les mécanismes de résistance des parasites et les mécanismes d'action des anthelminthiques sont récapitulés dans le tableau 4.

Famille	Mécanisme d'action	Mécanisme de résistance
Benzimidazole et pro-benzimidazoles	Inhibition de la polymérisation et de la formation de tubules cytoplasmiques	Mutation sur les gènes de la β -tubuline r
Imidazothiazoles (Lévamisole)	Action sur les synapses neuromusculaires des nématodes en empêchant la fermeture des canaux sodiques. Provoque paralysie spastique	Mutation des récepteurs nicotiniques Probablement polygénique
Lactone macrocycliques	Favorisent la libération du GABA par fixation sur les récepteurs GABA post-synaptiques et maintien des canaux Cl ⁻ ouverts conduisant à une hyperpolarisation permanente de la cellule Provoque mort par paralysie flasque	Mal connue, pas de mutation majeure identifiée Identification très probable des PgP

Salicylanilides (closantel)	Action sur la phosphorylation oxydative, empêchent la synthèse d'ATP Provoque mort par épuisement des nématodes	
Dérivés amino-acétonitrile (Monépantel)	Agoniste cholinergique spécifique des synapses neuro-musculaires des nématodes. Action en ciblant une sous unité spécifique des récepteurs à l'acétylcholine : Provoque mort par paralysie spastique	

Tableau 4 : tableau de synthèse des mécanismes d'action des familles d'anthelminthiques et mécanisme de résistance des SGI (Taylor, Coop, Wall 2016)

2.3 Multi-résistances (à plusieurs familles d'anthelminthiques)

Les travaux de Kaplan marquent un tournant, puisqu'il s'agit de la première mise en évidence de vers multirésistants chez les espèces ovines et caprines sur plusieurs continents (Kaplan 2004). Trois espèces de nématodes (*Haemonchus contortus*, *Trichostrongylus colubriformis* et *Teladorsagia circumcincta*) présentent une résistance croisée aux benzimidazoles, lactones macrocycliques et lévamisole en Amérique du sud, Afrique du sud et sud-est des Etats unis.

Dès 2018, Cazajous et al. alertent sur la perte d'efficacité des avermectines et caractérisent des isolats d'*Haemonchus contortus* multirésistant aux benzimidazoles et à l'éprinomectine en élevage ovin viande dans les Hautes Pyrénées (Cazajous et al. 2018).

3. Etat des lieux de la résistance

3.1 État des lieux de la résistance dans le monde

Le phénomène de résistance aux anthelminthiques chez les strongles des ovins est décrit dans de nombreux pays. Les principaux pays concernés par des phénomènes de résistance ou multirésistance (c'est-à-dire lorsqu'il y a résistance à 3 molécules ou plus) sont l'Australie, la Nouvelle-Zélande, le Brésil, l'Afrique du Sud et le Royaume-Uni.

Les années 1970 sont marquées par la mise sur le marché de nouveaux anthelminthiques plus puissants et plus sécurisés que ceux disponibles dans le passé. Cependant, peu de temps après leur commercialisation, des premiers phénomènes de résistances aux benzimidazoles (thiabendazole) sont observés (Drudge et al. 1964). Il s'en suivra presque quarante ans de découverte de résistance pour les diverses familles d'anthelminthiques (surtout étendue dans l'hémisphère sud dans un premier temps) (tableau 5). Trois espèces de nématodes (*H. contortus*, *Trichostrongylus colubriformis* et *Teladorsagia circumcincta*) présentent une résistance croisée aux benzimidazoles, aux lactones macrocycliques et au lévamisole en Amérique du sud, Afrique du sud et sud-est des Etats unis. Les travaux de Kaplan (Kaplan

2004) ainsi que d'autres travaux faisant état des lieux de l'étendue de la résistance alertent sur "la menace internationale majeure que représente l'émergence et le développement rapide de résistance aux anthelminthiques à large spectre" (selon les propos de Waller et Thamsborg (Waller, Thamsborg 2004). Parallèlement, la Nouvelle-Zélande et l'Amérique du Sud mettent en évidence en 2013 et 2014 les premières résistances aux dérivés d'acéto-nitrile. En effet, les travaux de Scott et al. (Scott et al. 2013) et ceux de Mederos et al. (Mederos, Ramos, Banchemo 2014) permettent la mise en évidence des premières résistances chez *Trichostrongylus colubriformis*, *Teladorsagia circumcincta* et *Haemonchus contortus* vis à vis du monépantel.

Comme nous l'avons évoqué précédemment, plusieurs strongles d'importance ont déjà développé des résistances aux anthelminthiques présents sur le marché mondial. Mais la situation la plus préoccupante semble être celle d'*Haemonchus contortus*. Il est le plus souvent le premier parasite identifié lors de mise en évidence de résistance (Kotze, Prichard 2016).

Famille	Molécule	Date 1ère résistance identifiée	Pays
Benzimidazoles	Thiabendazole	1964	Etats-Unis, Australie, Afrique du Sud
	Fenbendazole	1975	Afrique du Sud, , Australie
	Albendazole	1979	Australie
	Mébendazole	1975	Australie
Salicylanilides	Closantel	1982	Australie, Afrique du Sud
Imidazothiazoles	Lévamisole	1981	Australie
Lactones macrocycliques	Ivermectine	1987	Afrique du Sud, Brésil, Etats-Unis, Australie
	Abamectine	2001	Australie
	Moxidectine	2001	Nouvelle Zélande, Australie
	Doramectine	2001	Etats-Unis, Pays-Bas
	Eprinomectine	2009	Suisse
Dérivés amino-acéto-nitrile	Monépantel	2013	Nouvelle-Zélande, Uruguay, Pays-Bas

Tableau 5 : Historique des résistances aux anthelminthiques décrites chez *Haemonchus contortus*. D'après (Kotze, Prichard 2016)

3.2 État des lieux de la résistance en Europe

Globalement jusque dans les années 2010, l'Europe semble épargnée par ces préoccupations internationales. Cependant les travaux de (Vineer et al. 2020) faisant l'état des lieux de la prévalence rapportée de la résistance depuis 2010 en Europe viennent alerter les pays européens. Ils font état de niveaux records de résistance, 86% pour les benzimidazoles, 52% pour les avermectines et 48% pour le lévamisole. L'étude souligne par ailleurs que la prévalence de la résistance augmente pour toutes les molécules mais que son augmentation semble plus importante pour les molécules appartenant à la famille des lactones macrocycliques.

3.3 État des lieux de la résistance en France

Le premier cas de suspicion de résistance a été mis en évidence en 1988 chez les benzimidazoles et le lévamisole (Kerboeuf et al. 1988). Une étude réalisée en 1998 dans les Deux Sèvres sur des ovins allaitants et des caprins laitiers révèle une situation plutôt inquiétante pour le lévamisole et les benzimidazoles.

3.4 État des lieux de la résistance de l'éprinomectine

Les travaux de cette thèse s'inscrivent dans un contexte de résistance d'*Haemonchus contortus* (HC) dans les PA établi depuis 2018. Les premiers parasites résistants ont été retrouvés dans un élevage d'ovins viande de la région (Cazajous et al. 2018) puis dans un élevage de chèvres laitières (Bordes et al. 2020). Depuis, 25 élevages de brebis laitières ont fait l'objet de tests d'efficacité de l'éprinomectine et des souches d'*H. contortus* résistants ont été retrouvés chez 17 d'entre eux (Jouffroy et al. 2022).

Historiquement, le contrôle des parasites reposait sur des anthelminthiques appartenant à la famille des benzimidazoles mais leur utilisation a diminué avec l'apparition de souches résistantes (Geurden et al. 2014 ; Vineer et al. 2020). De plus, l'augmentation des temps d'attente associés à cette famille (période de retrait du lait passant de 0 à plusieurs jours) ont peu à peu évincé les benzimidazoles des options financièrement viables pour le traitement contre les strongles gastro-intestinaux chez la brebis laitière au profit de l'éprinomectine.

L'éprinomectine est donc apparue comme la seule molécule disponible en France avec un délai d'attente lait nul en raison d'un très faible coefficient de partage lait plasma (Imperiale et al. 2006).

Elle a commencé à être utilisée chez les bovins, d'abord sous forme de pour-on (1996) puis sous forme injectable (en 2015). Ce n'est qu'en 2016 et 2020 que l'éprinomectine a reçu son autorisation de mise sur le marché (AMM) chez les petits ruminants laitiers (respectivement pour les formes pour-on puis injectable). Avant 2016, l'éprinomectine était néanmoins utilisée chez les petits ruminants hors AMM. Cependant, peu après la commercialisation d'une formulation pour-on, le défaut d'efficacité de cette formulation a été rapidement suspectée et a conduit à une utilisation hors AMM par voie orale à la dose de 0.5mg/kg (Badie et al. 2015). L'inefficacité de la formule topique était basée sur les résultats de FECRT dans un premier temps chez les caprins (Bordes et al. 2022) puis chez les ovins.

4. Apparition de la résistance : facteurs favorisant la mise en place de résistance

4.1 Liés à la conduite d'élevage

4.1.1 Fréquence des traitements

Parmi tous les facteurs de risques d'apparition de résistance aux anthelminthiques, la fréquence de traitement apparaît comme le seul facteur de risque significatif dans l'étude de (Falzon et al. 2014). Une fréquence importante de traitement avec la même famille de molécule conduit à l'émergence de populations de strongles gastro-intestinales totalement résistantes au sein d'un même élevage (Leignel et al. 2010).

4.1.2 Sous dosage

Le sous-dosage se définit comme l'administration à une dose sub-thérapeutique d'un médicament. L'hôte reçoit une dose dépendante du poids qui est inférieure à celle recommandée par le fabricant. Plusieurs causes peuvent être à l'origine d'un sous dosage comme une mauvaise estimation du poids ou une erreur technique...

Cependant il revient fréquemment que le sous dosage puisse être impliqué dans la sélection de résistance puisqu'il confère un avantage sélectif aux individus résistants (Silvestre, Cabaret 2002). On distingue 3 types de doses pouvant influencer la sélection d'une population résistante (Sicard 2010).

- Une dose très faible (sous-dosage important) élimine une partie des individus homozygotes sensibles et n'occasionne pas de sélection de résistance.
- Une dose intermédiaire (sous-dosage faible) qui, au contraire, vient éliminer la totalité des individus homozygotes sensibles et vient sélectionner une fraction de la population hétérozygote résistante. Ce sous dosage confère un plus grand avantage sélectif à cette population hétérozygote résistante si la fréquence de l'allèle résistant dans la population est faible.
- La dose thérapeutique (indiquée par le fabricant) où seuls les individus homozygotes résistants survivent. En cas de résistance répandue dans la population, cette dose devient encore plus dangereuse puisqu'elle vient renforcer la sélection de la résistance.

Le sous-dosage semble toutefois jouer un rôle occasionnel dans le développement de la résistance (Silvestre, Cabaret 2002). Ses conséquences dépendent de la population de parasites ciblée : les effets du sous-dosage seront différents suivant la fréquence initiale de l'allèle de résistance mais aussi selon les caractéristiques inhérentes à la population du nématode cible (fécondité, espérance de vie, survie des stades libres...).

L'intensité et la durée du sous-dosage (comme évoquée précédemment) jouent aussi un rôle dans la sélection (ou non) d'allèles résistants au sein d'une population. Pour (Silvestre, Cabaret 2002), il faut un sous dosage sur une longue période pour contribuer à la sélection d'allèles de résistance.

Attention aussi à ne pas surinterpréter un test de réduction fécale des œufs réalisé dans un contexte de sous dosage de traitement puisqu'il pourrait conduire à conclure, à tort, à de la résistance.

4.1.3 Effet du mode d'administration : exemple de l'éprinomectine

La voie pour-on est en pratique difficile à mettre en place chez la brebis : pour être efficace, le produit doit être en contact direct avec la peau. Le RCP préconise que la laine doit être écartée et idéalement les brebis doivent être tondues afin de mettre le produit sur la ligne du dos. Or, les travaux de (Bordes et al. 2022) ont montré une pharmacocinétique insuffisante pour cette voie d'administration y compris en respectant scrupuleusement les recommandations du RCP.

Les praticiens ont rapidement détourné cette voie pour-on et ont administré cette formulation par voie orale. Cette alternative a montré une bonne efficacité. Cependant, ni l'innocuité des excipients d'une formulation pour on ingérés par les animaux ni les résidus dans le lait n'ont été étudiés (Termatzidou et al. 2019). Les travaux de (Bordes et al. 2022) ont montré qu'un traitement par voie pour-on ne permettait pas d'atteindre une exposition des parasites à la molécule suffisante (concentration plasmatique inférieure au seuil d'efficacité de 2 ng/mL). Seule l'administration par voie sous-cutanée a permis d'obtenir des concentrations plasmatiques adaptées et durables.

Ainsi, le mode d'administration, en influant sur les concentrations plasmatiques en éprinomectine, participe à l'acquisition de la résistance des parasites. Ceux-ci se trouvent sous-exposés en quantité et en durée. Les mécanismes d'action sont les mêmes que lors d'un sous-dosage des animaux lors du traitement.

4.1.4 La transhumance comme facteur d'apparition de la résistance

Comme vu précédemment, la transhumance des troupeaux constitue une pratique intéressante dans la gestion du pâturage comme moyen de lutte contre les strongyloses gastro-intestinales.

Or elle peut aussi jouer un rôle dans la transmission de résistance entre élevages qui transhument sur les mêmes estives. En effet, en montagne, l'été, les individus de différents troupeaux sont regroupés quel que soit leur statut de sensibilité aux anthelminthiques. Peu d'études se sont concentrées sur l'évolution du statut résistant ou sensible de l'helminthofaune des brebis transhumantes avant et après la descente d'estive. Cependant, une étude réalisée dans le cadre d'une thèse vétérinaire a alerté sur la possibilité de transmission d'une population d'*Haemonchus contortus* résistante à l'ivermectine entre deux élevages transhumants sur une même estive des Hautes-Pyrénées (Collignon, Colliot 2021).

4.2 Mécanismes de résistance liées au nématode

4.2.1 Facteurs « génétiques des nématodes » influençant la résistance

Les mutations (à l'origine de mécanismes de résistances) peuvent prendre différentes formes (caractère récessif ou dominant des allèles impliqués, locis...) et de ce fait l'efficacité de leur transmission peut être variable. Par exemple, une mutation polygénique sera transmise plus lentement à la descendance.

4.2.2 Facteur « traits de vie des strongles » influençant la résistance

L'écologie des nématodes eux-mêmes intervient aussi sur les mécanismes de résistance. La prolificité de l'espèce intervient en premier lieu. En effet, une espèce prolifique

comme *Haemonchus contortus* augmente sa probabilité de transmettre de la résistance à sa descendance (Kotze, Prichard 2016).

Un autre facteur inhérent à l'écologie des strongles et influant la résistance concerne l'hypobiose. Ainsi, même en conditions climatiques défavorables, les strongles peuvent persister dans l'environnement et ainsi perdurer dans l'élevage.

Ecologie propre à *Haemonchus contortus* :

Haemonchus contortus est considéré comme le parasite le plus pathogène et le plus prolifique chez les ovins laitiers (Arsenopoulos et al. 2021). A l'heure actuelle, les résistances décrites chez les familles d'anthelminthiques le concernent principalement (Kotze, Prichard 2016). *Haemonchus contortus* peut s'adapter à divers climats d'où sa large répartition au niveau mondial (facilité en partie par les échanges commerciaux). Mais il faut garder à l'esprit que son développement reste conditionné par une température clémente et une humidité favorable (O'Connor, Walkden-Brown, Kahn 2006). Ces conditions sont réunies dans les Pyrénées Atlantiques.

Sous partie B : Etude de la résistance à l'éprinomectine dans le bassin ovin laitier des Pyrénées-Atlantiques

Cette étude de la résistance en bassin ovin laitier des Pyrénées-Atlantiques s'inscrit dans un contexte croissant de suspicion de résistance à l'éprinomectine.

1. Matériels et méthodes

Dans le cadre de notre thèse, nous avons mis en place un protocole de mise en évidence de la résistance à l'éprinomectine. Dans les cinq élevages des Pyrénées-Atlantiques, un signalement par les vétérinaires praticiens a eu lieu, ceux-ci ayant noté une difficulté de gestion du parasitisme en période de lactation. Selon les élevages, les animaux inclus dans le test étaient soit des agnelles, soit des brebis en lactation ou tarées en fonction des animaux disponibles et naturellement infestés par les strongles gastro-intestinaux.

Dans chaque élevage, trois à quatre lots d'une dizaine d'animaux ont été constitués correspondant à un lot non traité (témoin), des lots traités avec différentes formulations et voies d'administration de l'éprinomectine. Les 3 voies d'administration de l'éprinomectine étant la voie injectable (0.2 mg/kg, Eprecis® injectable, CEVA Santé animale, Libourne, France), la voie pour-on (1mg/kg, Eprinex multi® pour-on, Boehringer Ingelheim, Lyon, France) et la voie orale (VO) hors AMM (0.5mg/kg, Eprinex multi® pour-on, Boehringer Ingelheim, Lyon, France). Seuls les animaux ayant une excrétion supérieure à 50 opg à J0 ont été conservés dans l'étude.

Le protocole mis en place est le suivant (figure 14) :



Figure 14 : Chronologie du protocole d'étude de la résistance dans les cinq élevages

1.1 Analyses coprologiques en vue du FECRT

Quatre lots d'animaux sont prélevés en vue d'analyses coproscopiques individuelles : 1 lot témoin et 3 lots traités suivant les différentes voies d'administration de l'éprinomectine. Les coproscopies sont utilisées dans le cadre du FECRT (décrit dans le paragraphe 1.2 de la partie 3). Dans l'élevage C, les coproscopies ont été analysées par mélange (à partir de prélèvements individuels) par contrainte de temps.

Les résultats obtenus permettent de déterminer si la population de parasites du lot traité est sensible (selon les recommandations de la WAAP précisées au paragraphe 1.2 de la partie 3) à l'éprinomectine.

1.2 Dosages sériques pour déterminer la concentration en éprinomectine

Le dosage sérique de la concentration en éprinomectine permet de vérifier la bonne exposition des nématodes à la molécule. Ainsi, l'exposition des strongles à l'éprinomectine est évaluée et comparée à la concentration minimale active de la molécule. On considère que l'exposition des nématodes à la molécule est suffisante si la Concentration Minimale Active (CMA) est de 2ng/mL (Devos, Rostang 2017).

Le protocole est le suivant : deux prélèvements sanguins sur tube sec sont réalisés chez tous les individus traités. Les prélèvements sont effectués 2 et 5 jours après l'administration de l'éprinomectine (J2 et J5). Ils sont réalisés par le vétérinaire traitant puis centrifugés et congelés à -20°C jusqu'à leur envoi par Chronopost® réfrigéré au laboratoire de l'UMR INRAe-ENVIT InTheRes. Ils sont ensuite analysés par chromatographie liquide haute performance (HPLC). Ces prélèvements ont été réalisés dans les élevages A, B et D.

1.3 Identification et quantification par qPCR des espèces de strongles gastro-intestinaux

Les échantillons fécaux prélevés à J0 et J14 sont utilisés afin de réaliser des coprocultures (méthode décrite dans le paragraphe 3.2.2.1 de la partie 1). Les larves L3 récoltées sont ensuite identifiées par qPCR selon le protocole décrit dans le paragraphe 3.2.3 de la partie 1.

Ainsi, on peut évaluer les effets de l'éprinomectine sur les trois espèces majeures de strongles gastro-intestinaux : *Haemonchus contortus*, *Teladorsagia circumcincta* et *Trichostrongylus colubriformis*. Les résultats de PCR en temps réel obtenus à J0 permettent de connaître l'helminthofaune présente avant traitement tandis que les résultats à J14 permettent d'identifier, chez des éleveurs confrontés à de la résistance vis à vis de cette molécule, la (ou les) espèce(s) résistante(s).

2. Résultats

2.1 Résultats des FECRT

Quelle que soit la formulation, les pourcentages de réduction de l'excrétion fécale sont inférieurs à 95 % dans les cinq élevages (tableau 6) : ces 5 élevages présentent une résistance à l'éprinomectine. De plus, à l'exception de l'élevage C, la limite inférieure de l'intervalle de confiance (IC) à 95% est inférieure à 90%. Pour l'élevage C, l'analyse en mélange par lot avant et après traitement ne permet pas d'établir un intervalle de confiance à 95%.

Lot	Résultats	Elevage A		Elevage B		Elevage C		Elevage D		Elevage E	
		JO	J14	JO	J14	JO	J14	JO	J14	JO	J14
Témoïn	FEC moyen (opg)	469	525	3028	3756	600	1150	1245	218	872	1467
		n= 10	n=8	n=10	n=8	n=9	n=9	n=10	n=10	n=9	n=6
Eprécis®	FEC moyen (opg)	376	413	4 036	486	650	400	2770	302	469	469
		n=10	n=10	n=11	n=11	n=10	n=10	n=10	n=9	n=8	n=8
	FECRT (%)	21		87		65		-38		68	
	IC 95% (%)	[10;48]		[57;209]				[-167;-4]		[-19 ; 89]	
Eprinex® pour-on	FEC moyen (opg)	735	1 020	5072	393	530	350	1070	518	400	365
		n=10	n=10	n=10	n=9	n=10	n=10	n=10	n=10	n=10	n=10
	FECRT (%)	-94		89		70		-138		75,1	
	IC 95% (%)	[-147;-61]		[66;170]				[-90;219]		[5;95]	
Eprinex® VO	FEC moyen (opg)	837	980	1445	400	850	2500	1390	48	541	500
		n= 10	n=10	n=10	n=10	n=10	n=10	n=10	n=10	n=8	n=6
	FECRT(%)	-87		89		-117		78		65,9	
	IC 95% (%)	[-148;-51]		[65;170]		NA		[31;201]		[-29 ; 88]	

Tableau 6 : Résultats des tests FECR dans 5 élevages de brebis laitières des Pyrénées-Atlantiques (avril-juin 2020)

2.2 Résultats des dosages sériques

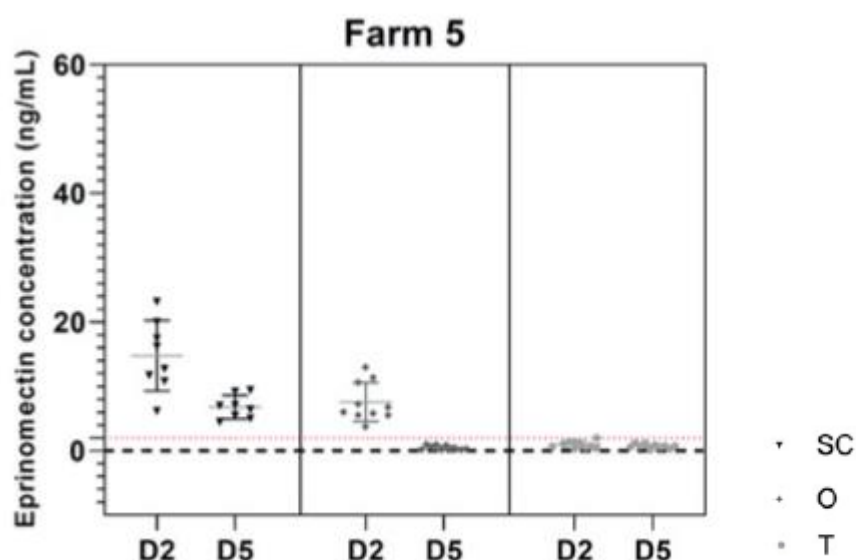


Figure 15 : Concentration sérique en éprinomectine selon la voie d'administration des brebis de l'élevage A, 2 et 5 jours après traitement (D2 : deux jours après traitement ; D5 : jours après traitement. Triangle noir : voie sous-cutanée ; cercle gris : voie orale ; cercle gris clair : voie pour-on) (Jouffroy et al. 2023)

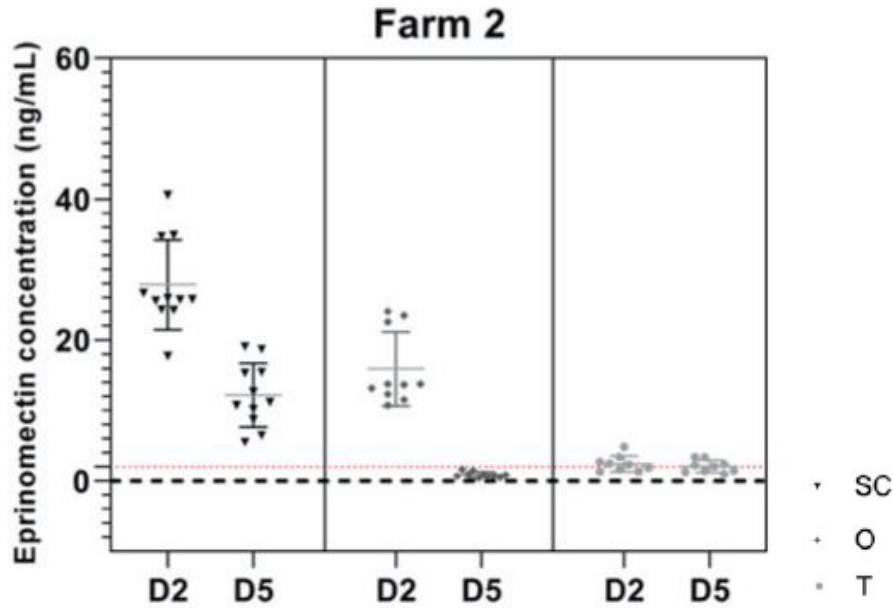


Figure 16 : Concentration sérique en éprinomectine selon la voie d'administration des brebis de l'élevage B, 2 et 5 jours après traitement (*D2 : deux jours après traitement ; D5 : jours après traitement. Triangle noir : voie sous-cutanée ; cercle gris : voie orale ; cercle gris clair : voie pour-on*) (Jouffroy et al. 2023)

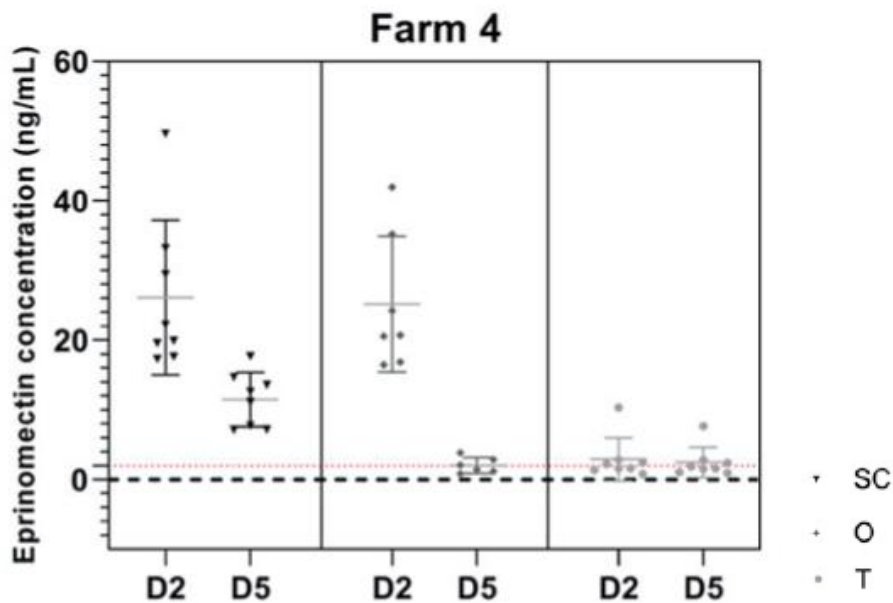


Figure 17 : Concentration sérique en éprinomectine selon la voie d'administration des brebis de l'élevage D, 2 et 5 jours après traitement (*D2 : deux jours après traitement ; D5 : jours après traitement. Triangle noir : voie sous-cutanée ; cercle gris : voie orale ; cercle gris clair : voie pour-on*) (Jouffroy et al. 2023)

Les figures 15 à 17 présentent les résultats des dosages sériques réalisés dans trois des cinq élevages présentés précédemment (A, B et D). Nous voulions nous assurer que la diminution du FECRT était bien liée à un défaut d'efficacité de la molécule et non à un défaut d'absorption de la molécule.

Dans l'élevage A (figure 15), on constate que dès J2 post traitement la formulation pour-on ne permet pas d'atteindre une concentration sérique suffisante. Les formulations injectables et per-os permettent au contraire d'atteindre une concentration bien supérieure à 2 ng/ml à cette date. Cependant on constate une différence entre ces deux formulations à J2 : la concentration sérique est presque 2 fois supérieure dans la formulation injectable que dans la formulation orale. Cet écart de concentration sérique entre les deux formulations est retrouvé à J5. A cette date (J5), seule la formulation injectable permet de maintenir des concentrations supérieures à 2ng/mL.

Dans les élevages B et D à J2 post traitement, les trois formulations d'éprinomectine permettent d'atteindre le seuil de 2 ng/mL en moyenne : les formulations injectables et voie orale l'atteignent largement tandis que la formulation per cutanée est juste au-dessus du seuil avec une forte variabilité inter-individus. En effet, certains animaux n'atteignent pas le seuil de 2ng/mL. Trois jours plus tard, à J5, seule la formulation injectable conserve une concentration sérique au-dessus du seuil d'efficacité.

2.3 Identification des espèces de l'helminthofaune par qPCR

Lot	Résultats	Elevage A		Elevage B		Elevage C		Elevage D		Elevage E	
		JO	J14	JO	J14	JO	J14	JO	J14	JO	J14
Témoïn	<i>Haemonchus contortus</i>	99,9	100	97,35	99,21	66,3	99,8	75,5	100	91,3	87,4
	<i>Teladorsagia circumcincta</i>	0,1	0	2,25	0	9	0,2	12,2	0	2,1	2,7
	<i>Trichostrongylus colubriformis</i>	0	0	0,4	0,79	24,7	0	12,4	0	6,5	9,9
Eprécis®	<i>Haemonchus contortus</i>	99,4	100	99,25	100	90,1	98,3	88,8	100	77,1	92,7
	<i>Teladorsagia circumcincta</i>	0,2	0	0,59	0	0,2	0	0,3	0	6,8	4,3
	<i>Trichostrongylus colubriformis</i>	0	0	0,16	0	9,7	1,7	10,9	0	16,1	3,1
Eprinex® pour-on	<i>Haemonchus contortus</i>	99,4	90,6	98,61	92,1	11,8	88,1	56,1	68,6	79,8	100
	<i>Teladorsagia circumcincta</i>	0	1	0,72	0	5,1	0	0,1	0	18,1	0
	<i>Trichostrongylus colubriformis</i>	0,6	8,4	0,67	7,9	83,2	11,9	43,8	31,4	2,1	0
Eprinex® VO	<i>Haemonchus contortus</i>	100	100	97,79	0	78,3	100	78,8	100	98,6	92
	<i>Teladorsagia circumcincta</i>	0	0	0,4	0	3	0	8,9	0	0	0
	<i>Trichostrongylus colubriformis</i>	0	0	1,81	100	18,6	0	12,3	0	1,4	8

Tableau 7 : Proportion de chacune des 3 espèces de strongles gastro-intestinales obtenues par PCR en temps réel chez 5 élevages des Pyrénées-Atlantiques

Le tableau 7 indique les proportions de chacune des 3 espèces de strongles gastro-intestinales recherchées par PCR en temps réel dans les suspensions larvaires.

Résultats à J0 :

Dans les prélèvements à J0, l'identification moléculaire des espèces de SGI montre la présence d'*H. contortus* chez tous les élevages pour les lots témoins comme pour les lots traités. Concernant les deux autres espèces (*T. circumcincta* et *T. colubriformis*) plus minoritaires, leur présence est très dépendante de l'élevage et leur répartition est assez inégale entre les lots. Par exemple, l'élevage A possède plusieurs lots (Eprinex pour-on et Eprinex VO) dépourvus de *T. circumcincta*. De la même manière *T. colubriformis* est lui aussi absent de deux lots testés (Eprexis et Eprinex VO) et du lot témoin. Cet élevage présente donc une helminthofaune assez homogène et marquée par la présence majoritaire d'*H. contortus*.

Les autres élevages présentent une helminthofaune à J0 plus variée que l'élevage A. Néanmoins, *H. contortus* reste majoritaire dans tous les lots.

Résultats à J14 :

On observe une variation des proportions de chaque espèce entre J0 et J14. Indépendamment de la voie d'administration utilisée, on retrouve une grande proportion de larves d'*H. contortus* dans les 3 lots traités à J0 et J14 dans 4 des 5 élevages. Pour l'élevage B, dans le cas d'une administration par voie orale, *T. colubriformis* est le seul strongle identifié à J14

Lors d'une administration de l'éprinomectine en pour-on, *T. circumcincta* et *T. colubriformis* sont retrouvés en proportions mineures en post-traitement dans tous les élevages sauf dans l'élevage D. On note par ailleurs une diversité d'espèces plus importante avec cette voie d'administration, certainement liée à la moins bonne absorption de la molécule via cette voie.

H. contortus est la seule espèce retrouvée en proportions similaires (et majoritaire) avant et après traitement quelle que soit la formulation d'éprinomectine utilisée ; à l'exception de la formulation VO dans l'élevage B (où cette espèce est absente en post-traitement). Nous pouvons conclure à une persistance de l'espèce *H. contortus* après le traitement.

3. Discussion

FECRT

Ces résultats alertent sur l'avenir de l'efficacité de l'éprinomectine en élevage dans le bassin ovin laitier des Pyrénées Atlantiques mais également au-delà de ce département. Sur les 5 élevages étudiés, l'éprinomectine s'avère inefficace contre les strongles gastro-intestinaux et ce quelle que soit sa voie d'administration. Cependant, les résultats doivent être relativisés car un peu plus de 2000 élevages sont présents dans la zone. De plus, les tests d'efficacité ont été réalisés dans ces élevages suite à des suspicions cliniques d'infestations aux strongles gastro-intestinales par les éleveurs et les vétérinaires traitants alors que les animaux étaient traités à l'EPN.

Il convient également de souligner qu'une forte excrétion dans le lot témoin est favorable à l'interprétation du FECRT (Cabaret, Berrag 2004). Le FECRT ne permet la mise en évidence de résistance que lorsque plus de 25% de l'helminthofaune est résistante. Il ne s'agit donc pas d'un moyen de détection précoce (Coles et al. 1992). Dans notre cas, les lots témoins des 5 élevages présentaient des excréments fécaux supérieures à 300 opg. Avec ce niveau d'excrétion, on améliore la confiance de l'interprétation des données de FECRT.

Dosages sériques

Les résultats des dosages ont révélé une différence d'absorption de l'éprinomectine selon la voie d'administration, celle offrant la meilleure biodisponibilité étant la voie sous-cutanée (concentration sérique largement supérieure à 2ng/ml). Cependant, il existe une hétérogénéité entre les individus d'un même élevage. Elle est d'autant plus forte que la biodisponibilité de la molécule est faible : c'est le cas lors d'une administration par voie pour-on (Devos, Rostang 2017). L'hétérogénéité est aussi liée à l'état corporel des brebis. En période de lactation, celui-ci varie grandement d'un individu à l'autre pouvant influencer sur le métabolisme de la molécule (Devos, Rostang 2017). Les animaux maigres sembleraient moins fixer la molécule ainsi l'élimination étant plus rapide, l'exposition à l'éprinomectine est ainsi plus faible (Guyonnet et al. 2017). Cependant, en l'absence de données précises (mesures de NEC par exemple), il est difficile de conclure. Hormis cette variation inter-élevage, les résultats des dosages confirment une meilleure biodisponibilité de la formulation sous-cutanée par rapport à la voie orale et percutanée.

PCR en temps réel

Les résultats de la PCR en temps réel révèlent la présence d'*H. contortus* post-traitement. Notons qu'*H. contortus* est l'espèce prédominante à J0 dans les 5 élevages. Nous notons par ailleurs une diversité d'espèces en post traitement, principalement sur la voie pour-on, imputable à une mauvaise absorption de l'éprinomectine par cette voie.

Pour les élevages A, B et D, les résultats des dosages ont montré une exposition suffisante des vers et les résultats de la qPCR ont révélé une persistance d'*H. contortus* après le traitement. Ces éléments permettent d'affirmer la résistance d'*H. contortus* à l'éprinomectine quelle que soit sa formulation. Dans les élevages C et E, les dosages sériques n'ont pas été réalisés. En effet, dans le cas de l'élevage C, des coproscopies de mélange ont été conduites empêchant de confronter les résultats coproscopiques à ceux des dosages. Dans le cas de l'élevage E, le contexte était très favorable à une résistance à l'éprinomectine. Ainsi, dans ces deux élevages, la résistance à l'éprinomectine est fortement suspectée en raison des résultats des tests FECRT, du contexte épidémiologique et des résultats de la PCR en temps réel. Celle-ci a révélé la présence d'une seule espèce de SGI après traitement, ce qui est en faveur d'une résistance.

4. Conclusion

Nos travaux ont montré l'existence de résistance à l'éprinomectine dans cinq élevages de brebis laitières des PA. Selon les guidelines de la WAAVP d'après Coles et al. 1992, les élevages étudiés faisaient face à une efficacité réduite à l'éprinomectine. La combinaison d'un FECRT inférieur à 95 % et la borne inférieure de l'IC95 inférieure à 90% indique une efficacité réduite de la molécule selon les critères de la WAAVP. Les dosages sériques d'éprinomectine montrent une concentration supérieure à 2ng/mL 2 jours post-traitement pour les voies sous-cutanées et orale. Enfin, *H.contortus* est l'espèce de SGI majoritaire après traitement. La combinaison de ces 3 approches nous mène à conclure à la présence de résistance. Ce faisceau convergeant de preuves a été réalisé sur un nombre limité (cinq) d'élevages. Il était important de consolider les données de FECRT pour décrire un phénomène potentiellement émergent. Nous pouvons penser que cette résistance concerne un plus grand nombre d'élevages ovins laitiers des PA. Rappelons que l'éprinomectine est la seule molécule autorisée ayant un temps d'attente nul pour le lait. Au vu de la multiplication des cas cliniques d'haemonchoses, cette molécule est fortement utilisée. L'apparition de la résistance met donc potentiellement en péril ces systèmes d'élevages...

**PARTIE IV : SOLUTION
INNOVANTE CONTRE
L'APPARITION DE LA
RESISTANCE ET SON
APPLICATION A
L'EPRINOMECTINE EN
ÉLEVAGE OVIN LAITIER DU
BASSIN OSSAU-IRATY**

Sous partie A : Solutions innovantes contre l'apparition de la résistance : le traitement ciblé sélectif

Dans les Pyrénées Atlantiques, de nombreux élevages ovins laitiers sont d'ores et déjà confrontés à des résistances aux anthelminthiques (Jouffroy et al. 2023). La perte d'efficacité des avermectines et plus particulièrement de l'éprinomectine remodèle la gestion du parasitisme chez la brebis laitière. Les pratiques d'élevage doivent être modifiées, et doivent aller vers un usage raisonné des anthelminthiques.

1. Bonnes pratiques de gestion du parasitisme

1.1 Bonnes pratiques d'utilisation des anthelminthiques

Le premier point d'une utilisation raisonnée des anthelminthiques repose sur la rotation des familles d'anthelminthiques utilisées. En alternant les familles, on évite de sélectionner une population résistante à chaque traitement (Torres-Acosta, Hoste 2008).

Le deuxième point est de maintenir une population dite "refuge" de parasites chez les brebis non traitées. Le but est de limiter la propagation d'une population de vers résistants. Pour cela, on ne traite que les individus les plus sensibles ou impactés par le parasitisme et qui nécessitent donc réellement un traitement. La détection de ces animaux sensibles peut être faite grâce à des indicateurs visibles sur l'animal (perte de NEC, souillures de l'arrière train par des traces de diarrhée...) ou de coproscopies. Ainsi, on détermine quels sont les individus les plus excréteurs pour cibler les traitements (Torres-Acosta, Hoste 2008).

Le dernier point repose sur le respect des doses (par rapport au poids de l'animal) afin d'éviter tout risque de sous-dosage. Lorsqu'on réalise un traitement sur un lot d'animaux, on dose l'anthelminthique en fonction du poids de l'animal le plus lourd du lot.

1.2 Gestion du pâturage

Comme évoqué à la partie 2, le pâturage fait partie intégrante de la gestion du parasitisme. Rappelons que le chargement (nombre de brebis sur une surface pâturée), le temps passé sur une parcelle et le temps de retour sur les parcelles sont des éléments fondamentaux à considérer lorsque l'on souhaite gérer son parcellaire.

1.3 La quarantaine

Le recours à la quarantaine devrait être systématique en élevage pour de nombreuses raisons y compris sur le plan parasitologique. Les animaux cibles de la quarantaine doivent être les nouvelles introductions (achats) mais aussi les animaux revenant d'estive ou ayant été en contact avec d'autres troupeau (parcelles voisines etc).

Pour respecter et mettre en place une quarantaine valable, il faut suivre 3 étapes successives. La première consistant à traiter l'animal avec un anthelminthique large spectre et ayant une faible prévalence de résistance connue dans le secteur où se situe l'élevage. La seconde est de garder les animaux en intérieur pendant 48 heures (on sait en effet qu'après un traitement anthelminthique efficace, 90% des strongles gastro-intestinaux meurent dans les 24 heures et 99% des nématodes meurent dans les 48 heures).

Enfin, la dernière étape consiste à mettre les animaux sur des pâtures contaminées. L'intérêt de cette dernière étape est de maintenir une population de parasites sensibles (dans le concept de population refuge développé plus tard).

2. La notion de population refuge

Le concept de refuge est un des principes fondamentaux du traitement ciblé sélectif (Kenyon et al. 2009a).

2.1 Concept de refuge

Cette approche consiste à maintenir une population de parasites en situation de "refuge" pour conserver sa sensibilité phénotypique et génotypique.

La population refuge se définit comme la population de parasites qui n'est exposée à aucune mesure de contrôle. Elle comprend donc les stades libres dans l'environnement et les stades présents chez des animaux non traités. Elle comprend aussi les stades larvaires vis-à-vis desquels l'anthelminthique (AH) n'est pas actif chez les hôtes traités. Sous les climats tempérés, plus de 95 % de la population totale de vers est trouvée sur les pâtures.

Le point clé réside dans la multiplication et la transmission des allèles sensibles de la population refuge à la génération parasitaire suivante. Les vers non exposés aux anthelminthiques vont contribuer au maintien des allèles sensibles au sein de la population globale de parasites. Les stades suivants pourront diluer les génotypes résistants présents sur les pâturages, réduisant ainsi la proportion de vers résistants. Finalement, il y aura moins de vers résistants susceptibles de s'accoupler avec d'autres vers résistants à l'origine d'homozygotes résistants (Van Wyk 2001; Kenyon et al. 2009b).

La population refuge est trop faible dans deux situations : lorsque tout le lot d'animaux est traité ou lorsque le traitement est administré à des animaux pâturant des parcelles faiblement infestées comme par exemple à la sortie de l'hiver ou en cas de sécheresse. La figure 18 reprend tous les éléments présentés ci-dessus.

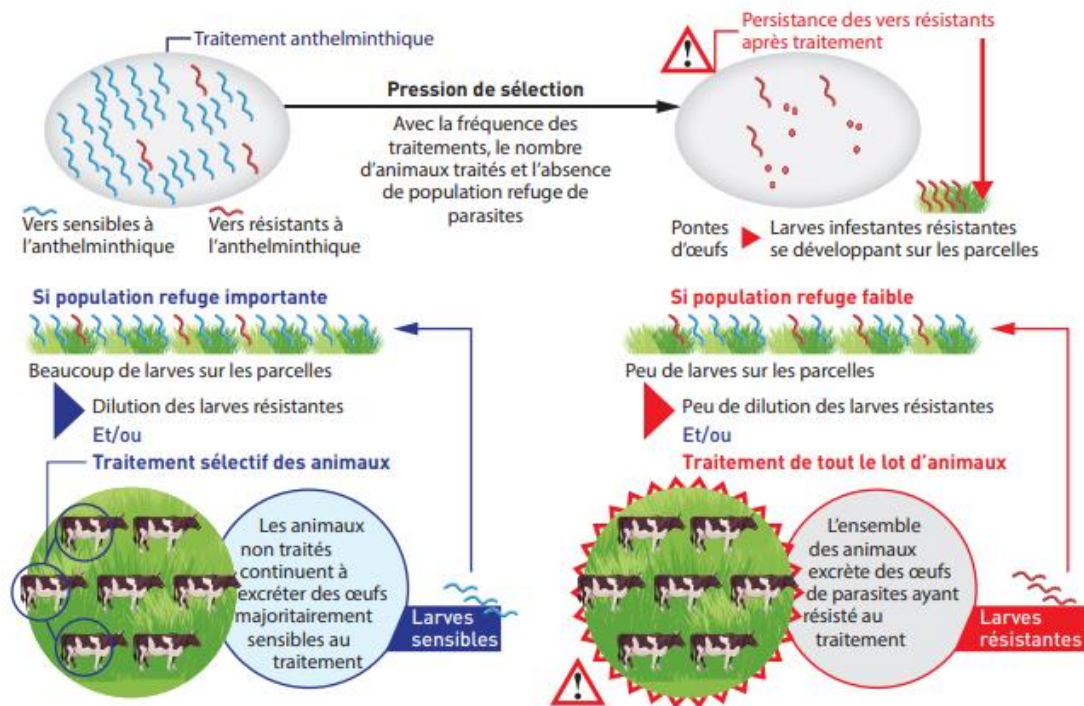


Figure 18 : Traitement anthelminthique, pression de sélection et populations refuges : émergence de populations de strongles gastro-intestinaux résistants aux molécules strongylicides (Chartier 2018)

Le traitement ciblé sélectif ou TCS a été mis en place pour freiner l'apparition de résistances aux anthelminthiques. Le TCS se fonde sur le concept de "refuge" (Kenyon et al. 2009b). Des études ont en effet montré que les programmes de lutte visant à éliminer totalement ou presque une population de parasites sélectionnent facilement des SGI résistantes aux traitements (Kerboeuf et al. 1988). On sait qu'au contraire, assurer le maintien d'une population "basale" de parasites dans ces "refuges" ralentit le développement de la résistance (Martin, Le Jambre, Claxton 1981).

2.2 Facteurs influençant la taille et la composition de la population refuge

Ce concept de refuge se base sur deux grands principes :

- La fréquence des allèles résistants. L'enjeu est de maintenir une population de strongles où la proportion d'allèles résistants est la plus faible possible. Si à l'inverse, la proportion d'allèles de résistance est majoritaire dans la population, il y a une plus grande probabilité que les individus hétérozygotes s'accouplent et produisent des individus homozygotes résistants (Kenyon et al. 2009b).
- Le potentiel biotique du parasite (sa prolificité). Il s'agit du nombre d'individus nécessaires pour obtenir un refuge efficace. Ce potentiel est spécifique à chaque espèce de parasite.

Par exemple, le potentiel biotique d'*H. contortus* est élevé ce qui signifie qu'un faible nombre de vers adultes est nécessaire pour contaminer la pâture. En théorie, des refuges efficaces pourraient être maintenus en laissant une proportion relativement faible de la population hôte non exposée au traitement. Aux vues du pouvoir

pathogène et de sa prolificité, il s'agit d'un pari risqué. A l'inverse, pour un parasite comme *T. circumcincta*, qui a un potentiel biotique faible, il faudra laisser une plus grande proportion d'animaux non traités pour obtenir le même niveau de refuge.

L'immunité de l'hôte intervient également. Du fait de l'acquisition d'une immunité, les animaux deviennent moins sensibles à des fortes contaminations des pâtures. Du fait de la résilience et donc du développement progressif d'une immunité des animaux. Ainsi, tout au long de la saison de pâturage, une proportion croissante d'animaux devra être laissée sans traitement pour assurer la sécurité de la population refuge.

3. Le traitement ciblé sélectif

La production ovine est, comme de nombreux secteurs économiques, touchée par le changement climatique. Le contrôle des strongles gastro-intestinales s'inscrit lui aussi dans ce contexte de changement climatique et les nouveaux enjeux qu'il comporte. Il n'est plus dans l'air du temps de traiter systématiquement tous les animaux et la gestion des strongles doit tenir compte de deux principaux objectifs : la connaissance de l'épidémiologie des strongles et une utilisation appropriée et raisonnable des anthelminthiques (Valcárcel, Aguilar, Sánchez 2015).

L'utilisation intensive des anthelminthiques en l'absence de données sur l'épidémiologie des strongles a conduit à l'apparition de nombreuses résistances (évoquées dans la partie A.2.4.1) (Gilleard 2006).

L'enjeu aujourd'hui est, en ayant recours au traitement ciblé sélectif, d'identifier les animaux qui doivent bénéficier du traitement et de ne traiter que ces derniers. Les principaux enjeux du TCS sont de diminuer l'utilisation des anthelminthiques tout en maintenant un bon niveau de production.

3.1 Définition

Le traitement ciblé sélectif consiste au sein d'un troupeau, à sélectionner les animaux nécessitant un traitement, grâce à des critères individuels au moment le plus approprié. A un instant T, seule une partie d'un troupeau reçoit le traitement antiparasitaire ce qui permet le maintien d'une population refuge. Ainsi, même en période de traitement, les vers sensibles peuvent se multiplier et perpétuer la population refuge (Kenyon et al. 2009b).

Chez les ovins comme dans d'autres espèces, il existe un déséquilibre dans la répartition des parasites. On estime que 80% de la population des strongles gastro-intestinaux est retrouvée chez 20-30% des hôtes (Sréter, Molnár, Kassai 1994). D'où l'enjeu de ne traiter que les animaux les plus fortement infestés et de laisser les autres sans traitement.

3.2 Critères individuels spécifiques utilisables pour le TCS

La réussite du TCS se joue dans l'identification précise des animaux à traiter. Les critères d'identification doivent être appropriés à chaque élevage et sélectionnés prudemment (Greer et al. 2009b). Il s'agit d'objectiver le (ou les) meilleur(s) critère(s) de décision en considérant les contraintes techniques et humaines propres à chaque exploitation.

3.1.1 Indicateurs pathophysiologiques

Ces indicateurs ont déjà été présentés dans la partie I, 3. Pour rappel, le TCS utilise des critères conduisant à traiter les animaux présentant des symptômes et des pertes de production (anémie, diarrhée, diminution du GMQ).

En 2009, Bath et van Wyk ont proposé une méthode en 5 points (the Five Point Check©) pour choisir rapidement et sans coût supplémentaire les animaux à traiter (Bath, van Wyk 2009). Les points suivants sont à observer (figure 19) :

- Le nez : présence d'un jetage
- Les yeux : étude semi-quantitative de la couleur de la muqueuse oculaire. La couleur est notée sur une échelle à 5 niveaux (FAMACHA®)
- Mâchoire : présence d'un œdème sous-cutané (signe d'une hypoprotéinémie)
- Note d'état corporel : lorsque la NEC varie de plus d'un point, nous suspectons une affection chronique et notamment du parasitisme
- Dag score (acronyme pour le score de diarrhée) : cet indicateur utilise les valeurs suivantes : 1 = fèces normales de mouton en crottes ; 2 = fèces "molles" (semblables aux bouses de vache) ; 3 = diarrhée (fèces semi-liquides). Ces valeurs correspondent respectivement à 40, 25 et 15 % de matière sèche dans les fèces, déterminées chez des agneaux au pâturage.

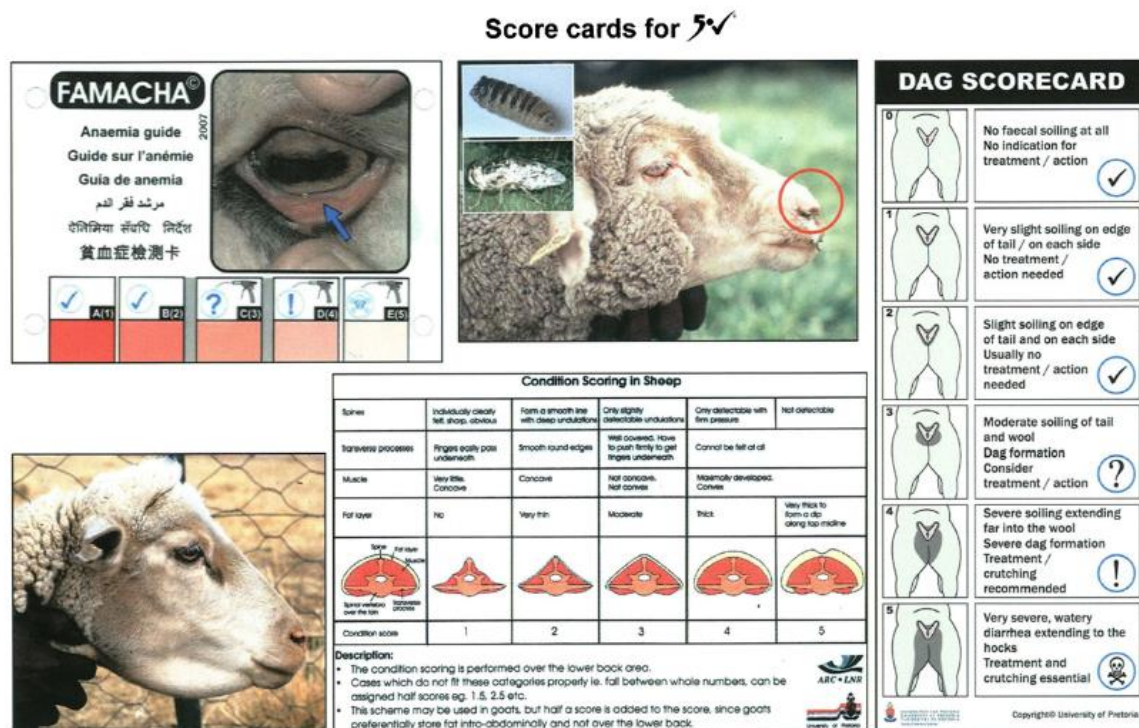


Figure 19 : grilles de notation utilisées lors du Five Points Check® (Bath, van Wyk 2009)

Chez les brebis laitières, la production laitière peut également être un critère de traitement sélectif. Schwarz et al. ont étudié l'efficacité de la production laitière comme critère de TCS (Schwarz et al. 2020). Cette étude a montré l'existence d'une relation positive entre le niveau d'excrétion fécale d'œufs et la production laitière en début et milieu de lactation. Les brebis ayant les productions laitières les plus fortes sont aussi celles excréant

le plus d'œufs de strongles. Ce paramètre apparaît comme efficace pour déterminer les brebis à traiter en priorité mais plutôt en début de lactation. En fin de lactation, la corrélation n'est pas aussi nette. Ce lien n'avait pas été mis en évidence par Hoste et al, 2006 possiblement à cause d'une faible excrétion dans les troupeaux investigués (<200 opg).

D'après Chylinski et al. les indicateurs physiopathologiques (FAMACHA® et DISCO) ne reflètent l'intensité de l'excrétion fécale que trop tardivement (dans le mois suivant l'infestation) (Chylinski et al. 2015),. De plus la résistance l'hôte étant variable, ces indicateurs ont une mauvaise sensibilité, ils ne peuvent pas être combinés pour augmenter leur valeur prédictive.

3.1.2 Indicateurs parasitologiques

L'intensité d'excrétion individuelle est potentiellement un bon indicateur pour cibler plus efficacement les traitements. Dans la pratique, il existe des limites à son utilisation : d'une part, les échantillons doivent être envoyés dans un laboratoire d'analyse et le traitement ne peut pas être immédiat. Les animaux doivent être attrapés deux fois (la première pour le prélèvement et la seconde pour le traitement), ce qui peut être un frein en pratique. D'autres part, des seuils doivent être définis pour traiter les animaux. Or ces seuils peuvent être variables en fonction de l'espèce de nématodes : le FEC est fortement corrélé à la charge parasitaire lorsque l'animal est infesté par *H. contortus* ou *T. colubriformis*. Ce n'est pas le cas pour une infestation par *Nematodirus* spp. Ainsi, une coinfestation avec *H. contortus*, fort excréteur d'œufs, peut masquer la présence d'un autre parasite tels que précédemment cités.

Sous partie B : Mise en place d'un protocole de TCS dans deux élevages ovins laitiers des Pyrénées-Atlantiques

1. Introduction

Le projet ANTHERIN (ANTHElmintic Resistance in dairy sheep farms : Survey and Innovative solutions) financé par France Futur Elevage, dans lequel cette thèse s'inscrit, se déroule dans un contexte de suspicions croissantes d'inefficacité de molécules anthelminthiques. Les travaux ont commencé en janvier 2021. Le projet a une durée de 3 ans et associe plusieurs partenaires publics et professionnels (ENVT, INRAE et IDELE) ainsi qu'industriels (CEVA Santé animale) et professionnels (cliniques vétérinaires, GTV64, Lycées agricoles, organisme de sélection, GDS).

Le projet est réalisé dans les deux plus grands bassins de production ovine laitière français : le rayon Ossau-Iraty (Béarn et Pays Basque) et le bassin de Roquefort. Il sert de base pour une thèse CIFRE et plusieurs thèses vétérinaires dont celle-ci. Les travaux de Bery et Rayssac, 2022 ont débuté l'évaluation de la pertinence du protocole de traitement ciblé sélectif présenté ci-dessus, dans le Rayon de Roquefort.

2. Matériels et méthodes

2.1 Aire d'étude : spécificités du bassin Ossau Iraty

Le département des Pyrénées-Atlantiques représente le deuxième bassin de production en nombre de brebis laitières en France, derrière le bassin de Roquefort. On compte un peu plus de 2100 éleveurs pour un cheptel total de plus de 500 000 têtes (DDTM 64 d'après Aide Ovine 2016). L'élevage se caractérise par une production sous Signe d'Identification de la Qualité et de l'Origine (SIQO) via le fromage Appellation Origine Protégée (AOP) Ossau-Iraty et l'Indication Géographiquement Protégée (IGP) Label Rouge (LR) Agneau de lait des Pyrénées.

Le département est partagé en plusieurs zones, définies par la topographie, où les systèmes d'élevage diffèrent. Les zones de montagnes basques et béarnaises accueillent principalement des élevages dits « traditionnels transhumants ». Ces élevages se caractérisent par des surfaces de pâturage et de culture limitées, nécessitant l'achat de fourrages l'hiver et un recours aux estives en haute-montagne l'été. La conduite d'élevage est plus tardive avec une mise-bas des agnelles autour de 2 ans (Sicard 2010).

La filière et la conduite d'élevage sont marquées par la saisonnalité. La mise à la reproduction, par monte naturelle ou insémination artificielle (IA), a lieu aux mois de mai-juin pour les brebis adultes (primipares et multipares) et est décalée au mois de septembre-octobre pour les antenaises. Chez les éleveurs où la mise-bas a lieu à 2 ans, la période de mise à la reproduction est plus courte.

La période d'agnelage s'étend de la fin de l'automne jusqu'à la fin de l'hiver. A cette période, les brebis sont rentrées en bergerie. Les agneaux sont allaités pendant 1 mois en moyenne pour être abattus rapidement dès qu'ils atteignent 10 kilogrammes de poids vif. La viande est valorisée en agneau de lait des Pyrénées, alimentant principalement le commerce de la viande d'agneau de lait espagnol.

Le cahier des charges du fromage Ossau Iraty impose que le lait ne peut être transformé dans les 20 premiers jours après mise bas. Ainsi, la collecte du lait débute dans le courant du mois

de décembre. Les brebis sont alors en bergerie uniquement pour la plupart, elles recommencent à pâturer significativement à partir des mois de février/mars. Au Pays Basque, les brebis passent toute l'année dans les prairies (climat doux et humide même en hiver) excepté pendant la période d'agnelage où elles sont rentrées (pendant une durée d'un mois environ). Les brebis sont taries à partir du mois de juillet. Cependant, certains éleveurs transhumants continuent la traite jusqu'au début du mois d'août (production de fromage en estive).

Les races de brebis utilisées pour fournir le lait sont traditionnelles. Il s'agit des races locales Manech tête noire (MTN), Manech tête rousse (MTR) et Basco-béarnaise (BB), particulièrement adaptées aux conditions climatiques des Pyrénées-Atlantiques : faible besoin d'entretien permettant une alimentation à base d'herbe et de foin, climat très pluvieux et fortes variations de température qu'elles affrontent grâce à leur toison de laine « étanche ». Elles pâturent parfois tous les jours même en hiver, sauf en cas de neige ou conditions extrêmes ; elles sont adaptées à la transhumance, pratiquée par les trois quarts des troupeaux.

