



HAL
open science

Comparaison de la fitness et de la pathogénicité de souches d'*haemonchus contortus* résistantes et sensibles à l'éprinomectine

Emmanuel Coulange

► **To cite this version:**

Emmanuel Coulange. Comparaison de la fitness et de la pathogénicité de souches d'*haemonchus contortus* résistantes et sensibles à l'éprinomectine. Médecine vétérinaire et santé animale. 2024. dumas-04801227

HAL Id: dumas-04801227

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04801227v1>

Submitted on 25 Nov 2024

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 2024 THESE : 2024 – TOU 3 – 4096

COMPARAISON DE LA FITNESS ET DE LA PATHOGÉNICITE DE SOUCHES *D'HAEMONCHUS CONTORTUS* RÉSISTANTES ET SENSIBLES À L'ÉPRINOMECTINE

THESE D'EXERCICE

pour obtenir le titre de
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

DIPLOME D'ÉTAT

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

COULANGE Emmanuel, Denis-Marie

Directeur de thèse : M. Philippe JACQUIET

JURY

PRESIDENT :

M. Alexis VALENTIN

Professeur à l'Université Paul Sabatier de TOULOUSE

ASSEESSEURS :

M. Philippe JACQUIET

Mme Caroline LACROUX

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

Professeure à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

MEMBRE INVITEE :

Mme Julie PETERMANN

AERC de Parasitologie à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

**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*
- Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, anatomie pathologique*
- 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*
- 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. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
- 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 **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie vétérinaire*
- Mme **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des équidés et des carnivores*
- M. **DUCOS Alain**, *Zootecnie*
- M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et toxicologie*
- 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*
- M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, imagerie médicale*

PROFESSEURS 2^{ème} CLASSE

- Mme **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
- Mme **CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
- M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
- Mme **FERRAN Aude**, *Physiologie-Thérapeutique*
- M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
- 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*
Mme LALLEMAND Elodie, *Chirurgie des équidés*
M. LIENARD Emmanuel, *Parasitologie et maladies parasitaires*
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 BOUHSIRA 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*
Mme DOUET Jean-Yves, *Ophthalmologie vétérinaire et comparée*
M. FERCHIOU Ahmed, *Economie et gestion des entreprises vétérinaires agricoles*
Mme FUSADE-BOYER, *Microbiologie et infectiologie thérapeutiques et résistances*
Mme GRANAT Fariny, *Biologie médicale animale*
Mme JOURDAN Géraldine, *Anesthésie, analgésie comparée*
Mme JOUSSERAND Nicolas, *Médecine interne des animaux de compagnie*
Mme LAVOUE Rachel, *Médecine Interne*
Mme LE GRAVERAND Quentin, *Alimentation animale*
Mme LE LOC'H Guillaume, *Médecine zoologique et santé de la faune sauvage*
Mme MEYNAUD-COLLARD Patricia, *Pathologie chirurgicale*
Mme MILA Hanna, *Elevage des carnivores domestiques*
M. OTAVIANO DO REGO Renato, *Chirurgie des animaux de compagnie*
Mme PIERRON Alix, *Pharmacie-Toxicologie*
Mme VERGNE Timothée, *Santé publique vétérinaire, maladies animales réglementées*
Mme WARET-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 GEFRE 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*

Remerciements

A Monsieur le Professeur Alexis VALENTIN

Professeur des Universités
Praticien Hospitalier
Parasitologie – Zoologie

*Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse.
Qu'il trouve ici l'expression de mes sincères remerciements et mes hommages respectueux.*

A Monsieur le Professeur Philippe JACQUIET

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Parasitologie et Maladies Parasitaires – Zoologie

*Qui m'a fait l'honneur de me confier ce travail en devenant mon directeur de thèse, pour
m'avoir guidé et aidé dans sa réalisation.
Qu'il trouve ici le témoignage de mon profond respect et de ma sincère gratitude.*

A Madame la Professeure Caroline LACROUX

Professeure à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Anatomie pathologique

*Qui a aimablement accepté de faire partie de ce jury de thèse.
Qu'elle trouve ici mes sincères remerciements.*

A Madame Julie Petermann

Assistante d'enseignement de recherche contractuelle à l'Ecole Nationale Vétérinaire
de Toulouse
Parasitologie

*Qui l'a fait l'honneur d'accepter mon invitation dans mon jury de thèse. Qui m'a grandement
accompagné et guidé tout au long de ce projet.
Qu'elle trouve ici l'expression de ma profonde gratitude et mon sincère respect.*

Table des matières

Remerciements	6
Liste des figures	13
Liste des tableaux	15
Liste des abréviations	16
Contexte bibliographique	18
I. Introduction.....	18
II. Parasitisme en élevage ovin	19
A. Notion de parasitisme.....	19
B. Classification des strongles gastro-intestinaux des ovins.....	19
III. <i>Haemonchus contortus</i> et l'haemonchose ovine	20
A. Cycle biologique d' <i>Haemonchus contortus</i>	20
1. Phase libre	21
2. Phase parasitaire	22
3. Hypobiose.....	22
B. Anatomie et morphologie	23
1. De l'œuf.....	23
2. De la larve de stade 3.....	24
3. De l'adulte	24
C. Influence du climat sur le cycle parasitaire	26
D. Physiopathologie de l'haemonchose ovine	28
1. Physiopathologie à l'échelle cellulaire et tissulaire	28
2. Physiopathologie à l'échelle de l'organisme	30
III. Réponse de l'hôte face au parasitisme.....	32
A. Différents mécanismes de lutte	32
B. Mécanismes immunitaires des ovins mis en œuvre contre les SGI	33
1. Immunité innée	33
2. Immunité adaptative	34
C. Paramètres de variation de la résistance de l'animal face au parasite	35

1.	Race.....	35
2.	Sexe.....	35
3.	Age	35
4.	Stade physiologique.....	36
5.	Génétique.....	36
6.	Etat général	37
7.	Régulation de la réponse immunitaire par les SGI.....	38
IV.	Conséquences de l'haemonchose	39
A.	Manifestations cliniques	39
1.	Forme suraigüe.....	39
2.	Forme aigüe.....	39
3.	Forme chronique	40
B.	Conséquences économiques.....	40
V.	Diagnostic de l'haemonchose ovine.....	41
A.	Diagnostic clinique.....	41
1.	Objectivation de l'anémie et méthode FAMACHA.....	41
2.	Œdème de l'auge.....	42
3.	Note d'Etat Corporel et Gain Moyen Quotidien.....	42
B.	Diagnostic de laboratoire	44
1.	Corproscopie	44
2.	Identification morphologique L3	45
3.	Méthode moléculaire.....	45
4.	Méthode biochimique.....	46
5.	Méthode hématologique	46
6.	Méthode immunologique	46
7.	Autopsie	47
VI.	Lutte médicamenteuse contre les SGI.....	48
A.	Principales familles d'anthelminthiques.....	48
1.	Lactones macrocycliques	49
2.	Autres familles d'anthelminthiques	51
B.	Traitement en lactation	52
1.	Choix de la molécule	52

2.	Choix de la forme galénique.....	53
C.	Limite des traitements anthelminthiques.....	54
1.	Attente sociétale.....	54
2.	Toxicité environnementale	55
3.	Perte d'efficacité des traitements	55
VII.	Résistance aux anthelminthiques.....	56
A.	Notion de résistance	56
B.	Historique de la résistance	57
1.	Dans le monde	57
2.	En France	58
C.	Mécanisme de résistance.....	60
1.	Résistances aux différentes familles d'anthelminthiques	60
2.	Focus sur la résistance d' <i>H. contortus</i> aux lactones macrocycliques	60
D.	Facteurs de risque d'apparition et de dissémination des résistances	62
1.	Facteurs de risque d'apparition.....	62
2.	Facteurs de dissémination	64
E.	Mise en évidence de la résistance	66
1.	Respect des bonnes pratiques de traitement	66
2.	Tests in vivo	67
3.	Tests in vitro	71
VIII.	Conséquences de la résistance sur la pathogénicité et la fitness de <i>H. contortus</i>	73
A.	Conséquence des mutations sur le phénotype.....	73
1.	Les différents types de mutation.....	73
2.	Conséquences phénotypiques	76
B.	Conséquences sur la fitness	79
1.	Notion de fitness.....	79
2.	Fitness et traits de vie	79
3.	Estimation de la fitness	80
4.	Facteurs de variation de la fitness.....	81
	Matériel et méthodes	85
I.	Modèle expérimental.....	85

A.	Souches parasitaires	85
B.	Animaux.....	86
1.	Choix des animaux	86
2.	Constitution des lots	87
3.	Logement et alimentation.....	87
4.	Infestation expérimentale	87
II.	Etude du cycle de vie des souches d' <i>H. contortus</i>	88
A.	Calendrier expérimental	88
B.	Dénombrement des œufs fécaux	88
C.	Développement des œufs en L3.....	90
D.	Dénombrement et sexage des vers adultes	93
E.	Dénombrement des larves et des adultes immatures	93
F.	Interprétation des données collectées	94
1.	Calcul de la fécondité quotidienne	94
2.	Calcul de la fertilité quotidienne	94
3.	Calcul du taux d'établissement.....	95
4.	Calcul de la fitness	95
G.	Morphotypage	95
1.	Morphotype vulvaire	95
2.	Longueur des femelles	96
III.	Etude des paramètres physiopathologiques chez l'hôte.....	97
A.	Suivi du poids.....	97
B.	Suivi des paramètres sanguins	97
1.	Suivi de l'hématocrite	97
2.	Suivi du volume corpusculaire moyen (VCM)	98
3.	Suivi de l'éosinophilie	98
IV.	Analyses statistiques.....	99
	Résultats.....	100
I.	Etude du cycle de vie des différentes souches	100
A.	Dénombrement des œufs fécaux	100
B.	Développement des œufs en L3.....	102

C.	Dénombrement des larves dans la muqueuse de la caillette	104
D.	Dénombrement des adultes	104
E.	Calcul de la fertilité quotidienne	106
F.	Calcul de la fitness	107
G.	Morphotypes.....	109
1.	Morphotypes vulvaires	109
2.	Longueur des femelles	110
II.	Etude des paramètres physiopathologiques chez l'hôte.....	112
A.	Suivi du poids.....	112
B.	Suivi de l'hématocrite	113
C.	Suivi du volume corpusculaire moyen (VCM)	115
D.	Suivi de l'éosinophilie	116
III.	Corrélation des différentes données.....	117
A.	Corrélation concentration en hémoglobine / nombre de vers implantés.....	117
B.	Corrélation FEC / nombre de femelles.....	118
C.	Corrélation concentration en hémoglobine / fertilité.....	119
D.	Corrélation taille des vers / nombre de vers implantés.....	120
E.	Corrélation taille des vers / fertilité.....	121
	Discussion.....	122
I.	Discussion sur les résultats	122
A.	Validité expérimentale	122
1.	Lot témoin	122
2.	Période prépatente.....	122
3.	Relation FEC/nombre d'adultes	122
4.	Absence de L4.....	123
5.	Effet hôte.....	123
B.	Origine des valeurs aberrantes	123
1.	Dénombrement des œufs fécaux	124
2.	Dénombrement des L3.....	125
3.	Comptage des adultes.....	125

C.	Influence du statut de résistance à l'éprinomectine sur la fitness et la pathogénicité	126
1.	Influence sur la fitness	126
2.	Influence sur la pathogénicité	127
II.	Conséquences sur la gestion de la résistance	129
A.	Eviter l'introduction de résistance au sein de l'élevage	129
B.	Alternance des molécules	129
C.	Utilisation de combinaison de molécules	130
D.	Traitement ciblé sélectif	130
E.	Dilution de la résistance	131
F.	Lutte intégrée	132
	Conclusion et perspectives	134
	Bibliographie	138

Liste des figures

Figure 1: Cycle parasitaire d' <i>Haemonchus contortus</i> (Jacquet 2021)	20
Figure 2: Œufs d' <i>Haemonchus</i> observés au microscope optique (75 × 45 µm) (Arsenopoulos et al. 2021) .	23
Figure 3: Larve L3 d' <i>Haemonchus contortus</i> observée au microscope (Mahmoud et al. 2017)	24
Figure 4: <i>H. contortus</i> adulte, observation loupe binoculaire (source: Paul Gajda & Dr. John Gilleard).....	25
Figure 5: Morphotypes vulvaires de femelles <i>H. contortus</i> (Sargison et al. 2019).....	25
Figure 6: Bourse copulatoire caudale de mâle <i>H. contortus</i> (Badawy et al. 2015).....	26
Figure 7: Dynamique d'infestation en fonction de la météo en zone tempérée (Jacquet, Bordes, et al. 2022)	28
Figure 8: Perturbations immunopathologiques provoquées par les strongles digestifs chez les ruminants (Jacquet 2016, modifié).....	30
Figure 9: Mécanisme et conséquences de l'hypersensibilité de type I (Enderlein 2002)	31
Figure 10: Action conjointe des Ig E, mastocytes et neutrophiles dans la réponse immunitaire adaptative (Pepin, Caillat- Cardinal 2015)	34
Figure 11: Intensité d'excrétion d'œufs en OPG par agnelle, élevées en conditions identiques (Jacquet 2022)	36
Figure 12: Théorie de la reine rouge selon LEIGH VAN VALEN (d'après Le Guyader 1998)	38
Figure 13: Plaquette gradation FAMACHA	41
Figure 14: Œdème de l'auge ou signe de la bouteille (d'après Autef 2015)	42
Figure 15: Technique de palpation des ovins pour déterminer leur NEC (d'après Adjou 2013).	43
Figure 16: Corrélation de l'intensité d'excrétion à l'intensité d'infestation (Jacquet 2015)	44
Figure 17: <i>Haemonchus contortus</i> adultes dans la caillette du mouton à l'autopsie (Arsenopoulos et al. 2021)	47
Figure 18: Familles et molécules stronglicides utilisables en France (Jacquet 2022)	49
Figure 19: Mécanisme de sélection de la résistance (Jacquet, Bordes, et al. 2022).....	56
Figure 20: Mutations ponctuelles et conséquences phénotypiques (Castillo et al. 2024)	74
Figure 21: Différentes conséquences de substitution nucléotidique (Silar 2020).....	75
Figure 22: L'épissage alternatif (Peycru 2006)	76
Figure 23: Conséquence de l'épistasie sur le phénotype (Odorico 2019).....	77
Figure 24: Modèle en Y d'acquisition et d'allocation de l'énergie (De Jong, Van Noordwijk 1992)	78
Figure 25: Cartographie des origines des souches dans le département des Pyrénées Atlantiques	86
Figure 26: Calendrier expérimental	88
Figure 27: Schéma de la méthode de coproscopie utilisée, Bonnefont et Canellas (2014).....	89
Figure 28: Cellule de Mac Master, (Bordes 2022)	90
Figure 29: Températures et durées d'incubation en coproculture pour chaque souche, à J28 et J42 (d'après J.Petermann)	91
Figure 30: Méthode de coproculture MAFF, 1986 (d'après Berry, Rayssac 2022)	92
Figure 31: Schéma des 3 principaux morphotypes vulvaires d' <i>H. contortus</i> (d'après Rose 1966).....	96
Figure 32: FEC par souche et par jour (J.Petermann)	100
Figure 33: Résultat ANOVA en données répétées pour les coproscopies, souche Chirou en référence (J.Petermann)	101
Figure 34: Résultat ANOVA en données répétées pour les coproscopies, souche lucide en référence (J.Petermann)	101
Figure 35: Taux de développement larvaires à J28 et à J42, à des températures de 15, 23 ou 30°C, pendant 5 ou 10 jours (J.Petermann)	102
Figure 36: Implantation des différentes souches (J.Petermann).....	104
Figure 37: Proportion de femelle pour chaque souche (J.Petermann).....	105
Figure 38: Fertilité quotidienne des différentes souches à J49 (J.Petermann)	106
Figure 39: Fitness des différentes souches dans différentes conditions expérimentales (J.Petermann)....	107
Figure 40: Fitness global en fonction de la température de coproculture et de la session (J.Petermann) .	108
Figure 41: Proportion des différents types de morphotypes vulvaires en fonction des souches	

(J.Petermann)	109
Figure 42: Longueur des femelles en fonction des souches (J.Petermann)	110
Figure 43: Test de Dunn sur la taille des femelles des différentes souches (J.Petermann)	111
Figure 44: Suivi du poids par souche en fonction des jours (J.Petermann)	112
Figure 45: Suivi de l'hématocrite par souche en fonction des jours (J.Petermann)	113
Figure 46: Résultat ANOVA en donnée répétée sur le suivi d'hématocrite, en comparaison avec le lot témoin (J.Petermann)	114
Figure 47: Résultat ANOVA en donnée répétée sur le suivi d'hématocrite, en comparaison avec la souche Chirou (J.Petermann)	114
Figure 48: Résultat ANOVA en donnée répétée sur le suivi d'hématocrite, en comparaison avec la souche Lucide (J.Petermann)	114
Figure 49: Suivi du volume globulaire moyen (VGM) (J.Petermann).....	115
Figure 50: ANOVA en donnée répétée sur le VCM (J.Petermann)	115
Figure 51: : Suivi de l'éosinophilie par souche en fonction des jours (J.Petermann)	116
Figure 52: Corrélation vers implantés / concentration en hémoglobine à J49 (J.Petermann)	117
Figure 53: Corrélation FEC J49 / nombre de femelles (J.Petermann).....	118
Figure 54: Corrélation concentration en hémoglobine/ fertilité (J.Petermann)	119
Figure 55: Taille des vers en fonction du nombre de vers implantés (J.Petermann)	120
Figure 56: Taille des vers en fonction du nombre de vers implantés (J.Petermann)	121
Figure 57: Critères évalués pour le traitement sélectif (Astruc et al. 2021)	131
Figure 58: Plan d'action de lutte intégrée (Astruc et al. 2021).....	132

Liste des tableaux

Tableau 1: résumé des caractéristiques épidémiologiques des infections à <i>H. contortus</i> selon les zones climatiques (d'après Arsenopoulos et al. 2021).....	27
Tableau 2: Stratégies de lutte de l'hôte face au parasitisme.....	32
Tableau 3: Caractéristiques des différentes molécules anthelminthiques utilisable chez les ovins appartenant à la famille des lactones macrocycliques, selon les RCP	50
Tableau 4: Caractéristiques des différentes molécules anthelminthiques utilisable chez les ovins appartenant aux familles des benzimidazoles et pro-benzimidazoles,imidazothiazole, salicylanilides et dérivé amino-acétonitrile, selon les RCP	51
Tableau 5: Classement des produits antiparasitaires en fonction de leur toxicité pour la faune non cible (d'après JP Bailly, 2019)	55
Tableau 6: Historique des résistances aux anthelminthiques décrites chez <i>H. contortus</i> (Kotze, Prichard 2016; Richelme, Greil 2019)	58
Tableau 7: Délai indicatif entre le traitement et la coprologie de contrôle selon la molécule utilisée (d'après Jouffroy et al. 2022)	68
Tableau 8: Tests in vitro pour la détection de la résistance aux anthelminthiques chez les ruminants (d'après Chartier, Bourgoïn 2023)	71
Tableau 9: Caractéristiques des souches utilisées	85
Tableau 10: Critères de score de consistance fécale (d'après Le Jambre et al. 2007)	124

Liste des abréviations

ADN : Acide Désoxyribonucléique

Ag : Antigène

AMM : Autorisations de Mise sur le Marché

ANMV : Agence Nationale du Médicament Vétérinaire

ANTHERIN : ANTHelmintic Resistance in dairy sheep farms : Survey and INnovative solutions

ALMA : Automated Larval Migration Assay

ARN : AcideRibonucléique

DC : Cellule Dendritique

DL 50 : dose létale 50

EDTA : acide éthylènediaminetétraacétique

ELISA : Enzyme LinkedImmunoAssay

ENVT : Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

FAMACHA : FAffaMAlanCHArt

FECRT : Faecal Egg Count Reduction Test

FEC : Nombre d'œufs dans les matières fécales

FSC : Score de Consistance Fécale

GABA : Acide γ Amino Butyrique

GMQ : Gain Moyen Quotidien

Ht : Hématocrite

IC 50 : Concentration Inhibitrice 50

Ig : Immunoglobuline

INRAE : Institut National de la Recherche Agronomique et de l'Environnement

IV : voie Intra Veineuse

L 1 à 5 : stade larvaire 1 à 5

LB : Lymphocyte B

LMR : limites maximales de résidus

M \square : Macrophage

MAFF : Ministry of Agriculture, Fisheries and Food

MTA : Motility Trap Assay

NEC : Note d'EtatCorporelle

OPG : Œufs Par Grammes

PAMPs : Pathogen Associated Molecular Patterns

PCR : Polymerase Chain Reaction

PFIE : Plateforme d'Infectiologie Expérimentale

pH : Potentiel Hydrogène

PNA : Agglutine d'arachide fluorescéine

PPR : PeriParturient Rise

PRRs : Pathogen Recognition Receptor

QFM : Quantité de matière fécale émise par agnelle et par jour
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
RT-PCR : Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction
SC : Voie Sous Cutanée
SGI : Strongles Gastro-Intestinaux
TCS : Traitement Ciblé Sélectif
TLR : Tool Like Receptor
TREF : Test de Réduction d'Excrétion d'œufs dans les matières Fécales
VCM : Volume Corpusculaire Moyen
VO : Voie Orale
WAAVP : World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology
WMiT : Micro Tracker™

Contexte bibliographique

I. Introduction

Le cheptel ovin laitier français est constitué de 1,5 million de têtes en 2024, réparties dans 4080 élevages professionnels majoritairement situés dans le rayon Roquefort, le Pays basque et la Corse. 90% du lait produit est destiné à la production de fromage, dont près de la moitié en appellation d'origine protégée (Roquefort et Ossau-Iraty), ou contrôlée (Brocciu corse). Les cahiers des charges associés imposent un pâturage obligatoire, allant jusqu'à un minimum de 240 jours par campagne dans le cas de l'Ossau-Iraty. Cette pratique est exigée pour des raisons de qualité du lait, de bien-être animal, d'exploitation des ressources en zone de montagne, de préservation du paysage et des traditions. Le pâturage induit une exposition aux strongles gastro-intestinaux présents sur les prairies. Ces parasites sont particulièrement problématiques pour la filière car ils induisent des pertes de production, de la mortalité, et ont un impact sur le bien être animal. Jusqu'à présent, l'usage d'anthelminthiques a été l'arme principale pour lutter contre les parasites, et en particulier *Haemonchus contortus*, le plus pathogène. Parmi l'arsenal thérapeutique disponible pour les ovins producteurs de lait, seule l'éprinomectine est viable économiquement grâce à un temps d'attente nul pour le lait. Son usage quasi-exclusif pendant la lactation commence à présenter ses limites : en 2023 le projet ANTHERIN (ANTHelmintic Resistance in dairysheepfarms : Survey and INnovative solutions) a permis de détecter plus de 30 cas de résistance d'*H. contortus* à l'éprinomectine, à l'origine dans le pays basque puis s'étendant à l'ensemble des bassins de production (Jacquet 2024).

Dans ce contexte, l'objectif de cette thèse expérimentale est de comparer les caractéristiques biologiques des populations d'*H. contortus* sensibles et résistantes à l'éprinomectine, ainsi que leur pathogénicité sur l'hôte.

II. Parasitisme en élevage ovin

A. Notion de parasitisme

La notion de parasitisme se définit comme une association temporaire ou permanente, de deux êtres vivants, dont un seul tire des bénéfices (le parasite), au dépend de l'autre (l'hôte). Le parasite se sert alors de l'hôte comme un milieu favorable lui permettant de survivre, se nourrir, se développer et se reproduire. Il existe trois grandes catégories de parasites :

- les ectoparasites, qui vivent à la surface de l'hôte (ex : puces, poux, tiques)
- les mésoparasites qui vivent dans les cavités en contact avec le milieu extérieur, tel que le tube digestif ou l'arbre respiratoire (ex : strongles gastro-intestinaux ou pulmonaires)
- les endoparasites qui peuvent être dans le sang, la lymphe, les muscles (endoparasite extracellulaire, ex : *Coenurus cerebralis*) ou dans les cellules tel que les érythrocytes (endoparasites intracellulaires, ex : *Babesia ovis*).

Le parasitisme est plus ou moins délétère pour l'hôte par différents mécanismes que nous développerons par la suite dans le cas de la relation *Haemonchus contortus*/ovins.

B. Classification des strongles gastro-intestinaux des ovins

Parmi les helminthes ovins, les nématodes comprennent la majeure partie des espèces nuisibles pour la santé et la productivité des ovins. Ces strongles gastro-intestinaux (SGI), appartiennent à l'ordre des Strongylida, qui est subdivisé en 2 supers familles (Jacquet 2022) en fonction de leur capsule buccale :

- La super famille des Trichostrongyloidea, qui regroupe les genres *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Ostertagia*, *Teladorsagia*, *Cooperia* et *Nematodirus*. Ils possèdent une capsule buccale rudimentaire ou absente, et leur bourse copulatrice est développée. Les genres *Haemonchus*, *Teladorsagia*, *Trichostrongylus* et *Nematodirus* sont les strongles gastro-intestinaux majoritaires pour les ovins d'Europe, et sont à l'origine d'un fort impact clinique et zootechnique (Morgan, Van Dijk 2012)
- La super famille des Strongyloidea, qui regroupe les genres *Chabertia*, *Oesophagostomum* et *Bunostum*. Leur capsule buccale est bien développée.

Les co-infestations sont fréquentes au pâturage. Une espèce de strongle à l'origine sans impact clinique ou zootechnique majeur peut infester un animal en même temps qu'une autre espèce plus pathogène, et aggraver les conséquences (Zajac 2006; Cabaret, Mage, Bouilhol 2002). Cette thèse expérimentale ne portera que sur les conséquences de mono-infestation par *Haemonchus contortus*.

III. *Haemonchus contortus* et l'haemonchose ovine

A. Cycle biologique d'*Haemonchus contortus*

Le cycle d'*Haemonchus contortus* est monoxène, c'est-à-dire qu'il n'existe qu'un seul hôte définitif, un petit ruminant. Il est divisé en deux phases : la phase libre, dans l'environnement, et la phase parasitaire, dans l'hôte, schématisé en figure 1 (Jacquiet 2021).

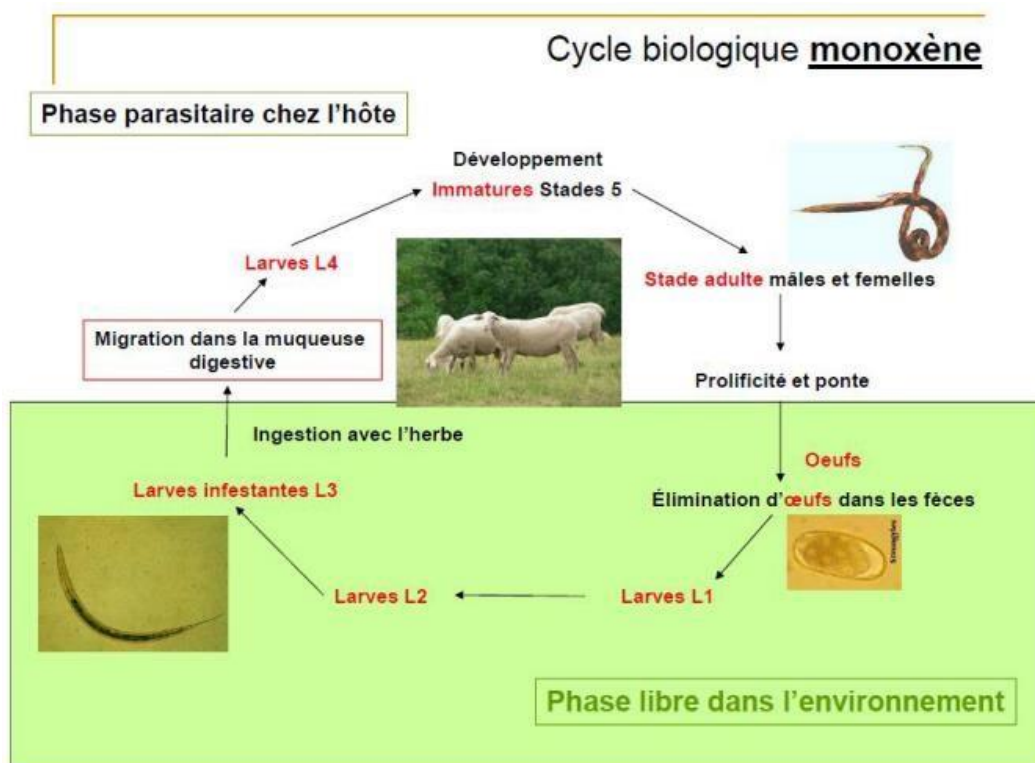


Figure 1: Cycle parasitaire d'*Haemonchus contortus* (Jacquiet 2021)

1. Phase libre

Les œufs sont relâchés dans l'environnement via les fèces, au stade morula. L'oxygène extérieur et les réserves lipidiques de l'œuf permettent une éclosion en stade larvaire 1 (L1) dans un délai variable. En condition optimale, soit une température de 25 à 30 °C, et une humidité de 70 à 100 %, l'éclosion peut avoir lieu en 24 h (Sutherland, Scott 2010), mais peut également prendre plusieurs mois en cas de conditions défavorables (Zajac, Garza 2020). Les stades larvaires 1 et 2 (L1 et L2) se nourrissent de microparticules végétales et de micro-organismes au sein des excréments grâce à leur appareil valvulaire « rhabditoïde ». Lors de la mue de L2 en L3, cet appareil disparaît, stoppant l'alimentation de la larve. La L3 reste par ailleurs engagée dans l'exuvie protectrice de la L2, rendant sa croissance impossible. Elle va alors utiliser ses ressources glycolipidiques pour s'extraire des excréments par des ondulations dans les microfilms liquidiens. Les mouvements des larves sont favorisés par la rosée du matin. Si les conditions climatiques sont favorables, elles entament une migration horizontale pour quitter l'anneau de répugnance (zone non pâturée par les ovins) formé par les matières fécales (Desmolin 2019). Elles effectuent également une migration verticale, sur le brin d'herbe, pouvant ainsi se retrouver à une hauteur pâturée. 90 % des L3 sont dans les 5 premiers centimètres d'herbe et presque aucune L3 ne se trouve au dessus de 20 cm. La L3 d'*H. contortus*, malgré la protection de l'exuvie persistante de la L2, présente une faible résistance à la déshydratation (Zajac, Garza 2020). La matière fécale lui offre un microenvironnement de protection en cas de conditions climatiques défavorables (Besier et al. 2016a). Par ailleurs, bien que les litières de bergeries soient chaudes et humides, l'éclosion y est impossible car elles sont trop riches en ammoniac, et trop pauvre en oxygène (Jacquet 2022).

La phase libre s'achève lorsque la L3 est ingérée par le mouton au pâturage.

La durée, et l'achèvement de la phase libre sont donc tributaires des conditions climatiques, et de la possibilité de rencontre entre l'hôte et le parasite. Pour des températures et humidités optimales, cette dernière peut se dérouler en 3 à 4 jours (Zajac 2006), contre plusieurs mois en conditions défavorables (Zajac, Garza 2020). En dessous de 10°C, tous les stades libres à l'exception des L3 infestantes présentent un fort taux de mortalité (O'Connor, Walkden-Brown, Kahn 2006)

2. Phase parasitaire

La phase parasitaire, ou phase interne, débute à l'ingestion de la L3 par l'ovin ou le caprin. Lors du passage des pré-estomacs, les conditions de pH et la composition chimique du milieu permettent la perte de l'exuvie de la L3. Elle atteint alors la caillette, et migre jusque dans les culs de sac des glandes de la muqueuse abomasale où elle va muer en stade larvaire 4 (L4) (Emery, Hunt, Le Jambre 2016). Si les conditions environnementales sont réunies, le cycle se poursuit et la L4 retourne dans la lumière de la caillette où elle va évoluer progressivement en stade larvaire 5 (L5), ou ver immature, puis en ver adulte. La période prépatente, c'est-à-dire entre l'ingestion de la L3 et l'apparition des premiers œufs dans les matières fécales, est d'environ 21 jours (Naeem, Iqbal, Roohi 2021). Après accouplement, une femelle pond en moyenne 5000 œufs par jours (Abbadie, Delmas 2023), mais peuvent aller de 10 000 à 15 000 œufs par jours (Emery, Hunt, Le Jambre 2016).

3. Hypobiose

En cas de condition environnementale défavorable lors du développement de la L3, le cycle peut s'interrompre momentanément au stade L4 (Armour, Duncan 1987; Gatongi et al. 1998). Cette « stratégie » permet au parasite de protéger sa descendance si les conditions climatiques sont défavorables (Urquhart 1996). La reprise du cycle au printemps lors du retour de conditions favorables engendre alors des pics d'excrétion précoces, et donc la contamination des nouvelles pâtures (Roeber, Aaron R Jex, Gasser 2013).

Les larves d'*H. contortus* observées en hypobiose sont au stade L4, de taille similaire, immobiles, inactives et avec un métabolisme réduit (Lefèvre 2003). Elles peuvent se trouver à la surface de la caillette, dans les glandes de la muqueuse digestive ou enkystées plus en profondeur où elles échappent au système immunitaire de l'hôte et à certains anthelminthiques tels que le lévamisole ou l'éprinomectine (*Index des RCP*, 2024).

B. Anatomie et morphologie

1. De l'œuf

Les œufs d'*H. contortus* ont une forme ellipsoïde élargie, et une capsule mince contenant 16 à 32 blastomères. Ils mesurent environ 70 à 85 μm de long, et 41 à 48 μm de large (Arsenopoulos et al. 2021). Ces caractéristiques, communes à de nombreux autres espèces de strongles gastro-intestinaux rend la distinction d'espèces par la morphologie des œufs difficile voir impossible par simple observation microscopique (Zajac 2006; Taylor, Coop, Wall 2015) (figure 2).

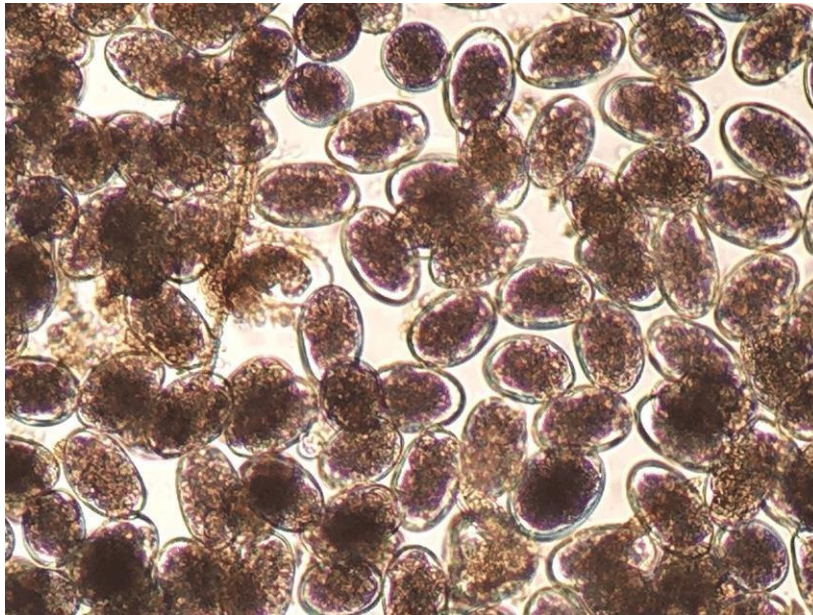


Figure 2: Œufs d'*Haemonchus* observés au microscope optique (75 \times 45 μm) (Arsenopoulos et al. 2021)

2. De la larve de stade 3

Les L3 mesurent de 669 à 871 μm de longueur (dont 67 à 91 μm de queue engainée). L'extrémité antérieure est arrondie, en forme de balle, alors que la queue est lisse et pointue, la partie dans la gaine est légèrement courbée (Knoll et al. 2021) (figure 3). Seize cellules intestinales sont visibles assez nettement dans son corps (Lefèvre 2003). Bien que certaines caractéristiques soient spécifiques des L3 d'*H. contortus*, leur différenciation des L3 d'autres strongles nécessite une certaine expertise, et demeure très chronophage.

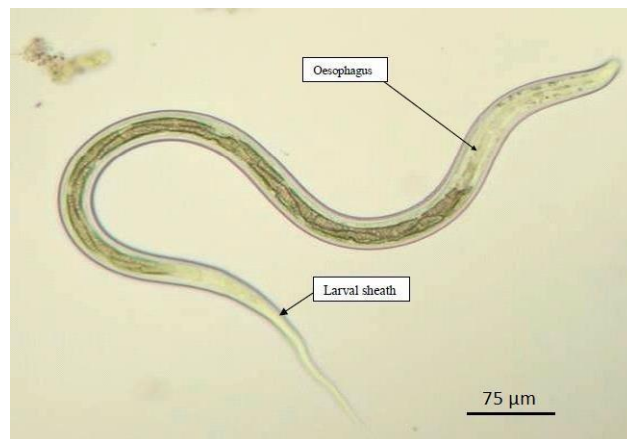


Figure 3: Larve L3 d'*Haemonchus contortus* observée au microscope (Mahmoud et al. 2017)

3. De l'adulte

L'adulte mesure de 1,5 à 3 cm de longueur, pour un diamètre d'environ 0,5 mm. Comme l'ensemble des nématodes, son corps est non segmenté, la cavité générale, ou pseudo-cœlome est remplie de liquide et son tube digestif est qualifié de complet car constitué d'une capsule buccale en région antérieure, et d'un anus proche de l'extrémité caudale.

Cette capsule buccale, acquise au stade L4, est adaptée à son régime hématophage. Entre deux papilles cervicales, sur le bord dorsal, une dent de 13 μm sur 3 μm lui permet de pénétrer les tissus jusqu'aux vaisseaux sanguins.

Les sexes sont séparés, conférant aux mâles et aux femelles une morphologie différente (Boushira, Lienard 2017).



Figure 4: *H. contortus* adulte, observation loupe binoculaire (source: Paul Gajda & Dr. John Gilleard)

La femelle a un aspect caractéristique de ver mirliton, ou « barber pole », conféré par l'enroulement du tube digestif (rouge) avec les deux cordons génitaux (blancs). Cet utérus peut stocker les œufs, et les relâcher de manière contrôlée grâce à la présence d'un sphincter (figure 4). Quatorze morphotypes vulvaires ont été identifiés, répartis en trois grandes catégories : morphotype « lisse », « linguiforme » et « noué » (Le Jambre, Royal 1977) (figure 5).

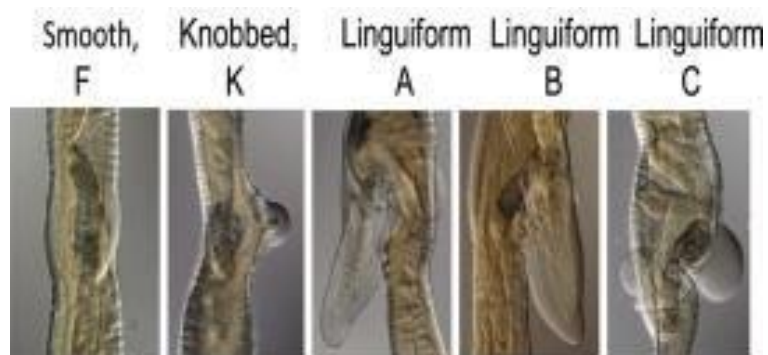


Figure 5: Morphotypes vulvaires de femelles *H. contortus* (Sargison et al. 2019)

Le mâle, légèrement plus petit que la femelle, est de couleur rose uniforme. Il se distingue par une extrémité caudale très développée, composée de deux grands lobes latéraux et d'un petit lobe dorsal asymétrique, supporté par une côte en Y renversé (Boushira, Lienard 2017). Un gubernaculum est présent au centre de l'extrémité caudale, guidant les spicules en forme de harpon lors de l'accouplement (figure 6). Ces spicules ont pour fonction d'ouvrir la vulve afin de faciliter le dépôt de sperme.

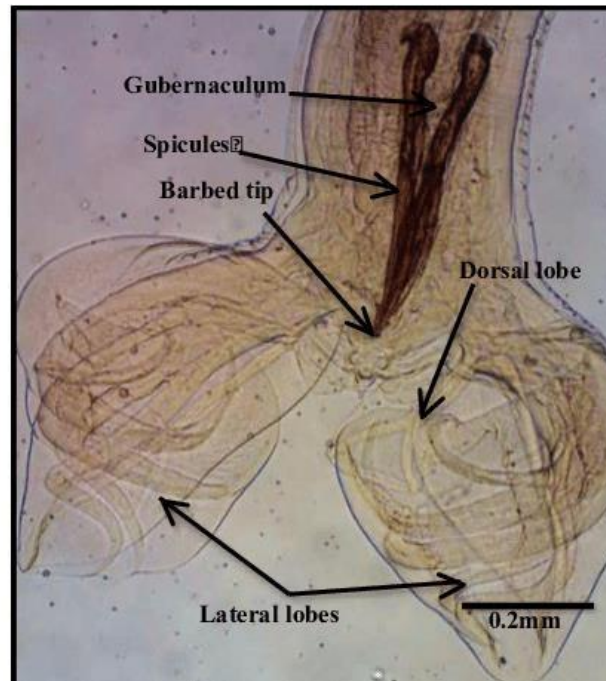


Figure 6: Bourse copulatoire caudale de mâle *H. contortus* (Badawy et al. 2015)

C. Influence du climat sur le cycle parasitaire

H. contortus est un parasite issu de zone tropicale, lui offrant des températures élevées et une humidité importante nécessaire à son développement lors de la phase libre du cycle (Besier et al. 2016a; Naeem, Iqbal, Roohi 2021). Ses capacités d'adaptation liées à sa forte variabilité génétique lui ont permis de s'adapter à des conditions plus éloignées de ses optimum, et d'étendre son aire de répartition. Le phénomène d'hypobiose en cas d'été sec en zone semi-aride (Gatongi et al. 1998), ou d'hiver froid plus au nord (Armour, Duncan 1987) en est une illustration. Les particularités épidémiologiques en fonction des zones climatiques sont résumées dans le tableau 1.