Cependant la MTR, du fait d'une production laitière plus forte est plus sensible au parasitisme que les deux autres races. C'est pour cette raison que nous la retrouvons préférentiellement sur les coteaux basques tandis que la MTN et la BB pourront transhumer en hautes montagnes sur des durées plus longues.

La race MTR domine le cheptel pyrénéen avec presque 300 000 brebis et une production laitière annuelle avoisinant les 220 litres (pour une durée moyenne de lactation de 161 jours). Les effectifs des races MTN et BB sont très similaires : 83 000 brebis MTN et 84 000 brebis BB. Cependant, la BB se distingue par un niveau de production laitière plus élevé que la MTN : 195 litres (avec 151 jours de lactation pour la BB) contre 161 litres (avec 147 jours de lactation pour la MTN) (Bonataux et al. 2014).

2.1.1 Extraits du cahier des charges de l'AOP Ossau-Iraty

L'AOP Ossau-Iraty est un fromage à pâte pressée non cuite issu de lait entier (en l'état, non standardisé et non emprésuré) de brebis MTR, BB et MTN. On distingue l'Ossau-Iraty fermier, produit obligatoirement à partir de lait cru, de l'Ossau-Iraty laitier produit en coopérative avec du lait pasteurisé. Il s'agit d'un fromage traditionnel du Béarn et du Pays Basque se présentant sous la forme d'une tomme à croûte naturelle allant du jaune-orangée au gris suivant les conditions d'affinage.

L'aire géographique de l'AOP Ossau-Iraty s'étend des terres bordées par l'océan Atlantique à l'ouest et délimitées au sud par les Pyrénées. Elle recouvre la quasi-totalité du département des Pyrénées Atlantiques. La zone s'étend du piémont basque au piémont béarnais, elle exclut les zones de plaines et les plateaux. Le territoire est donc en partie montagneuse avec des zones allant jusqu'à 2400 mètres d'altitude.

Le cahier des charges impose que les brebis pâturent au moins 240 jours par campagne (soit 66 % de l'année). L'alimentation provient principalement de l'aire géographique délimitée. L'apport d'ensilage est interdit et l'apport d'herbe enrubannée est autorisé dans la limite d'1 kg brut par jour en moyenne par brebis, à condition d'avoir un taux minimum de matière sèche de 70 %.

Afin d'éviter toute surproduction, la période de traite ne doit pas dépasser 265 jours par an, de la même manière, le niveau moyen du troupeau ne doit pas excéder 300 litres de lait produit

par brebis et par campagne laitière (du 1er novembre au 31 octobre de l'année suivante) (Bonataux et al. 2014).

2.2 Sélection des élevages

2.2.1 Critères d'inclusion

Les élevages inclus dans le suivi devaient répondre à plusieurs critères détaillés par la suite. La prospection s'est faite en étroite collaboration avec les vétérinaires traitants des Pyrénées Atlantiques, grâce au Groupement Technique Vétérinaire du département (GTV 64). Ce dernier a organisé un tirage au sort pour sélectionner les cliniques vétérinaires participantes. Chaque clinique était chargée de trouver un élevage dans lequel l'éleveur était motivé par le projet et où l'éprinomectine était encore efficace. Dans le cadre du projet, il était initialement prévu de suivre 3 élevages dans 3 clientèles différentes.

2.2.1.1 Sensibilité à l'éprinomectine

Le TCS reposant sur l'utilisation de l'éprinomectine, il fallait dans un premier temps s'assurer de l'efficacité de la molécule. Ainsi 4 élevages ont été écartés en raison d'un défaut de sensibilité par rapport à la molécule. C'est la raison principale pour laquelle seulement deux élevages ont été retenus pour le TCS.

2.2.1.2 Taille du troupeau

L'évaluation du protocole de TCS en élevage se base sur des coproscopies individuelles sur toutes les brebis en lactation. Une taille de cheptel comprise entre 350 et 400 brebis a été imposée pour des raisons de temps d'analyse et de main d'œuvre. Ces effectifs permettent de réaliser les prélèvements en moins de 3 heures en élevages et les analyses en laboratoire en 3 à 4 jours selon le personnel disponible.

Pour les 4 TCS réalisés, toutes les brebis en lactation ont été prélevées. Le nombre moyen de brebis prélevées et incluses dans les analyses coprologiques et statistiques est de 362,65 [316 ; 401].

2.2.1.3 Contrôle laitier

Les élevages sélectionnés font partie du contrôle laitier officiel. Les données des contrôles laitiers ont été récupérées grâce à JM Astruc (IDELE), partenaire du projet et avec l'accord des éleveurs. Ces données nous ont permis d'étudier le lien entre l'excrétion fécale (en lien avec la charge parasitaire) et la production laitière.

2.2.1.4. Accompagnants techniques et vétérinaires

La mesure de la NEC étant soumise à un degré de subjectivité et d'expérience, c'est, dans la mesure du possible, le même opérateur qui réalisait leurs mesures d'une année sur l'autre dans un même élevage. Afin d'assurer le bon déroulé du projet, les mesures de NEC étaient réalisées par des techniciens expérimentés du Centre Ovin (CDEO, Ordiarp). A chaque

TCS, une équipe de deux techniciens rôlés à l'exercice et deux techniciens qui notaient les NEC étaient présents, afin d'avoir une notation fiable et rapide (Centre Ovin, Ordiap).

2.2.2 Présentation des deux élevages de l'étude

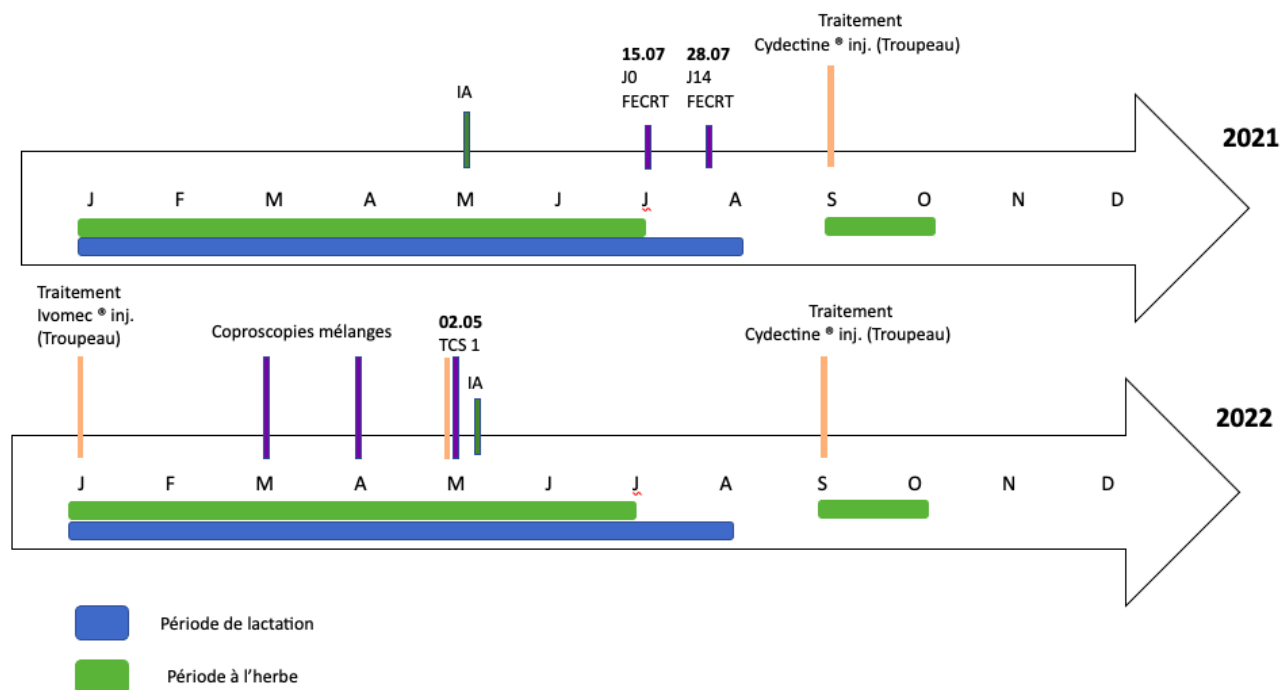


Figure 20 : Frise chronologique de la conduite d'élevage chez Ba

En 2023, chez Ba, la conduite de troupeau a été similaire à celle de l'année 2022.

L'élevage Ba compte 320 brebis de race MTR. Chaque année, entre 115 et 130 agnelles sont gardées pour le renouvellement. L'âge de la première mise à la reproduction est de 18 mois, pour une première mise-bas à 2 ans. Les brebis pâturent de mi-janvier à fin octobre entre 50 et 55 hectares de prairie. Le temps de retour sur les parcelles est relativement aléatoire : il dépend des conditions météorologiques et de la fauche des prairies. En période de fenaison, le temps de retour est de 15-18 jours, sinon il est plus long. Les parcelles sont parfois partagées avec le troupeau de vaches ; soit les brebis passent en premier ; soit quand l'herbe est trop grossière, elles pâturent après les vaches et consomment la repousse. Lors de la période des mises-bas et d'allaitement (de novembre à mi-janvier), les brebis sont maintenues en bergerie.

Concernant les traitements antiparasitaires, le troupeau laitier (brebis et premières mises-bas) reçoit généralement un traitement antiparasitaire à l'automne. En 2022, une injection de Cydectine® (moxidectine) au 30 septembre. En juillet 2023, une administration de Seponver® (closantel).

Puis aucun traitement n'est réalisé durant l'hiver. En 2022 et 2023, les deux années de suivi, les TCS utilisant de l'éprinomectine ont été réalisés une quinzaine de jours avant la lutte, soit le 2 mai 2022 et 2023.

Les agnelles sont mises au pâturage dès le 15 mai et restent dehors tout l'hiver. Les agnelles sont mélangées avec 7-8 brebis permettant ainsi de les orienter dans les pâtures. Elles

reçoivent 1.5 mois après leur sortie un traitement au Cestocur® (praziquantel) puis un traitement à la Cydectine injectable® (moxidectine) en septembre de leur deuxième année (en même temps que le reste du troupeau).

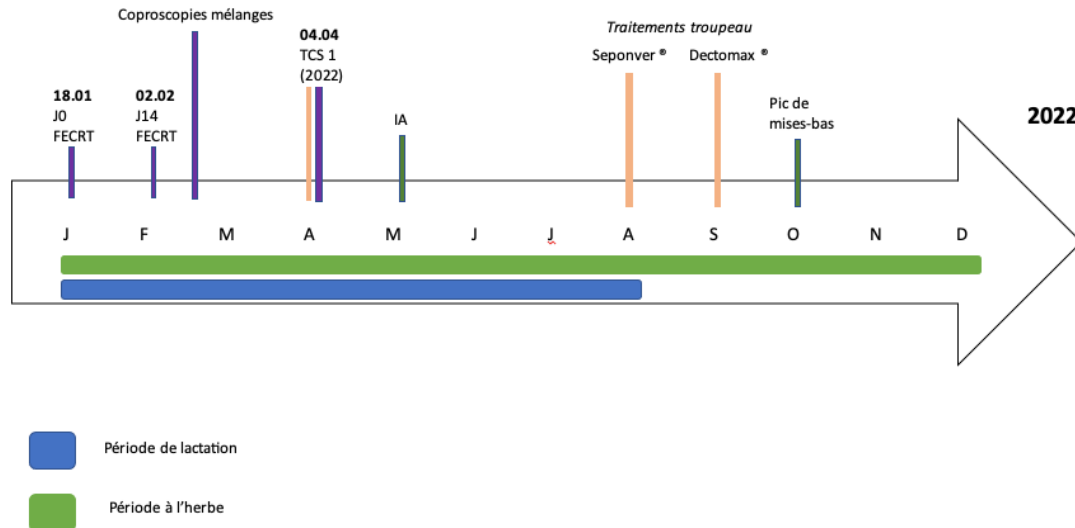


Figure 21 : Frise chronologique de la conduite d'élevage chez Xi

L'élevage Xi compte environ 400 brebis en lactation de race MTR. Les brebis pâturent toute l'année sur un parcellaire de 35 hectares. Elles sont maintenues en bergerie lors de mauvaises conditions météorologiques, une vingtaine de jours par an environ. A l'inverse, lors de la période estivale, elles sont laissées en extérieur la nuit. Le temps de retour sur les parcelles est très variable. Fréquemment, les brebis pâturent sur 2 parcelles différentes dans la même journée. Cet élevage est non transhumant permettant un tarissement fin août. A partir d'octobre, les brebis mettent bas. La collecte du lait démarre en décembre.

Concernant les traitements antiparasitaires, le troupeau (sauf agnelles) reçoit généralement un anthelminthique au tarissement : Seponver® (closantel) en août 2021 suivi de Dectomax® (doramectine) en septembre de la même année pour élargir le spectre d'action. Les agnelles reçoivent une injection de Cydectine® (moxidectine) un mois après la mise à l'herbe puis du Dectomax® (doramectine) en septembre. Les brebis en lactation bénéficient d'un ou deux traitements à base d'éprinomectine souvent complétés par un traitement lors de la mise à la reproduction (fin avril-début mai). En fin d'hiver, les brebis peuvent présenter des diarrhées prises en charge par un nouveau traitement anthelminthique.

En 2023, la conduite du troupeau a été semblable à celle de l'année précédente à l'exception de la date du TCS. Le premier TCS s'est déroulé le 4 avril 2022 et le second le 24 avril 2023.

2.3 Protocole expérimental : mise en place en élevage du traitement ciblé sélectif

La réussite d'un traitement ciblé sélectif en élevage réside dans le choix de critères zootechniques ou cliniques simples pour l'éleveur. A l'aide de ce(s) critère(s), l'éleveur est capable de choisir rapidement et de manière répétable qui traiter. Dans le cadre de cette étude, si un animal est laissé dans le lot "refuge" et qu'il déclare à postériori des signes évocateurs de parasitisme ; il pourra bénéficier d'un traitement anthelminthique dit de rattrapage. De

plus, c'est l'éleveur qui décidera quels sont les animaux qu'il souhaite traiter. L'équipe encadrante (techniciens et vétérinaires) ne prend pas part dans la décision, elle relève les informations (numéro de brebis, NEC, réalisation du traitement) et réalise le traitement.

2.3.1. Sélection des critères de choix de traitement des animaux

2.3.1.1 : Critères proposés

L'ensemble des travaux de recherche et de bibliographie s'accordent sur plusieurs critères zootechniques et cliniques pertinents dans le traitement des animaux (§ 3.2.1).

Il s'agit des suivants :

- Age : on considère que les individus jeunes sont souvent plus sensibles au parasitisme que des individus plus âgés,
- État corporel : les brebis jugées maigres (ce qui correspond à une NEC inférieure ou égale à 2.5 points) seront traitées
- Production laitière : chez les brebis hautes productrices, le métabolisme s'oriente principalement vers la production laitière et non en direction du système immunitaire. Ils pourraient être de ce fait plus sensibles aux effets du parasitisme. Des études récentes ont montré l'existence d'un lien entre l'excrétion fécale et la production laitière en début de lactation (cf § 3.2.1)
- L'agnelage tardif : il arrive que les brebis tardives agnellent après la mise à l'herbe, la baisse immunitaire liée au péri-partum se passe donc au contact des parasites : elles peuvent donc y être plus sensibles,
- La pâleur des muqueuses : peut traduire une anémie (même légère) potentiellement évocatrice d'une infestation à *Haemonchus contortus*,
- La présence de diarrhée ou de souillures fécales sur l'arrière train : elles évoquent une gastro-entérite dont l'origine peut être parasitaire (principalement due à *Teladorsagia circumcincta* et *Trichostrongylus colubriformis*)

Il faut évidemment garder à l'esprit que les critères cliniques ne sont pas pathognomoniques d'infestation parasitaire mais qu'ils peuvent être associés pour cerner plus facilement les individus à traiter.

2.3.1.2. Critère de décision de l'éleveur

Dans notre étude, seul le critère âge a été imposé puisque nous avons décidé de traiter de manière systématique les brebis primipares.

Concernant les autres critères, les éleveurs ont sélectionné eux-mêmes les critères qui leur semblaient importants et faciles à mettre en œuvre dans la liste ci-dessus.

2.3.1.2.1 Elevage BA

Les critères retenus par l'éleveur pour traiter les animaux multipares sont : l'état corporel et l'apparence des animaux de façon générale. Le TCS était réalisé après la tonte, et l'éleveur regardait donc l'état des animaux dans l'ensemble, et notamment l'état du sous poil résiduel.

2.3.1.2.2 Elevage Xi

Les critères retenus par l'éleveur sont l'apparence générale (et notamment l'état corporel) et la présence de souillures fécales sur l'arrière train.

2.3.2 Traitement des brebis choisies

Les brebis ayant été retenues pour traitement selon les critères précédents ont été traitées avec 0,8 mL d'Eprecis® injectable par voie sous-cutanée. L'injection a été réalisée dans la zone située entre les omoplates par le vétérinaire traitant de l'élevage. Cette dose a été déterminée en suivant les recommandations, c'est-à-dire en traitant avec la dose de l'animal le plus lourd du troupeau. De cette manière, on homogénéise les injections et on évite tout sous dosage.

2.3.3 Prélèvement de fèces

Lors de la réalisation du TCS, les brebis sont bloquées au cornadis. Plusieurs binômes travaillent de façon concomitante pour faciliter le travail et diminuer la durée des prélèvements. Chaque prélèvement est réalisé directement dans le rectum de la brebis avec une main gantée, nettoyée entre chaque prélèvement. Les fèces sont recueillies dans un pot en plastique identifié au feutre indélébile par les 5 chiffres du numéro de travail de la brebis.

En cas d'absence de matière fécale dans le rectum d'une brebis, cette dernière est identifiée puis re-prélevée à la fin du chantier. Si elle ne présente toujours pas de matières fécales, elle est exclue du TCS.

2.3.4 Recueil des NEC

Le relevé des NEC des brebis est réalisé simultanément aux prélèvements des fèces. Il est effectué par des techniciens du centre ovin expérimentés qui évoluent en binôme sur chaque mesure de NEC. Les opérateurs sont les mêmes chaque année pour éviter le biais individuel de cette mesure.

Les NEC sont établies sur une échelle allant de 1 à 5 selon la méthode de Russell avec un pas intermédiaire de 0,25. Les NEC sont collectées par les techniciens dans un fichier avec le numéro de travail de la brebis. De ce fait, ce binôme fonctionne indépendamment et l'éleveur n'a pas accès au moment du TCS aux mesures de NEC réalisées. Il n'en aura connaissance qu'a posteriori.

2.4 Protocole au laboratoire

Après chaque protocole TCS, les échantillons sont réfrigérés à 4°C et analysés dans les 4 jours suivants.

2.4.1 Coproscopies individuelles

Les matières fécales recueillies chez chaque brebis lors du TCS sont analysées par coproscopie individuelle quantitative selon la méthode de McMaster modifiée par Raynaud et présentée dans la section 3.2.1.3 de la partie 1. L'ensemble des coproscopies sont réalisées au laboratoire de parasitologie de l'ENVT. Au total, 2 séquences de traitement ciblé sélectif en 2022 et 2023 soit 1469 coproscopies individuelles ont été réalisées, auxquelles s'ajoutent les coproscopies de contrôle réalisées préalablement ou à posteriori des TCS.

2.4.2 Coproscopies de contrôle

En s'engageant dans ce projet de recherche s'étalant sur 2 ans et donc 2 lactations successives, les éleveurs bénéficient d'un suivi coproscopique régulier et donc d'un suivi parasitologique aux moments clés pour leur conduite d'élevage. Les moments clés sont les suivants :

- La mise à l'herbe : pour suivre les premières infestations parasitaires au printemps
- La période qui précède la mise à la reproduction pour garantir les meilleures conditions lors de l'IA
- Le tarissement pour réaliser un état des lieux de l'infestation parasitaire à la fin de la lactation
- La rentrée en bergerie

Les coproscopies de contrôle ont été réalisées de manière adaptée au besoin des éleveurs. L'échantillonnage est fait par classe d'âge et par rapport à la décision de traitement lors du TCS (ou lors d'autres traitements postérieurs aux TCS le cas échéant).

Les prélèvements sont réalisés par l'éleveur. Il conditionne individuellement les prélèvements dans des gants de fouille en les identifiant à nouveau par les 5 chiffres du numéro de travail de la brebis. Ils sont ensuite acheminés par Chronopost® et analysés sous 3 jours au laboratoire de parasitologie de l'ENVT. Les prélèvements sont analysés par coproscopies de mélange de 10 à 15 individus.

2.4.3 Cultures larvaires

Comme décrit précédemment, les matières fécales issues des prélèvements individuels (réalisés lors du TCS) sont mises en culture en vue d'une identification et d'une quantification larvaire. Un mélange de quelques grammes de matière fécale par brebis est mis en pot de culture puis placé à l'étuve à 25°C pendant 10 à 15 jours. Le contenu est homogénéisé et humidifié tous les deux à trois jours. A l'issue des 10 à 15 jours de culture, les larves L3 sont récoltées selon la méthode décrite par la MAAF (1986) décrite dans la section 3.2.2.1 de la partie 1. Les larves L3 récoltées sont conservées au réfrigérateur à 4°C jusqu'à leur identification.

30% des individus de chaque classe d'âge sont choisis de manière aléatoire puis mis à l'étuve le soir de leur prélèvement en vue d'une coproculture. Pour les millésimes peu représentés (<20 brebis), tous les échantillons des brebis prélevées sont mis en culture.

Lorsqu'il s'agit des suivis, au moins deux lots de coproculture sont réalisés : un lot traité et un non traité. Une seconde dichotomie est faite en lien avec le rang de parité des brebis (primipare ou multipare).

2.5 Méthodes d'analyse des résultats

2.5.1 Le calcul du FECRT

Lors des études préliminaires réalisées précédemment au TCS, l'efficacité de l'éprinomectine a été testée et quantifiée via le calcul du pourcentage de réduction de l'excrétion fécale d'œufs de strongles comme décrit dans la section 1.2 de la partie III. Dans cette étude nous avons utilisé la formule de calcul du FECR selon Coles et al., 1992 en suivant les recommandations de la WAAVP décrit précédemment.

2.5.2 Statistiques descriptives

Les données de ces deux TCS ont été saisies sur le logiciel Excel 2016. Elles ont servi de support à leur traitement en réalisant des statistiques descriptives sur le logiciel R-4.3.0 et son interface RStudio. Plusieurs packages ont été utilisés et sont détaillés ultérieurement.

Les statistiques descriptives développées dans la section 3.3 de la partie 4 ont été produites élevage par élevage et année par année selon la même méthodologie. Les graphiques extraits ont pu donc être analysés et comparés.

Le traitement des données par statistiques descriptives a été adapté et complété à partir du script préexistant réalisé lors de l'étude similaire menée sur le bassin de Roquefort. Les packages utilisés pour ces études statistiques sont donc les mêmes.

2.5.2.1 Packages de manipulation des données

- Package *readxl* : permettant d'importer des fichiers Excel (.xls) dans R,
- Package *tidyverse* : ensemble de packages R conçus pour fonctionner ensemble sous une grammaire commune et aident dans la manipulation des données.
- Package *dplyr* : extension facilitant le traitement et la manipulation de données contenues dans une ou plusieurs tables ou data frame.

2.5.2.2 Packages graphiques

- Package *ggplot2* : package de visualisation des données sous forme graphique le plus utilisé dans cette étude,
- Package *qqplotr* : package complémentaire à *ggplot2* permettant le dessin de points, de lignes et de bandes de confiance quantile-quantile (QQ) et probabilité-probabilité (PP),
- Package *ggpubr* : package complémentaire à *ggplot2*, il fournit des fonctions faciles à utiliser pour créer et personnaliser des tracés prêts pour la publication,
- Package *corrplot* : permet l'affichage graphique d'une matrice de corrélation avec intervalle de confiance.

2.5.2.3 Packages de tests statistiques

- Package *PCMCPlus* : package contenant les tests statistiques non paramétriques de Wilcoxon et de Kruskal-Wallis, alternative aux ANOVAs, permettant les calculs de différences significatives entre deux groupes à répartition non normale. Ce package contient également les fonctions post-hoc.nemenyi qui permettent de distinguer quels groupes sont significativement différents parmi un ensemble de groupes,
- Package *rstatix* : permet de réaliser des tests statistiques tels que le test de student, le test de Wilcoxon, l'ANOVA, le Kruskal-Wallis et les analyses de corrélation.
- Package *multcompView* : permet la conversion des données en une matrice de corrélation identifiant les paires pour lesquelles les différences ne sont pas significatives.

3. Résultats

3.1 Etude préliminaire : vérification de la sensibilité des parasites à l'éprinomectine

3.1.1 Tests de réduction fécale des œufs post-traitement (FECRT)

Préalablement à la réalisation du traitement ciblé sélectif dans les deux élevages, deux FECRT ont été réalisés pour vérifier l'efficacité de l'éprinomectine. De nombreux élevages candidats aux TCS ont été écartés du protocole en raison d'un défaut de sensibilité à l'éprinomectine.

Deux lots de 10 animaux homogènes en âge ont été constitués de manière aléatoire dans chaque élevage.

Le premier lot ne reçoit aucun traitement et constitue le lot témoin. Le second lot est traité avec de l'éprinomectine injectable (Eprécis[®], voie sous cutanée) à la dose de 0,2 mg/kg.

Tous les animaux sont prélevés et identifiés pour réaliser des analyses coproscopiques à J0 et à J14 du test (soit 14 jours après traitement pour le lot traité à l'éprinomectine).

Résultats des FECRT : analyses coprologiques pour connaître le statut vis-à-vis de l'éprinomectine

Dans les deux élevages, le pourcentage de réduction des œufs dans les matières fécales est supérieur à 95%. Les strongles gastro-intestinaux sont considérés comme sensibles à l'éprinomectine (tableau 8).

Lot	Résultats	Elevage Xi		Elevage Ba	
		JO	J14	JO	J14
Témoin	FEC moyen (opg)	721 n= 10	708 n=10	487,5 n=10	326, 3 n=8
	FEC moyen (opg)	690 n=10	22 n=10	230 n=10	5 n=10
Eprécis [®]	FECRT (%)	97		98,5	
	IC 95% (%)	[94 - 99]		[93 - 100]	

Tableau 8 : Récapitulatif des résultats de FECRT obtenus lors du test d'efficacité de l'éprinomectine dans les deux élevages de l'étude

3.1.2 Culture larvaire et description des helminthofaunes

L'identification à l'aide d'une PCR quantitative des espèces de strongles après coproculture n'a pas pu être réalisée pour les deux FECRT préalables aux deux TCS pour des raisons techniques.

Devant l'importance d'identifier l'helminthofaune présente dans ces deux élevages, une identification via les critères morphologiques a été effectuée. Cependant l'identification des larves L3 basée sur leurs critères morphologiques (plutôt que sur les critères génétiques utilisés par la PCR) permet seulement de distinguer les larves en 3 grands types morphologiques (comme développé dans la section 3.2.2.2 de la partie 1) : les queues courtes (*Teladorsagia circumcincta* et *Trichostrongylus colubriformis*, les queues intermédiaires (*Haemonchus contortus* et *Cooperia spp.*) et les queues longues (*Chabertia ovina* et *Oesophagostomum spp.*).

Ainsi pour l'élevage Ba, les larves ont été identifiées par qPCR tandis qu'elles l'ont été par identification morphologique pour l'élevage Xi.

Résultats d'identification des larves L3

Dans l'élevage Xi (figures 22 et 23), l'espèce majoritaire est *T. circumcincta* avant et après le traitement. Les proportions de chaque espèce du lot témoin sont légèrement modifiées avec une augmentation de *H. contortus*. A J14, seulement 16 larves ont pu être récoltées et identifiées. Il n'y a pas de problème de sensibilité à l'EPN.

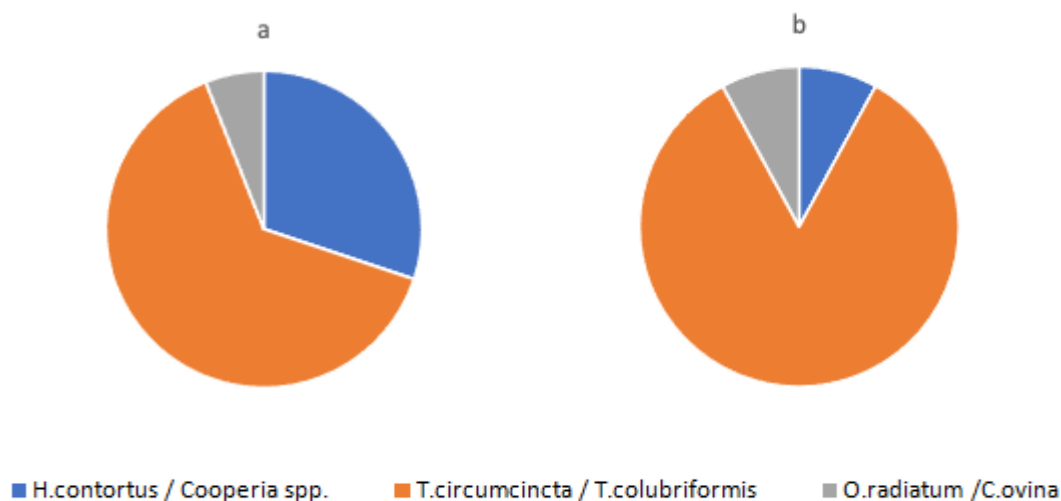


Figure 22 : Proportion d'espèces de strongles obtenues par identification morphologique des larves L3 pour J0 dans l'élevage Xi - (a) Lot témoin - (b) Lot traité EPN injectable

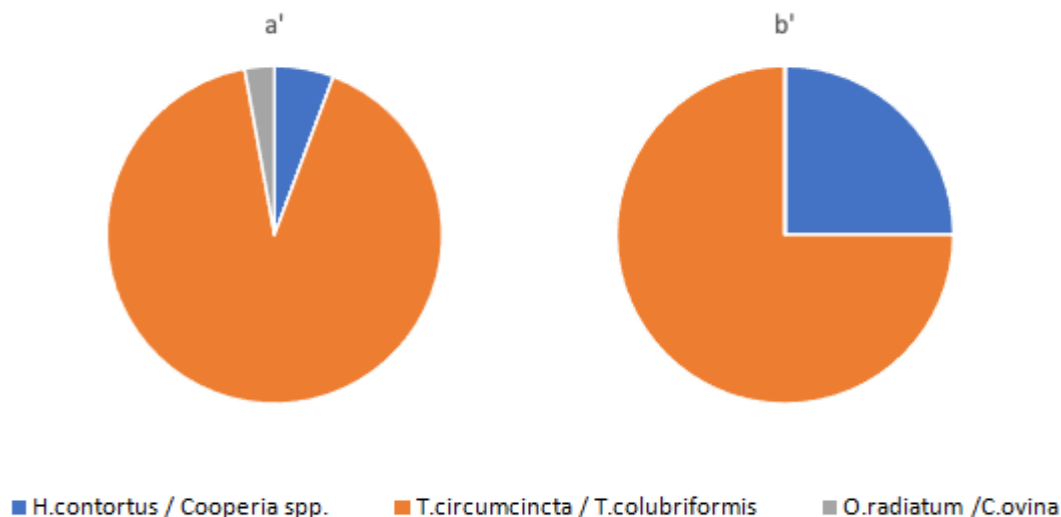


Figure 23 : Proportion d'espèces de strongles obtenues par identification morphologique des larves L3 pour J14 dans l'élevage Xi - (a') Lot témoin - (b') Lot traité EPN injectable

Dans l'élevage Ba (figures 24 et 25), nous notons des proportions différentes entre les lots témoin et traité. Pour le lot témoin, *T. colubriformis* est majoritaire à J0 puis *H. contortus* à J14. Dans le lot traité, *H. contortus* est majoritaire à J0. A J14, le faible nombre de larves dans le lot traité a rendu impossible l'identification morphologique des espèces.

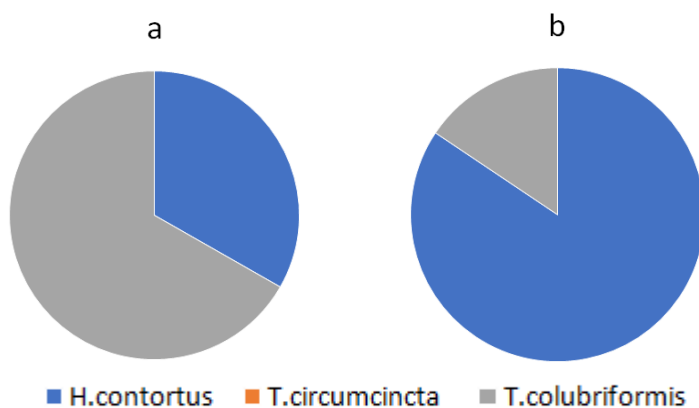


Figure 24 : Proportion d'espèces de strongles obtenues par qPCR des larves L3 pour J0 dans l'élevage Ba - (a) Lot témoin - (b) Lot traité EPN injectable

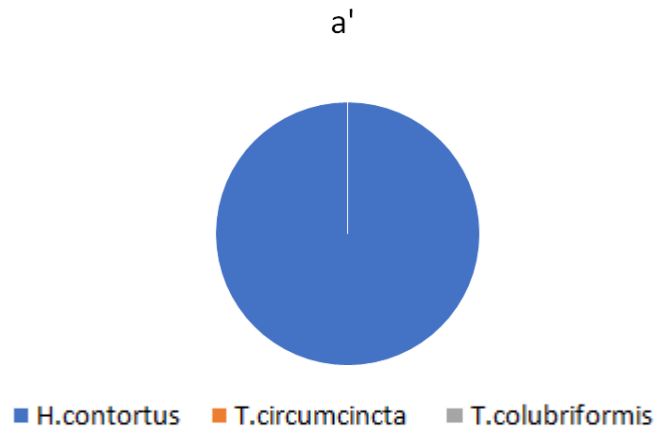


Figure 25 : Proportion d'espèces de strongles obtenues par qPCR des larves L3 pour J14 dans l'élevage Ba - (a') Lot témoin - (b') Absence de données

3.2 Analyse descriptive des résultats issus des deux années de TCS dans les deux élevages

3.2.1 Protocole d'analyse des données.

3.2.1.1 Paramètres de comparaison des données

Les excréments fécaux d'œufs de strongles sont comparés selon les paramètres suivants :

- Décision de traitement : absence ou réalisation du traitement antiparasitaire
- Note d'état corporel
- Âge : les brebis ont été classées selon leur rang de lactation. Les excréments fécaux des primipares ont été comparés à celles des multipares pour les différents critères (traitement, NEC, production laitière).
- Production laitière : les brebis ont été classées en fonction de leur niveau de production au contrôle laitier précédent le TCS (3^{ème} ou 4^{ème} selon la date du TCS). Nous avons choisi ce contrôle pour que le traitement ne biaise pas les résultats laitiers. Trois catégories ont été créées :
 - Les "basses productrices" : correspondant au quart des brebis ayant produit le moins de lait au contrôle en question
 - Les "hautes productrices" correspondant au quart ayant produit le plus
 - Les "moyennes productrices" correspondant aux 50 % restantes
- Nous avons regroupé les primipares en deux groupes distincts :
 - Les primipares grasses dont la NEC est supérieure ou égale à 2.75
 - Les primipares maigres dont la NEC est strictement inférieure à 2.75

3.2.1.2 Tests statistiques utilisés

Pour évaluer la significativité des résultats, nous avons appliqué différents tests statistiques listés ci-dessous.

- Le test de Wilcoxon est un test non paramétrique qui ne nécessite pas de condition de validité, il est donc applicable quand nos variables ne suivent pas une loi normale. Ce test compare deux moyennes.

- Le test de Kruskal Wallis est aussi un test non paramétrique constituant une alternative à une ANOVA à un facteur. Il est utilisé lorsqu'il y a plus de deux groupes à comparer (il étend le test de Wilcoxon). Ce test montre l'existence ou pas de différences entre les groupes sans préciser lesquels.
- Le test Post-hoc Nemenyi est réalisé après un test statistique global (test de Kruskal Wallis par exemple) pour déterminer quels groupes diffèrent entre eux.

Les corrélations entre variables explicatives ont été établies grâce à une corrélation de Spearman. Il s'agit encore une fois d'un test non paramétrique.

3.2.2 Élevage BA

3.2.2.1 TCS 1 : 2022

Le premier protocole de TCS réalisé dans cet élevage a été mis en œuvre le 2 mai 2022. 333 animaux ont été prélevés lors du test, 1 seul animal a été exclu des études statistiques par manque de données coproscopiques. 332 animaux sont ainsi inclus dans les études statistiques.

Lors de la réalisation du TCS, 233 brebis ont été traitées (70%), tandis que 99 brebis (30%) ne l'ont pas été. Les coproscopies individuelles réalisées montrent la variabilité individuelle des intensités d'excrétion fécale dans le troupeau. La moyenne d'excrétion du troupeau se situe à 1020 opg avec une médiane de 775 opg. 130 brebis sont considérées comme fortes excrétrices (>1000 opg) soit 39% du troupeau. Les brebis ont une NEC moyenne de 2.5. Lors du TCS, le stade de production moyen était de 158 jours.

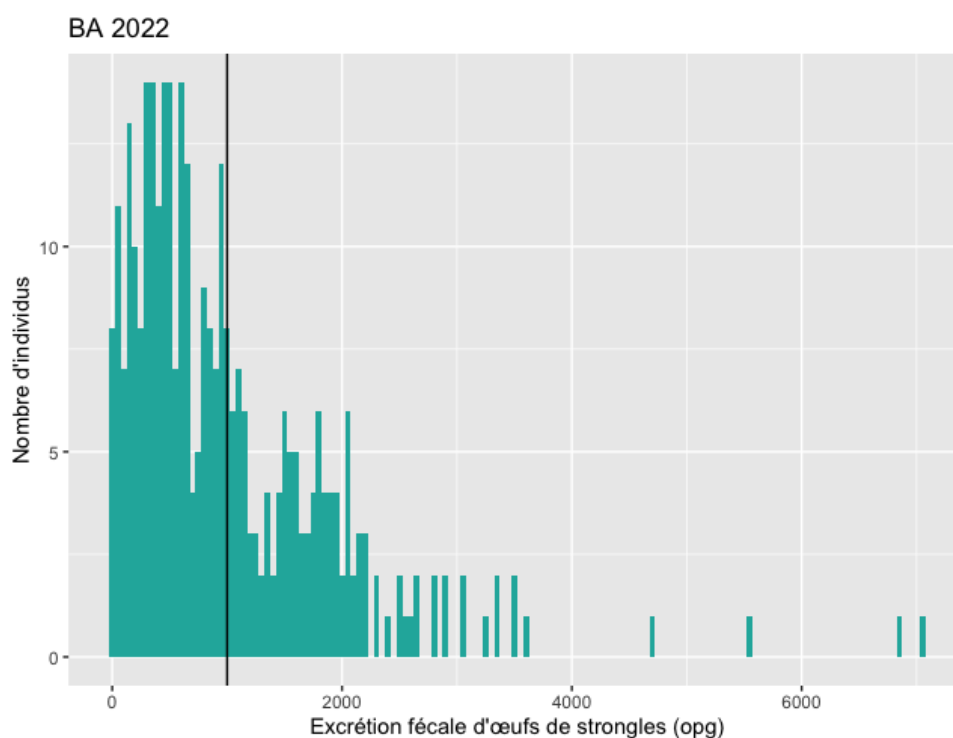


Figure 26 : Histogramme présentant les valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs des brebis de l'élevage BA en 2022

3.2.2.1.a Comparaison des intensités d'excrétion d'œufs selon la décision de traitement

Les brebis non traitées ont un niveau d'excrétion significativement plus faible que les brebis traitées, respectivement 754 opg et 1135 opg (figure 27, p-value Kruskal Wallis = 3.85e-05).

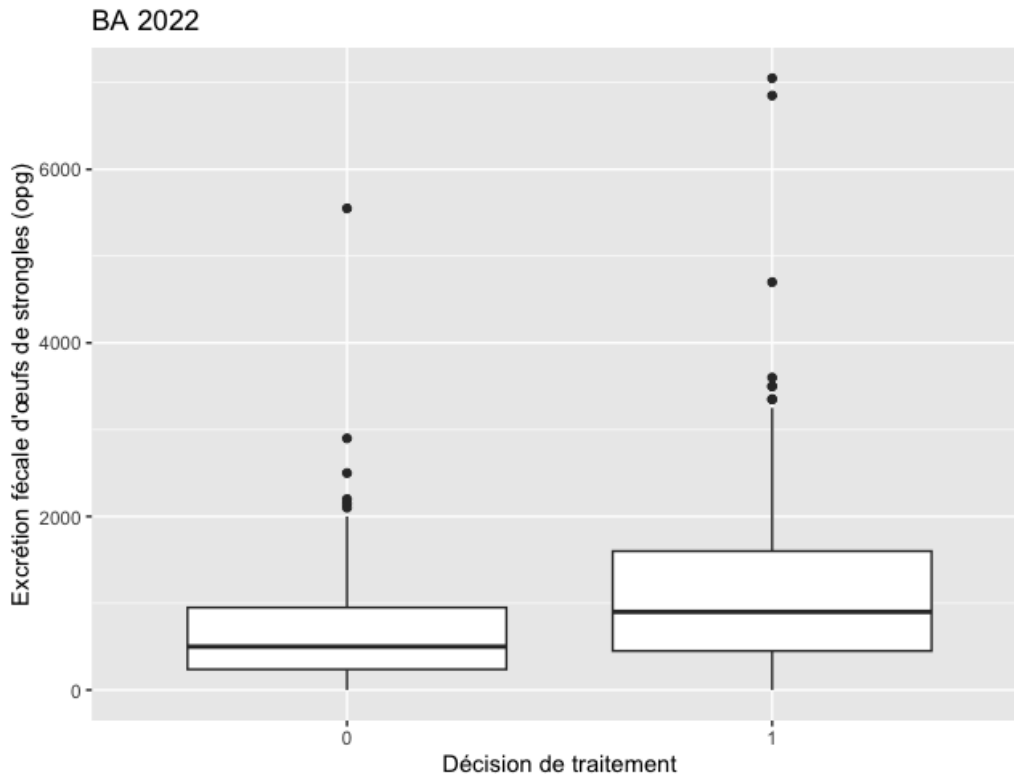


Figure 27 : Comparaison des valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs des brebis non traitées (0) et traitées (1) de l'élevage BA en 2022

3.2.2.1.b Répartition des intensités d'excrétion d'œufs selon la NEC du cheptel entier

L'un des critères de choix de traitement par l'éleveur est l'état corporel. Ce critère de traitement n'a été retenu que chez les multipares puisque les primipares ont été traitées systématiquement.

En comparant les NEC entre les brebis traitées et non traitées, on évalue la justesse du choix effectué par l'éleveur.

Les scores de NEC varient entre 1.75 et 3.5. Les brebis non traitées ont toutes une NEC supérieure ou égale à 2.5.

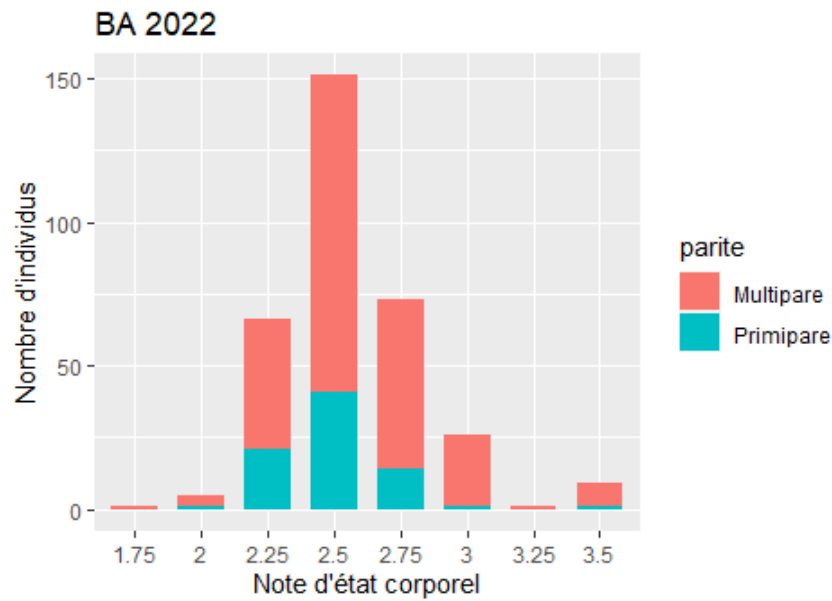


Figure 28 : Répartition des NEC des brebis de l'élevage BA en 2022

Parmi les brebis traitées, 39 ont une NEC strictement supérieure à 2.5 soit 16.8% (39/232). Plus précisément, on dénombre 33 brebis notées à 2.75 (dont 14 primipares), 5 à 3 (dont 1 primipare) et 1 à 3.5 (primipare). Finalement, 48,5% des brebis grasses traitées correspondent à des primipares.

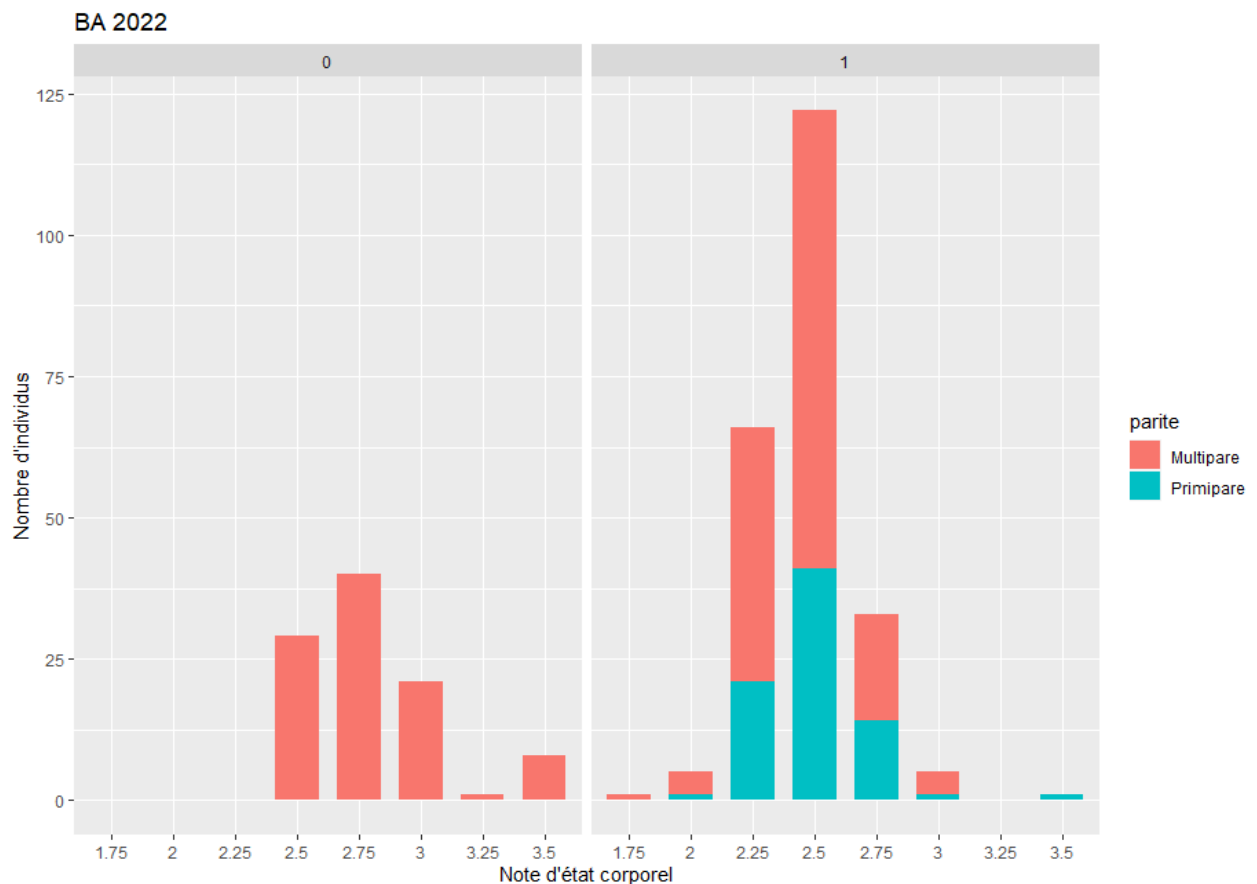


Figure 29 : Répartition des NEC des multipares (en rose) et des primipares (en bleu) de l'élevage BA en 2022 en fonction de la décision de traitement (non traitées = 0 ; traitées = 1)

Le nuage de points (figure 30) confirme que les brebis grasses ont moins été traitées.

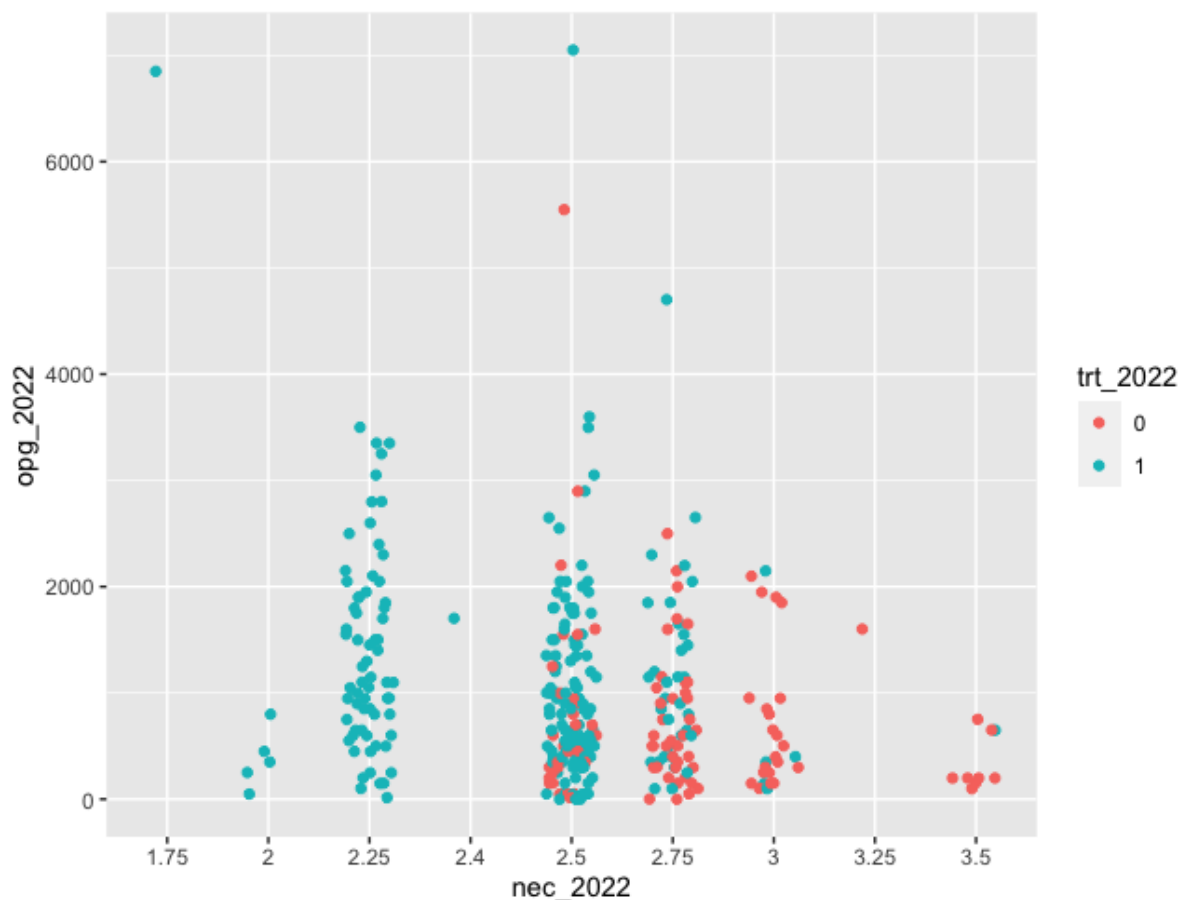


Figure 30 : Comparaison des valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs des brebis (cheptel entier) selon leur NEC et leur traitement chez BA en 2022

On note une différence significative globale d'excrétion fécale entre les notes d'état corporel (figure 31, p-value (Kruskal-Wallis) = 1.44e-05).

Plus précisément, les brebis maigres (avec une NEC = 2.25) excrètent significativement plus d'œufs de strongles que les brebis avec des NEC supérieures à 2.5.

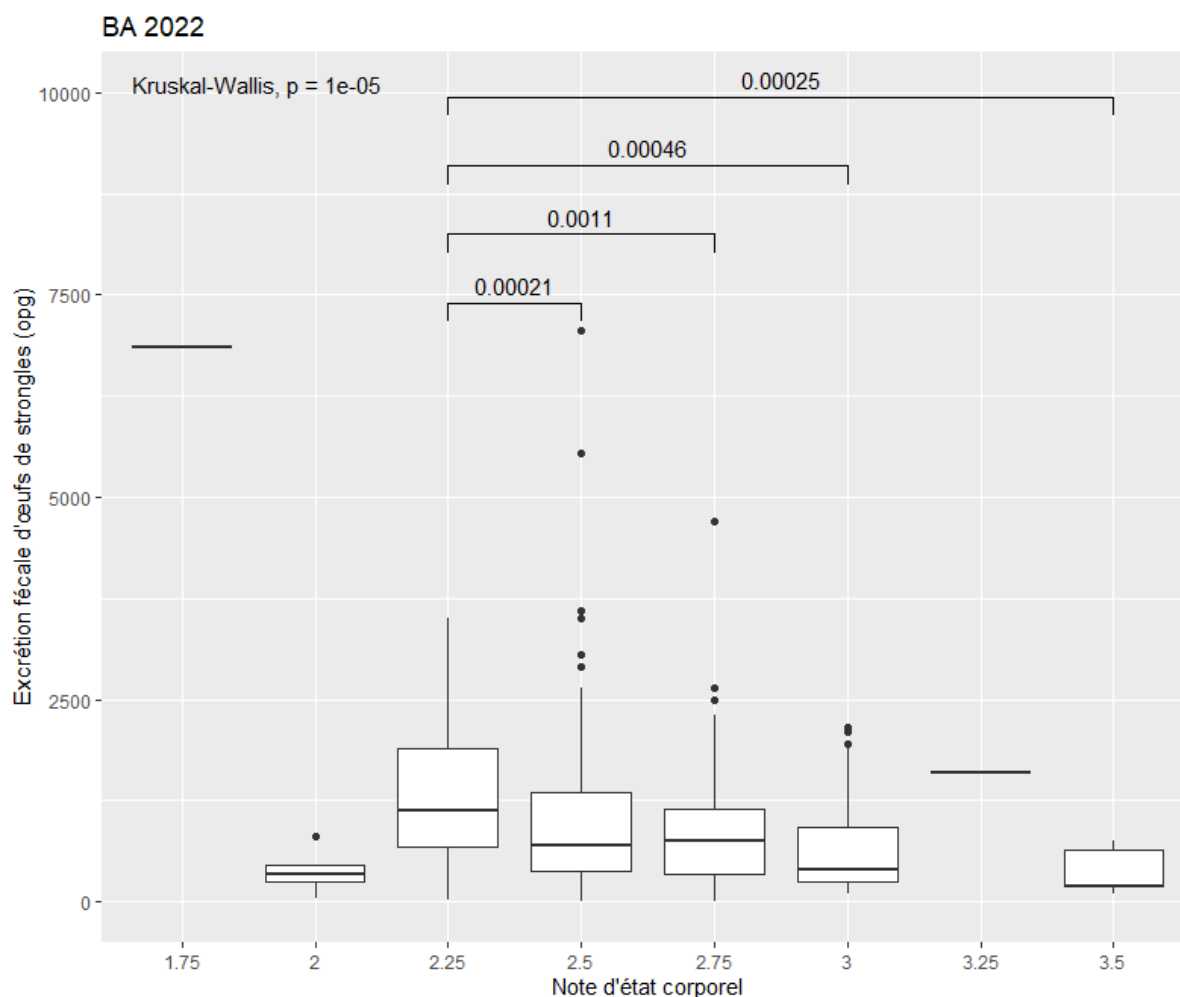


Figure 31 : Comparaison des valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs selon la NEC des brebis de l'élevage BA en 2022

Les brebis traitées et notées à 2.75 d'état corporel présentent une excrétion fécale significativement plus élevée que les brebis non traitées de même classe (figure 32, p-value (Wilcoxon) = 0.021). Pour les autres classes de NEC, il n'existe pas de différence d'excrétion entre brebis traitées et non traitées.

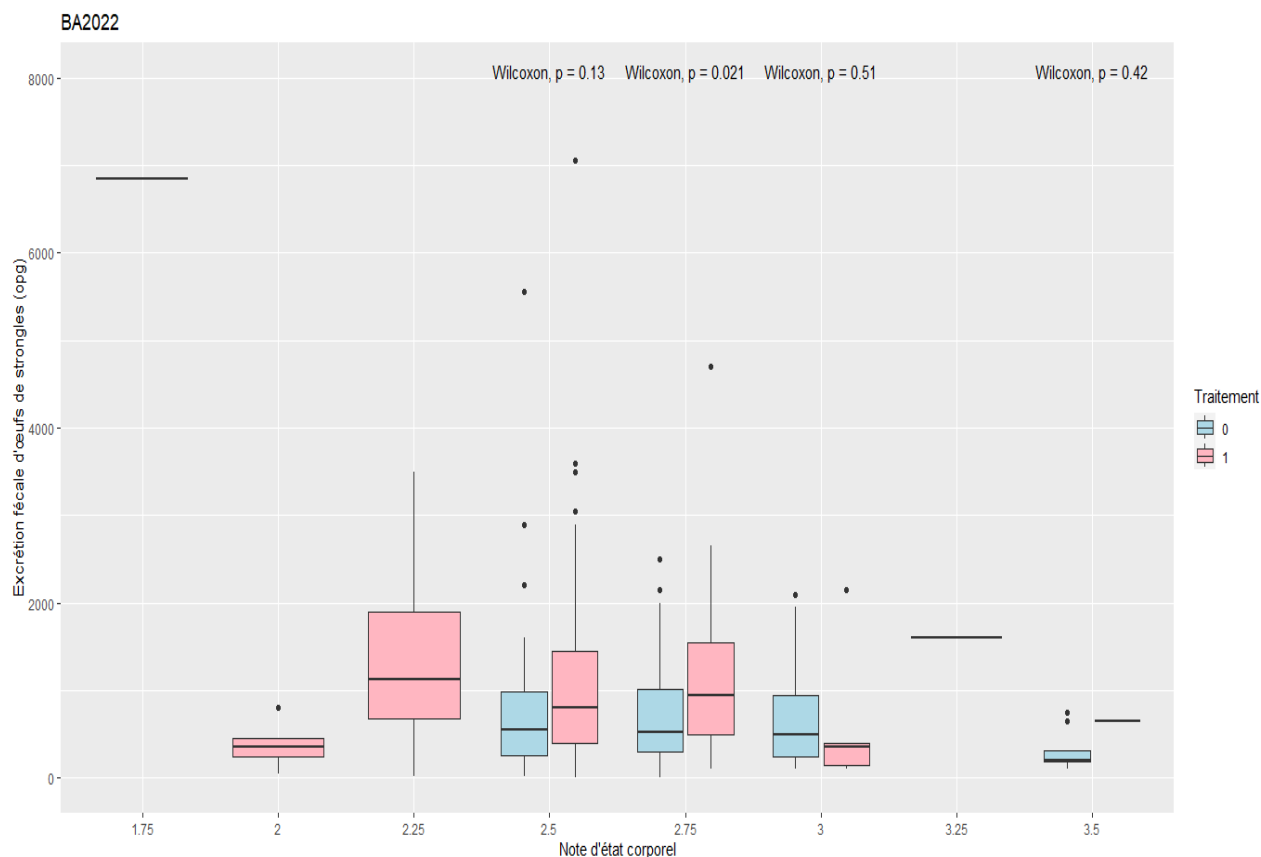


Figure 32 : Comparaison des valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs selon la NEC et la décision de traitement des brebis du cheptel entier de l'élevage BA en 2022

Pour essayer d'expliquer les différences entre brebis traitées et non traitées nous avons étudié la production laitière de ces brebis. Les brebis traitées notées 2.5 ont une production laitière significativement supérieure aux brebis non traitées notées 2.5 (figure 33, p-value (Wilcoxon) = 0.014). En revanche, on ne retrouve pas de différence significative de production laitière entre brebis traitées et non traitées notées 2.75 (p-value (Wilcoxon) = 0.18).

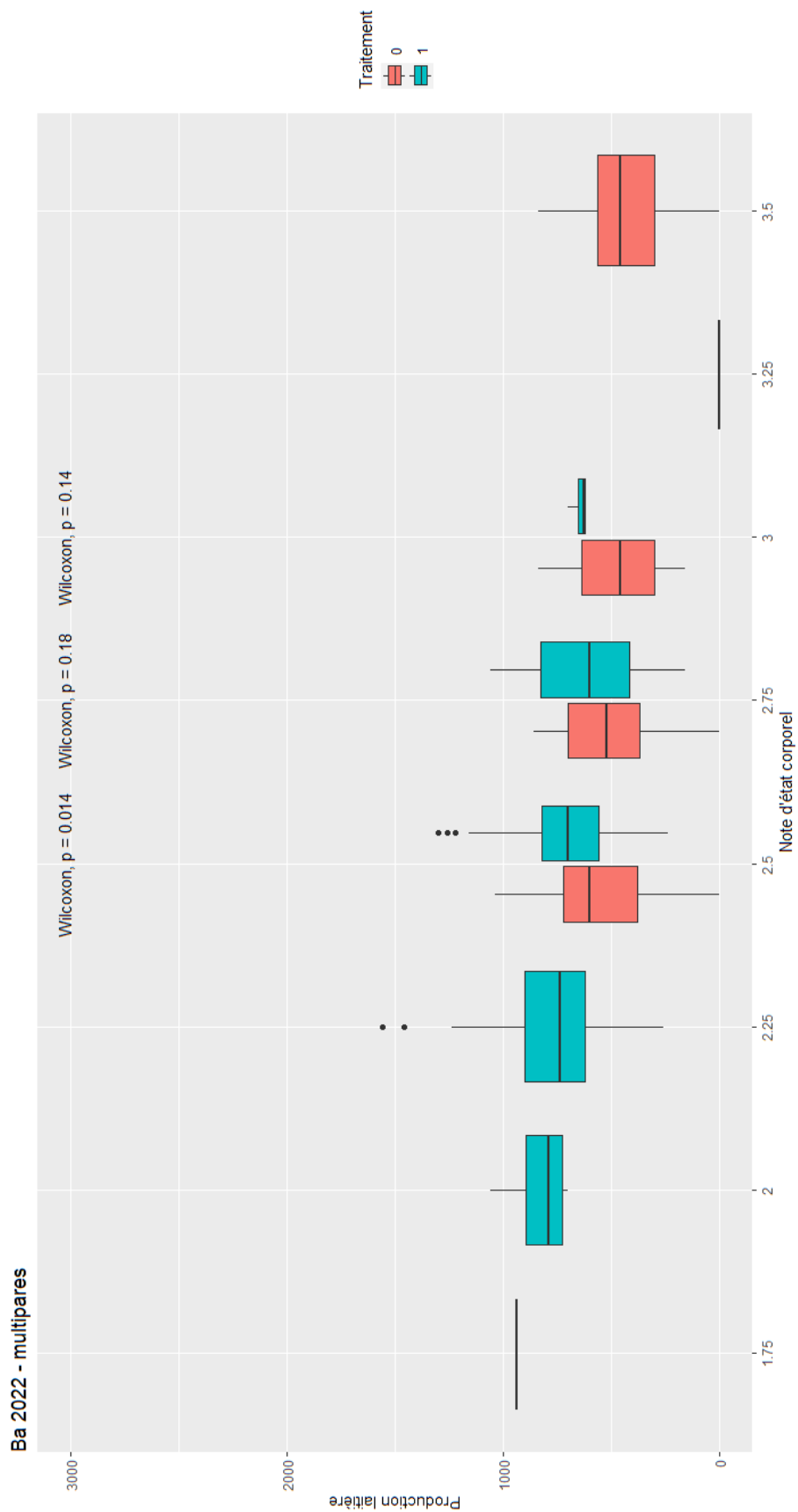


Figure 33 : comparaison des productions lactières chez les brebis (multipares) traitées et non traitées en fonction de la NEC de l'élevage Ba en 2022

3.2.2.1.c Répartition des intensités d'excrétion d'œufs selon l'âge

En comparant le niveau d'excrétion des primipares et des multipares, le niveau d'excrétion des multipares est significativement inférieur à celui des primipares (figure 34, p-value (Wilcoxon) = 0.0053). Les valeurs de moyenne et médiane des multipares sont respectivement de 972 et 650 opg contre 1175 et 1000 opg pour les primipares.

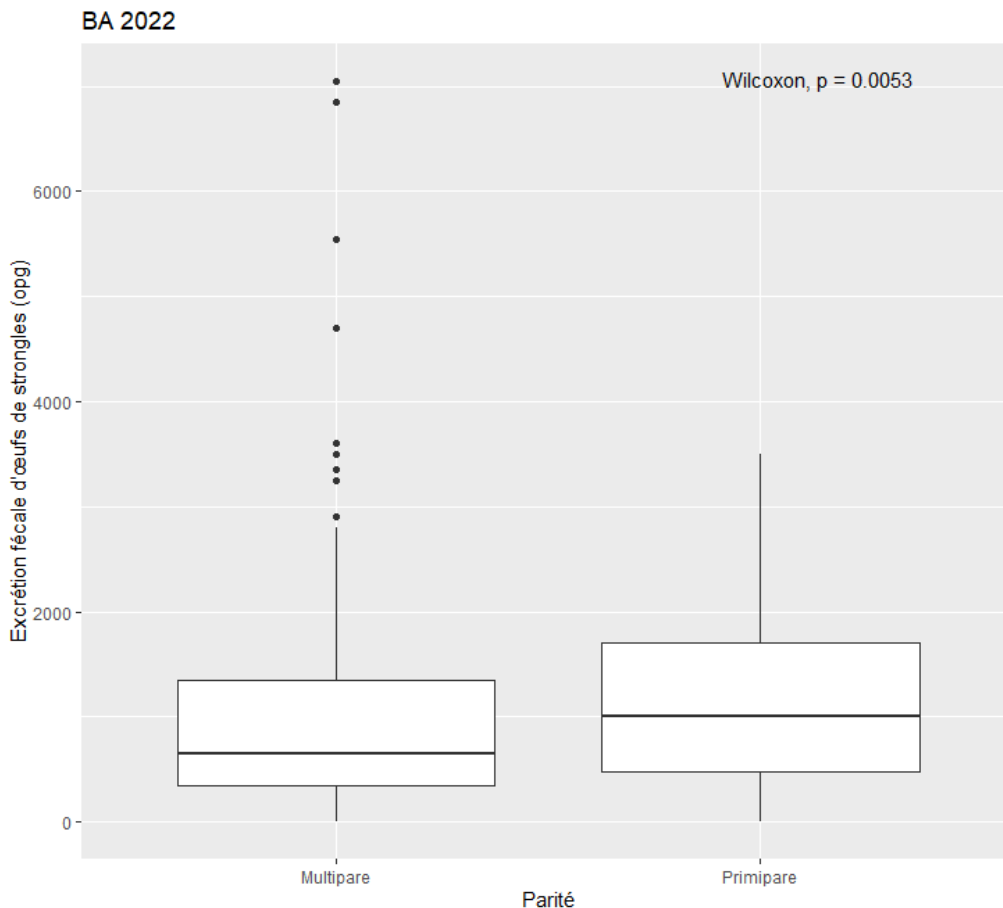


Figure 34 : Comparaison des valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs selon la parité des brebis de l'élevage BA en 2022

L'importance de l'âge sur l'intensité d'excrétion fécale des brebis est étudiée via le rang de lactation de ces dernières (figure 35).

Les brebis en première lactation excrètent significativement plus que les brebis de rang 2, 4 et 5 (p-values respectives (Kruskal Wallis) de 0.006, 0.018 et 0.045). Les brebis en première lactation semblent globalement excréter plus. Ces résultats corroborent les précédents pour lesquels les primipares excrètent plus que les multipares. Il y a donc ici un effet âge sur l'excrétion.

On note aussi, parmi les brebis en seconde lactation (et plus) une disparité quant à l'intensité d'excrétion. A partir du 6^{ème} rang de lactation le niveau d'excrétion est plus élevé : la moyenne d'excrétion est de 1204 opg contre une moyenne de 872 opg pour les rangs de lactation 2 à 5 mais il n'y pas de différence significative.

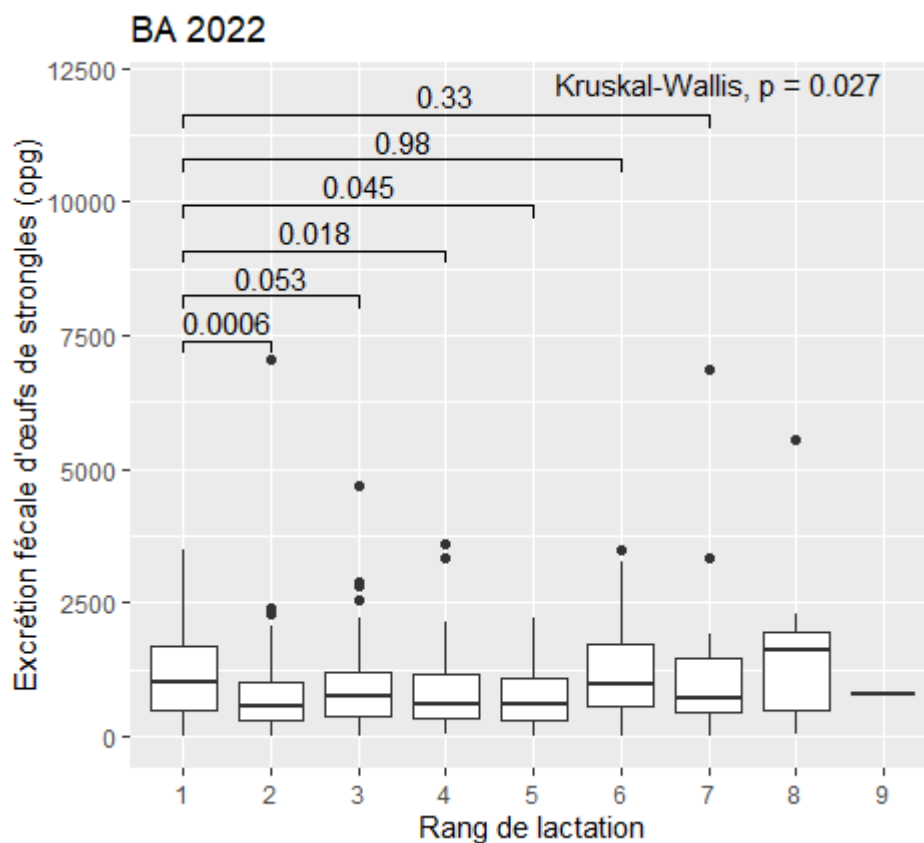


Figure 35 : Comparaison des valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs selon le rang de lactation des brebis de l'élevage BA en 2022

Nous avons comparé les excrétions fécales des multipares et des primipares selon leur NEC (figure 36). Il ressort que les primipares notées à 2.5 excrètent significativement plus que les multipares de même état corporel (p -value (Wilcoxon) = 0.0067. Pour les autres NEC, il n'y a pas de différence significative d'excrétion.

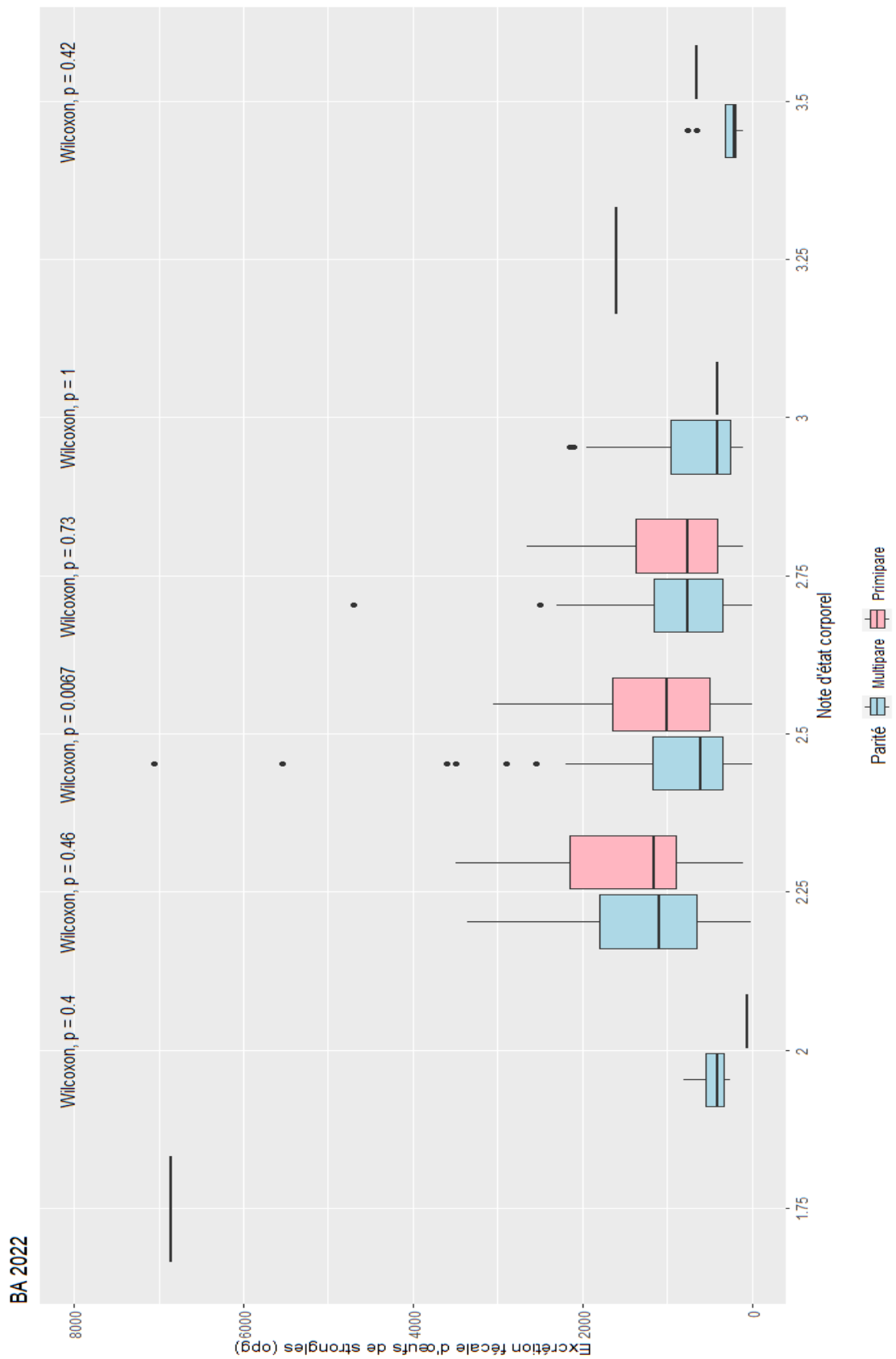


Figure 36 : Comparaison des excréments fécaux individuels selon la note d'état corporel et la parité des brebis de l'élevage Ba en 2022. (la couleur bleue correspond aux multipares et le rose aux primipares)

Les NEC des primipares sont assez homogènes et centrées sur 2.5. Il n'y a pas de différence significative d'intensité d'excrétion fécale entre les groupes de NEC différentes des jeunes brebis (figure 37, p-value (Kruskal Wallis = 0.1571). On remarque qu'en 2022, les primipares grasses sont majoritaires, elles représentent 71 % des primipares au total en lactation au contrôle laitier 4 (56/78).

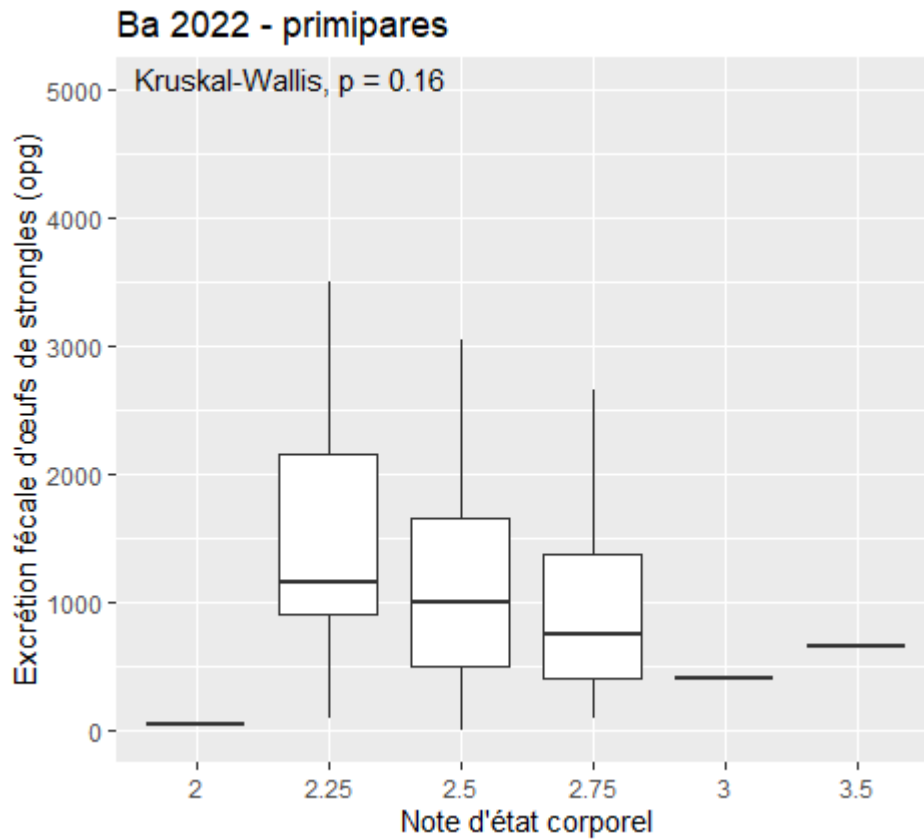


Figure 37 : Comparaison des valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs selon la NEC des primipares de l'élevage BA en 2022

Les primipares maigres n'ont pas une production laitière supérieure aux primipares grasses au contrôle laitier 4 (figure 38, p value (Wilcoxon) = 0.25). En moyenne, les primipares maigres produisent 673 ml et les primipares grasses 633 mL. Le stade de production est équivalent, 171 jours pour les primipares maigres et 166 jours pour les primipares grasses.

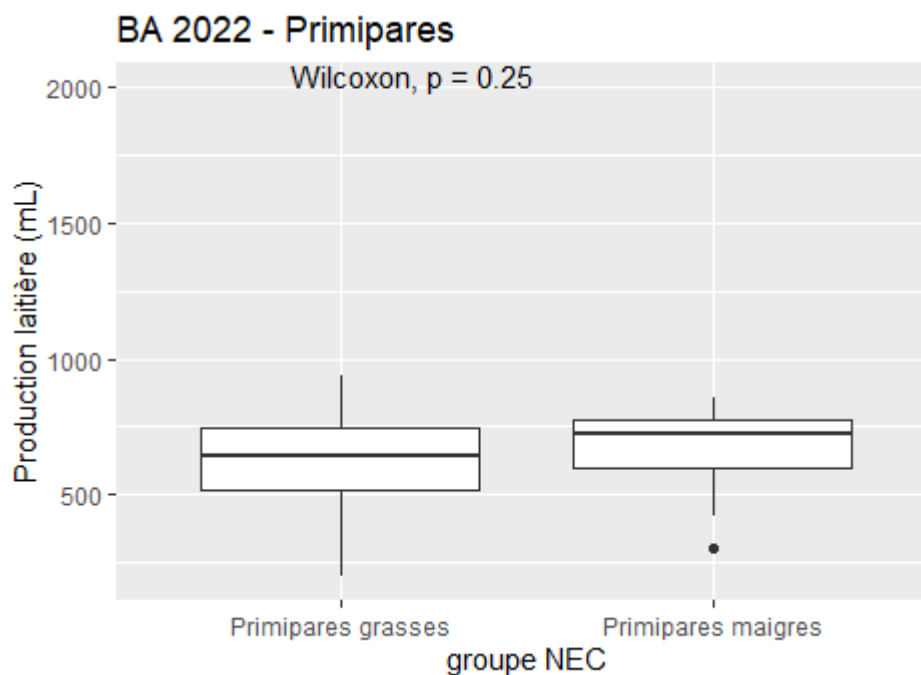


Figure 38 : comparaison des productions laitières individuelles des primipares de l'élevage Ba en 2022 selon le groupe de NEC (maigres (NEC < 2.75) ou grasses (NEC >2.75))

Le nuage de point (figure 39) est dispersé et les primipares maigres et grasses se mélangent. Aucune tendance sur l'excrétion fécale en fonction de l'état corporel et de la production laitière ne peut être établie.

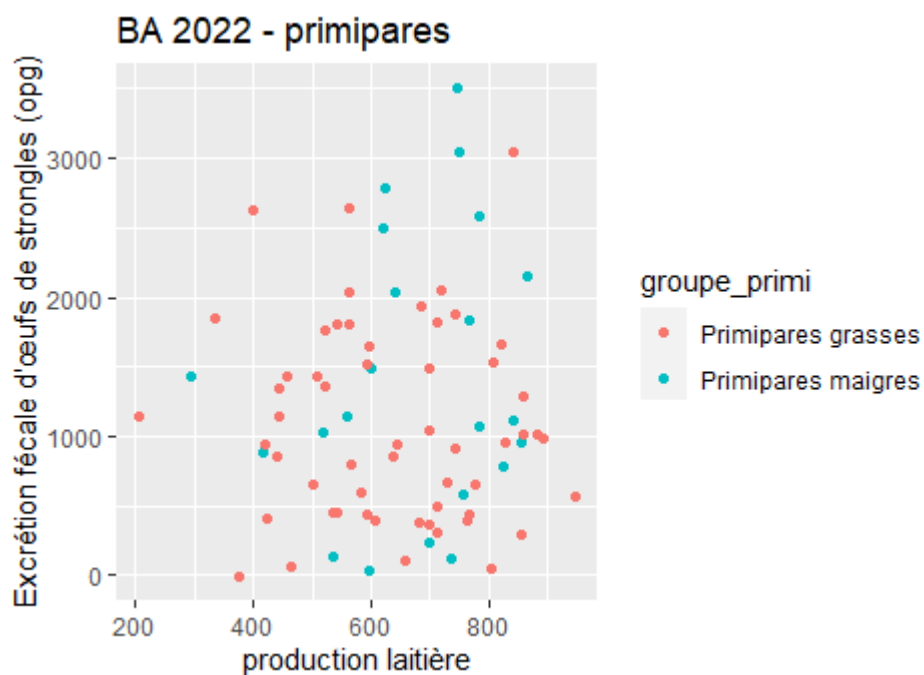


Figure 39 : excrétion fécale des primipares de l'élevage BA en 2022 selon le groupe de NEC (en rouge : primipares grasses ; en bleu : primipares maigres) et la production laitière

On observe une plus grande variabilité des NEC chez les multipares. On observe aussi une différence significative d'excrétion fécale en fonction des NEC (figure 40, p-value (Kruskal wallis) = $2e-4$). En effet, on remarque que les multipares avec une NEC de 2.25 excrètent significativement plus que les multipares de NEC à 2.5, 3 et 3.5.

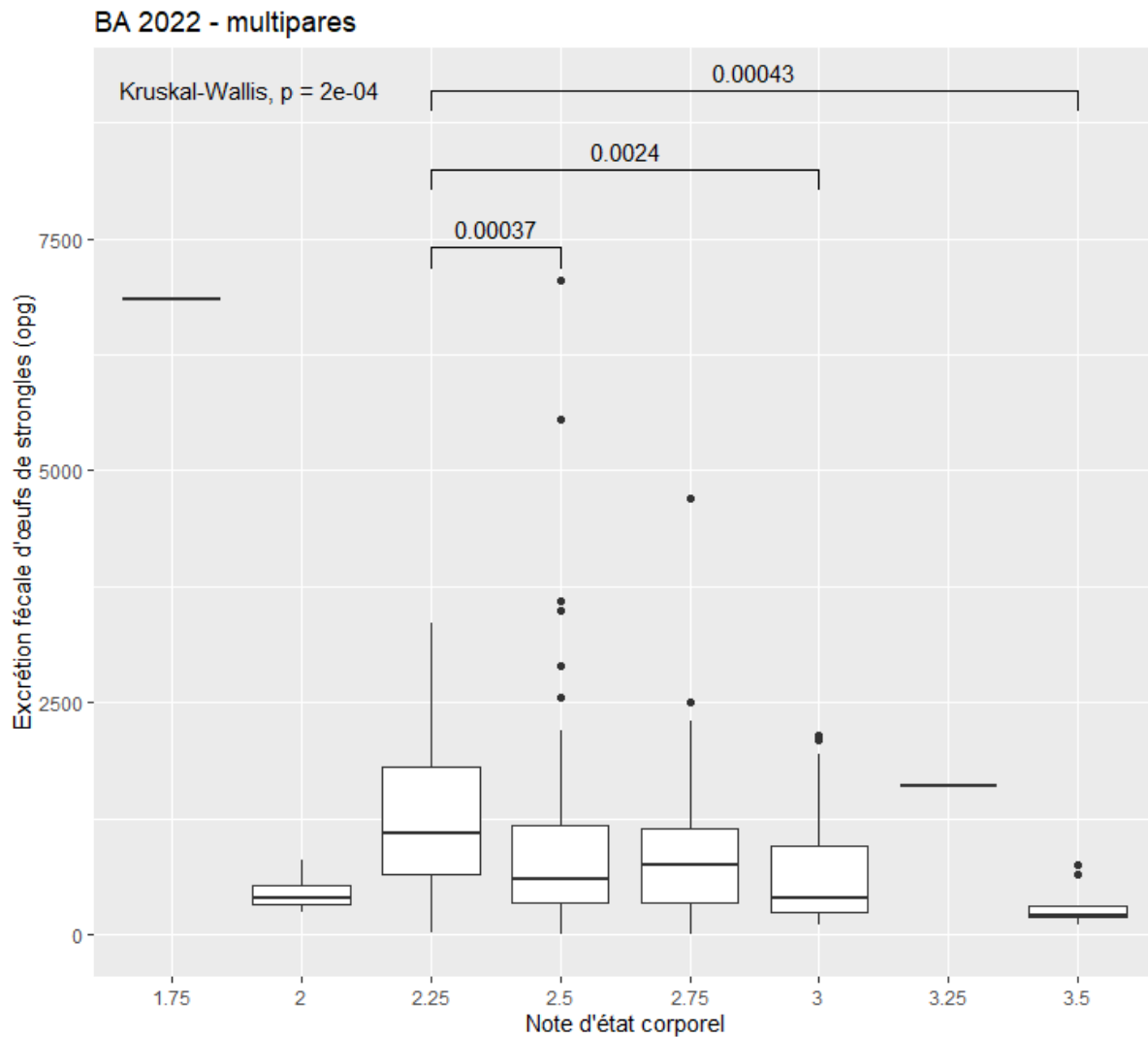


Figure 40 : Comparaison des valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs selon la NEC des multipares de l'élevage BA en 2022

3.2.2.1.d Répartition des intensités d'excrétion d'œufs selon la production laitière : analyse de la production laitière

Les brebis ont été contrôlées le 20 avril 2022 soit 12 jours avant le TCS : il s'agit du contrôle laitier numéro 4. La production laitière moyenne à la traite était de 656 mL pour les multipares et de 644 mL pour les primipares.

25 % des multipares produisent moins de 460 mL et 25 % produisent plus de 800 mL de lait. Ces valeurs sont respectivement de 540 et 760 mL chez les primipares.

Le stade moyen de lactation est de 155 jours pour les multipares et de 166 jours pour les primipares.

Au contrôle laitier 4, les primipares ont une production laitière équivalente à celles des multipares (figure 41, p-value (Wilcoxon) = 0.74).

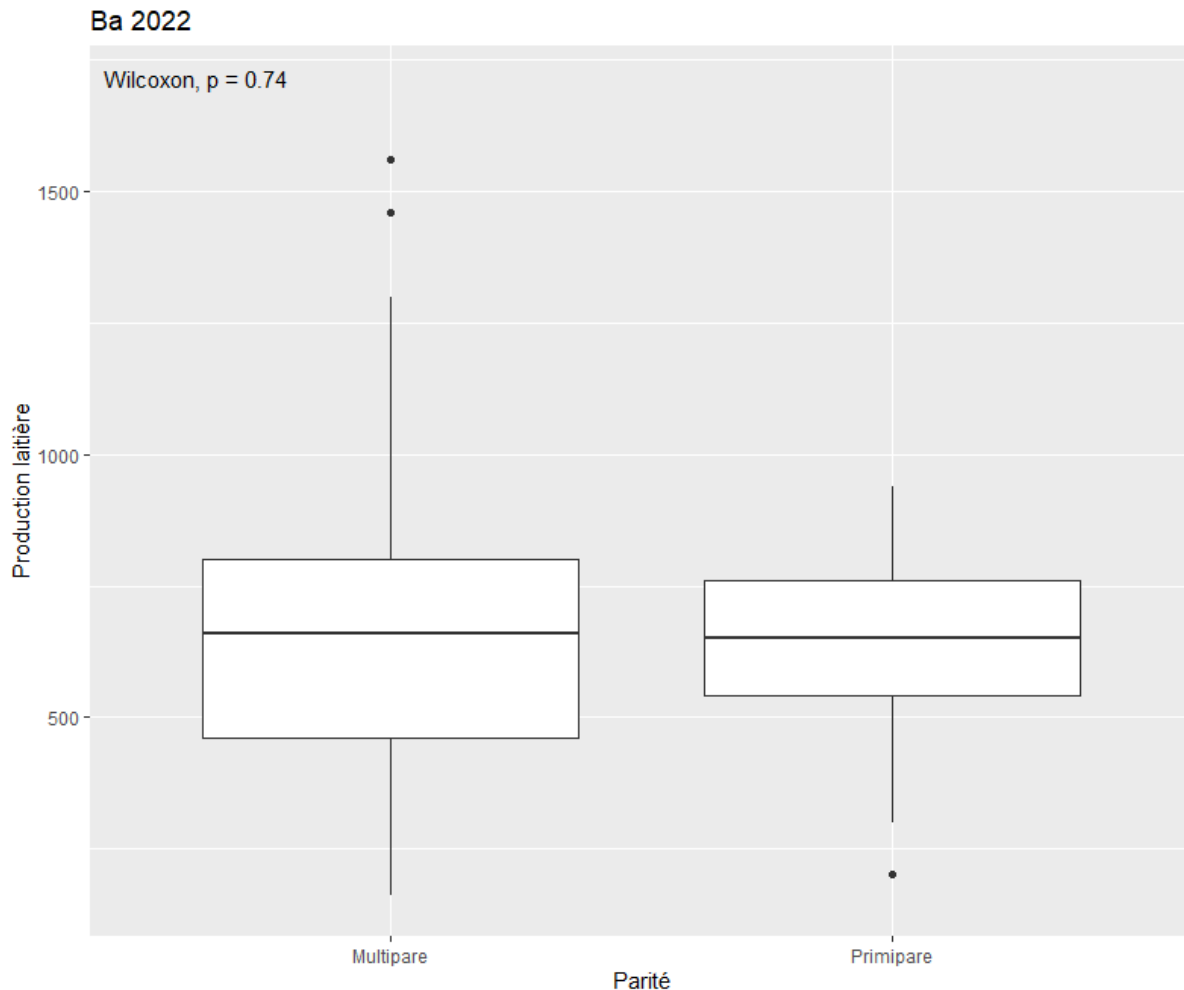


Figure 41 : comparaison de la production laitière des primipares et des multipares au contrôle laitier numéro 4 des brebis de l'élevage BA en 2022

La représentation en nuage de points des excréments fécales individuelles en fonction de la production laitière ne permet pas de dégager de tendance entre les brebis traitées et non traitées (figure 42). Ce nuage est dispersé et les brebis traitées et non traitées se mélangent. Afin d'affiner les analyses, il convient de créer des catégories de production.

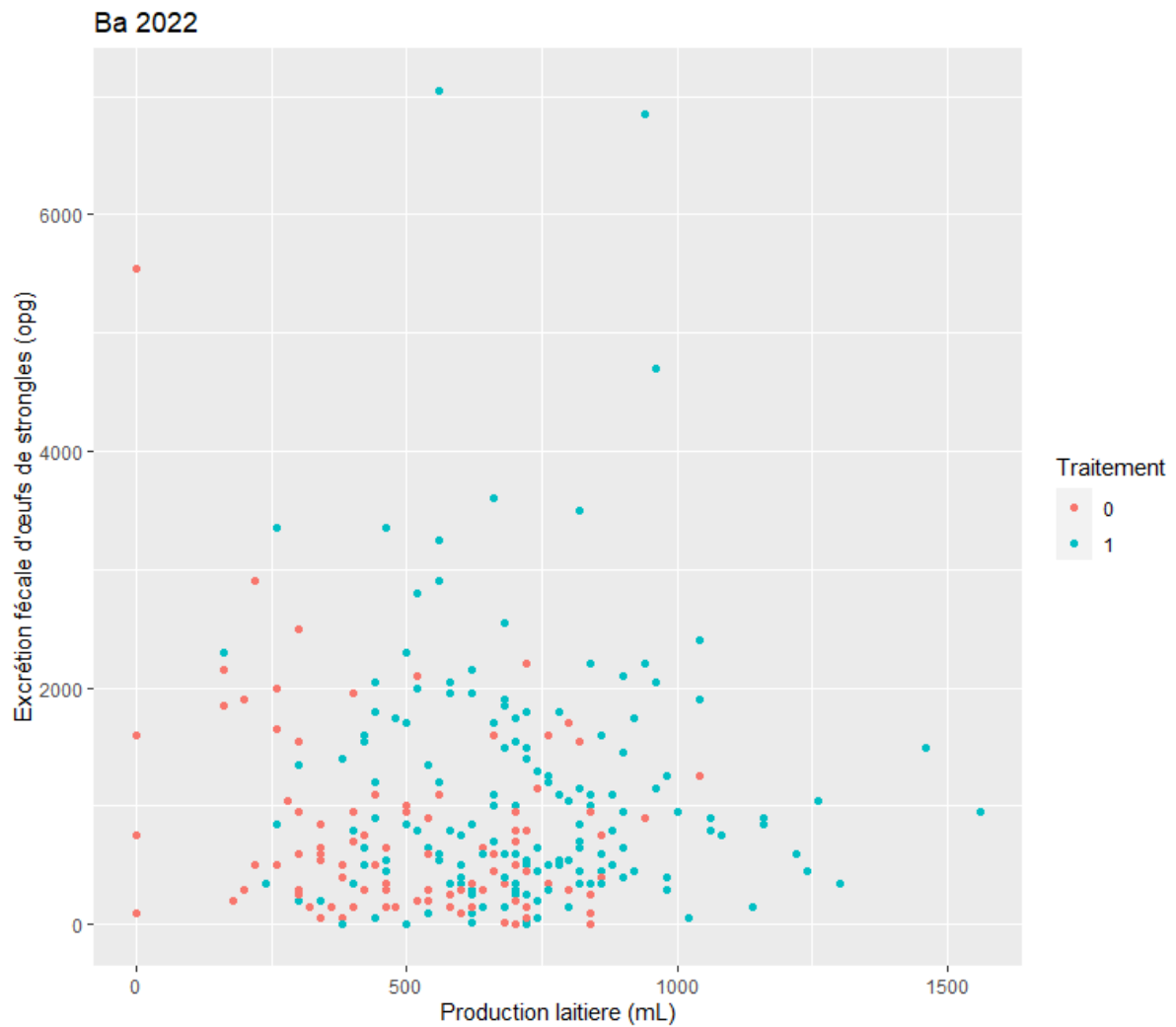


Figure 42 : Comparaison des valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs selon la production laitière des brebis de l'élevage BA à partir du contrôle laitier d'avril 2022, couleur des points en fonction de la décision de traitement au TCS

Il n'existe pas de différence significative dans l'excrétion fécale d'œufs selon le niveau de production (figure 43, p-value (Kruskal wallis) = 0.15) : les hautes productrices n'excrètent pas plus que les moyennes et les basses productrices.

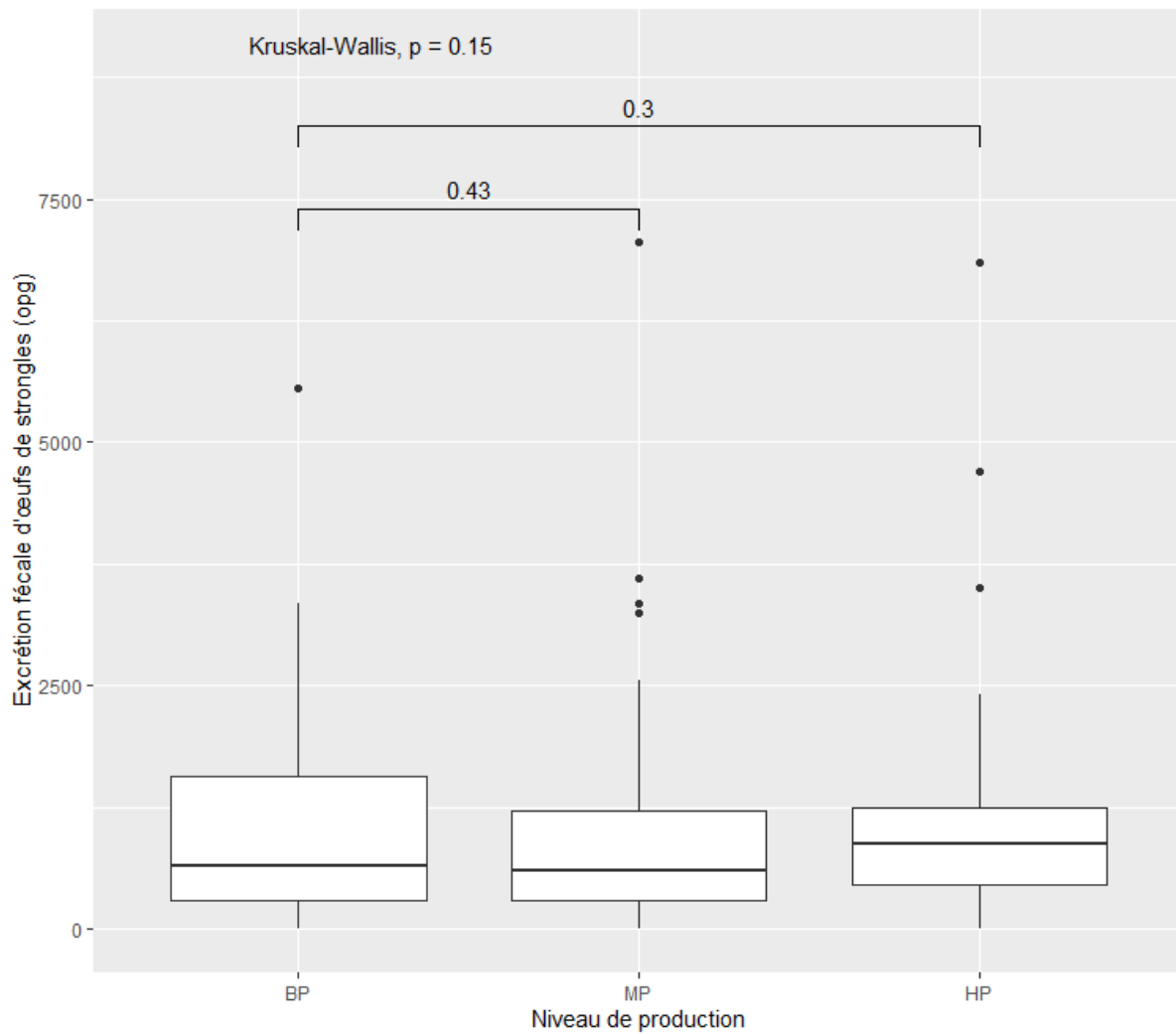


Figure 43 : comparaison des valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs selon le niveau de production laitière des brebis de l'élevage Ba en 2022

Néanmoins, il existe une différence significative entre le niveau de production et la décision du traitement (figure 44, p -value (Kruskal Wallis) = $9.961e-07$). Ce sont plutôt les brebis à forte production qui ont été traitées.

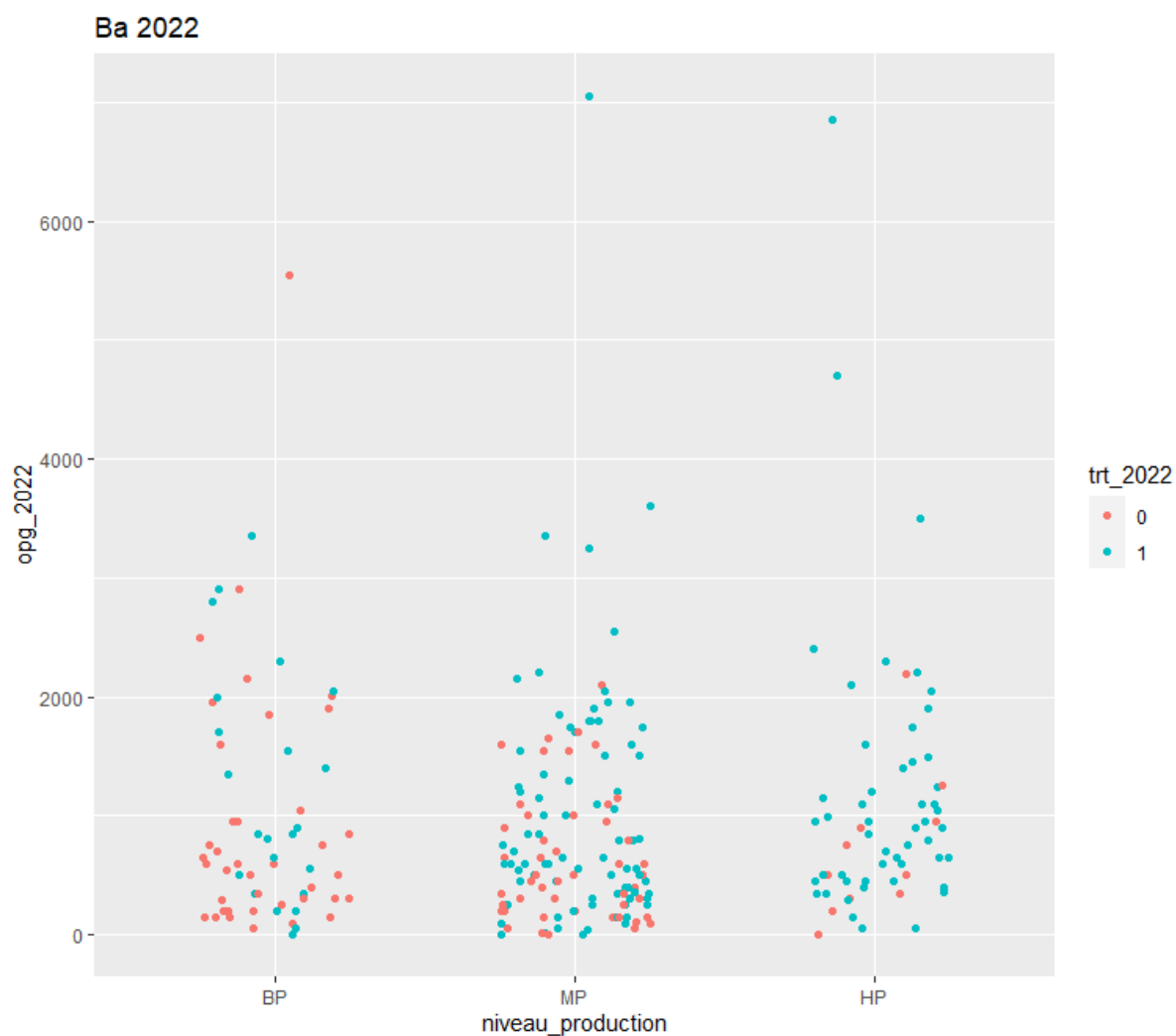


Figure 44 : comparaison des excréments fécaux individuelles selon le niveau de production (basse, moyenne et haute productrices) et de la décision de traitement des multipares de l'élevage Ba en 2022

La comparaison des valeurs individuelles d'excrétion fécale selon le niveau de production laitière des multipares révèle une différence significative entre les brebis traitées et non traitées uniquement chez les brebis à niveau de production moyen (figure 45, p-value (Kruskal Wallis) = 0.024).

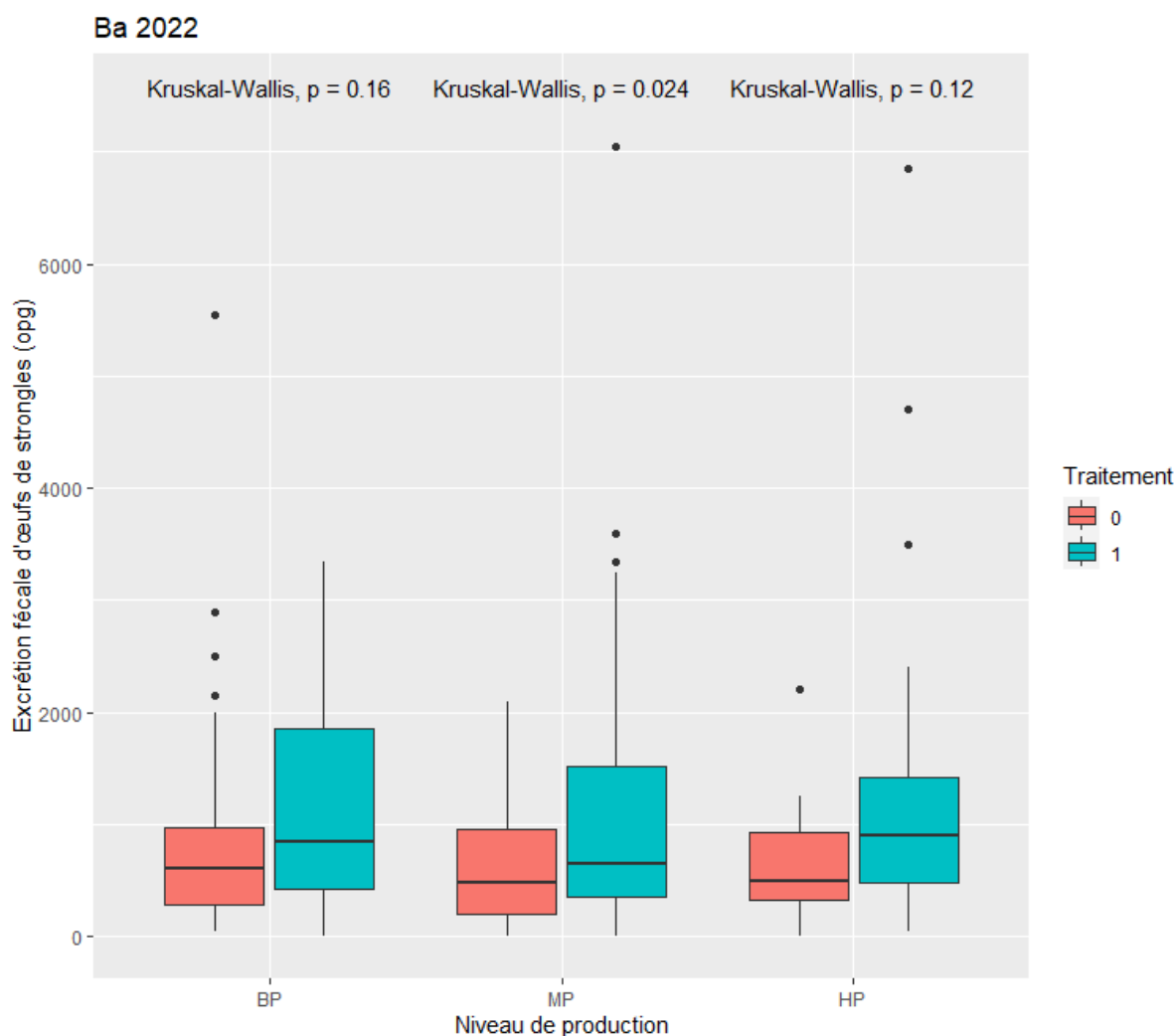


Figure 45 : Comparaison des valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs selon le niveau de production laitière des multipares de l'élevage BA à partir du contrôle laitier d'avril 2022 et en fonction de la décision de traitement au TCS

3.2.2.1.e Corrélations entre les variables de l'étude : matrice de corrélation de Spearman

La matrice de corrélation de Spearman (figure 46) réalisées pour les multipares résume que :

- L'excrétion fécale est corrélée positivement à la décision de traitement (+0.21), au rang de lactation (+0.12), négativement à la NEC (- 0,21) et faiblement à la production laitière (+0.04) et au niveau de production (+0.07)
- La décision de traitement est corrélée négativement à la NEC (-0.6) et positivement avec la production laitière (+0.37) et le niveau de production (+0.31).
- La NEC est corrélée négativement avec la production laitière (-0.38) et le niveau de production (-0.36).

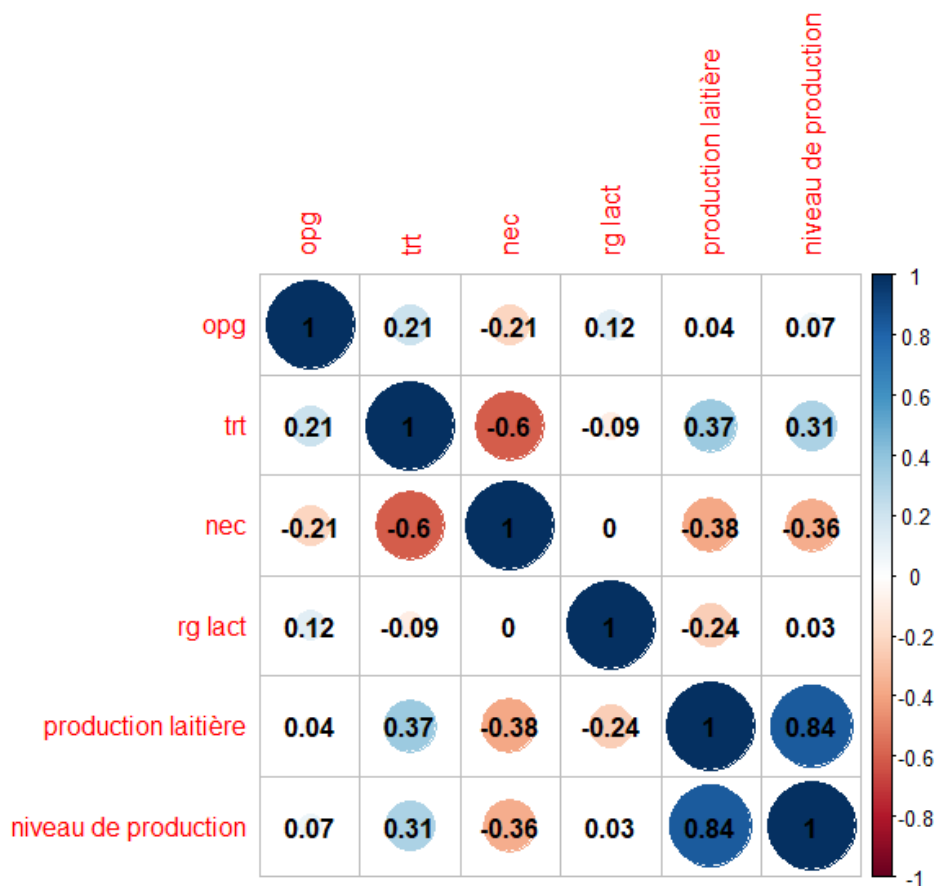


Figure 46 : matrice de corrélation de Spearman établie chez les multipares de l'élevage Ba en 2022 et d'après les données du contrôle laitier numéro 4

3.2.2.2 TCS 2 : 2023

Le TCS a été réalisé le 02 mai 2023. Sur les 321 brebis que compte l'élevage, 218 ont été traitées, soit 68 %. Au total, 5 brebis n'ont pas pu être prélevées par absence de matière fécale ou erreur de numéro d'identification. Les analyses se font sur un total de 316 individus. Les primipares représentent 27.5% du troupeau (87 sur 321). Le rang de lactation moyen est de 3.

Les coproscopies individuelles permettent d'apprécier la répartition des excréments fécaux. La moyenne d'excrétion est de 434 opg et la médiane se situe à 250 opg. 39 brebis sont considérées comme des fortes excrétrices (l'excrétion fécale est supérieure à 1000 opg) soit 12 % du troupeau. Le niveau d'excrétion est inférieur à celui de 2022. (cf § 3.1.1)

Les brebis ont une NEC médiane à 2.75 et sont donc en bon état d'engraissement. Le stade moyen de production est de 155 jours.

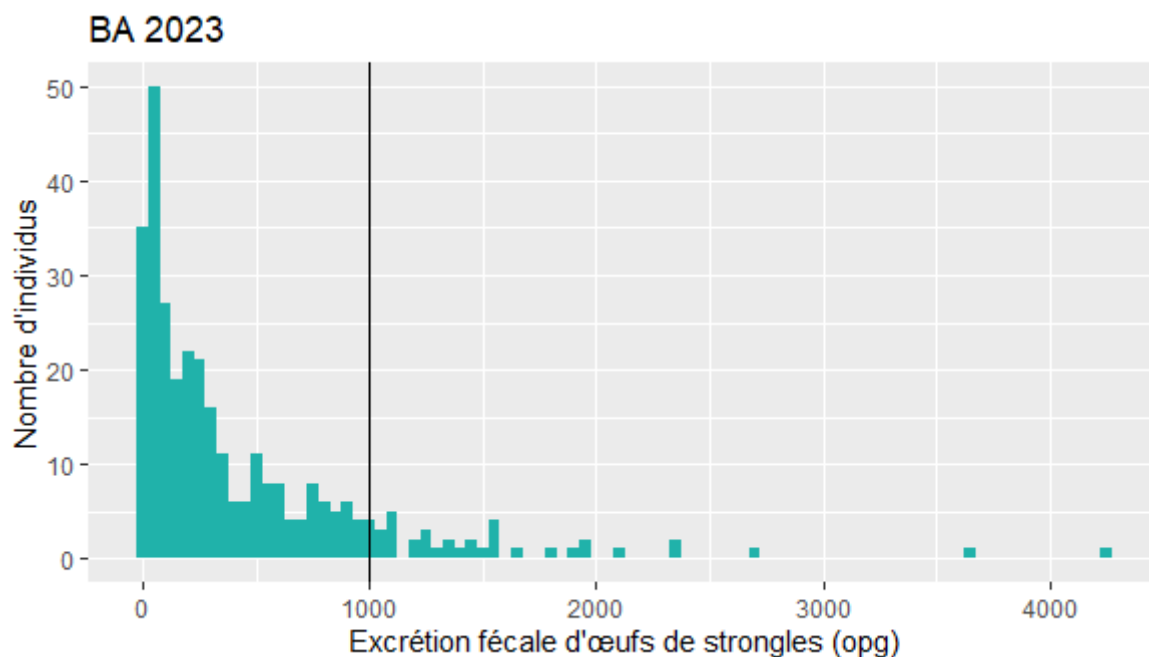


Figure 47 : Histogramme présentant les valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs des brebis de l'élevage BA en 2023

3.2.2.2.a Comparaison des intensités d'excrétion d'œufs selon la décision de traitement

En 2023, il n'y a pas de différence significative d'excrétion entre les brebis traitées et les non traitées, respectivement à 451 et 401 opg en moyenne (figure 48, p-value (Wilcoxon) = 0.21). Les médianes sont respectivement de 200 opg et de 250 opg.

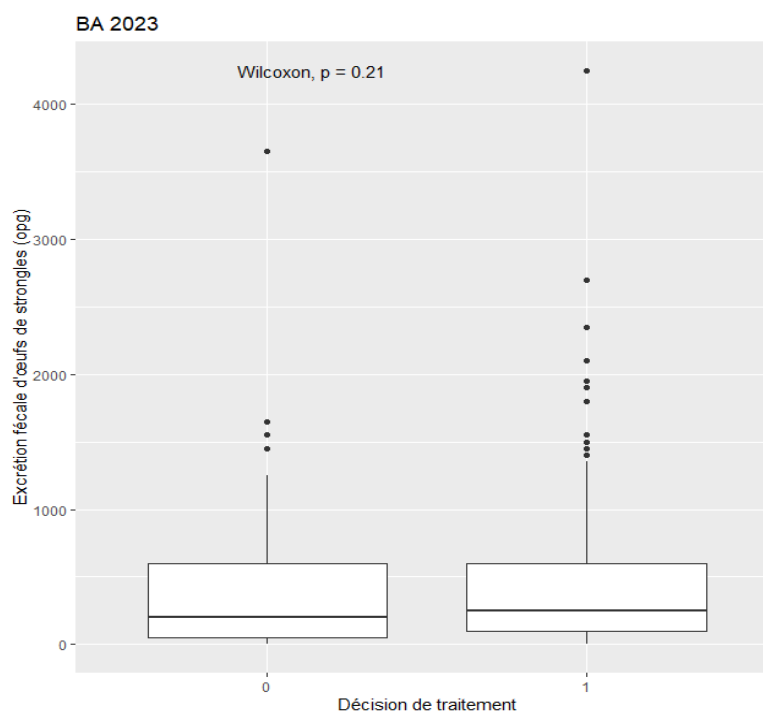


Figure 48 : Comparaison des valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs des brebis non traitées (0) et traitées (1) de l'élevage BA en 2023

3.2.2.2.b Comparaison des intensités d'excrétion d'œufs selon la NEC du cheptel entier

Les brebis ont été réparties selon leur NEC (figure 49) : 239 brebis ont une NEC supérieure ou égale à 2.75 soit 75 %. En 2023, le troupeau présente un bon état d'engraissement.

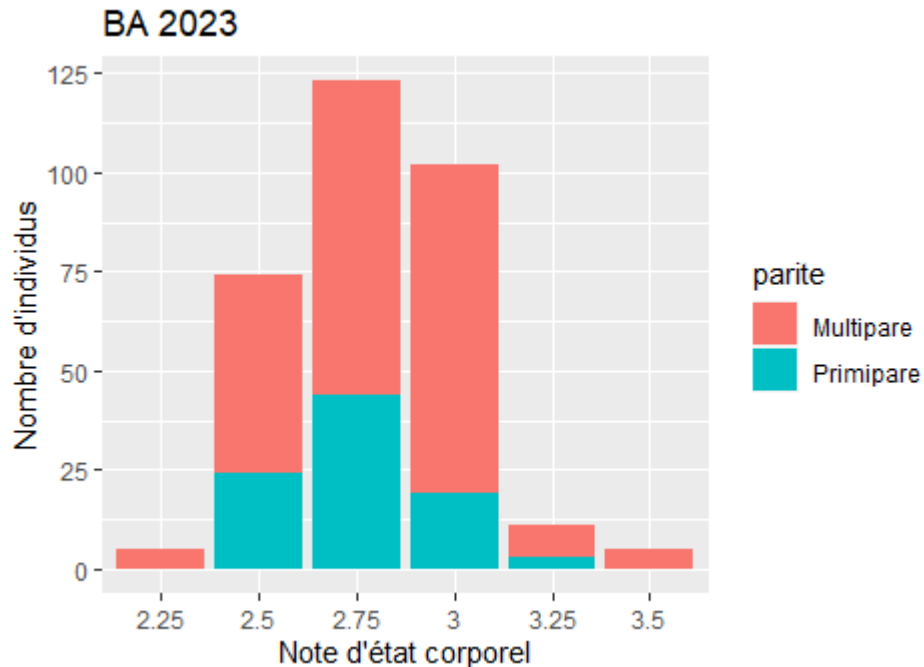


Figure 49 : Répartition des NEC des brebis de l'élevage BA en 2023

Les brebis traitées ont des NEC significativement inférieures aux brebis non traitées (figure 50, p-value (Kruskal wallis) < 2.2 e-16). Néanmoins, deux points sont à souligner :

- Une brebis maigre n'a pas reçu de traitement car elle allait être réformée dans le mois suivant.
- 35 brebis (dont 17 primipares) avec une NEC de 3 et 3 brebis (dont une primipare) notées 3.25 ont été traitées alors qu'elles sont en bon état d'engraissement. Finalement, parmi les brebis en bon état traitées, 54 % sont des primipares traitées de façon systématique.