Tableau 1: résumé des caractéristiques épidémiologiques des infections à *H. contortus* selon les zones climatiques (d'après Arsenopoulos et al. 2021)

Zones climatiques	Caractéristiques écologiques	Epidémiologie parasitaire
Régions tropicales et subtropicales	L3 ne survit pas longtemps dans les pâturages ; L'humidité permet le développement des larves pendant la période sèche ; Période accrue de survie et de développement des larves lorsque l'humidité est adéquate.	Les populations larvaires se développent constamment et les animaux sont continuellement mis à l'épreuve ; Hypobiose de L4 pendant les saisons sèches
Régions tempérées chaudes, précipitation estivales	Combinaison de température haute et d'humidité, permet le développement de L3 ; Par temps froids, les larves survivent et se développent au ralenti.	Problème important, en fonction des précipitations ; Lors d'hivers doux, L3 peut être active toute l'année ; Dans les zones froides, foyers en fonction de la saisonnalité ; Hypobiose prédominante pendant les hivers froids.
Régions au climat méditerranéen	Les populations larvaires atteignent leur maximum en automne et au printemps ; Par temps doux en hiver, survie possible des L3	Population les plus élevées de la fin de l'automne au début de l'hiver et de la fin du printemps au début de l'été ; Hypobiose variable, en accord avec la durée et l'intensité de la période chaude/sèche
Régions tempérées fraîches et froides	Arrêt du développement larvaire jusqu'à l'apparition de conditions environnementales plus douces	Risque faible, limité aux mois les plus chauds ; Hypobiose permettant l'hivernage ; Températures élevées favorisant le développement rapide de larves hypobiotiques
Régions arides	Manque d'humidité limitant la survie et le développement des populations larvaires, favorisées lors de périodes pluvieuses	Il ne s'agit pas d'une menace significative ; Les périodes de pluie augmentent la disponibilité des larves ; Hypobiose d'importance variable ; Conditions chaudes réduisant L3

Le réchauffement climatique permet à la fois d'augmenter l'aire de distribution, mais également la pression d'infestation. En effet, le gel qui permet de diminuer la durée d'assainissement des pâtures (Hoste, Guitard, Pons 2003) sera moins intense et durera moins longtemps. Cet adoucissement du climat hivernal en zone tempérée de l'hémisphère nord offre alors une période d'infestation potentielle prolongée (Zajac, Garza 2020), supérieure à celle observée de nos jours (figure 7). Le réchauffement climatique entrainera

également des modifications de gestion des troupeaux et d'utilisation des pâtures, favorables au parasite (Rose et al. 2014; 2016).

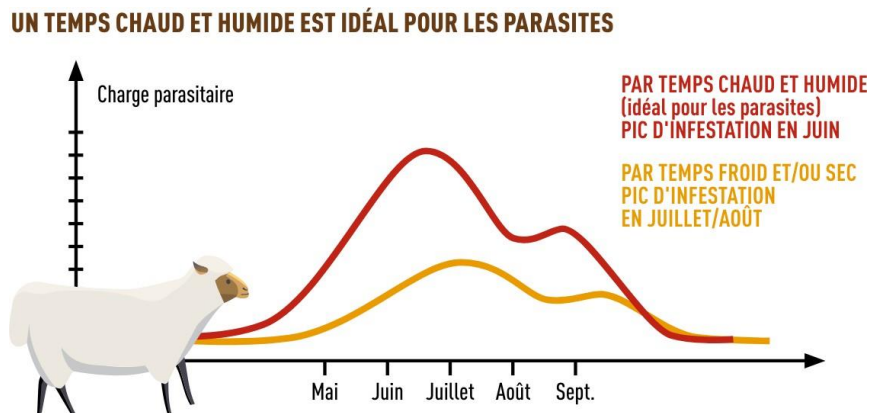


Figure 7: Dynamique d'infestation en fonction de la météo en zone tempérée (Jacquet, Bordes, et al. 2022)

D. Physiopathologie de l'haemonchose ovine

1. Physiopathologie à l'échelle cellulaire et tissulaire

De part son régime alimentaire hématophage, *H. contortus* a un impact direct sur l'hôte. La combinaison d'armes physiques et chimiques lui permet d'accéder aux vaisseaux sanguins.

a. Action traumatique

Grâce à son appareil buccal pourvu d'une lancette, le parasite peut, à partir du stade L4, dilacérer la muqueuse, la lamina propria ainsi que la paroi des vaisseaux sanguins. Cette action traumatique est à l'origine de microlésions pouvant aboutir à des ulcères de la muqueuse abomasale. La muqueuse peut également être fragilisée lors de la migration des larves : l'obstruction des glandes cause une détérioration de l'assise cellulaire par disjonction ou compression.

b. Action chimique

En plus de la lancette buccale, de nombreuses substances chimiques anesthésiantes, anticoagulantes ou thrombolitiques sont synthétisées par *H. contortus*, lui permettant d'atteindre la lumière des vaisseaux. La Cathepsine « L-like » Cysteine protéase peut hydrolyser la trame conjonctive du bord de la muqueuse de la caillette, ainsi que la paroi des capillaires sanguins. Le parasite ingère l'hydrolisat formé, lui permettant d'atteindre les vaisseaux sanguins. La présence de telles substances augmente la durée de saignement, et par conséquent l'anémie (Fetterer, Rhoads 1997).

D'autres protéases dégradent l'hémoglobine, le fibrinogène ou le plasminogène. Un facteur hémolytique forme par ailleurs des pores dans la membrane plasmique des érythrocytes circulants de l'hôte (Fetterer, Rhoads 1997).

c. Action spoliatrice

Entre la quantité de sang consommé par le parasite, et les pertes sanguines, il est estimé qu'un adulte pourrait faire perdre à son hôte jusqu'à 50 µL de sang par jour (Brik et al. 2019). Dans le cas d'une infestation avec 5000 adultes, les pertes journalières sont donc estimées à 250 ml (Urquhart 1996). Cette perte sanguine abondante et prolongée a pour conséquence d'épuiser les réserves en fer de l'ovin, entraînant une anémie ferriprive arégénérative.

L'augmentation de la perméabilité de la muqueuse de la caillette crée également une perte de protéines plasmatiques, renforçant l'hypo protéinémie (Mavrot, Hertzberg, Torgerson 2015).

2. Physiopathologie à l'échelle de l'organisme

La perte sanguine n'est pas le seul impact de l'haemonchose. L'organisme entier va subir des modifications nutritionnelles, immunitaires ou métaboliques comme détaillées ci-dessous (Figure 8).

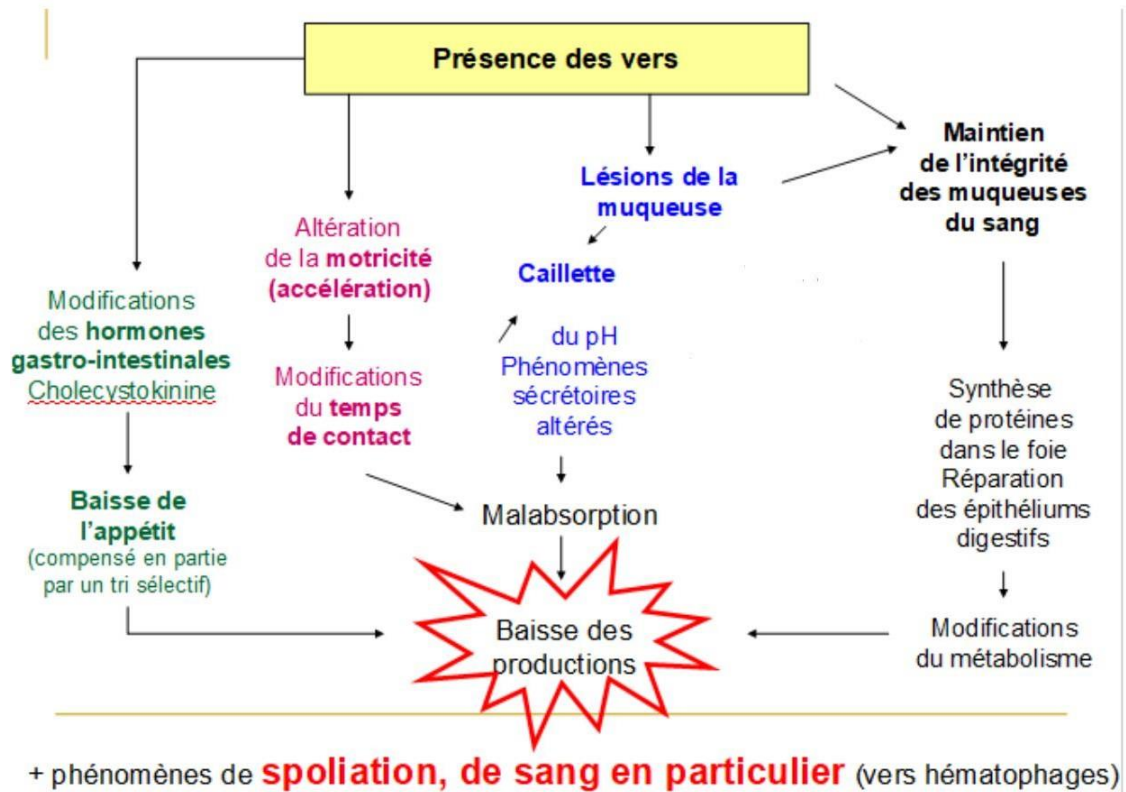


Figure 8: Perturbations immunopathologiques provoquées par les strongles digestifs chez les ruminants (Jacquet 2016, modifié)

a. Perturbations nutritionnelles

La présence de larves et de vers adultes dans la caillette n'est pas sans conséquences sur l'apport nutritionnel de l'hôte. Les larves détruisent les glandes de la caillette, diminuant la sécrétion d'acide chlorhydrique, ce qui cause une augmentation du pH. Cela entraîne une diminution du pouvoir bactériostatique de l'organe, ainsi qu'une perturbation de la conversion de pepsinogène en pepsine (Roeder, Aaron R Jex, Gasser 2013). Sans cette enzyme, la digestion est impactée.

La sécrétion de gastrine, leptine, et cholecystokinine est au contraire augmentée. Leur action sur le système nerveux central stimule le centre de la satiété, créant une hyporexie (Besier

et al. 2016a). L'ovin va adopter un comportement de tri, ingérant seulement les aliments à plus forte teneur protéique (Roeber, Aaron R Jex, Gasser 2013).

La motricité du tube digestif est également modifiée. En amont de la caillette, on observe une hypomotricité alors qu'en aval, c'est une hypermotricité. Le temps de contact du contenu digestif avec la muqueuse intestinale est réduit, limitant l'absorption des nutriments (Dakkak 1990). L'ensemble de ces mécanismes cause notamment une perte de masse corporelle chez le mouton, corrélée à la charge parasitaire estimée par coproscopie (Hayward et al. 2014).

b. Perturbations immunopathologiques

Tout au long de la phase parasitaire, *H. contortus* ne va cesser de libérer des substances exogènes (exuvie des L3, mue, substances chimiques). Si l'hôte a déjà été exposé au parasite, une réaction d'hypersensibilité de type I peut se mettre en place. Les mastocytes de la lamina propria et les éosinophiles, vont alors dégranuler des substances telles que des protéases, qui peuvent être délétères pour l'épithélium digestif (Meeusen 1999). L'exacerbation de cette réaction peut conduire à une inflammation des muqueuses digestives, à l'origine d'hypersécrétion et de diarrhée et coliques, ou de mal absorption (Enderlein 2002)

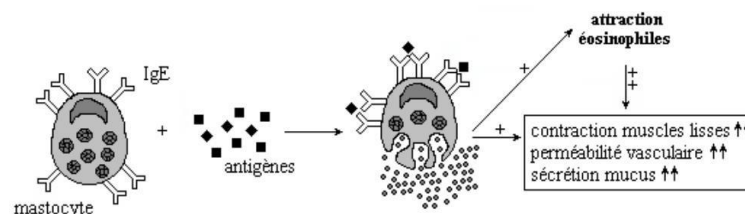


Figure 9: Mécanisme et conséquences de l'hypersensibilité de type I (Enderlein 2002)

c. Perturbations métaboliques

L'action spoliatrice du parasite, ainsi que le coût protéique de la réaction immunitaire (Besier et al. 2016a) ont pour effet de modifier le métabolisme protéique. Ce dernier est orienté vers l'anabolisme, ciblant la réparation des tissus lésés. La production de muscle strié, de laine ou de lait ne représentant pas un poste de dépense protéique prioritaire pour l'organisme, les conséquences zootechniques peuvent être majeures en cas d'haemonchose (Hoste, Huby, Mallet 1997).

III. Réponse de l'hôte face au parasitisme

A. Différents mécanismes de lutte

Le comportement et la réaction immunitaire du mouton peuvent être modulés en fonction de l'intensité d'infestation parasitaire, par évitement, résistance ou tolérance du parasite, dans le but de limiter le coût de l'infestation. Bien que très différentes dans le principe, ces modes de lutte peuvent être combinés (Budischak et al. 2018; Read, Graham, Råberg 2008). Les caractéristiques de ces stratégies sont détaillées dans le tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2: Stratégies de lutte de l'hôte face au parasitisme

Stratégie	Avantages	Inconvénients
Résistance : Elimination des larves ou des adultes	Réduction de l'infestation en tuant ou évacuant les parasites Rupture du cycle parasitaire (Balic, Bowles, Meeusen 2000)	Cout énergétique élevé (Sykes, Coop 2001) Dommages immunopathologiques(Graham, Allen, Read 2005) Immunopathologie majorée sur vers adulte car grande taille (Dean et al. 2024)
Tolérance : Vie avec le parasite, en réparant les lésions	Absence d'immunopathologie(Dean et al. 2024)	Cout énergétique élevé (Ayres, Schneider 2012) Favorise la vie parasitaire(King, Li 2018) Contamination du troupeau (Henschen, Adelman 2019)
Evitement de l'infestation : Anorexie	Minimise le risque d'infestation (Kyriazakis, Tolkamp, Hutchings 1998) Sélection d'aliment riches en protéines ou composés antiparasitaires (Roeber, Aaron R Jex, Gasser 2013)	Déficit nutritionnel sévère Non viable plus de 20 jours (Dean et al. 2024)

B. Mécanismes immunitaires des ovins mis en œuvre contre les SGI

La virulence d'*H. contortus* oriente la stratégie de lutte de l'hôte vers la résistance tant les conséquences de l'infestation sont importantes.

La réponse immunitaire du mouton après ingestion de L3 d'*H. contortus* repose sur 2 mécanismes principaux : la réponse innée, rapide mais non spécifique, et la réponse adaptative, plus tardive, mais ciblée sur l'agent causal.

1. Immunité innée

La première ligne de défense de l'immunité innée est l'épithélium digestif, qui constitue dans un premier temps une barrière imperméable aux larves et aux adultes. La sécrétion de mucus par les cellules du collet de la caillette permet d'augmenter cette défense physique. La mucine, glycoprotéine à fort poids moléculaire contenue dans le mucus, peut immobiliser le parasite en se fixant sur sa cuticule, et l'empêcher de se nourrir en impactant le fonctionnement de ses chémorécepteurs (Rothwell 1989; Khan, Collins 2004). Les parasites qui ne parviennent pas à s'accrocher à la muqueuse sont ensuite éliminés par une augmentation du péristaltisme (MacKinnon et al. 2009).

Simultanément, les cellules sentinelles (cellules dendritiques, macrophages et mastocytes) de la muqueuse abomasale vont détecter la présence du parasite. Les PRRs (Pathogen Recognition Receptor) tel que les TLRs (Toll Like Receptor) de ces cellules vont se lier aux PAMPs (Pathogen Associated Molecular Patterns) présents sur le parasite ou ses sécrétions (Janeway, Medzhitov 2002). La libération d'histamine et de cytokines va dans un premier temps enclencher un recrutement de cellules immunitaires non spécifiques, qui vont lutter contre le parasite par activation du système du complément, phagocytose, ou sécrétion de cytokines renforçant la production de mucus (Collignon, Colliot 2021). L'immunité adaptative se mettra en place secondairement

2. Immunité adaptative

Suite à la reconnaissance du parasite, des cellules sentinelles vont capturer des Ag (Antigènes) du parasite, et les fixer à leur surface. Elles vont ensuite assurer le rôle de CPA (Cellule Présentatrice d'Antigène) en migrant vers les nœuds lymphatiques abomasaux, et présenter le fragment parasitaire aux LTCD 4 de type Th₂. Ces cellules, impliquées dans la voie Th₂ spécifique des pathogènes extracellulaires et des métazoaires, vont synthétiser des cytokines (Interleukine 4 majoritairement).

Les IgA vont inactiver les enzymes excrétées par les larves ou les adultes, tel que les protéases, rendant la pénétration de la muqueuse plus complexe. Elles vont également bloquer les orifices buccaux et anaux des vers par précipitation de complexes immuns, impactant leur capacité à se nourrir. A la suite de ces entraves au développement, les parasites adultes sont plus petits et moins prolifères (Stear et al. 1995). Les moutons ayant la meilleure résistance présentent un nombre important de plasmocytes sécrétant des IgA dans leur muqueuse abomasale (Gill et al. 1994).

Les Ig E et Ig G vont se fixer sur la cuticule des parasites, favorisant l'action cytolytique des éosinophiles et des mastocytes (figure 10). Il a été démontré que le taux d'IgE sérique est inversement proportionnel au nombre d'*H. contortus* présents dans la caillette lors d'autopsie (Kooyman et al. 1997). Le rôle précis des IgG reste cependant à définir (Schallig 2000).

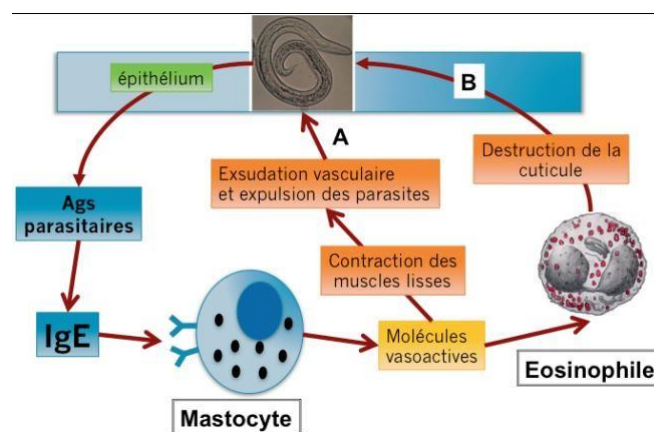


Figure 10: Action conjointe des Ig E, mastocytes et neutrophiles dans la réponse immunitaire adaptative (Pepin, Caillat- Cardinal 2015)

C. Paramètres de variation de la résistance de l'animal face au parasite

1. Race

La race peut avoir une forte influence sur le développement du parasite dans l'hôte (Stear, Murray 1994). En effet, les races subtropicales, ou tropicales sont en moyenne plus résistantes aux SGI que les races « domestiquée » européennes (Courtney et al. 1985). La race Barbados Black Belly est par exemple bien plus résistante que la race INRA 401 (Lacroux 2006). Cette résistance se caractérise par une diminution des capacités d'installation, de survie, développement et fécondité du parasite (Bisset et al. 1996).

En Asie du Sud-Est ou en Afrique, la charge parasitaire est telle que les races « productives », plus sensibles aux parasites, ne peuvent pas exprimer pleinement leur potentiel génétique de productivité. Des croisements avec des races plus rustiques mais résistantes ont alors été réalisés (Chevrotière et al. 2011).

2. Sexe

Des études ont démontré que les mâles pubères sont moins résistants aux infestations par *H. contortus* (Barger 1993), et que le taux d'établissement chez les femelles est plus faible (Gauly et al. 2006). Ces variations sont majorées après une première infestation, l'immunité adaptative rentre donc probablement en jeu (Courtney et al. 1985). L'action des hormones sexuelles peut expliquer une immuno-modulation : la testostérone a pour effet de diminuer l'activation des macrophages et la production d'immunoglobuline, alors que l'œstrogène est au contraire un immunostimulant pour la réponse Th2 (Díaz, Castro 2015).

3. Age

Les individus les plus à risque au sein d'un troupeau sont les jeunes. Par leur statut immunitaire encore naïf vis-à-vis des SGI, la réponse immunitaire est bien plus tardive pour des agneaux de 6 mois, jusqu'alors non exposés (Greer et al. 2009).

Les individus les plus âgés sont également à risque par un processus d'immuno-sénescence (Hayward et al. 2009).

4. Stade physiologique

Le stade physiologique influence grandement l'excrétion d'œufs, notamment autour de la mise-bas. De 2 à 4 semaines avant la mise-bas, la baisse d'immunité de la brebis permet aux vers adultes de se développer et pondre abondamment. Le processus, nommé « Periparturient Rise », se prolonge jusqu'à 6 à 8 semaines après la mise-bas (Abbott, Taylor, Stubbings 2012). L'exportation massive de protéine dans le lait en début de lactation contribue au déficit de protéines pour le système immunitaire, et favoriserait la persistance de l'excrétion. Complémenter les brebis haute productrices en protéines à cette période tendrait à diminuer l'excrétion (Beasley, Kahn, Windon 2010).

L'augmentation d'excrétion est si forte durant le periparturientrise que même les brebis qualifiées de résistantes atteignent le même niveau d'excrétion que les sensibles (Douhard et al. 2022). Cette phase est un moment critique pour la contamination des pâtures et donc des troupeaux.

5. Génétique

Comme le témoigne le graphique ci-dessous (figure 11), malgré des conditions de vie identiques, l'excrétion, et par extension la charge parasitaire peut fortement varier d'un individu à l'autre. Il est courant d'observer un phénomène d'agrégation en parasitologie, selon lequel 20 % à 30% des individus d'un troupeau portent 80% des parasites (Shaw, Dobson 1995; Sréter, Molnár, Kassai 1994).



Figure 11: Intensité d'excrétion d'œufs en OPG par agnelle, élevées en conditions identiques (Jacquet 2022)

Cette distribution peut partiellement s'expliquer par un effet stochastique sur l'ingestion des larves au pâturage (Torgerson, Paul, Furrer 2014).

Elle s'explique également par une différence individuelle en fonction du statut de résistance de l'individu vis-à-vis d'*H. contortus*. Les individus qualifiés de résistants diminuent les capacités d'installation du parasite, de survie, de développement et sa fécondité (Bisset et al. 1996). En limitant leur charge parasitaire, les individus résistants peuvent donc être moins impactés cliniquement. Les individus dits « résilients » parviennent quant à eux à maintenir des niveaux de production élevés malgré une charge parasitaire importante, avec une forte excrétion d'œufs dans les matières fécales (Bishop, Morris 2007). A l'inverse, un individu ni résistant, ni résilient est sensible. Il sera probablement fortement infesté avec des conséquences cliniques.

Des schémas de sélection ont été initiés pour isoler des lignées d'ovins résistants aux SGI. Les béliers sont identifiés sur leur excrétion fécale, leur variation d'hématocrite ainsi que sur le dosage de marqueurs immunitaires (Beh, Madox 1996; Douch et al. 1996). Bien que prometteuse, la sélection s'avère longue et onéreuse puisque de nombreux gènes semblent impliqués dans le processus de résistance de l'hôte (Zvinorova et al. 2016). L'héritabilité sur le caractère de l'excrétion fécale est également modérée, allant de 0,15 à 0,45 (Aguerre et al. 2018). Pour autant, la sélection de béliers de races laitières dans les Pyrénéens a permis de réduire l'excrétion fécale des béliers de station expérimentale de 30 à 70 % (Jacquie et al. 2011). Les filles de béliers résistants excrètent quant à elles en moyenne 2 fois moins d'œufs que les filles de béliers sensibles (Astruc 2024). La sélection de la résistance face au parasitisme n'impacte que faiblement les autres paramètres de sélection : 8% pour la race Basco-béarnaise et 5 % pour la race Manech tête rousse. Face à ces résultats favorables, le critère de résistance aux SGI a été ajouté à l'indexation de la race Manech tête rousse dans les Pyrénées Atlantiques (Jacquie et al. 2023; Astruc et al. 2021).

6. Etat général

Un individu souffrant de co-morbidité peut présenter un système immunitaire affaibli, favorable à l'infestation parasitaire (Nielsen et al. 2014). La perte d'état général, associée à une fonte grasseuse va également limiter l'absorption de molécules anthelminthiques lipophiles utilisées pour traiter les brebis (Bordes et al. 2020). Il a également été observé que les individus amaigris constituent une source majeure de contamination du milieu (Bourgoin et al. 2021). La supplémentation en protéine augmenterait à la fois la résilience et la résistance des moutons : une supplémentation avec 100 grammes de tourteau de coton (31 % de protéine brute) durant 224 jours a conduit à une diminution de l'excrétion d'œufs de 35%, et une augmentation du gain moyen quotidien (GMQ) de 44% comparé à des animaux infectés non supplémentés (Eady, Woolaston, Barger 2003). D'autres études ont observé un

effet positif de la complémentation protéique uniquement sur la résilience (Wallace et al. 1999; Bricarello et al. 2005).

7. Régulation de la réponse immunitaire par les SGI

Face à un environnement rendu hostile par le système immunitaire, les SGI ont également développé des stratégies de modulation de la réaction de l'organisme. Ces derniers reposent sur une induction de types cellulaires immunomodulateurs (macrophages alternativement activés, LT régulateurs), ou de production de molécules également immunomodulatrices (Lacroux 2006).

Cette course aux adaptations entre hôte et parasite est une forme de coévolution, favorisée par la spécificité d'interaction. Le mouton et *H. contortus* développant en permanence des stratégies de lutte et de survie, le rapport de force reste équilibré, assurant ainsi la survie des deux espèces. Cette notion de coévolution est illustrée par Van Valen, avec la théorie de la reine rouge résumée en figure 12.



LEIGH VAN VALEN (à gauche) a proposé dans un article paru en 1973 d'expliquer la complexification du vivant par une "course" entre les êtres vivants, où chaque espèce reste en deçà de son optimum adaptatif en raison des innovations continues de ses compétiteurs. Un tel mouvement auto-entretenu ne rend pas les espèces "meilleures", ce qui explique que la probabilité d'extinction ne varie pas en fonction de l'âge de la lignée évolutive. Leigh Van Valen a baptisé son hypothèse du nom de la Reine Rouge, le personnage de Lewis Carroll qui entraîne Alice, passée *De l'autre côté du miroir*, dans une course immobile;

Alice s'étonne: "*Dans notre pays, si l'on courait très vite pendant longtemps, comme nous venons de le faire, on arrivait généralement quelque part, ailleurs.*" " *Un pays bien lent !*" répond la Reine. "*Tandis qu'ici, il faut courir de toute la vitesse de ses jambes pour simplement rester là où on est. Si l'on veut aller quelque part ailleurs, il faut courir au moins deux fois plus vite que ça.*"

Figure 12: Théorie de la reine rouge selon LEIGH VAN VALEN (d'après Le Guyader 1998)

IV. Conséquences de l'haemonchose

A. Manifestations cliniques

La forte pathogénicité d'*Haemonchus contortus* est liée à son régime hématophage, mais également à des perturbations plus générales détaillées précédemment. En moyenne, les premiers signes cliniques apparaissent 10 à 12 jours post infestation (Hunter, Mackenzie 1982). L'intensité de la manifestation clinique est modulée par la charge parasitaire, la réaction immunitaire de l'hôte et ses capacités d'activation de l'hématopoïèse (Le Jambre 1995). Trois profils cliniques ont été identifiés: la forme suraigüe, la forme aigüe et la forme chronique (Urquhart 1996).

1. Forme suraigüe

La forme suraigüe s'exprime principalement sur des animaux au statut immunitaire naïf ou affaibli, exposés à de fortes infestations au pâturage. Les agneaux, ainsi que des brebis en péripartum sont concernés. La charge parasitaire peut atteindre 30 000 adultes, dont l'action traumatique engendre une hémorragie de la caillette, aboutissant à une mort rapide (Lefèvre 2003).

2. Forme aigüe

Concernant la forme aigüe, la caillette peut contenir entre 2 000 et 20 000 adultes. L'action spoliatrice des parasites va provoquer une anémie progressive, qui peut être, dans un premier temps, compensée par l'hématopoïèse. L'épuisement des réserves en fer de l'organisme peut conduire à une anémie ferriprive arégénérative. La teneur en hémoglobine peut alors chuter en dessous de 15% (Albers et al. 1989) et la teneur en hémoglobine peut passer en dessous de 0,085 g/ml (Roberts, Swan 1982). Cette anémie est à l'origine d'une tachycardie et d'une tachypnée, et en conséquence d'une diminution des déplacements. La perte de protéines via les hémorragies ou les fuites de la muqueuse, ainsi que la consommation accrue par le système immunitaire et la cicatrisation tissulaire sont à l'origine d'une hypo protéinémie. La baisse de pression osmotique sanguine favorise le passage de

liquide du compartiment sanguin au milieu interstitiel, visible sous la forme d'un œdème de l'auge (signe de la bouteille) (Roeber, Aaron R Jex, Gasser 2013). Le GMQ, la production laitière et lainière sont fortement impactés. La mort peut survenir sous 4 à 6 semaines (Arsenopoulos et al. 2021).

3. Forme chronique

Dans sa forme chronique, l'infestation est dans un premier temps asymptomatique. Une manifestation clinique peut être observée en cas d'augmentation de la charge parasitaire, ou de baisse d'efficacité du système immunitaire autour de la mise bas. Les ovins présenteront alors une anémie progressive, un œdème de l'auge. L'ensemble des perturbations immunopathologiques citées précédemment vont conduire à une anorexie, une faiblesse progressive, et à une chute de la production laitière et/ou du GMQ. A la différence des autres SGI, la diarrhée n'est pas un signe clinique rencontré lors d'infestation exclusive par *H. contortus*, des constipations sont au contraire possibles (Besier et al. 2016b).

B. Conséquences économiques

En zone tropicale durant les années 90, 45 % de la mortalité des agneaux au pâturage étaient attribuées à l'haemonchose (Vlassoff, McKenna 1994). Les pertes économiques sur les adultes sont plus liées à la perte de production qu'à la mortalité. En moyenne pour les SGI, le GMQ est diminué de 15 %, la production de laine de 10 % et la production laitière de 22 % (Mavrot, Hertzberg, Torgerson 2015). Les pertes de productions laitières peuvent dans les formes les plus sévères chuter jusqu'à 44% (Cringoli et al. 2008). A l'échelle européenne, les pertes liées aux SGI ont été estimées à 372 million d'euros (Mavrot, Hertzberg, Torgerson 2015).

Les pertes de productions peuvent également être indirectes. L'impact sur le système immunitaire d'une infestation par des SGI peut favoriser le développement d'autres agents pathogènes. Une étude a démontré que le taux de mammites subcliniques était majoré en cas d'infestation (26,4 % pour les infestées contre 16,1 % pour les témoins) (Kordalis et al. 2019). L'haemonchose a également un impact sur la reproduction, avec une diminution du taux d'ovulation de 15 à 20 %, ainsi qu'une mortalité embryonnaire multipliée par 3 à 4 (Fernández-Abella, Hernández, Villegas 2006).

Afin de limiter les pertes de production et de préserver l'état général des ovins, un traitement anthelminthique peut être nécessaire. Le coût mondial du traitement contre les SGI a été estimé en 2013 à 10 milliards de dollars (Roeber, Aaron R Jex, Gasser 2013).

V. Diagnostic de l'haemonchose ovine

A. Diagnostic clinique

L'observation des animaux en élevage permet de détecter certains signes d'infestation par les SGI, tel que l'amaigrissement, la pâleur des muqueuses ou encore la formation d'un œdème de l'auge. Bien que manifeste en cas d'infestation majeure, ces symptômes sont à interpréter avec prudence car non pathognomonique de l'haemonchose. Les indicateurs cliniques développés ci-dessous permettent de détecter les animaux ayant une charge parasitaire élevée et/ou qui sont le moins résilients.

1. Objectivation de l'anémie et méthode FAMACHA

L'action spoliatrice et hématophage d'*H. contortus* conduit fréquemment à une anémie. Le système de notation FAMACHA (FAffaMALanCHArt) a été développé en Afrique du Sud pour objectiver l'anémie causée par l'haemonchose, par observation des muqueuses oculaires (Reynecke et al. 2011). Une note de 1 à 5 en fonction de la couleur des muqueuses est attribuée, 5 étant la plus pâle (figure 13). Cette méthode présente l'intérêt d'être peu onéreuse, et réalisable sur le terrain. Elle reste cependant chronophage, peu sensible et peu spécifique. En effet, d'autres infestations parasitaires telles que la fasciolose, la babesiose ou l'anaplasmose peuvent conduire à une anémie, et le biais d'opérateur est important. La corrélation entre la note de FAMACHA et la mesure de l'hématocrite semble plus faible en zone tempérée qu'en zone tropicale (Di Loria et al. 2009). L'usage de cet indicateur est donc également à utiliser avec prudence en zone tempérée.



Figure 13: Plaquette gradation FAMACHA

2. Œdème de l'auge

L'hypoprotéinémie réduit la pression osmotique du sang, ce qui facilite le transfert de liquide du compartiment sanguin vers l'espace interstitiel, se manifestant par un œdème au niveau de l'auge, également connu sous le nom de « signe de la bouteille » (figure 14) (Roeber, Aaron R. Jex, Gasser 2013). L'observation d'œdèmes sur plusieurs individus peut être un signe d'alerte d'haemonchose, sans pour autant être spécifique. Une endocardite, péricardite, phlegmon ou autre maladie incluant une perte protéique peut également causer un œdème de l'auge.



Figure 14: Œdème de l'auge ou signe de la bouteille (d'après Autef 2015)

3. Note d'Etat Corporel et Gain Moyen Quotidien

Comme évoqué dans la partie III.D.2), l'haemonchose engendre une modification du profil sécrétoire d'enzymes et d'hormones, causant maldigestion et anorexie, ainsi qu'une variation de la motricité gastrique et une déviation du métabolisme. Ces mécanismes causent une perte de poids, que l'on peut objectiver par la pesée des animaux ou par la mesure de la Note d'Etat Corporelle (NEC). La mesure de la NEC permet d'évaluer la masse musculaire de l'animal, ainsi que sa couverture graisseuse. Cette note est comprise entre 0 et 5, 0 correspondant à un état de maigreur extrême, et 5 à un fort surpoids.

La mesure de la NEC passe par l'évaluation de la proéminence de l'apophyse épineuse en dorsal, du recouvrement des apophyses transverses en latéral, ainsi que de l'évaluation de l'épaisseur de muscle lombaire et de la couverture graisseuse (figure 15).

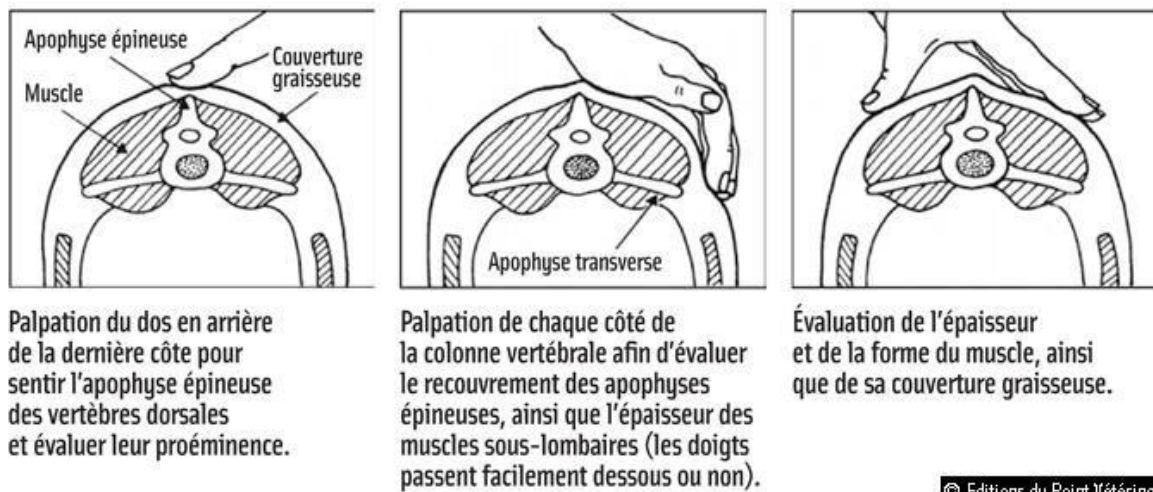


Figure 15: Technique de palpation des ovins pour déterminer leur NEC (d'après Adjou 2013).

La mesure de la NEC pour la détection des infestations par les SGI présente cependant une faible sensibilité, ainsi qu'une forte variation en fonction de l'opérateur. D'autres causes peuvent causer un amaigrissement du troupeau, tel que l'alimentation, rendant également cette technique peu spécifique.

La mesure de la NEC est parfois combinée à un index de souillure de l'arrière train par la diarrhée pour la diagnose des infestations par les SGI. Cette mesure n'est pas adaptée pour le diagnostic de l'haemonchose car la diarrhée n'est pas un signe clinique caractéristique (Besier et al. 2016b).

En pratique, la mesure de la NEC par l'éleveur lui permet de surveiller au quotidien l'état d'engraissement, et d'estimer grossièrement la prise de poids des agneaux sans avoir recours systématiquement à une balance. D'après une méta analyse réalisée en 2019, la perte de GMQ lors d'infestation par des SGI semble être une tendance générale, puisque sur 22 expérimentations, 73 % ont démontré une perte de GMQ (Méndez-Ortíz et al. 2019). Dans le cas de mono-infestation à *H. contortus*, des baisses moyennes de GMQ de 38 % ont été observées sur 1078 agneaux mérinos, pendant une période de 8 à 9 semaines (Albers et al. 1989). D'autres expérimentations où des agneaux de 3 à 7 mois étaient complémentés en protéines, et porteurs de moins de 2500 *H. contortus* adultes dans la caillette ont mis en évidence une absence de variation significative du GMQ (Méndez-Ortíz et al. 2019).

B. Diagnostic de laboratoire

1. Coproscopie

Sur le terrain, l'analyse la plus fréquemment réalisée pour mettre en évidence la présence de SGI est la coproscopie. Cette technique consiste à détecter la présence d'œufs dans les fèces et les quantifier

En raison du phénomène d'agrégation de la charge parasitaire, il est nécessaire de multiplier les prélèvements au sein du troupeau pour avoir une bonne estimation moyenne. Il a été démontré qu'en dessous de 10 individus prélevés, le risque de sous ou sur estimation est majoré. L'optimum est de 15 animaux. Une excellente corrélation ($r = 0,98$, pour une p-value de 0,0005) entre la coproscopie de mélange et les coproscopies individuelles a été démontrée, permettant de limiter les coûts d'analyse pour l'éleveur (Bonfont, Canelas 2014).

La méthode d'enrichissement utilisée est la méthode de Mc Master modifiée par Raynaud, détaillée dans la partie « matériels et méthodes ». A l'issue du comptage au microscope, on obtient une quantité d'œufs excrétés estimés en OPG (Œufs Par Gramme), que l'on peut relier par extrapolation à la charge parasitaire, et à la nécessité ou non de traiter (figure 16). Bien que la relation OPG/nombre d'adultes soit variable pour certains SGI, elle est excellente pour *H. contortus* (Cabaret, Gasnier, Jacquet 1998). Le résultat de la coproscopie doit également être corrélé à l'état clinique des animaux.

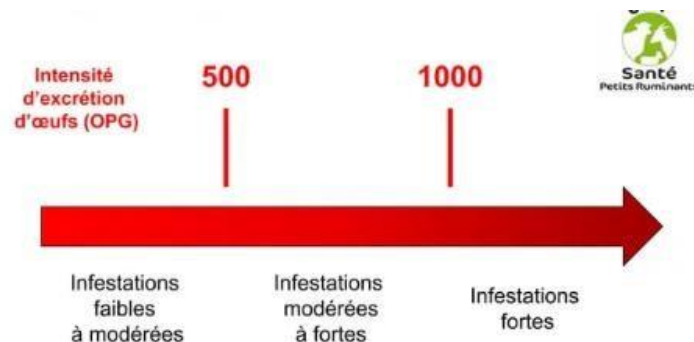


Figure 16: Corrélation de l'intensité d'excrétion à l'intensité d'infestation (Jacquet 2015)

Le développement des automates pourrait néanmoins permettre de différencier directement les œufs de SGI. En 2024, l'utilisation d'agglutine d'arachide fluorescéine (PNA), qui se fixe spécifiquement aux œufs d'*H. contortus*, combiné au compteur automatisé d'œufs de SGI Parasight™ a permis de mettre au point une méthode de différenciation et de comptage rapide des œufs d'*Haemonchus contortus* (Caïn et al. 2024).

2. Identification morphologique L3

Face à l'absence de critères de différenciation microscopique des œufs de strongles, il est possible de faire éclore les œufs en laboratoire et de laisser les larves évoluer jusqu'à obtention de L3. La méthode la plus fréquemment utilisée pour la récolte des larves est la méthode de Baermann. La méthode de coproculture du MAFF est également utilisée et sera détaillée dans la partie « matériels et méthodes ».

L'observation des L3 par un personnel expérimenté permet de différencier les espèces de strongles. Une attention particulière est portée sur la morphologie de la tête et de la queue de la larve, sa longueur totale ainsi que le nombre de cellules intestinales. Les caractéristiques de la L3 d'*H. contortus* sont détaillées dans la partie « Anatomie et morphologie ». L'observation microscopique permet une diagnose exacte dans 73,5% des cas, et peut atteindre 91,8 % lorsque la mesure de la queue est incluse dans les critères de diagnose (Knoll et al. 2021). Cette technique reste néanmoins chronophage et difficile même pour un opérateur formé, d'où sa faible utilisation en routine (Seesao et al. 2017).

3. Méthode moléculaire

Face à la difficulté d'identification des œufs et des larves par un personnel non expérimenté des méthodes d'identification moléculaires ont été développées (Seesao et al. 2017). La région ITS-2 de l'ARN ribosomal des nématodes présente une faible variabilité intra spécifique, mais une forte variabilité inter spécifique ce qui en fait une séquence de choix pour l'identification des différentes espèces de SGI par RT-PCR (Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction) (Bott et al. 2009; Milhes et al. 2017). Des essais ont été menés sur une PCR (Polymerase Chain Reaction) en temps réel multiplex, visant à détecter et quantifier la présence d'*Haemonchus*, *Teladorsagia* et *Trichostrongylus* dans les fèces, ou parmi les L3 après coproculture. La spécificité ainsi que la sensibilité sont alors meilleures que pour l'identification au microscope, permettant une détection à partir de 1 OPG, contre 15 au microscope (McNally et al. 2013). Cette méthode reste néanmoins plus onéreuse, et n'est disponible que dans les laboratoires spécialisés (Jacquet, Canellas, et al. 2014).

4. Méthode biochimique

Le dosage du pepsinogène sérique est couramment utilisé pour la détection de SGI chez le bovin. Cette méthode se base sur le fait que les dommages causés par le parasite aux cellules pariétales de la caillette entraînent une réduction de la production d'acide chlorhydrique, essentiel pour transformer le pepsinogène en pepsine (Roeber, Aaron R. Jex, Gasser 2013). Ce dernier, se retrouvant en excès, passe dans le compartiment sanguin via les microlésions de la muqueuse générées par les nématodes. Cette méthode est cependant trop peu sensible et spécifique pour diagnostiquer une haemonchose chez le mouton (Berghen et al. 1993).

5. Méthode hématologique

L'étude des paramètres hématologiques permettent d'objectiver une anémie, ou une infestation parasitaire, mais ne permettent pas de diagnostiquer avec certitude l'haemonchose. En cas d'infestation sévère, l'activité hématophage du parasite peut faire chuter l'hématocrite en dessous de 15 à 18 % (norme de 30 à 35 %) (Besier et al. 2016b), et l'hémoglobulinémie en dessous de 8.5g/dL (norme de 9 à 15 g/dL) (Naeem, Iqbal, Roohi 2021).

L'augmentation du taux d'éosinophile témoigne également de l'activation du système immunitaire de l'hôte face au parasite (Terefe 2007).

6. Méthode immunologique

La méthode immunologique directe consiste à détecter les antigènes du parasite sur différentes matrices (sang, fèces). Les séro-diagnostic par ELISA (Enzyme LinkedImmunoAssay) ont présenté des sensibilités comprises entre 72.2% et 89.2 %, et une spécificité entre 75 et 82.7 %. La recherche du parasite par contre-immuno électrophorèse a quant à elle présenté une sensibilité de 100 % et une spécificité de 72 % (Javare Gowda 2017). Ces méthodes ne permettent pas de faire la différence entre les stades de développement du parasite. Le risque de réaction croisé avec un autre SGI est également élevé, comme en témoignent les faibles spécificités (Roeber, Aaron R. Jex, Gasser 2013). La détection de copro-antigènes de SGI par ELISA présente quant à elle des résultats variables dus à la perte d'antigène dans les fèces, et aux interactions de composant des matières fécales avec l'ELISA (Johnson, Behnke, Coles 1996). La détection d'*H. contortus* par séro ou copro-diagnostic par ELISA ne fournit qu'une information qualitative, car ces tests ne définissent pas l'intensité de l'infestation (Roeber, Aaron R. Jex, Gasser 2013)

La méthode immunologique indirecte vise quant à elle à détecter les anticorps produits par l'hôte face au parasite. Cette méthode présente de nombreuses limites : il est impossible de distinguer une infestation active ou passée, et l'intensité de la réponse immunitaire de l'hôte est extrêmement variable (race, individu, stade physiologique, ...) (Roeber, Aaron R. Jex, Gasser 2013)

Face à ces nombreuses limites, la recherche d'haemonchoses par méthode immunologique n'est donc pas appliquée en pratique.

7. Autopsie

Les autopsies sont fréquemment réalisées en cas de mortalité soudaine et/ou importante. L'observation générale de la carcasse dans un premier temps vise à détecter des signes d'anémie, d'œdème de l'auge, ou de cachexie en cas de forme chronique (Brard, Chartier 1997).

Pour le diagnostic de l'haemonchoses, une attention particulière est portée à la paroi et au contenu de la caillette. Les autres segments digestifs ne doivent pour autant pas être négligés, afin de détecter une éventuelle co-infestation. Dans le cas où l'autopsie a lieu rapidement après la mort (moins de 4 heures en été), il est possible d'observer directement les *H. contortus* adultes à la surface de la muqueuse de la caillette (figure 17) (Adjou, Autef, Schelcher 2017). La muqueuse peut également présenter de nombreux foyers hémorragiques et ulcérés causés par l'action traumatique d'*H. contortus*, ou des nodules blanchâtre sur la muqueuse qui témoignent de la présence de L4 enkystées dans la muqueuse. Les L4 peuvent être visualisées au microscope après une digestion enzymatique de la paroi de la caillette.

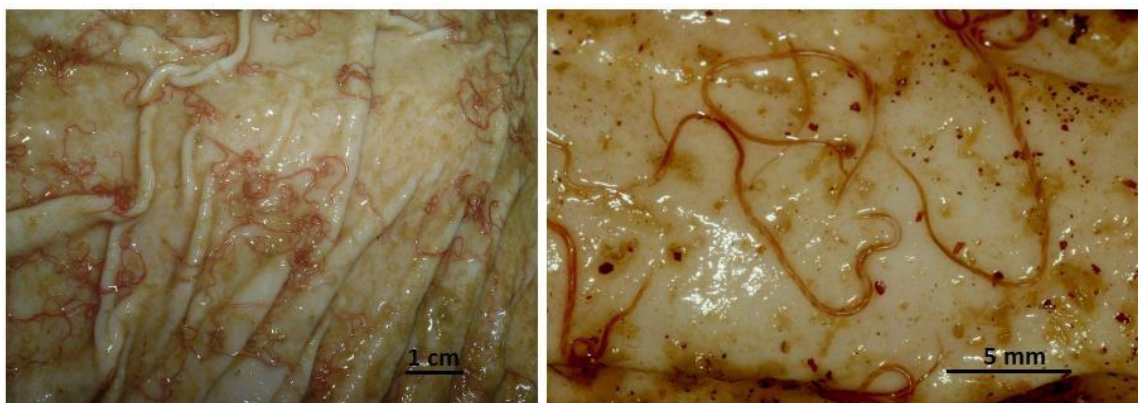


Figure 17: *Haemonchus contortus* adultes dans la caillette du mouton à l'autopsie (Arsenopoulos et al. 2021)

La découverte d'*H. contortus* lors d'autopsie est courante, sans pour autant être systématiquement reliée à la cause de la mort. Le diagnostic nécropsique de l'haemonchose doit donc intégrer l'intensité d'infestation, et la présence d'autres signes tels que l'anémie, la cachexie ou la présence d'oedèmes pour aboutir à une conclusion fiable.

VI. Lutte médicamenteuse contre les SGI

Comme énoncé précédemment, la lutte contre les SGI est nécessaire afin de préserver le bien être animal, et conserver des niveaux de production corrects. Jusqu'à récemment, la première mesure de lutte mise en œuvre était l'administration d'antiparasitaires systématiquement 2 à 4 fois par an, à minima en début de pâturage, et à la rentrée en bergerie, pour l'ensemble du cheptel. Pour des raisons de simplicités, la majorité des éleveurs ovins conventionnels souhaitent avoir un traitement systématique selon un calendrier pré-établi (Cabaret, Nicourt 2018). La réalisation d'un traitement devrait être justifiée par la présence de signes cliniques, de pertes de production, et de résultats de coproscopies élevés (Berry, Rayssac 2022). Lorsque la mise en place d'un traitement est justifiée, 5 points sont à prendre en compte (Rostang 2023) :

- Le choix de la molécule
- Le choix de la forme galénique
- La mise en place d'un schéma posologique spécifique
- La maîtrise du risque de résidu
- La prise en compte des résistances et de l'écotoxicité.

Nous allons voir dans cette partie quels sont les traitements disponibles, et lesquels sont les plus adaptés à la production laitière ovine.

A. Principales familles d'anthelminthiques

Les anthelminthiques couramment utilisés en France se divisent en 5 familles : benzimidazoles, imidazothiazoles, salicylanilides, lactones macrocycliques et dérivés amino acétonitriles (Figure 18). Les spiro-indoles constituent la sixième famille, mais ne sont pas utilisés en France (ex : Derquantel). Les lactones macrocycliques et les benzimidazoles représentent à elles seules 80 % du marché (Jacquet et al. 2015). Seules les molécules utilisées pour la lutte contre les SGI chez les ovins seront détaillées ci-dessous.

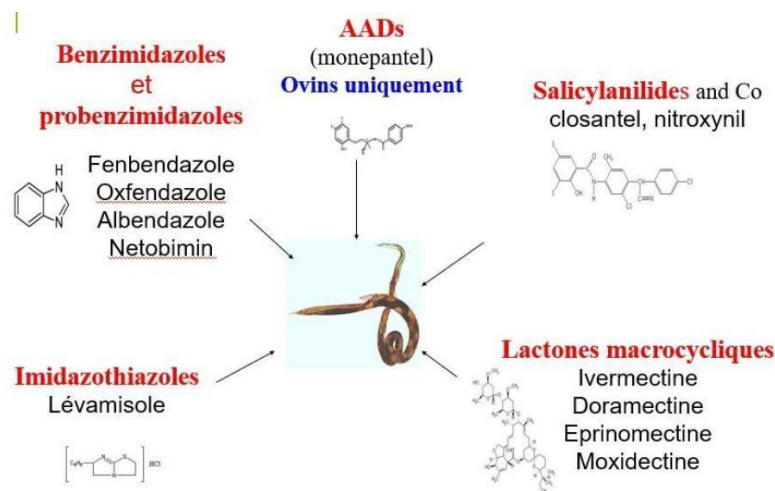


Figure 18: Familles et molécules strongicides utilisables en France (Jacquet 2022)

1. Lactones macrocycliques

La famille des lactones macrocyclique est composée des avermectines (doramectine, ivermectine et eprinomectine), et des mylbémeycines (moxidectine) (tableau 3).

Le spectre d'action de cette famille est très large.

Ces molécules sont des agonistes des récepteurs à l'acide γ amino butyrique (GABA) et glutamate des canaux chlorures des synapses neuromusculaires des parasites (Riviere, Papich 2013). Leur fixation sur les récepteurs crée un influx d'ions chlorures, responsable de l'hyperpolarisation de la membrane plasmique qui engendre une paralysie flasque. Les canaux chlorures glutamates dépendant sont spécifiques des parasites, et les mammifères ne possèdent des récepteurs GABA que dans le cerveau, protégé des molécules par la barrière hémato méningée. Cela confère aux molécules un indice thérapeutique large, sauf en cas de mutation d'une protéine sensée expulser ces molécules hors du système nerveux (ex : mutation MDR-1 chez les chiens de type colley) (Lespine et al. 2011).

Tableau 3: Caractéristiques des différentes molécules anthelminthiques utilisable chez les ovins appartenant à la famille des lactones macrocycliques, selon les RCP

Molécule	Voie et posologie	Spectre	Rémanence haemonchus	Temps d'attente		Restriction particulière lait
				Viande	Lait	
Doramectine	IM : 0.2 mg/kg	SGI (Ad, L4) <i>D. filaria</i> <i>O. ovis</i> <i>P. ovis</i>	2 à 5 semaines	70 j	Interdit	Interdit au tarissement et 70 j avant 1 ^{ère} mise bas
Eprinomectine	SC : 0.2 mg/kg	SGI (Ad) <i>D. filaria</i>	Au moins 14 j	42 j	0 h	Temps attente : 0 j
	Pour on : 1 mg/kg		10 à 17 j	1 à 15 j	0 h	Temps attente : 0 j
Ivermectine	VO: 0.2 mg/kg	SGI (Ad, L4) <i>D. filaria</i> <i>O. ovis</i>	Absence	21 j	Interdit	Interdit 28 j avant mise bas
	SC : 0.2 mg/kg	Idem + <i>P. ovis</i> <i>S. scabiei</i> <i>M. ovinus</i>	6 j	21 j	Interdit	Interdit tarissement et 21 j avant 1 ^{ère} mise bas
Moxidectine	VO : 0.2 mg/kg	SGI (Ad, L4) <i>D. filaria</i>	35 j	14 j	5 j	Temps attente : 5 j
	SC : 0.2 mg/kg	Idem	35 j	82 j	Interdit	Interdit 60 j avant mise bas
	SC longue action : 1 mg/kg	+ <i>O. ovix</i> <i>P. ovis</i>	111 j	104 j	Interdit	Interdit à tout stade de la vie

2. Autres familles d'anthelminthiques

Les caractéristiques des autres molécules disponibles en France pour la lutte contre les SGI sont détaillées dans le tableau 4 ci-dessous :

Tableau 4: Caractéristiques des différentes molécules anthelminthiques utilisable chez les ovins appartenant aux familles des benzimidazoles et pro-benzimidazoles,imidazothiazole, salicylanilides et dérivé amino-acétonitrile, selon les RCP

Molécule	Voie et posologie	Spectre	Rémanence	Temps d'attente		Restriction particulière
				Viande	Lait	
Benzimidazoles et probenzimidazoles						
Netobimin	VO : 7.5 mg/kg	SGI <i>D. filaria</i> <i>Monieziasspp</i>	Absence	6 j	5 j	Pas dans 1 ^{er} 1/3 de gestation si posologie > 10 mg/kg
Albendazole	VO : 3.8 mg/kg			10 j	4 j	Pas dans 1 ^{er} 1/3 de gestation, interdit filière lait si posologie > 10 mg/kg
Fenbendazole	VO : 5 mg/kg	SGI (Ad, L4, LI) <i>D. filaria</i> <i>Monieziasspp</i>		16 j	8.5 j	Temps d'attente: 4 à 8.5 j
Mebendazole (+closantel)	VO : 15 mg/kg (10 mg/kg)	SGI (Ad, L4) <i>Dictyocaulusspp</i> <i>Monieziasspp</i> <i>F. hepatica</i> <i>O. ovis</i>	5 semaines (closantel)	65 j	Interdit	Association interdite au tarissement, et 1 an avant premier agnelage
Oxfendazole	VO : 5 mg/kg	SGI (Ad, L4, LI) <i>D. filaria</i> <i>Monieziasspp</i>	Absence	14 j	8 j	Temps attente : 8 j
Imidazothiazole						
Lévamisole	IM ou VO : 7.5 mg/kg	SGI (Ad)	Absence	3 j	Interdit	Stop dose à 0.375 g/animal Interdit au tarissement et 2 mois avant la 1 ^{ère} mise bas
Salicylanilides						
Closantel	VO ou SC, 10 mg/kg	SGI (Ad, L4) <i>F.hepatica</i>	35 j	107 j	Interdit	Interdit au tarissement et 1 an avant le premier agnelage

<i>O. ovis</i>						
Nitroxynil		SGI (Ad, L4)				Interdit au tarissement et 1 an avant le premier agnelage
		<i>F. hepatica</i>	≈ 35 j	50 j	Interdit	
Dérivés amino acétonitriles						
Monépentel	VO : 2.5 mg/kg	SGI (ad, L4)	Absence	7 j	Interdit	Interdit à tout stade de la vie

B. Traitement en lactation

1. Choix de la molécule

Lors de la mise en place d'un traitement antiparasitaire, le choix de la molécule est orienté par son spectre d'action, sa pharmacodynamique, pharmacocinétique, son indice thérapeutique, son écotoxicité, ... La durée du temps d'attente nécessaire au respect des limites maximales de résidus (LMR), impacte également le choix de la molécule pour des raisons économiques (Rostang 2023).

Comme nous avons pu le constater précédemment, de nombreuses familles de molécules sont interdites en lactation, du au passage de la molécule dans le lait, réduisant considérablement l'arsenal médicamenteux à la disposition de l'éleveur. Seul les benzimidazoles ou pro-benzimidazoles, et l'éprinomectine et la moxidectine sont autorisés en lactation. L'ivermectine est également utilisable pour un traitement durant le tarissement.

En 2014, le temps d'attente pour les benzimidazoles est passé de 0 jours à 4 jours au minimum (Jouffroy et al. 2023; Zoetis France 2018). Désormais, seul l'éprinomectine, dont la fraction d'excrétion dans le lait est minime, bénéficie d'un temps d'attente pour le lait de 0 jours en élevage conventionnel, et d'un temps d'attente forfaitaire de 48 h en élevage biologique (Imperiale, Lanusse 2021). L'éprinomectine est alors devenue la seule molécule économiquement viable lors de traitement en lactation (Jouffroy et al. 2023).

2. Choix de la forme galénique

L'éprinomectine pour ovin est disponible sous deux voies d'administration en France : injectable et pour on.

Initialement mis sur le marché en 1996 pour les bovins sous forme de pour-on, puis sous forme injectable en 2015, les autorisations de mise sur le marché (AMM) pour l'espèce ovine ont été plus tardives.

En 2015, « l'Eprecis Pour on 5mg/ml[®] » a été commercialisé par le laboratoire CEVA Santé Animale, avec une AMM ovin (RCP 2015), suivi en 2016 par « l'Eprinex multi 5mg/ml[®] », issu du laboratoire Boehringer Ingelheim (RCP 2016). Il s'agit d'une forme topique, à appliquer selon les RCP à 1 mg d'éprinomectine par kg de poids vif. Cette même formulation a par ailleurs été utilisée par voie orale à la dose de 0,5 mg/kg PV hors AMM à partir de 2015 (Badie et al. 2015). Bien qu'efficace grâce à une surexposition locale du parasite à la molécule, cette voie ne respecte pas le principe de la cascade thérapeutique, et ne permet pas d'appliquer un temps d'attente nul pour le lait (Rostang, Chartier, Jacquet 2022; *Règlement (UE) 2019*).

L'AMM ovin par voie injectable a été obtenu en 2020 par le laboratoire CEVA Santé Animale pour « l'Eprecis injectable[®] » à 20 mg/ml. Cette spécialité est à administrer par voie sous cutanée, pour une dose de 0,2 mg/kgPV (RCP 2020). Cette injection doit être réalisée avec précaution pour limiter le risque de sous-administration : pour les moutons à toison épaisse, il est nécessaire de veiller à ce que l'aiguille atteigne bien le tissu sous cutané. La grande fluidité de la solution majore également le risque de « fuite » au site d'injection, particulièrement pénalisante lors de l'administration de faible volume (Rostang, Chartier, Jacquet 2022).

La connaissance des caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de l'éprinomectine reste encore limitée, notamment à cause de la difficulté d'identification des mécanismes de transport de la molécule vers le sang, et le tube digestif (Couasnon et al. 2019). Les paramètres pharmacocinétiques sont par ailleurs influencés par la race, le sexe, le stade physiologique ou encore l'état d'engraissement (Rostang, Devos, Chartier 2020). Les lactones macrocycliques étant des molécules lipophiles, la quantité de graisse va influencer directement le stockage de la molécule, et la vitesse de libération de celle-ci. Les animaux parasités présenteront également une vitesse d'élimination de la molécule plus élevée, par défaut d'absorption liée à l'augmentation des sécrétions digestives et de la vitesse du transit intestinal, ou par défaut de stockage dans les graisses pour les animaux cachectiques (Devos, Rostang 2007). Il est donc préférable d'utiliser des formulations qui ont la meilleure biodisponibilité. Cette dernière est étroitement liée avec la voie d'administration : la

biodisponibilité la plus importante est obtenue par la voie injectable, intermédiaire pour la voie orale, et faible par application pour on (Devos, Rostang 2019).

La concentration minimale efficace dans le sérum a été définie de manière expérimentale à 2 ng/mL (Guyonnet, Magnier Menudier 2017). Les dosages de l'éprinomectine sérique d'ovins traités par voie injectable ou orale étaient bien supérieurs à cette valeur, alors que ceux traités en pour-on étaient bien inférieurs (Bordes et al. 2022). Cette sous exposition générale par voie topique, majorée par une variation individuelle plus importante augmente considérablement le risque de sous exposition (Hellriegel, Bjornsson, Hauck 1996). L'application en pour-on nécessite également une quantité de principe actif 5 fois supérieure à celle de l'injectable. A terme, la molécule encore active va se retrouver dans l'environnement et porter atteinte à des espèces non ciblées. Il convient donc de prendre en compte l'impact environnemental spécifique de la molécule, ainsi que la quantité de matière active utilisée afin de préserver l'entomofaune coprophage et la qualité des pâtures (Sands, Wall 2018; Verdú et al. 2018).

C. Limite des traitements anthelminthiques

À partir des années 1950, la lutte contre le parasitisme reposait principalement sur l'utilisation de molécules de synthèse. Cette approche était facilitée par la disponibilité d'un large éventail de substances, à la fois efficaces, peu coûteuses et proposées sous diverses formes galéniques, simplifiant ainsi leur emploi (Hoste et al. 2023). Toutefois, au cours des dernières décennies, certaines limites ont été identifiées, remettant en question l'utilisation systématique d'anthelminthiques. Dans le cadre de la réduction de l'usage de xénobiotiques, initiée par les plans éco-antibio 1 et 2 de 2012 à 2021, le ministère de l'Agriculture a également intégré les antiparasitaires dans le programme du plan éco-antibio 3, couvrant la période de 2023 à 2028 (Ministère 2023).

1. Attente sociétale

La présence de résidus de médicaments vétérinaires dans les denrées alimentaires destinées à la consommation humaine représente un point d'inquiétude du grand public. Pour exemple, 38 % des consommateurs de viande issu d'élevage biologique sélectionnent ce produit car perçu comme meilleur pour la santé (Laviande.fr 2024).

Les mesures réglementaires strictes sont adaptées régulièrement afin de protéger le consommateur, avec un abaissement de la limite seuil de résidu (Sachot, Puyt 2001). Les

temps d'attente sont alors recalculés, et le plus souvent augmentés comme ce fut le cas en 2014 pour les benzimidazoles.

D'une manière plus générale, l'utilisation massive et déraisonnée d'antiparasitaires pourrait également conduire à l'émergence de parasites zoonotiques résistants, difficilement contrôlable chez l'homme (Bourdoiseau 2015).

2. Toxicité environnementale

La toxicité environnementale associée à l'usage de médicament vétérinaire correspond également à une inquiétude sociétale émergente (Hoste et al. 2023). Certaines molécules anthelminthiques sont en effet excrétées sous forme active, dans les fèces, et persistent longtemps dans l'environnement. Le tableau 5 hiérarchise la toxicité de ces molécules.

De nombreuses molécules antiparasitaires sont classées « substances persistantes, bioaccumulables et toxiques (PBT) », ou « très persistantes et très bioaccumulables (vPvB) ». Depuis 2007, le règlement européen REACH (*Règlement (CE) 1907/2006*) interdit la mise sur le marché de substances appartenant à une de ces deux catégories si elle n'apporte pas de bénéfice majeur par rapport aux disponibilités du marché. Ce fut notamment le cas pour une spécialité d'éprinomectine longue action en 2008, le Longrange® (Rostang et al. 2023).

Il est désormais fréquent d'observer dans la rubrique 3.5 des RCP un paragraphe spécifiant une durée d'interdiction d'accès à un cours d'eau après traitement, afin de limiter la contamination du milieu aquatique (RCP Cydectine 1% 2024). Les bousiers, et autres insectes coprophages sont particulièrement impactés par la persistance de substances actives dans les fèces, ce qui nuit à terme à l'ensemble de l'écosystème de la prairie (Verdú et al. 2018).

Tableau 5: Classement des produits antiparasitaires en fonction de leur toxicité pour la faune non cible (d'après JP Bailly, 2019)

Toxicité			
Elevée	Moyenne	Faible	Négligeable
Ivermectine	Doramectine	Febantel	Fendendazole
Closantel	Moxidectine	Nitroxinil	Lévamisole
Eprinomectine		Albendazole	Monépantel

3. Perte d'efficacité des traitements

L'usage, voir le mésusage répété d'anthelminthique a également conduit à une évolution des parasites face à l'exposition au traitement. Dans certains cas, les molécules ne produisent plus l'effet escompté, et les éleveurs peuvent se retrouver face à des impasses thérapeutiques, menaçant l'ensemble de la filière (Wolstenholme et al. 2004).

VII. Résistance aux anthelminthiques

H. contortus est le SGI le plus souvent identifié dans le cas de résistances (Ahuir-Baraja et al. 2021). Nous allons explorer, dans cette partie, l'origine de la résistance ainsi que son évolution dans le temps. Nous détaillerons ensuite les mécanismes de résistance connus, ainsi que les pratiques favorisant son développement.

A. Notion de résistance

La résistance d'un parasite se définit comme sa capacité héritable à survivre à une dose d'anthelminthique normalement létale pour le parasite (Abbott, Taylor, Stubbings 2012). Cette dernière repose sur l'existence de mutations aléatoires et spontanées dans le génome du parasite, qui ont lieu même en absence de traitement. Il est estimé qu'environ un parasite sur un million est spontanément résistant à une nouvelle molécule antiparasitaire, avant même son utilisation (Chartier, Chauvin, Ravinet 2015). En absence de pression de sélection, ces mutations qui sont le plus souvent récessives restent mineures ou disparaissent au grès de la dérive génétique car elles ne confèrent aucun avantage évolutif au parasite ; elles peuvent au contraire être délétères pour d'autres fonctions (Abbott, Taylor, Stubbings 2012; Sturtevant 1937).

A l'inverse, une fois exposé au traitement, le parasite porteur d'allèle de résistance pourra exprimer pleinement son avantage sélectif, continuant de vivre et de se reproduire alors que les autres parasites de la même espèce seront éliminés (Jacquet, Fidelle, et al. 2014). Progressivement, la descendance des parasites résistants devient alors majoritaire dans la population, d'autant plus rapidement et de manière irréversible que la pression de sélection sera intense et prolongée (Paraud et al. 2014; Beugnet 2006). Ce processus repose sur le même principe que la sélection naturelle introduite par Darwin, à la différence que les pressions de sélections sont exercées par l'action humaine.

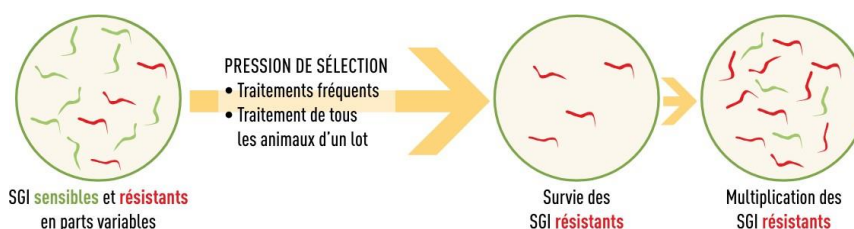


Figure 19: Mécanisme de sélection de la résistance (Jacquet, Bordes, et al. 2022)

Pour le développement rapide d'une résistance, « le parasite candidat est une espèce très prolifique, plutôt spécifique, à cycle évolutif simple ou monoxène, dont le nombre de génération par an est important...» (Bourdoiseau 2015). La plupart de ces caractéristiques sont remplies par *H. contortus*, qui présente un cycle monoxène d'une durée minimale réduite de 25 jours, composée de 3 à 4 jours de phase libre (Zajac 2006), et 21 jours de période pré-patente (Naeem, Iqbal, Roohi 2021). Ce parasite, quasi-spécifique des petits ruminants est également très prolifique puisqu'une femelle peut émettre jusqu'à 15 000 œufs par jours (Emery, Hunt, Le Jambre 2016).

La résistance est le seul moyen de survie des nématodes en cas d'exposition aux anthelminthiques. En effet, les SGI sont des organismes à faible mobilité et dépendant de l'hôte au stade adulte, rendant la fuite impossible.

La forte pathogénicité d'*H. contortus* favorise également le développement de résistances : l'infestation se manifeste par des signes cliniques intenses, qui déclenchent la mise en place d'un traitement en condition d'élevage, et donc une exposition fréquente aux anthelminthiques (Collignon, Colliot 2021). A terme, les résistances peuvent s'accumuler, et former des populations multi résistantes (Berrag 2008). Dans les cas les plus extrêmes, des tentatives de contrôle de souches multi-résistantes ont conduit à l'abattage du troupeau comme ce fut le cas en Angleterre dans la région du Devon en 2003 (Blake, Coles 2007).

B. Historique de la résistance

1. Dans le monde

Le premier cas de résistance aux anthelminthiques a été observé dans une station expérimentale du Kentucky à l'été 1955, avec une résistance d'*H. contortus* à la phénothiazine (Drudge, Leland, Wyant 1957)

De 1950 à 1980, de nouvelles classes de molécules sont apparues sur le marché chaque décennie, mais la résistance survenait généralement dans les dix ans (Kaplan 2004) (Tableau 6). *H. contortus* est alors souvent le premier parasite identifié en cas de résistance (Kotze, Prichard 2016). Depuis les années 90, les cas de résistances ou de multi résistance concernent toutes les molécules disponibles, et la plupart des SGI (Falzon et al. 2014).

Aujourd'hui, les résistances aux anthelminthiques sont présentes mondialement et sont particulièrement concentrées dans les pays à forte production ovine, tels que l'Australie, la Nouvelle-Zélande, l'Afrique du Sud et l'Amérique du Sud. Face à ces fortes prévalences de résistances, les traitements combinant plusieurs molécules à la fois ont été adoptés (Playford et al. 2014). Cependant, cette stratégie montre des limites : au Brésil, 53,6 % des 30 fermes testées dans une étude présentaient des populations de strongles multi résistantes au

lévamisole, à l'ivermectine, à la moxidectine, au closantel et à l'albendazole (Verissimo et al. 2012).

La dernière molécule introduite sur le marché en 2009, le monépantel, a fait face aux premiers cas de résistance en 2013 (Martins et al. 2017). Cette adaptation des parasites peut être extrêmement rapide puisqu'en condition expérimentale, une population d'*H. contortus* sensible exposée hebdomadairement à du monépantel devient résistante en moins de 4 mois (De Albuquerque et al. 2017).

Aujourd'hui, l'arsenal thérapeutique est limité, et aucune nouvelle molécule ne semble démontrer d'effet intéressant. Cette situation critique souligne la nécessité urgente de développer de nouvelles stratégies et molécules pour gérer le parasitisme et contrôler les résistances aux anthelminthiques dans le monde entier.

Tableau 6: Historique des résistances aux anthelminthiques décrites chez *H. contortus* (Kotze, Prichard 2016; Richelme, Greil 2019)

Famille	Molécule	Mise sur le marché	Première résistance	Pays
Benzimidazoles	Fenbendazole	1971	1975	Afrique du Sud
	Mebendazole	1971	1975	Afrique du Sud
	Albendazole	1979	1979	Australie
	Oxfendazole	1975	1979	Australie
Imidazothiazoles	Lévamisole	1965	1981	Australie
Salicylanilides	Closantel	1982	1982	Afrique du Sud
Lactones macrocycliques	Ivermectine	1981	1987	Afrique du Sud
	Moxidectine	1992	2001	Nouvelle Zélande
	Doramectine	1993	2001	Etats-Unis
	Eprinomectine	1996	2009	Suisse
Dérivés amino-acetonitrile	Monépantel	2009	2013	Nouvelle Zélande

2. En France

En France, la première résistance aux anthelminthiques a été détectée dans le Val de Loire en 1988, sur *H. contortus* et *T. circumcincta* vis à vis des benzimidazoles (Kerboeuf, Beaumont-Schwartz, Hubet 1988). En 1998, une autre étude a mis en évidence une forte prévalence de résistance aux benzimidazoles (83 %), et au lévamisole (50 %) dans des élevages des Deux Sèvres, mais aucune pour les lactones macrocycliques (Chartier et al. 1998). L'apparition de résistances aux lactones macrocycliques en France fût bien plus tardive (Geurden et al. 2014; Paraud et al. 2010). C'est à partir de 2010 que des études ont

permis de détecter de nombreux autres cas de résistances, notamment des cas de résistance d'*H. contortus* à l'éprinomectine sur des ovins dans les Pyrénées Atlantiques (Jouffroy et al. 2023) (figure 20). Plus inquiétant, des cas de multi-résistances aux lactones macrocycliques et aux benzimidazoles ont été détectées pour *H. contortus*: une résistance ivermectine et fenbendazole sur des ovins dans les Pyrénées Atlantiques (Cazajous et al. 2018), et une résistance éprinomectine et fenbendazole sur des chèvres (Bordes et al. 2020).

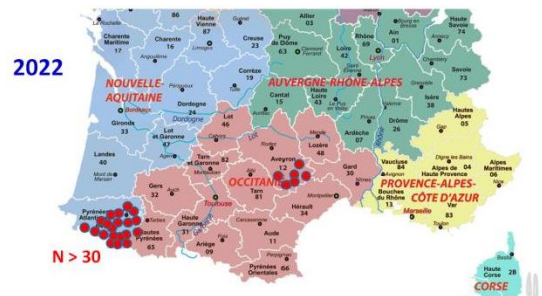
La résistance à l'éprinomectine a été mise en évidence pour la 1^{ère} fois en 2019 dans un troupeau de brebis laitière Basco-Béarnaise

La résistance à l'éprinomectine s'étend en élevage ovin laitier



La résistance à l'éprinomectine est identifiée pour la première fois dans le rayon de Roquefort...

La résistance à l'éprinomectine s'étend dans les Pyrénées Atlantiques et dans le sud Aveyron...



La résistance à l'éprinomectine s'étend sur tout le bassin de Roquefort, des premiers cas dans le 4^{ème} bassin et en Corse



Figure 20: Evolution de la résistance en France de 2019 à 2023 (d'après Jacquet 2024)

A l'image du reste du monde, aucune molécule utilisable en filière laitière ne semble échapper au phénomène de résistance. Dans le cas particulier de la filière laitière, l'émergence de résistance à l'éprinomectine est particulièrement préoccupante (figure 20), d'autant plus que seul l'éprinomectine est utilisé en lactation, et que peu de rotation de molécule est réalisée au tarissement. Afin de préserver cette ressource, Rostang suggère de limiter l'usage de l'éprinomectine aux élevages laitiers (Rostang, Chartier, Jacquet 2022).

C. Mécanisme de résistance

1. Résistances aux différentes familles d'anthelminthiques

Le parasite peut développer deux grands types de résistance : des résistances non spécifiques, ou des résistances spécifiques.

Dans le cas de résistances non spécifiques, l'anthelminthique est inefficace car la molécule n'atteint pas son site de fixation. Elle peut être éliminée plus efficacement du parasite grâce à une surexpression des P-glycoprotéines constituant les pompes à efflux, ou détruites par le parasite via les cytochromes P 450. Une modification structurale des neurones sensoriels peut également limiter l'exposition des récepteurs à la molécule (Jacquet, Fidelle, et al. 2014). Ce type processus favorise les multi-résistances (Desmolin 2019)

Les résistances spécifiques constituent quant à elles des changements sur la cible de la molécule, et sont donc plus attribuées aux résistances de famille. C'est notamment le cas des mutations ponctuelles sur les codons 167 et/ou 200 des gènes codant pour la β – tubuline, entraînant une modification structurale de cette sous unité. Les molécules de la famille des benzimidazoles deviennent alors inefficaces car elles ne peuvent plus se fixer sur leur cible.

2. Focus sur la résistance d'*H. contortus* aux lactones macrocycliques

Les résistances d'*H. contortus* aux lactones macrocycliques, et donc à l'éprinomectine semblent reposer majoritairement sur 2 mécanismes non spécifiques.

Les souches résistantes présentent une grande quantité de P-glycoprotéines sur la membrane des cellules, permettant une capture et un transport extracellulaire des xénobiotiques (Scare 2019). Cette forte densité de P-glycoprotéines peut être due à une surexpression de l'ARNm associé, ou à une duplication des gènes codant pour ces transporteurs (Bygarski, Prichard, Ardelli 2014). Les P-glycoprotéines semblent avoir une affinité plus forte pour les avermectines que pour les mylbémécines, puisque leur surexpression a entraîné une résistance plus forte pour les avermectines dans un premier temps (Molento, Wang, Prichard 1999; Ranjan et al. 2002).

Le rôle des P-glycoprotéines semble être primordial dans le phénomène de résistance de certaines souches, puisque leur inhibition avec du verapamil a conduit à l'élimination de la souche résistante (Kotze, Prichard 2016; Demeler et al. 2013).

Un mécanisme de métabolisation des molécules anthelminthiques par augmentation de l'activité enzymatique CYP 3A4-5 entrerait également en jeu (Yilmaz et al. 2017).

Un mécanisme de résistance spécifique a été détecté de manière expérimentale. Une sous exposition répétée à l'ivermectine et à la moxidectine a permis la sélection d'une résistance reposant sur une mutation du gène *Gluc1* codant pour la sous unité α des canaux chlorure glutamate dépendant (Kotze et al. 2014). La fixation des lactones macrocycliques à leur cible est alors impactée, voir impossible (Blackhall et al. 1998). Malgré l'identification de cette mutation ponctuelle en laboratoire, elle n'a jamais été observée en pratique (Luo et al. 2017).

L'existence de mécanismes spécifiques sur les souches sauvages résistantes reste encore méconnue. Plusieurs gènes ont été séquencés sans présenter de mutations responsables de résistances (Laing et al. 2016; Luo et al. 2017), et aucun changement de cible n'a été identifié (Yilmaz et al. 2017).

D. Facteurs de risque d'apparition et de dissémination des résistances

Comme nous l'avons vu précédemment, la résistance des parasites aux anthelminthiques repose sur une prédisposition génétique, qui est sélectionnée suite à l'exposition aux molécules. Certaines pratiques ont été identifiées comme particulièrement à risque lors d'une méta-analyse en 2014, que nous allons détailler dans cette partie (Falzon et al. 2014).

1. Facteurs de risque d'apparition

a. Fréquence de traitement

La corrélation entre l'intensité des résistances et la fréquence de traitement a été démontrée à de multiples reprises (Barton 1983; Falzon et al. 2015). D'après une méta-analyse de 2014, ce serait même le seul facteur de risque significatif (Falzon et al. 2014). La périodicité de traitement la plus critique est celle qui correspond à la période prépatente du parasite, soit environ 3 semaines pour *H. contortus* (Beugnet, Gevrey, Kerboeuf 1997). Cette pratique était initialement utilisée dans le but d'assainir totalement une pâture (Torres-Acosta, Hoste 2008). Cependant, en présence de nématodes résistants, l'effet inverse se produit, puisque chaque nouvelle génération sera exposée à la molécule, renforcera sa résistance et continuera à contaminer les pâtures (Eichstadt 2017).

L'usage d'endectocides pour lutter contre d'autres parasites tel que *Psoroptes ovis*, à l'origine de gale, contribue également à multiplier les expositions des nématodes (Torres-Acosta, Hoste 2008).

b. Exposition répétée à la même molécule

En plus de la fréquence d'exposition, l'utilisation d'une unique molécule va exercer une pression sur les mêmes avantages sélectifs. Les individus porteurs de résistance vont survivre, et se reproduire, alors que les individus encore sensibles seront éliminés (Vercruysse et al. 2011). Le même principe s'applique lors de l'usage de molécules d'une même famille, soumis au même mécanisme de résistance (Leathwick, Besier 2014). Cependant, certaines molécules telles que l'éprinomectine en élevage laitier peuvent représenter l'unique solution viable économiquement (Jouffroy et al. 2023). Le manque de rotation de famille d'anthelminthique est courant, comme dans les Pyrénées Atlantiques où

83 % des ovins sont traités exclusivement avec des lactones macrocycliques (Astruc et al. 2021).

c. Sous dosage de l'anthelminthique

Bien que discutée par la communauté scientifique, l'exposition des parasites aux anthelminthiques à des doses sub-létales pourrait également constituer un risque majeur de résistance (Silvestre et al. 2002). Le sous dosage peut être volontaire, lorsque la posologie est adaptée au poids moyen des animaux et non au poids de l'animal lourd du lot (Besier, Love 2003). Il peut être également causé par une erreur de calcul de dose, ou par une mauvaise extrapolation de posologie d'une espèce à l'autre, notamment de l'espèce ovine aux caprins. Le sous dosage accidentel est fréquent lors d'usage de matériel mal calibré ou mal entretenu (pistolet drogueur), de perte lors de l'administration (régurgitation), ou de défaut d'homogénéisation (Sicard 2010). L'administration concomitante de xénobiotiques tel que la dexaméthasone aurait également tendance à diminuer la concentration plasmatique en anthelminthique (Areskog et al. 2012).

Un sous dosage peut conduire à la sélection des individus porteurs d'allèles de résistance hétérozygotes, qui pourront donner des descendants homozygotes et donc encore plus résistants (Jackson 1993; Borgsteede et al. 1996). Les modèles de résistances multi géniques, ou reposants sur divers mécanisme (comme pour la résistance aux lactones macrocycliques) sont particulièrement concernés. L'usage de molécules administrées par voie orale permet de limiter la sous exposition dans le temps, car la concentration est maximale dès l'administration, puis chute brutalement (Jacquiet 2015).

Le respect de préconisations des AMM est donc primordial.

d. Exposition prolongée

L'usage de forme rémanente peut être tentante pour l'éleveur car elle limite la répétition des traitements et donc de la contention des animaux. Certaines molécules telles que la moxidectine sont rémanentes car très lipophiles. La voie d'administration, tel que l'usage de bolus ruminal chez les bovins, ou la voie injectable, permet également la persistance de la molécule dans l'organisme.

Ces formes galéniques qualifiées de longue action posent alors 2 problèmes : la prolongation de la durée d'exposition accentue la pression de sélection sur le parasite, favorisant les

résistances (Falzon et al. 2014). De plus, la concentration d'anthelminthique dans l'organisme, initialement à dose thérapeutique, va réduire de manière progressive dans le temps, prolongeant la durée de sous exposition (Sutherland, Scott 2010).

e. Exposition de l'ensemble des SGI

Lorsque l'ensemble des individus d'une population de SGI est exposée à des traitements de manière systématique, seul les plus résistants persistent. Par sélection « naturelle », la population devient à terme totalement résistante. La dilution des gènes de résistances n'est possible que si des individus sensibles persistent en échappant au traitement.