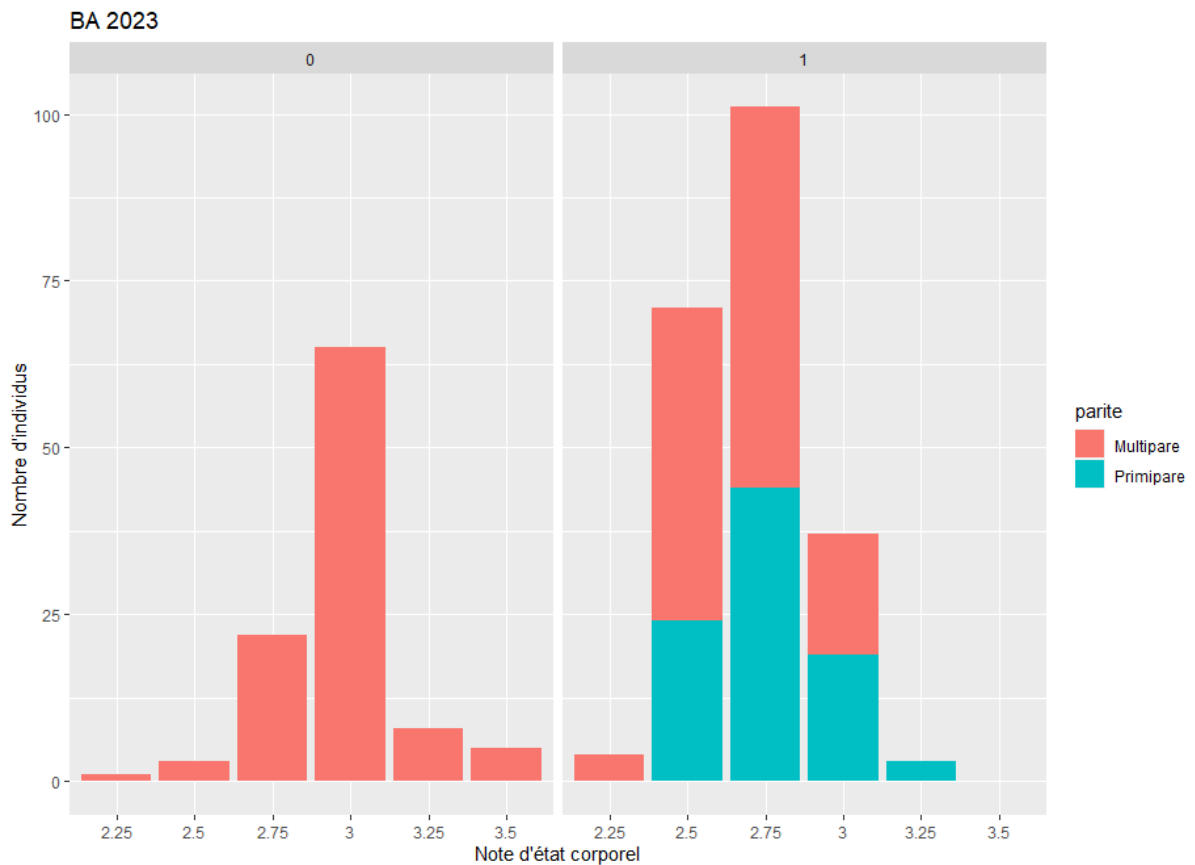


Figure 50 : Répartition des NEC des brebis de l'élevage BA en 2023 en fonction de la décision de traitement (non traitées = 0 ; traitées = 1)

Le nuage de points montre aussi que les brebis grasses n'ont pas été la cible du traitement.

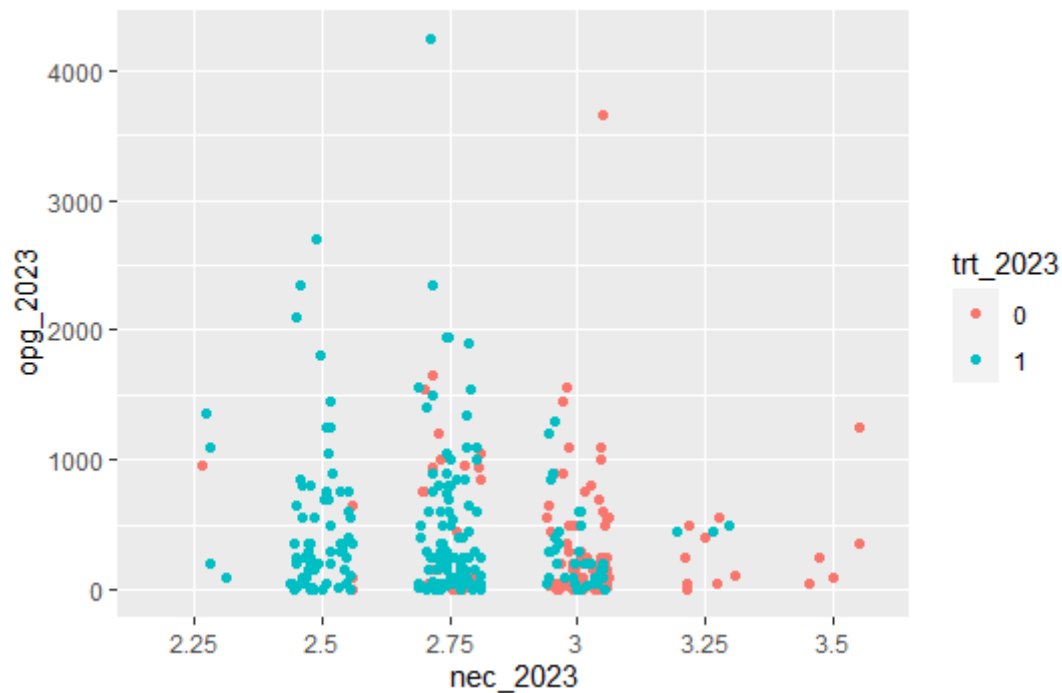


Figure 51 : Comparaison des valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs des brebis selon leur NEC et leur traitement chez BA en 2023

Les brebis avec une NEC de 2.25 ont une excrétion médiane de 1000 opg (faible effectif de 5 brebis seulement). Les brebis avec une NEC de 3.25 (effectif de 11 brebis) semblent excréter plus que celles à 2.75 (123 brebis), 3 (102 brebis) et 3.5 (5 brebis) mais ici aussi l'effectif est faible. La différence d'excrétion fécale entre classes de NEC n'est pas significative (figure 52, p-value (Kruskal-Wallis) = 0.20). Les brebis notées 3 ont une excrétion médiane de 200 opg (moyenne de 336) ; les brebis notées à 3.25 ont une excrétion médiane de 250 opg (moyenne à 496 opg).

La question qui se pose est la suivante : pourquoi les brebis notées à 3.25 excréteraient plus.

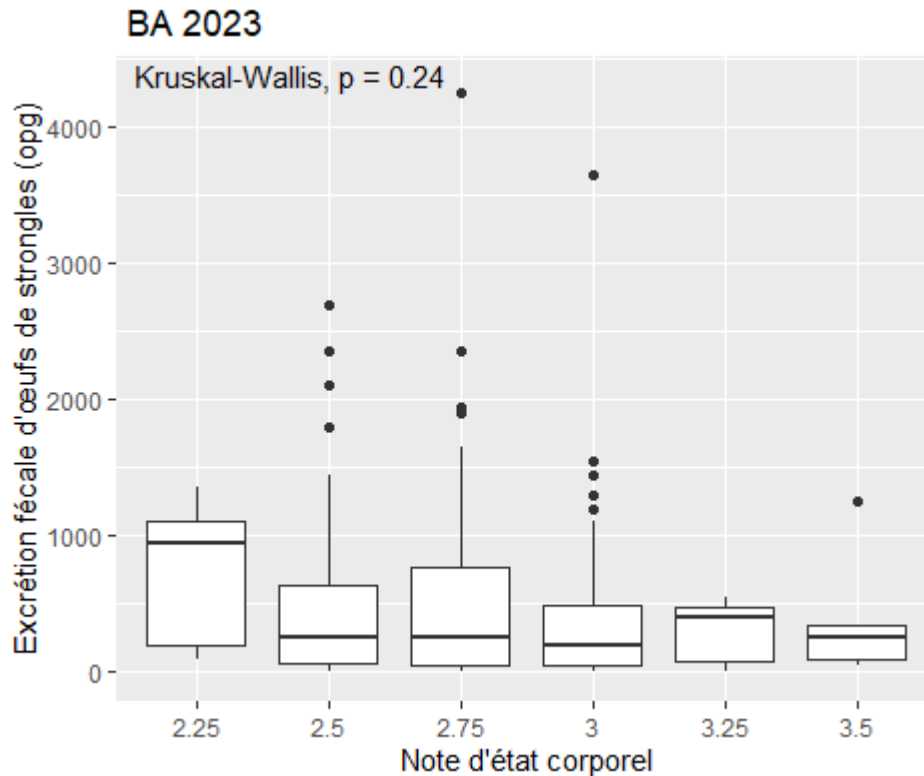


Figure 52 : Comparaison des valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs selon la NEC des brebis de l'élevage BA en 2023

Pour une NEC donnée, il n'existe pas de différence significative entre les brebis traitées et celles qui ne le sont pas (figure 53, p value (Wilcoxon) > 0.05). Dans la classe des brebis de NEC à 2.75, les brebis non traitées semblent excréter plus que les brebis traitées mais la différence n'est pas significative (p value (Wilcoxon) = 0.38).

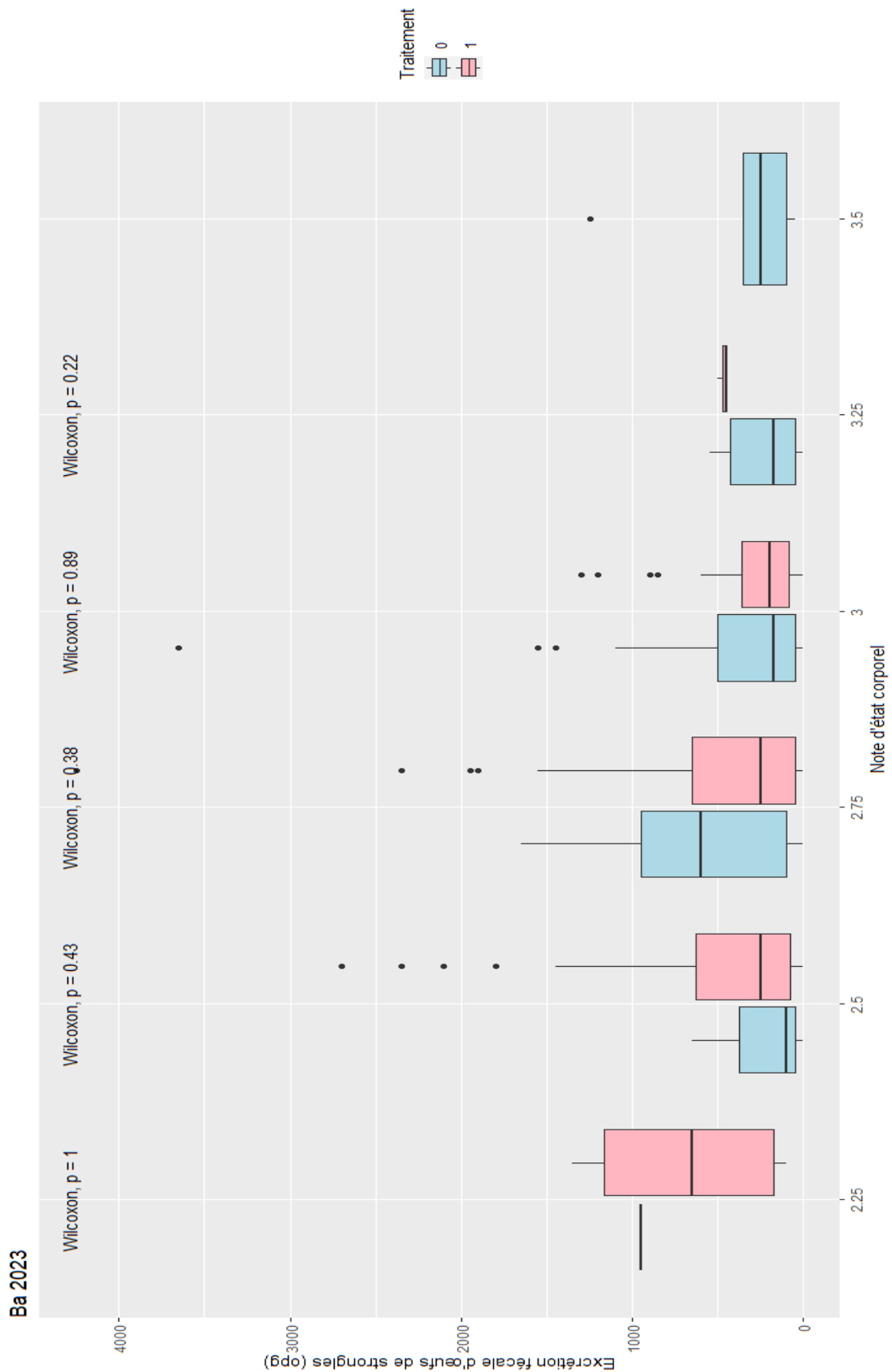


Figure 53 : Comparaison des valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs selon la NEC des brebis de l'élevage BA en 2023

3.2.2.2.c Comparaison des intensités d'excrétion fécale selon l'âge

En classant les excréments fécaux en fonction du rang de lactation, on constate que les L2 semblent avoir des excréments supérieures aux autres rangs : valeur extrême à plus de 4000 opg et médiane plus élevée.

Il existe une différence significative dans l'excrétion fécale (figure 54, p-value (Kruskal test) = 0,0001833) selon l'âge. En comparant les rangs de lactation deux à deux, on note que les L2 ont des excréments fécaux significativement supérieures aux rangs de lactation 1 (p-value (Wilcoxon) = 0,00041), 4 (p-value (Wilcoxon) = 1.4e-05), et 7 (p-value (Wilcoxon) = 0,00036).

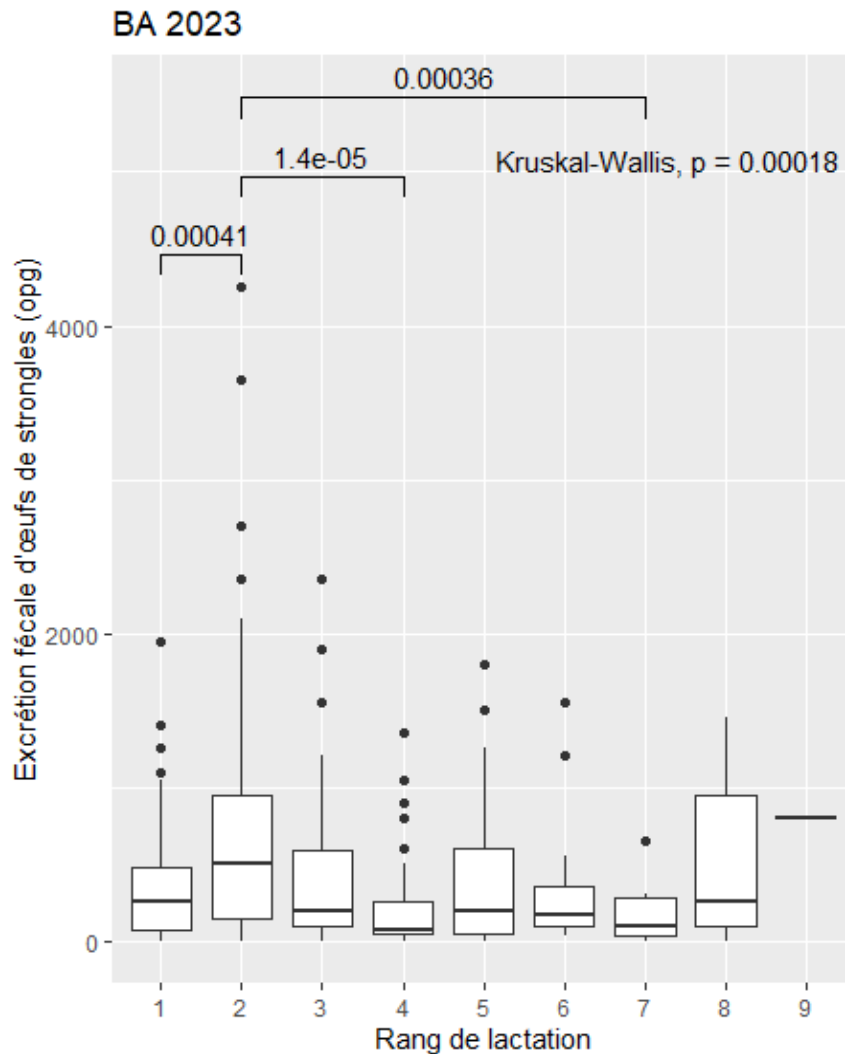


Figure 54 : Comparaison des valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs selon le rang de lactation des brebis de l'élevage BA en 2023

Pour une NEC donnée, nous n'avons pas démontré de différence significative d'excrétion entre primipares et multipares contrairement à l'année 2022 (figure 55).

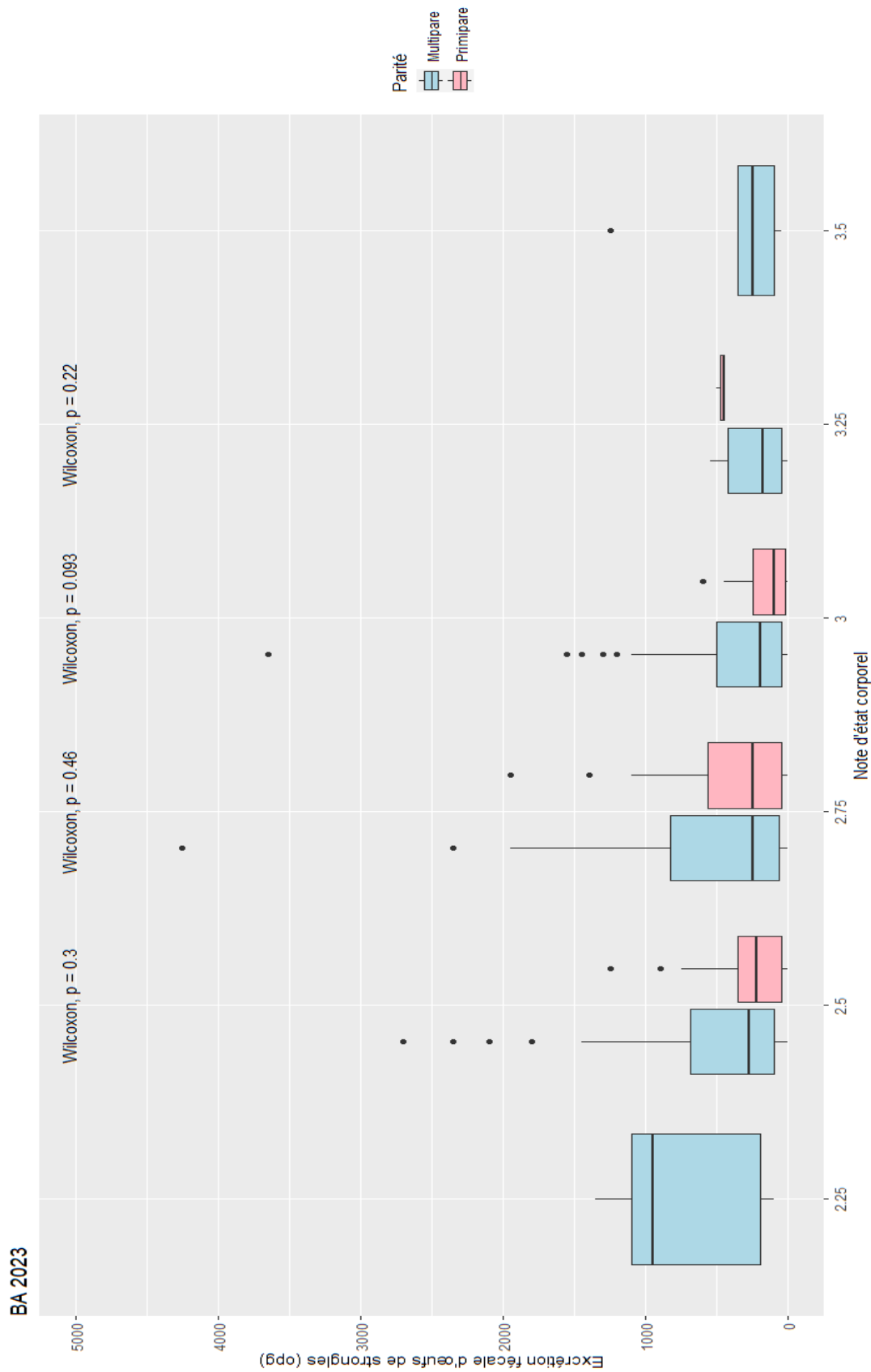


Figure 55 : Comparaison des excrétions fécales individuelles selon la note d'état corporel et la parité des brebis de l'élevage Ba en 2023 (la couleur bleue correspond aux multipares et le rose aux primipares)

Dans notre protocole, les primipares ont été traitées systématiquement. En 2023, les excrétions entre primipares et multipares ne sont pas significativement différentes (figure 56, p-value (Wilcoxon) = 0.46). Les excrétions fécales sont en moyenne de 466 opg chez les multipares et 327 chez les primipares. La médiane d'excrétion est de 250 opg dans les deux groupes.

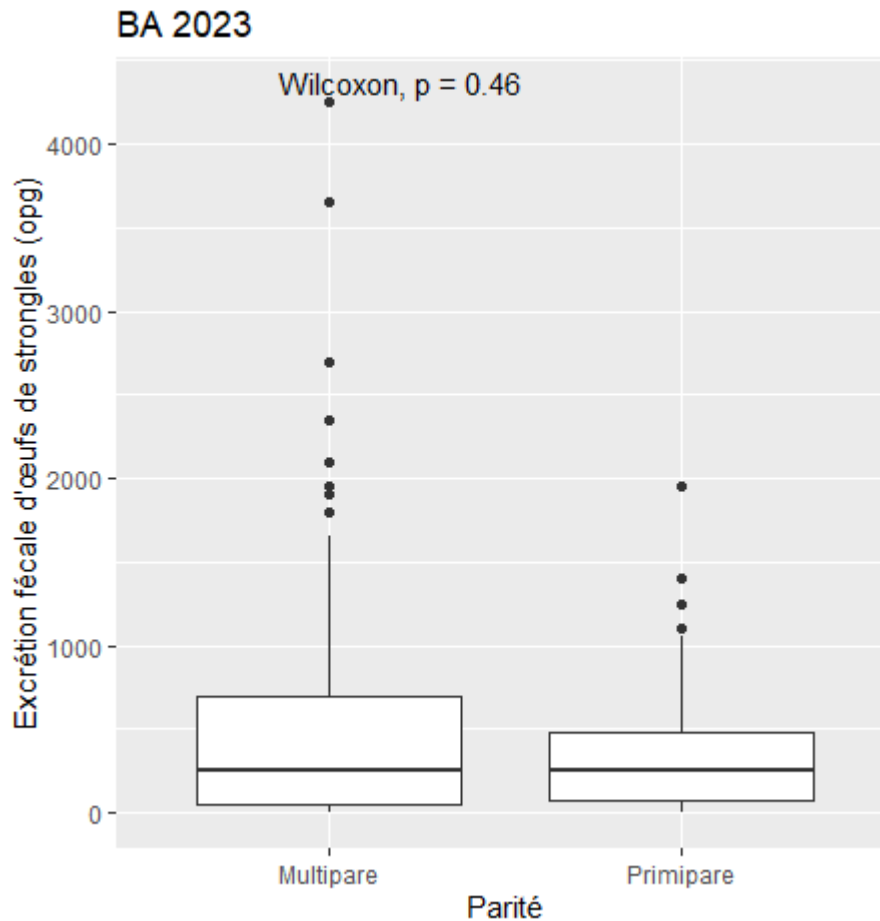


Figure 56 : Comparaison des valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs selon la parité des brebis de l'élevage BA en 2023

La comparaison de l'excrétion fécale des primipares en fonction des NEC ne montre pas de différence significative (figure 57, p-value (Kruskal Wallis) = 0,17).

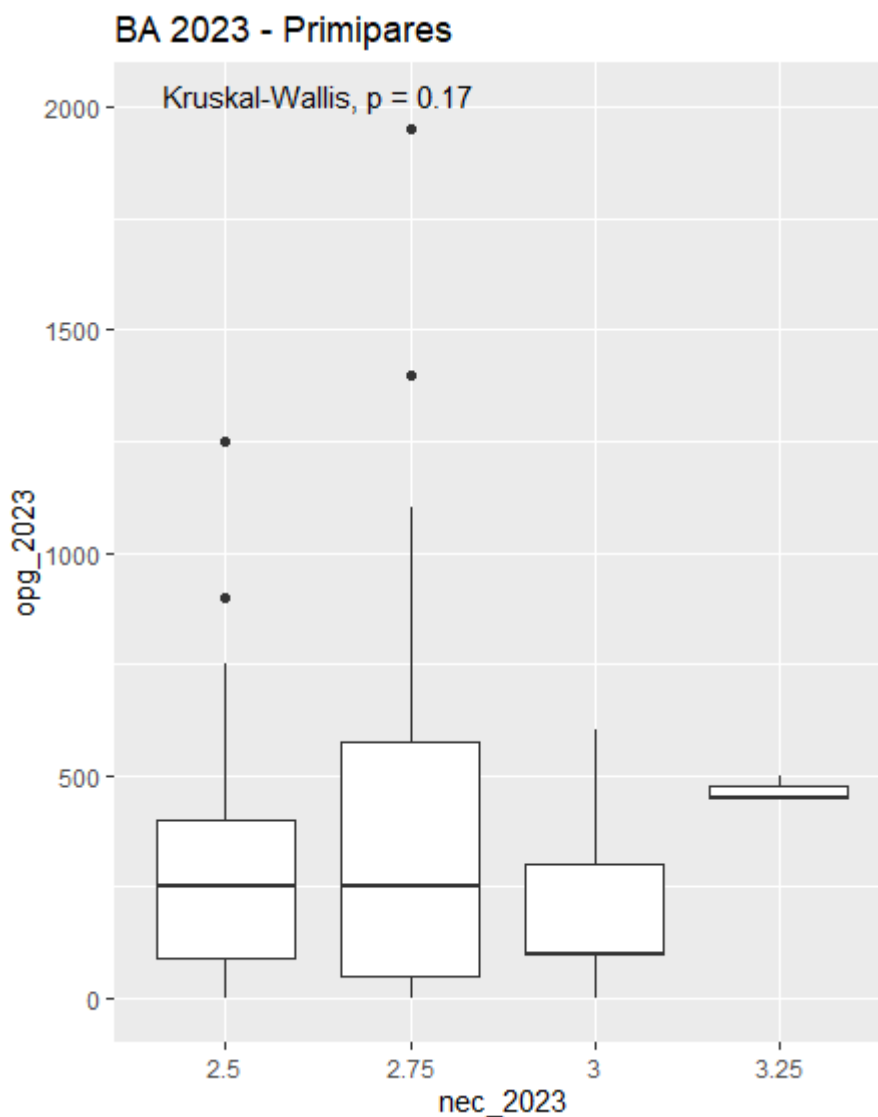


Figure 57 : Comparaison des valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs selon la NEC des primipares de l'élevage BA en 2023

Comme nous l'avons vu précédemment, il n'existe pas de différence d'excrétion selon la NEC de ces primipares. Par contre, les primipares maigres ont une production laitière significativement supérieure aux primipares grasses (figure 58, p-value (Wilcoxon) = 0.00053). Au contrôle laitier numéro 4, les primipares maigres produisaient en moyenne 738 mL contre 566 mL pour les primipares grasses. Contrairement à l'année 2022, 76% des primipares au contrôle laitier 4 sont classées comme maigres (68/90).

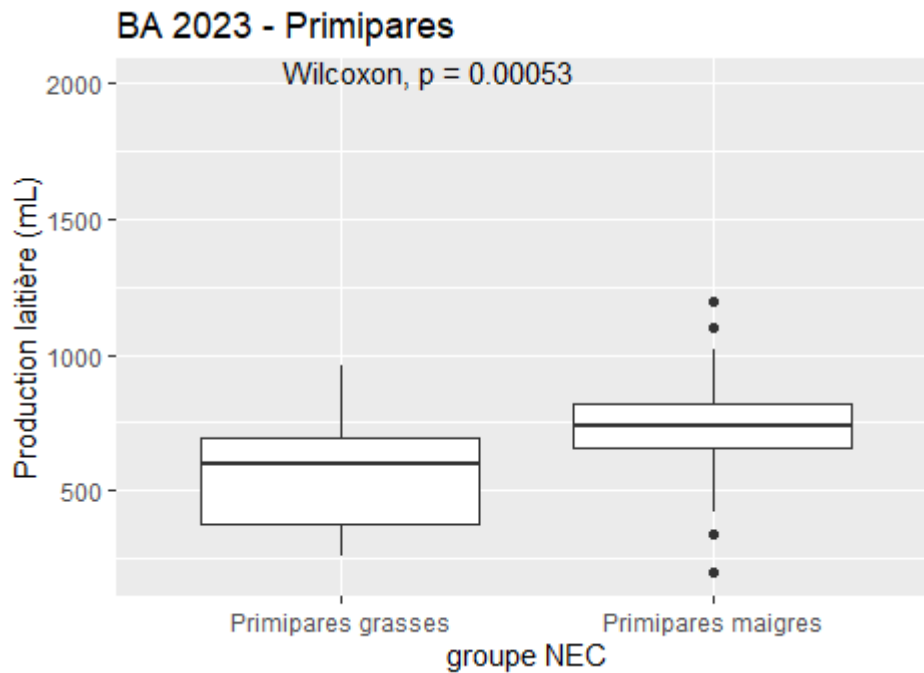


Figure 58 : comparaison des productions laitières individuelles en fonction de la classe de NEC des primipares de l'élevage Ba en 2023 lors du contrôle laitier 4 (primipares grasses : $NEC \geq 2.75$; primipares maigres : $NEC < 2.75$)

Le nuage de points (figure 59) laisse suggérer que les primipares maigres ont des productions laitières plus élevées sans excréter plus d'œufs de strongles (en effet, la majorité des points ne dépassent pas la droite d'équation $y = 500$ opg).

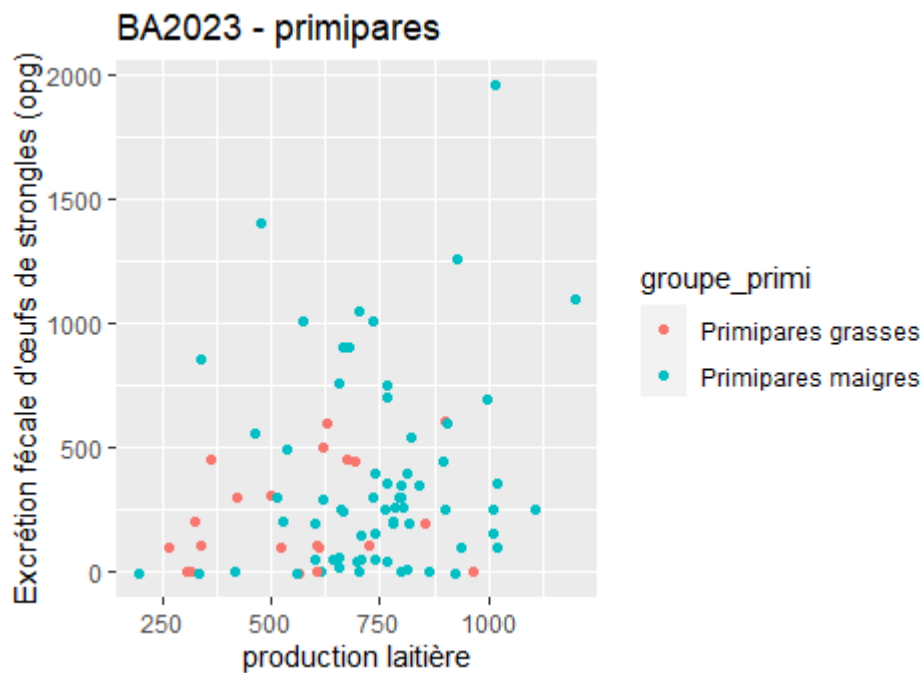


Figure 59 : excrétion fécale des primipares de l'élevage BA en 2023 selon le groupe de NEC et la production laitière

Les multipares ont des NEC qui s'échelonnent de 2.25 à 3.5.

Les multipares avec une NEC de 2.25 semblent excréter plus mais aucune différence statistiquement significative n'est trouvée (figure 60, p value (Kruskal Wallis) = 0.3743). Autrement dit, les multipares en bon état d'engraissement (NEC >2.75) n'excrètent pas moins que celles en faible état corporel.

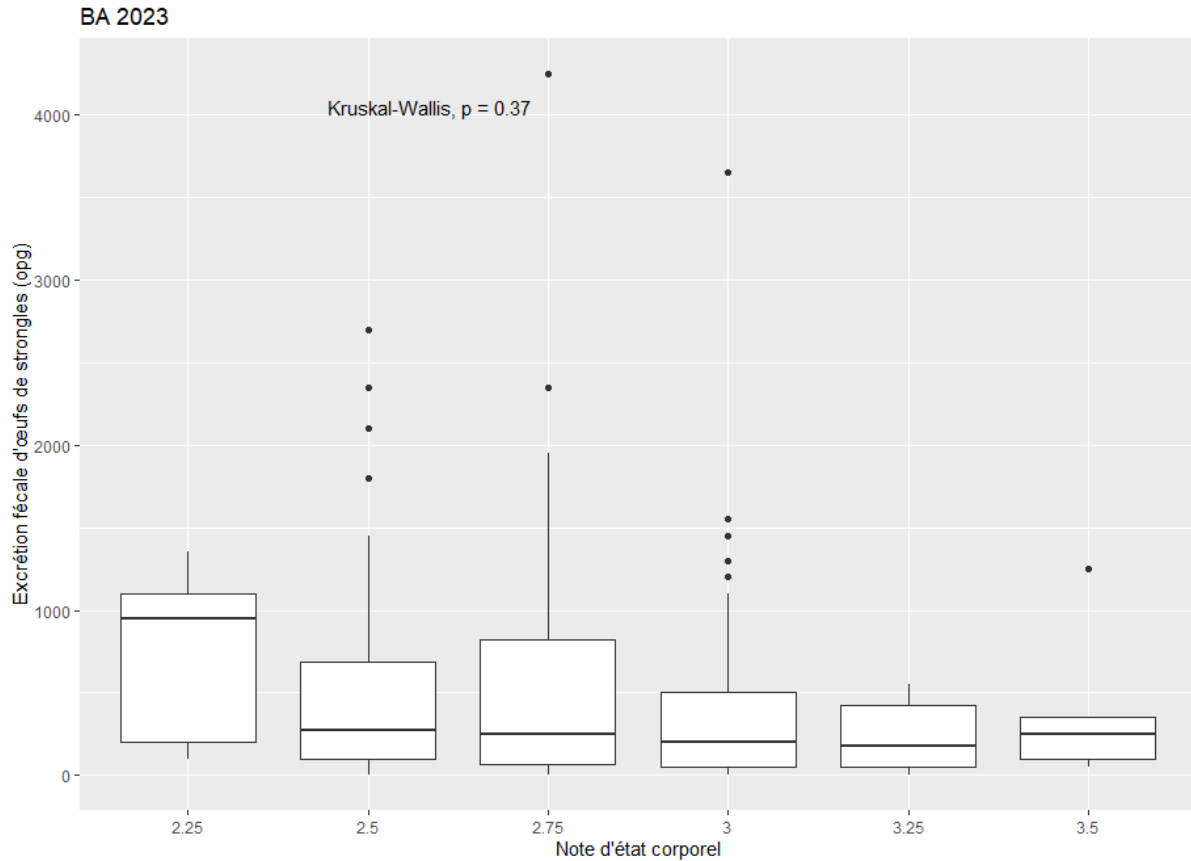


Figure 60 : Comparaison des valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs selon la NEC des multipares de l'élevage BA en 2023

3.2.2.2.d Comparaison des intensités d'excrétion d'œufs selon la production laitière : analyse de la production laitière

Les brebis ont été contrôlées le 19 avril 2023 soit 13 jours avant le TCS : il s'agit du contrôle laitier numéro 4. La production moyenne à la traite était de 611 mL chez les multipares et de 696 mL chez les primipares.

25 % des brebis produisent moins de 460 mL et 25 % produisent plus de 760 mL de lait. Ces valeurs sont respectivement de 600 mL et 815 mL pour les primipares. Le stade moyen de lactation est de 152 jours pour les multipares et de 165 jours pour les primipares.

En 2023, les primipares ont un niveau de production significativement supérieur à celles des multipares à la date du contrôle laitier numéro 4 (figure 61).

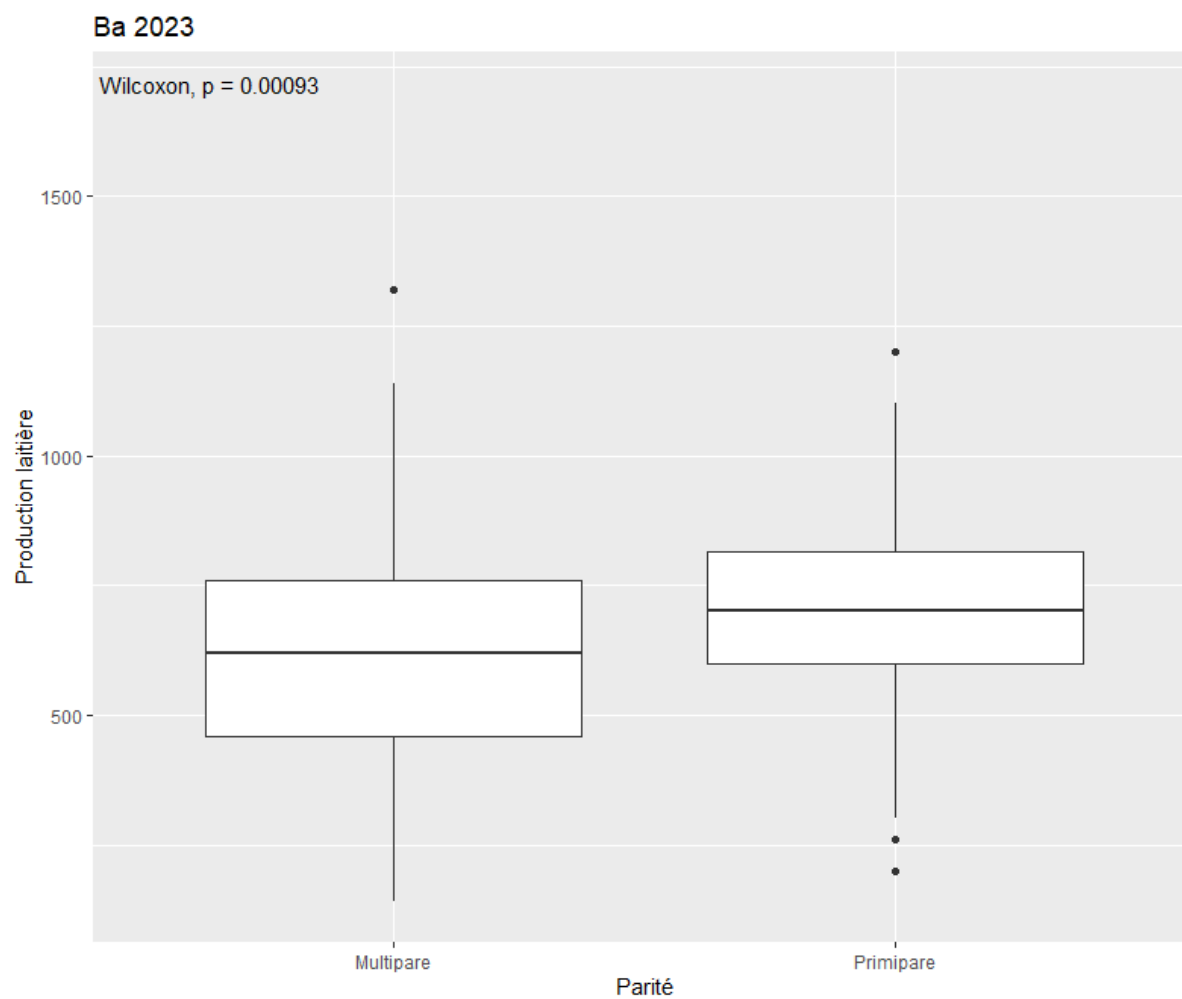


Figure 61 : comparaison de la production laitière des primipares et des multipares de l'élevage Ba au contrôle laitier numéro 4

La figure 62 représente sous forme d'un nuage de points, l'excrétion fécale d'œufs en fonction de la quantité de lait produite au contrôle laitier numéro 4 (19/04/2023). Les points sont dispersés et mélangés. Aucune tendance ne peut en être dégagée.

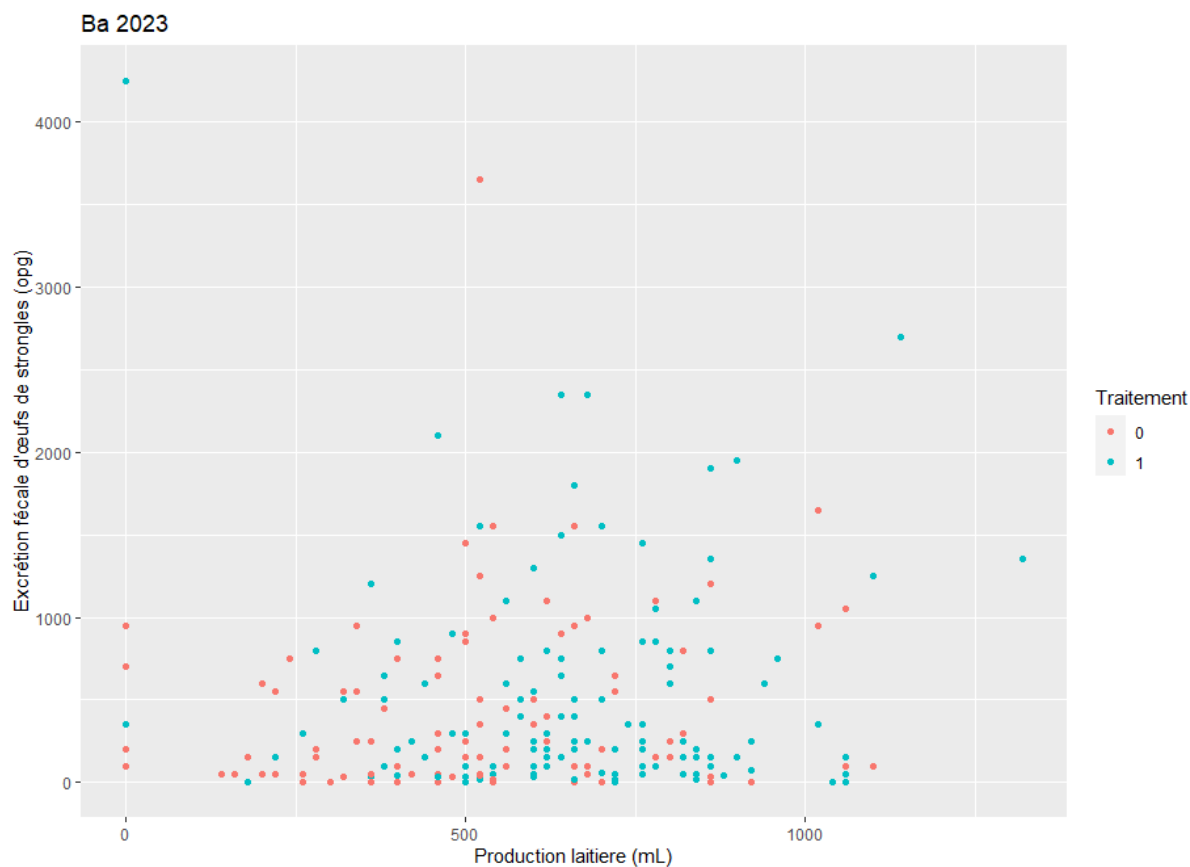


Figure 62 : Comparaison des valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs selon la production laitière des multipares de l'élevage BA à partir du contrôle laitier d'avril 2023, couleur des points en fonction de la décision de traitement au TCS

Il n'y a pas de différence d'excrétion fécale selon le niveau de production en 2023 (figure 63, p-value (Kruskal Wallis) = 0.99).

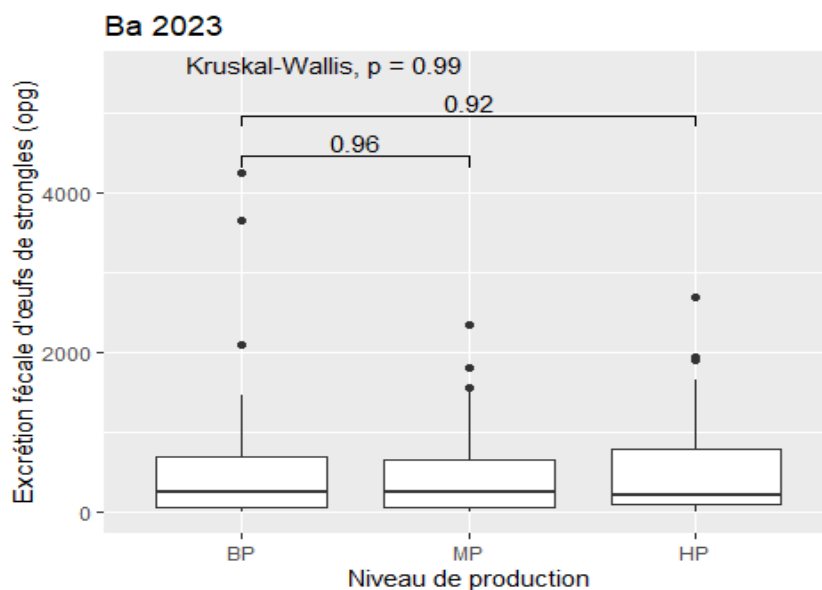


Figure 63 : comparaison des valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs selon le niveau de production laitière des brebis de l'élevage Ba en 2023

Contrairement à la campagne 2022, il n'y a pas de différence significative entre le niveau de production selon la décision de traitement (figure 64, p-value (Kruskal Wallis) = 0.48)

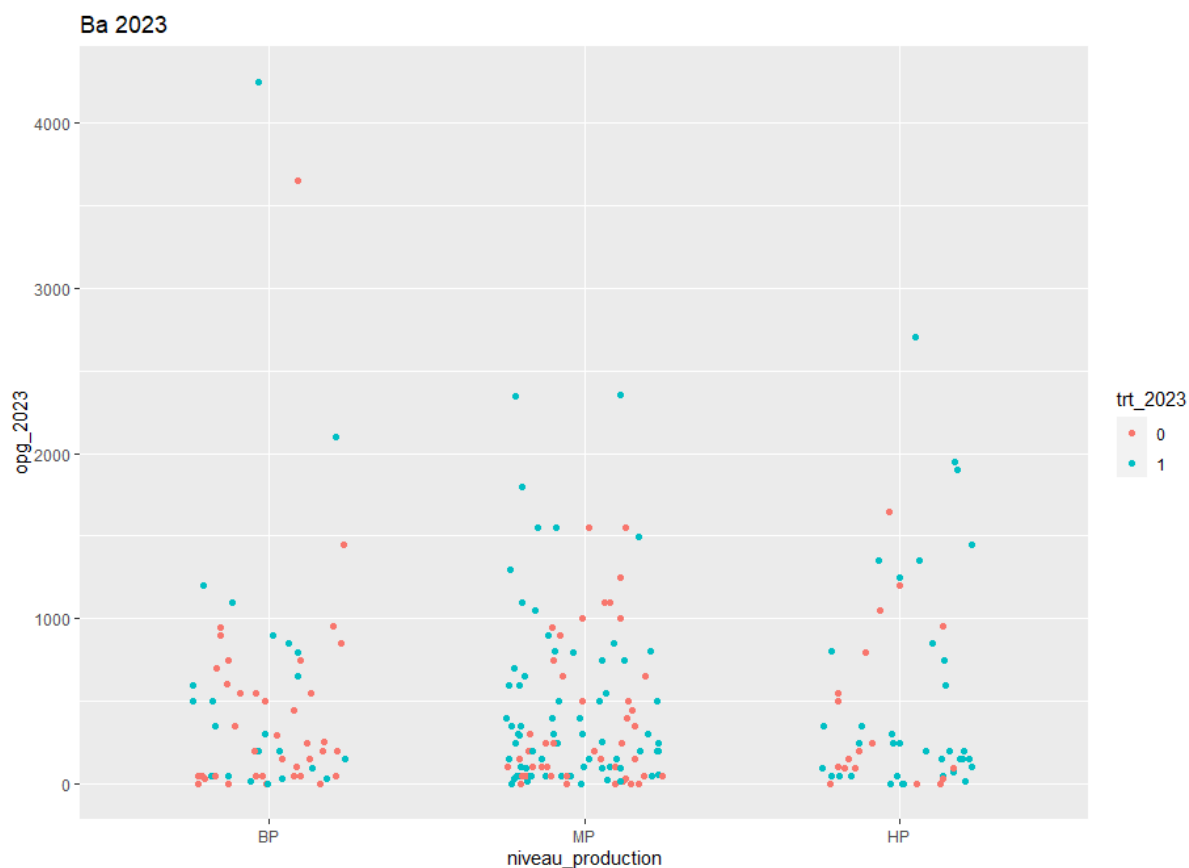


Figure 64 : comparaison des excréments fécaux individuels en fonction du niveau de production selon la décision de traitement des brebis de l'élevage Ba en 2023

Il n'existe pas de différence significative d'excrétion fécale d'œufs entre les trois niveaux de production des brebis (basses, moyennes et hautes productrices) (figure 65).

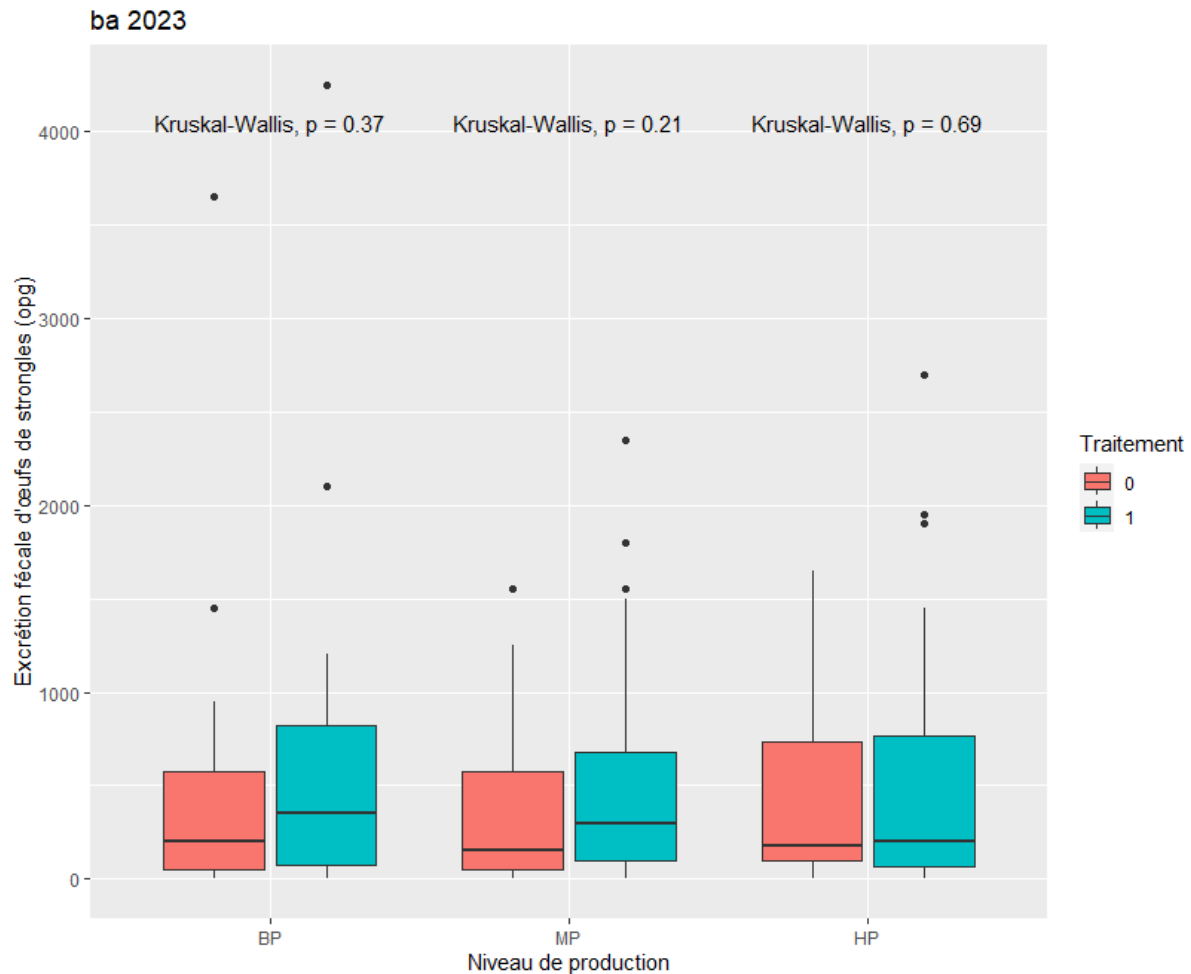


Figure 65 : Comparaison des valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs selon le niveau de production laitière des brebis de l'élevage BA à partir du contrôle laitier d'avril 2023 et en fonction de la décision de traitement au TCS

3.2.2.2.e : Corrélations entre les variables de l'étude : matrice de corrélation de Spearman

La matrice de corrélation de Spearman permet de confirmer les corrélations entre les différentes variables, ici pour les multipares. On constate que :

- L'excrétion fécale est corrélée positivement à la décision de traitement (+0.1), à la production laitière (+0.14), négativement au rang de lactation (-0.26) et à la NEC (-0.11)
- La décision de traitement est fortement corrélée négativement à la NEC (-0.65) et moyennement corrélée positivement à la production laitière (+0.28) ainsi qu'au niveau de production (+0.21).
- La note d'état corporel est corrélée négativement à la production laitière (-0.4) et au niveau de production (-0.32)

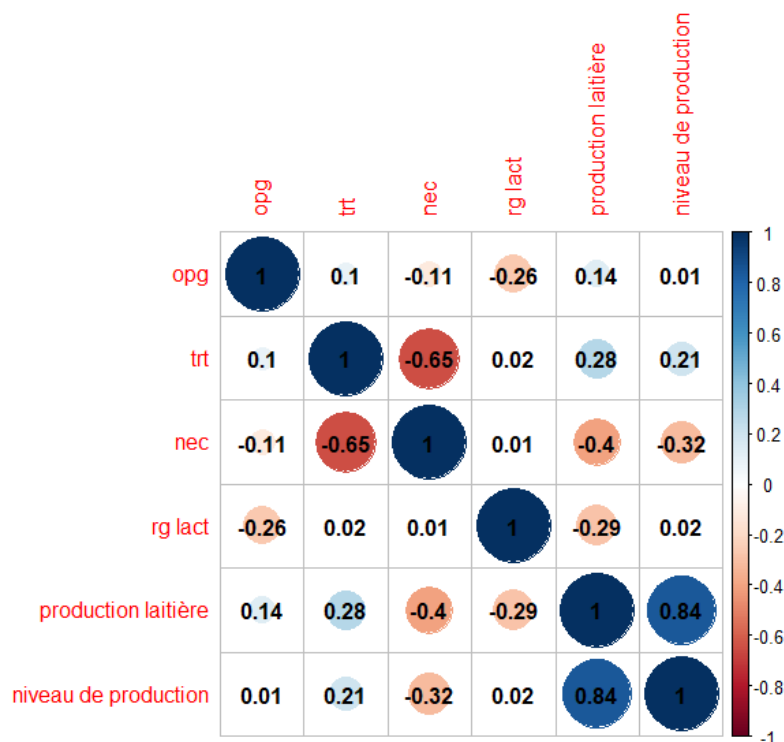


Figure 66 : Matrice de corrélation de Spearman obtenue chez les multipares de l'élevage de BA en 2023

3.2.3 Elevage Xi

3.2.3.1 TCS 1 : 2022

Le premier protocole de TCS réalisé dans cet élevage a été mis en œuvre le 4 avril 2022. 423 animaux ont été prélevés lors du test, 22 animaux ont été exclus des traitements statistiques par incohérence de numéro ou manque de données (NEC, traitement ou coproscopie).

Au total, 401 brebis sont donc incluses dans les études statistiques.

Lors de la réalisation du TCS, 303 brebis ont été traitées (75%), tandis que 99 brebis (25%) ont été laissées comme population refuge pour les SGI (non traitées).

Les coproscopies individuelles réalisées montrent la variabilité individuelle des intensités d'excrétion fécale dans le troupeau. La moyenne d'excrétion du troupeau se situe à 456 opg avec une médiane de 250 opg. Seulement 65 brebis sont considérées comme fortes excrétrices (>1000 opg) soit 21% du troupeau. Les brebis ont une NEC moyenne de 2.6. Le stade de lactation moyen est de 107 jours au moment du TCS.

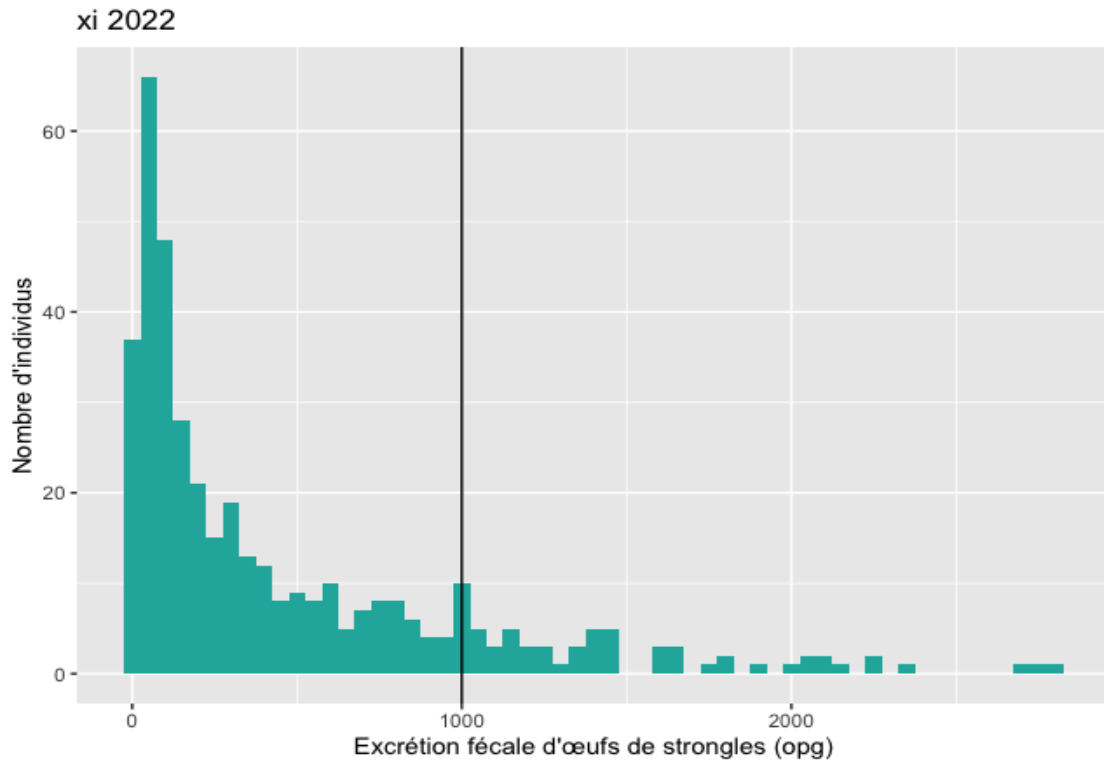


Figure 67 : Histogramme présentant les valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs des brebis de l'élevage Xi en 2022

3.2.3.1.a Comparaison des intensités d'excrétion d'œufs selon la décision de traitement

Les brebis non traitées présentent un niveau d'excrétion plus faible avec une moyenne de 261 opg contre 520 opg pour celles traitées.

La comparaison entre les brebis traitées et non traitées permet de mettre en évidence une différence significative entre ces deux lots (figure 68, p-value (Kruskal Wallis) = 1.033e-06).

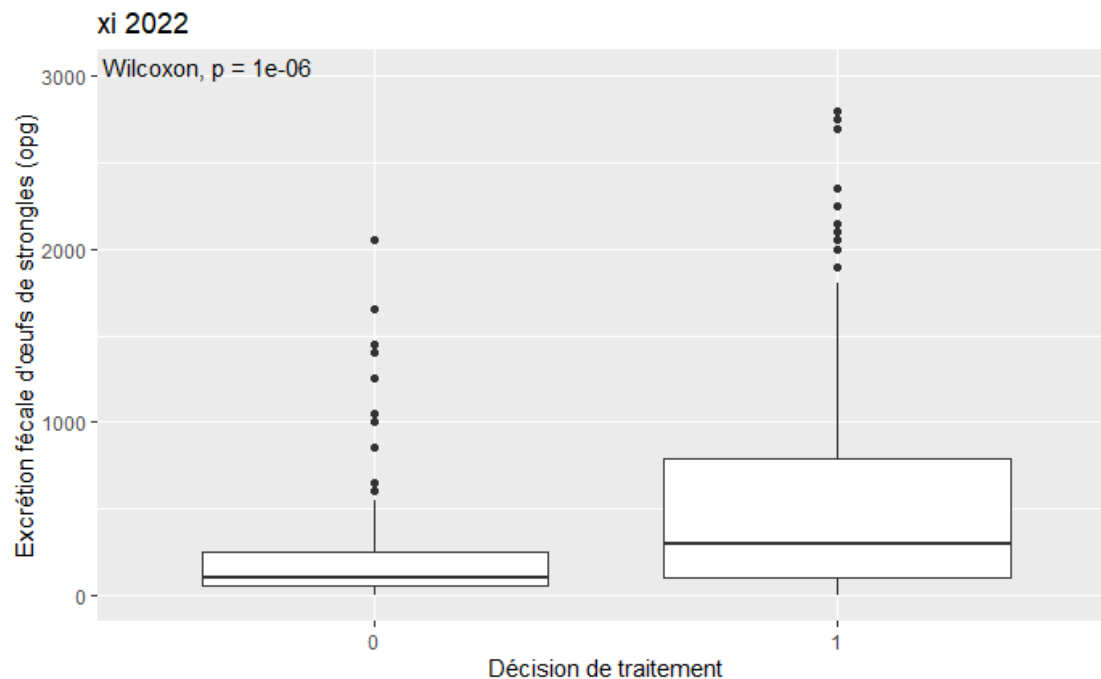


Figure 68 : Comparaison des valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs des brebis non traitées (0) et traitées (1) de l'élevage XI en 2022

3.2.3.1.b Comparaison des intensités d'excrétion d'œufs selon la NEC du cheptel entier

Les NEC varient entre un score de 2.25 à 3.5.

78% des brebis de l'élevage ont une NEC comprise entre 2.5 et 2.75 (312/401). 11.5 % des brebis ont une NEC de 2.25 (46/401).

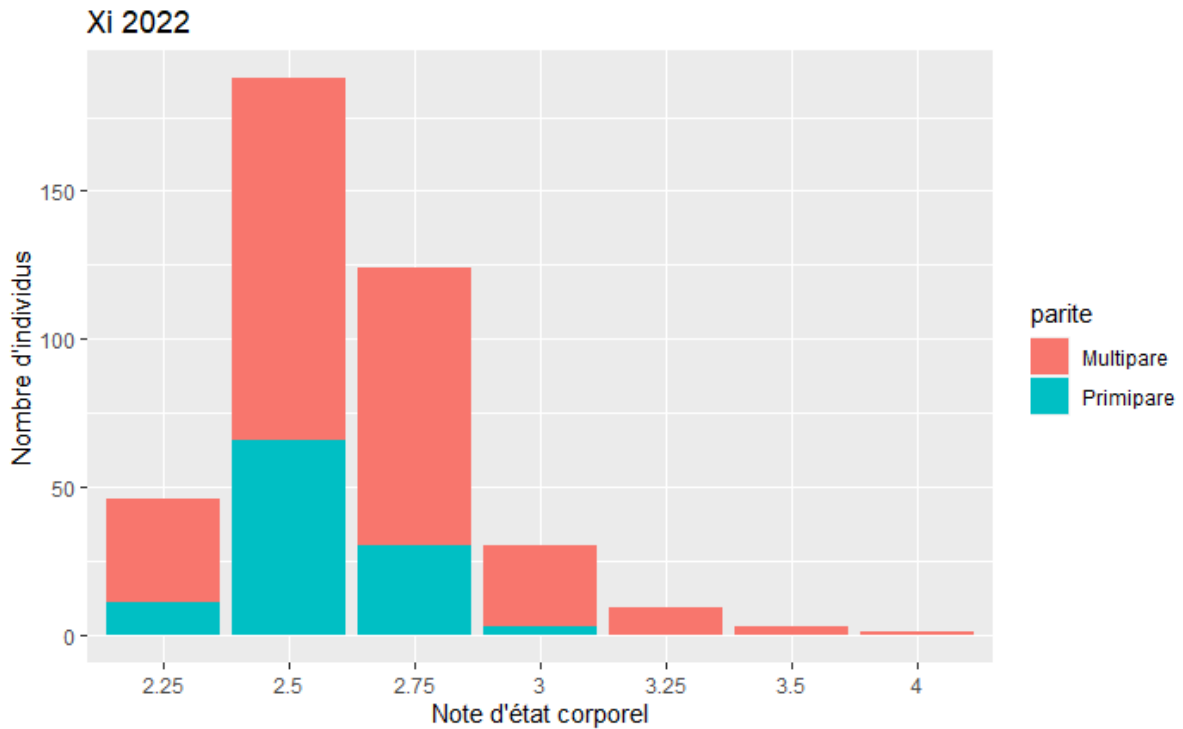


Figure 69 : Répartition des NEC des brebis de l'élevage Xi en 2022 (multipares en rose et primipares en bleu)

Parmi les brebis traitées, 91 ont une NEC strictement supérieure à 2.75 soit 30 % (91/303). Plus précisément, on dénombre 84 brebis notées à 2.75 (dont 30 primipares) et 7 brebis notées à 3 (dont 4 primipares). Finalement, 37% des brebis grasses traitées correspondent à des primipares (34/91).

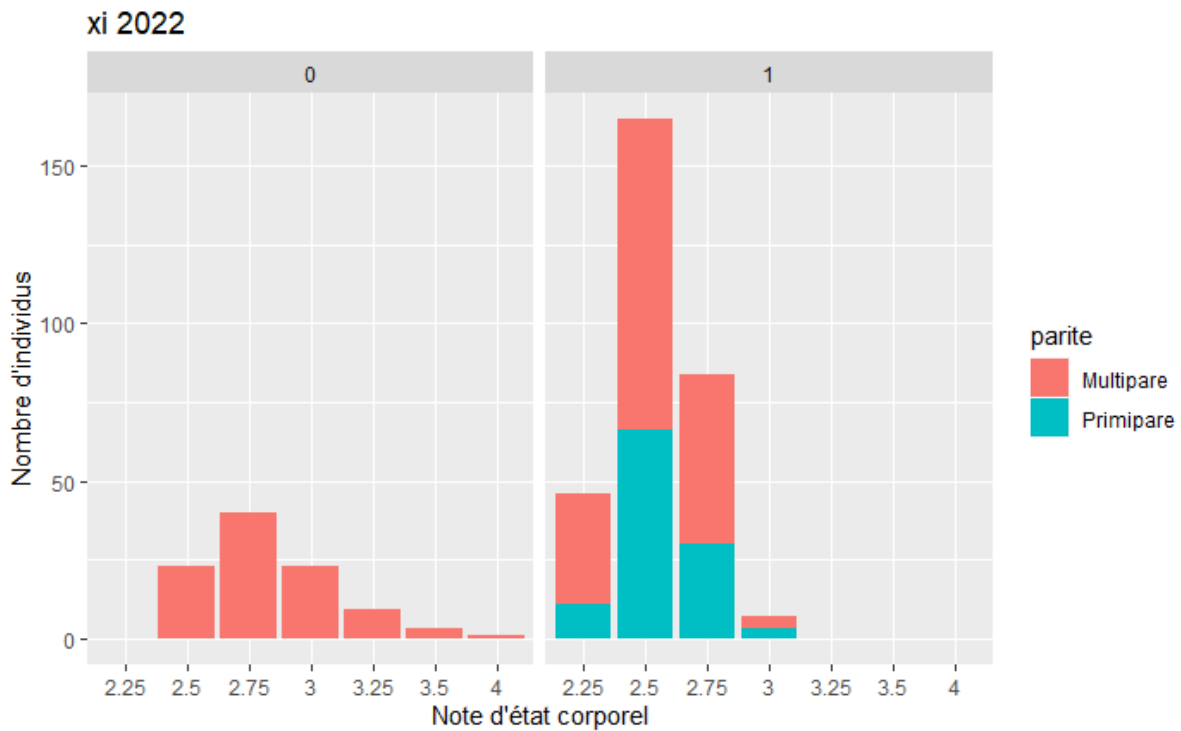


Figure 70 : Répartition des NEC des brebis (cheptel entier) de l'élevage Xi en 2022 en fonction de la décision de traitement (non traitées = 0 ; traitées = 1)

Les brebis traitées présentent en moyenne une NEC plus faible (2.5) que les brebis non traitées (NEC = 2.75) mais cette différence d'état corporel (entre brebis traitées et non traitées) n'est pas statistiquement significative (p-value (Kruskal wallis) = 0.6799).

Le nuage de points (figure 71) montre ici aussi, que les brebis maigres (avec une NEC < 2.75) ont été la cible du traitement.

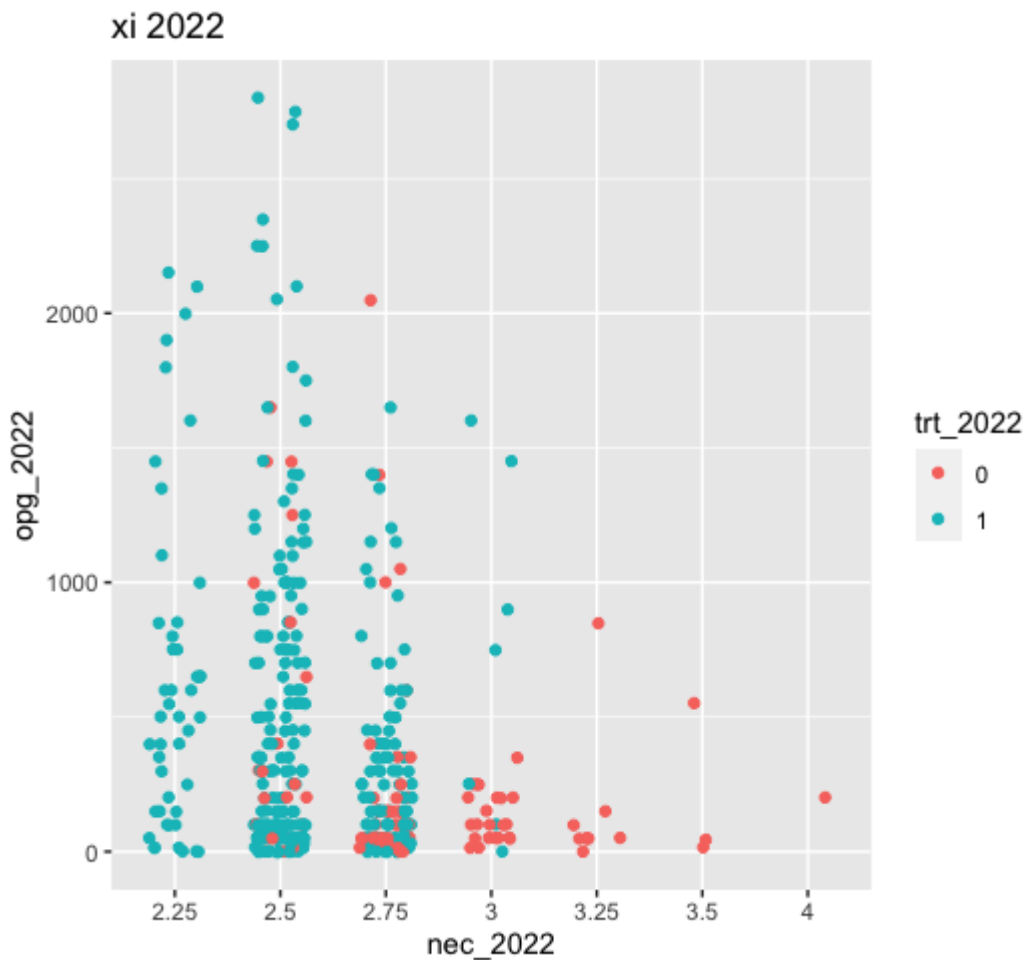


Figure 71 : Comparaison des valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs des brebis selon leur NEC et leur traitement chez Xi en 2022

On note une différence significative d'excrétion fécale entre les notes d'état corporel (figure 72, p-value (Kruskal-Wallis) : $1e-04$).

Les brebis avec une NEC faible (2.25) excrètent significativement plus que les brebis avec une NEC supérieure (2.5, 2.75, 3 et 3.25). On remarque aussi qu'il existe une différence significative entre les NEC intermédiaires (2.5 et 2.75) : les brebis ayant une NEC de 2.5 excrètent significativement plus que celles ayant une NEC de 2.75.

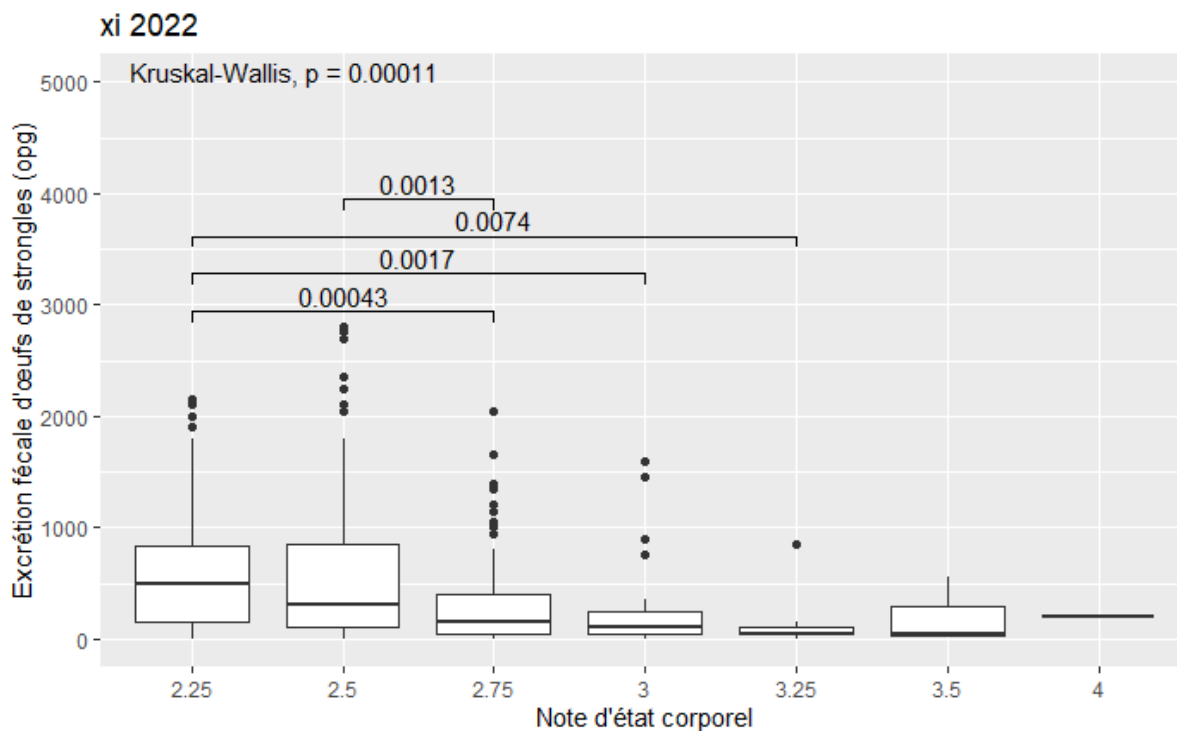


Figure 72 : Comparaison des valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs selon la NEC des brebis de l'élevage Xi en 2022

Nous avons comparé les excrétions fécales selon la NEC et la décision de traitement (figure 73). Nous constatons l'existence de différence significative d'excrétion pour une NEC donnée. Les brebis traitées qui sont notées 2.75 et 3 excrètent significativement plus que les brebis non traitées du même groupe (p-values (Wilcoxon) respectives de 0.022 et 0.033). Il n'y a pas de différence significative d'excrétion pour les brebis maigres (NEC à 2.5) pour lesquelles la p-value (Wilcoxon) est de 0.42.

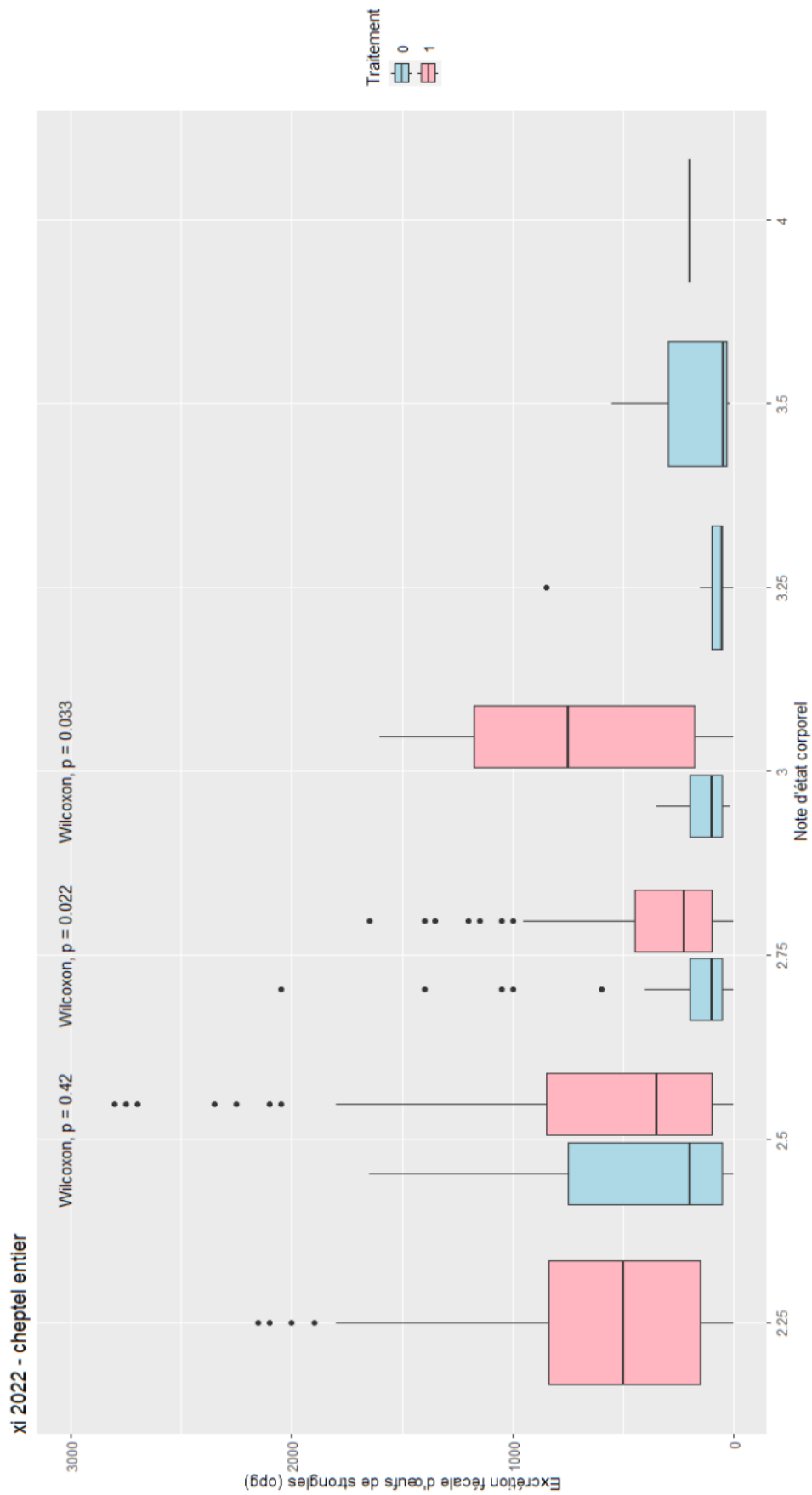


Figure 73 : Comparaison des valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs selon la NEC des brebis de l'élevage Xi en 2022

Pour essayer de comprendre pourquoi les brebis notées 2.5 traitées n'excrètent pas plus que les non traitées, nous avons comparé les productions laitières des brebis traitées et non traitées en fonction des NEC (figure 74). Il n'y a pas de différence de production laitière entre les brebis traitées et les non traitées (avec une NEC= 2.5) (p-value (Wilcoxon) = 0.94). Néanmoins nous constatons que pour les brebis notées à 2.75, nous nous rapprochons du seuil de significativité.

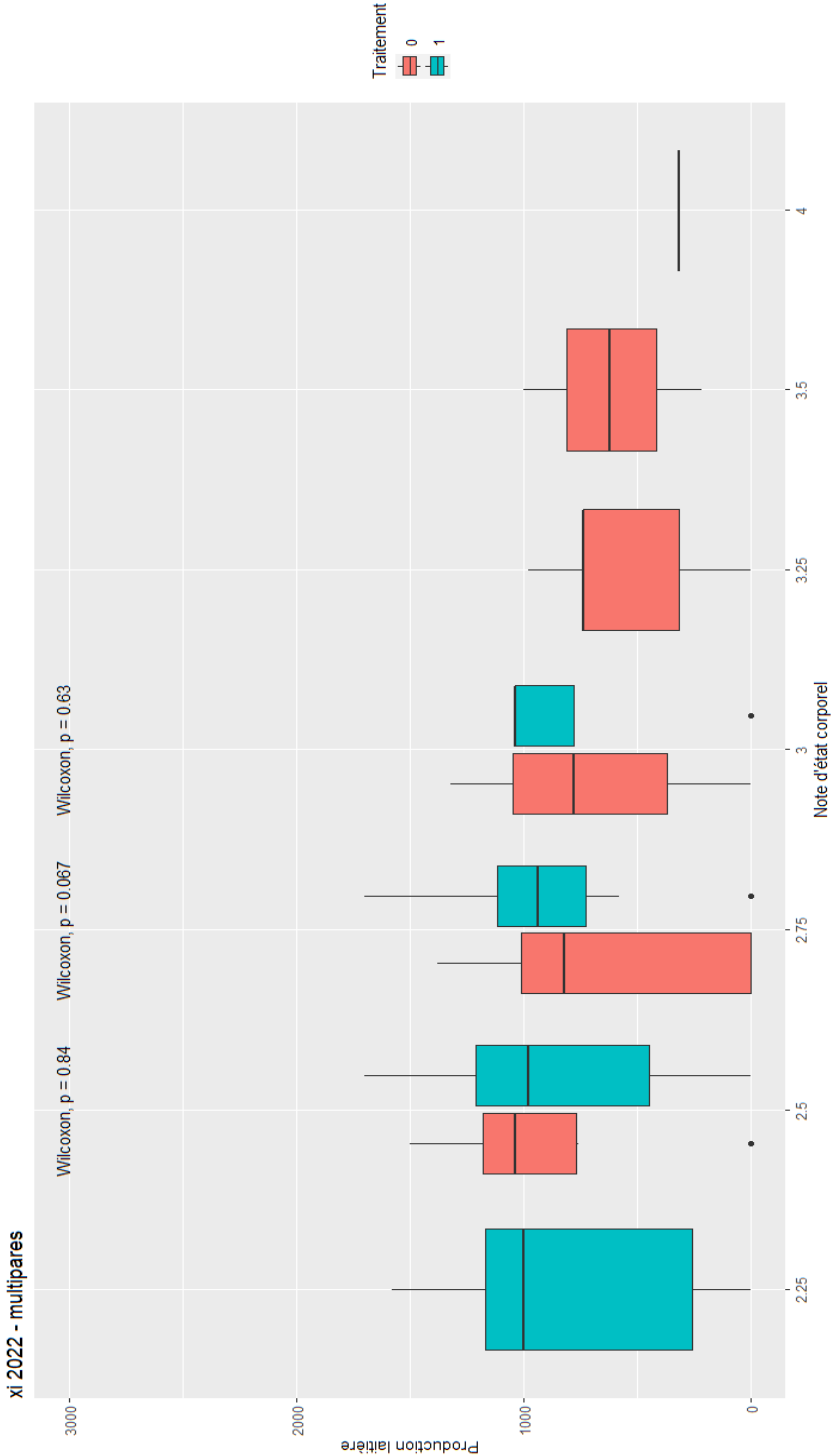


Figure 74 : comparaison des productions laitières des brebis (multipares) traitées et non traitées selon la NEC

3.2.3.1.c Comparaison des intensités d'excrétion fécale selon l'âge

Ici encore, on étudie l'effet de l'âge sur l'intensité d'excrétion fécale des brebis via leur rang de lactation (figure 75). L'intensité d'excrétion est significativement différente entre les brebis en première lactation et celles de rang de lactation 2,3, 4, 5 et 6.

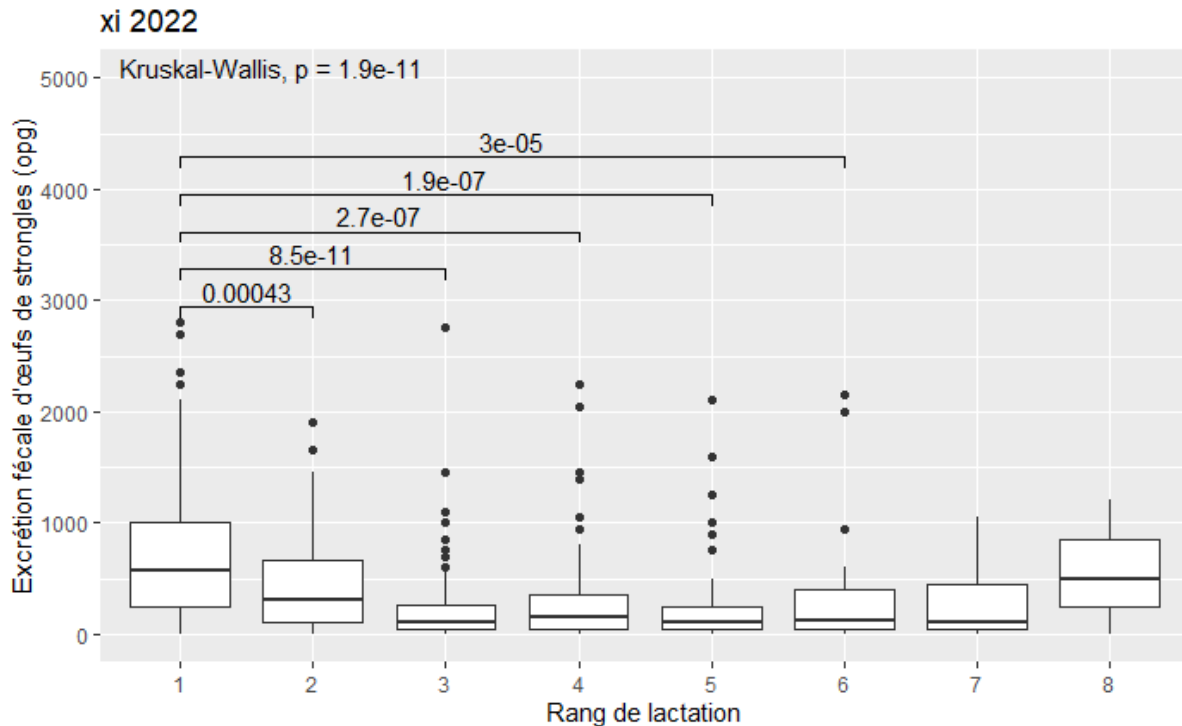


Figure 75 : Comparaison des valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs selon le rang de lactation des brebis de l'élevage Xi en 2022

Cette différence d'excrétion entre les rangs de lactation est retrouvée en regroupant sous les deux catégories de primipares et multipares. Et comme montré ci-dessous (figure 76), la différence d'excrétion entre les deux groupes est significative (p -value (Kruskal Wallis) = $6.4e-13$) : les primipares ont une intensité d'excrétion plus élevée que les multipares. En effet, les valeurs de moyenne et médiane sont respectivement de 520 et 300 opg pour les primipares contre 261 et 100 pour les multipares.

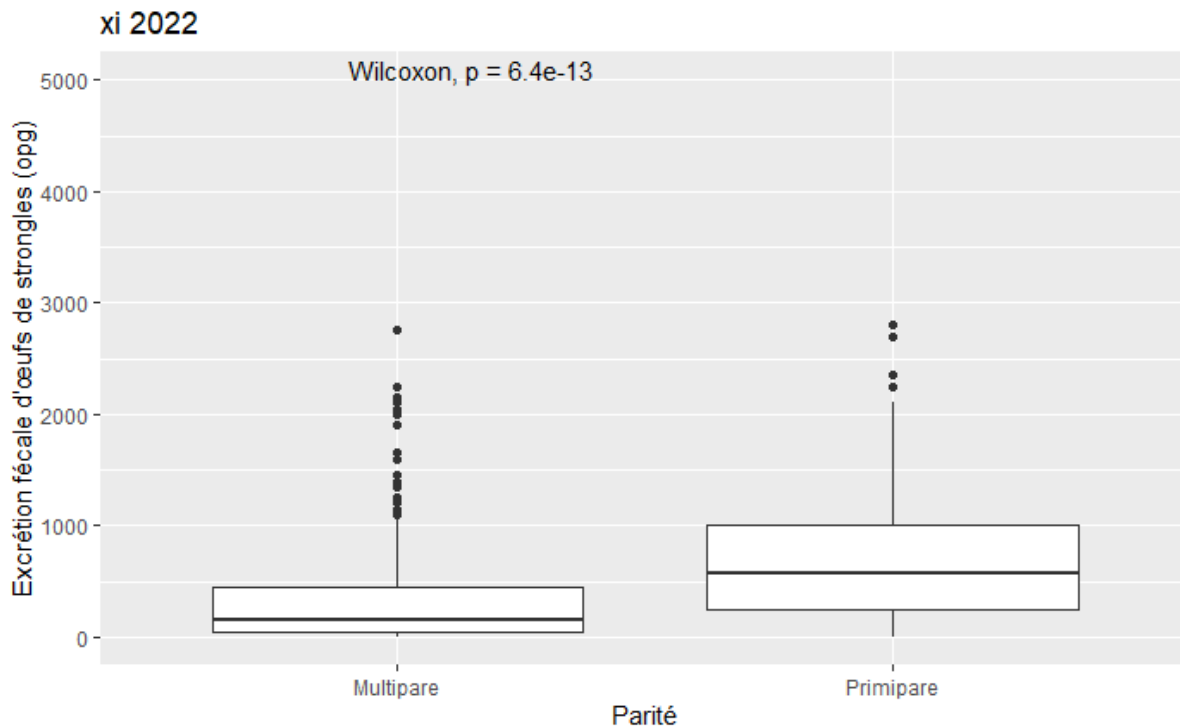


Figure 76 : Comparaison des valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs selon la parité des brebis de l'élevage Xi en 2022

Nous avons comparé les excrétions fécales des primipares à celles des multipares pour les différentes NEC (figure 77). Il n'y a pas de primipares notées à plus de 3. Ainsi les comparaisons se limitent aux NEC inférieures à 3. Pour une NEC donnée, les primipares excrètent significativement plus que les multipares sauf pour une NEC de 3 (où il n'existe pas de différence significative d'excrétion en fonction de la parité).

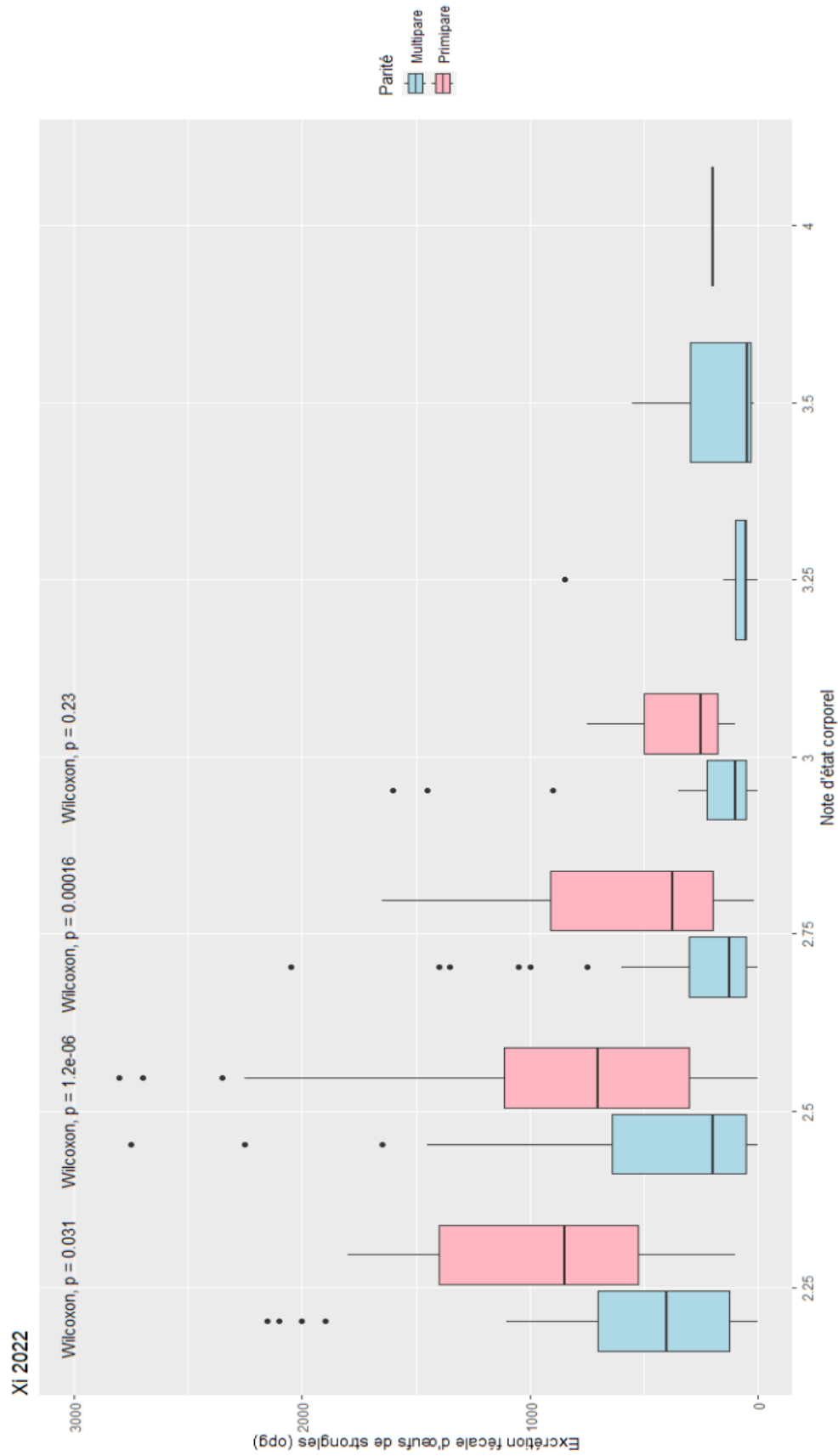


Figure 77 : Comparaison des excréments fécaux individuels selon la note d'état corporel et la parité des brebis de l'élevage Xi en 2022 (la couleur bleue correspond aux multipares et le rose aux primipares)

87% des NEC des primipares sont comprises entre 2.5 et 2.75 (96/110). Seulement 30% (33/110) des primipares sont en bon état corporel : c'est-à-dire avec une NEC > 2.75

On ne note cependant pas de différence significative entre la NEC et l'intensité d'excrétion fécale de ces jeunes brebis (figure 78, p-value (Kruskal Wallis) = 0.11).

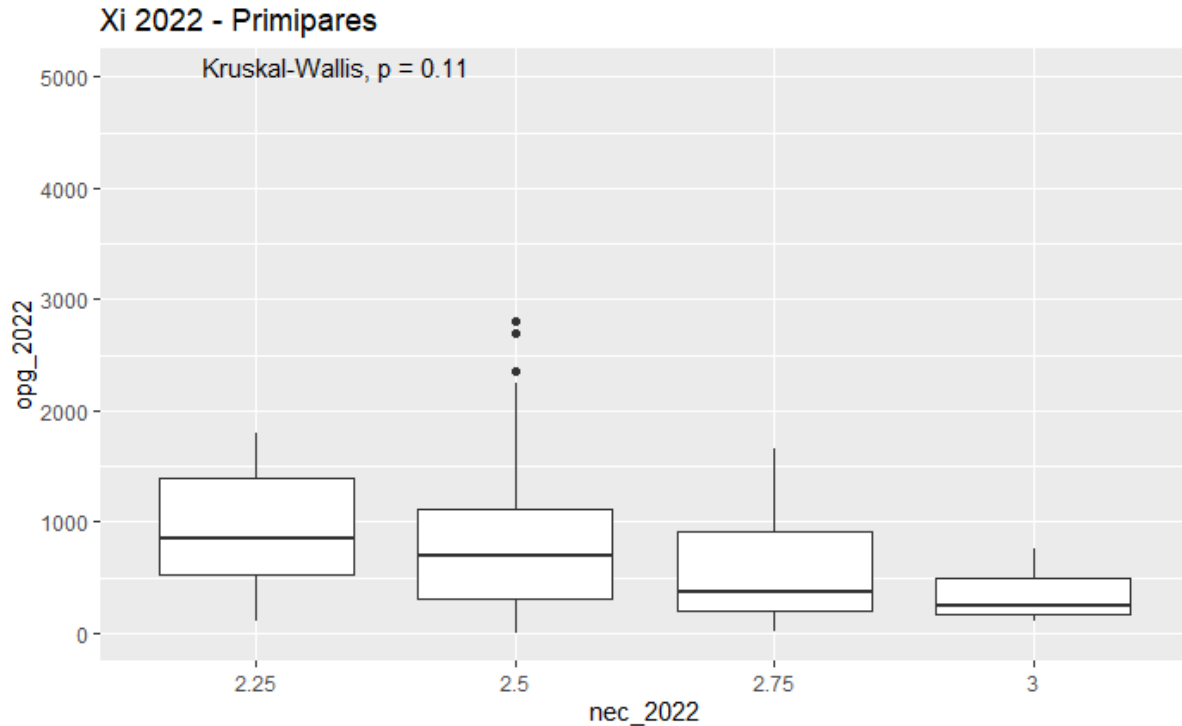


Figure 78 : Comparaison des valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs selon la NEC des primipares de l'élevage Xi en 2022

De même, il n'existe pas de différence significative pour la production laitière entre les primipares grasses et les primipares maigres (figure 79). En moyenne, les primipares maigres produisent 975 mL et les primipares grasses 918 mL pour un stade de production quasi identique (106 jours pour les premières et 108 jours pour les secondes). On dénombre 73 primipares maigres et 17 grasses au contrôle laitier n°3.

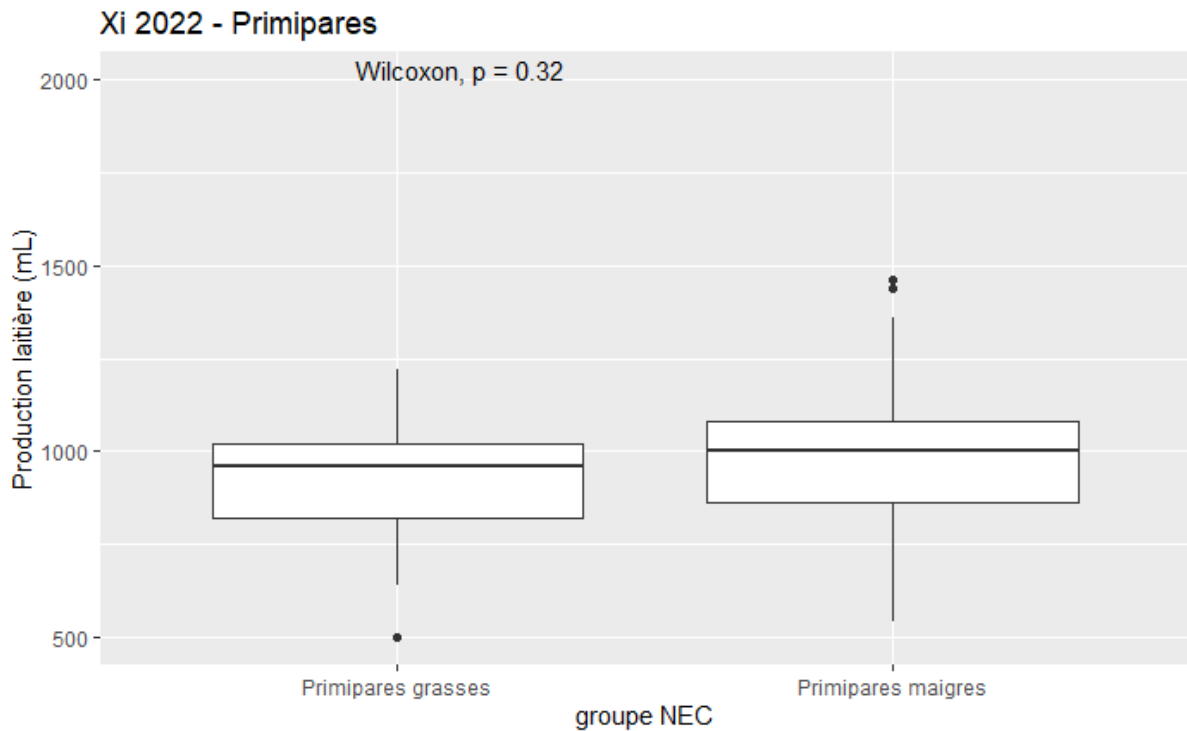


Figure 79 : Comparaison des productions laitières individuelles en fonction de la classe de NEC des primipares de l'élevage Xi en 2022 lors du contrôle laitier 3 (primipares grasses : $NEC \geq 2.75$; primipares maigres : $NEC < 2.75$)

Le nuage de points (figure 80) montre l'absence de corrélation entre la production laitière et l'excrétion fécale d'œufs selon le groupe de NEC des primipares.

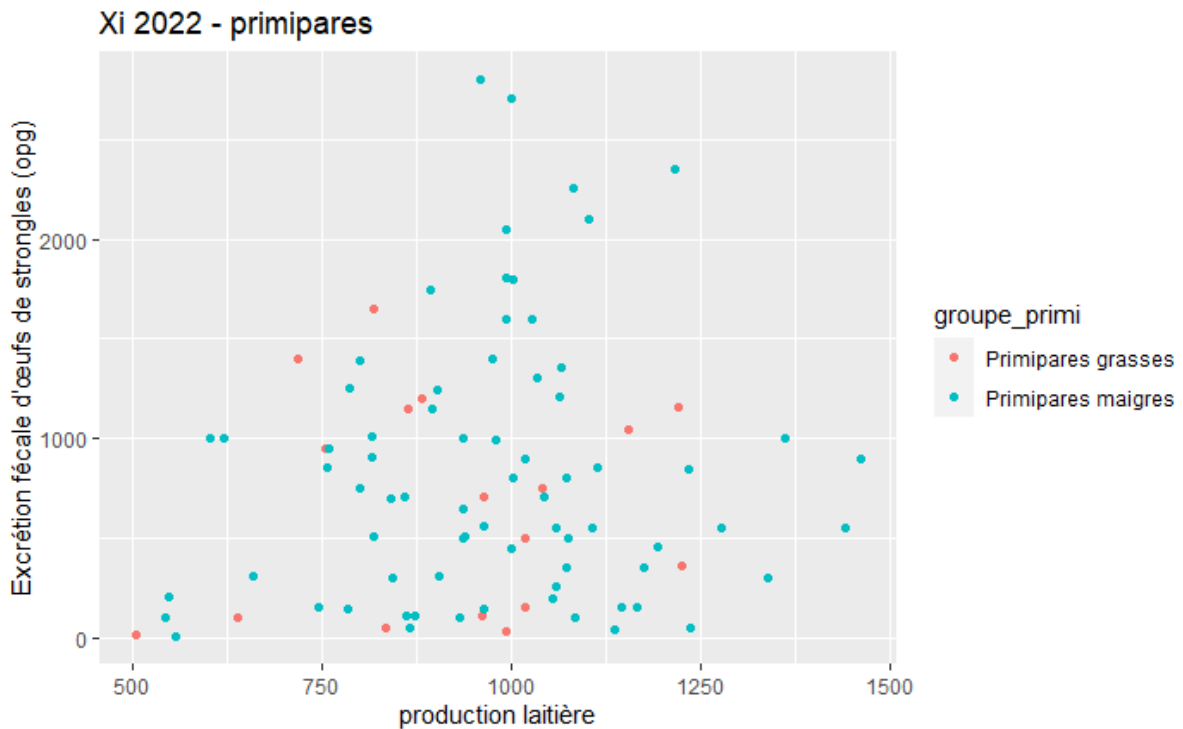


Figure 80 : Excrétion fécale des primipares de l'élevage Xi en 2022 selon le groupe de NEC et la production laitière

Les NEC chez les multipares sont légèrement plus variées. Cependant, 74% des multipares ont une NEC comprise entre 2.5 et 2.75 (216/291). Les multipares sont globalement en meilleur état corporel que les primipares : 46% d'entre elles ont une NEC > 2.75.

On note, à l'inverse des primipares, une différence significative d'excrétion fécale entre les NEC des multipares (figure 81, p-value (Kruskal-Wallis) = 0.02169). Néanmoins, aucune différence significative d'excrétion selon la NEC n'est retrouvée lors de la comparaison des états corporels deux à deux.

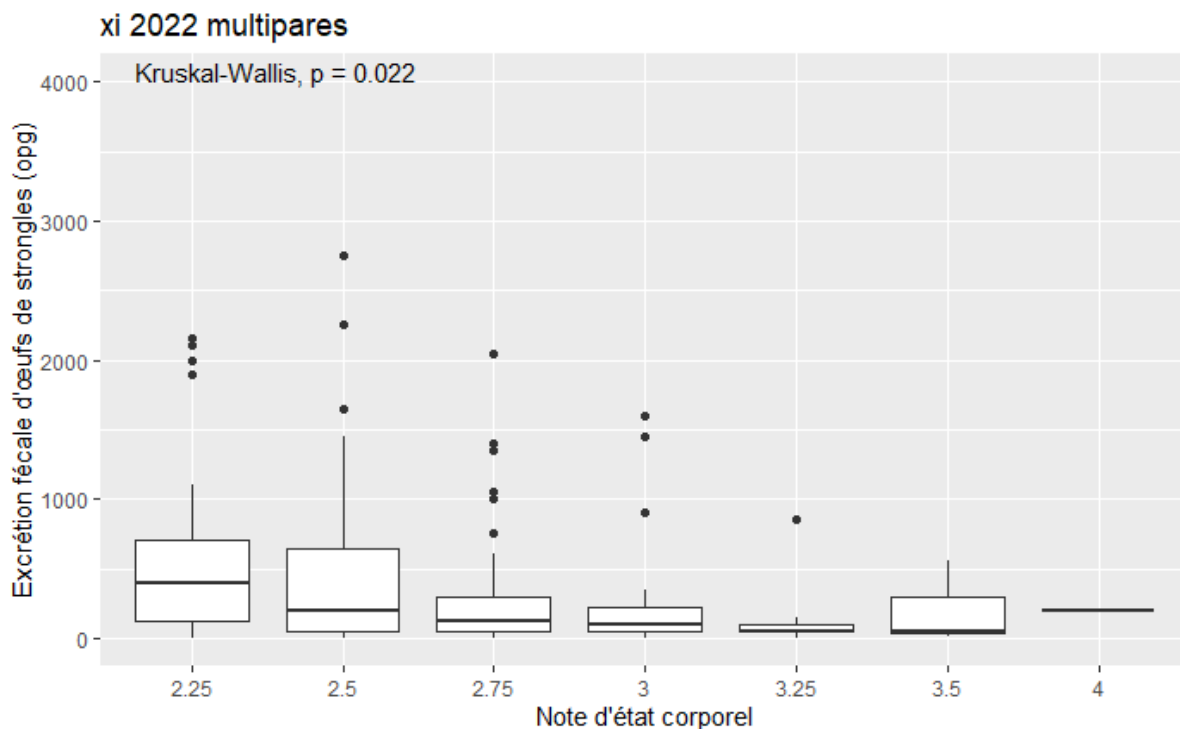


Figure 81 : Comparaison des valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs selon la NEC des multipares de l'élevage Xi en 2022

3.2.3.1.d Comparaison des intensités d'excrétion d'œufs selon la production laitière : analyse de la production laitière

Le cheptel a été contrôlé le 8 mars 2022 soit 26 jours avant le TCS : il s'agit du contrôle laitier numéro 3. La production moyenne à la traite était de 1016 mL chez les multipares et 965 mL chez les primipares.

25 % des multipares produisent moins de 840 mL à la traite et 25 % produisent plus de 1200 mL. Ces valeurs sont respectivement de 840 mL et 1080 mL chez les primipares.

Le stade moyen de lactation est de 107 jours chez les multipares et 106 jours chez les primipares.

Il n'existe pas de différence significative de production laitière entre les primipares et les multipares (figure 82, p-value (Wilcoxon) = 0.083).

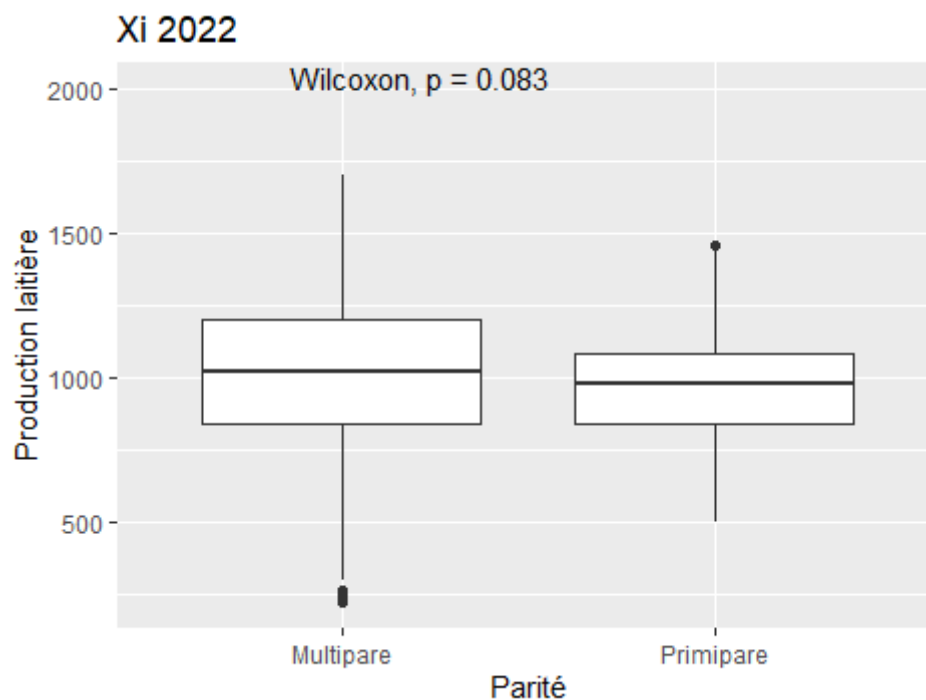


Figure 82 : Comparaison de la production laitière des primipares et des multipares au contrôle laitier numéro 3 (08/03/2022) de l'élevage Xi en 2022

La figure 83 représente sous forme d'un nuage de points, l'excrétion fécale d'œufs en fonction de la quantité de lait produite au contrôle laitier numéro 3(08/03/2022). Les points sont dispersés et mélangés. Aucune tendance ne peut en être dégagée.

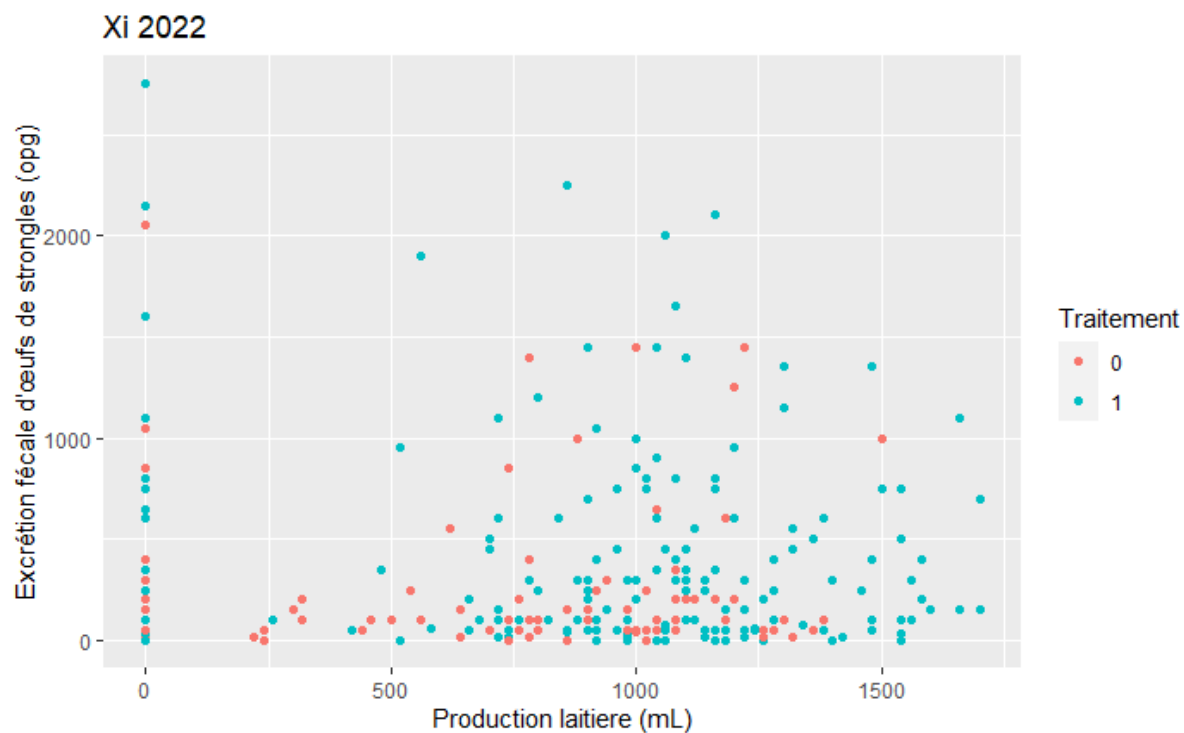


Figure 83 : Comparaison des excrétions fécales individuelles selon le niveau de production (basse, moyenne et haute productrices) et de la décision de traitement des brebis de l'élevage Xi en 2022

La comparaison des excréments fécaux selon le niveau de production laitière ne révèle pas de différence significative (figure 84, p-value (Kruskal Wallis) = 0.6).

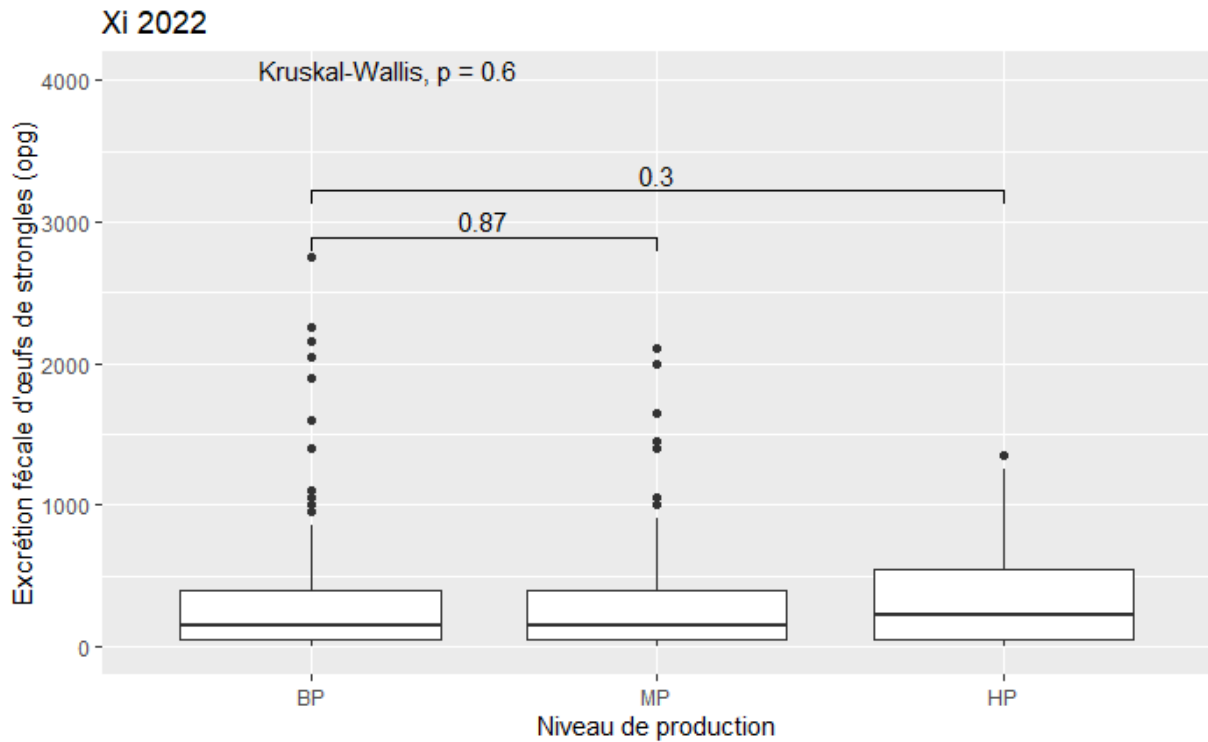


Figure 84 : Comparaison des valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs selon le niveau de production laitier des multipares de l'élevage Xi en 2022

Néanmoins, lorsque l'on compare le niveau de production et la décision de traitement, nous obtenons une différence significative (figure 85, p-value (Kruskal Wallis) = 0.00022). Les brebis hautes productrices du troupeau ont été traitées de façon préférentielle.

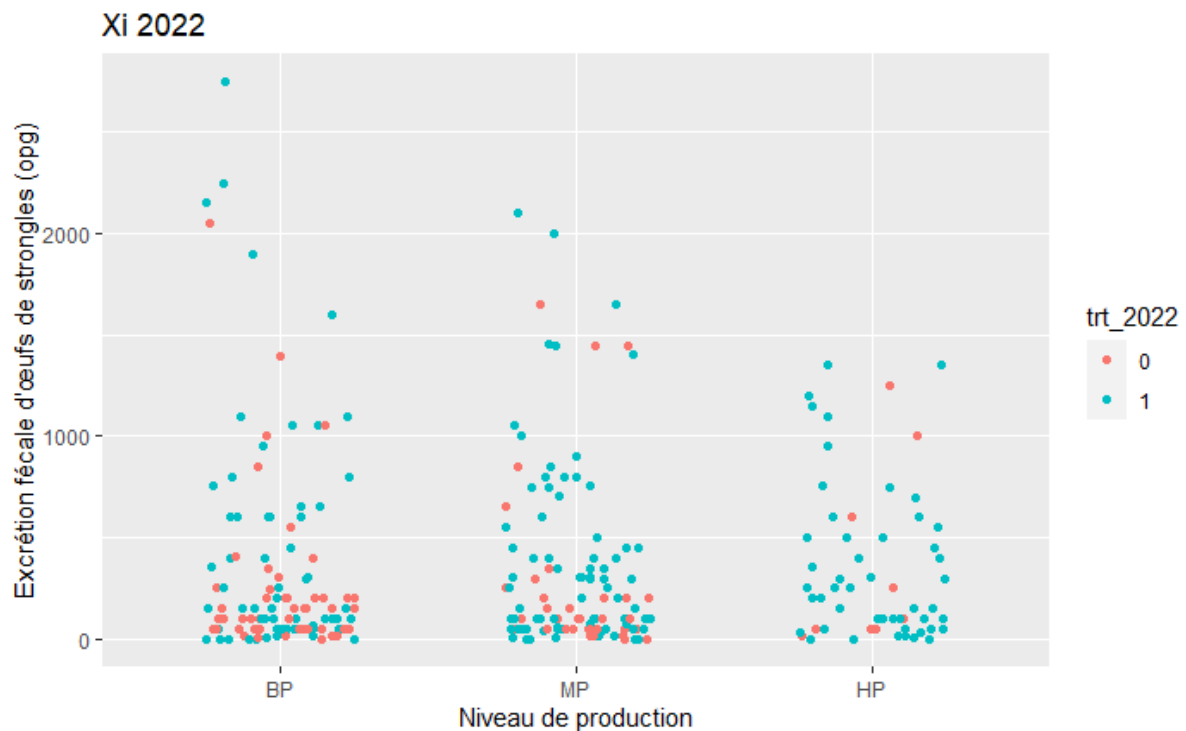


Figure 85 : Comparaison des excrétions fécales individuelles en fonction du niveau de production et de la réalisation du traitement chez les multipares de l'élevage Xi en 2022

Nous avons comparé les excrétions fécales au sein des trois groupes de production en fonction de la réalisation ou non du traitement. Dans le groupe des brebis moyennes productrices, il existe une différence significative d'excrétion fécale en fonction du choix du traitement (p-value (Kruskal Wallis) = 0.0299). De plus, il apparaît que les moyennes productrices traitées excrètent plus que les non traitées.