Il existe plusieurs possibilités :

- Le parasite est présent sur la pâture et non soumis au traitement
- Le parasite est porté par une brebis qui ne sera pas traitée
- La molécule n'atteint pas le parasite (cas du lévamisole avec L4 enkystées).

Dans le but de préserver cette population qualifiée de refuge, des traitements ciblés sélectifs peuvent être mis en place, que nous développeront dans la partie « lutte alternative ».

2. Facteurs de dissémination

Le meilleur moyen de lutter contre la résistance aux anthelminthiques reste encore de ne pas l'introduire dans l'élevage. Une attention particulière doit donc être portée aux mouvements d'animaux.

a. Achats d'animaux

A l'image de maladies telles que la brucellose, le visna-maëdi, la border disease ou la fièvre Q, la résistance aux anthelminthiques peut également être introduite dans un élevage à l'occasion d'un achat d'animaux. Le risque est majoré lors d'introduction importante d'animaux provenant d'exploitations différentes (Silvestre et al. 2002). Il peut cependant être limité en appliquant une quarantaine associée à un traitement antiparasitaire et une vérification de l'efficacité de ce traitement. La molécule choisie doit être à large spectre, et ne pas être concernée par des résistances dans les zones d'origines. Les ovins doivent être gardés à l'intérieur dès leur arrivée et au minimum 48 h après le traitement afin de ne pas contaminer les pâtures. Ce délai permet l'élimination de 99% des SGI, en absence de

résistance (Abbott, Taylor, Stubbings 2012). Passé ce délai, il est conseillé de faire pâturer les nouveaux animaux sur des parcelles contaminées de l'élevage, afin de diluer l'éventuelle résistance importée (Leathwick, Besier 2014). D'autres auteurs préconisent un traitement à l'introduction avec deux molécules de familles différentes, et de réaliser une coproscopie afin de contrôler le résultat (Devos, Paraud 2014).

b. Mise en commun des pâtures ou transhumance

Lors de mélange de troupeau, on assiste également à une mise en commun de leur helminthofaune respective ainsi que de leurs potentielles résistances. La pratique de la transhumance constitue donc probablement un facteur de risque pour la propagation de (multi)résistances (Cazajous et al. 2018). Bien que mal documentée, la pratique de la transhumance semble être impliquée dans la propagation d'une résistance aux benzimidazoles dans les Hautes Pyrénées (Collignon, Colliot 2021). Dans une autre estive, un troupeau avec 100 % d'efficacité pour l'ivermectine a été mis en commun avec un troupeau au statut douteux. Après une saison d'estive commune, l'efficacité de l'ivermectine a chuté de 12 % (Jacquie, Cazajous, et al. 2022)

Il est également établi que les échanges de parasites entre les animaux domestiques et la faune sauvage sont fréquents (Sevila 2015). Les chamois ou isards peuvent constituer des réservoirs de SGI en estive (Zaffaroni et al. 2000; Citterio et al. 2006), et certains chevreuils sont également porteurs de SGI résistants en plaine (Begoc, Veysiere 2020). Leur rôle dans la dispersion des résistances est possible, mais reste à documenter (G Bourgoin et al. 2021).

c. Période de traitement

La période de traitement stratégique pour préserver des performances zootechniques correctes sont avant l'insémination ou la lutte, en péri-partum et au pic de lactation. Les traitements sont également fréquents au tarissement, permettant l'usage de médicaments nécessitant un temps d'attente pour le lait (Le Mer 2017). La période de traitement ainsi que les médicaments utilisés peuvent être adaptés afin de limiter le développement de résistance.

Lors de traitement en hiver, la population refuge sur les parcelles formée par les L3 est naturellement faible. Il convient donc d'éviter le traitement des animaux au pâturage durant l'hiver, afin de préserver le principe de dilution de la résistance (Camuset 2023).

La pratique du « Dose and move » consiste à traiter les animaux avant un changement de parcelle, afin de limiter la contamination de cette nouvelle pâture (Besier, Love 2003; Kaplan

2004). Ce mode de traitement est efficace en présence de populations sensibles, mais s'avère contre productif en cas de résistance. En effet, seul les strongles résistants seront introduits dans la nouvelle parcelle, diminuant également l'effet de dilution (Rinaldo 2016). Désormais, la pratique du « move and dose » avec un traitement quelques jours après l'entrée sur la pâture afin de l'ensemencer également avec des strongles sensibles semble plus adaptée (Le Mer 2017; Jacquet 2015).

Enfin, l'usage de forme longue action, déjà connu pour être à risque, peut s'avérer encore plus critique en fonction du stade physiologique des brebis. Il a été démontré que l'usage de forme longue action à base de moxidectine conduisait à une administration incontrôlée de la molécule aux agneaux via le lait. Cette absorption en quantité aléatoire et suboptimale favoriserait ainsi le développement de résistance (Leathwick, Miller, Fraser 2015).

E. Mise en évidence de la résistance

Les échecs de traitement font partie du quotidien du vétérinaire praticien (Devos 2018), ils doivent alors être analysés afin de déterminer s'ils sont réellement dus à de la résistance ou s'ils sont liés à une mauvaise pratique de traitement. La première étape consiste à vérifier l'application des bonnes pratiques de traitement avec l'éleveur. En absence d'anomalie, des tests *in vivo* et *in vitro* peuvent être réalisés afin de rechercher plus finement une éventuelle résistance.

1. Respect des bonnes pratiques de traitement

Afin de rechercher si l'échec thérapeutique est lié à un phénomène de résistance aux anthelminthiques, le vétérinaire doit discuter avec l'éleveur des points suivants :

- **Le diagnostic** : les signes cliniques de l'haemonchose ne sont pas pathognomoniques. Il est donc possible de faire face à des maladies multifactorielles, favorisées par l'état de débilite des animaux traités.
- **Le calendrier de traitement** : en cas de ré infestation, de nouveaux cas cliniques sont possibles une fois la période pré patente passée, soit environ 3 semaines pour *H. contortus*. Par temps chaud et humide, une ré-infestation est possible en moins de 3 jours soit le temps nécessaire du passage du stade œuf à L3 (Jouffroy et al. 2022).
- **Le respect de la dose** : la dose administrée est parfois basée sur la moyenne du poids des animaux. En présence d'indice thérapeutique large, il convient de se baser sur le poids de l'animal le plus lourd, que l'on peut majorer de 10 % (Bouy et al. 2021).

- **Le produit** : le traitement doit être stocké à l'abri du gel ou de fortes chaleurs. En cas d'utilisation différée, le respect des durées d'ouvertures et dates de péremption sont primordiales. Certains produits doivent être homogénéisés avant usage, au risque d'administrer seulement une phase, de concentration variable en principe actif.
- **Le matériel** : un pistolet drogueur ou un pistolet d'injection mal calibré, mal graissé ou aux joints défectueux peut être à l'origine de biais d'administration.
- **Les conditions d'administration** : une sous administration accidentelle est possible en cas de mauvaise condition d'injection du produit : animal qui bouge, voie SC ou IM non respectée, injection dans la laine, fuite d'un produit fluide par le site d'injection, ... Par voie orale, les régurgitations sont fréquentes ; l'usage d'une canule drogueuse est conseillé.

Lors d'inefficacité avérée malgré le respect des bonnes pratiques, le vétérinaire effectue dans un premier temps une déclaration de pharmacovigilance à l'Agence Nationale du Médicament Vétérinaire (ANMV). En 2016, 56,3 % des déclarations concernait des antiparasitaires, dont 1/3 pour défaut d'efficacité (Fresnay 2018). Il est ensuite vivement conseillé de poursuivre les investigations à l'aide de test in vivo.

2. Tests in vivo

L'utilisation de test in vivo est le plus souvent mise en place lors de suspicion clinique de résistance. A ce stade, la résistance est le plus souvent largement installée dans l'élevage, car elle peut se développer à bas bruit lorsque les conditions d'élevage le permettent (Camuset 2023; Barnes, Dobson, Barger 1995). Dans certains cas, la fréquence d'allèle de résistance peut atteindre plus de 90 % avant qu'une manifestation clinique n'ai lieu (Höglund et al. 2022). La réalisation de tests complémentaires en routines pourrait ainsi permettre d'éviter la propagation d'éventuelles résistances.

a. *FECRT (Faecal Egg Count Reduction Test)*

Le FECRT, ou test de réduction d'excrétion d'œufs dans les matières fécales (TREF), est considéré par la WAAVP (World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology) comme le test de choix pour la mise en évidence de résistance (Coles et al. 1992). Le principe est de mesurer l'excrétion fécale d'œufs avant et après traitement. Le pourcentage de réduction donne une estimation de la résistance au sein de la population de strongle exposée, vis-à-vis de la molécule utilisée.

L'avantage majeur de ce test est qu'il est facile à mettre en œuvre sur le terrain, et réalisable pour toute molécule anthelminthique. Afin d'obtenir des résultats fiables, le choix des animaux doit répondre aux critères suivants (Coles et al. 2006; Kaplan et al. 2023) :

- Les animaux ne doivent pas avoir reçu de traitement dans les 3 mois précédant le test, ou pendant 1 à 2 mois après la fin d'efficacité des formes longues actions
- Les animaux sélectionnés doivent excréter à minima 150 OPG avant traitement
- Le groupe doit être constitué à minima de 10 individus, voir 15 dans l'idéal
- Les animaux doivent appartenir à un lot aux conditions de vie identiques.
- Les animaux doivent être exposés aux parasites en continu au pâturage

Juste avant le traitement, 3 à 5 g de matière fécale sont prélevés directement dans le rectum des animaux sélectionnés, puis conditionnés et identifiés individuellement. Le traitement est alors réalisé selon les recommandations des RCP, en veillant à éviter les écueils énoncés précédemment. Passé un délai propre à chaque molécule (tableau 7), le deuxième prélèvement est réalisé dans les mêmes conditions. Un prélèvement trop précoce peut engendrer de faux négatifs, car les parasites résistants peuvent interrompre momentanément leur ponte suite au traitement, sans pour autant être éliminés par la molécule.

Tableau 7: Délai indicatif entre le traitement et la coprologie de contrôle selon la molécule utilisée (d'après Jouffroy et al. 2022)

Famille de molécule	Molécule active	Délai de contrôle post traitement (jours)
Imidazothiazoles	Lévamisole	7-10
Benzimidazoles	Albendazole	10-14
	Fenbendazole	
	Nétobimin	
	Oxfendazole	
Avermectines	Ivermectine	14-17
	Eprinomectine	
	Doramectine	
Mylbémicine	Moxidectine	17-21
Plus de 2 molécules testées en même temps		14

Les échantillons sont analysés au laboratoire par la technique de Mc master modifiée détaillée précédemment. La technique de coproscopie de mélange peut être mise en œuvre, permettant de limiter les coûts tout en préservant de bonnes sensibilités et spécificités (Bonfont, Cannelas 2014; Rinaldi et al. 2019).

Différentes formules peuvent être utilisées pour calculer le taux de réduction d'OPG suite au traitement, en fonction des conditions expérimentales. La formule la plus complexe repose sur les excréments avant (T1) et après traitement (T2) du groupe traité, ainsi que des excréments d'un groupe témoin aux mêmes dates (C1 et C2). La mesure de l'excrétion avant traitement permet de s'assurer que les animaux sont assez parasités (> 150 OPG) afin que la

variation puisse être significative suite au traitement. La présence d'un groupe témoin, appartenant au même lot, prend également en compte la variation naturelle d'excrétion, en absence de traitement (Falzon et al. 2015).

$$FECR1 = 100 * [1 - (\frac{T2}{T1} * \frac{C1}{C2})] \text{ (Dash, Hall, Barger 1988)}$$

Cette formule est favorisée en recherche car elle est la plus fiable mais nécessite la présence d'un groupe témoin, ainsi que des prélèvements à deux dates différentes.

En cas de coproscopies individuelles, C1, C2, T1 et T2 correspondent aux moyennes d'excrétions respectives. Il est possible d'utiliser une moyenne arithmétique qui rend une estimation sans biais (Dobson et al. 2009; Coles et al. 1992), ou bien une moyenne géométrique qui prend en compte le caractère sur-dispersé du parasite sur le cheptel ainsi que l'excrétion inconstante (Smothers, Sun, Dayton 1999).

La formule du FECR2 permet de minimiser le coût et le temps de travail alloué, puisque elle ne demande qu'un prélèvement après traitement sur les individus traités (T2) et les témoins (C2). C'est donc cette dernière qui est le plus couramment utilisée par les praticiens. Cependant, l'absence de suivi de l'excrétion avant et après traitement sur les mêmes animaux entraîne une perte de 4.7 % de sensibilité dans la détection de résistance (Kaplan et al. 2023; Denwood et al. 2023)

$$FECR2 = 100 * (1 - \frac{T2}{C2}) \text{ (Coles et al. 1992)}$$

La dernière formule peut s'utiliser sur des effectifs réduits car elle ne nécessite pas la présence de lot témoin. Le pourcentage d'excrétion est donc obtenu en comparant les valeurs avant (T1) et après traitement (T2).

$$FECR3 = 100 * (1 - \frac{T2}{T1}) \text{ (McKenna 2006)}$$

L'interprétation de l'efficacité de la molécule sur les strongles visés est ensuite effectuée à partir du résultat du FECR, ainsi que de son intervalle de confiance (IC), comme détaillé ci-dessous (Levecké et al. 2018):

- Efficacité conservée : FECR > 95 %, et limite inférieure de l'IC à 95 % > 90 %
- Efficacité douteuse : FECR < 95 %, **ou** limite inférieure de l'IC à 95 % < 90 %
- Efficacité réduite : FECR < 95 %, **et** limite inférieure de l'IC à 95 % < 90 %

Des calculs de puissance statistique ont récemment démontrés que l'application d'un IC à 90% permet de maintenir des résultats fiables, tout en réduisant la taille de la population testées. Cette ajustement est basé sur le constat qu'il est impossible d'avoir à la fois un résultat faussement positif en terme de sensibilité et de résistance (Denwood et al. 2023).

Il est également possible d'utiliser des outils de planification de d'analyse du FECRT, disponibles en suivant les liens suivants (Kaplan et al. 2023):

- <http://www.fecrt.com>
- <http://shiny.math.uzh.ch/user/furrer/shinyas/shiny-eggCounts/>

Le FECRT permet donc d'obtenir des résultats fiables si il est réalisé avec soin (choix des animaux, administration anthelminthique, méthodologie coproscopie, ...) et que le taux de parasite résistant est supérieur à 25 % (Martin, Anderson, Jarrett 1989). Il peut néanmoins s'avérer imparfait en cas de forte variation de consistance des fèces, entraînant une sous estimation d'excrétion lorsque le taux de matière sèche diminue (Jouffroy et al. 2023). Afin de limiter les variations d'humidité des fèces, il est conseillé de maintenir la même alimentation durant la période du test (Kaplan et al. 2023).

b) Dosage plasmatique de la molécule

Afin de différencier une résistance du parasite d'un défaut d'exposition à la molécule, il est possible de réaliser un dosage plasmatique du principe actif. Dans le cas de l'éprinomectine, le dosage peut être réalisé par chromatographie liquide haute performance, dont la limite inférieure de détection est de 0,07 ng/ml. La concentration plasmatique efficace minimale a été définie expérimentalement à 2 ng/ml (Guyonnet, Magnier Menudier 2017).

Ce dosage peut s'avérer révélateur puisque une sous exposition avec un traitement par voie topique a été observée (Jouffroy et al. 2023). Les paramètres pharmacocinétiques peuvent également être influencés par la race (Hamel et al. 2017), le stade physiologique (gestation, lactation), l'état d'engraissement ou la charge parasitaire, (Lespine et al. 2004; 2012; Rostang, Devos, Chartier 2020), ou l'administration simultanée de corticoïdes (Areskog et al. 2012).

c) Test par infestation expérimentale

Ce dernier test est considéré comme le test de référence pour avoir une identification de certitude d'une résistance. En effet, à la différence du FECRT, l'infestation expérimentale est réalisée en condition standardisée, avec des animaux naïfs, de même âge, exposés uniquement au parasite que l'on souhaite étudier.

Pour se faire, les animaux sont infestés avec des L3 issues de culture, qui vont se développer dans la caillette de l'hôte librement pendant la durée de la période prépatente, soit 3

semaines à minima. Les animaux sont ensuite traités, puis abattus dans un délai de 7 à 17 jours en fonction de la molécule testée. Un bilan parasitaire est alors réalisé à l'autopsie, et la résistance est caractérisée si la diminution de charge parasitaire par rapport aux animaux témoins est inférieure à 90 %, ou si plus de 1000 vers ont survécus (Taylor, Hunt, Goodyear 2002; Erez, Kozan 2018).

Bien que très fiable, ce dernier test in vivo est peu utilisé du à des considérations éthiques et économiques (Papadopoulos 2008).

3. Tests in vitro

a. Exposition des stades libres aux anthelminthiques

En complément du test in vivo, il est possible de tester la résistance avec différentes méthodes in-vitro, listées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 8: Tests in vitro pour la détection de la résistance aux anthelminthiques chez les ruminants (d'après Chartier, Bourgoin 2023)

Type de test	Anthelminthiques	Principes	Seuil de résistance minimal
Test d'éclosion des oeufs	Benzimidazoles	Inhibition de l'éclosion des oeufs	25 % (Papadopoulos 2008; Erez, Kozan 2018)
Test de paralysie – motilité larvaire / Test d'inhibition de migration larvaire	Lactones macrocycliques, Lévamisole	Paralysie du stade larvaire L3	
Test de développement larvaire	Benzimidazoles, Lévamisole (+ combinaison), Lactones macrocycliques	Inhibition du développement du stade larvaire L3	10 % (Dobson et al. 1992)
Test d'inhibition de nutrition larvaire	Lactones macrocycliques, Lévamisole	Paralysie des muscles pharyngés (empêche la nutrition) du stade larvaire L1	

Le principe de l'ensemble de ces tests est d'exposer les œufs ou les larves à des concentrations croissantes d'anthelminthique, afin de déterminer la dose létale 50 (DL 50), dose pour laquelle 50 % des éléments parasitaires sont paralysés ou tués, ou la dose

discriminante, quand on considère 99% de la population étudiée (Jabbar et al. 2006; Coles et al. 2006).

La réalisation de ces tests ne nécessite qu'un seul prélèvement sur le terrain, mais les fèces doivent être acheminées dans les plus brefs délais pour la réalisation du test d'éclosion (<3h), ou de coproculture pour les tests sur larves (< 24h). La réalisation de test en laboratoire permet de s'affranchir des biais rencontrés sur le terrain tel que les problèmes d'administration, ou les sous dosages, les rendant reproductibles (Demeler et al. 2010). A l'inverse, le modèle in vitro peut s'écarter de la réalité car on ne peut pas prendre en compte le métabolisme de la molécule, ou autres facteurs pharmacocinétiques (Chartier, Bourgoïn 2023). De plus, les tests in vitro étudient un modèle de la population, du stade œuf à L3, et non directement la population ciblée par les anthelminthiques, du stade L4 à adulte au sein de l'hôte. Malgré cela, la sensibilité des tests in vivo sont égale ou supérieure à celle du FECRT, permettant de détecter les résistances plus précocement (Königová et al. 2021).

Pour l'heure, ces tests sont encore réservés au domaine de la recherche car trop chronophages, coûteux, ou encore en cours de développement. Un seul kit d'évaluation de test de développement larvaire, le Drench Rite Assay® est actuellement commercialisé (Tandon, Kaplan 2004). Les tests de migration larvaires se développent également afin de pouvoir être proposés en routine. Actuellement, le test ALMA (Automated Larval Migration Assay) nécessite 7500 L3, limitant le nombre de test à 30 par jours. Sur un principe similaire, le MTA (Motility Trap Assay) n'utilise que 250 L3, permettant d'atteindre les 1000 tests quotidiens (Guegnard et al. 2022). Le prix pourrait demeurer un facteur limitant.

b. Test moléculaire

La dernière méthode consiste à rechercher directement dans la source de la résistance au sein du génome du parasite. A partir de L3 issues de coproculture, des PCR (Nested PCR, Digital Droplet PCR) sont réalisées avec des amorces et sondes spécifiques à une séquence connue comme associée au phénomène de résistance (Coles et al. 2006). Cette méthode met en évidence la présence de gène de résistances à partir d'une fréquence de 1%, permettant de détecter les individus hétérozygotes avant d'aboutir aux échecs thérapeutiques (Papadopoulos 2008). Cependant, il est nécessaire de connaître au préalable les gènes de résistances du nématode puisqu'on ne peut détecter que ce que l'on recherche. Les connaissances actuelles restent insuffisantes dans le cas des lactones macrocycliques (Chartier, Bourgoïn 2023).

VIII. Conséquences de la résistance sur la pathogénicité et la fitness de *H. contortus*

La fréquence initiale d'allèle conférant une résistance aux anthelminthiques est d'environ $1,10^{-6}$ dans les populations de parasites naïves (Chartier, Chauvin, Ravinet 2015). Cette faible prévalence pourrait s'expliquer par l'existence de désavantages sélectifs liés à ces mutations (Maingi, Scott, Prichard 1990; Prichard et al. 1980). Nous allons explorer brièvement dans cette partie quelles peuvent être les conséquences des mutations sur le phénotype, ainsi que sur la fitness et la pathogénicité d'*H. contortus*

A. Conséquence des mutations sur le phénotype

1. Les différents types de mutation

Les phénomènes de résistance sont principalement basés sur la modification ou la disparition de la cible de l'anthelminthique, la destruction ou l'inactivation du principe actif, ou encore son expulsion hors de l'organisme du parasite (Kotze, Prichard 2016). Ces nouvelles propriétés sont acquises par l'apparition, ou la variation de synthèse de certaines protéines, suite à des mutations.

Ces mutations apparaissent lors modification de la séquence d'ADN, par substitution, délétion ou addition de nucléotides (figure 21). Elles peuvent avoir différentes conséquences en fonction de leur nature et de leur localisation : une mutation hors séquence codante ou régulatrice n'aura par exemple aucune conséquence phénotypique. La fréquence des mutations est considérée comme élevée pour les nématodes, avec une fréquence de $2 \cdot 10^{-10}$ chez *C.elegans*, contre seulement $5 \cdot 10^{-11}$ chez l'Homme (Slatkin 2008).

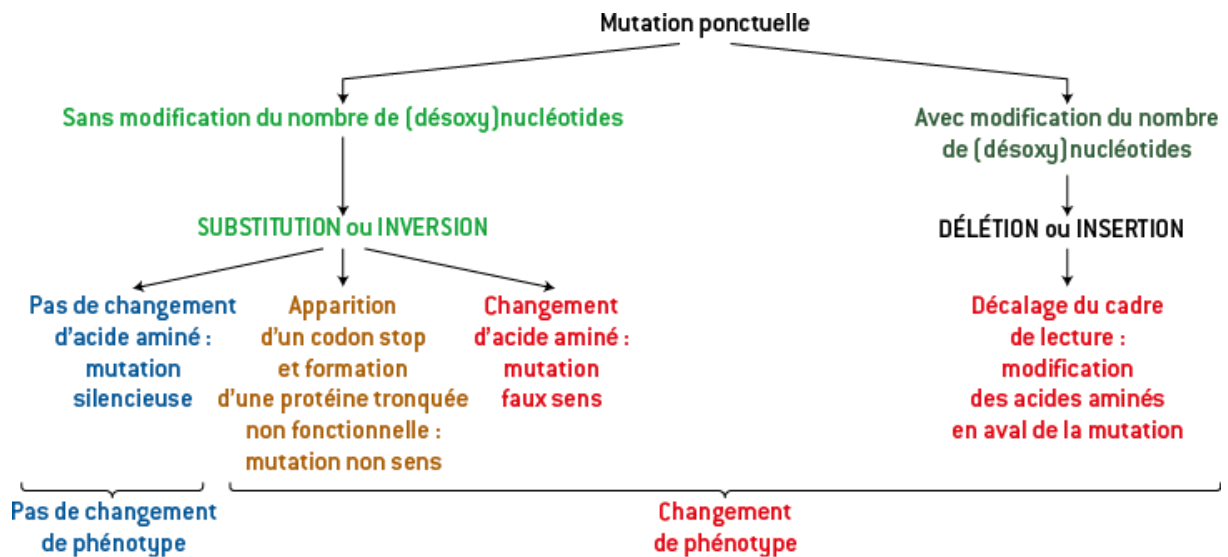


Figure 20: Mutations ponctuelles et conséquences phénotypiques (Castillo et al. 2024)

a. Modification de protéine

La mutation la plus fréquemment identifiée lors de phénomène de résistance est la substitution de nucléotide, de type faux sens sur une séquence codante. Cet échange va modifier un codon (enchaînement de 3 nucléotides) qui peut coder pour un acide aminé différent. Cela modifiera la structure primaire de la protéine traduite, et éventuellement sa conformation dans l'espace. Ce type de mutation est à l'origine des résistances aux benzimidazoles (Arsenopoulos et al. 2021). La dominance des substitutions dans les mutations identifiées dans la résistance aux anthelminthique peut s'expliquer par leur faible modification du matériel génétique, qui majore la probabilité de mutation favorable (Merlin 2011; Fisher, Bennett 1999).

Les substitutions peuvent être neutres (= silencieuses), due à la redondance du code génétique, et ne pas avoir de conséquence sur la protéine. A l'inverse, les substitutions de type non-sens peuvent tronquer les protéines lorsque la nouvelle séquence code pour un codon stop.

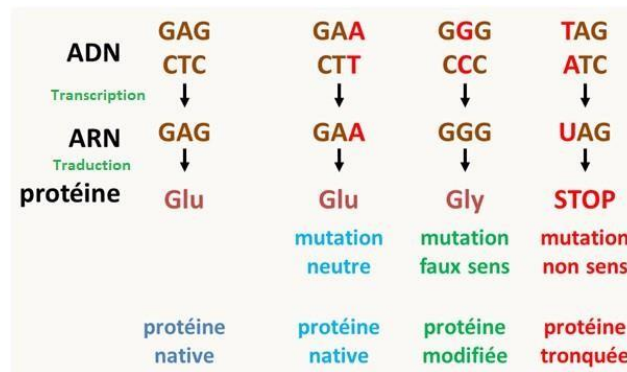


Figure 21: Différentes conséquences de substitution nucléotidique (Silar 2020)

b. Création ou suppression de protéines

L'addition ou la délétion de nucléotide aura pour conséquence de décaler l'ensemble de la séquence nucléotidique en aval de la mutation (sauf multiple de 3). L'ensemble des codons seront donc modifiés, codant pour une nouvelle séquence d'acides aminés, à l'origine de nouvelles protéines. Le plus fréquemment, ces protéines sont non fonctionnelles et détruites (Alberts 2002).

c. Modification de la quantité de protéines

Les mutations peuvent également avoir lieu sur des séquences du génome dites régulatrices. La modification de cette séquence pourra avoir des conséquences sur l'intensité, la localisation, et la temporalité de l'expression de ces gènes (Alberts 2002).

2. Conséquences phénotypiques

La mutation identifiée comme impliquée dans la résistance va en premier lieu avoir un effet direct sur la synthèse des protéines du mécanisme associé. Ces variations génétiques peuvent également avoir des conséquences plus larges sur le phénotype.

a. La pléiotropie

Le dogme central en génétique selon lequel « un gène = une protéine » a été remis en cause avec la découverte de la pléiotropie (Jordan 2011). Il est désormais prouvé qu'un gène, en fonction de la cellule dans laquelle il se trouve, peut former différentes protéines, aux fonctions très différentes. Dans la cellule eucaryote, ce processus est permis grâce à l'épissage alternatif, qui consiste à éliminer des séquences (introns) variables de l'ARN pré-messager, formant ainsi des séquences différentes d'ARN-messager avec les exons à traduire en protéine (figure 22).

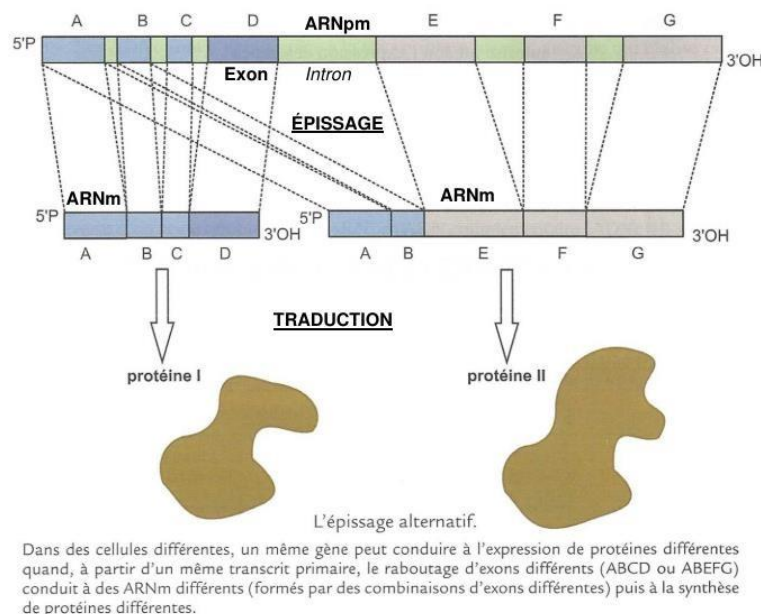


Figure 22: L'épissage alternatif (Peycru 2006)

La modification d'un gène associée à un mécanisme de résistance peut donc impacter également une autre fonction du parasite.

b. L'épistasie

La génétique mendélienne se base sur le postulat que les allèles de gènes présents sur différents loci n'ont pas d'interaction entre eux (Deutsch, Gayon 2012). Cette indépendance des gènes est pourtant remise en question avec l'épistasie, qui démontre que la relation entre gènes n'est pas simplement additive. Des gènes, mutés ou non, peuvent également conférer des caractères phénotypiques plus développés en cas d'épistasie positive, ou plus faibles en cas d'épistasie négative. La combinaison de deux gènes peut également avoir l'effet inverse des deux gènes séparés, on parle alors d'épistasie de signe (figure 23) (Odorico 2019)

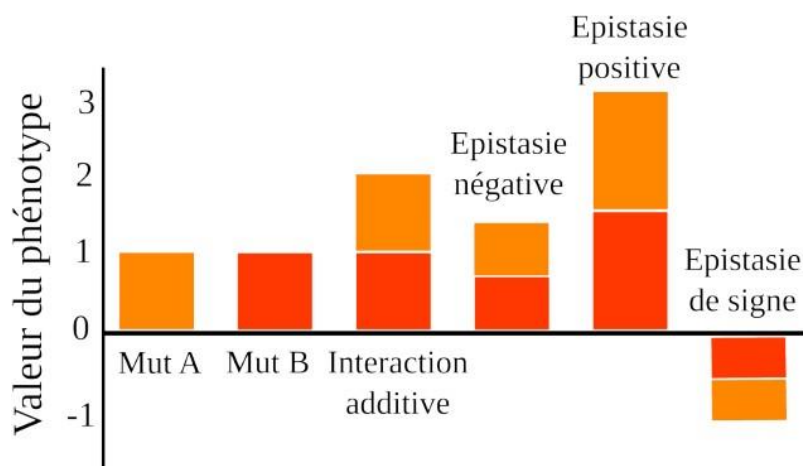


Figure 23: Conséquence de l'épistasie sur le phénotype (Odorico 2019)

Ces différentes relations d'épistasie sont à l'origine de « déséquilibre de liaison », qui favorise l'association d'allèle à différents locus sous l'effet des forces de sélection (Slatkin 2008). Il a également été observé chez les bactéries que pour limiter le coût de la résistance, des mutations compensatoires avaient lieu fréquemment, même en absence de pression de sélection générée par les antibiotiques. Cette relation entre la mutation de résistance et la mutation compensatoire limite alors grandement la réversion de la résistance (Levin, Perrot, Walker 2000).

Pour *H. contortus*, en absence d'exposition sur 12 générations en laboratoire, équivalent à 6 ans dans la nature, aucune réversion de la résistance au thiabendazole ou au lévamisole n'a été observée (Hall, Ritchie, Kelly 1982; Borgsteede, Duyn 1989). Le niveau de résistance peut même augmenter en absence de pression de sélection créée par l'exposition aux anthelminthiques (Le Jambre, Martin, Jarrett 1982). Ces observations orientent donc vers l'hypothèse qu'une association d'allèle a lieu secondairement pour contrebalancer les effets délétères des mutations associées à la résistance, rendant les individus résistants au moins aussi aptes que les sensibles (Maingi, Scott, Prichard 1990).

Les mutations n'ont donc pas seulement un impact sur la séquence génétique modifiée, mais peuvent également impacter des caractères phénotypiques influencés par d'autres gènes.

c. L'allocation des ressources

Les ressources disponibles pour les individus, tel que les nutriments, l'énergie ou le temps sont considérés comme limités. L'organisme doit donc aiguiller ces ressources pour les différentes fonctions de son cycle de vie, que sont la croissance, la survie et la reproduction (Stearns 1989). Selon le modèle en Y (figure 24), les fonctions de survie ou de reproduction sont en concurrence directe, un compromis dans l'allocation des ressources est donc nécessaire (De Jong, Van Noordwijk 1992). La particularité du mode de vie des parasites nuance néanmoins cette relation. Comme les parasites internes ne sont pas soumis à la prédation, et que leur nourriture est présente en abondance et à proximité immédiate, le poste de dépense « survie » est bien moins énergivore que pour les vertébrés. La recherche de partenaire sexuel ne représente pas non plus un poste de dépense de ressource, puisque les mâles et les femelles sont dans un espace restreint. Le « paradoxe parasitaire » décrit par Callow démontre ainsi que la forte allocation de ressource à la reproduction ne semble pas impacter la survie des parasites internes (Callow 1979). De même, la théorie de Fretwell-Oksanen qui régit la taille et le nombre de descendant aux ressources disponibles ne semble pas s'appliquer aux invertébrés (Schädler et al. 2003)

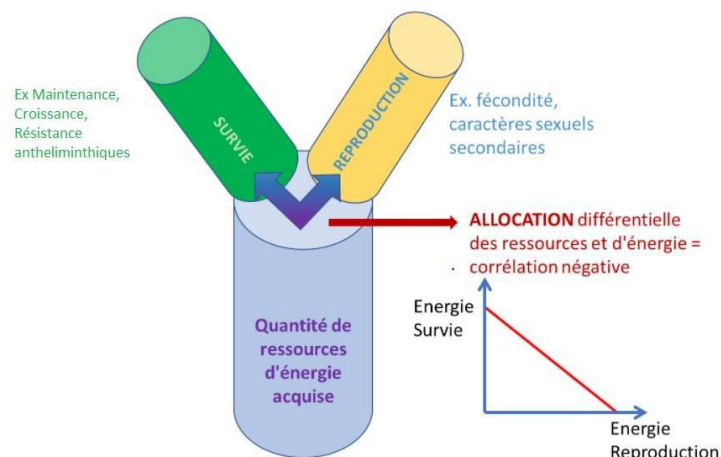


Figure 24: Modèle en Y d'acquisition et d'allocation de l'énergie (De Jong, Van Noordwijk 1992)

Les mécanismes de résistances nécessitent par ailleurs une synthèse parfois accrue de protéines, et certaines pompes à efflux consomment également de l'énergie. L'apport énergétique est majoritairement procuré par les nutriments issus du sang de l'hôte dans le cas d'*H. contortus*. La consommation pourrait donc augmenter pour les individus résistants, augmentant simultanément leur pathogénicité pour l'hôte.

En prenant en compte que la capacité d'ingestion ou d'assimilation des nutriments puisse être un facteur limitant, on peut émettre l'hypothèse que la consommation accrue en énergie nécessaire à la résistance fasse également partie du « coût de la résistance ».

B. Conséquences sur la fitness

1. Notion de fitness

Dans la cinquième édition « De l'origine des espèces » de Charles Darwin, le philosophe emploie l'expression suivante de Herbert Spencer pour résumer la théorie de la sélection naturelle : « The survival of the fittest ». Cet extrait a été souvent traduit à tort comme « la survie du plus fort », alors qu'il signifie en réalité « la survie du plus apte » (Bouchard 2011).

Cette aptitude de l'individu, ou « fitness » en anglais, est un concept central dans la théorie de l'évolution, qui fait débat au sein des philosophes de l'évolution (Abrams 2012). Cette notion a d'ailleurs été caractérisée comme « quelque chose que tout le monde comprend, mais que personne ne peut définir précisément » (Stearns 1976).

Résumé de manière simpliste afin d'être plus intelligible, la fitness correspond à la capacité d'un individu à produire des descendants mûres, viables et fertiles, relativement aux autres individus de la même population, au même moment, dans les mêmes conditions environnementales. La fitness dépend donc à la fois de la survie de l'individu, et de sa fertilité. L'individu avec la meilleure fitness sera donc plus susceptible de transmettre ses gènes à la génération suivante, et d'en augmenter la fréquence (Jean 2020; Goodhart, Williams 1968). Dans le cas de l'étude de la résistance aux anthelminthiques, l'impact sur la fitness en condition d'exposition peut être majeure, puisque la survie et la reproduction sont directement impactées.

2. Fitness et traits de vie

La survie et la reproduction sont régies par des caractéristiques phénotypiques, nommées « traits de vie », ayant des effets variables en fonction de l'environnement considéré (Archambault, Rosebery, Morin 2010; Poulin 1997). La fitness correspond donc à la somme de ces traits de vie. Cette approche de mesure des traits de vie d'une population correspond à la fitness de type « statistique » décrit par Abrams (Abrams 2012).

Dans le cas de *H. contortus*, ces traits de vie peuvent être divisés en deux sous-catégories en lien avec le cycle de vie. Durant la phase libre, les traits « taux d'éclosion », et « résistance aux conditions environnementales » sont étudiés. Leur variation peut avoir de fortes

conséquences sur le fitness de la population, car la phase libre est la plus longue, et concerne la majeure partie de la population. En effet, il est estimé que 97 % de la population de *H. contortus* se trouve sur les pâtures, alors que seul 3% sont en phase parasitaire dans la caillette de l'hôte (Le Jambre, Martin, Jarrett 1982)

Les traits de vie de la phase parasitaire sont quant à eux le taux d'établissement des L₃, la capacité d'hypobiose, la croissance des L₅ en adultes, et la fécondité. La fécondité correspond à la quantité d'œuf totale produite par la population étudiée, hébergée au sein d'un hôte (Southwood 1978).

3. Estimation de la fitness

De manière générale, le calcul de la fitness absolue, noté *W* repose sur le calcul suivant :

$$W = \frac{N \text{ descendants viables}}{N \text{ parents}}$$

La mesure de la fitness d'une population de parasite consiste à mesurer le taux de reproduction de base des femelles, en définissant le nombre d'œufs produits par femelle sur une durée déterminée. Ces œufs doivent ensuite se développer en différents stades larvaires, afin de pouvoir également se reproduire (Anderson, May 1982). Nous développerons dans la partie « matériel et méthode » la formule permettant de calculer la fitness à partir de données expérimentales.

Lorsque la fitness de plusieurs population est comparée dans les même conditions environnementales, il est possible de calculer la fitness relative, notée *w*. Cette dernière est égale au rapport de la fitness absolue d'une population (*W*) sur la fitness absolue maximale observée (*W_{max}*). On obtient alors la formule suivante (Jean 2020) :

$$w = \frac{W}{W_{\max}}, 0 \leq w \leq 1$$

Ce rapport permet par la suite de calculer un coefficient de sélection (*S*), qui équivaut au taux de réduction de la valeur sélective

$$S = 1 - w$$

4. Facteurs de variation de la fitness

Lorsque l'on souhaite comparer les fitness de différentes populations, il est nécessaire de prendre en compte plusieurs paramètres qui peuvent avoir un effet direct sur l'expression phénotypique.

a. La diversité génétique de la souche

Selon les modèles statistiques de Fisher, le taux d'augmentation de la fitness moyenne d'une population est proportionnel à la variance génétique de cette population en termes de fitness (Fisher, Bennett 1999). En effet, la diversité génétique permet une sélection des phénotypes les plus aptes en cas de nouvelles conditions de vie. La taille de la population de laquelle est extrait l'échantillon à étudier est donc à prendre en compte, puisque les faibles effectifs limitent la diversité génétique, et ainsi la fitness (Delord 2010).

b. Origine géographique de la souche

La diversité génétique au sein de l'espèce *H. contortus* est extrêmement élevée : à titre de comparaison, deux individus issus du même isolat ont autant de différence génétique que deux espèces de mammifères qui ne se croisent pas (bovin et bison par exemple). Cette divergence est probablement encore plus élevée avec des isolats d'autres zones géographiques. En effet, il a été observé que lors de mélange de plusieurs populations d'*H. contortus* provenant de régions différentes, le parasite a sélectionné des partenaires de reproduction provenant de même régions (Otsen et al. 2001)

Cette variation génétique s'exprime également au niveau des traits de vie, puisque des souches de différentes zones ont développé un taux d'établissement variant du simple au double (Aumont, Gruner, Hostache 2003). Pour autant, d'autres études utilisant des souches suédoises et kényanes n'ont constaté aucune variations (Troell, Tingstedt, Höglund 2006).

c. Statut de résistance aux anthelminthiques

La première hypothèse formulée par de nombreux scientifiques était que la résistance avait un coût pour le parasite, puisque les allèles de résistances sont initialement rares en absence de pression de sélection (Leathwick 2013). Selon le même raisonnement, la fitness serait d'autant plus impactée en cas de multi résistance, sous l'effet d'interaction additive entre mutations (De Visser, Cooper, Elena 2011; Leathwick 2013). Cependant, les phénomènes d'épistasie positive ou d'association préférentielle de gènes positifs aux mutations tendent à limiter le coût de la résistance (Kempf, Zeitouni 2012).