Concernant les deux autres groupes de production, il n'existe pas de différence significative dans l'excrétion fécale en fonction du choix de traitement.

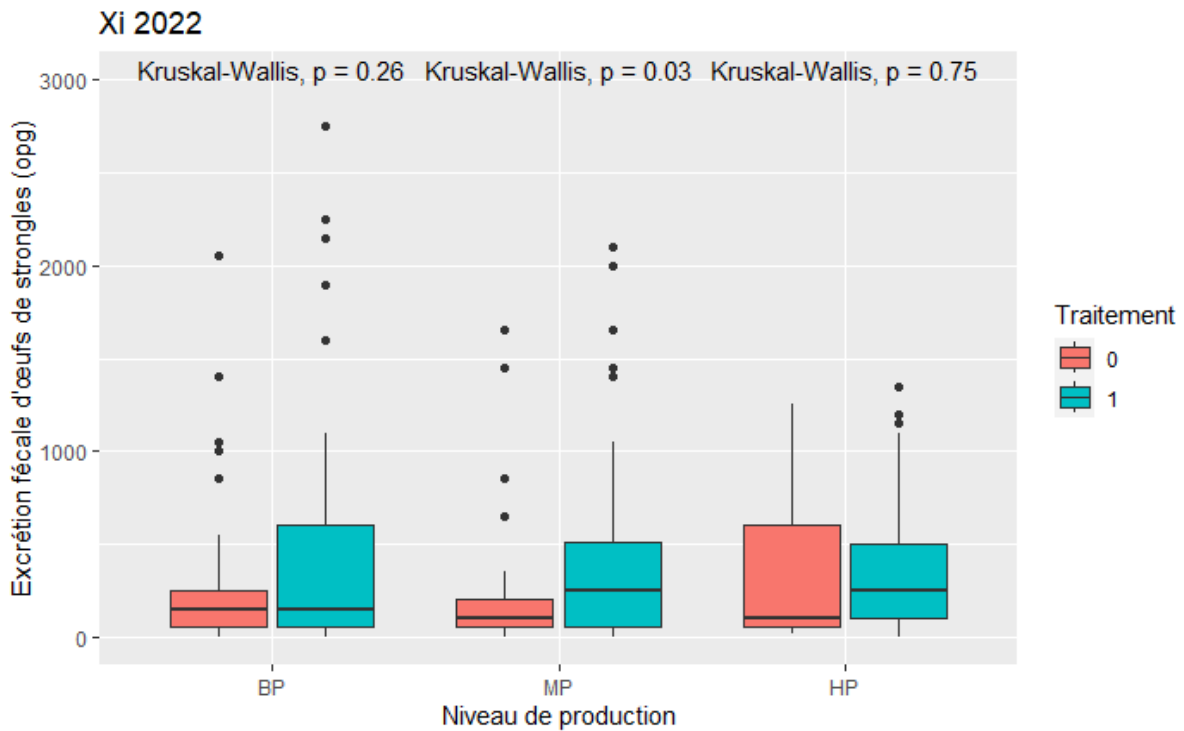


Figure 86 : Comparaison des valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs selon le niveau de production des multipares de l'élevage Xi en 2022 et la décision de traitement

3.2.3.1. Corrélations entre les variables de l'étude : matrice de corrélation de Spearman

La matrice de corrélation (figure 87) établie pour les multipares de l'élevage Xi en 2022 montre :

- L'excrétion fécale est corrélée positivement avec la décision de traitement (+0.19), la production laitière (+0.12) et le niveau de production (+0.15). Elle est corrélée négativement à la NEC (-0.23) et au rang de lactation (-0.18)
- La décision de traitement est corrélée positivement avec la production laitière (+0.24) et le niveau de production (+0.29).
- La NEC est fortement corrélée négativement à la décision de traitement (-0.51)

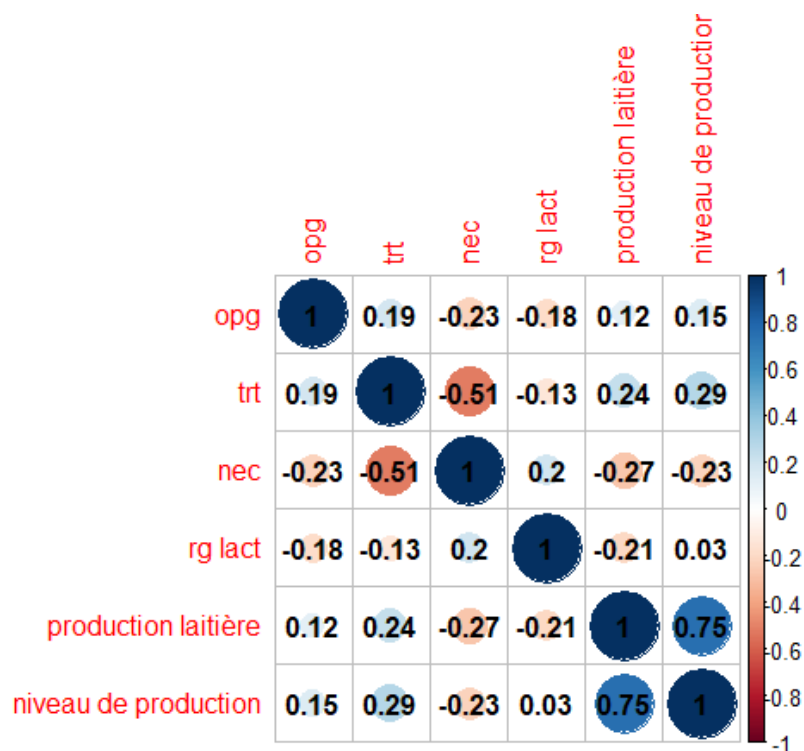


Figure 87 : Matrice de corrélation de Spearman établie chez les multipares de l'élevage Xi en 2022 lors du contrôle laitier n° 4

3.2.3.2 TCS 2 : 2023

Le TCS a été réalisé le 24 avril 2023. Sur les 405 brebis que compte l'élevage, 185 ont été traitées, soit 46% du troupeau. Au total, 5 brebis n'ont pas pu être prélevées par absence de matière fécale. Les primipares représentent 21% du troupeau (86 sur 405). Le rang de lactation moyen est de 3. Finalement, 400 brebis sont incluses dans l'étude statistique.

Les coproscopies individuelles permettent d'apprécier la répartition des excréments fécaux. La moyenne d'excrétion est de 190 opg et la médiane se situe à 100 opg. Seulement 6 brebis sont considérées comme des fortes excrétrices (>1000 opg) soit 1.5 % du troupeau. Le niveau d'excrétion est inférieur à celui de 2022. (cf § 3.1.1)

Les brebis ont une NEC médiane à 2.5. Le stade moyen de production au moment du TCS est de 131 jours de lait.

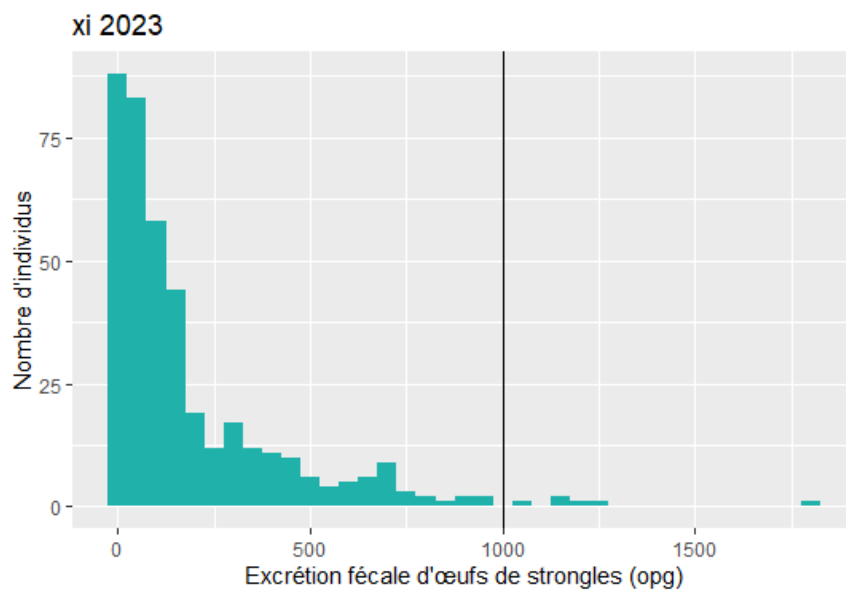


Figure 88 : Histogramme présentant les valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs des 405 brebis de l'élevage Xi en 2023

3.2.3.2.a Comparaison des intensités d'excrétion d'œufs selon la décision de traitement

Les brebis traitées excrètent significativement plus que les non traitées (figure 89, p-value (Kruskal Wallis) = 4.402e-06) : les moyenne d'excrétion sont respectivement de 244 et 145 opg. Les médianes sont respectivement de 150 et 50 opg.

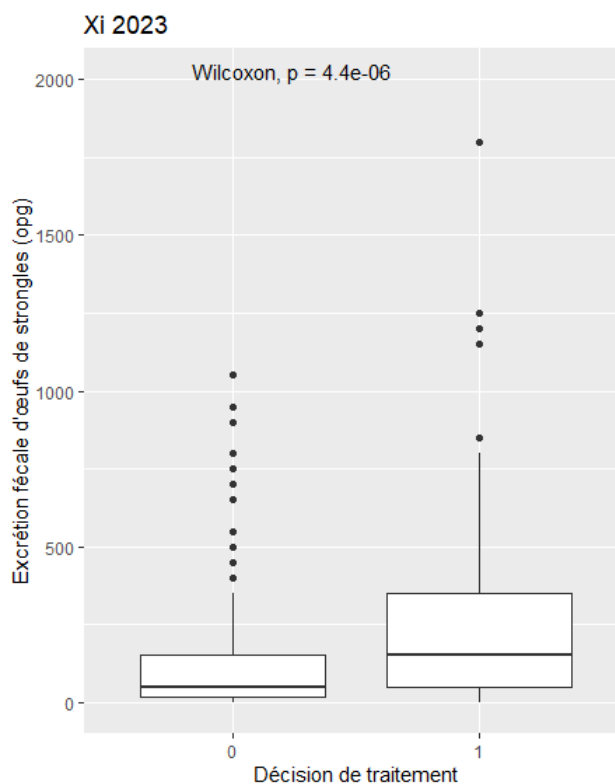


Figure 89 : Comparaison des valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs des brebis non traitées (0) et traitées (1) de l'élevage Xi en 2023

3.2.3.2.b Comparaison des intensités d'excrétion d'œufs selon la NEC du cheptel entier

140 brebis ont une NEC supérieure ou égale à 2.75 soit 34.6% des brebis. La NEC moyenne est de 2.5.

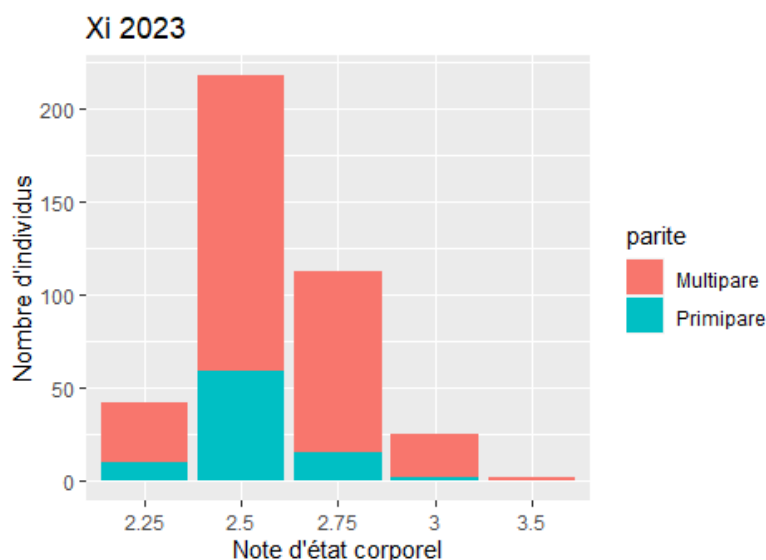


Figure 90 : Répartition des NEC des brebis de l'élevage Xi en 2023

L'histogramme de répartition des brebis selon leur NEC et la réalisation du traitement montre une différence significative. Les brebis traitées ont une NEC significativement inférieure aux brebis non traitées (figure 91, p-value (Kruskal test) = 1.365e-09).

Parmi les brebis traitées, 20% ont une NEC strictement supérieure à 2.75 (36/185). Plus précisément, on dénombre 33 brebis notées à 2.75 (dont 15 primipares), à 2 (dont 2 primipares) et 1 multipare à 3.5. Finalement, 47 % des brebis grasses traitées correspondent à des primipares (17/36).

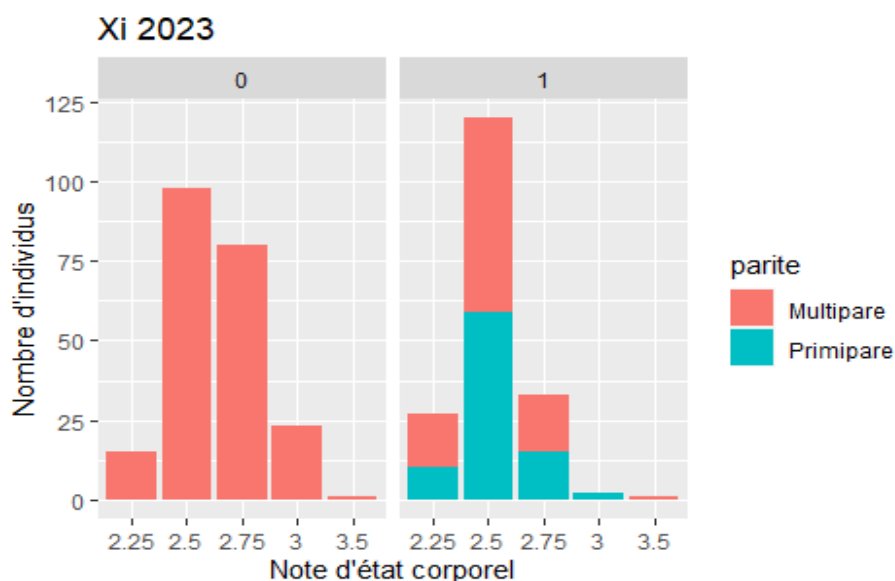


Figure 91 : Répartition des NEC des multipares (en rose) et des primipares (en bleu) de l'élevage Xi en 2023 en fonction de la décision de traitement (non traitées = 0 ; traitées = 1)

Une autre façon de visualiser cette différence est la représentation sous forme d'un nuage de point : les brebis traitées ont globalement une NEC inférieure aux non traitées.

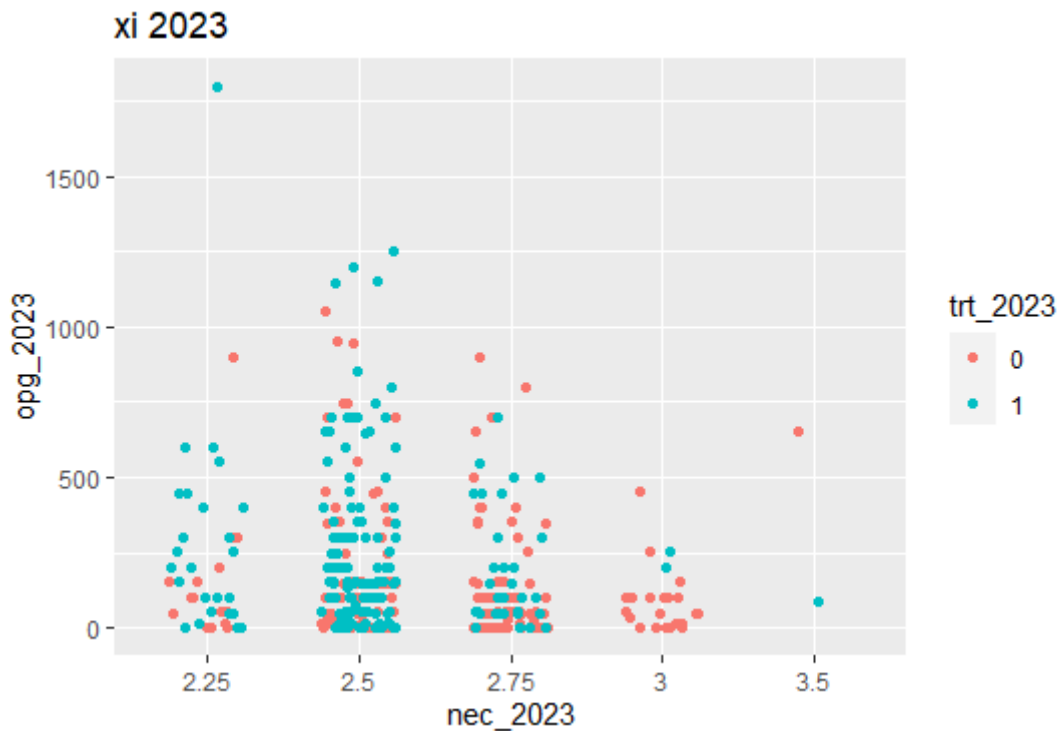


Figure 92 : Comparaison des valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs des brebis selon leur NEC et leur traitement chez Xi en 2023

Lorsque l'on compare les niveaux d'excrétion fécale en fonction de la NEC, une différence significative globale est trouvée (figure 93, p-value (Kruskal Wallis) = 0.009283). Néanmoins aucune différence significative n'est retrouvée lorsqu'on compare les échantillons deux à deux

(Les brebis avec une NEC de 2.25 ont une excrétion médiane de 234 opg (effectif de 42 brebis). Les brebis avec une NEC de 3.5 semblent excréter plus (médiane à 370 opg) mais l'effectif est faible (2 brebis).

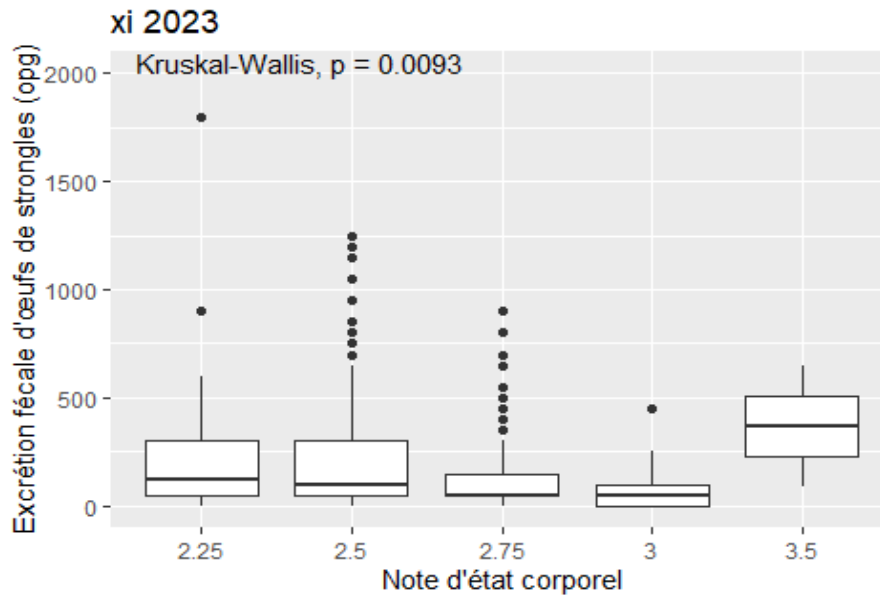


Figure 93 : comparaison des excrétions fécales individuelles des brebis de l'élevage Xi selon la NEC en 2023

Nous avons comparé l'excrétion fécale des brebis traitées et non traitées selon leur NEC (figure 94). Les brebis traitées et notées à 2.5 excrètent significativement plus que celles non traitées de même NEC. On remarque également que les p values pour les NEC de 2.75 et de 3 tendent vers 0.05 donc vers un niveau de significativité.

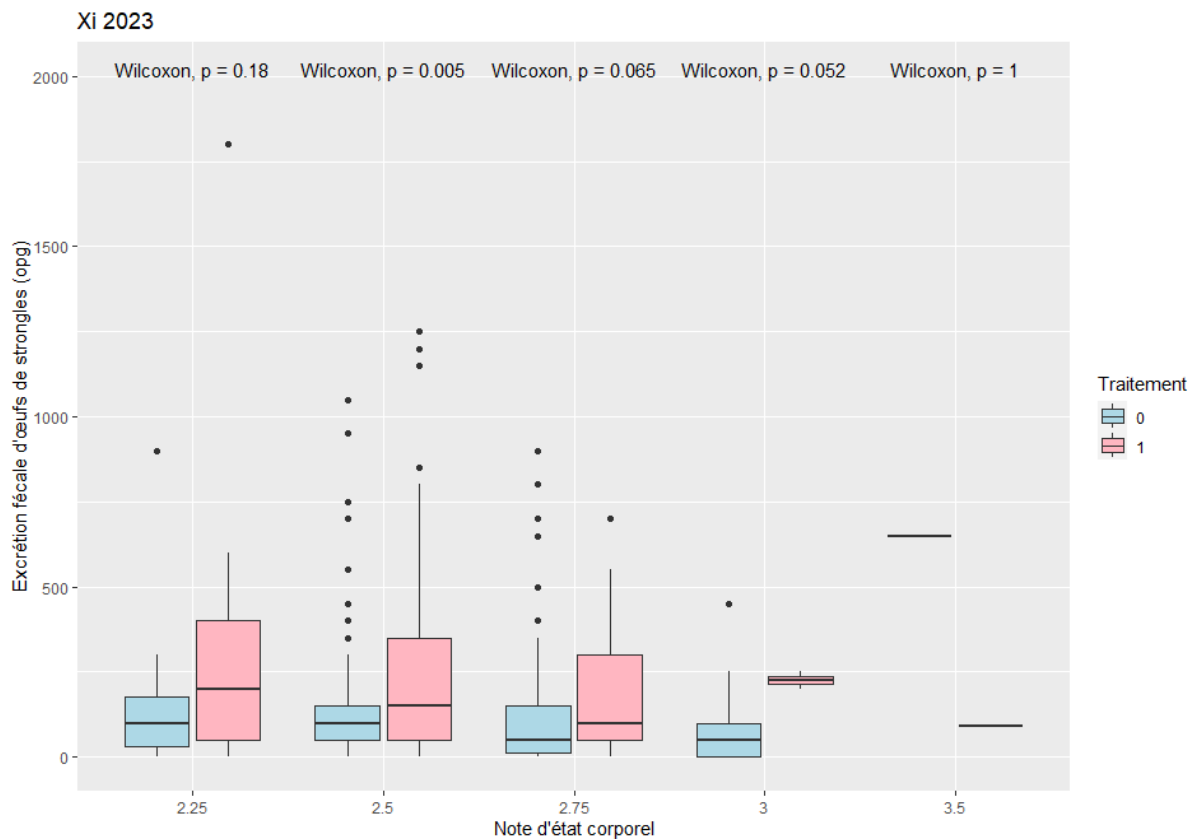


Figure 94 : Comparaison des valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs selon la NEC des brebis de l'élevage Xi en 2023

3.2.3.2.c Comparaison des intensités d'excrétion fécale selon l'âge

Les excréments fécaux des brebis ont été comparés en fonction de leur rang de lactation (représentatif de leur âge). Les premières lactations excrètent significativement plus que les rangs de lactation supérieurs à l'exception du rang de lactation 8 (faible effectif de 3 brebis) (figure 95).

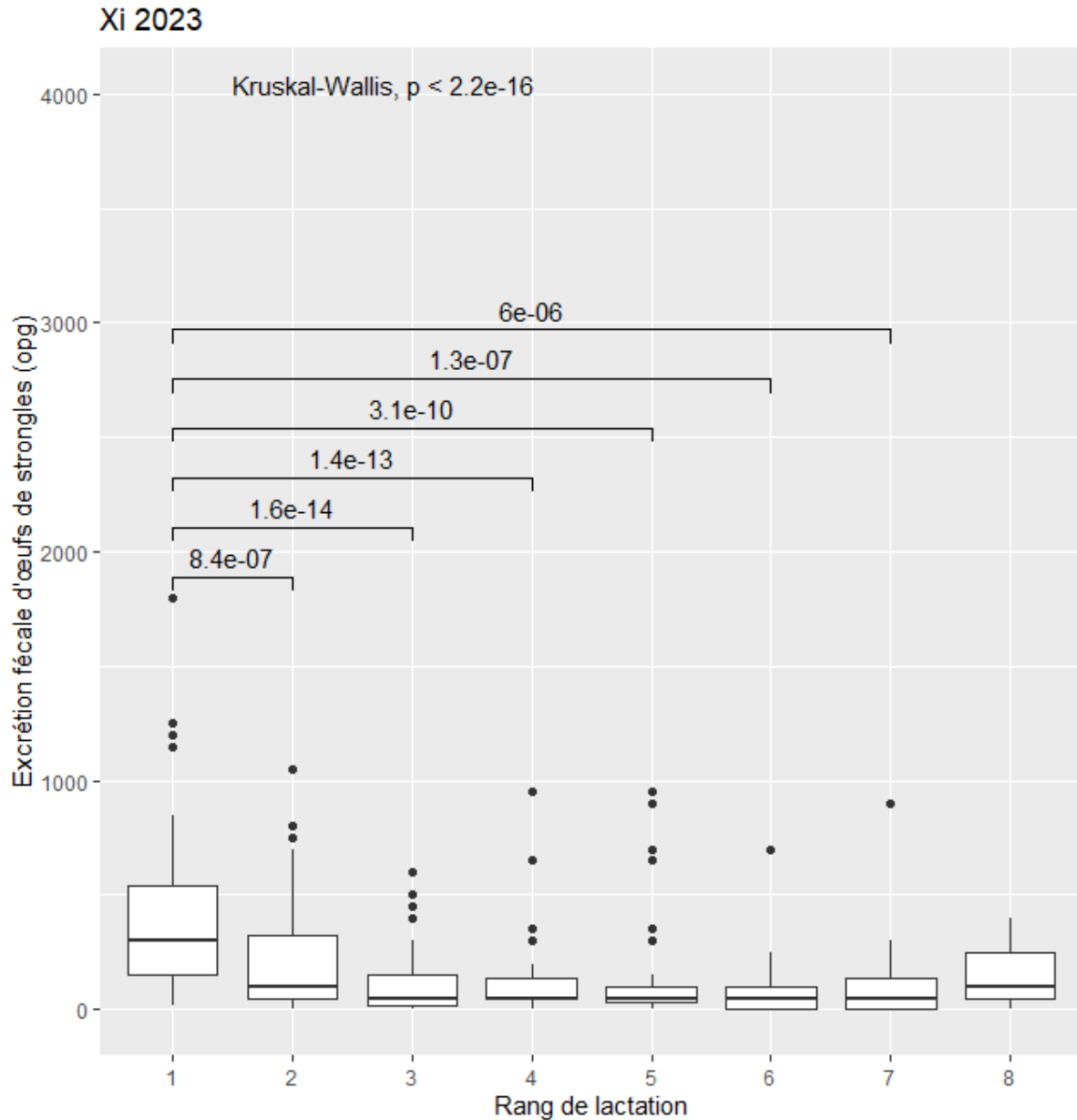


Figure 95 : Comparaison des valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs selon le rang de lactation des brebis de l'élevage Xi en 2023

La comparaison des excréments fécaux entre multipares et primipares confirme que les primipares excrètent significativement plus que les multipares (figure 96, p-value (Wilcoxon) $< 2.2e-16$).

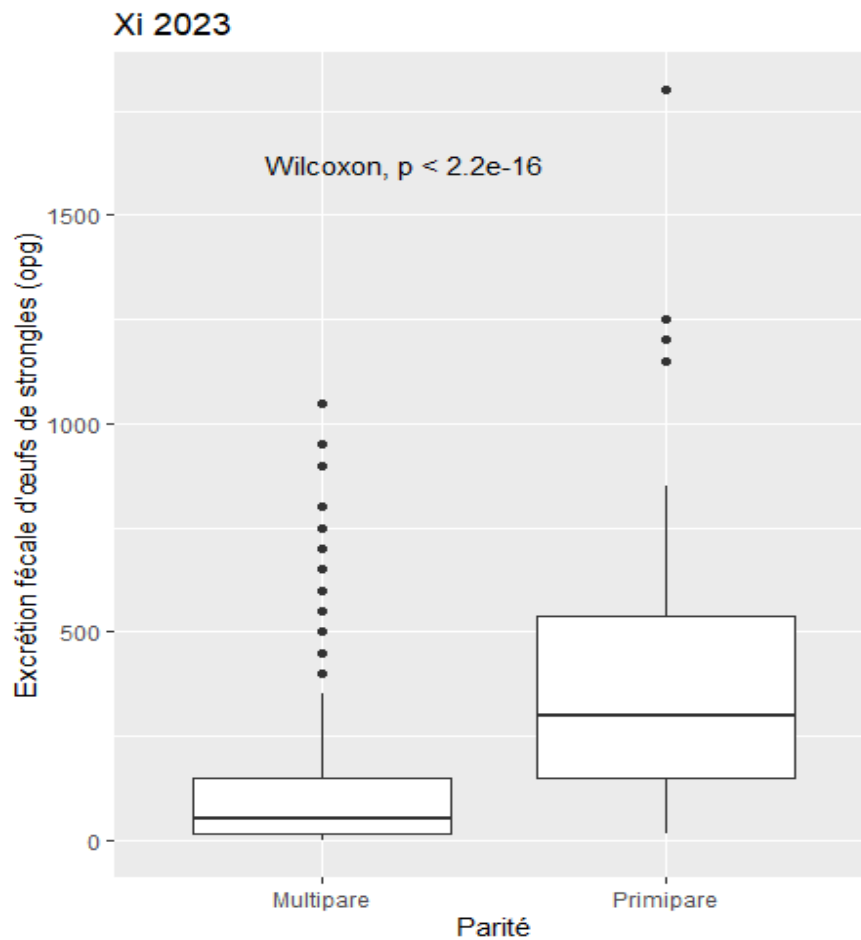


Figure 96 : Comparaison des valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs selon la parité des brebis de l'élevage Xi en 2023

Il existe une différence significative d'excrétion fécale entre les primipares et les multipares selon la NEC. En effet, les primipares notées 2.25, 2.5 et 2.75 excrètent plus que les multipares dans le même état corporel (figure 97, p-values respectives (Wilcoxon) de $8.8e-5$, $1e-10$ et 0.00024). Les effets sont très significatifs pour les primipares maigres.

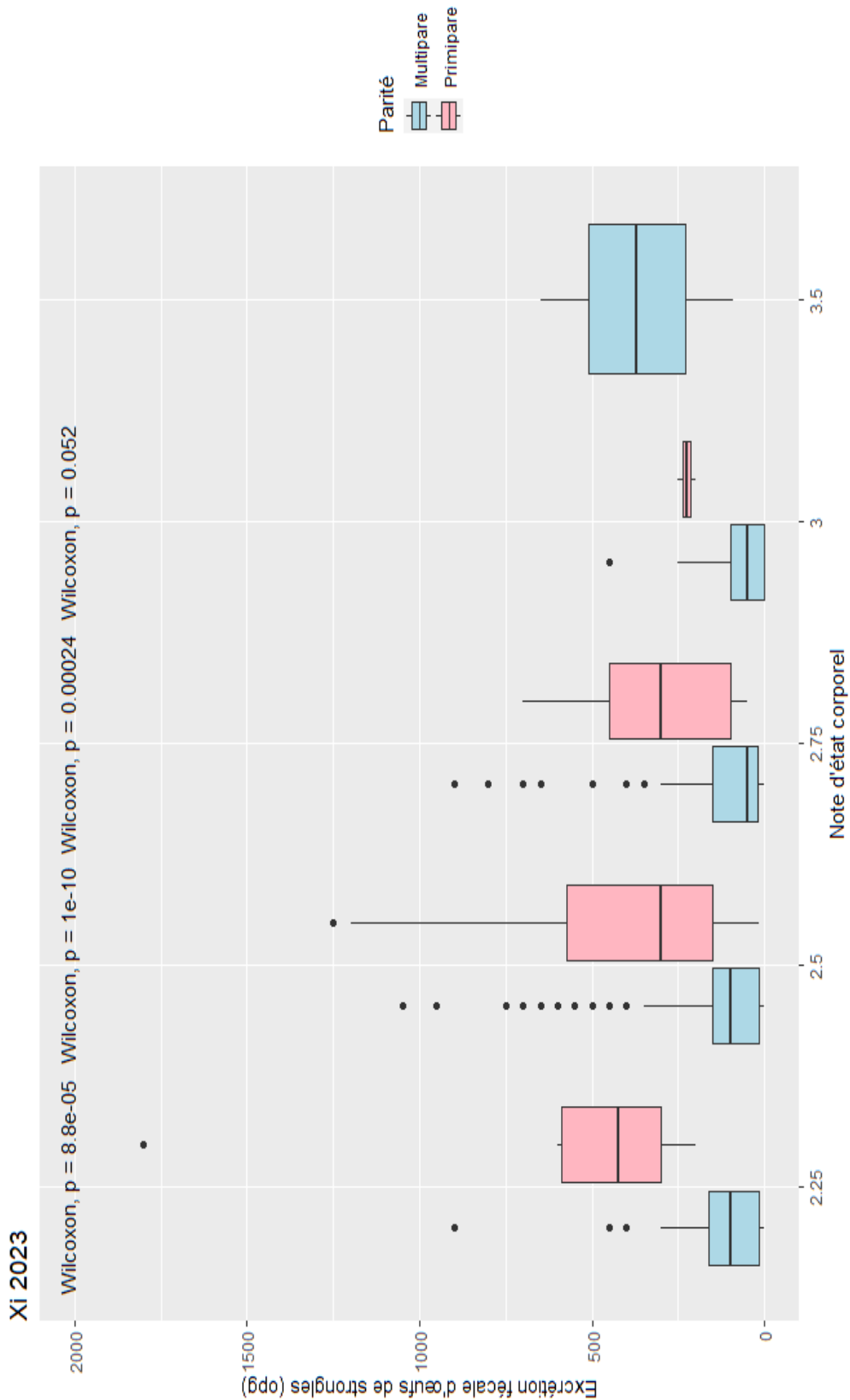


Figure 97 : Comparaison des excréments fécaux individuels selon la note d'état corporel et la parité des brebis de l'élevage Xi en 2023 (la couleur bleue correspond aux multipares et le rose aux primipares)

Concernant les primipares, les excréments fécaux ont été comparés en fonction des NEC. Aucune différence d'excrétion n'a été trouvée (p-value (Kruskal test) = 0.29).

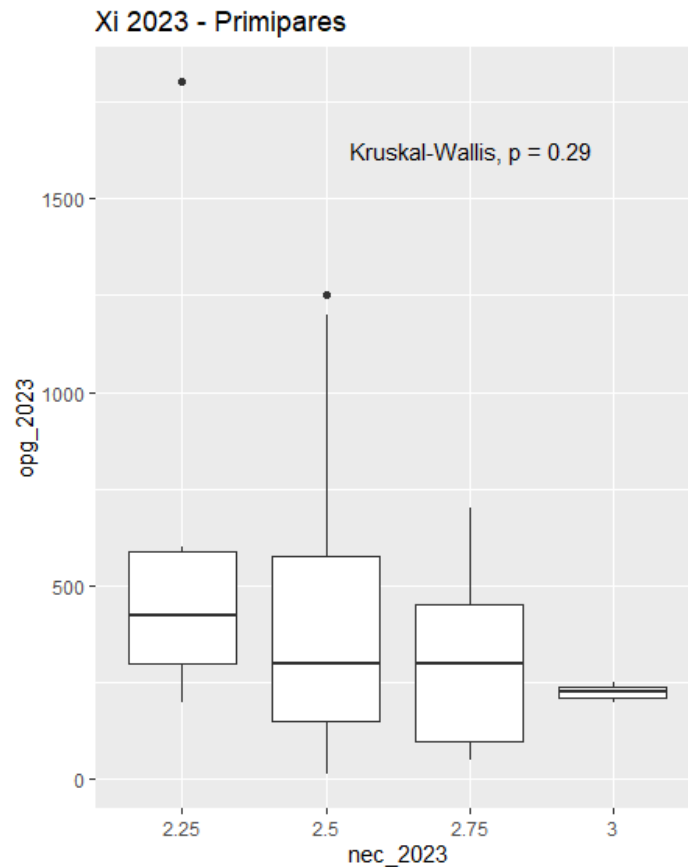


Figure 98 : Comparaison des valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs selon la NEC des primipares de l'élevage Xi en 2023

Encore une fois, les primipares grasses et maigres ne se différencient pas statistiquement par leur production laitière (figure 99, p-value (Wilcoxon) = 0.69). Les primipares grasses produisent en moyenne 775 mL. La production moyenne des primipares maigres est quant à elle de 744 mL. Les stades moyens de production sont respectivement de 133 et 136 jours.

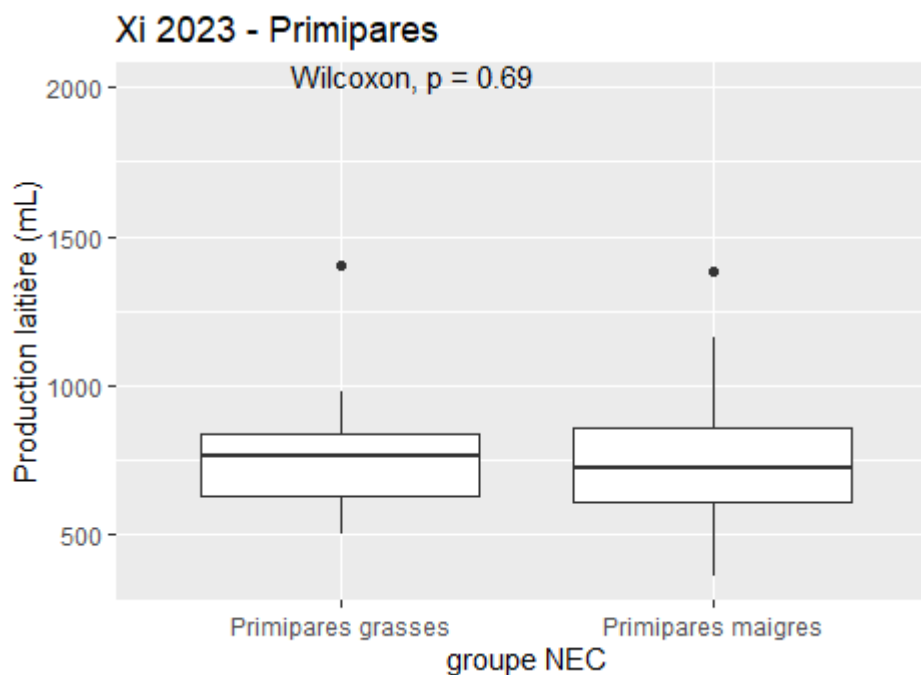


Figure 99 : Comparaison des productions laitière individuelles en fonction de la classe de NEC des primipares de l'élevage Xi en 2023 lors du contrôle laitier 2 (primipares grasses : $NEC \geq 2.75$; primipares grasses : $NEC < 2.75$)

Le nuage de points (figure 100) montre aussi qu'il n'y a pas de différence d'excrétion ni de production laitière entre les groupes de primipares. Néanmoins, en 2023, 81 % des primipares au contrôle laitier numéro 4 sont considérées comme maigres (63 primipares sont classées maigres et 15 comme grasses).

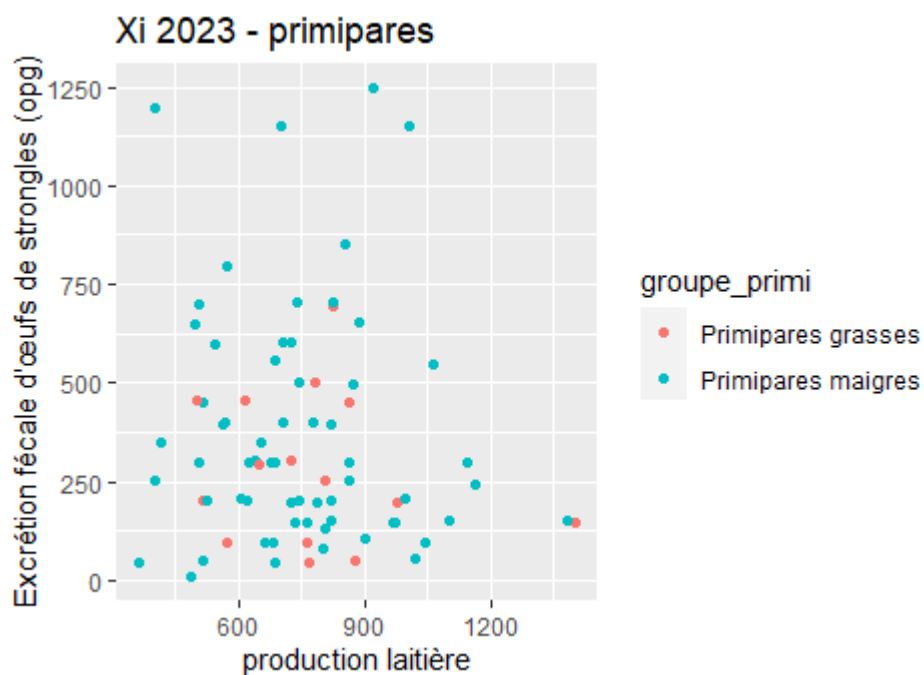


Figure 100 : Comparaison des excréments fécaux individuelles des primipares de l'élevage Xi en 2023 selon la production laitière et le groupe de NEC (en rouge : primipares grasses ; en bleu : primipares maigres)

Concernant les multipares, la comparaison des excréments fécaux en fonction de la NEC n'a pas révélé de différence significative (figure 101, p-value (Kruskal test) = 0.2037). Il semblerait que les multipares notées à 3.5 excrètent plus mais aucune différence statistique n'est trouvée, probablement en raison du faible effectif (2 multipares dans ce groupe).

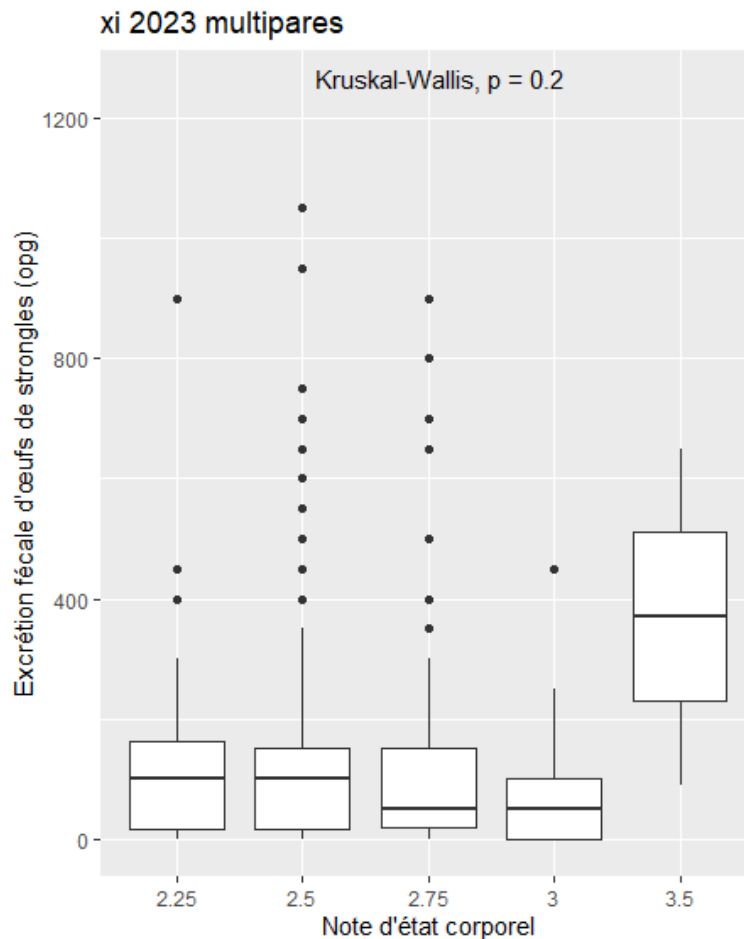


Figure 101 : Comparaison des valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs selon la NEC des multipares de l'élevage Xi en 2023

3.2.3.2.d Comparaison des intensités d'excrétion d'œufs selon la production laitière : analyse de la production laitière des multipares

Les brebis ont été contrôlées le 13 avril 2023 soit 11 jours avant le TCS : il s'agit du contrôle laitier numéro 4.

La production moyenne à la traite était de 820 mL pour les multipares et de 750 mL pour les primipares. Le stade moyen de lactation est de 129 jours pour les multipares et de 135 jours pour les primipares. 25 % des multipares produisent moins de 620 mL et 25 % produisent plus de 1020 mL de lait. Pour les primipares, les valeurs respectives sont de 620 mL et 860 mL.

Contrairement à la campagne 2022, on note une différence statistiquement significative dans la production laitière entre primipares et multipares (figure 102, p-value (Wilcoxon) = 0.0099).

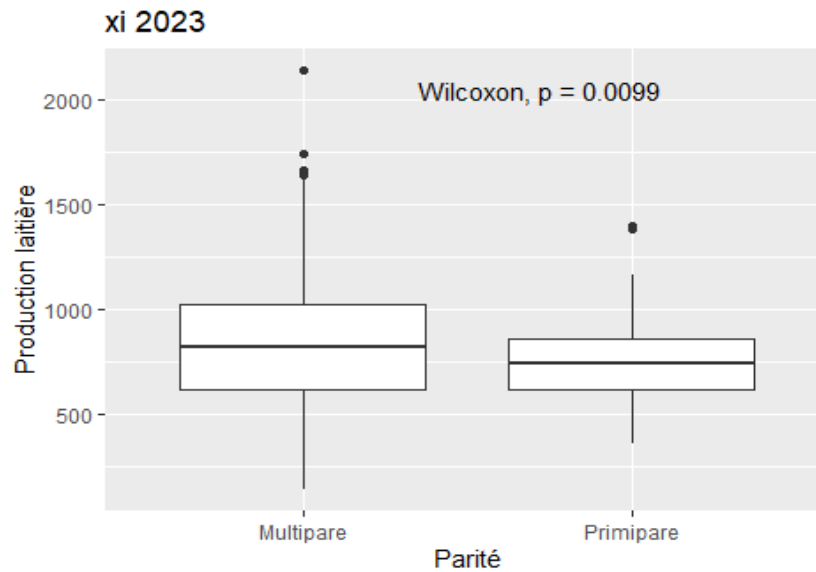


Figure 102 : Comparaison de la production laitière des primipares et des multipares au contrôle laitier numéro 4

Nous avons représenté sous la forme d'un nuage de points l'excrétion fécale en fonction de la production laitière des brebis traitées et non traitées (figure 103). Comme pour l'année 2022, ce nuage est dispersé et les brebis traitées et non traitées sont mélangées.

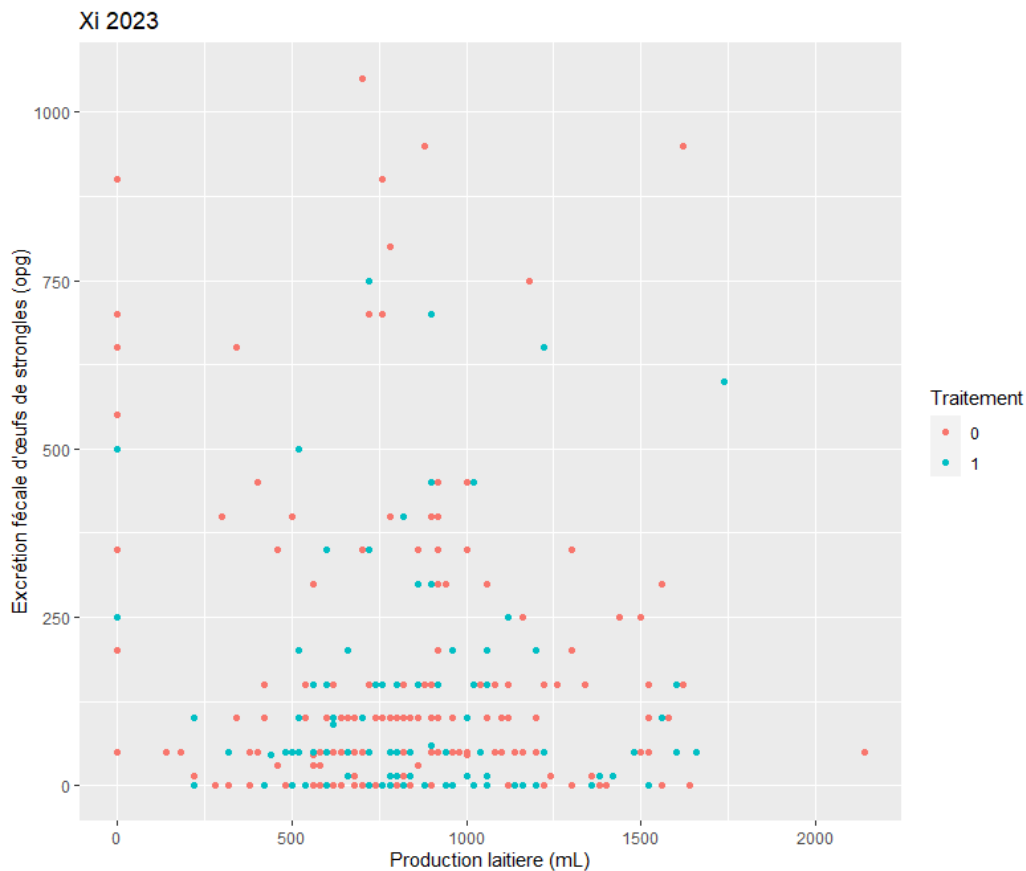


Figure 103 : Comparaison des valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs selon la production laitière des brebis de l'élevage Xi à partir du contrôle laitier d'avril 2023, couleur des points en fonction de la décision de traitement au TCS

Il n'y a pas de différence d'excrétion fécale selon le niveau de production en 2023 (figure 104, p-value (Kruskal Wallis) = 0.97)).

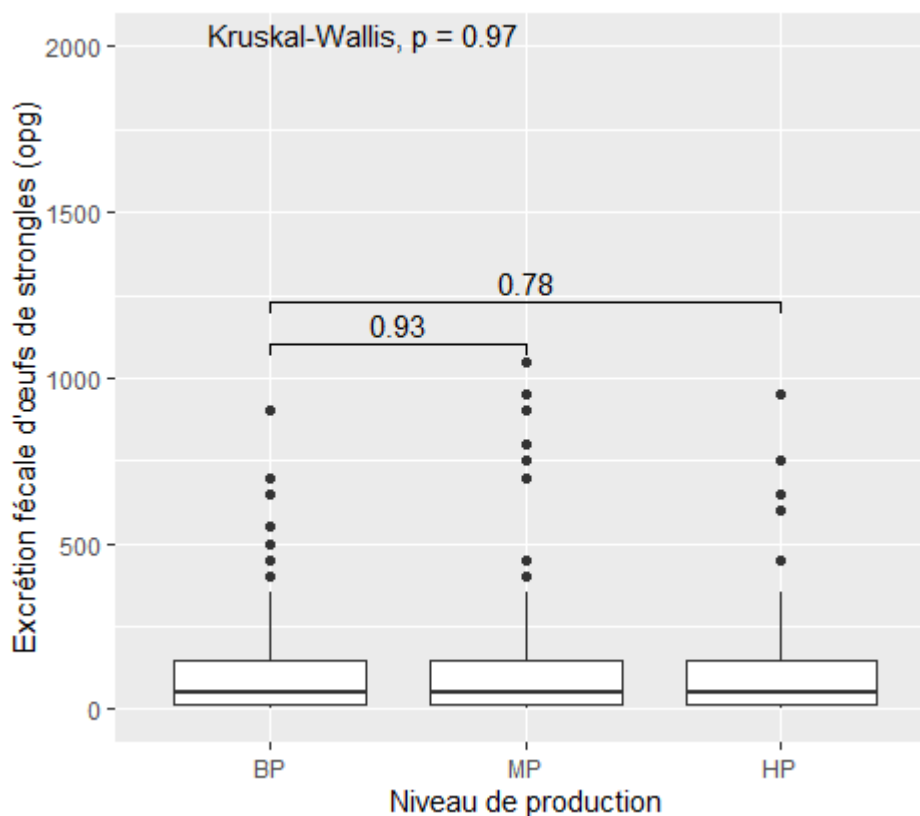


Figure 104 : Comparaison des valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs selon le niveau de production laitière des brebis de l'élevage Xi en 2023

Contrairement à l'année 2022, il n'y a pas de différence significative entre le niveau de production et la décision de traitement (figure 105, p-value (Kruskal Wallis) = 0.384).

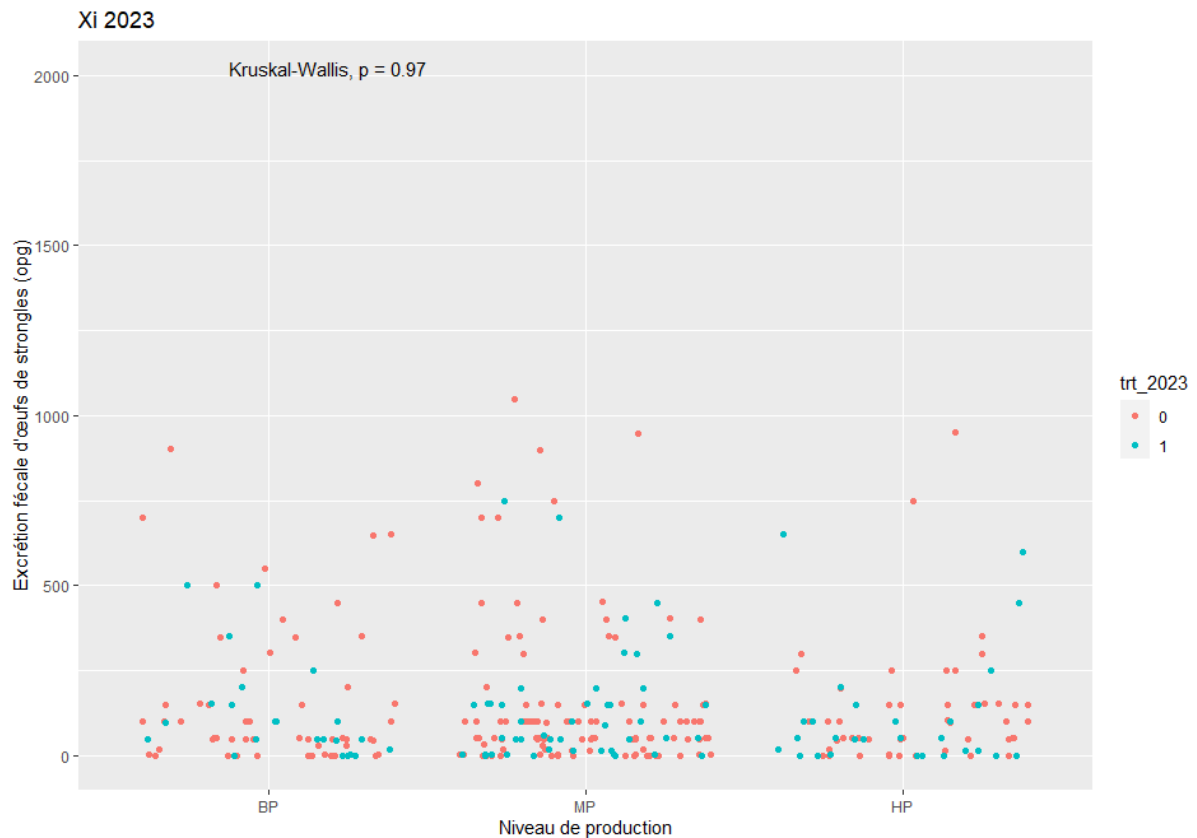


Figure 105 : Comparaison des excréctions fécales individuelles en fonction de la NEC et de la décision de traitement chez les multipares de l'élevage Xi en 2023

Lorsqu'on se focalise sur un groupe de production (figure 106), nous ne trouvons pas de différence significative d'excrétion fécale y compris dans le groupe des moyennes productrices (ce qui était le cas en 2022).

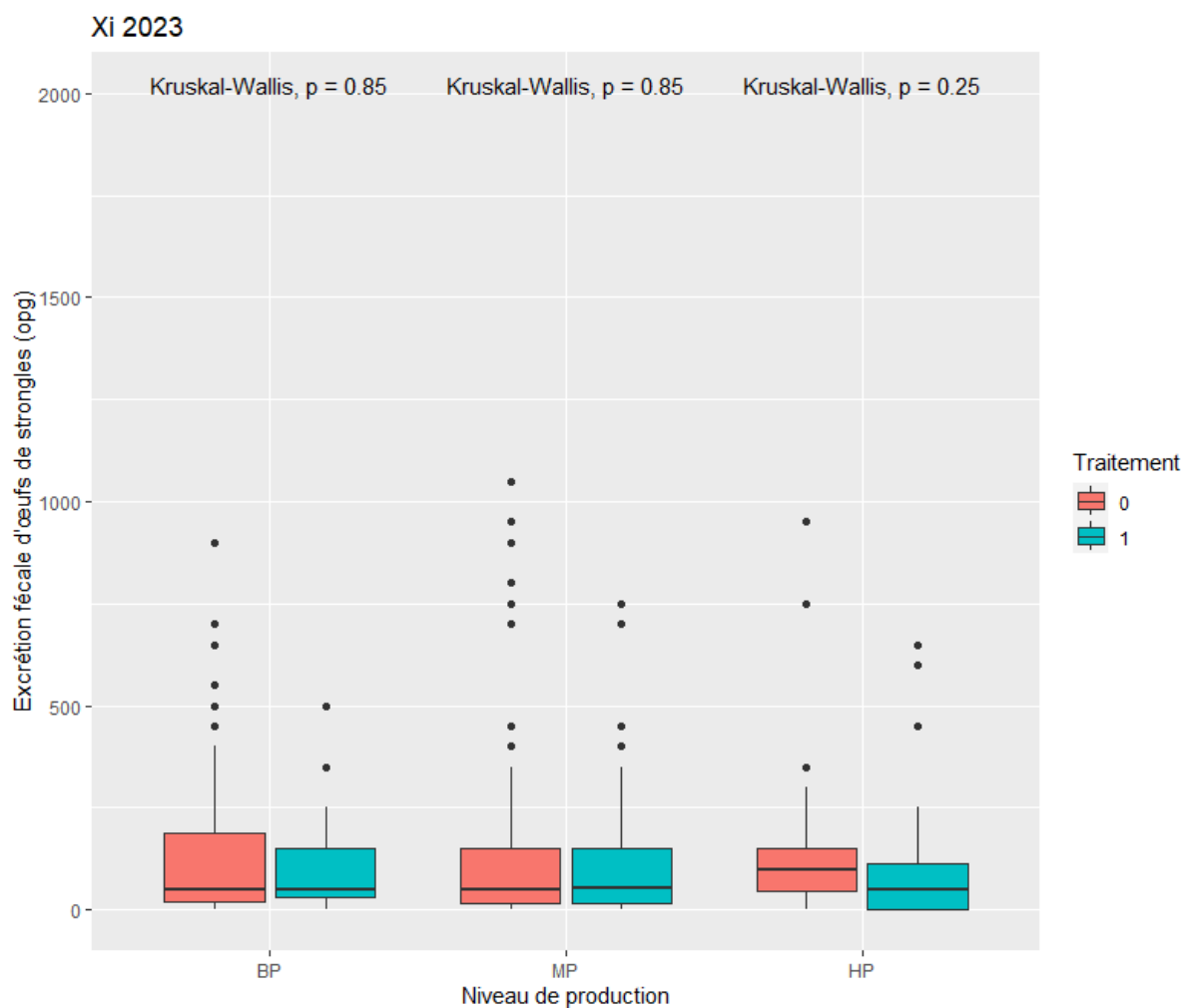


Figure 106 : Comparaison des valeurs individuelles d'excrétion fécale d'œufs selon le niveau de production des brebis de l'élevage Xi en 2023 et la décision de traitement

3.2.3.2.e Corrélations entre les variables de l'étude : matrice de corrélation de Spearman

La matrice de corrélation de Spearman établie ici pour les multipares permet de montrer les corrélations entre les différentes variables étudiées (excrétion fécale, NEC, rang de lactation, décision de traitement, production laitière au contrôle laitier 4, niveau de production).