Dans le cas de souches d'*H. contortus* résistantes au thiabendazole, il a été observé à plusieurs reprises une augmentation du taux d'installation, de la pathogénicité et de la fécondité des souches résistantes vis-à-vis des sensibles (Kelly et al. 1978; Maingi, Scott, Prichard 1990)

Une autre étude a détecté l'absence de variation de ces traits de vie pour des souches multirésistantes (benzimidazoles, salicylaniides et ivermectine), à l'exception d'une diminution de la survie des œufs résistants et de leur développement en L3 (Scott, Armour 1991).

d. Mode de conservation et de préparation des souches

Les souches de parasites conservées en laboratoire peuvent être conservées selon deux modes : la cryoconservation, et la réfrigération. Dans une étude, le taux d'établissement des souches réfrigérées étaient supérieures (35 %) à celui des souches cryoconservées (19%). Pour autant la fitness n'a pas été impactée car la fécondité a été plus élevée pour les deuxièmes échantillons, compensant la différence d'effectifs de reproducteurs (Chylinski et al. 2015).

Ce phénomène compensatoire d'augmentation de la fécondité suite à un taux d'établissement réduit a également été observé lorsque des L₃ ont été soumises à dessiccation avant infestation (Chylinski et al. 2014). La diminution du ratio mâle femelle pourrait expliquer cette augmentation de fécondité (Fleming 1988; Allonby, Urquhart 1973). Ces modifications des traits de vie témoignent de la plasticité phénotypique d'*H. contortus*.

Un inoculum contenant une trop grande quantité de larves infestantes aura également pour conséquence de diminuer artificiellement le taux d'installation, ainsi que la croissance et la fécondité des adultes (Fleming 1988).

e. Résistance de l'hôte

La défense de l'hôte peut cibler aussi bien les formes larvaires que les formes adultes, et impacter également la fitness d'*H. contortus*, par activation de l'immunité innée et acquise.

Cette ligne de défense peut être mise en place dès la tentative d'établissement des L₃ dans l'hôte. Ces dernières peuvent être expulsées dans les heures qui suivent, ou dans un délai de 4 à 7 jours (Miller et al. 1983; Adams 1982). La réaction immunitaire du mouton peut également être à l'origine de conditions hostiles au développement des larves, favorisant l'entrée en hypobiose et retardant ainsi le délai de maturité sexuelle (Barger et al. 1985).

Une fois le stade adulte atteint, les parasites peuvent parfois être expulsés hors de l'organisme, impactant directement leur survie (Barger et al. 1985). Les adultes présents dans la caillette peuvent également se heurter à des conditions hostiles au développement, réduisant leur taille, ainsi que la fécondité des femelles (Coyne, Smith 1992; Dineen, Wagland 1966).

f. Relation pathogénie, résistance et fitness

Comme citées précédemment, différentes études ont démontré une augmentation de la pathogénicité d'*H. contortus* en association avec la résistance aux anthelminthiques (Kelly et al. 1978; Maingi, Scott, Prichard 1990; Prichard et al. 1980). Dans les formes les plus aigues, la mort de l'hôte peut survenir rapidement. Les parasites les plus pathogènes ont alors tendance à se reproduire plus précocement, avant de disparaître à la mort de l'hôte (Thomas, Guégan, Renaud 2007).

A l'inverse, les parasites les moins virulents bénéficient d'une réaction immunitaire de l'hôte amoindrie, qui pourrait favoriser leur fécondité (Dean et al. 2024).

La plupart des études sur l'association fitness d'*H. contortus* / résistance concerne les benzimidazoles. A notre connaissance, aucune étude n'a été réalisée sur l'impact de la résistance à l'éprinomectine sur la fitness et la pathogénicité de *H. contortus*. Cette thèse expérimentale, par la comparaison de 3 souches sensibles et de 3 souches résistantes à l'éprinomectine vise à fournir des premières données en la matière.

Matériel et méthodes

I. Modèle expérimental

A. Souches parasitaires

Afin de comparer la fitness et la pathogénie de souches d'*Haemonchus contortus* en fonction de leur statut de résistance, 6 isolats récoltés entre juin 2020 et juillet 2021 au cours du projet ANTHERIN ont été utilisés. Le statut de résistance a été déterminé par la réalisation de FECRT sur le terrain, suite à un traitement à l'éprinomectine en sous cutané (0,2 mg par kgPV, Eprecis®injectable, CEVA Santé Animale, Libourne, France) (Jouffroy et al. 2023). Le statut de résistance à l'éprinomectine a également été étudié par analyse au Worm Micro Tracker™(WMiT), dont les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous. L'IC 50 du WMiT de référence pour les souches à l'éprinomectine sensibles est de 0.32 μ M.

Tableau 9: Caractéristiques des souches utilisées

Nom	Date de récolte	FECRT Eprinomectine	IC 50 W μ T (μ M)	Statut éprinomectine
Betanco	Juillet 2021	65 %	10.41	Résistant
Bunauz	Juin 2021	-181 %	14.9	Résistant
Chirou	Avril 2021	100%	0.29	Sensible
Lucide	Avril 2021	98%	0.37	Sensible
Mougeux	Juin 2020	-37%	32.03	Résistant
Oanca	Mai 2021	19%	31.04	Résistant

Les isolats ont été purifiés par la PFIE (Plateforme d'Infectiologie Expérimentale) de l'INRAE (Institut National de la Recherche Agronomique et de l'Environnement) de Tours. Ils ont ensuite été amplifiés en février à l'ENVT.

La souche Betanco, initialement considérée comme sensible lors d'un premier FECRT (99%) au moment de la récolte de la souche, s'est avérée résistante (FECRT à 77%) lors d'un deuxième calcul de FECRT en élevage en 2023. Un second FECRT a été réalisé à la fin de notre expérimentation de comparaison de fitness, a confirmé cette résistance à l'éprinomectine avec un résultat de 65%. L'expérimentation est donc réalisée avec 4 souches résistantes et 2 souches sensibles.

Ces souches présentent l'intérêt d'être contemporaines, et issues d'une zone géographique restreinte, les Pyrénées Atlantiques (figure 25). Ces caractéristiques permettent de limiter la variabilité génétique des parasites sur d'autres critères que la résistance.

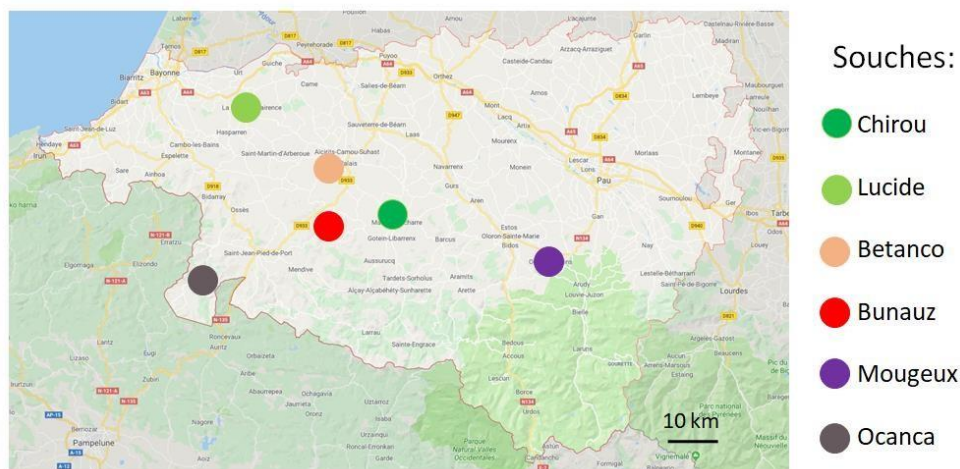


Figure 25: Cartographie des origines des souches dans le département des Pyrénées Atlantiques

B. Animaux

Le cycle biologique d'*H. contortus* est constitué par une phase parasitaire au sein d'un hôte. L'emploi d'animaux est donc nécessaire pour la réalisation de ce protocole expérimental.

1. Choix des animaux

Les animaux utilisés sont des agnelles de race romane âgées de 3 mois, provenant du même élevage et n'ayant jamais pâturé. La sensibilité de la race Romane face aux SGI, la naïveté de leur SI et leur jeune âge procurent des conditions optimales pour l'implantation des L3. Nous avons choisi des animaux originaires du même élevage, du même sexe, du même âge et avec une absence de stimulation du système immunitaire vis-à-vis des strongles afin de limiter l'effet hôte. Le choix de femelles est justifié par leur surreprésentation dans le cheptel ovin français.

2. Constitution des lots

Les 70 agnelles, de race Romane ont été réparties en 7 groupes : 10 agnelles par souche et 10 agnelles en groupe témoin non infesté. La présence d'un lot témoin permet de s'assurer qu'aucune infestation involontaire n'a eu lieu pendant la phase expérimentale, et fourni les données d'animaux sains afin de comparer la pathogénicité des souches.

Les animaux ont été répartis de manière homogène au sein des lots en fonction de leurs poids et de leurs hématocrites réalisés 7 jours avant l'infestation.

3. Logement et alimentation

Durant la phase expérimentale, les agnelles ont été logées dans une bergerie sur le site de l'ENVT, disposant d'un éclairage naturel. Les 7 lots ont été répartis aléatoirement dans 3 parcs paillés. Le mélange d'animaux infestés par des souches différentes ne présente pas de risque de contamination croisée car les paramètres physico-chimiques de la litière ne permettent pas le développement des œufs en larves (Jacquet 2022).

Les animaux ont été nourris avec une ration composée de foin et de paille à volonté, ainsi que de concentré.

4. Infestation expérimentale

a. Traitement préalable

A leur arrivée en bâtiment, les animaux ont été pesés et traités avec un anthelminthique (Levamisole 3.75% buvable®, levamisole) selon les préconisations des RCP (HUVEPHARMA SA 2019). Ce traitement a été réalisé afin de s'assurer de l'absence d'autres SGI lors de l'infestation.

b. Protocole d'infestation

Après une phase d'acclimatation, les 10 agnelles des 6 lots ont été infestées avec une dose de 5000 L3 de leur souche respective. Les doses ont été préparées 24 heures avant et placées à température ambiante afin de favoriser la reprise d'activité des L3. La concentration en larve des isolats de chaque souche est évaluée par comptage au microscope du nombre de larves contenues dans une goutte de 40 µL. La moyenne de 10

lectures est multipliée par 2,5 pour obtenir un nombre de larves par mL. Des doses individuelles de 5000 L3 ont ensuite été préparées dans des pots à prélèvements.

Chaque agnelle a été infestée par voie orale avec la dose de 5000 L3 contenue dans un volume total de 10 ml à 50 ml suivant la souche. La contention de l'animal a permis de s'assurer que la totalité de la dose a bien été ingurgitée par l'animal.

II. Etude du cycle de vie des souches d'*H. contortus*

A. Calendrier expérimental

L'ensemble des prélèvements réalisés durant le protocole expérimental ont été réalisés suivant le calendrier illustré ci-dessous :

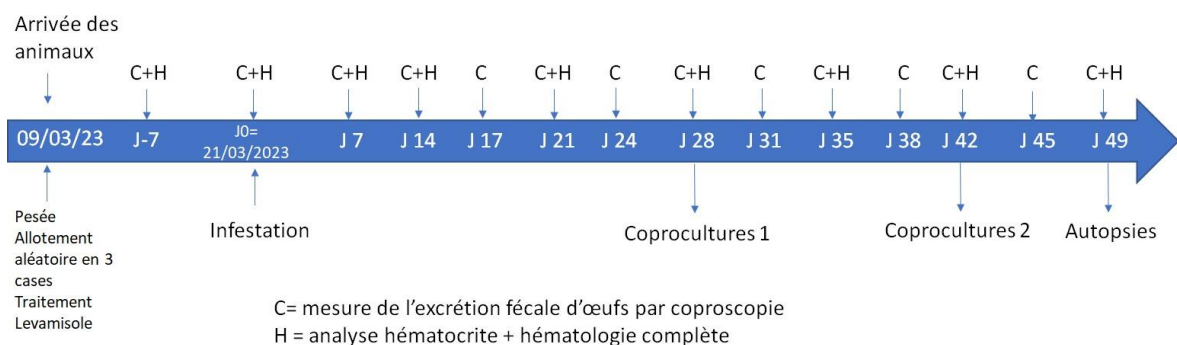


Figure 26: Calendrier expérimental

B. Dénombrement des œufs fécaux

Afin de mesurer la quantité d'œufs produits par l'ensemble des vers femelles ayant atteint la maturité sexuelle au sein de la caillette des moutons, des coproscopies ont été réalisées selon la technique de Mac Master modifiée par Raynaud (1979), à la fréquence suivante (voir calendrier expérimental):

- Une fois par semaine, de J-7 à J 14 post infestation, J-7 permettant de s'assurer que les agnelles sont exemptes de SGI, garantissant leur naïveté pour la suite de l'expérimentation.
- Deux fois par semaines de J 17 à J49, afin de réaliser le suivi de l'excrétion fécale en œufs.

Les prélèvements de fèces ont été réalisés à heure fixe afin de limiter le risque de variation de dénombrement. La littérature décrit une absence d'incidence de l'heure de récolte de fèces sur le comptage des œufs chez les caprins, mais aucune donnée n'est disponible chez les ovins (Rinaldi et al. 2009). Afin de faciliter la contention, les agnelles étaient regroupées dans une zone restreinte. Un opérateur habitué à manipuler des ovins contenait l'agnelle, tandis qu'un autre opérateur prélevait le contenu de l'ampoule rectale avec un gant en latex. Ces gants étaient changés entre chaque animal afin d'éviter les contaminations entre échantillons. Le prélèvement était conditionné dans des pochons en plastique identifiés avec le numéro de travail de l'animal. En cas de prélèvement insuffisant, l'agnelle était prélevée à nouveau en fin de séance.

Le protocole de coproscopie, illustré par le schéma de Bonnefont et Canelas (2014), consiste à mélanger 3 g de fèces préalablement délités, dans 42 ml de solution saturée en NaCl. Sa densité supérieure à 1,19 permet de maintenir en suspension les œufs de SGI après homogénéisation. Le mélange est filtré à trois reprises, en le tamisant avec un pilon sur une passoire à thé. En considérant que la matière fécale d'ovin a une densité voisine de 1, on obtient donc une dilution au 15^{ème}. Dans les rares cas où l'on disposait de moins de 3 grammes de fèces, le volume de solution ajouté était ajusté par produit en croix afin de conserver cette même dilution.

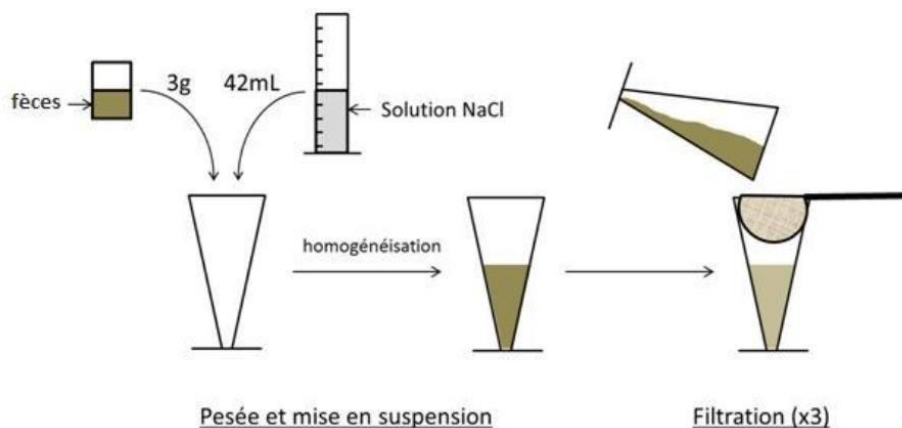


Figure 27: Schéma de la méthode de coproscopie utilisée, Bonnefont et Canelas (2014)

Le filtrat obtenu est homogénéisé manuellement à l'aide d'une pipette juste avant de remplir les 2 chambres de la lame de Mac Master, d'une contenance totale de 0,5 ml chacune. Les réseaux, d'une contenance de 0,15 ml, soit 0,3 ml les deux, sont lus à l'objectif 40. Le nombre d'œuf est relevé grâce à un compteur manuel. En cas de résultat nul après la lecture des deux réseaux, l'ensemble de la chambre doit être lu. Le résultat, exprimé en œufs par gramme de fèces (OPG), est calculé à partir du résultat des deux réseaux ou deux chambres :

$$\text{OPG} = \left(\frac{\text{nombre oeufs des 2 réseaux}}{\text{volume 2 réseaux}} \right) * (\text{facteur de dilution})$$

$$\text{soit OPG} = \text{nombre oeufs 2 réseaux} * 50$$

OU

$$\text{OPG} = \left(\frac{\text{nombre oeufs des 2 chambres}}{\text{volume 2 chambres}} \right) * (\text{facteur de dilution})$$

$$\text{soit OPG} = \text{nombre oeufs 2 cellules} * 15$$

Le seuil minimal de détection est donc de 15 OPG.

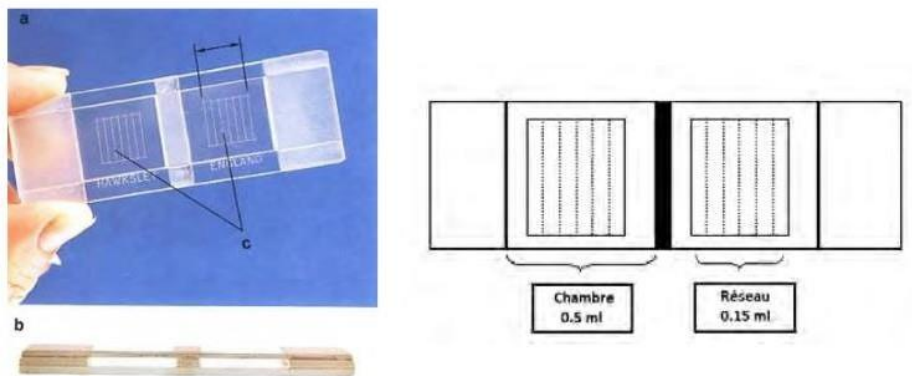


Figure 28: Cellule de Mac Master, (Bordes 2022)

C. Développement des œufs en L3

Nous souhaitons désormais connaître le taux de développement des œufs en L3 des différentes souches, en fonction de la durée d'incubation (5 ou 10 jours), et de la température (15, 23 ou 30 °C) (figure 29), 23°C correspondant à la température de développement optimal (Rossanigo 1992). L'objectif de l'étude du taux de développement en L3 à différentes températures est d'observer l'impact du climat d'altitude des estives, ou du réchauffement climatique sur le cycle parasitaire d'*H. contortus*.

Cette manipulation a été réalisée 28 et 42 jours post infestation, afin de déterminer si l'âge des adultes a un effet sur le développement des œufs en larve.

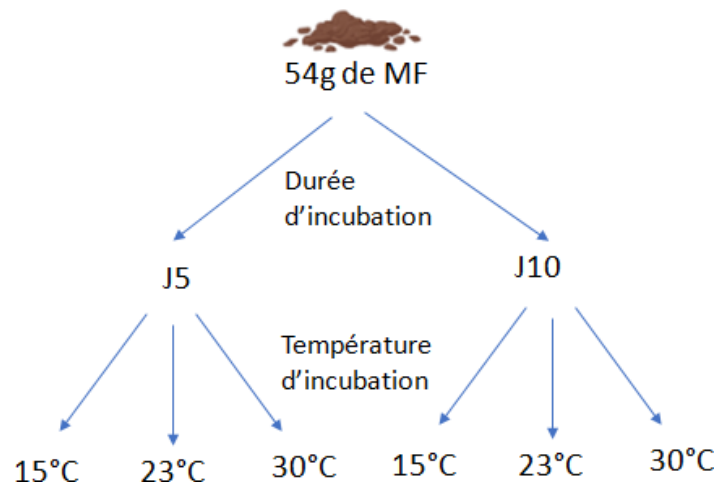


Figure 29: Températures et durées d'incubation en coproculture pour chaque souche, à J28 et J42 (d'après J.Petermann)

Pour ce faire, 9 g de fèces émiettée du même échantillon ont été placés en coproculture. Une première méthode de coproculture en aumônière a été expérimentée durant la phase d'amplification, sans donner de résultats concluants. En effet, la quantité de larves obtenue à J10 était inférieure à celle de J5. Nous avons supposé que les larves avaient tendance à s'emmêler dans les gazes contenant la matière fécale. Les larves *d'H. contortus* sont très sensibles à la dessiccation, un assèchement excessif du milieu pourrait également être à l'origine de mortalité larvaire (Muchiut 2021; Mauleon, Gruner 2020). Nous avons donc opté pour la méthode de coproculture MAFF, 1986, schématisée en figure 30. Cette dernière consiste à placer 9 g de fèces dans un pot ouvert, et de l'humidifier dans un premier temps avec 5 ml d'eau. En fonction de la durée d'incubation et de la température sélectionnées, les contenants sont placés dans une étuve à 15, 23 ou 30 °C, pendant 5 ou 10 jours. La matière fécale est humidifiée toute les 48 heures avec 2 ml d'eau. Au cinquième ou dixième jour, le pot est rempli avec de l'eau du robinet et retourné sur une boîte de pétri. 20 ml d'eau sont ajoutés dans la boîte de pétri. Les L3 migrent dans la boîte de pétri. Afin de faciliter la migration, de fines entailles ont été réalisées sur le bord des pots. Le liquide contenant les larves est récolté 48 heures plus tard à l'aide d'une pipette, transféré dans des tubes Falcon® de 50 ml et stocké à 8°C. Après une phase de décantation, le volume est égalisé à 5 ml pour l'ensemble des échantillons.

Méthode de coproculture MAFF, 1986

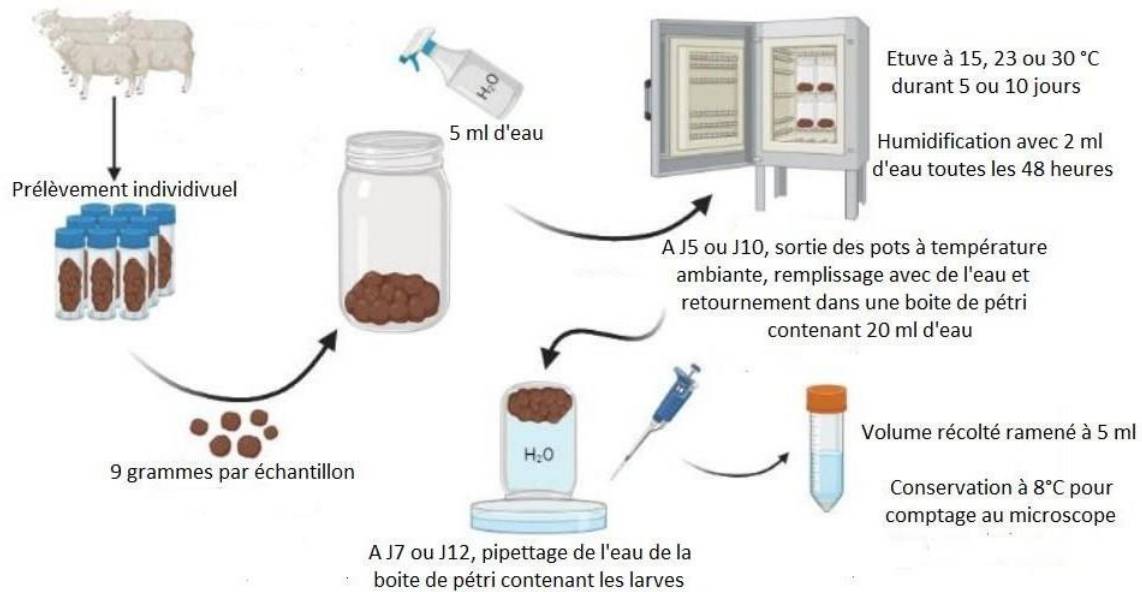


Figure 30: Méthode de coproculture MAFF, 1986 (d'après Berry, Rayssac 2022)

Le nombre de larves présentes dans l'échantillon est obtenu par comptage au microscope. La suspension de larves contenue dans le Falcon® est homogénéisée par passage au vortex, puis une goutte de 40 µL est placée entre lame et lamelle, et les larves de cette goutte sont comptées au microscope. Les larves vivantes et les larves mortes sont comptées séparément. Les larves mortes sont immobiles, et d'aspect rectiligne alors que les vivantes sont mobiles et/ou enroulées. La mobilité des larves peut être réduite lorsque l'échantillon est observé immédiatement après avoir été sorti de la chambre froide.

Cette opération est répétée 10 fois par échantillon, afin d'obtenir une moyenne se rapprochant de la quantité réelle de larves. La quantité de larves vivantes par grammes de fèces est obtenue par le calcul suivant :

$$\text{L3 vivantes par g} = \frac{5000 * \text{moyenne de larves vivantes}}{40 * 9}$$

Le taux de développement des œufs en L3 vivantes est alors obtenu en comparant le résultat précédant à la valeur d'OPG du même échantillon :

$$\text{Développement larvaire} = \frac{\text{L3 vivantes par g}}{\text{OPG}}$$

D. Dénombrement et sexage des vers adultes

Afin de déterminer le taux d'installation des L3, la fertilité des femelles, ou encore la corrélation nombre de vers / pouvoir pathogène, il est nécessaire de connaître le nombre de vers adultes présents dans la caillette du mouton.

Pour avoir accès à la caillette et à son contenu, les animaux ont été euthanasiés par une surdose de barbiturique (T61[®], 10 ml IV). Le décès était constaté en vérifiant l'absence de respiration, de battement cardiaque, ainsi que de réflexe oculaire. Les agnelles étaient acheminées directement après la mort à la salle d'autopsie de l'ENVT pour en extraire la caillette. Une ligature a été effectuée en aval du pylore pour conserver le contenu de la caillette, avant de la prélever.

Les caillettes étaient par la suite ouvertes, afin d'en récupérer le contenu. Ce dernier a été passé dans deux tamis successifs à mailles de 40 puis 200 μm , pour récupérer les *H. contortus* adultes dans le résidu de filtration. Il a été conservé dans des pots de 1 litre, avec environ 20 % d'alcool absolu, stocké dans une cellule réfrigérée à 8°C.

Le comptage a été réalisé sur un volume équivalent à 10 % de l'échantillon, après homogénéisation. Le résidu de filtration est observé à l'aide d'une loupe binoculaire. Les mâles et les femelles sont différenciés grâce au dimorphisme sexuel de l'extrémité caudale, et comptés séparément. Durant cette phase, 30 femelles sont prélevées pour mesure et morphotypage.

E. Dénombrement des larves et des adultes immatures

A la suite de l'infestation, les larves atteignent le stade adulte après une période de 21 jours en moyenne (Naeem, Iqbal, Roohi 2021), ou bien interrompent momentanément leur cycle dans la muqueuse de la caillette (Armour, Duncan 1987). Afin de déterminer si cette phase d'hypobiose varie entre populations résistantes ou sensibles, il est nécessaire de réaliser une digestion enzymatique de la muqueuse de la caillette pour isoler les éventuelles larves présentes.

La demi caillette coupée longitudinalement qui était conservée à -20 °C est décongelée, puis est immergée dans 300 à 400 ml d'une solution constituée d'eau, de pepsine, et d'acide chlorhydrique (8 g de pepsine et 20 ml d'acide chlorhydrique à 37% pour un litre de solution). L'ensemble est placé dans un incubateur à 37°C pendant 4 heures, et agité manuellement toutes les heures. La digestion est ensuite stoppée par rinçage et tamisage du digestat, ou en abaissant la température à 4°C.

Le digestat est filtré de la même manière que le contenu des caillettes, avec des tamis successifs de 200 µm et 40 µm. Les résidus de filtration sont conservés dans de l'alcool à 70°, à 8°C. Le volume de digestat étant minime en comparaison du contenu des caillettes, il peut être entièrement observé à la loupe binoculaire. En plus des larves présentes dans la muqueuse, il est possible d'observer des adultes qui étaient solidement accrochées à la muqueuse et qui n'ont pas été extraits lors de la phase de lavage de la caillette. Le nombre d'adultes comptés sur la demi caillette a été multiplié par 2, et ajouté au comptage des adultes du contenu de la caillette pour obtenir le nombre d'adultes total. Le nombre total d'adultes est donc obtenu par la formule suivante :

$$\text{Nombre adultes} = (\text{Comptage contenu caillette} * 10) + (\text{Comptage digestion enzymatique} * 2)$$

F. Interprétation des données collectées

1. Calcul de la fécondité quotidienne

La fécondité correspond à la production totale d'œufs par les femelles (Southwood 1978). Pour obtenir la fécondité quotidienne, on multiplie le nombre d'OPG obtenu par coproscopie avec la quantité de matière fécale émise par agnelle et par jour (QFM), exprimée en kg. Cette dernière est estimée en fonction du poids des agnelles en kg (W), selon la formule suivante (Cabaret, Ouhelli 1984) :

$$QFM = 0.041 * W^{0.75}$$

La fécondité quotidienne, exprimée en œufs par jour est alors calculée ainsi :

$$\text{Fécondité quotienne} = QFM * OPG * 1000$$

2. Calcul de la fertilité quotidienne

La fertilité correspond au nombre d'œufs produits par femelle (Southwood 1978). La fertilité quotidienne est donc égale à la fécondité quotidienne divisée par le nombre de femelles présentes dans la caillette de l'hôte

$$\text{Fertilité quotidienne} = \frac{\text{Fécondité quotienne}}{\text{Nombre femelles}}$$

3. Calcul du taux d'établissement

Connaître la variation de taux d'établissement entre souches sensibles et résistantes permet d'estimer l'intensité d'infestation des animaux pour une même charge en larves de la parcelle. Ce dernier correspond au nombre d'adultes et de L4 qui arrivent à s'implanter dans l'hôte, divisé par le nombre de L3 ingurgitées. Dans notre cas où l'inoculat est composé de 5000 L3, le taux d'établissement est calculé de la manière suivante :

$$\text{Taux d'établissement} = \frac{\text{Nombre adultes} + \text{Nombre L4}}{5000}$$

4. Calcul de la fitness

La fitness est une représentation de la capacité d'une souche à survivre et à se reproduire dans des conditions données (Hartl, Clark 1989). Cette mesure, qui combine l'ensemble des données précédentes est d'une importance cruciale car elle renseigne sur la dynamique d'infestation des différentes souches. Le calcul de la fitness nécessite de connaître la fécondité quotidienne, le taux de développement larvaire, et la dose infestante initiale. Etant donné que le taux de développement des œufs en larves nécessite une étape de coproculture, nous pouvons seulement calculer les valeurs de fitness à 28 et 42 jours post infestation. Chaque valeur de fitness est donc associée à une durée post infestation, et aux conditions de développement des larves lors de la coproculture (durée et température). Le calcul de la fitness est réalisé ainsi :

$$\text{Fitness} = \frac{\text{Taux développement larvaire} * \text{fécondité quotidienne}}{5000}$$

G. Morphotypage

1. Morphotype vulvaire

La fréquence des morphotypes vulvaires au sein d'une population d'*H. contortus* pourrait être influencée par la zone géographique d'origine, la densité de population parasitaire, ou divers facteurs environnementaux tel que la température ou l'humidité (Le Jambre, Royal 1977). Nous avons voulu déterminer les populations résistantes à l'éprinomectine possédant une variation de fréquence de morphotypes vulvaires, qui pourrait devenir un marqueur macroscopique de résistance. Pour cela, les morphotypes vulvaires de 30 femelles par animal infesté ont été observés à la loupe binoculaire, et classés selon 3 catégories : lisse, noué, ou linguiforme (figure 31).

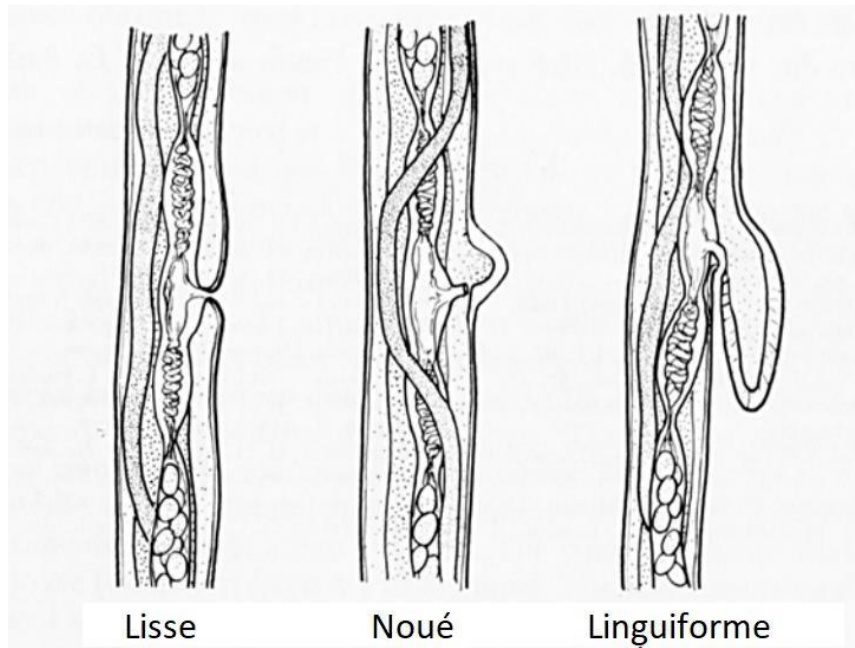


Figure 31: Schéma des 3 principaux morphotypes vulvaires d'*H. contortus* (d'après Rose 1966)

2. Longueur des femelles

Nous avons cherché à déterminer si le paramètre « longueur des femelles » est corrélé au statut de résistance à l'éprinomectine. Les 30 femelles prélevées pour l'identification du morphotype vulvaire ont donc été mesurées à l'aide d'un décimètre.

La taille des vers a également été comparée au nombre de vers adultes, ainsi qu'à la fertilité afin de déterminer si les doses infestantes ont entraîné un phénomène de compétition.

III. Etude des paramètres physiopathologiques chez l'hôte

A. Suivi du poids

Les perturbations immunopathologiques causées par les SGI sont à l'origine d'une perte de masse corporelle, ou de baisse de GMQ chez les ovins (Hayward et al. 2014). Nous souhaitons déterminer si les souches résistantes se différencient des sensibles sur le critère « impact sur le poids ». Pour cela, les animaux ont été pesés le jour de leur arrivée, puis toutes les semaines de l'infestation jusqu'à l'euthanasie à J49. Les mesures des poids ont été comparées entre les 6 souches, ainsi qu'avec le lot témoin.

B. Suivi des paramètres sanguins

1. Suivi de l'hématocrite

H. contortus est un parasite susceptible d'entraîner une anémie chez son hôte par son régime hématophage et son action spoliatrice. Nous souhaitons déterminer si les souches résistantes sont à l'origine d'une anémie plus marquée que les sensibles.

Des prélèvements sanguins ont été réalisés toutes les semaines sur les agnelles, afin de suivre l'évolution des paramètres sanguins. Une prise de sang de 5 ml sur tube EDTA à l'aide d'un système Vacutainer® est réalisé à la veine jugulaire par un vétérinaire. Dans le but de limiter le stress lié à la contention, ce prélèvement était réalisé au même moment que la collecte de fèces.

La mesure de l'hématocrite était réalisée dans les 3 heures suivant le prélèvement afin de limiter le risque d'hémolyse.

Pour la réalisation du microhématocrite, le sang est prélevé dans un tube capillaire, dont une extrémité est colmatée avec un mastic spécifique. Après une centrifugation à 10 000 rotations par minutes pendant 5 minutes, le culot de globule rouge, séparé des globules blancs et du plasma, est mesuré avec une grille de lecture. Le résultat du micro-hématocrite, exprimé en %, correspond à la hauteur du culot de globules rouges, divisé par la hauteur totale de l'échantillon.

Les valeurs des hématocrites ont été suivies pour chaque individu durant la phase expérimentale et comparées entre les différents lots. L'hématocrite des agnelles a également été mis en lien avec les FEC, le nombre de vers adultes, et la fertilité afin de déterminer si on observe une corrélation entre ces données.

2. Suivi du volume corpusculaire moyen (VCM)

L'haemonchose est à l'origine d'une anémie ferriprive arégénérative. Lors d'haemonchose aiguë, l'érythropoïèse peut être à l'origine d'une anémie macrocytaire hypochrome. A l'inverse en cas d'haemonchose chronique, l'anémie peut être microcytaire, hypochrome et non régénérative du à une carence en fer (Flay, Hill, Muguero 2022). Le suivi du VCM nous permettra de déterminer s'il y a une variation d'érythropoïèse entre les souches sensibles et résistantes à l'éprinomectine. Cette valeur nous donnera également des indications sur la variabilité entre les agnelles.

3. Suivi de l'éosinophilie

L'intensité de la réaction immunitaire de l'hôte est influencée par l'importance de l'infestation ou par la modulation du système immunitaire par le parasite. Afin de déterminer si le statut de résistance du parasite à l'éprinomectine a une influence sur la réponse immunitaire, des numérations de formule sanguine ont été effectuées toutes les semaines à partir des mêmes échantillons de sang que pour le suivi de l'hématocrite. Nous allons étudier en particulier la variation d'éosinophilie, dont l'augmentation est prouvée suite aux infestations par les SGI (Terefe 2007).

IV. Analyses statistiques

Les données ont été saisies sur Excel, et analysées à l'aide du logiciel R. Les résultats ont été dans un premier temps mis en forme sous forme de diagramme en boîte de Tukey (ou « boîte à moustache ») afin de rechercher visuellement les tendances globales. Les données ont par la suite été comparées avec des tests statistiques spécifiques, en prenant pour base de comparaison la souche « Chirou », qui présente la plus grande sensibilité à l'éprinomectine.

La comparaison des données ponctuelles, telles que le comptage des vers adultes, les valeurs de fitness, le taux d'implantation et la longueur des femelles a été réalisée avec des tests non paramétriques (Kruskal Wallis et Dunn). La comparaison de données répétées dans le temps, tels que les FEC, poids, les taux d'hématocrite ou la concentration en granulocytes éosinophiles a été effectuée selon une ANOVA en donnée répétée.

L'analyse statistique des taux de morphotypes vulvaires repose sur un test du Khi-deux (χ^2).

La corrélation des données entre elles est supposée monotone. Les corrélations ont donc été soumises à un test de corrélation de Spearman.

Résultats

Entre les jours 35 et 38 de l'expérimentation, une agnelle infestée avec la souche Mougeux a réduit son excrétion fécale à 0. Un processus de « self-cure », qui est individu-dépendant, a probablement eu lieu. En conséquence, les résultats de cet individu n'ont pas été pris en compte lors de l'analyse des données.

I. Etude du cycle de vie des différentes souches

A. Dénombrement des œufs fécaux

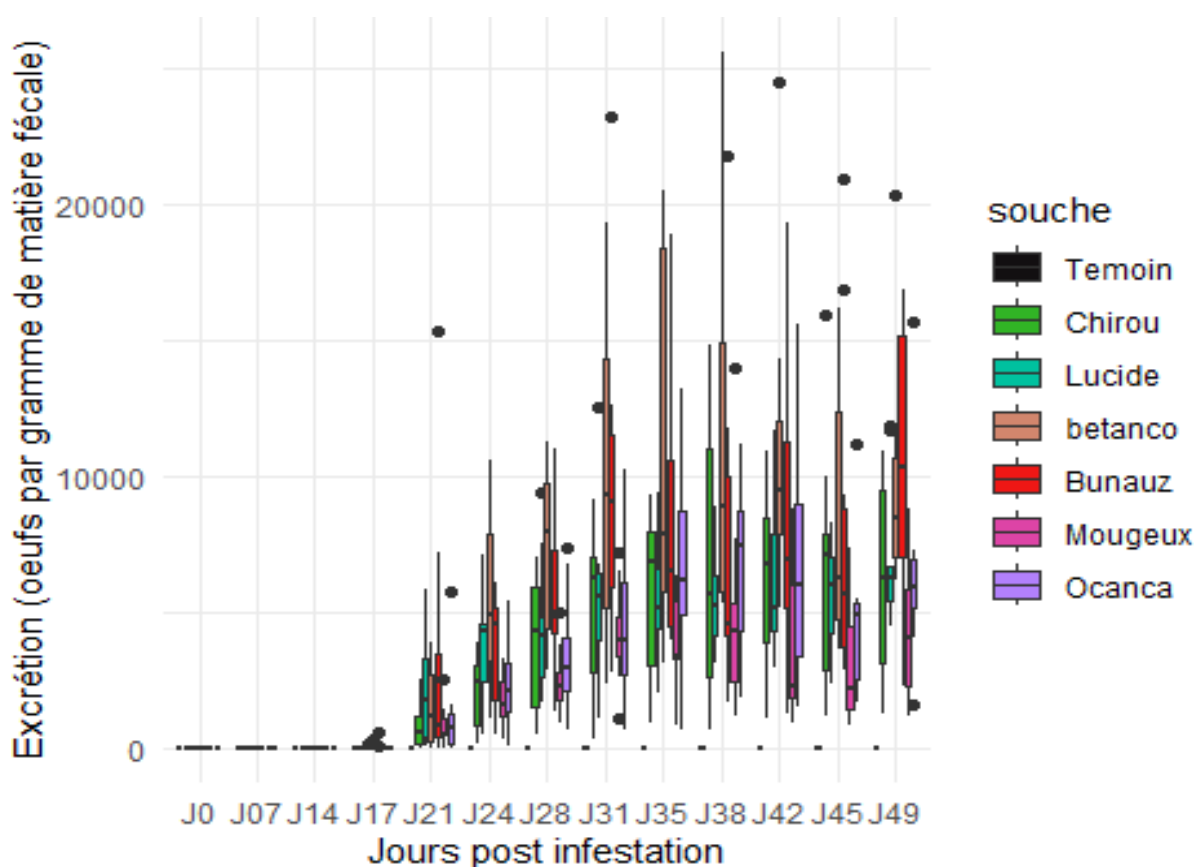


Figure 32: FEC par souche et par jour (J.Petermann)

Pour quelques animaux, la première excrétion d'œufs dans les matières fécales a été observée à partir de J 17. Nous avons retrouvé des œufs dans les fèces de tous les animaux infestés à partir de J21, ce qui correspond à la période prépatente. Les FEC des animaux témoins sont bien restés nuls tout au long de l'expérience, ce qui garanti une absence d'infestation non contrôlée ou d'infestation croisée.

L'écart entre les quartiles témoigne d'une forte disparité de FEC entre les différents individus au sein d'une même souche.