On constate que :

- L'excrétion fécale (opg) est faiblement liée au traitement (-0.02) et moyennement liée au rang de lactation (-0.18)
- La décision de traitement est moyennement liée à la NEC (- 0.27) et très faiblement liée au rang de lactation et à la production laitière.
- La NEC est aussi moyennement liée à la production laitière (-0.37) et au niveau de production (-0.31). Le rang de lactation et la NEC sont faiblement corrélés positivement (+0.11).

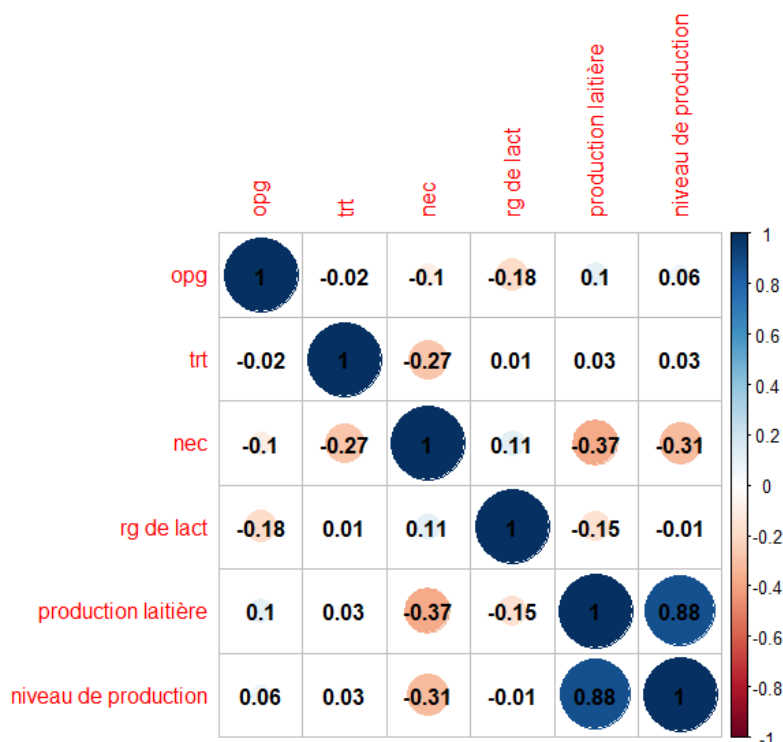


Figure 107 : Matrice de corrélation de Spearman chez les multipares de l'élevage Xi en 2023

4. Discussion

4.1. Étude préliminaire de l'efficacité

Tout d'abord, nous avons sélectionné des élevages selon différents critères, le principal étant l'efficacité de l'éprinomectine. Cette étape de sélection s'est avérée complexe en raison du nombre grandissant d'élevages présentant de la résistance à cette molécule. Sans considérer notre étude comme permettant d'établir une prévalence de ce phénomène, nous avons pu constater, dans la partie III, l'étendue de cette résistance. Pour vérifier l'efficacité de l'éprinomectine, des tests d'excrétion fécale et des coprocultures suivies d'une identification larvaire ont été conduits. Un problème technique concernant la PCR en temps réel nous a empêché de réaliser cette dernière dans l'élevage Xi. La PCR en temps réel a été remplacée par une identification morphologique. Cette méthode est plus fastidieuse, plus chronophage et demande une grande expérience. Néanmoins, il s'agit d'une méthode robuste ne nécessitant pas de matériel spécifique. Cette identification montre une diversité d'espèces dans les élevages sensibles à l'éprinomectine. Dans l'élevage Xi, les comptages de larves sont peu élevés et les espèces majoritaires retrouvées sont *Teladorsagia circumcincta* et *Trichostrongylus colubriformis* (espèces peu prolifiques) occasionnant des diarrhées chez les brebis au printemps. Dans l'élevage Ba, une plus grande proportion d'*Haemonchus contortus* a été observée avec des comptages plus élevés. A l'inverse, dans les élevages présentant de la résistance, nous avons montré qu'il existait un déséquilibre dans la répartition des espèces : *H. contortus* devient largement dominant. Nous pouvons aussi noter que les deux élevages choisis sont non transhumants. En effet, le mélange de troupeau lors de transhumance constitue un facteur de risque d'acquisition de la résistance.

4.2 Impact de la charge parasitaire sur les 2 périodes d'étude

Les TCS de l'année 2023 ont montré des niveaux d'excrétions fécales beaucoup plus faibles qu'en 2022. Dans les deux élevages de l'étude, l'excrétion a été divisée par 2.4 (tableau 9). Le pourcentage de brebis fortes excrétrices (dont l'intensité d'excrétion dépasse les 1000 opg) a également diminué.

Plusieurs causes possibles sont identifiables, la principale repose sur les conditions climatiques. En effet, le printemps 2023 froid, a pu être défavorable à la survie des larves (comme évoqué dans la partie I), conduisant ainsi à un plus faible niveau de parasitisme. Ainsi, le nombre de brebis traitées a été réduit, induisant une perte de puissance des analyses statistiques effectuées par la suite.

Dans l'élevage Ba, la proportion de brebis traitées a été similaire au cours des deux années. Ce n'est pas le cas dans l'élevage Xi qui a traité moins de la moitié de son troupeau au vu de l'état corporel correct des animaux.

Elevage	Xi	Ba	Xi	Ba	Xi	Ba
	OPG moyen		Proportion de brebis fortement excrétrices (%)		Proportion de brebis traitées (%)	
Année 2022	456	1020	21	39	75	70
Année 2023	190	434	1.5	12	46	68

Tableau 9 : Niveau d'excrétion fécale au cours des deux années de TCS dans les deux élevages de l'étude

4.3 Pertinence des critères de sélection

A la suite des deux années de TCS, la sensibilité à l'éprinomectine a été conservée, assurant à court terme l'efficacité de cette approche. En effet, l'âge et la note d'état corporel se sont avérés être des critères efficaces et simples d'utilisation pour les éleveurs. Pour trois TCS sur quatre (exception du TCS de Ba en 2023) les brebis traitées présentaient des intensités d'excrétion fécale supérieures aux brebis non traitées. De même, pour les primipares (systématiquement traitées) ayant des taux d'excrétion fécale supérieurs aux brebis d'autres rangs de lactation.

État corporel

Les deux élevages utilisent l'état corporel comme critère de traitement des brebis multipares. Ce critère a été évalué objectivement par les techniciens mesurant les NEC. Les éleveurs repèrent bien les brebis maigres ($NEC < 2.75$) qui sont à traiter en priorité. En effet, pour les deux années de TCS, toutes les brebis maigres ont été traitées dans les deux élevages. Dans trois TCS sur quatre (à l'exception du TCS de Ba en 2023), la NEC apparaît comme un

critère pertinent de sélection des animaux à traiter. Nous avons vu, grâce aux analyses statistiques, que les brebis maigres sont celles qui excrètent le plus. De plus, les matrices de corrélation de Spearman révèlent une corrélation négative entre la NEC et l'excrétion fécale. Autrement dit, lorsque la NEC diminue, l'excrétion fécale augmente.

Dans l'élevage Ba, le TCS a été réalisé strictement à la même date (02 mai 2022 et 02 mai 2023). En revanche, dans l'élevage Xi, le deuxième TCS a eu lieu avec un décalage de 20 jours par rapport à l'année précédente (04 avril 2022 et 24 avril 2023). Par conséquent, les stades de production diffèrent entre les deux TCS, passant de 107 jours à 131 jours de lactation en moyenne sur le cheptel entier.

Nous avons comparé le niveau d'excrétion des brebis selon leur NEC et la décision de traitement. En 2022, dans l'élevage Xi, les brebis maigres traitées notées à 2.5 n'excrétaient pas plus que celles non traitées notées à 2.5 (contrairement aux brebis notées à 2.75 et 3). Parmi ces brebis de même NEC traitées, 60 % d'entre elles sont des multipares (99/165). Nous n'avons pas trouvé d'effet de la production laitière sur l'excrétion fécale de ces brebis. Étant donné l'absence de différence entre les lots traités et non traités (en termes de NEC et de production laitière) il convient de traiter l'ensemble des brebis notées 2.5 en NEC du troupeau. En 2023, dans l'élevage Xi, nous avons trouvé une différence significative d'excrétion fécale entre les brebis traitées notées à 2.5 et celles non traitées de même NEC, contrairement à 2022. Cette différence peut s'expliquer par un plus faible nombre de brebis traitées en 2023. De même, les résultats tendent à être significatifs pour les brebis notées à 2.75 et 3 mais ne le sont pas pour les brebis maigres notées à 2.25. Ainsi, on constate qu'il est difficile de sélectionner les brebis maigres à traiter. Par conséquent, les brebis maigres doivent systématiquement être traitées.

De façon similaire, chez BA en 2022, nous n'avons pas trouvé de différence d'excrétion fécale suivant la NEC entre les brebis traitées et celles non traitées, hormis pour celles notées à 2.75 (où l'excrétion fécale des brebis traitées est significativement supérieure aux non traitées). Pour ces brebis de NEC = 2.75, d'autres critères de traitements devraient intervenir.

Cependant, il existe une différence dans la production laitière entre les brebis non traitées et celles traitées ayant une NEC de 2.5. Les brebis traitées produisent en moyenne 697 mL et les non traitées 585 mL. Dans cet élevage, la production laitière apparaît comme un critère intéressant pour sélectionner les animaux à traiter. Il pourrait donc être judicieux de sélectionner les brebis à traiter en combinant NEC et production laitière.

Pour le TCS 2 chez BA, on observe que des brebis grasses (38 brebis) ont été traitées, mais dans 50% des cas, il s'agissait en fait de primipares (traitées de manière systématique quelle que soit leur NEC). Nous nous sommes donc intéressées plus précisément à ces primipares grasses. Les analyses ont montré qu'il n'y avait pas de différence d'excrétion entre les deux groupes de primipares. Par contre leur niveau de production est inférieur bien qu'elles soient à un stade de production équivalent (168 jours de production pour les primipares grasses, 164 jours pour les primipares maigres). Une NEC plus élevée pourrait être expliquée par un niveau de production laitière moindre et non par une charge parasitaire plus faible. En 2023, il y a une inversion des proportions de primipares grasses par rapport aux primipares maigres. En 2022, 76 % des primipares étaient considérées comme maigres et ni leur excrétion ni leur production ne différaient par rapport aux primipares grasses. Le déséquilibre des effectifs en 2022 comme en 2023 pourrait expliquer l'absence de différence significative d'excrétion fécale entre le groupe des primipares grasses et maigres.

En 2023, les brebis chez BA notées à 2.75 et non traitées semblaient excréter plus que les traitées (la différence n'était cependant pas significative). Là encore, les effectifs sont déséquilibrés : 22 multipares non traitées contre 101 brebis traitées (57 multipares et 44 primipares traitées). Or ces primipares ont des excréments moyennes de 398 opg contre 538 opg pour les multipares à 2.75 traitées et 582 opg pour les multipares à 2.75 non traitées. La présence de primipares dans le lot traité serait à l'origine de cette plus faible excrétion apparente dans le lot traité. On ne retrouve pas cet effet chez les multipares qui sont en bon état corporel en 2023 (seulement 55 multipares dont la NEC est inférieure ou égale à 2.5).

Production laitière

La production laitière n'est pas un critère de traitement utilisée dans ces deux élevages. Pourtant, les analyses statistiques ont montré qu'en 2022, l'élevage Ba a traité sans le savoir les brebis fortes productrices en priorité : 82.3 % des brebis hautes productrices ont été traitées contre seulement 36.5 % des basses productrices (tableau 11). Néanmoins, ces brebis hautes productrices n'ont pas montré d'excrétion fécale supérieure aux autres catégories. Ces brebis hautes productrices pourraient être en moins bon état corporel et auraient été la cible du traitement. Nous avons également constaté qu'en 2022 chez BA, les brebis moyennes productrices traitées excrétaient significativement plus que les non traitées. Or aucune différence n'a été établie dans les deux autres groupes. Nous pouvons supposer que l'absence d'effet est encore dû aux faibles effectifs (tableau 11). Ces observations n'ont pas été retrouvées en 2023.

	Basses productrices	Moyennes productrices	Hautes productrices
Traitées	23	80	51
Non traitées	40	48	11
Taux de traitement (%)	36.5	62.5	82.3

Tableau 10 : Effectifs des multipares traitées et non traitées de l'élevage BA en 2022 selon leur niveau de production

Cette tendance est également retrouvée dans l'élevage Xi en 2022. On y comptabilise 84,5% de multipares hautement productrices traitées (49/58). On n'observe pas de différence chez les non traitées en raison d'un effectif trop faible (9).

La matrice de corrélation a aussi souligné (en 2022 comme en 2023) l'importance du lien entre production laitière et traitement dans les deux élevages.

En 2022, nous avons analysé la production laitière des brebis de l'élevage Xi en utilisant les données du contrôle laitier numéro 3. Ce contrôle a eu lieu 26 jours avant le TCS (soit le 08/03/2022). Ce laps de temps est important mais nous ne pouvions pas utiliser des données du contrôle laitier 4 ayant eu lieu 9 jours après le TCS (le 13/04/2022). Dans le cas d'un traitement avant le contrôle laitier nos résultats auraient été biaisés. En effet, après traitement, nous attendons une amélioration de l'état corporel et un maintien voire une augmentation de la production laitière.

Les travaux de Schwarz et al, 2020 ont montré la pertinence de la production laitière comme critère de traitement à un stade moyen de lactation de 70 jours. Cet effet s'estompe avec le temps. Or, dans notre étude, les brebis sont à des stades de lactation plus avancés, compris entre 106 et 166 jours (tableau 12). La différence de résultats entre les deux études pourrait être due aux stades de lactation. Au fur et à mesure de la lactation, les résultats pourraient se lisser. Dans cette hypothèse, il serait judicieux de regarder la production laitière aux premier et deuxième contrôles laitiers.

Stade de production moyen	Elevage Ba		Elevage Xi	
	Multipares	Primipares	Multipares	Primipares
Année 2022	155	166	107	106
Année 2023	152	165	129	135

Tableau 11 : Stade de production moyen des multipares et des primipares des deux élevages de l'étude en 2022 et en 2023

Age des animaux traités

Au travers du rang de lactation, nous avons pu étudier l'importance de l'âge. Nous avons choisi de traiter systématiquement les primipares.

Les L1 (brebis en 1ère lactation) excrètent significativement plus que les autres rangs de lactation, sauf dans le cas du TCS 2 de l'élevage Ba (où se sont les L2 qui excrètent le plus). En outre, les vieilles brebis (rang de lactation supérieur à 6) ont des intensités d'excrétion fécale qui ont tendance à augmenter, en lien avec une diminution de l'immunité de ces brebis. Nous avons également noté que les primipares ont des productions laitières semblables à celles des multipares alors qu'elles ont des besoins supérieurs (besoin de croissance notamment) pouvant accroître leur sensibilité vis-à-vis des parasites.

Nous notons qu'en 2023, les primipares de l'élevage Ba sont plus maigres qu'en 2022. Effectivement, en 2023, la proportion de primipares maigres s'élevait à 76 % alors que l'excrétion fécale était 3.6 fois inférieure et que les productions laitières étaient équivalentes. La pression des SGI et la production laitière ne suffisent pas à expliquer l'état corporel de ces primipares. Cette différence pourrait s'expliquer par la conduite d'élevage et notamment de la qualité des fourrages. En effet, les fourrages produits lors de l'été 2022, sec, ont été d'une moins bonne qualité.

Elevage Ba	2022	2023
Production laitière (mL)	644	696
Stade de lactation (jours)	166	165
Excrétion fécale moyenne (opg)	1175	327
Proportion brebis maigres (%)	29	76

Tableau 12 : Synthèse des résultats de production laitière, intensité d'excrétion et état corporel des brebis de l'élevage Ba en 2022 et 2023

Association des différents critères de sélection

Chez les primipares, les résultats n'ont pas montré de différence d'excrétion fécale en fonction de la NEC dans les deux élevages lors des deux TCS. Le critère NEC ne semble donc pas pertinent pour ces jeunes brebis. De plus, leur production laitière est équivalente à celle des multipares, suggérant que ce critère n'est ni applicable chez les primipares ni chez les multipares.

Limite du suivi coproscopique

Un enjeu du TCS est de cibler les périodes clés pour traiter les animaux. Certaines périodes ont un enjeu zootechnique important. On peut citer entre autres la mise-bas et la mise à la reproduction. A ces périodes, les brebis doivent être en bon état corporel. Nous avons vu que les brebis maigres sont celles qui excrètent le plus, il est donc pertinent de traiter les brebis lors de la lutte (comme souhaité et réalisé chez Ba). Le suivi coproscopique a été adapté et réalisé en fonction du souhait de l'éleveur (par exemple, chez Ba, il a été réalisé à date fixe). Le parasitisme en fin de lactation est un enjeu moins important. Pourtant, le tarissement est une période où l'arsenal thérapeutique est plus vaste ce qui nous permet d'alterner les molécules. Des contrôles coproscopiques ont été réalisés selon les habitudes de l'éleveur. Ainsi, en juillet 2023, les coproscopies faites dans l'élevage Ba ont montré de fortes excréctions : l'éleveur a choisi de traiter son troupeau au Seponver® (closantel).

4.4 Acceptabilité de la méthode par les éleveurs

Il est tout à fait envisageable pour les éleveurs de mettre en place un TCS. Il demande cependant une bonne observation des animaux, de noter les brebis traitées et les dates de traitement. Il est donc indispensable d'utiliser des critères simples pour les éleveurs et que ces derniers pourront utiliser années après années.

Une des principales craintes des éleveurs est de "passer à côté d'une brebis à traiter" et engendrer des conséquences économiques (perte de production laitière) et zootechniques (mortalité, perte d'état...) importantes. Lors des deux années de suivi, l'élevage Ba a effectué des traitements de "rattrapage", postérieurs aux TCS en utilisant les données coproscopiques issues des prélèvements fécaux réalisés le jour du TCS.

Les éleveurs nous ont fait part de leur souhait de poursuivre cette méthode de traitement des brebis lorsqu'ils seront seuls.

5. Conclusion

Synthèse des principaux résultats :

Dans le cadre de cette thèse, nous nous sommes intéressées à la pertinence des critères de choix des animaux à traiter et à l'efficacité du TCS.

Nos travaux ont montré plusieurs éléments intéressants.

Tout d'abord, les excréments fécaux des animaux traités ont été significativement supérieures à celles des animaux non traités en 2022 et en 2023 lors de 3 TCS sur 4 (à l'exception du TCS 2 chez Ba). Une corrélation entre la décision de traitement et l'excrétion fécale a été également montrée par les matrices de corrélation de Spearman. Nous pouvons conclure que la sélection des animaux a été efficace conduisant au succès du TCS.

Ensuite, les excréments fécaux des multipares maigres ($NEC < 2.75$) étaient supérieures à celles multipares en bon état corporel (encore à l'exception de Ba en 2023). On note également une forte corrélation entre la NEC et la décision de traitement : les éleveurs repèrent bien les multipares maigres à traiter. L'état corporel est un indicateur zootechnique qui s'est avéré simple et efficace pour les éleveurs. Par contre, l'absence de différence significative d'excrétion selon la NEC des primipares ne permet pas d'utiliser ce critère chez ces dernières.

De plus, les primipares ont eu des excréments fécaux supérieures à celles des multipares. Les primipares n'ont pas une immunité suffisamment compétente pour limiter le développement des strongles. Il apparaît ici clairement que les primipares représentent une population sensible, renforçant la pertinence du traitement systématique de cette population.

Enfin, le critère de production laitière en milieu voire fin de lactation n'a pas montré d'efficacité puisqu'aucune différence d'excrétion selon la production laitière n'a été obtenue.

Conclusion générale et perspectives

Sur deux années, nous avons mis en place des traitements ciblés sélectifs dans deux élevages de brebis laitières. Dans ces deux élevages, l'éprinomectine était encore efficace au début de l'expérimentation. Le protocole mis en place visait à freiner l'apparition de la résistance et il s'est avéré efficace : les éleveurs ont repéré seuls et assez facilement les brebis à traiter. Effectivement, les coproscopies ont montré que les brebis choisies avaient des excréments fécaux plus importantes que les non traitées.

Nous avons montré que la NEC et l'âge sont des critères de choix pertinents et faciles à utiliser en pratique pour les éleveurs. Quant à la production laitière, elle n'est pas un critère pertinent en milieu de lactation dans ces deux élevages.

L'objectif principal du TCS est certes de freiner l'apparition de la résistance à l'éprinomectine mais il a d'autres enjeux notamment écologiques. Dans le cadre de la transition agro-écologique, le TCS permet de réduire la proportion d'animaux traités et donc les résidus d'anthelminthiques dans l'environnement. En effet, l'éprinomectine est une molécule écotoxique éliminée majoritairement sous forme active dans les fèces. Son spectre d'activité large (Nématodes et Arthropodes) lui confère une forte toxicité pour la faune non cible (lombrics, arthropodes coprophages, abeilles...etc) pouvant entraîner des effets sub-létaux voire mortels. Avant la commercialisation de la forme injectable, l'éprinomectine était administrée par voie pour on, voie rapidement détournée au profit de la voie orale. Nos travaux ont montré la faible biodisponibilité de la voie pour on. La voie orale offre une meilleure biodisponibilité mais pas de rémanence, et est hors AMM. Par conséquent, les doses utilisées étaient supérieures à celles d'une voie sous-cutanée, entraînant un relargage encore plus important de résidus dans l'environnement. De plus, il faut considérer la rémanence de la molécule (plus importante que d'autres familles d'anthelminthiques utilisées par le passé) chez l'hôte : après traitement, les effets chez l'hôte perdurent jusqu'à dix jours. Pendant ce laps de temps, l'animal élimine dans l'environnement la molécule sous forme active.

Ainsi, à l'avenir, le TCS devra être intégré à d'autres mesures de contrôle déjà mises en place. Lorsque la résistance à l'éprinomectine est avérée, les éleveurs sont dans l'obligation d'utiliser des alternatives pour gérer les strongyloses des ovins. Certains anthelminthiques restent efficaces (par l'exemple le closantel, la moxidectine et le lévamisole) mais leurs conditions d'utilisation sont plus restrictives (utilisation associée à un temps d'attente ou hors lactation). Pour lutter contre l'extension de la résistance, l'usage des anthelminthiques doit évoluer. D'autres solutions sont disponibles comme l'alternance des familles d'anthelminthiques, la gestion du pâturage ou encore l'utilisation de béliers résistants.

Bibliographie

ABBOTT, K., TAYLOR, Mike et STUBBINGS, Lesley, 2004. *Sustainable worm control strategies for sheep. A Technical Manual for Veterinary Surgeons and Advisors First Edition.*

AGUERRE, S., JACQUIET, P., BRODIER, H., BOURNAZEL, J. P., GRISEZ, C., PRÉVOT, F., MICHOT, L., FIDELLE, F., ASTRUC, J. M. et MORENO, C. R., 2018. Resistance to gastrointestinal nematodes in dairy sheep: Genetic variability and relevance of artificial infection of nucleus rams to select for resistant ewes on farms. *Veterinary Parasitology*. 30 mai 2018. Vol. 256, pp. 16- 23. DOI 10.1016/j.vetpar.2018.04.004.

ALLONBY, E. W. et URQUHART, G. M., 1973. Self-cure of *Haemonchus contortus* infections under field conditions. *Parasitology*. février 1973. Vol. 66, n° 1, pp. 43- 53. DOI 10.1017/S0031182000044437.

ALZIEU, Jp, JACQUIET, Philippe, TROTTIER, P. et PONCELET, JI, 2004. Gestion thérapeutique du parasitisme de la brebis laitière. *Bulletin des GTV*. 2004. N° Hors-série, pp. 119- 124.

AMARANTE, A. F. T., BAGNOLA, J., AMARANTE, M. R. V. et BARBOSA, M. A., 1997. Host specificity of sheep and cattle nematodes in São Paulo state, Brazil. *Veterinary Parasitology*. 15 décembre 1997. Vol. 73, n° 1, pp. 89- 104. DOI 10.1016/S0304-4017(97)00036-8.

ARSENOPOULOS, Konstantinos V., FTHENAKIS, George C., KATSAROU, Eleni I. et PAPADOPOULOS, Elias, 2021. Haemonchosis: A Challenging Parasitic Infection of Sheep and Goats. *Animals*. 1 février 2021. Vol. 11, n° 2, pp. 363. DOI 10.3390/ani11020363.

ASSIS, Rc, FD, Luns, JV, de Araújo, FR, Braga, RL, Assis, J, Marcelino, PC, Freitas et MA, Andrade, 2015. An isolate of the nematophagous fungus *Monacrosporium thaumasium* for the control of cattle trichostrongyles in south-eastern Brazil. *Journal of helminthology* [en ligne]. mars 2015. Vol. 89, n° 2. [Consulté le 12 septembre 2022]. DOI 10.1017/S0022149X14000091. Disponible à l'adresse : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24622279/>

BADIE, C., LESPINE, A., DEVOS, J., SUTRA, J. F. et CHARTIER, C., 2015. Kinetics and anthelmintic efficacy of topical eprinomectin when given orally to goats. *Veterinary Parasitology*. 15 avril 2015. Vol. 209, n° 1- 2, pp. 56- 61. DOI 10.1016/j.vetpar.2015.02.013.

BAM, Joken, THÜER, Susann, HOLINGER, Mirjam, OBERHÄNSLI, Thomas, LEUBIN, Markus, LEIBER, Florian et WERNE, Steffen, 2022. Performance and parasitological parameters of steers sequentially grazed with lambs. *Veterinary Parasitology*. 1 février 2022. Vol. 302, pp. 109645. DOI 10.1016/j.vetpar.2021.109645.

BARNES, E. H., DOBSON, R. J. et BARGER, I. A., 1995. Worm control and anthelmintic resistance: adventures with a model. *Parasitology today*. 1995. Vol. 11, n° 2, pp. 56- 63.

BATH, G. F. et VAN WYK, J. A., 2009. The Five Point Check© for targeted selective treatment

of internal parasites in small ruminants. *Small Ruminant Research*. 1 octobre 2009. Vol. 86, n° 1, pp. 6- 13. DOI 10.1016/j.smallrumres.2009.09.009.

BONATAUX, J., GARNIER, C., GUICHENEY, H. et LAFON, J. L., 2014. La filière ovins lait en Pyrénées-Atlantiques. *Service Régional de l'Information Statistique, Economique et Territoriale (SRISSET) de la Direction Régionale de l'Alimentation, de l'Agriculture et de la Forêt d'Aquitaine (DRAAF) et de la Direction Départementale des Territoires et de la Mer des Pyrénées-Atlantiques (DDTM)(coll.), synthèse, fiche*. 2014. N° 9, pp. 17.

BONNEFONT, M et CANELLAS, A, 2014. *Optimisation des outils de diagnostic des strongyloses gastro-intestinales des ovins* [en ligne]. Disponible à l'adresse : https://oatao.univ-toulouse.fr/12116/1/Bonnefont-Canellas_12116.pdf

BORDES, Léa, DUMONT, Nicolas, LESPINE, Anne, SOUIL, Elise, SUTRA, Jean-François, PRÉVOT, Françoise, GRISEZ, Christelle, ROMANOS, Lola, DAILLEDOUZE, Aurélie et JACQUIET, Philippe, 2020. First report of multiple resistance to eprinomectin and benzimidazole in *Haemonchus contortus* on a dairy goat farm in France. *Parasitology International*. 1 juin 2020. Vol. 76, pp. 102063. DOI 10.1016/j.parint.2020.102063.

BORDES, Léa, TICOULET, Denis, SUTRA, Jean François, LESPINE, Anne et JACQUIET, Philippe, 2022. Lack of efficacy of topical administration of eprinomectin against gastrointestinal nematode in a French dairy sheep farm: A case of underexposure of worms. *Veterinary Record Case Reports*. 2022. Vol. 10, n° 4, pp. e435. DOI 10.1002/vrc2.435.

BRIK, Kamal, HASSOUNI, Taoufik, ELKHARRIM, Khadija et BELGHYTI, Driss, 2019. A survey of *Haemonchus contortus* parasite of sheep from Gharb plain, Morocco. *Parasite Epidemiology and Control*. 1 février 2019. Vol. 4, pp. e00094. DOI 10.1016/j.parepi.2019.e00094.

BRITO, Daiana Lima, DALLAGO, Bruno Stéfano Lima, LOUVANDINI, Helder, SANTOS, Viviane Rodrigues Verdolin dos, TORRES, Sonia Emília Figueirêdo de Araújo, GOMES, Edgard Franco, AMARANTE, Alessandro Francisco Talamini do, MELO, Cristiano Barros de et MCMANUS, Concepta Margaret, 2013. Effect of alternate and simultaneous grazing on endoparasite infection in sheep and cattle. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*. décembre 2013. Vol. 22, n° 4, pp. 485-494. DOI 10.1590/S1984-29612013000400007.

BROUGHAN, Jennifer M. et WALL, Richard, 2007. Faecal soiling and gastrointestinal helminth infection in lambs. *International Journal for Parasitology*. septembre 2007. Vol. 37, n° 11, pp. 1255-1268. DOI 10.1016/j.ijpara.2007.03.009.

CABARET, J et BERRAG, B, 2004. Faecal egg count reduction test for assessing anthelmintic efficacy: average versus individually based estimations. *Veterinary parasitology*. 2004. Vol. 121, n° 1-2, pp. 105-113.

CAZAJOUS, T., PREVOT, F., KERBIRIOU, A., MILHES, M., GRISEZ, C., TROPEE, A., GODART, C., ARAGON, A. et JACQUIET, P., 2018. Multiple-resistance to ivermectin and benzimidazole of a *Haemonchus contortus* population in a sheep flock from mainland France, first report. *Veterinary Parasitology: Regional Studies and Reports*. 1 décembre 2018. Vol. 14,

pp. 103-105. DOI 10.1016/j.vprsr.2018.09.005.

CHARTIER, Christophe, 2018. Résistance aux anthelminthiques et traitement raisonné contre les strongles gastro-intestinaux chez les bovins et les petits ruminants. *SNGTV* [en ligne]. 1 janvier 2018. [Consulté le 28 juillet 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www2.sngtv.org/article-bulletin/resistance-aux-anthelminthiques-et-traitement-raisonne-contre-les-strongles-gastro-intestinaux-chez-les-bovins-et-les-petits-ruminants/>

CHEVROTIÈRE, C. De La, MORENO, C., JAQUIET, P. et MANDONNET, N., 2011. La sélection génétique pour la maîtrise des strongyloses gastro-intestinales des petits ruminants. *INRAE Productions Animales*. 7 juillet 2011. Vol. 24, n° 3, pp. 221-234. DOI 10.20870/productions-animales.2011.24.3.3257.

CHYLINSKI, C., CORTET, J., NEVEU, C. et CABARET, J., 2015. Exploring the limitations of pathophysiological indicators used for targeted selective treatment in sheep experimentally infected with *Haemonchus contortus*. *Veterinary Parasitology*. 15 janvier 2015. Vol. 207, n° 1-2, pp. 85-93. DOI 10.1016/j.vetpar.2014.10.029.

COLES, G.C., BAUER, C., BORGSTEEDE, F.H.M., GEERTS, S., KLEI, T.R., TAYLOR, M.A. et WALLER, P.J., 1992. World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (W.A.A.V.P.) methods for the detection of anthelmintic resistance in nematodes of veterinary importance. *Veterinary Parasitology*. septembre 1992. Vol. 44, n° 1-2, pp. 35-44. DOI 10.1016/0304-4017(92)90141-U.

COLES, G.C., JACKSON, Frank, POMROY, William, PRICHARD, R.K., SAMSON-HIMMELSTJERNA, Georg, SILVESTRE, Anne, TAYLOR, Mike et VERCRUYSE, Jozef, 2006. The detection of anthelmintic resistance in nematodes of veterinary importance. *Veterinary parasitology*. 1 avril 2006. Vol. 136, pp. 167-85. DOI 10.1016/j.vetpar.2005.11.019.

COLLIGNON, Marie-Pierre et COLLIOT, François, 2021. *Dynamique des résistances aux anthelminthiques chez les strongles gastro-intestinaux dans deux estives ovines pyrénéennes* [en ligne]. other. [Consulté le 12 septembre 2022]. Disponible à l'adresse : <https://oatao.univ-toulouse.fr/28313/>

COOP, R. L. et KYRIAZAKIS, I., 1999. Nutrition–parasite interaction. *Veterinary Parasitology*. 1 août 1999. Vol. 84, n° 3, pp. 187-204. DOI 10.1016/S0304-4017(99)00070-9.

CRINGOLI, Giuseppe, RINALDI, Laura, MAURELLI, Maria Paola et UTZINGER, Jürg, 2010. FLOTAC: new multivalent techniques for qualitative and quantitative copromicroscopic diagnosis of parasites in animals and humans. *Nature Protocols*. mars 2010. Vol. 5, n° 3, pp. 503-515. DOI 10.1038/nprot.2009.235.

DEVOS, j et ROSTANG, A, 2017. Pharmacocinétique de l'éprinomectine chez les petits ruminants. *Bulletin des GTV*. 1 juin 2017. Vol. 86, pp. 61-68.

DOUHARD, Frédéric, DOESCHL-WILSON, Andrea B., CORBISHLEY, Alexander, HAYWARD, Adam D., MARCON, Didier, WEISBECKER, Jean-Louis, AGUERRE, Sophie, BORDES, Léa,

JACQUIET, Philippe, MCNEILLY, Tom N., SALLÉ, Guillaume et MORENO-ROMIEUX, Carole, 2022. The cost of host genetic resistance on body condition: Evidence from divergently selected sheep. *Evolutionary Applications*. 2022. Vol. 15, n° 9, pp. 1374-1389. DOI 10.1111/eva.13442.

DRUDGE, J. H., SZANTO, J., WYANT, Z. N. et ELAM, G., 1964. FIELD STUDIES ON PARASITE CONTROL IN SHEEP: COMPARISON OF THIABENSAZOLE, RUELENE, AND PHENOTHIAZINE. *American Journal of Veterinary Research*. septembre 1964. Vol. 25, pp. 1512-1518.

EICHSTADT, M, 2017. *Évaluation de la résistance des strongles gastro-intestinaux aux anthelminthiques dans quatre élevages ovins allaitants de Corrèze* [en ligne]. other. Disponible à l'adresse : https://oatao.univ-toulouse.fr/18020/1/Eichstadt_18020.pdf

FALZON, L. C., O'NEILL, T. J., MENZIES, P. I., PEREGRINE, A. S., JONES-BITTON, A., VANLEEJWEN, J. et MEDEROS, A., 2014. A systematic review and meta-analysis of factors associated with anthelmintic resistance in sheep. *Preventive Veterinary Medicine*. 15 novembre 2014. Vol. 117, n° 2, pp. 388-402. DOI 10.1016/j.prevetmed.2014.07.003.

GAUDIN, Elodie, SIMON, Margaux, QUIJADA, Jessica, SCHELCHER, François, SUTRA, Jean-François, LESPINE, Anne et HOSTE, Hervé, 2016. Efficacy of sainfoin (*Onobrychis viciifolia*) pellets against multi resistant *Haemonchus contortus* and interaction with oral ivermectin: Implications for on-farm control. *Veterinary Parasitology*. 30 août 2016. Vol. 227, pp. 122-129. DOI 10.1016/j.vetpar.2016.08.002.

GEURDEN, Thomas, HOSTE, Herve, JACQUIET, Philippe, TRAVERSA, Donato, SOTIRAKI, Smaragda, FRANGIPANE DI REGALBONO, Antonio, TZANIDAKIS, Nikolaos, KOSTOPOULOU, Despoina, GAILLAC, Christie, PRIVAT, Simon, GIANGASPERO, Annunziata, ZANARDELLO, Claudia, NOÉ, Laura, VANIMISSETTI, Bindu et BARTRAM, David, 2014. Anthelmintic resistance and multidrug resistance in sheep gastro-intestinal nematodes in France, Greece and Italy. *Veterinary Parasitology*. 17 mars 2014. Vol. 201, n° 1-2, pp. 59-66. DOI 10.1016/j.vetpar.2014.01.016.

GILLEARD, John Stuart, 2006. Understanding anthelmintic resistance: The need for genomics and genetics. *International Journal for Parasitology*. 1 octobre 2006. Vol. 36, n° 12, pp. 1227-1239. DOI 10.1016/j.ijpara.2006.06.010.

GREER, A. W., KENYON, F., BARTLEY, D. J., JACKSON, E. B., GORDON, Y., DONNAN, A. A., MCBEAN, D. W. et JACKSON, F., 2009a. Development and field evaluation of a decision support model for anthelmintic treatments as part of a targeted selective treatment (TST) regime in lambs. *Veterinary Parasitology*. 16 septembre 2009. Vol. 164, n° 1, pp. 12-20. DOI 10.1016/j.vetpar.2009.04.017.

GREER, A. W., KENYON, F., BARTLEY, D. J., JACKSON, E. B., GORDON, Y., DONNAN, A. A., MCBEAN, D. W. et JACKSON, F., 2009b. Development and field evaluation of a decision support model for anthelmintic treatments as part of a targeted selective treatment (TST) regime in lambs. *Veterinary Parasitology*. 16 septembre 2009. Vol. 164, n° 1, pp. 12-20. DOI 10.1016/j.vetpar.2009.04.017.

GUYONNET, j, KAREMBE, H, MAGNIER, R et MENUQUIER, N, 2017. Pharmacocinétique et déplétion des résidus d'éprinomectine dans le lait après administration sous cutanée d'Épécis chez la brebis. In : *Société Nationale des Groupements Techniques Vétérinaires*. Paris, France. 2017.

HAYWARD, Adam D., WILSON, Alastair J., PILKINGTON, Jill G., PEMBERTON, Josephine M. et KRUIK, Loeske E. B., 2009. Ageing in a variable habitat: environmental stress affects senescence in parasite resistance in St Kilda Soay sheep. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*. 7 octobre 2009. Vol. 276, n° 1672, pp. 3477-3485. DOI 10.1098/rspb.2009.0906.

HOSTE, H., TORRES-ACOSTA, J. F. J., SANDOVAL-CASTRO, C. A., MUELLER-HARVEY, I., SOTIRAKI, S., LOUVANDINI, H., THAMSBORG, S. M. et TERRILL, T. H., 2015. Tannin containing legumes as a model for nutraceuticals against digestive parasites in livestock. *Veterinary Parasitology*. 15 août 2015. Vol. 212, n° 1, pp. 5-17. DOI 10.1016/j.vetpar.2015.06.026.

HOSTE, Hervé, CHARTIER, Christophe et LE FRILEUX, Yves, 2002. Control of gastrointestinal parasitism with nematodes in dairy goats by treating the host category at risk. *Veterinary Research*. 2002. Vol. 33, n° 5, pp. 531-545. DOI 10.1051/vetres:2002037.

HOSTE, Hervé, GUITARD, Jean-Paul et PONS, J. C., 2003. Pâturage mixte entre ovins et bovins intérêt dans la gestion des strongyloses gastro intestinales. *Fourrages*. 2003. Vol. 176, pp. 425-436.

HUBERT, J., KERBOEUF, Dominique, NICOLAS, J. A., DUBOST, G. et GAYAUD, G., 1991. Résistance des strongyles gastro-intestinaux aux benzimidazoles chez les petits ruminants en Limousin. *Revue de Médecine Vétérinaire*. 1991. Vol. 167, n° 2, pp. 135-140.

IMPERIALE, Fernanda, PIS, Alejandra, SALLOVITZ, Juan, LISFCHITZ, Adrián, Busetti, Margarita, SUÁREZ, Victor et LANUSSE, Carlos, 2006. Pattern of eprinomectin milk excretion in dairy sheep unaffected by lactation stage: comparative residual profiles in dairy products. *Journal of Food Protection*. octobre 2006. Vol. 69, n° 10, pp. 2424-2429. DOI 10.4315/0362-028x-69.10.2424.

JACQUIET, P., 2012. *Parasitologie interne des ruminants*. POINT VÉTÉRINAIRE. N° spécial PV rural - POINT VÉTÉRINAIRE, 30063. ISBN NSR201205.

JACQUIET, P., 2016. Les strongyloses gastro-intestinales des ruminants. *Cours de parasitologie*. Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse. 2016.

JACQUIET, P., FIDELLE, F., LEPETITCOLIN, E., PRIVAT, S., GAILLAC, C., BERGEAUD, J. P. et HOSTE, H., 2014. Etat des lieux de la résistance aux anthelminthiques en France chez les ovins. *Nouveau Praticien Vétérinaire, Elevage et Santé*. 2014. Vol. 7, n° 29, pp. 16-22.

JOLY, Frédéric, NOTE, Priscilla, BARBET, Marc, JACQUIET, Philippe, FAURE, Sandrine, BENOIT, Marc et DUMONT, Bertrand, 2022. Parasite dilution improves lamb growth more than does

the complementarity of forage niches in a mesic pasture grazed by sheep and cattle. *Frontiers in Animal Science* [en ligne]. 2022. Vol. 3. [Consulté le 20 juillet 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fanim.2022.997815>

JOUFFROY, S., BORDES, L., GRISEZ, C., SUTRA, J. F., CAZAJOUS, T., LAFON, J., DUMONT, N., CHASTEL, M., VIAL-NOVELLA, C., ACHARD, D., KAREMBE, H., DEVAUX, M., ABBADIE, M., DELMAS, C., LESPINE, A. et JACQUIET, P., 2023. First report of eprinomectin-resistant isolates of *Haemonchus contortus* in 5 dairy sheep farms from the Pyrénées Atlantiques département in France. *Parasitology*. 20 janvier 2023. Vol. 150, n° 4, pp. 1-9. DOI 10.1017/S0031182023000069.

JOUFFROY, Sophie, BORDES, Léa, FLUCK, A, LAPORTE, J et GREIL, S, 2022. Les résistances aux anthelminthiques des strongles gastro-intestinaux des petits ruminants : où en est-on en 2022 et quelles perspectives s'offrent à nous ? In : *Commission ovine et caprine de la SNGTV*. Nantes. mai 2022. pp. 21.

KAPLAN, Ray M., 2004. Drug resistance in nematodes of veterinary importance: a status report. *Trends in Parasitology*. 1 octobre 2004. Vol. 20, n° 10, pp. 477-481. DOI 10.1016/j.pt.2004.08.001.

KATES, K. C., 1975. Review of Parasitology for Veterinarians. *The Journal of Parasitology*. 1975. Vol. 61, n° 2, pp. 297-297. DOI 10.2307/3279008.

KENYON, F., GREER, A. W., COLES, G. C., CRINGOLI, G., PAPADOPOULOS, E., CABARET, J., BERRAG, B., VARADY, M., VAN WYK, J. A., THOMAS, E., VERCRUYSE, J. et JACKSON, F., 2009a. The role of targeted selective treatments in the development of refugia-based approaches to the control of gastrointestinal nematodes of small ruminants. *Veterinary Parasitology*. 16 septembre 2009. Vol. 164, n° 1, pp. 3-11. DOI 10.1016/j.vetpar.2009.04.015.

KENYON, F., GREER, A. W., COLES, G. C., CRINGOLI, G., PAPADOPOULOS, E., CABARET, J., BERRAG, B., VARADY, M., VAN WYK, J. A., THOMAS, E., VERCRUYSE, J. et JACKSON, F., 2009b. The role of targeted selective treatments in the development of refugia-based approaches to the control of gastrointestinal nematodes of small ruminants. *Veterinary Parasitology*. 16 septembre 2009. Vol. 164, n° 1, pp. 3-11. DOI 10.1016/j.vetpar.2009.04.015.

KERBOEUF, Dominique, BEAUMONT-SCHWARTZ, C., HUBERT, J. et MAILLON, Michel, 1988. Résistance des strongles gastro-intestinaux aux anthelminthiques chez les petits ruminants. Résultats d'une enquête dans le Val de Loire. *Recueil de Médecine Vétérinaire*. 1988. Vol. 164, n° 12, pp. 1001-1006.

KNOLL, Stephane, DESSÌ, Giorgia, TAMPONI, Claudia, MELONI, Luisa, CAVALLO, Lia, MEHMOOD, Naunain, JACQUIET, Philippe, SCALA, Antonio, CAPPALÀ, Maria Grazia et VARCASIA, Antonio, 2021. Practical guide for microscopic identification of infectious gastrointestinal nematode larvae in sheep from Sardinia, Italy, backed by molecular analysis. *Parasites & Vectors*. décembre 2021. Vol. 14, n° 1, pp. 1-14. DOI 10.1186/s13071-021-05013-

9.

KÖHLER, P., 2001. The biochemical basis of anthelmintic action and resistance. *International Journal for Parasitology*. avril 2001. Vol. 31, n° 4, pp. 336-345. DOI 10.1016/s0020-7519(01)00131-x.

KOTZE, A. C. et PRICHARD, R. K., 2016. Chapter Nine - Anthelmintic Resistance in *Haemonchus contortus*: History, Mechanisms and Diagnosis. In : GASSER, Robin B. et SAMSON-HIMMELSTJERNA, Georg Von (éd.), *Advances in Parasitology* [en ligne]. Academic Press. pp. 397-428. and Haemonchosis – Past, Present and Future Trends. [Consulté le 15 septembre 2022]. Disponible à l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0065308X16300124>

KOTZE, Andrew C., HUNT, Peter W., SKUCE, Philip, VON SAMSON-HIMMELSTJERNA, Georg, MARTIN, Richard J., SAGER, Heinz, KRÜCKEN, Jürgen, HODGKINSON, Jane, LESPINE, Anne, JEX, Aaron R., GILLEARD, John S., BEECH, Robin N., WOLSTENHOLME, Adrian J., DEMELER, Janina, ROBERTSON, Alan P., CHARVET, Claude L., NEVEU, Cedric, KAMINSKY, Ronald, RUFENER, Lucien, ALBERICH, Melanie, MENEZ, Cecile et PRICHARD, Roger K., 2014. Recent advances in candidate-gene and whole-genome approaches to the discovery of anthelmintic resistance markers and the description of drug/receptor interactions. *International Journal for Parasitology. Drugs and Drug Resistance*. décembre 2014. Vol. 4, n° 3, pp. 164-184. DOI 10.1016/j.ijpddr.2014.07.007.

LE JAMBRE, L. F., DOMINIK, S., EADY, S. J., HENSHALL, J. M. et COLDITZ, I. G., 2007. Adjusting worm egg counts for faecal moisture in sheep. *Veterinary Parasitology*. 10 avril 2007. Vol. 145, n° 1-2, pp. 108-115. DOI 10.1016/j.vetpar.2006.11.017.

LEFEVRE, P. C. (ed), MINISTERE DE L'AGRICULTURE, de la Peche et de l'Alimentation, BLANCOU, J. (ed) et CHERMETTE, R. (ed), 2003. *Principales maladies infectieuses et parasitaires du bétail: Europe et regions chaudes* [en ligne]. Paris (France) TEC & DOC - Lavoisier. [Consulté le 16 juillet 2020]. Disponible à l'adresse : <https://agris.fao.org/agris-search/search.do?recordID=XF2015008176>

LEIGNEL, V., SILVESTRE, A., HUMBERT, J. F. et CABARET, J., 2010. Alternation of anthelmintic treatments: a molecular evaluation for benzimidazole resistance in nematodes. *Veterinary Parasitology*. 27 août 2010. Vol. 172, n° 1-2, pp. 80-88. DOI 10.1016/j.vetpar.2010.04.023.

LERAY, O., DOLIGEZ, P., JOST, J., POTTIER, E. et DELABY, Luc, 2017. Présentation des différentes techniques de pâturage selon les espèces herbivores utilisatrices. *Fourrages*. 2017. Vol. 229, pp. 11-16.

LIENARD, Emmanuel, 2019. Sémiologie parasitaire. . Ecole Nationale Veterinaire de Toulouse. 2019.

LUFFAU, G., PERY, P. et PETIT, A., 1981. Self-cure and immunity following infection and reinfection in ovine haemonchosis. *Veterinary Parasitology*. octobre 1981. Vol. 9, n° 1, pp. 57-67. DOI 10.1016/0304-4017(81)90007-8.

LUMARET, Jean-Pierre et ERROUISSI, Faiek, 2002. Use of anthelmintics in herbivores and evaluation of risks for the non target fauna of pastures. *Veterinary Research*. octobre 2002. Vol. 33, n° 5, pp. 547-562. DOI 10.1051/vetres:2002038.

MAAF, 1986. *Ministry of Agriculture, Fisheries and Food Manual of Veterinary Parasitological Laboratory Techniques*. Reference book 418HMSO.

MAHIEU, Maurice et AUMONT, Gilles, 2009. Effects of sheep and cattle alternate grazing on sheep parasitism and production. *Tropical Animal Health and Production*. février 2009. Vol. 41, n° 2, pp. 229-239. DOI 10.1007/s11250-008-9180-z.

MARLEY, C. L., FRASER, M. D., DAVIES, D. A., REES, M. E., VALE, J. E. et FORBES, A. B., 2006. The effect of mixed or sequential grazing of cattle and sheep on the faecal egg counts and growth rates of weaned lambs when treated with anthelmintics. *Veterinary Parasitology*. 30 novembre 2006. Vol. 142, n° 1, pp. 134-141. DOI 10.1016/j.vetpar.2006.06.030.

MARTIN, P. J., LE JAMBRE, L. F. et CLAXTON, J. H., 1981. The impact of refugia on the development of thiabendazole resistance in *Haemonchus contortus*. *International Journal for Parasitology*. 1 février 1981. Vol. 11, n° 1, pp. 35-41. DOI 10.1016/0020-7519(81)90023-0.

MAVROT, F., HERTZBERG, H et TORGERSON, P, 2015. Effect of gastro-intestinal nematode infection on sheep performance: a systematic review and meta-analysis. *Parasites & Vectors*. 24 octobre 2015. Vol. 8, pp. 557. DOI 10.1186/s13071-015-1164-z.

MCKENNA, P. B., 2006. Further comparison of faecal egg count reduction test procedures: sensitivity and specificity. *New Zealand Veterinary Journal*. décembre 2006. Vol. 54, n° 6, pp. 365-366. DOI 10.1080/00480169.2006.36726.

MEDEROS, América E., RAMOS, Zully et BANCHERO, Georget E., 2014. First report of monepantel *Haemonchus contortus* resistance on sheep farms in Uruguay. *Parasites & Vectors*. 17 décembre 2014. Vol. 7, n° 1, pp. 598. DOI 10.1186/s13071-014-0598-z.

MÉNDEZ-ORTÍZ, F. A., SANDOVAL-CASTRO, C. A., VARGAS-MAGAÑA, J. J., SARMIENTO-FRANCO, L., TORRES-ACOSTA, J. F. J. et VENTURA-CORDERO, J., 2019. Impact of gastrointestinal parasitism on dry matter intake and live weight gain of lambs: A meta-analysis to estimate the metabolic cost of gastrointestinal nematodes. *Veterinary Parasitology*. janvier 2019. Vol. 265, pp. 1-6. DOI 10.1016/j.vetpar.2018.11.008.

MORGAN, E. R., CAVILL, L., CURRY, G. E., WOOD, R. M. et MITCHELL, E. S. E., 2005. Effects of aggregation and sample size on composite faecal egg counts in sheep. *Veterinary Parasitology*. 15 juillet 2005. Vol. 131, n° 1-2, pp. 79-87. DOI 10.1016/j.vetpar.2005.04.021.

MORRIS, C. A., WHEELER, M., WATSON, T. G., HOSKING, B. C. et LEATHWICK, D. M., 2005. Direct and correlated responses to selection for high or low faecal nematode egg count in Perendale sheep. *New Zealand Journal of Agricultural Research*. 2005. Vol. 48, n° 1, pp. 1-10.

O'CONNOR, L, WALKDEN-BROWN, S et KAHN, L, 2006. Ecology of the free-living stages of major trichostrongylid parasites of sheep. *Veterinary Parasitology*. 30 novembre 2006. Vol. 142, n° 1-2, pp. 1-15. DOI 10.1016/j.vetpar.2006.08.035.

PARAUD, C., PORS, I., CHICARD, C. et CHARTIER, C., 2006. Comparative efficacy of the nematode-trapping fungus *Duddingtonia flagrans* against *Haemonchus contortus*, *Teladorsagia circumcincta* and *Trichostrongylus colubriformis* in goat faeces: influence of the duration and of the temperature of coproculture. *Parasitology Research*. février 2006. Vol. 98, n° 3, pp. 207-213. DOI 10.1007/s00436-005-0028-4.

PEÑA-ESPINOZA, Miguel, THAMSBORG, Stig M., DESRUES, Olivier, HANSEN, Tina V. A. et ENEMARK, Heidi L., 2016. Anthelmintic effects of forage chicory (*Cichorium intybus*) against gastrointestinal nematode parasites in experimentally infected cattle. *Parasitology*. septembre 2016. Vol. 143, n° 10, pp. 1279-1293. DOI 10.1017/S0031182016000706.

PRICHARD, Roger, MÉNEZ, Cécile et LESPINE, Anne, 2012. Moxidectin and the avermectins: consanguinity but not identity. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*. 2012. Vol. 2, pp. 134-153.

RAMÍREZ-RESTREPO, C.A., PERNTHANER, A., BARRY, T.N., LÓPEZ-VILLALOBOS, N., SHAW, R.J., POMROY, W.E. et HEIN, W.R., 2010. Characterization of immune responses against gastrointestinal nematodes in weaned lambs grazing willow fodder blocks. *Animal Feed Science and Technology*. février 2010. Vol. 155, n° 2-4, pp. 99-110. DOI 10.1016/j.anifeedsci.2009.10.006.

RINALDI, L., MAURELLI, M.P., MUSELLA, V., SANTANIELLO, A., COLES, G.C. et CRINGOLI, G., 2010. FLOTAC: An improved method for diagnosis of lungworm infections in sheep. *Veterinary Parasitology*. mai 2010. Vol. 169, n° 3-4, pp. 395-398. DOI 10.1016/j.vetpar.2010.01.008.

RIVIERE, J et PAPICH, M, 2009. *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. John Wiley & Sons. ISBN 978-0-8138-2061-3.

ROSE, Hannah, HOAR, Bryanne, KUTZ, Susan J. et MORGAN, Eric R., 2014. Exploiting parallels between livestock and wildlife: Predicting the impact of climate change on gastrointestinal nematodes in ruminants. *International Journal for Parasitology: Parasites and Wildlife*. 1 août 2014. Vol. 3, n° 2, pp. 209-219. DOI 10.1016/j.ijppaw.2014.01.001.

SANGSTER, N. C. et GILL, J., 1999. Pharmacology of anthelmintic resistance. *Parasitology Today*. 1999. Vol. 15, n° 4, pp. 141-146.

SARGISON, Neil, 2013. Understanding the epidemiology of gastrointestinal parasitic infections in sheep: What does a faecal helminth egg count tell us? *Small Ruminant Research*. 1 mars 2013. Vol. 110, pp. 78-81. DOI 10.1016/j.smallrumres.2012.11.008.

SCHWARZ, Katharina, BAPST, Beat, HOLINGER, Mirjam, THÜER, Susann, SCHLEIP, Inga et WERNE, Steffen, 2020. Potentials of using milk performance data and FAMACHA score as

indicators for Targeted Selective Treatment in Lacaune dairy sheep in Switzerland. *Veterinary Parasitology*. 1 janvier 2020. Vol. 277, pp. 100030. DOI 10.1016/j.vpoa.2020.100030.

SCOTT, I., POMROY, W. E., KENYON, P. R., SMITH, G., ADLINGTON, B. et MOSS, A., 2013. Lack of efficacy of monepantel against *Teladorsagia circumcincta* and *Trichostrongylus colubriformis*. *Veterinary Parasitology*. 15 novembre 2013. Vol. 198, n° 1, pp. 166-171. DOI 10.1016/j.vetpar.2013.07.037.

SHAW, R. J., MORRIS, C. A., WHEELER, M., TATE, M. et SUTHERLAND, I. A., 2012. Salivary IgA: a suitable measure of immunity to gastrointestinal nematodes in sheep. *Veterinary Parasitology*. 4 mai 2012. Vol. 186, n° 1-2, pp. 109-117. DOI 10.1016/j.vetpar.2011.11.051.

SICARD, S., 2010. *Faisabilité d'une sélection génétique sur la résistance aux strongles gastro-intestinaux chez les ovins laitiers dans les Pyrénées Atlantiques* [en ligne]. other. Disponible à l'adresse : https://oatao.univ-toulouse.fr/4209/1/hartmann_4209.pdf

SILVESTRE, Anne et CABARET, Jacques, 2002. Mutation in position 167 of isotype 1 beta-tubulin gene of *Trichostrongylid* nematodes: role in benzimidazole resistance? *Molecular and Biochemical Parasitology*. 9 avril 2002. Vol. 120, n° 2, pp. 297-300. DOI 10.1016/s0166-6851(01)00455-8.

SRÉTER, T., MOLNÁR, V. et KASSAI, T., 1994. The distribution of nematode egg counts and larval counts in grazing sheep and their implications for parasite control. *International Journal for Parasitology*. 1 février 1994. Vol. 24, n° 1, pp. 103-108. DOI 10.1016/0020-7519(94)90063-9.

TAYLOR, M. A., COOP, R. L. et WALL, R. L., 2016. *Veterinary Parasitology, 4 th Edition*. Wilwy Blackwell. UK.

TAYLOR, M. A., HUNT, K. R. et GOODYEAR, K. L., 2002. Anthelmintic resistance detection methods. *Veterinary Parasitology*. 28 janvier 2002. Vol. 103, n° 3, pp. 183-194. DOI 10.1016/S0304-4017(01)00604-5.

TERMATZIDOU, S., ARSENOPOULOS, K., SIACHOS, N., KAZANA, P., PAPADOPOULOS, Elias, ACHARD, D., KAREMBE, H., BRAMIS, G. et ARSENOS, G., 2019. Anthelmintic activity of injectable eprinomectin (eprecis® 20 mg/mL) in naturally infected dairy sheep. *Veterinary Parasitology*. février 2019. Vol. 266, pp. 7-11. DOI 10.1016/j.vetpar.2018.12.014.

TORRES-ACOSTA, J. F. J. et HOSTE, H., 2008. Alternative or improved methods to limit gastrointestinal parasitism in grazing sheep and goats. *Small Ruminant Research*. 1 juillet 2008. Vol. 77, n° 2, pp. 159-173. DOI 10.1016/j.smallrumres.2008.03.009.

TURNBULL, Frank, JONSSON, Nicholas N., KENYON, Fiona, SKUCE, Philip J. et BISSET, Stewart A., 2018. P-glycoprotein-9 and macrocyclic lactone resistance status in selected strains of the ovine gastrointestinal nematode, *Teladorsagia circumcincta*. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*. 1 avril 2018. Vol. 8, n° 1, pp. 70-80.

DOI 10.1016/j.ijpddr.2018.01.004.

VALCÁRCEL, F., AGUILAR, A. et SÁNCHEZ, M., 2015. Field evaluation of targeted selective treatments to control subclinical gastrointestinal nematode infections on small ruminant farms. *Veterinary Parasitology*. 30 juin 2015. Vol. 211, n° 1, pp. 71-79. DOI 10.1016/j.vetpar.2015.04.014.