Les suivis des FEC dans le temps et par souche ont été comparés entre eux par un test ANOVA en données répétées, selon un modèle de loi binomiale négative :

```
modelbinomcorter<-glmmTMB(copro ~ souche +(1|N)+ (1|jours),
family="nbinom2", data =coprot, ziformula =~1)
```

```
##
## Conditional model:
##           Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
## (Intercept)  8.1029    0.2577  31.443 < 2e-16 ***
## soucheLucide  0.3358    0.2665   1.260  0.20761
## souchebetanco 0.7045    0.2663   2.645  0.00816 **
## soucheBunauz  0.5752    0.2665   2.158  0.03090 *
## soucheMougeux -0.2177    0.2737  -0.795  0.42637
## soucheOcanca  0.1112    0.2664   0.417  0.67639
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
##
```

Figure 33: Résultat ANOVA en données répétées pour les coproscopies, souche Chirou en référence (J.Petermann)

L'excrétion des souches Betanco et Bunauz est significativement plus élevée durant les 49 jours d'expérience que la souche sensible de référence (Chirou). Les souches Lucide et Ocanca ont une légère augmentation de FEC qui n'est pas significative. La souche Mougeux présente une excrétion légèrement moins élevée que la souche Chirou, sans être significative non plus. Ainsi, deux souches résistantes sur 4 ont une excrétion supérieure à la souche sensible de référence.

```
##           Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
## (Intercept)  8.4387    0.2577  32.75 <2e-16 ***
## soucheChirou -0.3358    0.2665  -1.26  0.2076
## souchebetanco 0.3687    0.2663   1.38  0.1663
## soucheBunauz  0.2394    0.2664   0.90  0.3689
## soucheMougeux -0.5535    0.2737  -2.02  0.0431 *
## soucheOcanca -0.2246    0.2665  -0.84  0.3994
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
##
```

Figure 34: Résultat ANOVA en données répétées pour les coproscopies, souche lucide en référence (J.Petermann)

La comparaison d'excrétion avec la deuxième souche sensible (Lucide) a mis en évidence une différence d'excrétion significative avec la souche Mougeux, qui présente une excrétion moins élevée.

Les valeurs d'excrétion ont été comparées jour par jour avec un test de Kruskal et Wallis, suivi d'un test post hoc de Dunn. On observe une différence significative entre Betanco et Mougeux (Betanco > Mougeux) à J24 et J49 ($p=0.0061$ et $p=0.0442$ respectivement). Ces deux souches sont résistantes à l'éprinomectine. A J49, la souche bunauz, également résistante, a un FEC significativement plus élevé que la souche mougeux ($p = 0.00609$). Aucune autre différence significative d'excrétion n'a été relevée.

Il existe donc des différences d'excrétion entre les souches mais que le statut de résistance ne semble pas influencer.

B. Développement des œufs en L3

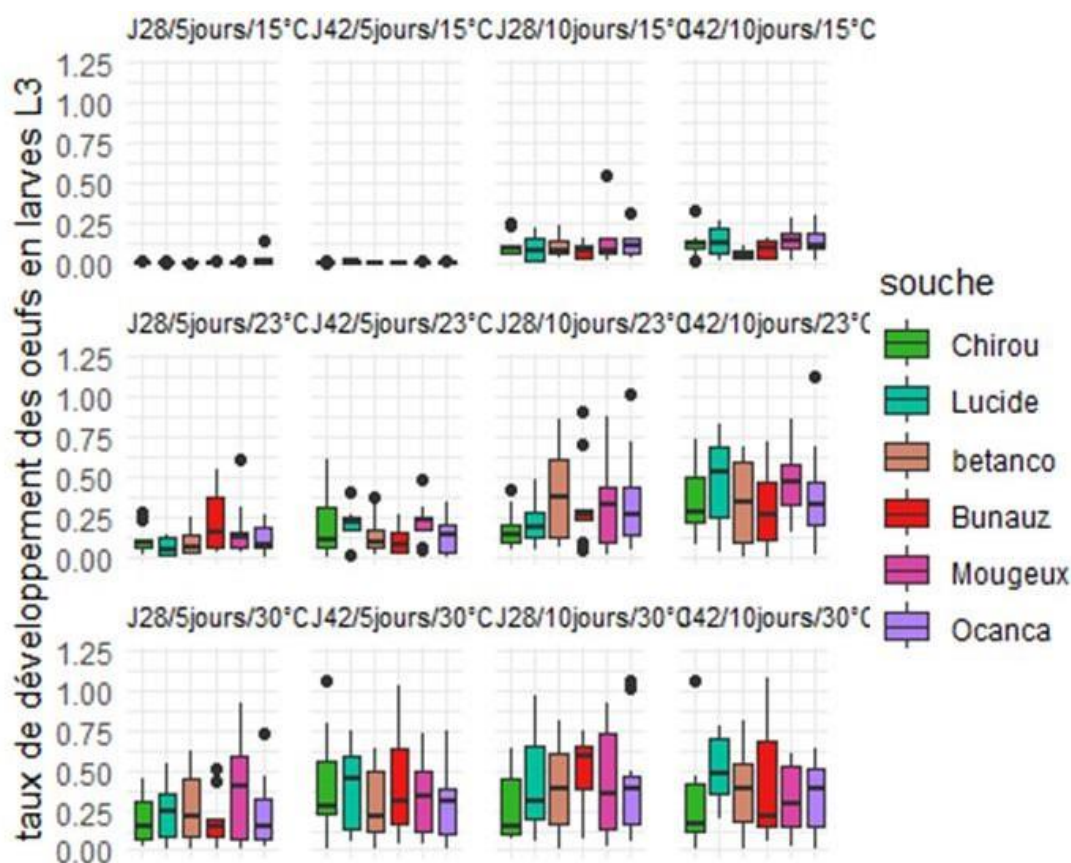


Figure 35: Taux de développement larvaires à J28 et à J42, à des températures de 15, 23 ou 30°C, pendant 5 ou 10 jours (J.Petermann)

Le graphique ci-dessus représente les taux de développement larvaires à J 28 et J 42, dans des conditions environnementales froides (15°C), tempérées (23°C), ou chaude (30°C), le tout pendant 5 ou 10 jours. On peut observer que le développement larvaire est minime voire nul à 15 °C en 5 jours, alors qu'il augmente légèrement dans les mêmes conditions au bout de 10 jours. Le développement larvaire en condition froide est donc limité, et nécessite plus de temps. Aucune variation entre les souches n'a été détectée par le test de Kruskal Wallis, à l'exception du développement larvaire à 15°C pendant 10 jours lors de la deuxième session à J42. Dans ces conditions, le taux de développement larvaire de la souche Betanco est significativement supérieur à celui de la souche Lucide ($p= 0,00158$) et de la souche Ocanca ($p= 0,00184$). C'est également le cas de la souche Bunauz, en comparaison avec la souche Lucide ($p= 0,00158$) et Ocanca ($p= 0,00184$). A 23°C, température initialement considérée comme optimale, le développement larvaire est plus élevé qu'à 15°C ($p< 0,001$), et augmente avec la durée d'incubation. Aucune différence entre les souches n'a été observée au test de Kruskal Wallis.

Enfin le développement larvaire maximum a été atteint pour une température d'incubation de 30°C en comparaison avec 23°C ($p = 0,0294$), sans pour autant observer de différences significatives entre les souches. Aucune différence majeure n'est donc observée entre les souches sensibles et résistantes à l'éprinomectine à 23 et 30°C. .

Un test d'estimation d'effet fixe sur R n'a mis en évidence aucune différence significative de taux de développement entre la première session à J28 et la deuxième à J42 ($p= 0,2476$).

A l'inverse, la durée de coproculture présente une différence significative : le développement larvaire est plus élevé à J10 qu'à J5 ($p<0,001$).

On peut également remarquer des taux de développement supérieurs à 100%. Ces valeurs aberrantes peuvent être dues à un manque de sensibilité de FEC ou à un défaut d'homogénéisation des fèces qui ont servi aux coprocultures.

C. Dénombrement des larves dans la muqueuse de la caillette

Aucune larve contenue dans la caillette de l'hôte n'a été visualisée après digestion enzymatique, quelle que soit la souche.

D. Dénombrement des adultes

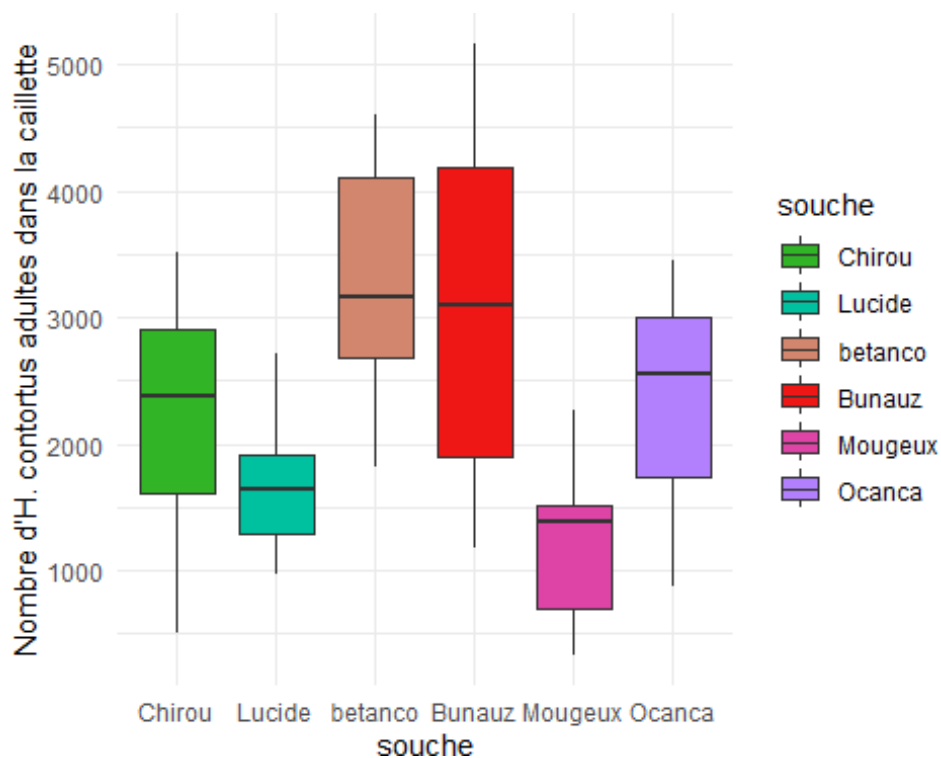


Figure 36: Implantation des différentes souches (J.Petermann)

Le graphique en figure 36 semble démontrer une hétérogénéité d'implantation entre différentes souches. Un premier test de Kruskal Wallis a mis en évidence une différence significative globale (p -value = 0,00078). Le test de Dunn a permis de comparer les souches entre elles, et a mis en évidence une installation significativement supérieure de la souche Betanco en comparaison avec la souche Mougeux (p = 0,00173), et la souche Lucide (p = 0,0234). La souche Bunauz présente une installation significativement supérieure seulement à la souche Mougeux (p = 0,0248).

Comme pour le FEC, nous observons des différences entre les souches mais qui ne semblent pas liées au statut de résistance/sensibilité de la souche vis-à-vis de l'éprinomectine.

Une valeur aberrante a été relevée, pour laquelle le nombre de vers adultes comptés était supérieur à 5000, alors que la dose théorique inoculée est de seulement 5000 L3 (intervalle de confiance inconnu).

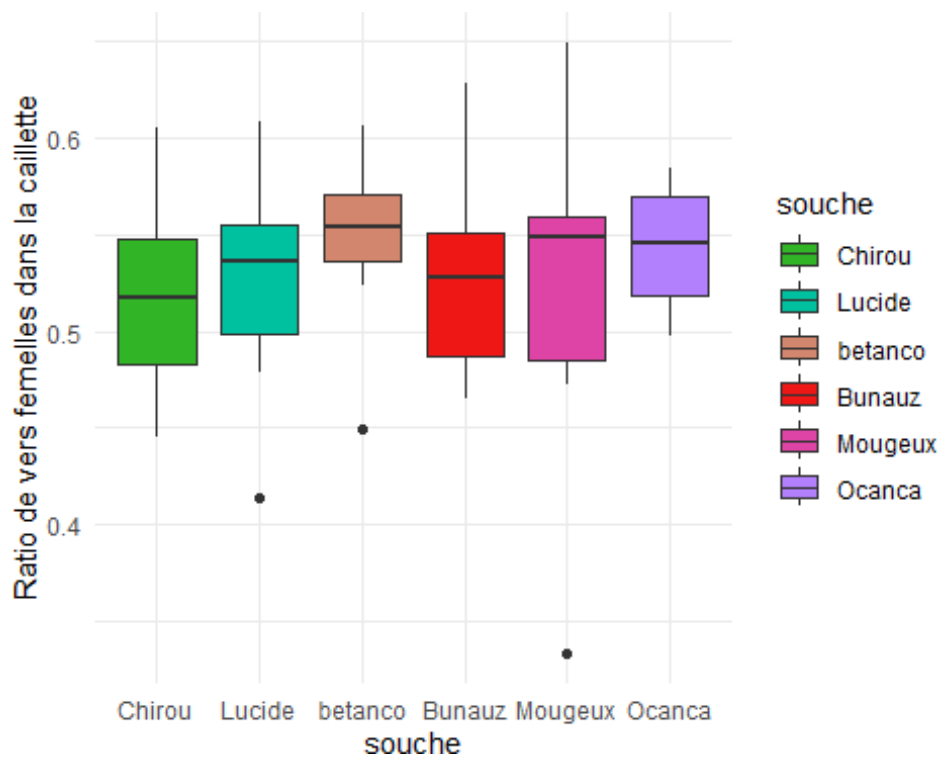


Figure 37: Proportion de femelle pour chaque souche (J.Petermann)

La proportion de mâles et de femelles a également été calculée suite au comptage (figure 37). Le test de test de Kruskal Wallis n'a pas mis en avant de différence significative dans ce ratio.

E. Calcul de la fertilité quotidienne

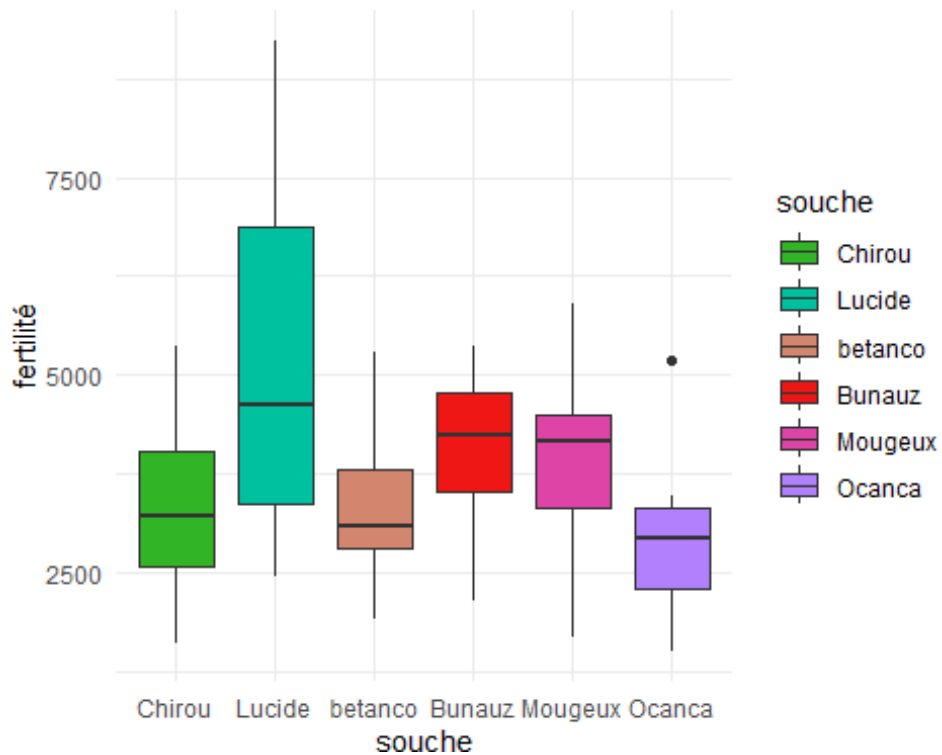


Figure 38: Fertilité quotidienne des différentes souches à J49 (J.Petermann)

Le graphique en figure 38 semble démontrer une absence de différence majeure de fertilité entre les différentes souches. Les tests de Kruskal Wallis et de Dunn ont confirmé cette observation, en ne mettant en évidence aucune différence significative entre les 6 souches.

F. Calcul de la fitness

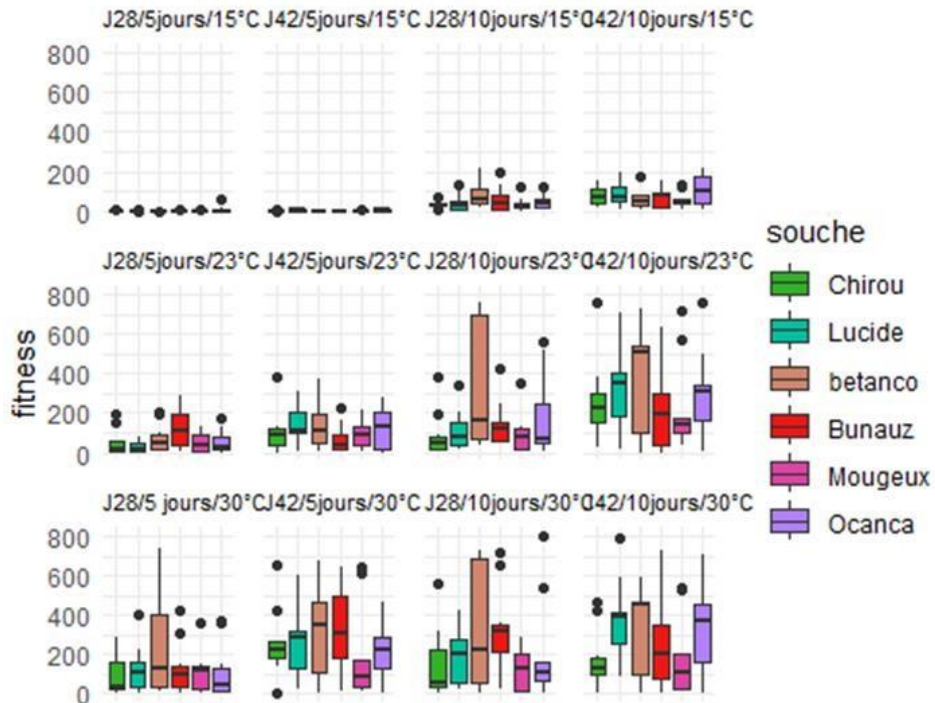


Figure 39: Fitness des différentes souches dans différentes conditions expérimentales (J.Petermann)

Les graphiques ci-dessus représentent les différentes valeurs de fitness après 5 ou 10 jours de développement larvaire. Les comparaisons par modalité avec un test de Kruskal et Wallis ne montrent pas de différence de fitness entre les souches.

La comparaison globale des fitness a mis en évidence une unique différence significative, pour laquelle la souche Bétanco présente une fitness plus élevée que la souche Chirou ($p=0,0395$).

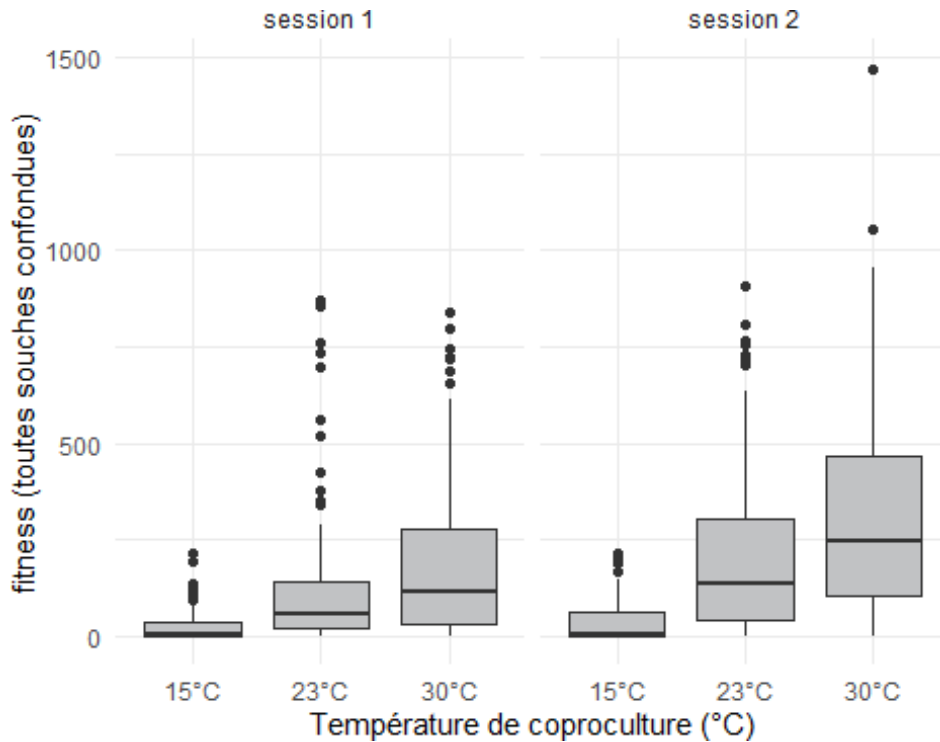


Figure 40: Fitness global en fonction de la température de coproculture et de la session (J.Petermann)

L'estimation des effets fixe sur R a mis en évidence un effet très significatif de la durée de coproculture sur la fitness, avec des valeurs plus élevées à 10 jours que 5 ($p < 0,001$).

La température de développement larvaire a également un effet majeur sur la fitness, avec des fitness diminuées à 15°C, et augmentés à 30°C en comparaison avec la température initialement considérée comme optimale de 23°C ($p < 0,001$).

Une différence significative de fitness a également été observée entre les sessions, avec une fitness plus élevée à J42 qu'à J28 ($p < 0,001$).

La fitness est donc bien plus influencée par la température et la durée de développement des larves, que par le statut de résistance à l'éprinomectine de la souche.

G. Morphotypes

1. Morphotypes vulvaires

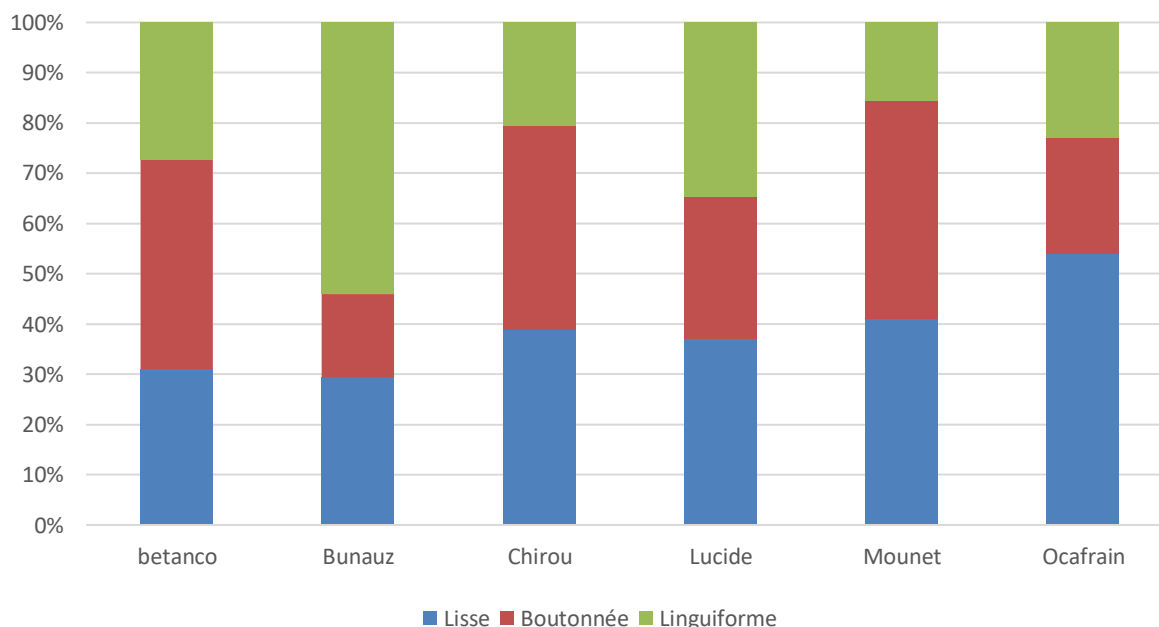


Figure 41: Proportion des différents types de morphotypes vulvaires en fonction des souches (J.Petermann)

Les 3 types de morphotypes vulvaires ont été observés sur l'ensemble des souches. Un test de Khi-deux a été réalisé sur l'ensemble des souches, en les comparant 2 à 2. La variation de morphotype vulvaire est significative entre les souches, à l'exception de la souche Chirou, qui ne présente pas de différence significative avec la souche Mougoux, et la souche Betanco. Une fréquence particulière de morphotypes vulvaires ne semble donc pas être corrélée au statut de résistance à l'éprinomectine.

2. Longueur des femelles

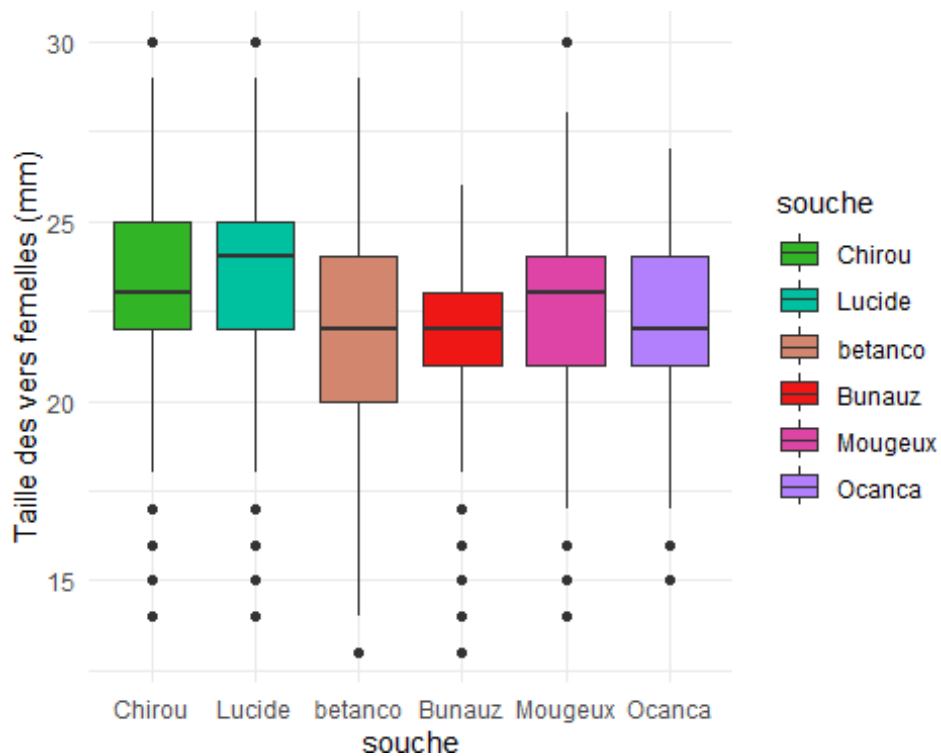


Figure 42: Longueur des femelles en fonction des souches (J.Petermann)

Sur le graphique en figure 42, la taille des femelles (en mm) ne semble pas varier considérablement en fonction de la souche. Pour autant, les tests de Kruskal Wallis et de Dunn ont mis en évidence des différences significatives de taille entre les différentes souches.

```

dunn_test(morpho, taille~souche, p.adjust.method = "bonferroni")
## # A tibble: 15 x 9
##   .y.   group1 group2   n1   n2 statistic      p   p.adj
##   <dbl> <chr> <chr> <dbl> <dbl> <dbl> <dbl> <dbl> <chr>
## 1 taille betanco Bunauz   300   300  -0.834 4.04e- 1 1   e+ 0 ns
## 2 taille betanco Chirou   300   300   5.03 4.79e- 7 7.18e- 6 ****
## 3 taille betanco Lucide   300   300   7.13 9.79e-13 1.47e-11 ****
## 4 taille betanco Mougeux  300   270   2.52 1.17e- 2 1.75e- 1 ns
## 5 taille betanco Ocanca   300   300   0.568 5.70e- 1 1   e+ 0 ns
## 6 taille Bunauz Chirou   300   300   5.87 4.38e- 9 6.57e- 8 ****
## 7 taille Bunauz Lucide   300   300   7.97 1.61e-15 2.42e-14 ****
## 8 taille Bunauz Mougeux  300   270   3.33 8.55e- 4 1.28e- 2 *
## 9 taille Bunauz Ocanca   300   300   1.40 1.61e- 1 1   e+ 0 ns
## 10 taille Chirou Lucide   300   300   2.10 3.58e- 2 5.38e- 1 ns
## 11 taille Chirou Mougeux  300   270  -2.38 1.74e- 2 2.61e- 1 ns
## 12 taille Chirou Ocanca   300   300  -4.47 7.95e- 6 1.19e- 4 ***
## 13 taille Lucide Mougeux  300   270  -4.42 9.83e- 6 1.47e- 4 ***
## 14 taille Lucide Ocanca   300   300  -6.57 5.19e-11 7.79e-10 ****
## 15 taille Mougeux Ocanca   270   300  -1.97 4.89e- 2 7.34e- 1 ns

```

Figure 43: Test de Dunn sur la taille des femelles des différentes souches (J.Petermann)

Les femelles de la souche Chirou, (la plus sensible) sont plus longues que celle des souches résistantes ($p < 0.001$), à l'exception de la souche Mougeux qui ont globalement la même longueur. La deuxième souche sensible (Lucide) a quant à elle des femelles plus longues que celles des 4 souches résistantes ($p < 0.001$). Les femelles des deux souches sensibles n'ont pas de différence significative de longueur. Les femelles de souches résistantes sont donc plus petites en moyenne que les femelles des souches sensibles.

II. Etude des paramètres physiopathologiques chez l'hôte

A. Suivi du poids

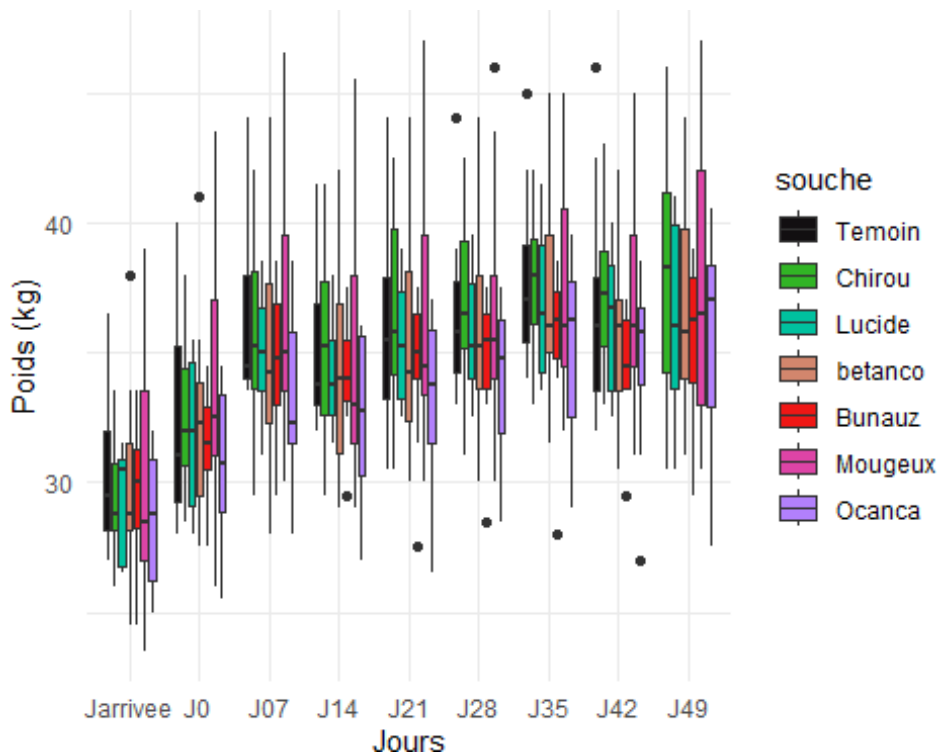


Figure 44: Suivi du poids par souche en fonction des jours (J.Petermann)

Le graphique ci-dessus témoigne d'une variabilité importante entre le poids des individus, quelle que soit la souche. Une tendance à l'augmentation du poids est notable, cohérente avec la phase de croissance des agnelles.

L'analyse ANOVA en données répétées n'a pas mis en évidence de variation significative du poids attribuée à la souche.

B. Suivi de l'hématocrite

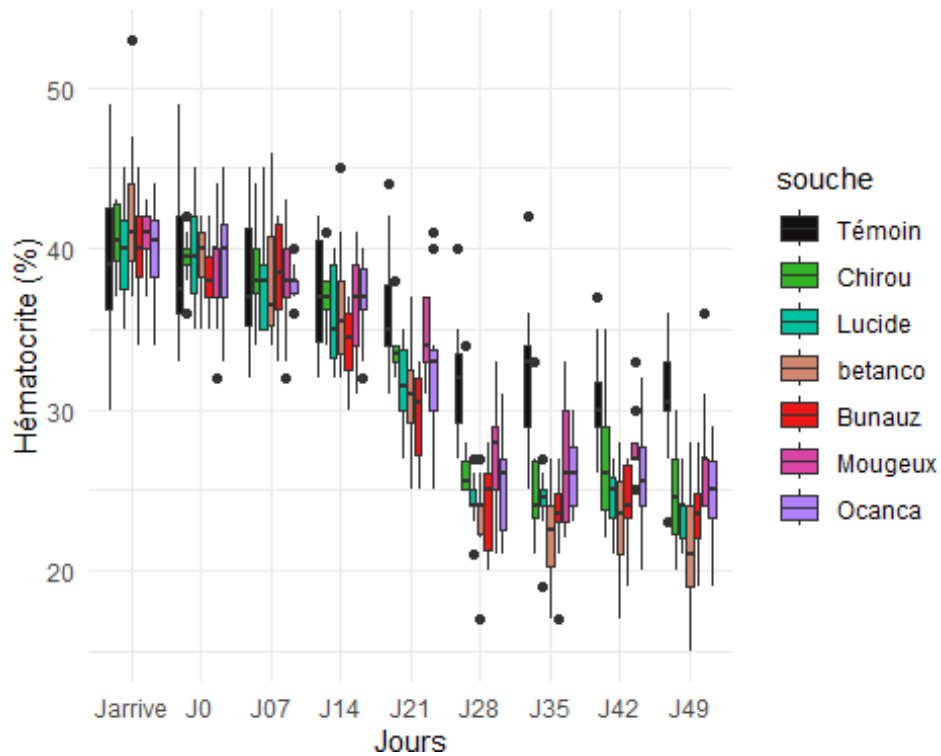


Figure 45: Suivi de l'hématocrite par souche en fonction des jours (J.Petermann)

Les hématocrites des animaux des différentes souches ont tendance à diminuer fortement à partir de J21. A la fin de cette période, qui coïncide avec la durée de la période prépatente, l'hématocrite chute pour l'ensemble des souches. On observe également une légère diminution physiologique de l'hématocrite des individus du groupe témoin jusqu'à J28. En effet, à partir de 3 mois, les hématies fœtales sont détruites, et sont progressivement remplacées par des hématies contenant de l'hémoglobine « adulte » (Manuel Merck 2022).

Une ANOVA en données répétées selon un modèle de Poisson a été réalisée, en comparaison avec le lot témoin, puis avec la souche de référence.

```
##          Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
## (Intercept)    3.53806    0.06755  52.37 < 2e-16 ***
## soucheChirou  -0.07404    0.03196  -2.32 0.020525 *
## soucheLucide  -0.11476    0.03218  -3.57 0.000362 ***
## souchebetanco -0.12968    0.03226  -4.02 5.84e-05 ***
## soucheBunauz  -0.13752    0.03231  -4.26 2.08e-05 ***
## soucheMougeux -0.05949    0.03277  -1.82 0.069489 .
## soucheOcanca  -0.09065    0.03205  -2.83 0.004674 **
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
```

Figure 46: Résultat ANOVA en donnée répétée sur le suivi d'hématocrite, en comparaison avec le lot témoin (J.Petermann)

Les 6 souches induisent une chute d'hématocrite, en comparaison avec le groupe témoin, de manière significative sauf pour la souche Mounet dont la p-value est supérieure à 0,05.

```
##          Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
## (Intercept)    3.46060    0.07316  47.30 <2e-16 ***
## souche.xLucide -0.04073    0.03111  -1.31 0.1904
## souche.xbetanco -0.05557    0.03120  -1.78 0.0749 .
## souche.xBunauz  -0.06346    0.03124  -2.03 0.0422 *
## souche.xMougeux 0.01459    0.03164   0.46 0.6447
## souche.xOcanca  -0.01658    0.03097  -0.54 0.5924
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
```

Figure 47: Résultat ANOVA en donnée répétée sur le suivi d'hématocrite, en comparaison avec la souche Chirou (J.Petermann)

En comparaison avec la souche Chirou, seul la souche Bunauz induit une baisse d'hématocrite significativement plus importante.

```
##          Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
## (Intercept)    3.41987    0.07326  46.68 <2e-16 ***
## soucheChirou   0.04073    0.03111   1.31 0.1904
## souchebetanco  -0.01483    0.03142  -0.47 0.6368
## soucheBunauz  -0.02272    0.03147  -0.72 0.4703
## soucheMougeux  0.05533    0.03186   1.74 0.0825 .
## soucheOcanca   0.02415    0.03120   0.77 0.4389
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
```

Figure 48: Résultat ANOVA en donnée répétée sur le suivi d'hématocrite, en comparaison avec la souche Lucide (J.Petermann)

En comparaison avec la souche Lucide, aucune variation d'hématocrite significative n'a été observée. Les souches résistantes à l'éprinomectine n'engendrent donc pas systématiquement une anémie plus marquée que les souches sensibles.

C. Suivi du volume corpusculaire moyen (VCM)

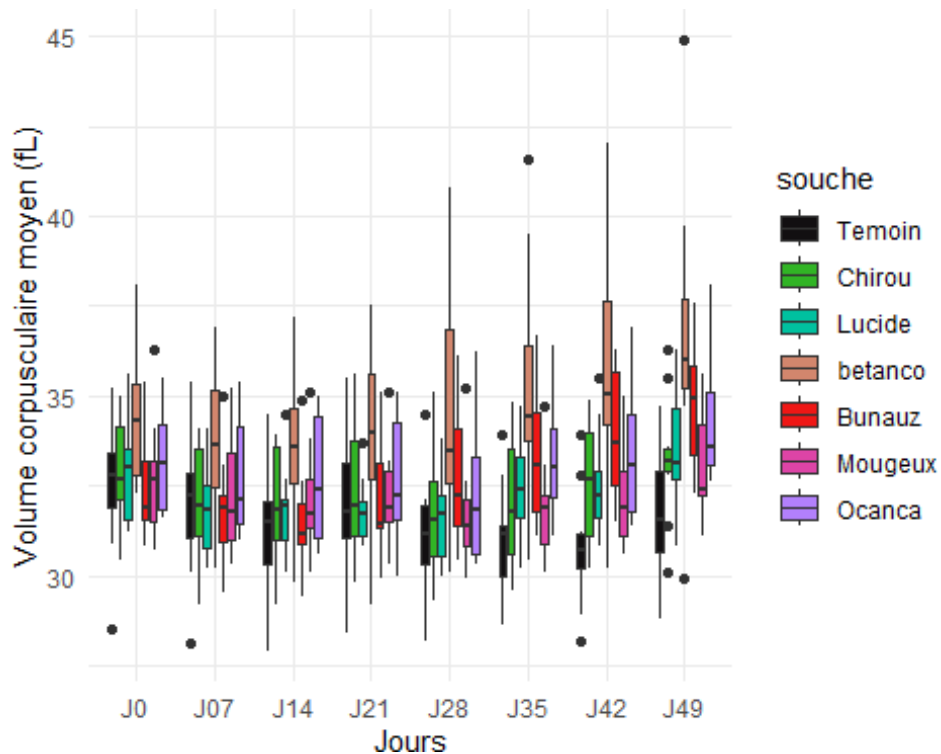


Figure 49: Suivi du volume globulaire moyen (VGM) (J.Petermann)

Les normes de VCM du mouton sont comprises entre 28 et 40 fL par globule rouge. On peut observer sur le graphique ci-dessus que la majorité des mesures sont comprises dans cet intervalle. On assiste néanmoins à une augmentation du VGM pendant l'infestation en comparaison avec le lot témoin.

##	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)
## (Intercept)	3.44977	0.01679	205.42	< 2e-16 ***
## soucheChirou	0.02610	0.02226	1.17	0.2411
## soucheLucide	0.02460	0.02226	1.10	0.2693
## souchebetanco	0.09496	0.02224	4.27	1.95e-05 ***
## soucheBunauz	0.04020	0.02226	1.81	0.0709 .
## soucheMougeux	0.02443	0.02287	1.07	0.2854
## soucheOanca	0.04859	0.02225	2.18	0.0290 *
## ---				
## Signif. codes:	0 '***'	0.001 '**'	0.01 '*'	0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Figure 50: ANOVA en donnée répétée sur le VCM (J.Petermann)

L'ANOVA en donnée répétée a mis en évidence un VCM significativement plus élevé pour les lots infestés par la souche Betanco et par la souche Ocanca, en comparaison avec le lot témoin ($p < 0,001$ et $p = 0,029$ respectivement).

Le test de Dunn a permis d'identifier des différences de VCM plus élevées en fin d'infestation, à J42 et J 49. A J42, le VCM de la souche betanco ($p = 0,000295$) et bunauz ($p = 0,0113$) sont significativement supérieures aux VCM du groupe témoin. Il en est de même à J49 (p betanco-témoin = $0,00117$, p bunauz-témoin = $0,0455$).

Des augmentations de VCM ont été observées pour 3 souches résistantes sur 4, en comparaison avec le lot témoin. Par ailleurs, aucune augmentation n'a été observée pour les souches sensibles. Pour autant ces variations de VCM ne sont pas directement liées avec les variations d'hématocrite.

D. Suivi de l'éosinophilie

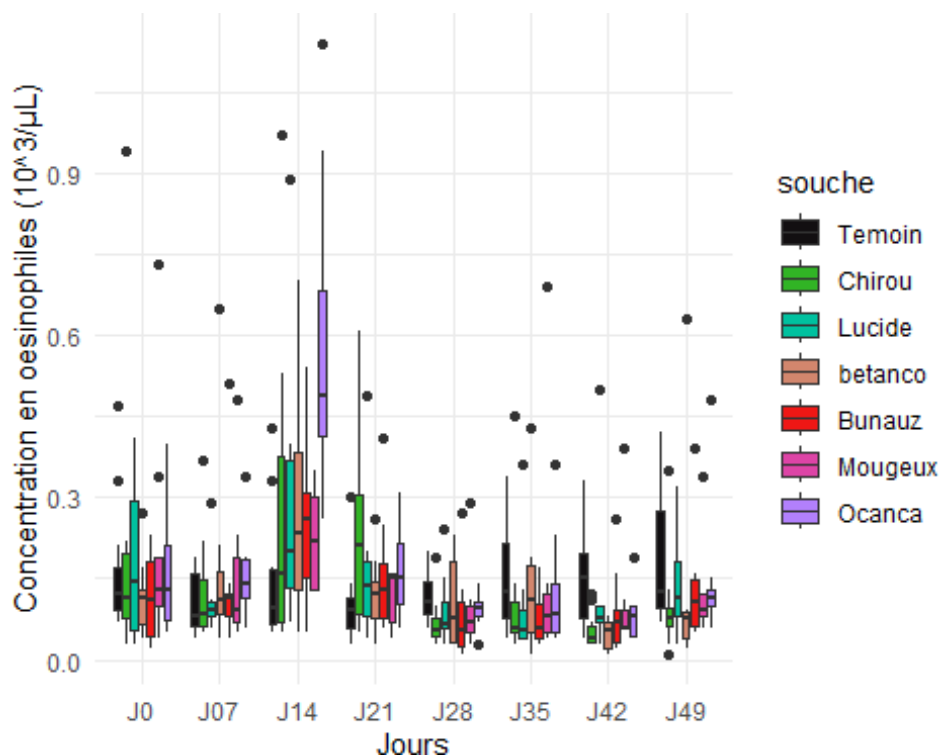


Figure 51: : Suivi de l'éosinophilie par souche en fonction des jours (J.Petermann)

Le graphique met en évidence une certaine stabilité de l'éosinophilie, quelle que soit la souche à l'exception du J14. A cette date la concentration en éosinophiles est plus élevée pour les animaux infestés avec la souche Ocanca que pour les animaux infestés avec la souche Chirou ($p=0.048$) et que le pour les animaux témoins ($p<0.001$).

Lors de l'ANOVA en donnée répétée, l'ensemble des p-values étaient supérieures à 0,05, on peut conclure qu'il n'y a pas de différence significative concernant l'éosinophilie sur la période expérimentale.

III. Corrélation des différentes données

A. Corrélation concentration en hémoglobine / nombre de vers implantés

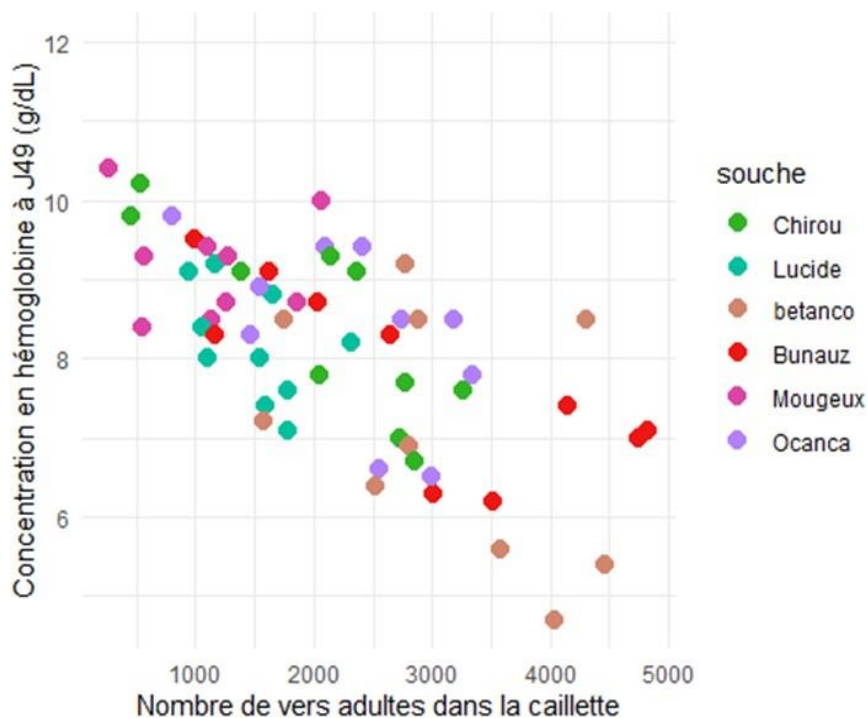


Figure 52: Corrélation vers implantés / concentration en hémoglobine à J49 (J.Petermann)

Le graphique ci-dessus semble indiquer que la concentration en hémoglobine (à J49) est inversement corrélée à la quantité d'*H. contortus* présents dans la caillette. La corrélation de Spearman confirme une corrélation négative élevée entre ces deux données ($\rho = -0,64$, $p\text{-value} = 4,47 \cdot 10^{-8}$).

B. Corrélation FEC / nombre de femelles

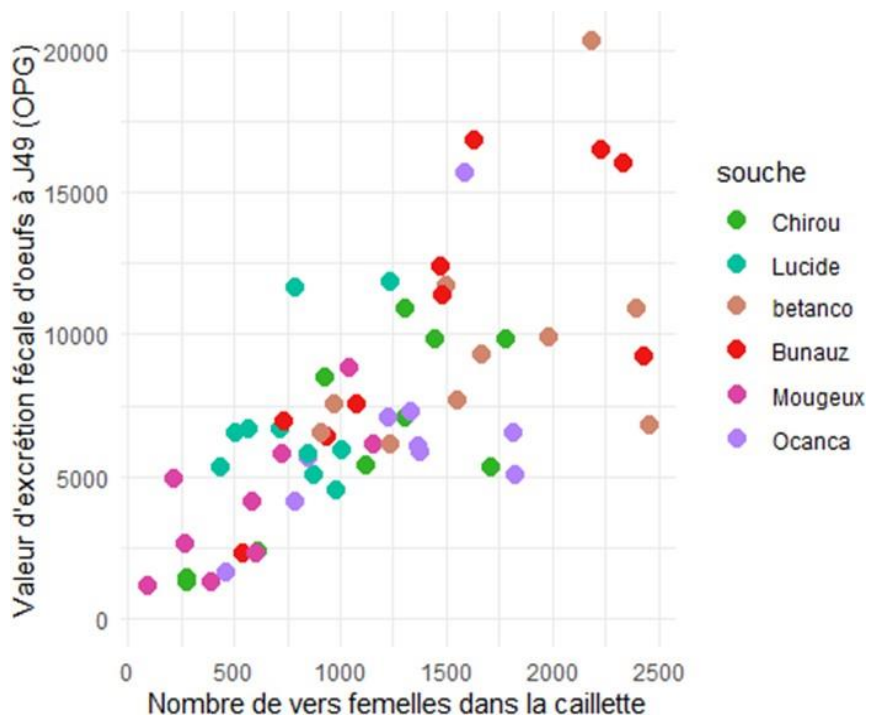


Figure 53: Corrélation FEC J49 / nombre de femelles (J.Petermann)

D'après ce graphique, le FEC semble être positivement corrélé au nombre de femelles. Le test de Spearman indique une corrélation positive très élevée entre ces deux données ($\rho = 0,71$, $p\text{-value} = 2,09 \cdot 10^{-10}$).

C. Corrélation concentration en hémoglobine / fertilité

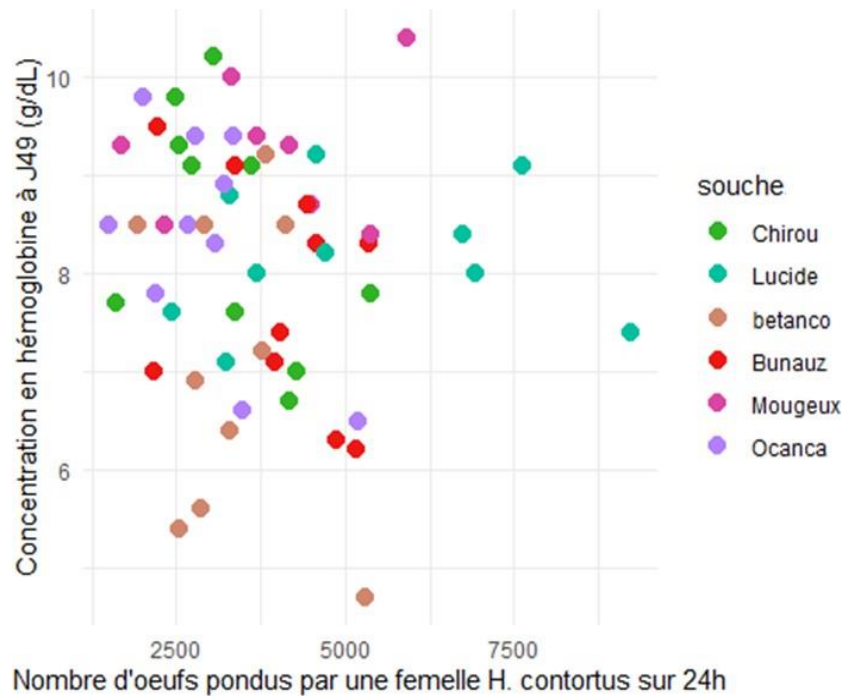


Figure 54: Corrélation concentration en hémoglobine/ fertilité (J.Petermann)

On n'observe pas de corrélation entre la concentration en hémoglobine à J49 et la fertilité des femelles. Cette relation est confirmée par le test de Spearman ($\rho = -0.182$, $p\text{-value} = 0.169$).

D. Corrélation taille des vers / nombre de vers implantés

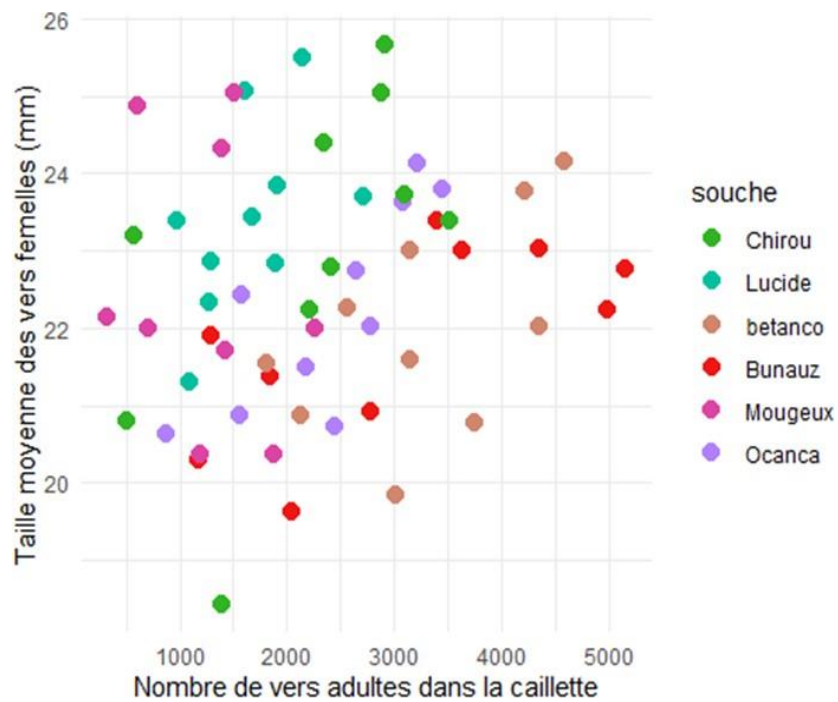


Figure 55: Taille des vers en fonction du nombre de vers implantés (J.Petermann)

A l'image du graphique ci-dessus, le test de corrélation de Spearman a révélé une absence de corrélation entre la taille des vers et le nombre de vers implantés ($r=0.246$, $p\text{-value} = 0.0606$)

E. Corrélation taille des vers / fertilité

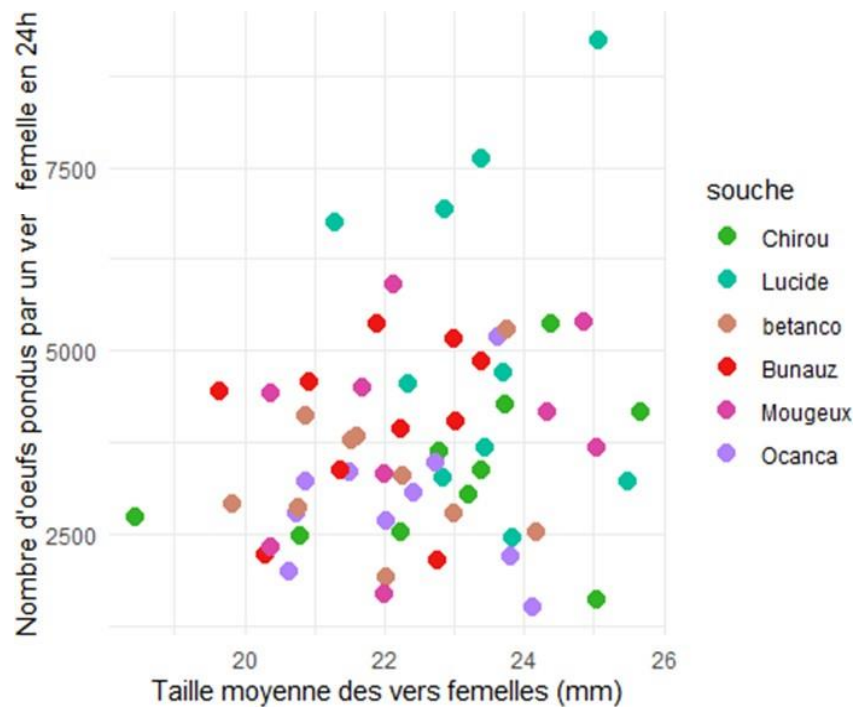


Figure 56: Taille des vers en fonction du nombre de vers implantés (J.Petermann)

D'après le graphique ci-dessus, la fertilité ne semble pas être influencée par la taille des vers. Le test de corrélation de Spearman confirme cette hypothèse ($r=0.201$, $p\text{-value} = 0.127$).

Discussion

I. Discussion sur les résultats

A. Validité expérimentale

1. Lot témoin

La présence d'animaux témoins non infestés permet de vérifier qu'aucune contamination croisée n'a eu lieu durant la phase expérimentale. Cela a été vérifié par l'absence d'œuf observée pour l'ensemble des coproscopies du lot témoin.

2. Période prépatente

Les premières excréments pour l'ensemble des animaux et des souches ont été observées à partir de J17 avec une excrétion chez tous les animaux à J21. Ce délai post infestation est cohérent avec la durée de la période prépatente d'*H. contortus* qui est de 3 semaines (Beugnet, Gevrey, Kerboeuf 1997).

3. Relation FEC/nombre d'adultes

Le FEC a été décrit dans le passé comme un bon indicateur de la charge en strongles des agnelles ($r=0,62$)(Cabaret, Gasnier, Jacquiet 1998). Cette même relation a été retrouvée lors de cette infestation expérimentale, avec un r de 0,71.

4. Absence de L4

Aucune L4 n'a été observée dans le produit de digestion enzymatique des 60 demi-caillettes. Cette absence peut être expliquée par les conditions expérimentales favorables au développement des larves en adulte : période de l'année propice au cycle parasitaire, animaux sensibles et absence de surdensité parasitaire. L'origine des souches a également pu avoir une influence, car l'hypobiose est quasi-absente dans les régions où l'hiver est doux, tel que le sud-ouest de la France (Bourgoin 2015).

Le délai entre l'infestation et les autopsies peut également expliquer l'absence de L4. D'après une méta-analyse sur *H. contortus* de 2017, la quantité de L4 diminue 20 jours après l'infestation, et est presque nulle au bout de 40 jours (Saccareau et al. 2017).

5. Effet hôte

Malgré le choix d'animaux de même origine, même race, même âge et conduits de la même façon, une variation entre individus a été observée pour l'ensemble des mesures, quelle que soit la souche. Dans le cas le plus extrême, le système immunitaire d'une agnelle a engendré un processus de self cure, éliminant l'ensemble des *H. contortus* adultes.

Les variations dues à l'effet hôte peuvent avoir un effet sur la mesure globale de la fitness, et a déjà été constatée dans d'autres études (Sauermaann et al. 2021). Par exemple, le taux d'établissement d'une même souche d'*H. contortus* a été divisé par 2 entre 2 agneaux aux caractéristiques identiques (âge, race, passé parasitaire, ...). Cette différence a eu une conséquence directe sur les valeurs de fitness (Sauermaann et al. 2021). Pour autant, l'effet hôte est aléatoire et présent pour l'ensemble des souches. Le choix de 10 individus par groupe a pour but de limiter les variations dues à l'effet hôte, tout en observant les différences entre souches.

B. Origine des valeurs aberrantes

Nous avons observé 2 types de valeurs aberrantes : des taux d'implantations supérieurs à 100% (1 sur 59 mesures), ainsi que des taux de développement larvaires supérieurs à 100% (8 sur 708 mesures). Ces artefacts restent néanmoins minoritaires, ne remettant pas en cause la validité du protocole expérimental.

1. Dénombrement des œufs fécaux

La présence de taux de développement larvaire supérieur à 100% pourrait s'expliquer par une sous estimation du nombre d'œufs dans les fèces utilisées pour les coprocultures (Chylinski et al. 2023).

La technique de coproscopie utilisée présente une sensibilité de 15 OPG, mais peut s'avérer imparfaite lorsque la consistance des matières fécales est variable. En effet, l'unité œuf par gramme exprime la quantité d'œufs en fonction d'une masse de matière fécale. Or, la masse de matière fécale produite peut être considérablement augmentée lorsque l'humidité des fèces augmente (Greer, Sykes 2012; Jambre et al. 2007), et sous estimer ainsi le nombre d'œufs émis. Cette augmentation d'humidité peut avoir lieu lors de transition alimentaire, ou de réponse immunitaire intense de l'hôte (Colditz 2008). En cas de diarrhée prononcée, le FEC peut être sous estimé jusqu'à 3,4 fois (Jambre et al. 2007). En pratique, il est possible de corriger la valeur du FEC en fonction de l'humidité en utilisant un coefficient de correction, ajusté à la consistance des selles. La formule suivante, comprenant un score de consistance fécale allant de 1 à 5 permet d'ajuster les résultats de FEC (Gordon 1967):

$$FEC \text{ estimé} = FEC \text{ observé} * \left(1 + \frac{FCS - 1}{2}\right)$$

Le score de FSC est attribué selon les caractéristiques suivantes (Le Jambre et al. 2007) :

Tableau 10: Critères de score de consistance fécale (d'après Le Jambre et al. 2007)

Score de consistance fécale (FSC)	Aspect des fèces
1	Forme de bille
1.5	Fèces en bille perdent leur forme
2	Forme perdue
3	Fèces humides mais ne coule pas sur surface plane
4	Selles aqueuses, coule sur surface plane, maintien une profondeur > 2mm
5	Selles aqueuses, coule sur surface plane, ne maintien pas une profondeur > 2mm

Dans le cas de notre expérimentation, l'absence de changement de régime alimentaire a permis de minimiser le risque de diarrhée. L'absence d'épisode de diarrhée n'a donc pas nécessité l'emploi d'un facteur de correction.

2. Dénombrement des L3

Ces 2 types de valeurs aberrantes peuvent être dus à un défaut d'homogénéisation du liquide contenant les L3. En effet, lors de leur conservation en chambre froide à 8°C, les larves décantent au fond du Falcon®, voient leur activité inhibée par la température, et ont tendance à s'agglutiner entre elles sous forme de « pelote ». Le passage du tube au vortex est parfois insuffisant pour déliter cet amas de larves, ce qui peut conduire à une sous estimation de la concentration larvaire de l'échantillon lorsqu'ils ne sont pas visualisés. En conséquence, l'inoculat peut contenir une quantité de larves supérieure au 5000 attendues lorsque des pelotes de vers non visualisées au comptage sont prélevées, conduisant à des taux d'installations théoriques à 100%.

A l'inverse, lorsqu'un amas de vers a été comptabilisé lors de l'évaluation du taux de développement larvaire, cette surestimation de la concentration en larve de l'échantillon a engendré des taux de développement larvaire théoriques supérieurs à 100%.

Pour remédier à ce problème, il serait possible de placer les échantillons de larves à température ambiante durant quelques heures, afin que leur reprise de motilité sépare ces amas. Cependant, l'effet de variation de température à répétition pourrait avoir des effets délétères pour leur survie sur le long terme, et les pletottes les plus grosses ne semblent pas se déliter spontanément.

3. Comptage des adultes

La présence de taux d'implantation supérieurs à 100 % pourrait s'expliquer par une surestimation du nombre d'adultes présents dans la caillette. En effet, seul 10 % du contenu de la caillette a été observé au microscope, et seule la moitié de la caillette a été soumise à une digestion enzymatique. Ces analyses partielles de l'organe et de son contenu sont justifiées par la chronophagie de ces observations.

Il est envisageable que l'homogénéisation manuelle du contenu de la caillette n'a pas réparti de manière parfaitement uniforme les vers adultes dans le liquide pour ces échantillons, conduisant à des surestimations. A l'inverse, l'existence de sous estimation n'est pas à exclure. Néanmoins, ces anomalies semblent marginales car la répétition de comptage en double aveugle avait donné des résultats concordants.

C. Influence du statut de résistance à l'éprinomectine sur la fitness et la pathogénicité

1. Influence sur la fitness

D'après les analyses statistiques, il n'existe pas de différence significative de fitness entre les souches d'*H. contortus* sensibles ou résistantes à l'éprinomectine. La différence de taille observée pour les souches résistantes n'a pas été corrélée à des différences de fitness significatives.

De précédentes études du fitness de souches d'*H. contortus* résistantes au thiabendazole ont mis en avant des résultats contradictoires : la première étude démontrait une augmentation de fitness des souches résistantes en comparaison avec les sensibles, alors que la deuxième a observé une diminution (Kelly et al. 1978; Maingi, Scott, Prichard 1990). Ces résultats contradictoires peuvent s'expliquer par des origines géographiques des souches différentes, le faible effectif d'animaux par lot (3 par souche), et l'écart d'âge des animaux (de 3,5 à 7 mois d'écart). L'ensemble de ces facteurs conduit donc à interpréter ces résultats avec prudence. De récentes données de la littérature ont conclu à l'absence de preuve claire de perte de fitness associée à la résistance dans le cas des SGI en général (Coffeng, Stolk, De Vlas 2024).

La sélection de souche en laboratoire pour leur résistance aux anthelminthiques aurait pour effet d'augmenter plus rapidement leur fitness, car elles ne sont pas diluées dans une population refuge qui leur apporterait des gènes moins avantageux en terme de fitness (Kelly et al. 1978; Maingi, Scott, Prichard 1990). La sélection de souche sur le terrain, suivie d'une unique phase d'amplification a permis de limiter cette variation potentielle. La fitness mesurée est donc similaire à la fitness des populations d'*H. contortus* sur le terrain en 2021. Plusieurs générations ont eu lieu depuis, il est donc possible que de nouvelles associations de gènes aient eu lieu, modifiant la fitness des parasites.

L'analyse des morphotypes vulvaires a mis en évidence une absence de corrélation avec le statut de résistance à l'éprinomectine. Les différents morphotypes peuvent néanmoins avoir une influence sur la fitness du parasite, car des différences de taille d'œufs et de températures optimales de développement ont été observées (Lejambre et al. 1970; Lejambre, Whitlock 1973).

Cette absence de coût de la résistance réduit alors les espoirs de réversion de la résistances, qui semblaient possibles pour des baisses de fitness allant jusqu'à 15% (Leathwick 2013). Il est donc probable que la résistance à l'éprinomectine devienne la norme dans les élevages déjà impactés par des souches résistantes.

La fitness des différentes souches, quel que soit le statut de résistance à l'éprinomectine, est fortement influencé par la température pour le développement des stades libres. Les fitness minimales ont été observées à 15°C, ce qui laisse espérer que le risque de contamination en estive de haute altitude reste minime. Pour autant, des cas de contamination en estives ont déjà été rapportés (Cazajous et al. 2018). La transmission de résistance entre les troupeaux lors d'estives communes est donc possible.

A l'inverse, de hautes valeurs de fitness ont été observées pour des développements larvaires à 30°C, ce qui correspond à la caractéristique thermophile d'*H. contortus* (Arsenopoulos et al. 2021). Le réchauffement climatique ne semble donc pas être un frein à son développement (Rose et al. 2016).

2. Influence sur la pathogénicité

Aucune augmentation de la pathogénicité évaluée par le suivi des poids et des hématocrites notamment n'a été attribuée spécifiquement au statut de résistance à l'éprinomectine. Seule une souche résistante engendre une chute d'hématocrite plus élevée qu'une souche sensible, mais cette variation peut également être attribuée à d'autres causes que la résistance à l'éprinomectine. En effet, il existe une très grande diversité génétique au sein de l'espèce *H. contortus* (Redman et al. 2008). La comparaison avec plusieurs souches sensibles et résistantes nous a permis d'éviter le biais d'attribuer les différences entre 2 souches au statut de résistance. Une étude a détecté une pathogénicité accrue pour une souche d'*H. contortus* rendue résistante au lévamisole en laboratoire. Une autre souche multirésistante de la même étude n'était pas plus pathogène qu'une souche sensible (Chylinski et al. 2023). Une autre étude a démontré qu'une souche résistante d'*H. contortus* au thiabendazole entraînait une anémie et une hypoprotéïnémie plus élevée qu'une souche sensible (Kelly et al. 1978). La relation inverse a été observée pour une autre souche d'*H. contortus* résistante à la même molécule (Maingi, Scott, Prichard 1990). Une infestation expérimentale avec une souche sensible d'*H. contortus* et une souche résistante aux benzimidazoles, à l'ivermectine et aux salicylanilides n'a mis en évidence aucune différence de pathogénicité (Scott, Armour 1991). Les divergences de ces études peuvent s'expliquer par la comparaison d'une unique souche sensible ou résistante. Les différences observées peuvent alors être liées à la souche, indépendamment de son statut de résistance. Dans le cas de notre étude, la multiplication des souches nous a permis d'éviter ce biais.

Selon nos observations, il n'y a pas de corrélation entre la concentration en hémoglobine et la fertilité. Cette observation est en accord avec des observations précédentes qui ont évalué que la production d'œufs n'est pas le facteur majeur dans le besoin de sang d'*H. contortus* (Le Jambre 1995).

Dans notre étude, aucune différence significative de poids entre les individus infestés et le lot témoin n'a été observée. L'absence de baisse de GMQ malgré une infestation par *H. contortus* est probablement liée à la faible quantité de larve inoculée en comparaison avec des infestations continues en conditions naturelle. La durée d'expérimentation limitée à 49 jours ne permet pas d'évaluer l'impact sur le long terme. Enfin, l'alimentation en fourrage de bonne qualité à volonté, complétement avec du concentré a probablement permis de limiter l'impact du parasite sur la prise de poids.

L'absence de différence de pathogénicité entre les souches sensibles et résistantes à l'éprinomectine ne va donc pas engendrer des conséquences cliniques différentes pour un même niveau d'infestation. Cependant, la résistance de certaines souches à l'éprinomectine peut avoir des conséquences sur le long terme : en absence de traitement efficace, des formes chroniques d'haemonchoses peuvent avoir lieu. En cas de sur-infestation due à la contamination permanente des pâtures par les souches résistantes, des formes plus aiguës peuvent se manifester suite à l'accumulation d'adultes qui ne seront pas éliminés lors de traitements.

II. Conséquences sur la gestion de la résistance

L'absence de coût de la résistance sur la fitness d'*H. contortus* peut avoir des conséquences sur la gestion de l'haemonchose et de l'émergence de résistance en élevage. Les bonnes pratiques d'usage des anthelminthiques citées dans la partie I sont plus que jamais à respecter pour limiter l'émergence et la diffusion de résistance. D'autres pratiques doivent également être adaptées à ce contexte.

A. Eviter l'introduction de résistance au sein de l'élevage

L'introduction de strongles résistants au sein d'un élevage peut avoir lieu lors d'achats d'animaux infestés, ou lors d'utilisation de parcelles communes à plusieurs élevages, notamment en estive. En absence de désavantage sélectif d'*H. contortus* résistant à l'éprinomectine, la prévalence d'allèle de résistance peut augmenter rapidement. Il convient donc de respecter des mesures de biosécurité strictes lors d'introduction d'animaux dans un cheptel. La réalisation de FECRT sur les troupeaux en estive commune pourrait également limiter le risque de faire paître des troupeaux indemnes de résistances avec des contaminés sur les mêmes parcelles.

B. Alternance des molécules

L'alternance de familles d'anthelminthiques évite d'exercer la même pression de sélection à chaque traitement sur une population de strongles (Torres-Acosta, Hoste 2008; Silvestre et al. 2002). Un traitement efficace contre les strongles résistants permet d'éliminer les strongles présents dans le tube digestif de l'hôte. Cependant, les œufs et larves résistantes déjà présents sur les pâtures ne seront pas éliminés, et sont susceptibles de recontaminer l'hôte et de faire persister la résistance. Par exemple, le traitement au lévamisole pendant 6 ans de moutons infestés par *H. contortus* résistant aux benzimidazoles n'a eu aucun effet sur la réversion de la résistance (Borgsteede, Duyn 1989). Une modélisation a mis en évidence que l'alternance de molécule, en présence de population refuge, peut empêcher le développement de résistance si le coût de la résistance entraîne une baisse de fitness minimale de 15 % (Leathwick 2013). L'absence de coût de la résistance à l'éprinomectine de *H. contortus* dans notre étude semble donc démontrer que la fréquence de résistance va augmenter malgré les rotations de molécules. L'alternance de molécule peut donc retarder le développement de la résistance, mais ne l'empêchera pas.

C. Utilisation de combinaison de molécules

Face à l'émergence de résistance, l'usage d'anthelminthique contenant plusieurs molécules de différentes familles a été conseillé (Leathwick 2012). Cette pratique permettrait de réduire considérablement le nombre de strongles survivant au traitement. Les rares survivants étaient considérés comme ayant un fitness réduit lié au coût des multiples mécanismes de résistance (Leathwick 2013). Selon les modélisations du même auteur, la combinaison de traitement stopperait le développement de résistance si le coût sur la fitness est à minima de 5% pour chaque molécule, et que la fréquence initiale de strongles résistants est inférieure à 17 %. Cependant les résultats précédents semblent démontrer une absence de coût significatif de la résistance, du moins dans le cas de l'éprinomectine. Si tel est le cas pour les autres molécules, le traitement systématique avec une combinaison d'anthelminthique pourrait potentiellement sélectionner des phénotypes de multi résistance plus rapidement.

D. Traitement ciblé sélectif

Le traitement ciblé sélectif vise à limiter l'usage des anthelminthiques, afin de préserver les populations refuges dans le but de retarder l'émergence de résistance.

Le traitement ciblé consiste à traiter seulement aux périodes nécessaires (période de reproduction, d'agnelage, de pic de production, signe clinique). La réalisation de coproscopies permet alors d'objectiver la nécessité de traitement (Jouffroy et al. 2022). Il est également préférable de traiter lorsque la population refuge sur les pâtures est importante afin de limiter la pression de sélection (Gaba et al. 2010).

Le traitement sélectif a pour objectif de ne traiter que les animaux qui en ont réellement besoin, soit les plus infestés et/ou les moins résilients (Greer et al. 2020). En traitant préférentiellement les 20% des animaux qui sont porteur de plus de 80 % des parasites, l'excrétion sur les pâture peut être limitée, au bénéfice des animaux non traités qui se ré-infesteront moins (Kenyon et al. 2009; Gaba et al. 2010). Le choix des animaux peut être influencé par la quantité d'œufs excrétés dans leurs fèces, leur état corporel et clinique, leur rang de parité et leur taux de production (figure 57). Pour être appliqués, ces critères de décision doivent être fiables, peu onéreux, visibles au chevet de l'animal (Hoste et al. 2023).

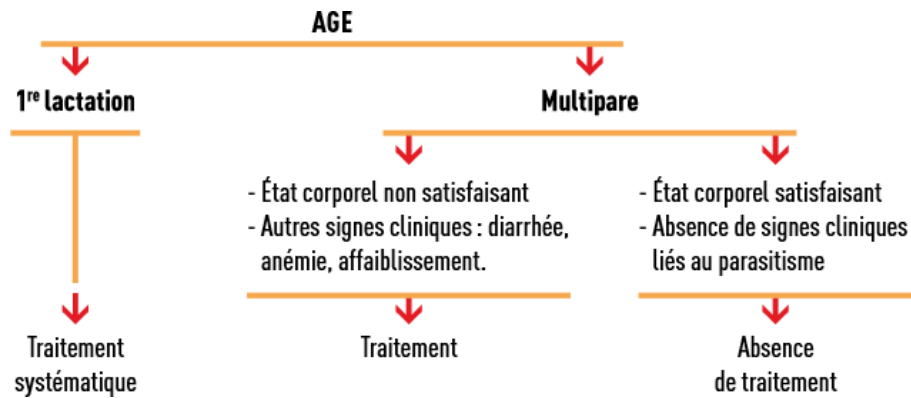


Figure 57: Critères évalués pour le traitement sélectif (Astruc et al. 2021)

Lors de traitement sélectif, la taille de la population refuge est considérablement augmentée par les parasites présents dans les animaux non traités (adultes, larves inhibées) et les stades libres (œufs, larves) présents sur les pâtures. La proportion d’animaux non traités pour retarder les phénomènes de résistance varie de 4 à 26 % (Jouffroy 2024; Arsenopoulos et al. 2021; Waghorn et al. 2008; Leathwick et al. 2006). Cette proportion est à adapter en fonction de la sensibilité des animaux, de la prévalence de la résistance, du coût de la résistance, ou du mécanisme associé. L’absence de diminution de la fitness associée à la résistance à l’éprinomectine induit une absence de désavantage dans la transmission des gènes de résistance. Il est donc nécessaire de conserver une population refuge de grande taille afin de diluer les allèles de résistance avec des sensibles, puisque la fréquence de gène de résistance ne diminue pas en absence de désavantage sélectif. Dans ces conditions, concilier un niveau d’infestation acceptable et une population refuge de taille suffisante peut devenir complexe (Leathwick, Ganesh, Waghorn 2015; Waghorn et al. 2008). Il est également important de noter que le TCS ne fait que retarder l’apparition de résistance (Jouffroy 2024). La mise en place d’autres mesures en simultanée est donc nécessaire pour maintenir un niveau d’infestation acceptable.

E. Dilution de la résistance

Les valeurs de fitness mesurées au cours de cette infestation expérimentale sont probablement supérieures à celles observées sur le terrain en absence de traitement. En effet, lors de co-infestation avec *T. circumcincta* et *T. axei*, la charge en *H. contortus* peut être réduite de 90 % en 3 mois, sans diminution pour les 2 autres espèces de SGI (Turner, Kates, Wilson 1962). Une co-infestation avec *T. circumcincta* peut également réduire de plus de 50 % les taux d’établissement et la fécondité de *H. contortus* (Dobson, Barnes 1995).

Des tentatives de dilution des allèles de résistance (benzimidazole, avermectines et milbémycines) ont été effectuées par infestation de moutons avec des souches sensibles

d'*H. contortus*. En absence de différence de fitness entre les souches sensibles et résistantes, la dilution de la résistance sur les pâtures par excrétion d'œufs sensibles par les moutons s'est avérée insuffisante. La population d'*H. contortus* est revenue à son niveau de résistance initial en mois de 18 mois malgré l'absence de traitement avec les molécules inefficaces (George et al. 2021).

F. Lutte intégrée

Selon l'article R-242-46 du code déontologique vétérinaire, le vétérinaire doit veiller à « une utilisation prudente et raisonnée des agents antimicrobiens et antiparasitaires afin de limiter le risque d'apparition d'une résistance » (*Code déontologique vétérinaire*, 2015). La diversification des méthodes de lutte contre *H. contortus* peut permettre de limiter l'usage des anthelminthiques.

La lutte intégrée contre les SGI a pour but d'utiliser toutes les solutions disponibles pour agir contre les strongles et la résistance aux anthelminthiques. Ce mode d'approche multidisciplinaire nécessite de prendre en compte la biologie du parasite, le statut de résistance aux anthelminthiques, les particularités du système de production et les contraintes économiques (Maqbool et al. 2017). 3 principaux leviers sont alors mobilisables : éliminer les strongles adultes, tarir les sources de contamination et augmenter la résistance de l'hôte (figure 58).

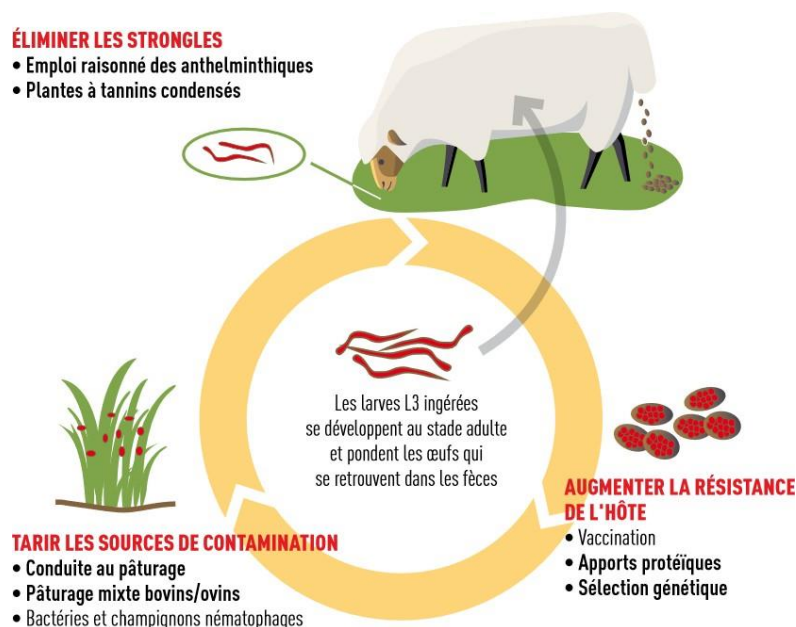


Figure 58: Plan d'action de lutte intégrée (Astruc et al. 2021)

Conclusion et perspectives

Les travaux réalisés au cours de cette thèse expérimentale ont permis de mettre en évidence l'absence de différences significatives de fitness et de pathogénicité entre des souches d'*H. contortus* sensibles ou résistantes à l'éprinomectine. Ces observations induisent un impact clinique identique pour un même niveau d'infestation quel que soit le statut de résistance. L'absence de coût de la résistance sur la fitness du parasite implique cependant une probabilité de réversion de la résistance nulle. Les élevages déjà atteints par *H. contortus* résistants à l'éprinomectine peuvent donc être contraints d'utiliser d'autres molécules, moins avantageuses économiquement. Le respect des bonnes pratiques de traitement et la mise en place de mesures de lutte intégrée sont nécessaires pour prévenir l'apparition de résistance au sein de l'élevage. Ces mesures permettraient également de limiter la propagation de la résistance à d'autres élevages. Cette étude a évalué la fitness et la pathogénicité des différentes souches dans des conditions de développement optimales, sans anthelminthiques. Une seconde étude est en cours afin d'évaluer les mêmes paramètres, en soumettant les parasites à une exposition répétée à l'éprinomectine.

AGREMENT SCIENTIFIQUE

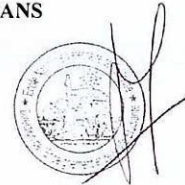
**Pour autorisation d'impression de la thèse d'exercice en vue de l'obtention du
diplôme d'Etat de docteur vétérinaire**

Je soussigné, Philippe JACQUIET, Enseignant-chercheur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, directeur de thèse, certifie avoir examiné la thèse de **COULANGE Emmanuel, Denis-Marie**, intitulée « **Comparaison de la fitness et de la pathogénicité de souches d'*Haemonchus contortus* résistantes et sensibles à l'éprinomectine** » et que cette dernière peut être imprimée en vue de sa soutenance.

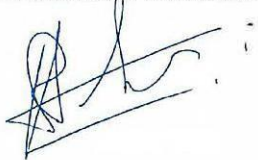
Fait à Toulouse, le 30/09/2024
Enseignant-chercheur de l'Ecole Nationale
Vétérinaire de Toulouse
Professeur Philippe JACQUIET



Vu :
Le Directeur de l'Ecole Nationale
Vétérinaire de Toulouse
M. Pierre SANS



Vu :
Le Président du jury
Professeur Alexis VALENTIN



Vu et autorisation de l'impression :
La Présidente de l'Université Paul
Sabatier
Madame Odile RAUZY
Par délégation, le Doyen de la faculté de
Santé de Toulouse
Monsieur Philippe POMAR



COULANGE Emmanuel, Denis-Marie
a été admis(e) sur concours en : 2019
a obtenu son diplôme d'études fondamentales vétérinaires le : 13/07/2023
a validé l'ensemble des crédits ECTS relatifs à la préparation de la thèse d'exercice le : 05/09/2024

Bibliographie

ABBOTT, Dr K A, TAYLOR, M et STUBBINGS, L A, 2012. SUSTAINABLE WORM CONTROL STRATEGIES FOR SHEEP 4th Edition. . 2012.