VAN WYK, Jan, 2001. Refugia - Overlooked as perhaps the most potent factor concerning the development of anthelmintic resistance. *The Onderstepoort journal of veterinary research*. 1 avril 2001. Vol. 68, pp. 55-67.

VINEER, Hannah Rose, MORGAN, Eric R., HERTZBERG, Hubertus, BARTLEY, David J., BOSCO, Antonio, CHARLIER, Johannes, CHARTIER, Christophe, CLAEREBOU, Edwin, WAAL, Theo de, HENDRICKX, Guy, HINNEY, Barbara, HÖGLUND, Johan, JEŽEK, Jožica, KAŠNÝ, Martin, KEANE, Orla M., MARTÍNEZ-VALLADARES, María, MATEUS, Teresa Letra, MCINTYRE, Jennifer, MICKIEWICZ, Marcin, MUNOZ, Ana Maria, PHYTHIAN, Clare Joan, PLOEGER, Harm W., RATAJ, Aleksandra Vergles, SKUCE, Philip J., SIMIN, Stanislav, SOTIRAKI, Smaragda, SPINU, Marina, STUEN, Snorre, THAMSBORG, Stig Milan, VADLEJCH, Jaroslav, VARADY, Marian, SAMSON-HIMMELSTJERNA, Georg von et RINALDI, Laura, 2020. Increasing importance of anthelmintic resistance in European livestock: creation and meta-analysis of an open database. *Parasite*. 2020. Vol. 27, pp. 69. DOI 10.1051/parasite/2020062.

WALLER, Peter J. et THAMSBORG, Stig M., 2004. Nematode control in « green » ruminant production systems. *Trends in Parasitology*. octobre 2004. Vol. 20, n° 10, pp. 493-497. DOI 10.1016/j.pt.2004.07.012.

ZAJAC, Anne M. et GARZA, Javier, 2020. Biology, Epidemiology, and Control of Gastrointestinal Nematodes of Small Ruminants. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*. 1 mars 2020. Vol. 36, n° 1, pp. 73-87. DOI 10.1016/j.cvfa.2019.12.005.

ZVINOROVA, P. I., HALIMANI, T. E., MUCHADEYI, F. C., MATIKA, O., RIGGIO, V. et DZAMA, K., 2016. Breeding for resistance to gastrointestinal nematodes - the potential in low-input/output small ruminant production systems. *Veterinary Parasitology*. 30 juillet 2016. Vol. 225, pp. 19-28. DOI 10.1016/j.vetpar.2016.05.015.

Annexe 1 : Jouffroy S et al (2023). First report of eprinomectin-resistant isolates of *Haemonchus contortus* in 5 dairy sheep farms from the Pyrénées Atlantiques département in France. Parasitology 1–9. <https://doi.org/10.1017/S0031182023000069>

First report of eprinomectin-resistant isolates of *Haemonchus contortus* in 5 dairy sheep farms from the Pyrénées Atlantiques département in France

Research Article

Cite this article: Jouffroy S *et al* (2023). First report of eprinomectin-resistant isolates of *Haemonchus contortus* in 5 dairy sheep farms from the Pyrénées Atlantiques département in France. *Parasitology* 1–9. <https://doi.org/10.1017/S0031182023000069>

Received: 23 November 2022

Revised: 5 January 2023


Accepted: 9 January 2023

Keywords:

Dairy sheep; eprinomectin; *Haemonchus contortus*; resistance

Author for correspondence:

S. Jouffroy, E-mail: sophie.jouffroy@envt.fr

S. Jouffroy^{1,2,3} , L. Bordes², C. Grisez², J. F. Sutra¹, T. Cazajous⁴, J. Lafon⁵, N. Dumont⁶, M. Chastel⁷, C. Vial-Novella⁸, D. Achard³, H. Karembe³, M. Devaux², M. Abbadie², C. Delmas², A. Lespine¹ and P. Jacquet²

¹INTHERES, Université de Toulouse, INRAE, ENVT, 31027 Toulouse Cedex 3, France; ²IHAP, Université de Toulouse, INRAE, ENVT, 31027 Toulouse Cedex 3, France; ³CEVA Santé Animale, 33500 Libourne, France; ⁴Selarl Vétérinaire du Piémont, 64800 Mirepeix, France; ⁵Clinique Vétérinaire du Haut Béarn, 64400 Oloron Ste Marie, France; ⁶Vétérinaires Garazi, 64220 St Jean le Vieux, France; ⁷Clinique du Saison, 64470 Tardets-Sorholus, France and ⁸Centre Départemental Elevage Ovin, 64130 Ordiarp, France

Abstract

Infection of sheep by gastrointestinal nematodes (GIN) in pastoral systems such as those found in the South Western area of France, the Pyrénées Atlantiques, is one of the main reasons for economic loss and degradation of their welfare. In the present study, the efficacy of eprinomectin (EPN) was monitored on farms from this area following suspicion of lack of anthelmintic efficacy. Suspicions were raised by veterinarians, based on clinical signs ranging from milk and body condition loss, to anaemia, and mortality. Resistance was evaluated according to the World Association for the Advancement for Veterinary Parasitology (WAAVP) guidelines using fecal egg count reduction tests reinforced by individual analysis of drug concentration in the serum of all treated ewes by high-performance liquid chromatography (HPLC). EPN was administered by subcutaneous (SC) and topical (T) route according to manufacturer's requirements, as well as by the oral route (O) with the topical solution according to off-labelled practices in the field. For the first time in France, the presence of resistant isolates of *Haemonchus contortus* to EPN was observed in 5 dairy sheep farms. The HPLC dosages showed exposure of worms to concentrations compatible with anthelmintic activity for animals treated by the SC and O routes. By contrast, they showed under exposure to the drug of most individuals treated by the T route. EPN is the only null milk withdrawal anthelmintic molecule currently available. The presence of resistant isolates of the pathogenic *H. contortus* to EPN in this important dairy region requires an urgent change in grazing, and sometimes production, systems.

Introduction

The most south-western département of mainland France, the Pyrénées Atlantiques, is the country's second largest dairy sheep production area after the Roquefort perimeter. It is where the Protected Designation of Origin (PDO) European labelled cheese Ossau Iraty is made, using milk from 3 local breeds: *Manech Tête Rousse*, *Manech Tête Noire* and *Basco Béarnais* sheep. Sheep breeding and grazing for cheese making is a vital part of the local culture and economy, so much so that it has been included in the requirements for the production of PDO Ossau Iraty: 'ewes should graze for at least 240 days per lactation period' (INAO, 2015). Locally, the climate is oceanic, with mild temperatures year long and is one of the most humid parts of mainland France, receiving about 1300–1600 mm of rain per year (Météo France). In this setting, sheep are frequently infected with heavy loads of gastrointestinal nematodes (GIN) when grazing, and farmers have to deal with the challenge of trying to control the parasite load almost all year long. Parasite control has relied on benzimidazoles for several decades, but the use of this family of molecules diminished with the increasing appearance of resistant GIN strains (Geurden *et al.*, 2014; Rose Vineer *et al.*, 2020) and when the milk withdrawal period changed from zero to at least 4 days in 2014 (Zoetis France, 2009), using these molecules during the lactation period was no longer a financially sound option.

Consequently, the macrocyclic lactone (ML) eprinomectin (EPN) has become the main treatment option during lactation: it has a very low blood to milk partition (Imperiale and Lanusse, 2021), making it the only available molecule in France with a zero milk withdrawal period. First commercialized for cattle as a topical formulation in 1996, and later on as an injectable formulation in 2015 in France, it was not until 2016 and 2020 that EPN was approved for small ruminants, for the topical (HPRA, 2016) and injectable formula, respectively (HPRA, 2020). Before 2016, the topical formulation was administered to dairy sheep and goats off label. Ineffectiveness of the topical formula was rapidly reported in goats on the basis of fecal egg count reduction tests (FECRT) (Murri *et al.*, 2014), which prompted veterinarians

© The Author(s), 2023. Published by Cambridge University Press. This is an Open Access article, distributed under the terms of the Creative Commons Attribution licence (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted re-use, distribution and reproduction, provided the original article is properly cited.

to use EPN *via* other routes of administration that are known to be associated with higher overall exposure in plasma and tissues and potentially higher efficacy than topical administration (Lespine *et al.*, 2012). Lack of efficacy of the topical formula has also been recently described in dairy sheep (Bouy *et al.*, 2021; Bordes *et al.*, 2022).

Routinely, anthelmintic treatments are administered to the whole lactating flock, usually at a fixed time of the year determined by habit, production stage and/or season of the year. Animals are treated against GIN infections 3–4 times a year on average, using mainly molecules from the ML family (Centre Départemental de l'Élevage Ovin, unpublished data). Together with inaccurate animal weight measurements (underdosing), high frequency of treatment has been proven to be one of the main drivers of anthelmintic resistance (AR) (Wolstenholme *et al.*, 2004; Falzon *et al.*, 2014; Sangster *et al.*, 2018) and loss of efficacy of EPN was expected to happen in the *Pyrénées Atlantiques* sooner or later. From 2018, veterinarians first reported loss of efficacy of avermectins: benzimidazole/ivermectin multi-resistant isolates of *Haemonchus contortus* have been isolated from an ovine meat production farm in the *Hautes Pyrénées* (Cazajous *et al.*, 2018) and benzimidazole/EPN multi-resistant isolates of the parasite were identified in a dairy goat herd in the *Pyrénées Atlantiques* (Bordes *et al.*, 2020). The implication of this resistance motivated the creation of a 3-year long project, ANTHERIN for ANTHelmintic Resistance in dairy sheep farms: survey and INnovative solutions. The results presented in this study are linked to this project.

Of the 3 main pathogenic species for sheep and goats, *H. contortus* is the most pathogenic and prolific (Arsenopoulos *et al.*, 2021). It has probably spread across the globe thanks to commercial activities, and has been able to adapt to different climates (Sallé *et al.*, 2019), yet its development remains conditioned by external temperatures and humidity (O'Connor *et al.*, 2006; Arsenopoulos *et al.*, 2021). *Haemonchus contortus* has also been capable of adapting to anthelmintic treatment, and to this day resistance to all major anthelmintic families have been described (Kotze and Prichard, 2016). Adult worms being blood-sucking parasites, infection of sheep by *H. contortus* causes a range of symptoms depending on host susceptibility and parasite load, from loss of milk production and body condition, to anaemia and death (Arsenopoulos *et al.*, 2021).

This study reports for the first time EPN resistance of *H. contortus* in 5 dairy sheep farms in France, investigated between June 2020 and April 2021. In addition to anthelmintic efficacy measured by FECRT, concentrations of EPN were determined in sheep sera 2 and 5 days after treatment, to differentiate cases of loss of efficacy due to drug resistance from those linked to underexposure of GIN to EPN.

Materials and methods

Farm selection

Five farms were included in the study based on suspicion of lack of efficacy of EPN in lactating dairy ewes by the veterinary practitioner. These suspicions emerged in February (farm 5), April (farms 1 and 4), June (farm 2) 2020 and April 2021 (farm 3), following oral or injectable EPN treatment. All farmers observed clinical signs compatible with strongylosis that did not improve after EPN treatment in lactating animals. Of these, 3 flocks had symptoms suggestive of haemonchosis (anaemia and on 2 farms mortality), and the remaining 2 flocks showed milk and weight losses. In all cases, the attending veterinarian did a fecal egg count (FEC) about 2 weeks after treatment that revealed the presence of strongyle eggs. Further investigation into the lack of efficacy was conducted to determine whether it was due to

underexposure of the strongyles to EPN, or due to the presence of a resistant strain of worms. The 5 investigated farms had an average of 360 lactating ewes [215–500]. Four out of the 5 farms worked with Basco-Bearnaise sheep, and 1 with Manech Tête Rousse (farm 3). All 5 farms sent their lactating ewes in collective middle (1000 m) to high-altitude (≥ 2000 m) summer pastures (at least 1 other sheep herd grazing in the same area).

On-farm protocol

Efficacy of EPN was evaluated using FECRT according to the World Association for the Advancement for Veterinary Parasitology (WAAVP) Guidelines (Coles *et al.*, 1992) in lactating dairy ewes. On-farm visits were done rapidly following suspicion, whenever possible. However, for farms 2 and 4, the first Covid-19 lockdown in France caused a 2-month delay between suspicion and visit. On 1 farm (farm 2), the lactating ewes were not available (e.g. they were already grazing in high-altitude summer pastures) and due to the emergency of the situation, FECRT was conducted on ewe lambs. The animals were randomly allocated to 4 groups of 10–11 animals according to their age to compose homogenous groups representative of the herd or the age group. A control group was left untreated, 1 group received injectable EPN (0.2 mg kg⁻¹ of LBW, Eprecis[®]injectable, CEVA Santé Animale, Libourne, France; further referred to as the 'SC group') and another group received a topical 'Pour-On' form of EPN (1 mg kg⁻¹ of LBW, Eprinex Multi[®], Boehringer Ingelheim, Lyon, France; 'T group') according to the manufacturer's indication. The last group received EPN orally, using the topical formula (Eprinex Multi[®], Boehringer Ingelheim; 'O group') off label and at the dose of 0.5 mg kg⁻¹ of body weight (Badie *et al.*, 2015). All animals were treated with a dose rate of 80 kg, which is heavier than the heaviest animal of the group, the 2 encountered breed weights being on average 55–60 kg for female individuals. For the topical treatment, wool was carefully parted so as to apply the solution as well as possible on the skin. For the oral drench, a graduated single-use syringe was used and the absence of regurgitation was verified after treatment. Groups were marked according to their treatment regimen. Feces was collected individually from all animals, samples were identified using the animals' tag 5 digit number and treatment was administered to the pre-defined groups. Fourteen days after treatment, feces was collected individually from all groups. Animals with no fecal samples collected on day 14 after treatment were excluded from the study.

FECRT

Individual FECs were conducted using the modified McMaster method with a sensitivity of 15 eggs per gram (EpG) (Raynaud *et al.*, 1970) within a maximum of 48 h after sampling. Animals for which no strongyle eggs were detected at D0 or animals for which no feces was collected post-treatment were excluded from the study. Once the FEC for the D0 samples were established, the mean FEC was calculated per group, as described by Coles *et al.* (1992). Only groups for which the mean FEC was greater than 300 EPG were included in the study (Cabaret and Berrag, 2004).

Fecal egg count reduction (FECR) and 95% confidence intervals (CIs) were calculated using 3 different formulas, as follows (Coles *et al.*, 1992; Dash *et al.*, 1988; McKenna, 2006):

$$\text{FECR}_1 = 100 \times (1 - \text{EpG}_{T2}/\text{EpG}_{C2})$$

$$\text{FECR}_2 = 100 \times (1 - (\text{EpG}_{T2} \times \text{EpG}_{C1}/\text{EpG}_{T1} \times \text{EpG}_{C2}))$$

$$\text{FECR}_3 = 100 \times (1 - \text{EpG}_{T2}/\text{EpG}_{T1})$$

where EpG_{T1} and EpG_{T2} are the arithmetic means of FEC in a treated group at D0 and D14, respectively, and EpG_{C1} and

Table 1. Interpretation guide for FECRT results (COMBAR, 2021)

Efficacy	Results
Reduced	FECR < 95% and lower limit of the 95% CI < 90%
Doubtful	Either FECR < 95% or lower limit of the 95% CI < 90%
Normal	FECR ≥ 95% and lower limit of the 95% CI ≥ 90%

EpG_{C2} are the arithmetic means of FEC in the control group, at D0 and D14, respectively.

CIs for these 3 formulas were calculated according to the methods described by Coles *et al.* (FECR₁) (Coles *et al.*, 1992) and by Lyndal-Murphy *et al.* (FECR₂ and FECR₃) (Lyndal-Murphy *et al.*, 2014).

The results were interpreted as described in Table 1.

Larvae collection

After FEC, at D0 and D14, stools were combined by group (control, SC, O, T) for fecal culture. Mixing was done so that when the remaining amount after FEC was sufficient, 3–5 g of feces from each animal was combined into the culture. The composite fecal cultures were then incubated for at least 12 days at 24 ± 1° C, and humidified every 2–3 days with tap water. For larvae collection, pots were filled to the brim with tap water and turned up-side down into Petri dishes, which were in turn filled with water. Larvae were collected twice at a 24 h interval in a volume of 40–45 mL and stored vertically at 4°C until DNA extraction (MAFF, 1986).

Larvae quantification and identification

The supernatant of the tubes stored at 4°C was discarded, and 5 mL of the pellet containing the larvae was kept for further analysis. Furthermore, 500 µL of the pellet was used for the DNA extraction, using the DNeasy PowerSoil kit (QIAGEN, Hilden, Germany). Molecular identification was then performed using a real-time polymerase chain reaction (PCR) according to Milhes *et al.* (2017). Experiments were based on real-time PCR reactions, and standard curves for larval DNA quantitation were established for each PCR run and for 3 species *H. contortus*, *Teladorsagia circumcincta* and *Trichostrongylus colubriformis*.

EPN analysis in sheep serum

Blood samples were collected 2 and 5 days post-EPN treatment, in dry tubes from the jugular vein of all treated animals. Blood samples were centrifuged at 3500 rpm for 10 min. Serum was collected and stored at –20°C until further analysis.

After extraction from serum with acetonitrile, EPN concentration was measured using high-performance liquid chromatography with fluorescent detection, as previously described by Sutra *et al.* (1998). The quantification limit of the method was 0.07 ng mL⁻¹, and the inter-assay coefficient of variation was lower than 5%.

Statistical analysis

Graphs were executed using GraphPad Prism version for Windows, GraphPad Software, San Diego, California, USA. Statistical analyses were conducted using R [version 4.1.1 (2021-08-10)] and RStudio version 1.4.1106 (RStudio Team, 2021). Mean EPN concentrations were compared for different treatment regimens within farms using a non-parametric Wilcoxon test.

Results

FECRT

Average FEC on D0 in every group and on each farm were above 300 EpG. On farms 2–5, after withdrawing animals not responding to inclusion criteria detailed in ‘FECRT’ section of Materials and methods, 7–11 animals remained per group. At the moment of testing, farm 1 had started the transfer of some animals to summer pastures. The number of animals remaining on the farm was sufficient for 3 groups of 8 lactating ewes (control, treated by subcutaneous and with the topical route) (Table 2).

Calculated FECR are presented in Fig. 1. Depending on the farm, the group and the formula used, FECR results varied widely. All values of FECR were lower than 95%, except for FECR₃ for group O of farm 4 and all lower level CIs were inferior to 90%. With the exception of FECR₃ of group O for farm 4 (97%), these criteria indicate reduced efficacy for all 5 farms. Regarding group O of farm 4, interpretation would have been that efficacy of EPN was doubtful. However, given results obtained with 2 other formulas, including FECR₁ recommended by the WAAVP guidelines, efficacy for group O of farm 4 is clearly reduced.

Different FECR formulas yield different results, depending mainly on the value of the mean FEC of different groups. FECR₁ and FECR₃ yield similar results when the mean FEC of the control group on D14 is close to the mean FEC of treated groups on D0, as is the case on farm 2. On this farm, the FEC on D14 for the control group (3756 EpG) is not significantly different from FECs for the SC, O and T groups (respectively 4036, 1445 and 5072 EpG) on D0 (*P* value < 0.05). FECR₁ formula that compares the FEC of treated and control groups on D14 yields similar percentages to FECR₃, which compares FEC of treated group on D14 and D0, in this case (e.g. 87 and 88% reduction for the SC group with FECR₁ and FECR₃, respectively). On farm 4, percentages of fecal egg reduction differ between FECR₁ and FECR₃. There is a significant difference between the FEC of the control group on D0 (194 EpG) and of the treated groups on D14 (1813, 1986 and 1338 EpG for SC, O and T groups, respectively, *P* < 0.05). For example, considering the SC group on this farm, post-treatment fecal egg reduction is –25% using FECR₁, yet it is 83% using FECR₃.

Mean EPN concentrations in serum 2 days after administration were significantly higher after subcutaneous injection than after oral administration in 3 out of the 4 farms where both these routes were tested (Fig. 2; farms 2, 3 and 5; *P* value < 0.01). On farm 4, there was no significant difference between both routes. Topical administration of EPN resulted in dramatically low drug concentrations in the serum of ewes in all 5 farms (Fig. 2; *P* value < 0.01). Mean values were between 14.35 [s.d.: 4.43] and 27.84 ng mL⁻¹ [s.d.: 6.37] for the SC group; 5.06 [s.d.: 5.71] and 25.14 ng mL⁻¹ [s.d.: 9.74] for the O group and between 0.97 [s.d.: 0.54] and 6.92 ng mL⁻¹ [s.d.: 4.2] for the T group, 2 days after treatment (Fig. 2). Five days after treatment, EPN serological concentrations were significantly higher after subcutaneous injection than after either of the other routes.

For the T groups, the individual concentrations of EPN varied from being all below 2 ng mL⁻¹ (farm 5) to all above (farm 1). On farms 2, 3 and 4, respectively, 44, 60 and 50% of individual EPN concentration values in the T group were below this concentration threshold (Fig. 2 and Supplementary data).

Strongyle species present pre- and post treatment

Before treatment, at D0, the strongyle species most present in the cultured feces of every farm was *H. contortus*. On farm 1, it was the only species of the 3 the qPCR could identify. On the 4 other farms, *T. colubriformis* and *T. circumcincta* were present

Table 2. Mean FEC results, with minimal and maximal individual value and final number of animals included, per group and per farm

Farm		Control		SC		O		T	
		D0	D14	D0	D14	D0	D14	D0	D14
1	Mean	850	1956	2019	2689			1408	919
	Min-Max	100–2250	0–7100	100–10 000	0–11 750			150–5300	50–4800
	N	8		8				8	
2 ¹	Mean	3028	3756	4036	486	1445	400	5072	394
	Min-Max	75–6550	300–7550	800–17 200	100–2000	450–2750	0–1100	850–12 700	50–950
	N	8		11		10		9	
3	Mean	1428	800	662	650	1089	1039	1205	885
	Min-Max	100–6550	50–2250	15–2050	0–1950	50–2550	0–2550	50–2350	0–2200
	N	9		10		9		10	
4	Mean	1693	194	1813	302	1986	50	1338	581
	Min-Max	100–8500	45–500	150–5300	0–2000	150–8200	0–200	50–3250	50–1300
	N	7		8		7		8	
5	Mean	469	525	376	413	838	980	735	1020
	Min-Max	50–1550	0–1800	60–1700	0–1600	50–2650	100–2700	350–1200	300–1900
	N	10		8		10		10	

In bold, values of mean and minimum–maximum FEC on day 0, for an easier quick reading.
¹On farm 2, FECRT were conducted on ewe lambs.

in small proportions: *T. colubriformis* larvae composed at most 16.4% (on farm 3) of the larval culture yield (Table 3).

After treatment, *H. contortus* was the main species identified on the 5 farms (Table 3). For 4 farms out of 5, *H. contortus* was the only species remaining for the groups treated by subcutaneous injection. On farm 3, *T. colubriformis* larvae were also present in the cultures post injectable EPN treatment (Table 3). On farm 2, *T. colubriformis* larvae were the only species present post oral treatment, however in small quantities (Supplementary data, Table S8). *Haemonchus contortus* and *T. colubriformis* larvae were present in the post-treatment fecal cultures of the ewes treated with a topical solution, except in farm 1 where the collected larvae were 100% *H. contortus*.

Discussion

In this field study, EPN was found to have a reduced efficacy whatever the formula tested (SC, O, T) in 5 commercial dairy sheep farms where veterinarians and farmers suspected a lack of efficacy based on the persistence of clinical signs following oral or injectable treatment. Low drug efficacy was observed even in the SC administration group, which showed the highest drug levels in the hosts' serum.

We confirmed that EPN serum levels are highly dependent upon the route of administration. EPN concentration measured in the serum of treated lactating and pre-lactating ewes 2 days after treatment was well above the 2 ng mL⁻¹ minimal efficacy concentration for all the animals treated with a subcutaneous or oral formula, which supports the idea that these ewes received a dose of the molecule that can be considered sufficient to kill strongyle adults. The poor FECRT performance obtained in these animals strongly supports the presence of strongyles resistant to EPN. Although no pharmacokinetic and pharmacodynamic (PK/PD) study has been conducted to specifically identify the minimal EPN therapeutic dose, the minimal active dose for this drug family (e.g. ivermectin) has been shown to be above 2 ng mL⁻¹ (Bousquet-Mélou *et al.*, 2011). This concentration is

therefore considered a threshold that guarantees efficacy of EPN in small ruminants (Hoste *et al.*, 2004; Rostang *et al.*, 2020). The time at which EPN concentration reaches its highest averages between 1.2(±0.4) and 3.13(±2.99) days depending on dosage rate and physiology of the animals was considered (Imperiale *et al.*, 2006; Hodošček *et al.*, 2008; Hamel *et al.*, 2017). Average serum EPN concentrations in the groups treated with a topical solution of EPN were low in most of the farms on D2. Differences in the breed and physiology of the animals could explain values below those found by Hamel *et al.* (2017) in dry merino crossed sheep. In the present study, on all farms except farm 2, FECR tests were conducted on lactating ewes and in all farms animals bore a substantial worm burden, and both lactation and body condition have been shown to influence ML pharmacokinetic parameters (Lespine *et al.*, 2004, 2012; Rostang *et al.*, 2020).

The purpose of this study was to provide reliable information about AR status in farms. We set up a feasible protocol to monitor drug efficacy through combining FECR and drug concentration monitoring in treated animals. Measuring concentrations at 2 critical times 2 days (close to maximal concentration) and 5 days (elimination phase), these data points allow simulation of the complete drugs' pharmacokinetics.

FECR values indicate a reduced efficacy with all 3 formulas and the low FECR after a topical treatment is due to the presence of resistant strongyle. However, cases of underexposure of GIN to EPN when using a topical formula have previously been reported by veterinary practitioners and confirmed by 2 recent studies in France. Bouy *et al.* and Bordes *et al.* described cases where FECR after EPN treatment were below 95% when using the topical solution and above 95% when animals of the same flock were treated with a subcutaneous solution (Bouy *et al.*, 2021; Bordes *et al.*, 2022). In the study by Bordes *et al.* (2022) serum concentrations of EPN were below 2 ng mL⁻¹ for all animals treated with a topical formula. These findings are in line with others (Hoste *et al.*, 2004; Hodošček *et al.*, 2008) that underline the highly variable bioavailability of the topical formula of EPN. The use of topical route for EPN is therefore not recommended.

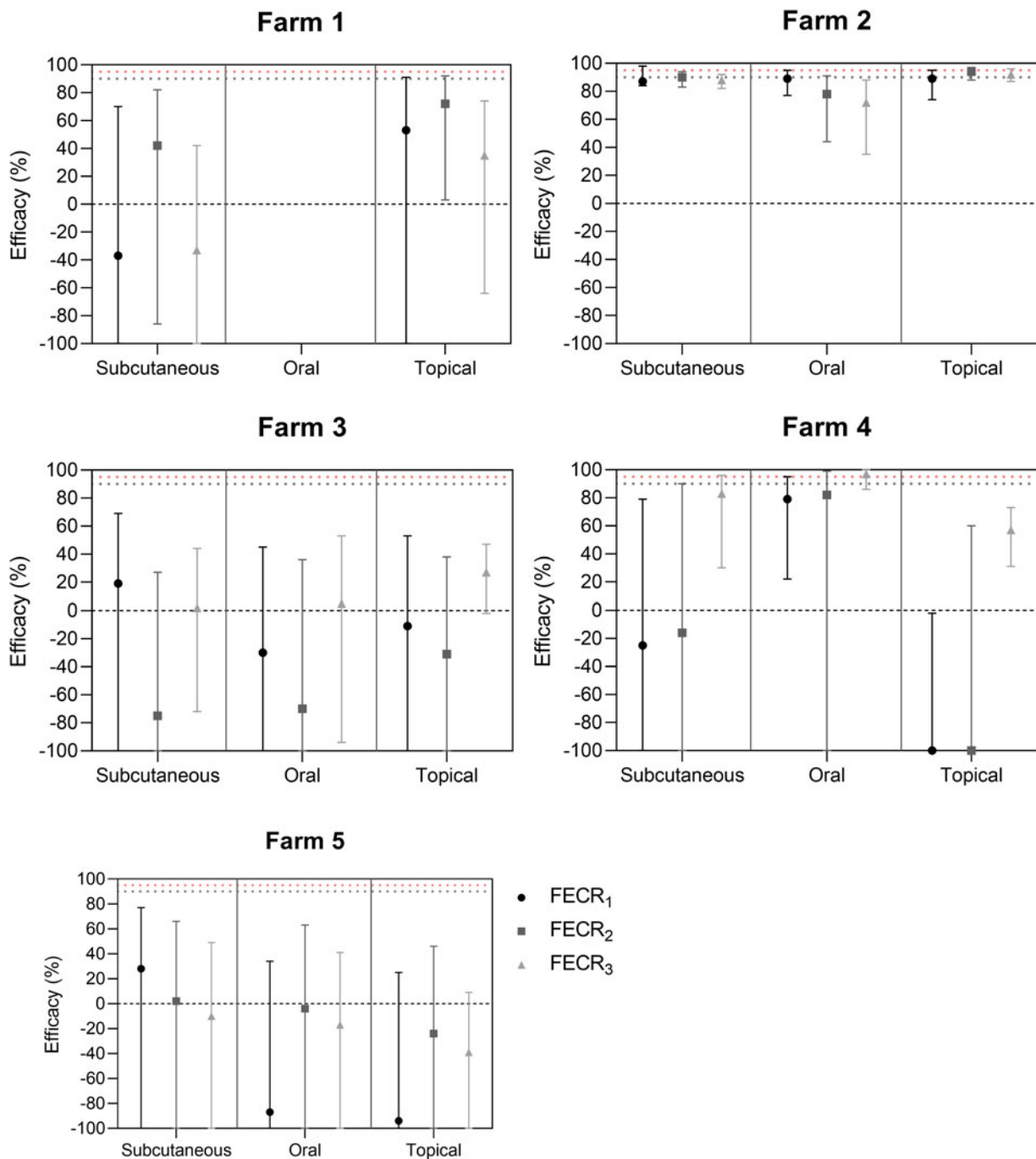


Fig. 1. FECR results and confidence intervals for the 5 farms, calculated according to 3 different formulas and for all treatment types.

The significant difference between mean concentrations of EPN in SC and T groups is observed although the dose rate for the topical solution is 5 times higher than for the injection solution (1 mg kg^{-1} of LBW for the topical solution and 0.2 mg kg^{-1} LBW for the injection solution). Given the impact of ML on non-target species such as dung beetles, elimination of the molecule, through direct contact or by the fecal matters, could have an impact on pasture quality (Sands and Wall, 2018; Verdú *et al.*, 2018; Weaving *et al.*, 2020).

Upon communication of these results back to farmers and veterinarians, one of the challenges was explaining the discrepancy between the reduction calculated for the SC group and the one calculated for the oral drench group on the same farm at the same date, therefore with the same control group. Questions arose for these 2 treatment regimens although not for the topical formula group for the reasons explained above. Much has already

been said about FECRT and their limits, and the debate remains open as summarized very recently by Morgan *et al.* (2022). However, our field experience teaches us that such differences need explanations, in order to be accepted by farmers and veterinarians. In our study, FECRT variations could hardly be explained by pharmacological factors, as EPN concentrations were well above 2 ng mL^{-1} , a concentration at which the molecule is considered to be efficient (Guillot *et al.*, 1986; Guyonnet *et al.*, 2017). Although ewes of similar ages were evenly distributed between the SC and O group, differences in mean EPG partly explain the differences observed between the FECR of these 2 treatment formulas. Host factors, such as consistency of feces could contribute to variations in egg outputs and contribute to variations from one group to another, and host immunity could also be of importance for the inter-individual variations. *Haemonchus contortus* being the main strongyle species before

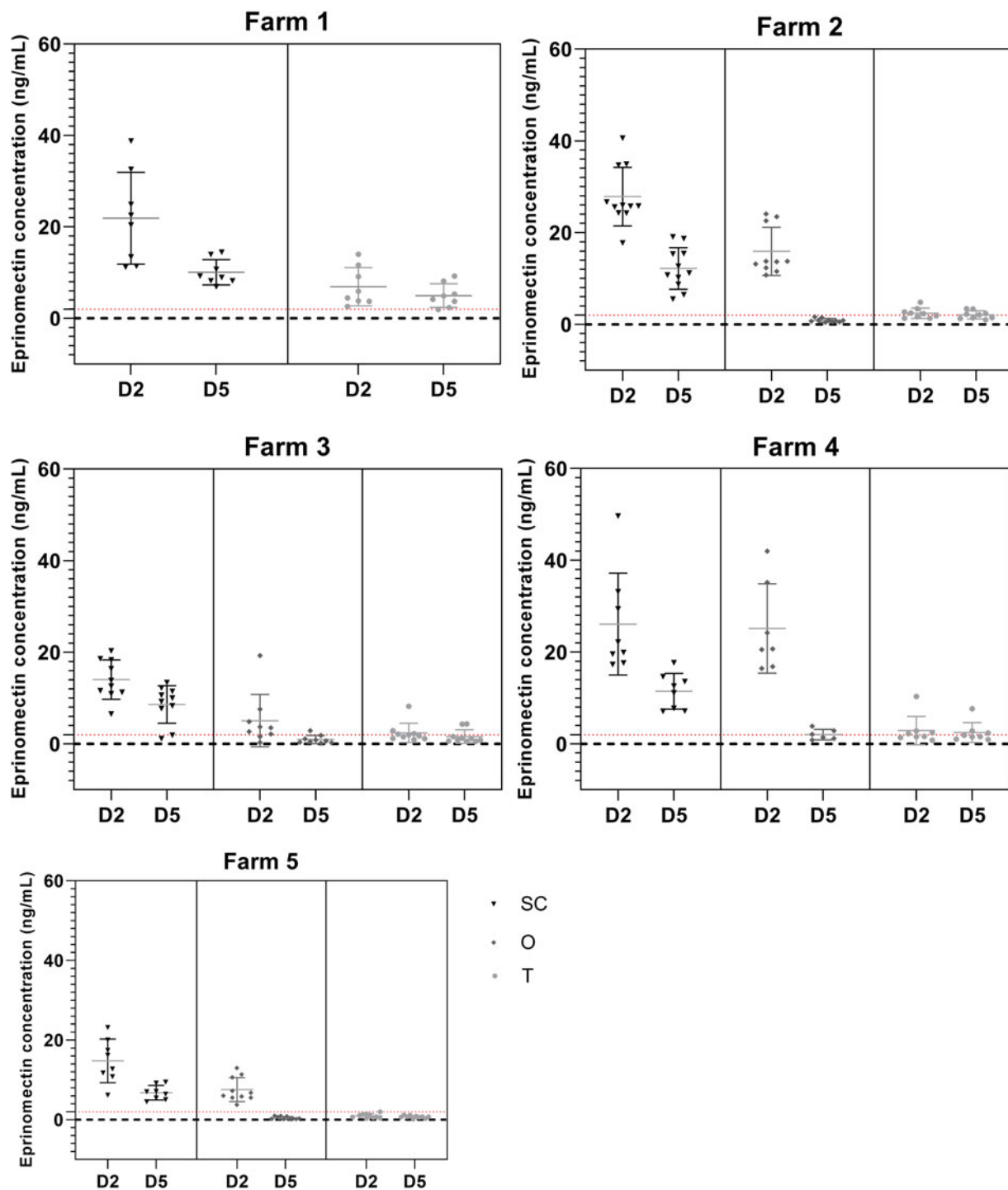


Fig. 2. Serological concentrations of EPN by farm, and by administration route. Horizontal lines indicate mean concentrations per treatment type and per day post-treatment. Black triangle: SC group; medium grey diamond: O group; light grey dot: T group. Red dotted line is at 2 ng mL^{-1} . D2: 2 days after treatment; D5: 5 days after treatment. Individual concentrations and mean concentrations per group \pm s.d. (7–11 animals per group).

and after treatment in all 5 farms, variations in FECR due to initial diversity of species is limited. Parasite fitness, including its fecundity, could add to the observed variations, although this should be limited by the fact that it is highly probable all sheep of the same flock harbour the same resistant isolate.

Identification of the 3 main pathogenic strongyle species for small ruminants was done using fecal cultures and qPCR. In all 5 farms, *H. contortus* was the main species present after treatment. Furthermore, resistance to EPR of isolates from farms 1 and 4 was confirmed by infestation and EPN challenge in experimental sheep (G. Salle, unpublished data). Interestingly, before treatment, *H. contortus* was predominant in the fecal culture yields of all 5

farms, and on farm 1 it was the only species present. These farms were investigated because EPN treatments were not resolving the observed symptoms, although the farmers had sometimes drenched the animals with EPN several times before calling their veterinarians to alert them to the problem. Our hypothesis is that these repeated treatments have exerted an important selective pressure upon the present worms, and cleared all susceptible populations. Farms 1, 4 and 5 were included in this study because during the spring of 2020 they were facing dire situations. On farms 2 and 3, health issues were sub-acute. Veterinarians knew the history of these 5 farms and that they are prone to facing GIN issues. This first report of EPN resistance in dairy sheep in

Table 3. Proportions (%) of the 3 main pathogenic species in bulk fecal cultures before (D0) and after (D14) for every group of the 5 farms

Farm	Control									SC									O									T								
	D0			D14			D0			D14			D0			D14			D0			D14			D0			D14			D0			D14		
	Hc	Te	Tr	Hc	Te	Tr	Hc	Te	Tr	Hc	Te	Tr	Hc	Te	Tr	Hc	Te	Tr	Hc	Te	Tr	Hc	Te	Tr	Hc	Te	Tr	Hc	Te	Tr						
1	100	0	0	100	0	0	100	0	0	100	0	0	100	0	0	100	0	0	100	0	0	100	0	0	100	0	0	100	0	0						
2 ^a	97.4	2.2	0.4	99.2	0	0.8	99.3	0.6	0.2	100	0	0	97.8	0.4	1.8	98.6	0.7	0.7	92.1	0	7.9	98.6	0.7	0.7	92.1	0	7.9	98.6	0.7	0.7						
3	94.5	1.2	4.3	88.8	4.6	6.6	99.4	0.6	0	65.8	0	34.2	78.2	15.2	6.7	78.7	4.8	16.4	85.7	4.1	10.2	78.7	4.8	16.4	85.7	4.1	10.2	78.7	4.8	16.4						
4	75.5	12.2	12.4	100	0	0	88.8	0.3	10.9	100	0	0	78.8	8.9	12.3	56.1	0.1	43.8	100	0	0	56.1	0.1	43.8	100	0	0	56.1	0.1	43.8						
5	99.9	0.1	0	100	0	0	99.8	0	0	100	0	0	100	0	0	99.4	0	0.6	90.6	1	8.4	99.4	0	0.6	90.6	1	8.4	99.4	0	0.6						

Hc, *Haemonchus contortus*; Te, *Teladorsagia circumcincta*; Tr, *Trichostrongylus colubriformis*; SC, subcutaneous EPN; O, oral drench EPN; T, topical EPN
^aOn farm 2, FECRT were conducted on ewe lambs.

this dairy region is a description of how resistance can manifest itself and how it has been investigated. This study was conducted to investigate issues raised by some farmers and veterinarians, and the aim was not to determine the prevalence of EPN resistance. Hence, to this date, it is not known if these cases are the tip of the iceberg regarding EPN resistance in the *Pyrénées Atlantiques*, and if they are, how big the iceberg is.

In post topical treatment coprocultures from farms 2 to 5, *T. colubriformis* and *T. circumcincta* (on farm 3) were also identified. Considering the EPR serum concentration for this treatment formula, we hypothesize these worms are still present because they have been under-exposed to the molecule. Furthermore, the intestinal species *T. colubriformis* has already been described as dose-limiting for EPN, its presence after topical treatment is not surprising (Chartier *et al.*, 1999; Hoste *et al.*, 2004).

In this southwestern area of France, resistance of *H. contortus* to EPN had previously been described in lactating goats (Bordes *et al.*, 2020) and in sheep raised for meat (Cazajous *et al.*, 2018), but this is the first report of the presence of resistant strongyle strains in dairy sheep in the *Pyrénées Atlantiques*. Special attention has been brought to EPN resistance in this area, as well as in the Roquefort area, being the only molecule with a zero milk withdrawal period. Hence, EPN resistance means treating ewes against GIN during their lactation will inevitably come at the cost of, at least, throwing away milk during the withdrawal period. Farmers have to find other ways of controlling parasitism than solely relying on drugs, in order to keep their grazing flocks healthy while maintaining a decent level of production. The presence of resistant strains is also of concern here because of the use of collective pastures that could allow for the dissemination of resistant strains.

Resistance of GIN to ML molecules in France appeared relatively late, compared to other countries: Geurden *et al.* (2014) and Paraud *et al.* (2010) reported no resistance to ML in the 2 main dairy sheep regions and in dairy goats, respectively, and the first case of ivermectin resistance was described for *T. circumcincta* in meat sheep production in central France in 2014 (Paraud *et al.*, 2016). These observations are in line with the general trend in Europe of increasing AR throughout anthelmintic families and GIN species (Rose Vineer *et al.*, 2020). Of the 3 main pathogenic GIN species for sheep, *H. contortus*, originally a parasite of warm and humid climates (Sallé *et al.*, 2019; Arsenopoulos *et al.*, 2021), profits from global warming and is reaching farther north in Europe and infection pressure expands during the year (Rose *et al.*, 2016). Although located in southern France, the area of interest for the present study harbours an oceanic climate with normally mild temperatures. In the last few years, it seems to be hosting more frequent cases of severe haemonchosis (P. Jacquet, T. Cazajous, personal communication), in line with the rise of average temperatures. Four of the 5 cases of haemonchosis presented here happened after a particularly mild winter (MeteoFrance, 2020), which could have allowed an increased survival of *H. contortus* larvae on pastures. As well as adapting to climate, *H. contortus* has also been adapting to ML treatments, and in addition to the present study, resistance of the Barber Pole Worm has also been recently described in sheep in southwest England (Bull *et al.*, 2022) and in goats in Austria (Hinney *et al.*, 2022).

Conclusion

The present study reports for the first time in France 5 cases of EPN-resistant *H. contortus* in dairy ewes in the south western *département* of the *Pyrénées Atlantiques*, the country's second largest sheep milk and cheese production area. These isolated cases

are particularly worrying for the dairy sheep production in this area, where an important percentage of farms rely on summer pastures, usually shared, as part of their forage resource. However, they reflect what is happening elsewhere in Europe, in meat but also dairy sheep production. For milk-producing farms, EPN resistance in GIN does not come as a complete surprise, as only a very small pool of molecules is used for treatment. This study further confirms the variability of EPN serum concentration depending on administration route, with the injectable formula yielding the highest concentration post-treatment. The topical solution yields highly variable and sub-therapeutic EPN concentrations. Therefore, the use of topical EPN should be discouraged so as not to exacerbate the problem of resistance to ML and to better maintain good animal health. Dairy production adds an extra challenge to field management, yet some farmers have already found some encouraging, and hopefully durable, improvements to their system. For the farms not yet facing resistance of GIN to EPN, a simple and robust protocol to target and selectively treat lactating ewes to maintain a refuge population is in trial.

Supplementary material. The supplementary material for this article can be found at <https://doi.org/10.1017/S0031182023000069>.

Data availability. Data supporting results are provided within the article and in the supplementary materials.

Acknowledgements. The authors are very grateful to the farmers who took part in this study, for their cooperation and for granting them access to their flocks.

Author's contributions. P. J. and A. L. conceived and designed the study. L. B., P. J., S. J., T. C., J. L., N. D., M. C., C. V.-N., M. D., M. A. and C. D. carried out the fieldwork. L. B., C. G., S. J., J. F. S., M. D., M. A. and C. D. carried out laboratory analysis. S. J., L. B., N. D., M. D., D. A., H. K., A. L. and P. J. wrote the article.

Financial support. Research presented in this study has received financial support from the Nouvelle Aquitaine Region 'Paralut' project, from the France Futur Elevage (F2E Institut-Carnot Santé Animale) 'Antherin' project and CEVA Santé Animale.

Conflict of interest. S. J., D. A. and H. K. are employees of CEVA Santé Animale. All work herein was conducted in academic settings, and the authors declare no conflict of interest regarding the present results.

Ethical standards. Stool and blood collection and anthelmintic treatments are a part of routine veterinary procedures without any traumatic method. Such procedures are not qualified as animal experimentation involving vertebrates according to French laws, so no specific ethical clearance was required.

References

- Arsenopoulos KV, Fthenakis GC, Katsarou EI and Papadopoulos E (2021) Haemonchosis: a challenging parasitic infection of sheep and goats. *Animals* **11**, 363.
- Badie C, Lespine A, Devos J, Sutra JF and Chartier C (2015) Kinetics and anthelmintic efficacy of topical eprinomectin when given orally to goats. *Veterinary Parasitology* **209**, 56–61.
- Bordes L, Dumont N, Lespine A, Souil E, Sutra J-F, Prévot F, Grisez C, Romanos L, Dailedouze A and Jacquet P (2020) First report of multiple resistance to eprinomectin and benzimidazole in *Haemonchus contortus* on a dairy goat farm in France. *Parasitology International* **76**, 102063.
- Bordes L, Ticoulet D, Sutra JF, Lespine A and Jacquet P (2022) Lack of efficacy of topical administration of eprinomectin against gastrointestinal nematode in a French dairy sheep farm: a case of underexposure of worms. *Veterinary Record Case Reports*, e435. doi: 10.1002/vrc.2.435
- Bousquet-Mélou A, Jacquet P, Hoste H, Clément J, Bergeaud J-P, Alvinerie M and Toutain P-L (2011) Licking behaviour induces partial anthelmintic efficacy of ivermectin pour-on formulation in untreated cattle. *International Journal for Parasitology* **41**, 563–569.
- Bouy M, Fito-Boncompagni L, Harinck E, Lukkes S and Heckendorn F (2021) Echecs de traitement anthelminthiques à base d'éprinomectine sur des petits ruminants: résistance ou voie d'administration inappropriée? *Le Nouveau Praticien Vétérinaire – Elevage et santé* **13**, 126–130.
- Bull K, Glover MJ, Rose Vineer H and Morgan ER (2022) Increasing resistance to multiple anthelmintic classes in gastrointestinal nematodes on sheep farms in southwest England. *Veterinary Record* **190**, e1531. doi: 10.1002/vetr.1531
- Cabaret J and Berrag B (2004) Faecal egg count reduction test for assessing anthelmintic efficacy: average versus individually based estimations. *Veterinary Parasitology* **121**, 105–113.
- Cazajous T, Prévot F, Kerbiriou A, Milhes M, Grisez C, Tropee A, Godart C, Aragon A and Jacquet P (2018) Multiple-resistance to ivermectin and benzimidazole of a *Haemonchus contortus* population in a sheep flock from mainland France, first report. *Veterinary Parasitology: Regional Studies and Reports* **14**, 103–105.
- Chartier C, Etter E, Pors I and Alvinerie M (1999) Activity of eprinomectin in goats against experimental infections with *Haemonchus contortus*, *Teladorsagia circumcincta* and *Trichostrongylus colubriformis*. *Veterinary Record* **144**, 99–100.
- Coles GC, Bauer C, Borgsteede FHM, Geerts S, Klei TR, Taylor MA and Waller PJ (1992) World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (W.A.A.V.P.) methods for the detection of anthelmintic resistance in nematodes of veterinary importance. *Veterinary Parasitology* **44**, 35–44.
- COMBAR (2021). Fecal Egg Count Reduction Test (FECRT) protocol. Gastrointestinal nematodes - Sheep and Goats. https://www.combar-ca.eu/sites/default/files/FECRT_PROTOCOL_sheep_goats_March%202021.pdf
- Dash KM, Hall E and Barger IA (1988) The role of arithmetic and geometric mean worm egg counts in faecal egg count reduction tests and in monitoring strategic drenching programs in sheep. *Australian Veterinary Journal* **65**, 66–68.
- Falout LC, O'Neill TJ, Menzies PI, Peregrine AS, Jones-Bitton A, vanLeeuwen J and Mederos A (2014) A systematic review and meta-analysis of factors associated with anthelmintic resistance in sheep. *Preventive Veterinary Medicine* **117**, 388–402.
- Geurden T, Hoste H, Jacquet P, Traversa D, Sotiraki S, Frangipane di Regalbono A, Tzanidakis N, Kostopoulou D, Gaillac C, Privat S, Giangaspero A, Zanardello C, Noé L, Vanimisetti B and Bartram D (2014) Anthelmintic resistance and multidrug resistance in sheep gastrointestinal nematodes in France, Greece and Italy. *Veterinary Parasitology* **201**, 59–66.
- Guillot FS, Wright FC and Oehler D (1986) Concentration of ivermectin in bovine serum and its effect on the fecundity of psoroptic mange mites. *American Journal of Veterinary Research* **47**, 525–527.
- Guyonnet J, Karembe H, Magnier R and Menudier N (2017) *Pharmacocinétique et déplétion des résidus d'éprinomectine dans le lait après administration sous-cutanée d'Éprecis chez la brebis*. Paris, France: Société Nationale des Groupements Techniques Vétérinaires.
- Hamel D, Bosco A, Rinaldi L, Cringoli G, Kaulfuß K-H, Kellermann M, Fischer J, Wang H, Kley K, Mayr S, Rauh R, Visser M, Wiefel T, Fankhauser B and Rehbein S (2017) Eprinomectin pour-on (EPRINEX® Pour-on, Merial): efficacy against gastrointestinal and pulmonary nematodes and pharmacokinetics in sheep. *BMC Veterinary Research* **13**, 148.
- Hinney B, Wiedermann S, Kaiser W, Krücken J and Joachim A (2022) Eprinomectin and moxidectin resistance of trichostrongyloids on a goat farm in Austria. *Pathogens* **11**, 498.
- Hodošček L, Grabnar I, Milčinski L, Süßinger A, Eržen NK, Zadnik T, Pogačnik M and Cerkenvenik-Flajs V (2008) Linearity of eprinomectin pharmacokinetics in lactating dairy sheep following pour-on administration: excretion in milk and exposure of suckling lambs. *Veterinary Parasitology* **154**, 129–136.
- Hoste H, Lespine A, Lemerrier P, Alvinerie M, Jacquet P and Dorchies P (2004) Efficacy of eprinomectin pour-on against gastrointestinal nematodes and the nasal bot fly (*Oestrus ovis*) in sheep. *Veterinary Record* **154**, 782–785. <https://doi.org/10.1136/vr.154.25.782>
- HPRA (2016) *Publicly Available Assessment Report for a Veterinary Medicinal Product: Eprinex Multi 5 mg/ml Pour-on for Beef and Dairy Cattle, Sheep and Goats.*, IE/V/0347/001/DC. Dublin, Ireland: HPRA.
- HPRA (2020) *Publicly Available Assessment Report for a Veterinary Medicinal Product: Eprecis 20 mg/ml Solution for Injection for Cattle, Sheep and Goats*, IE/V/0340/001/DC. Dublin, Ireland: HPRA.

- Imperiale F and Lanusse C** (2021) The pattern of blood–milk exchange for antiparasitic drugs in dairy ruminants. *Animals* **11**, 2758.
- Imperiale F, Pis A, Sallovitz J, Lisfchitz A, Busetti M, Suárez V and Lanusse C** (2006) Pattern of eprinomectin milk excretion in dairy sheep unaffected by lactation stage: comparative residual profiles in dairy products. *Journal of Food Protection* **69**, 2424–2429.
- INAO** (2015) *Cahier des Charges de l'appellation d'origine 'Ossau-iraty', décret 2015-1225*. Montreuil, France: INAO.
- Kotze AC and Prichard RK** (2016) Anthelmintic resistance in *Haemonchus contortus*. *Advances in Parasitology* **93**, 397–428. doi: 10.1016/bs.apar.2016.02.012
- Lespine A, Sutra J-F, Dupuy J, Alvinerie M and Aumont G** (2004) The influence of parasitism on the pharmacokinetics of moxidectin in lambs. *Parasitology Research* **93**, 121–126.
- Lespine A, Chartier C, Hoste H and Alvinerie M** (2012) Endectocides in goats: pharmacology, efficacy and use conditions in the context of anthelmintic resistance. *Small Ruminant Research* **103**, 10–17.
- Lyndal-Murphy M, Swain AJ and Pepper PM** (2014) Methods to determine resistance to anthelmintics when continuing larval development occurs. *Veterinary Parasitology* **199**, 191–200.
- MAFF** (1986) *Manual of Veterinary Parasitological Laboratory Techniques*. London: HMSO.
- McKenna P** (2006) A comparison of faecal egg count reduction test procedures. *New Zealand Veterinary Journal* **54**, 202–203.
- Meteo France** (1991–2020). meteofrance.com.
- MeteoFrance** (2020) *France: l'hiver le plus chaud jamais mesuré*. Saint Mandé, France: MeteoFrance.
- Milhes M, Guillerm M, Robin M, Eichstadt M, Roy C, Grisez C, Prévot F, Liénard E, Bouhsira E, Franc M and Jacquet P** (2017) A real-time PCR approach to identify anthelmintic-resistant nematodes in sheep farms. *Parasitology Research* **116**, 909–920.
- Morgan ER, Lanusse C, Rinaldi L, Charlier J and Vercruysse J** (2022) Confounding factors affecting faecal egg count reduction as a measure of anthelmintic efficacy. *Parasite* **29**, 20.
- Murri S, Knubben-Schweizer G, Torgerson P and Hertzberg H** (2014) Frequency of eprinomectin resistance in gastrointestinal nematodes of goats in canton Berne, Switzerland. *Veterinary Parasitology* **203**, 114–119.
- O'Connor LJ, Walkden-Brown SW and Kahn LP** (2006) Ecology of the free-living stages of major trichostrongylid parasites of sheep. *Veterinary Parasitology* **142**, 1–15.
- Paraud C, Pors I, Rehby L and Chartier C** (2010) Absence of ivermectin resistance in a survey on dairy goat nematodes in France. *Parasitology Research* **106**, 1475–1479.
- Paraud C, Marcotty T, Lespine A, Sutra JF, Pors I and Devos I** (2016) Cross-resistance to moxidectin and ivermectin on a meat sheep farm in France. *Veterinary Parasitology* **226**, 88–92.
- Raynaud J-P, William G and Brunault G** (1970) Etude de l'efficacité d'une technique de coproscopie quantitative pour le diagnostic de routine et le contrôle des infestations parasitaires des bovins, ovins, équins et porcins. *Annales de Parasitologie Humaine et Comparée* **45**, 321–342.
- Rose H, Caminade C, Bolajoko MB, Phelan P, Van Dijk J, Baylis M, Williams D and Morgan ER** (2016) Climate-driven changes to the spatio-temporal distribution of the parasitic nematode. *Global Change Biology* **22**, 1271–1285. doi: 10.1111/gcb.13132
- Rose Vineer H, Morgan ER, Hertzberg H, Bartley DJ, Bosco A, Charlier J, Chartier C, Claerebout E, de Waal T, Hendrickx G, Hinney B, Höglund J, Ježek J, Kašný M, Keane OM, Martínez-Valladares M, Mateus TL, McIntyre J, Mickiewicz M, Munoz AM, Phythian CJ, Ploeger HW, Rataj AV, Skuce PJ, Simin S, Sotiraki S, Spinu M, Stuen S, Thamsborg SM, Vadlejch J, Varady M, von Samson-Himmelstjerna G and Rinaldi L** (2020) Increasing importance of anthelmintic resistance in European livestock: creation and meta-analysis of an open database. *Parasite* **27**, 69.
- Rostang A, Devos J and Chartier C** (2020) Review of the eprinomectin effective doses required for dairy goats: where do we go from here? *Veterinary Parasitology* **277**, 108992.
- RStudio Team** (2021) *RStudio: Integrated Development for R*. Boston, MA: RStudio, PBC.
- Sallé G, Doyle SR, Cortet J, Cabaret J, Berriman M, Holroyd N and Cotton JA** (2019) The global diversity of *Haemonchus contortus* is shaped by human intervention and climate. *Nature Communications* **10**, 4811.
- Sands B and Wall R** (2018) Sustained parasiticide use in cattle farming affects dung beetle functional assemblages. *Agriculture, Ecosystems & Environment* **265**, 226–235.
- Sangster NC, Cowling A and Woodgate RG** (2018) Ten events that defined anthelmintic resistance research. *Trends in Parasitology* **34**, 553–563.
- Sutra JF, Galtier P, Alvinerie M and Chartier C** (1998) Determination of eprinomectin in plasma by high-performance liquid chromatography with automated solid phase extraction and fluorescence detection. *The Analyst* **123**, 1525–1527.
- Verdú JR, Lobo JM, Sánchez-Piñero F, Gallego B, Numa C, Lumaret J-P, Cortez V, Ortiz AJ, Tonelli M, García-Teba JP, Rey A, Rodríguez A and Durán J** (2018) Ivermectin residues disrupt dung beetle diversity, soil properties and ecosystem functioning: an interdisciplinary field study. *Science of the Total Environment* **618**, 219–228.
- Weaving H, Sands B and Wall R** (2020) Reproductive sublethal effects of macrocyclic lactones and synthetic pyrethroids on the dung beetle *Onthophagus similis*. *Bulletin of Entomological Research* **110**, 195–200.
- Wolstenholme AJ, Fairweather I, Prichard R, von Samson-Himmelstjerna G and Sangster NC** (2004) Drug resistance in veterinary helminths. *Trends in Parasitology* **20**, 469–476.
- Zoetis France** (2009) *Résumé des Caractéristiques du Produit – Valbazen Moutons et Chèvres 1.9%*. Available at <http://www.ircp.anmv.anses.fr>.

Résumé

La résistance des strongles gastro-intestinaux à l'éprinomectine (EPN) est une problématique majeure dans les élevages ovins laitiers en France, particulièrement depuis 2018. Les Pyrénées-Atlantiques, deuxième bassin ovin laitier français sont particulièrement affectés. Cette thèse s'est organisée en deux temps. Tout d'abord, un diagnostic de la résistance d'*Haemonchus contortus* aux avermectines dans cinq élevages du département a été établi grâce à des tests de réduction d'excrétion fécale d'œufs et des dosages sériques d'EPN. Puis, nous avons évalué l'efficacité d'un protocole innovant de traitement ciblé sélectif (TCS) sur deux années consécutives dans deux élevages ovins laitiers du département sensibles à l'EPN. Les primipares sont traitées systématiquement et le choix des multipares à traiter a été laissé aux éleveurs selon des critères simples : état corporel, souillures fécales sur l'arrière train, état de la laine... Cette étude a confirmé la pertinence de l'utilisation de l'âge et de la note d'état corporel comme critère de traitement. Les brebis traitées excrètent significativement plus que les brebis non traitées dans 3 cas sur 4. A l'inverse, la production laitière ne semble pas être un critère pertinent de sélection des animaux à traiter à un stade de lactation avancé. A l'avenir, le TCS pourrait faire partie intégrante des mesures de contrôle du parasitisme en élevage ovin laitier afin de préserver l'efficacité de l'EPN.

Mot clés : Strongles gastro-intestinaux, éprinomectine (EPN), résistance, traitement ciblé sélectif, brebis laitière

Abstract

Resistance of gastrointestinal nematodes to eprinomectin (EPN) has been a major issue on dairy sheep farms in France, especially since 2018. The *Pyrénées Atlantiques département*, the second largest French dairy sheep area is particularly affected[SJ1] . The present study comprises two phases. First, resistance to avermectins in *Haemonchus contortus* was diagnosed in five dairy farms of the *Pyrénées Atlantiques* by faecal egg count reduction tests enhanced with measurement of EPN in serum. Then, we evaluated efficacy of an innovative targeted selective treatment (TST) protocol over two years in farms where susceptibility of strongyle to EPN was proven. First lactation ewes were treated systematically and treatment of multiparous ewes was decided by the farmers following simple criteria : body condition, dag score, wool/hair quality... This study showed the relevance of using age and body condition score (BCS) as treatment criteria. Treated ewes excreted significantly more than untreated ewes in 3 cases out of 4. Milk production doesn't seem to be a relevant criterion for selecting animals to be treated late into their lactation. In the future, TST could be part of an integrative approach of parasite control in dairy sheep farming, and could contribute to preserve the effectiveness of EPN.

Keywords : Gastrointestinal nematodes, eprinomectin (EPN), resistance, targeted selective treatment, dairy sheep