ABRAMS, Marshall, 2012. Measured, modeled, and causal conceptions of fitness. *Frontiers in Genetics* [en ligne]. 2012. Vol. 3. [Consulté le 16 août 2024]. DOI 10.3389/fgene.2012.00196. Disponible à l'adresse : <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fgene.2012.00196/abstract>

ADAMS, D.B., 1982. Time of onset and target of immune reactions in sheep with acquired immunity against *Haemonchus contortus*. *International Journal for Parasitology*. octobre 1982. Vol. 12, n° 5, pp. 439-443. DOI 10.1016/0020-7519(82)90074-1.

ADJOU, Karim, 2013. Évaluation de l'état corporel des brebis : grille de notation - La Semaine Vétérinaire n° 1546 du 28/06/2013. *Le Point Vétérinaire.fr* [en ligne]. 2013. [Consulté le 30 mai 2024]. Disponible à l'adresse : <https://www.lepointveterinaire.fr/publications/la-semaine-veterinaire/article/n-1546/evaluation-de-l-etat-corporel-des-brebis-grille-de-notation.html>

ADJOU, Karim, AUTEF, Pierre et SCHELCHER, François, 2017. *Guide pratique de l'autopsie des ovins*. Paris : Éditions France agricole. Agriproduction. ISBN 978-2-85557-437-0. 636.308 960759

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*. mai 2018. Vol. 256, pp. 16-23. DOI 10.1016/j.vetpar.2018.04.004.

AHUIR-BARAJA, A.E., CIBOT, F., LLOBAT, L. et GARIJO, M.M., 2021. Anthelmintic resistance: is a solution possible? *Experimental Parasitology*. novembre 2021. Vol. 230, pp. 108169. DOI 10.1016/j.exppara.2021.108169.

ALBERS, G. a. A., GRAY, G. D., LE, Jambre LF, PIPER, L. R., BARGER, I. A. et BARKER, J. S. F., 1989. The effect of *Haemonchus contortus* on liveweight gain and wool growth in young merino sheep. *Australian Journal of Agricultural Research*. 1989. Vol. 40, n° 2, pp. 419-432. DOI 10.1071/ar9890419.

ALBERTS, Bruce (éd.), 2002. *Molecular biology of the cell. Hauptbd. 4. ed.* New York : Garland. ISBN 978-0-8153-3218-3.

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.

ANDERSON, Roy M. et MAY, Robert M., 1982. Population dynamics of human helminth infections: control by chemotherapy. *Nature*. juin 1982. Vol. 297, n° 5867, pp. 557-563. DOI 10.1038/297557a0.

ARCHAIMBAULT, Virginie, ROSEBERY, Juliette et MORIN, Soizic, 2010. Traits biologiques et écologiques, intérêt et perspectives pour la bio-indication des pollutions toxiques. [en ligne]. 2010. [Consulté le 16 août 2024]. DOI 10.14758/SET-REVUE.2010.1.10. Disponible à l'adresse : <https://revue-set.fr/article/view/6336>

ARESKOG, Marlene, VON SAMSON-HIMMELSTJERNA, Georg, ALVINERIE, Michel, SUTRA, Jean-François et HÖGLUND, Johan, 2012. Dexamethasone treatment interferes with the pharmacokinetics of ivermectin in young cattle. *Veterinary Parasitology*. décembre 2012. Vol. 190, n° 3-4, pp. 482-488. DOI 10.1016/j.vetpar.2012.07.011.

ARMOUR, J. et DUNCAN, M., 1987. Arrested larval development in cattle nematodes. *Parasitology Today*. juin 1987. Vol. 3, n° 6, pp. 171-176. DOI 10.1016/0169-4758(87)90173-6.

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.

ASTRUC, J M, 2024. La sélection des ovins pour la résistance au parasitisme. *Webinaire génétique ovine* [en ligne]. Webinaire. 28 mai 2024. [Consulté le 20 septembre 2024]. Disponible à l'adresse : <https://fr.slideshare.net/slideshow/la-selection-pour-la-resistance-au-parasitisme/269366467>

ASTRUC, J.M., BEUDOU, J., BORDES, L., CLÉMENT, J, JAY-ROBERT, P., JOUFFROY, S., SOULAS, C. et VIAL-NOVELLA, C., 2021. Parasitisme : agir vite pour éviter l'impasse. Recueil des Assises Ovines du 12 octobre 2021. 24p. In : *Recueil des Assises Ovines du 12 octobre 2021*. 2021.

AUMONT, G., GRUNER, L. et HOSTACHE, G., 2003. Comparison of the resistance to sympatric and allopatric isolates of *Haemonchus contortus* of Black Belly sheep in Guadeloupe (FWI) and of INRA 401 sheep in France. *Veterinary Parasitology*. octobre 2003. Vol. 116, n° 2, pp. 139-150. DOI 10.1016/S0304-4017(03)00259-0.

AUTEF, Pierre, 2015. Le Test de Réduction de l'Excrétion Fécale : intérêts et limites. *JNGTV 2015, Nantes*. 2015. pp. 321.

AYRES, Janelle S. et SCHNEIDER, David S., 2012. Tolerance of Infections. *Annual Review of Immunology*. 23 avril 2012. Vol. 30, n° 1, pp. 271-294. DOI 10.1146/annurev-immunol-020711-075030.

BADAWY, Ahmed Ibrahim, ALZOHAIRY, Ahmed Mansour, ABDELAZIZ, Ahmed et EL-NOUR, F.Abou Mohamed, 2015. Caractérisation morphologique et moléculaire de *Haemonchus contortus* (Rudolphi, 1803) Cobb, 1898 (Nematoda : Trichostrongyloidea) du mouton, *Ovis aries* en Egypte basée sur le deuxième espaceur interne transcrit de l'ADN ribosomal. *International Journal of Advanced Research*. 2015. Vol. 3, n° 5.

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*. avril 2015. Vol. 209, n° 1-2, pp. 56-61. DOI 10.1016/j.vetpar.2015.02.013.

- BALIC, Adam, BOWLES, Vernon M et MEEUSEN, Els N.T, 2000. The immunobiology of gastrointestinal nematode infections in ruminants. In : *Advances in Parasitology* [en ligne]. Elsevier. pp. 181-241. [Consulté le 3 août 2024]. ISBN 978-0-12-031745-5. Disponible à l'adresse : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0065308X00450050>
- BARGER, I.A., 1993. Influence of sex and reproductive status on susceptibility of ruminants to nematode parasitism. *International Journal for Parasitology*. juillet 1993. Vol. 23, n° 4, pp. 463-469. DOI 10.1016/0020-7519(93)90034-V.
- BARGER, I.A., LE JAMBRE, L.F., GEORGI, J.R. et DAVIES, H.I., 1985. Regulation of *Haemonchus contortus* populations in sheep exposed to continuous infection. *International Journal for Parasitology*. octobre 1985. Vol. 15, n° 5, pp. 529-533. DOI 10.1016/0020-7519(85)90049-9.
- BARNES, E H, DOBSON, R J et BARGER, A, 1995. Worm Control and Anthelmintic Resistance: . 1995.
- BARTON, N.J., 1983. Development of anthelmintic resistance in nematodes from sheep in Australia subjected to different treatment frequencies. *International Journal for Parasitology*. avril 1983. Vol. 13, n° 2, pp. 125-132. DOI 10.1016/0020-7519(83)90002-4.
- BEASLEY, A.M., KAHN, L.P. et WINDON, R.G., 2010. The periparturient relaxation of immunity in Merino ewes infected with *Trichostrongylus colubriformis*: Parasitological and immunological responses. *Veterinary Parasitology*. février 2010. Vol. 168, n° 1-2, pp. 60-70. DOI 10.1016/j.vetpar.2009.08.028.
- BEGOC, Noémie et VEYSSIERE, Florence, 2020. *Evaluation de la transmission de nématodes gastro-intestinaux résistants aux benzimidazoles entre ovis aries et capreolus capreolus dans le canton d'Aurignac (31)*. Thèse vétérinaire. Toulouse : Université Paul Sabatier.
- BEH, K J et MADOX, JF, 1996. Prospects for Development of Genetic Markers for Resistance to Gastrointestinal Parasite Infection in Sheep. *International Journal for Parasitology*. 1996. N° 26, pp. 879-899.
- BERGHEN, P., HILDERSON, H., VERCRUYSSSE, J. et DORNY, P., 1993. Evaluation of pepsinogen, gastrin and antibody response in diagnosing ostertagiasis. *Veterinary Parasitology*. 1 février 1993. Vol. 46, n° 1, pp. 175-195. DOI 10.1016/0304-4017(93)90057-T.
- BERRAG, Boumadiane, 2008. La résistance aux anthelminthiques chez les ruminants: situation actuelle et mesures de contrôle. . 2008. N° 168, pp. 1-4.
- BERRY, Louise et RAYSSAC, Cécile, 2022. *Evaluation de critères de traitement ciblé sélectif contre les strongles gastro-intestinaux visant à limiter l'apparition de résistances à l'éprinomectine sur des brebis laitières du bassin de Roquefort*. Thèse vétérinaire. Toulouse : Université Paul Sabatier.
- BESIER, R. B. et LOVE, S. C. J., 2003. Anthelmintic resistance in sheep nematodes in Australia: the need for new approaches. *Australian Journal of Experimental Agriculture*. 2003. Vol. 43, n° 12, pp. 1383. DOI 10.1071/EA02229.

- BESIER, R.B., KAHN, L.P., SARGISON, N.D. et VAN WYK, J.A., 2016a. The Pathophysiology, Ecology and Epidemiology of Haemonchus contortus Infection in Small Ruminants. In : *Advances in Parasitology* [en ligne]. Elsevier. pp. 95-143. [Consulté le 31 mai 2024]. ISBN 978-0-12-810395-1. Disponible à l'adresse : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0065308X16300227>
- BESIER, R.B., KAHN, L.P., SARGISON, N.D. et VAN WYK, J.A., 2016b. Diagnosis, Treatment and Management of Haemonchus contortus in Small Ruminants. In : *Advances in Parasitology* [en ligne]. Elsevier. pp. 181-238. [Consulté le 31 mai 2024]. ISBN 978-0-12-810395-1. Disponible à l'adresse : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0065308X16300240>
- BEUGNET, Frédéric, 2006. La résistance aux antiparasitaires chez les parasites des chevaux. *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France*. 2006. Vol. 159, n° 1, pp. 77-84. DOI 10.4267/2042/47815.
- BEUGNET, Frédéric, GEVREY, J. et KERBOEUF, D, 1997. Les endectocides : mode d'action et d'utilisation. *Point vétérinaire*,. 1997. Vol. 28, n° Numéro Spécial « Parasitologie des Ruminants », pp. 133-137.
- BISHOP, S.C. et MORRIS, C.A., 2007. Genetics of disease resistance in sheep and goats. *Small Ruminant Research*. juin 2007. Vol. 70, n° 1, pp. 48-59. DOI 10.1016/j.smallrumres.2007.01.006.
- BISSET, S.A., VLASSOFF, A., DOUCH, P.G.C., JONAS, W.E., WEST, C.J. et GREEN, R.S., 1996. Nematode burdens and immunological responses following natural challenge in Romney lambs selectively bred for low or high faecal worm egg count. *Veterinary Parasitology*. février 1996. Vol. 61, n° 3-4, pp. 249-263. DOI 10.1016/0304-4017(95)00836-5.
- BLACKHALL, William J., POULIOT, Jean-François, PRICHARD, Roger K. et BEECH, Robin N., 1998. Haemonchus contortus: Selection at a Glutamate-Gated Chloride Channel Gene in Ivermectin- and Moxidectin-Selected Strains. *Experimental Parasitology*. septembre 1998. Vol. 90, n° 1, pp. 42-48. DOI 10.1006/expr.1998.4316.
- BLAKE, Neil et COLES, Gerald, 2007. Flock cull due to anthelmintic-resistant nematodes. *Veterinary Record*. juillet 2007. Vol. 161, n° 1, pp. 36-36. DOI 10.1136/vr.161.1.36-b.
- BONNEFONT, Marie et CANNELAS, Amandine, 2014. Optimisation des outils de diagnostic des strongyloses gastro-intestinales des ovins. . 2014.
- 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*. 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.

- BORGSTEEDE, F.H.M. et DUYN, S.P.J., 1989. Lack of reversion of a benzimidazole resistant strain of *Haemonchus contortus* after six years of levamisole usage. *Research in Veterinary Science*. septembre 1989. Vol. 47, n° 2, pp. 270-272. DOI 10.1016/S0034-5288(18)31218-9.
- BORGSTEEDE, F.H.M, ROOS, M.H., SMITH, G. et PRICHARD, R. K., 1996. Workshop summary: Anthelmintic resistance. *Veterinary Parasitology*. 1996. N° 64, pp. 129-132.
- BOTT, Nathan J., CAMPBELL, Bronwyn E., BEVERIDGE, Ian, CHILTON, Neil B., REES, Dianne, HUNT, Peter W. et GASSER, Robin B., 2009. A combined microscopic-molecular method for the diagnosis of strongylid infections in sheep. *International Journal for Parasitology*. septembre 2009. Vol. 39, n° 11, pp. 1277-1287. DOI 10.1016/j.ijpara.2009.03.002.
- BOUCHARD, F, 2011. *Les mondes darwiniens: l'évolution de l'évolution*. Collection Sciences & philosophie. ISBN 978-2-919694-39-6.
- BOURDOISEAU, Gilles, 2015. La résistance aux antiparasitaires: risques, prévention. *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France*. 2015. Vol. 168, n° 4, pp. 297-302. DOI 10.4267/2042/58196.
- BOURGOIN, G, 2015. État des lieux et évolution du risque parasitaire en lien avec les changements climatiques et la faune sauvage. *JNGTV 2015, Nantes*. 2015. pp. 639.
- BOURGOIN, G, BEAUMELLE, BEGOC, VERHEYDEN, JACQUIET, REDMAN, DERIJKE, CHEN, BENABED, CAPRON, CARGNETULLI, DEBIAS, DUHAYER, LOURTET, PARDONNET, POIREL, REY, WARNANT, YANNIC et GILLEARD, 2021. Interactions ruminants domestiques et sauvages (parasitisme partagé et diffusion de la résistance aux anthelminthiques, antibiorésistance). *JNGTV 2021*. 2021. pp. 711-714.
- BOURGOIN, Gilles, PORTANIER, Elodie, POIREL, Marie-Thérèse, ITTY, Christian, DUHAYER, Jeanne, BENABED, Slimania, COCKENPOT, Anne, CALLAIT-CARDINAL, Marie-Pierre et GAREL, Mathieu, 2021. Reproductive females and young mouflon (*Ovis gmelini musimon* × *Ovis* sp.) in poor body condition are the main spreaders of gastrointestinal parasites. *Parasitology*. juin 2021. Vol. 148, n° 7, pp. 809-818. DOI 10.1017/S0031182021000329.
- BOUSHIRA, E et LIENARD, E, 2017. Travaux dirigés de diagnose parasitaire, polycopié nématodes version2. . Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse. 2017.
- BOUY, M, FITO-BONCOMPTE, L, HARINCK, E, LUKKES, S et HECKENDORN, F, 2021. Echecs de traitement anthelminthique à base d'éprinomectine sur des petits ruminants : résistance ou voie d'administration inappropriée? . 2021. Vol. 13, n° 50, pp. 26-30.
- BRARD, C et CHARTIER, C, 1997. Quand suspecter une strongylose digestive chez les ovins et des caprins et conduite à tenir. *Le Point vétérinaire*. 1997. Vol. Numéro spécial « Parasitologie des ruminants », n° 28, pp. 83-88.
- BRICARELLO, P.A., AMARANTE, A.F.T., ROCHA, R.A., CABRAL FILHO, S.L., HUNTLEY, J.F., HOUDIJK, J.G.M., ABDALLA, A.L. et GENNARI, S.M., 2005. Influence of dietary protein supply on resistance to experimental infections with *Haemonchus contortus* in Ile de France and

Santa Ines lambs. *Veterinary Parasitology*. novembre 2005. Vol. 134, n° 1-2, pp. 99-109. DOI 10.1016/j.vetpar.2005.05.068.

BRİK, 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*. février 2019. Vol. 4, pp. e00094. DOI 10.1016/j.parepi.2019.e00094.

BUDISCHAK, Sarah A., O'NEAL, Dawn, JOLLES, Anna E. et EZENWA, Vanessa O., 2018. Differential host responses to parasitism shape divergent fitness costs of infection. HAWLEY, Dana (éd.), *Functional Ecology*. février 2018. Vol. 32, n° 2, pp. 324-333. DOI 10.1111/1365-2435.12951.

BYGARSKI, Elizabeth E., PRICHARD, Roger K. et ARDELLI, Bernadette F., 2014. Resistance to the macrocyclic lactone moxidectin is mediated in part by membrane transporter P-glycoproteins: Implications for control of drug resistant parasitic nematodes. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*. décembre 2014. Vol. 4, n° 3, pp. 143-151. DOI 10.1016/j.ijpddr.2014.06.002.

CABARET, J., GASNIER, N. et JACQUIET, P., 1998. Faecal egg counts are representative of digestive-tract strongyle worm burdens in sheep and goats. *Parasite*. juin 1998. Vol. 5, n° 2, pp. 137-142. DOI 10.1051/parasite/1998052137.

CABARET, J, MAGE, C et BOUILHOL, M, 2002. Helminth intensity and diversity in organic meat sheep farms in centre of France. *Veterinary Parasitology*. avril 2002. Vol. 105, n° 1, pp. 33-47. DOI 10.1016/S0304-4017(01)00647-1.

CABARET, J. et NICOURT, C., 2018. Minimiser la résistance des strongles aux anthelminthiques : de la gestion individuelle à celle des groupes d'éleveurs. . 2018. N° Numéro spécial, pp. 87-91.

CABARET, J et OUHELLI, H, 1984. Fertilité des strongles parasites dans le système digestif des moutons en conditions naturelles. *Révérend Med Vet*. 1984. N° 135, pp. 627-633.

CAÏN, Jennifer L., SICALO GIANECHINI, Leonor, VETTER, Abigail L., DAVIS, Sarah L., BRITTON, Leah N., MYKA, Jennifer L. et SLUSAREWICZ, Paul, 2024. Rapid, automated quantification of *Haemonchus contortus* ova in sheep faecal samples. *International Journal for Parasitology*. 1 janvier 2024. Vol. 54, n° 1, pp. 47-53. DOI 10.1016/j.ijpara.2023.07.003.

CALOW, P., 1979. THE COST OF REPRODUCTION – A PHYSIOLOGICAL APPROACH. *Biological Reviews*. février 1979. Vol. 54, n° 1, pp. 23-40. DOI 10.1111/j.1469-185X.1979.tb00866.x.

CAMUSET, Ph, 2023. Darwin avait raison : sa théorie de la sélection (non) naturelle appliquée aux nématodes. Prise de conscience et responsabilité du praticien. . 2023. pp. 553-558.

CASTILLO, S, FAIVRE, J., GAILLARDOU, S, LE NOST, A, MULARD, H., ROUMIER, D. et VAH, B., 2024. Les mutations et leurs conséquences - Chimie – Biologie Et Physiopathologie Humaines - Tle ST2S - Fiche de révision | Annabac Sébastien Castillo, Jonathan Faivre, Sabrina Gaillardou, Anne Le Nost, Hervé Mulard, Delphine Roumier, Bruno Vah. [en ligne]. 2024.

[Consulté le 14 octobre 2024]. Disponible à l'adresse : <https://www.annabac.com/revision-bac/les-mutations-et-leurs-consequences>

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*. décembre 2018. Vol. 14, pp. 103-105. DOI 10.1016/j.vprsr.2018.09.005.

CHARTIER, C et BOURGOIN, G, 2023. De la résistance ? Pas chez moi ! Détecter les résistances avant qu'il ne soit trop tard. Outils diagnostiques validés et prospective en clientèle vétérinaire rurale et en recherche. . 2023. N° JNGTV Poitier 2023, pp. 567-572.

CHARTIER, C, PORS, I, HUBERT, J, ROCHETEAU, D, BENOIT, C et BERNARD, N, 1998. Prevalence of anthelmintic resistant nematodes in sheep and goats in Western France. *Small Ruminant Research*. juin 1998. Vol. 29, n° 1, pp. 33-41. DOI 10.1016/S0921-4488(97)00116-8.

CHARTIER, Christophe, CHAUVIN, Alain et RAVINET, Nadine, 2015. La résistance des strongles gastro-intestinales aux anthelminthiques chez les bovins: vers un nécessaire changement de paradigme. *Nouvelles perspectives de contrôle des helminthes chez les ruminants*. 2015. Vol. 8, n° 30, pp. 23-31.

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., SALLÉ, G., JACQUIET, P. et CABARET, J., 2015. Storage of gastrointestinal nematode infective larvae for species preservation and experimental infections. *Parasitology Research*. février 2015. Vol. 114, n° 2, pp. 715-720. DOI 10.1007/s00436-014-4238-5.

CHYLINSKI, C., LHERMINÉ, E., COQUILLE, M. et CABARET, J., 2014. Desiccation tolerance of gastrointestinal nematode third-stage larvae: exploring the effects on survival and fitness. *Parasitology Research*. août 2014. Vol. 113, n° 8, pp. 2789-2796. DOI 10.1007/s00436-014-3938-1.

CHYLINSKI, Caroline, CORTET, Jacques, CABARET, Jacques et BLANCHARD, Alexandra, 2023. *Haemonchus contortus* Adopt Isolate-Specific Life History Strategies to Optimize Fitness and Overcome Obstacles in Their Environment: Experimental Evidence. *Animals*. 25 mai 2023. Vol. 13, n° 11, pp. 1759. DOI 10.3390/ani13111759.

CITTERIO, Carlo V., CASLINI, Chiara, MILANI, Franco, SALA, Marcello, FERRARI, Nicola et LANFRANCHI, Paolo, 2006. ABOMASAL NEMATODE COMMUNITY IN AN ALPINE CHAMOIS (*RUPICAPRA R. RUPICAPRA*) POPULATION BEFORE AND AFTER A DIE-OFF. *Journal of Parasitology*. octobre 2006. Vol. 92, n° 5, pp. 918-927. DOI 10.1645/GE-3551.1.

Code déontologique vétérinaire, [sans date]. [en ligne]. [Consulté le 20 septembre 2024]. Disponible à l'adresse : <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGISCTA000006168195/>

COFFENG, Luc E., STOLK, Wilma A. et DE VLAS, Sake J., 2024. Predicting the risk and speed of drug resistance emerging in soil-transmitted helminths during preventive chemotherapy. *Nature Communications*. 6 février 2024. Vol. 15, n° 1, pp. 1099. DOI 10.1038/s41467-024-45027-2.

COLDITZ, I. G., 2008. Six costs of immunity to gastrointestinal nematode infections. *Parasite Immunology*. février 2008. Vol. 30, n° 2, pp. 63-70. DOI 10.1111/j.1365-3024.2007.00964.x.

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, F., POMROY, W.E., PRICHARD, R.K., VON SAMSON-HIMMELSTJERNA, G., SILVESTRE, A., TAYLOR, M.A. et VERCRUYSE, J., 2006. The detection of anthelmintic resistance in nematodes of veterinary importance. *Veterinary Parasitology*. mars 2006. Vol. 136, n° 3-4, pp. 167-185. 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. . 2021. pp. 157.

COUASNON, Fanny, FRESNAY, Eric, PARAUD, Carine et BRIDOUX, Nathalie, 2019. Action, efficacité et résistance à l'éprinomectine chez les petits ruminants. . 2019. N° 398.

COURTNEY, C.H., PARKER, C.F., MCCLURE, K.E. et HERD, R.P., 1985. Resistance of exotic and domestic lambs to experimental infection with *Haemonchus contortus*. *International Journal for Parasitology*. février 1985. Vol. 15, n° 1, pp. 101-109. DOI 10.1016/0020-7519(85)90107-9.

COYNE, Michael J. et SMITH, Gary, 1992. The mortality and fecundity of *Haemonchus contortus* in parasite-naïve and parasite-exposed sheep following single experimental infections. *International Journal for Parasitology*. mai 1992. Vol. 22, n° 3, pp. 315-325. DOI 10.1016/S0020-7519(05)80009-8.

CRINGOLI, G., VENEZIANO, V., JACKSON, F., VERCRUYSE, J., GREER, A.W., FEDELE, V., MEZZINO, L. et RINALDI, L., 2008. Effects of strategic anthelmintic treatments on the milk production of dairy sheep naturally infected by gastrointestinal strongyles. *Veterinary Parasitology*. octobre 2008. Vol. 156, n° 3-4, pp. 340-345. DOI 10.1016/j.vetpar.2008.06.015.

DAKKAK, A., 1990. Strongyloses gastro-intestinales et malabsorption des nutriments. *Annales de Parasitologie Humaine et Comparée*. 1990. Vol. 65, pp. 73-76. DOI 10.1051/parasite/1990651073.

DASH, K M, HALL, E. et BARGER, I A, 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*. février 1988. Vol. 65, n° 2, pp. 66-68. DOI 10.1111/j.1751-0813.1988.tb07359.x.

DE ALBUQUERQUE, Ana Cláudia Alexandre, BASSETTO, Cesar Cristiano, DE ALMEIDA, Fabiana Alves et AMARANTE, Alessandro F.T., 2017. Development of *Haemonchus contortus* resistance in sheep under suppressive or targeted selective treatment with monepantel. *Veterinary Parasitology*. novembre 2017. Vol. 246, pp. 112-117. DOI 10.1016/j.vetpar.2017.09.010.

DE JONG, G. et VAN NOORDWIJK, A. J., 1992. Acquisition and Allocation of Resources: Genetic (CO) Variances, Selection, and Life Histories. *The American Naturalist*. avril 1992. Vol. 139, n° 4, pp. 749-770. DOI 10.1086/285356.

DE VISSER, J. Arjan G. M., COOPER, Tim F. et ELENA, Santiago F., 2011. The causes of epistasis. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*. 22 décembre 2011. Vol. 278, n° 1725, pp. 3617-3624. DOI 10.1098/rspb.2011.1537.

DEAN, Andrew D., CHILDS, Dylan Z., CORRIPIO-MIYAR, Yolanda, EVANS, Mike, HAYWARD, Adam, KENYON, Fiona, MCNALLY, Luke, MCNEILLY, Tom N., PAKEMAN, Robin J., SWEENEY, Amy R., NUSSEY, Daniel H., PEDERSEN, Amy B. et FENTON, Andy, 2024. Host resources and parasite traits interact to determine the optimal combination of host parasite-mitigation strategies. *Ecology and Evolution*. juin 2024. Vol. 14, n° 6, pp. e11310. DOI 10.1002/ece3.11310.

DELORD, Julien, 2010. *L'extinction d'espèce: Histoire d'un concept & enjeux éthiques* [en ligne]. Publications scientifiques du Muséum. [Consulté le 16 août 2024]. ISBN 978-2-85653-656-8. Disponible à l'adresse : <http://books.openedition.org/mnhn/2482>

DEMELER, J., KÜTTLER, U., EL-ABDELLATI, A., STAFFORD, K., RYDZIK, A., VARADY, M., KENYON, F., COLES, G., HÖGLUND, J., JACKSON, F., VERCRUYSE, J. et VON SAMSON-HIMMELSTJERNA, G., 2010. Standardization of the larval migration inhibition test for the detection of resistance to ivermectin in gastro intestinal nematodes of ruminants. *Veterinary Parasitology*. novembre 2010. Vol. 174, n° 1-2, pp. 58-64. DOI 10.1016/j.vetpar.2010.08.020.

DEMELER, Janina, KRÜCKEN, Jürgen, ALGUSBI, Salha, RAMÜNKE, Sabrina, DE GRAEF, Jessie, KERBOEUF, Dominique, GELDHOF, Peter, POMROY, William E. et VON SAMSON-HIMMELSTJERNA, Georg, 2013. Potential contribution of P-glycoproteins to macrocyclic lactone resistance in the cattle parasitic nematode *Cooperia oncophora*. *Molecular and Biochemical Parasitology*. mars 2013. Vol. 188, n° 1, pp. 10-19. DOI 10.1016/j.molbiopara.2013.01.004.

DENWOOD, Matthew J., KAPLAN, Ray M., MCKENDRICK, Iain J., THAMSBORG, Stig M., NIELSEN, Martin K. et LEVECKE, Bruno, 2023. A statistical framework for calculating prospective sample sizes and classifying efficacy results for faecal egg count reduction tests in ruminants, horses and swine. *Veterinary Parasitology*. février 2023. Vol. 314, pp. 109867. DOI 10.1016/j.vetpar.2022.109867.

DESMOLIN, Anaëlle, 2019. *Evaluation de l'efficacité de lactones macrocycliques sur les strongles digestifs des ovins du rayon de Roquefort*. Thèse vétérinaire. Toulouse : Université Paul Sabatier.

DEUTSCH, Jean et GAYON, Jean, 2012. *Le gène: un concept en évolution*. Paris : Éd. du Seuil. Science ouverte. ISBN 978-2-02-103701-2. 576.509

DEVOS, J, 2018. Echec aux traitements antiparasitaires: est-ce de la résistance ? . 2018. N° numero spécial 2018, pp. 11-14.

DEVOS, J. et PARAUD, C., 2014. Échec du traitement anthelminthique : est-ce de la résistance ? *Le Point vétérinaire, expert rural*. 2014. Vol. 45, n° 349, pp. 56-57.

DEVOS, J. et ROSTANG, Antoine, 2007. Pharmacocinétique de l'éprinomectine chez les petits ruminants. . juin 2007. N° 86, pp. 61-68.

DEVOS, Jacques et ROSTANG, Antoine, 2019. Eprinomectine, mieux la comprendre pour mieux l'utiliser. . 2019. pp. 271-276.

DI LORIA, Antonio, VENEZIANO, Vincenzo, PIANTEDOSI, Diego, RINALDI, Laura, CORTESE, Laura, MEZZINO, Laura, CRINGOLI, Giuseppe et CIARAMELLA, Paolo, 2009. Evaluation of the FAMACHA system for detecting the severity of anaemia in sheep from southern Italy. *Veterinary Parasitology*. avril 2009. Vol. 161, n° 1-2, pp. 53-59. DOI 10.1016/j.vetpar.2008.12.002.

DÍAZ H, Aguilar et CASTRO KE, Nava, 2015. Endocrine Immune Interactions in the Host-Parasite Relationship: Steroid Hormones as Immune Regulators in Parasite Infections. *Journal of Steroids & Hormonal Science* [en ligne]. 2015. Vol. 06, n° 03. [Consulté le 31 mai 2024]. DOI 10.4172/2157-7536.1000165. Disponible à l'adresse : <https://www.omicsonline.org/open-access/endocrine-immune-interactions-in-the-hostparasite-relationship-steroidhormones-as-immune-regulators-in-parasite-infections-2157-7536-1000165.php?aid=66321>

DINEEN, J. K. et WAGLAND, B. M., 1966. The dynamics of the host-parasite relationship IV. The response of sheep to graded and to repeated infection with *Haemonchus contortus*. *Parasitology*. novembre 1966. Vol. 56, n° 4, pp. 639-650. DOI 10.1017/S0031182000071663.

DOBSON, R J, BARNES, E H, BIRCLIJIN, D et GILL, J H, 1992. CIRCUMCINCTA AND IN FAECAL CULTURE AS A EGG COUNTS TO WORM. . 1992.

DOBSON, R.J. et BARNES, E.H., 1995. Interaction between *Ostertagia circumcincta* and *Haemonchus contortus* infection in young lambs. *International Journal for Parasitology*. avril 1995. Vol. 25, n° 4, pp. 495-501. DOI 10.1016/0020-7519(94)00157-j.

DOBSON, R.J., SANGSTER, N.C., BESIÉ, R.B. et WOODGATE, R.G., 2009. Geometric means provide a biased efficacy result when conducting a faecal egg count reduction test (FECRT). *Veterinary Parasitology*. avril 2009. Vol. 161, n° 1-2, pp. 162-167. DOI 10.1016/j.vetpar.2008.12.007.

DOUCH, P G C, WINDONLL, R G, MORRIS, C.A. et MCEWAN, J.C, 1996. Phenotypic Markers for Selection of Nematode-resistant Sheep. . 1996. N° 26, pp. 899-911.

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*. septembre 2022. Vol. 15, n° 9, pp. 1374-1389. DOI 10.1111/eva.13442.

DRUDGE, JH, LELAND, S Jr et WYANT, ZN, 1957. Variation des souches dans la réponse des nématodes du mouton à l'action de la phénothiazine. II. Etudes sur les infections pures d' *Haemonchus contortus*. . 1957. Vol. 18, n° 67, pp. 317-325.

EADY, S.J, WOOLASTON, R.R et BARGER, I.A, 2003. Comparison of genetic and nongenetic strategies for control of gastrointestinal nematodes of sheep. *Livestock Production Science*. mai 2003. Vol. 81, n° 1, pp. 11-23. DOI 10.1016/S0301-6226(02)00197-5.

EICHSTADT, Maxime, 2017. Évaluation de la résistance des strongles gastro-intestinaux aux anthelminthiques dans quatre élevages ovins allaitants de Corrèze. . 2017.

ELANCO, 2021. RCP Baycox multi 50 mg/ml. [en ligne]. 21 octobre 2021. [Consulté le 15 septembre 2024]. Disponible à l'adresse : <https://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=BAYCOX+MULTI+50+MG%2FM L+SUSPENSION+BUVABLE+POUR+BOVINS+OVINS+ET+PORCINS>

EMERY, David L., HUNT, Peter W. et LE JAMBRE, Leo F., 2016. *Haemonchus contortus*: the then and now, and where to from here? *International Journal for Parasitology*. novembre 2016. Vol. 46, n° 12, pp. 755-769. DOI 10.1016/j.ijpara.2016.07.001.

ENDERLEIN, Carine, 2002. *L'immunité au cours des strongyloses gastro-intestinales des ruminants: étude bibliographique*. Thèse vétérinaire. Toulouse : Université Paul Sabatier.

EREZ, Mahmut Sinan et KOZAN, Esmâ, 2018. Anthelmintic Resistance in Farm Animals. *Kocatepe Veterinary Journal*. 16 juillet 2018. pp. 1-9. DOI 10.30607/kvj.429795.

FALZON, L. C., VAN LEEUWEN, J., MENZIES, P. I., JONES-BITTON, A., SEARS, W., JANSEN, J. T. et PEREGRINE, A. S., 2015. Erratum to: Comparison of calculation methods used for the determination of anthelmintic resistance in sheep in a temperate continental climate. *Parasitology Research*. avril 2015. Vol. 114, n° 4, pp. 1631-1643. DOI 10.1007/s00436-014-4253-6.

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

FERNÁNDEZ-ABELLA, Daniel, HERNÁNDEZ, Zully et VILLEGAS, Nelson, 2006. Effect of gastrointestinal nematodes on ovulation rate of merino Booroola heterozygote ewes (Fec^B Fec⁺). *Animal Research*. novembre 2006. Vol. 55, n° 6, pp. 545-550. DOI 10.1051/animres:2006035.

FETTERER, R.H. et RHOADS, M.L., 1997. Characterization of haemolytic activity from adult *Haemonchus contortus*. *International Journal for Parasitology*. septembre 1997. Vol. 27, n° 9, pp. 1037-1040. DOI 10.1016/S0020-7519(97)00078-7.

FISHER, Ronald Aylmer et BENNETT, J. Henry, 1999. *The genetical theory of natural selection: a complete variorum edition*. Reprod. en fac-sim. Oxford : Oxford university press. ISBN 978-0-19-850440-5. 576.8

FLAY, Kate J., HILL, Fraser I. et MUGUIRO, Daniela Hernandez, 2022. A Review: *Haemonchus contortus* Infection in Pasture-Based Sheep Production Systems, with a Focus on the Pathogenesis of Anaemia and Changes in Haematological Parameters. *Animals*. janvier 2022. Vol. 12, n° 10, pp. 1238. DOI 10.3390/ani12101238.

FLEMING, Michael W., 1988. Size of Inoculum Dose Regulates in Part Worm Burdens, Fecundity, and Lengths in Ovine *Haemonchus contortus* Infections. *The Journal of Parasitology*. décembre 1988. Vol. 74, n° 6, pp. 975. DOI 10.2307/3282218.

FRESNAY, Eric, 2018. L'apport de la pharmacovigilance dans la surveillance des médicaments : exemple des antiparasitaires destinés aux animaux de rente. . 2018.

GABA, S., CABARET, J., SAUVÉ, C., CORTET, J. et SILVESTRE, A., 2010. Experimental and modeling approaches to evaluate different aspects of the efficacy of Targeted Selective Treatment of anthelmintics against sheep parasite nematodes. *Veterinary Parasitology*. août 2010. Vol. 171, n° 3-4, pp. 254-262. DOI 10.1016/j.vetpar.2010.03.040.

GATONGI, P.M, PRICHARD, R.K, RANJAN, S, GATHUMA, J.M, MUNYUA, W.K, CHERUIYOT, H et SCOTT, M.E, 1998. Hypobiosis of *Haemonchus contortus* in natural infections of sheep and goats in a semi-arid area of Kenya. *Veterinary Parasitology*. mai 1998. Vol. 77, n° 1, pp. 49-61. DOI 10.1016/S0304-4017(97)00207-0.

GAULY, M, SCHACKERT, M, HOFFMANN, B et ERHARDT, G, 2006. Influence of sex on the resistance of sheep lambs to an experimental *Haemonchus contortus* infection. *DTW Deutsche tierärztliche Wochenschrift*. 1 mai 2006. Vol. 113, n° 5, pp. 178-181.

GEORGE, Melissa M., VATTA, Adriano F., HOWELL, Sue B., STOREY, Bob E., MCCOY, Ciaran J., WOLSTENHOLME, Adrian J., REDMAN, Elizabeth M., GILLEARD, John S. et KAPLAN, Ray M., 2021. Evaluation of changes in drug susceptibility and population genetic structure in *Haemonchus contortus* following worm replacement as a means to reverse the impact of multiple-anthelmintic resistance on a sheep farm. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*. avril 2021. Vol. 15, pp. 134-143. DOI 10.1016/j.ijpddr.2021.02.004.

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*. mars 2014. Vol. 201, n° 1-2, pp. 59-66. DOI 10.1016/j.vetpar.2014.01.016.

GILL, H.S., HUSBAND, A.J., WATSON, D.L. et GRAY, G.D., 1994. Antibody-containing cells in the abomasal mucosa of sheep with genetic resistance to *Haemonchus contortus*. *Research in Veterinary Science*. janvier 1994. Vol. 56, n° 1, pp. 41-47. DOI 10.1016/0034-5288(94)90194-5.

GOODHART, C. B. et WILLIAMS, George C., 1968. Adaptation and Natural Selection. *The Journal of Animal Ecology*. octobre 1968. Vol. 37, n° 3, pp. 737. DOI 10.2307/3103.

GORDON, H.McL., 1967. The diagnosis of helminthosis in sheep. . 1967.

GRAHAM, Andrea L., ALLEN, Judith E. et READ, Andrew F., 2005. Evolutionary Causes and Consequences of Immunopathology. *Annual Review of Ecology, Evolution, and Systematics*. 1 décembre 2005. Vol. 36, n° 1, pp. 373-397. DOI 10.1146/annurev.ecolsys.36.102003.152622.

GREER, Andrew W., VAN WYK, Jan A., HAMIE, Joseph C., BYARUHANGA, Charles et KENYON, Fiona, 2020. Refugia-Based Strategies for Parasite Control in Livestock. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*. mars 2020. Vol. 36, n° 1, pp. 31-43. DOI 10.1016/j.cvfa.2019.11.003.

GREER, A.W., KENYON, F., BARTLEY, D.J., JACKSON, E.B., GORDON, Y., DONNAN, A.A., MCBEAN, D.W. et JACKSON, F., 2009. 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*. septembre 2009. Vol. 164, n° 1, pp. 12-20. DOI 10.1016/j.vetpar.2009.04.017.

GREER, AW et SYKES, AR, 2012. Are faecal egg counts approaching their “sell-by” date? *Proceedings of the New Zealand Society of Animal Production*. 2012. Vol. 72.

GUEGNARD, F, SERREAU, D, NEVEU, C et VERNUDACHI, A, 2022. ALMA/MTA un nouvel outil pour optimiser l’usage des anthelminthiques. [en ligne]. INRAE centre val de loire. 2022. [Consulté le 27 juillet 2024]. Disponible à l’adresse : https://www.simv.org/sites/default/files/conference_inrae-rfsa_juin_2022-c._neveu.pdf

GUYONNET, J et MAGNIER MENUDIER, Karembe, 2017. Pharmacocinétique et déplétion des résidus d’éprinomectine dans le lait après administration sous cutanée d’Eprex chez la brebis. . 2017. pp. 996.

HALL, C.A., RITCHIE, L. et KELLY, J.D., 1982. Effect of removing anthelmintic selection pressure on the benzimidazole resistance status of *Haemonchus contortus* and *Trichostrongylus colubriformis* in sheep. *Research in Veterinary Science*. juillet 1982. Vol. 33, n° 1, pp. 54-57. DOI 10.1016/S0034-5288(18)32359-2.

HAMEL, Dietmar, BOSCO, Antonio, RINALDI, Laura, CRINGOLI, Giuseppe, KAULFUSS, Karl-Heinz, KELLERMANN, Michael, FISCHER, James, WANG, Hailun, KLEY, Katrin, MAYR, Sandra, RAUH, Renate, VISSER, Martin, WIEFEL, Thea, FANKHAUSER, Becky et REHBEIN, Steffen, 2017. Eprinomectin pour-on (EPRINEX® Pour-on, Merial): efficacy against gastrointestinal and pulmonary nematodes and pharmacokinetics in sheep. *BMC Veterinary Research*. décembre 2017. Vol. 13, n° 1, pp. 148. DOI 10.1186/s12917-017-1075-7.

HARTL, Daniel L. et CLARK, Andrew G., 1989. *Principles of population genetics*. Second edition. Sunderland, Mass : Sinauer Assoc. Inc. ISBN 978-0-87893-302-0.

HAYWARD, Adam D., NUSSEY, Daniel H., WILSON, Alastair J., BERENOS, Camillo, PILKINGTON, Jill G., WATT, Kathryn A., PEMBERTON, Josephine M. et GRAHAM, Andrea L., 2014. Natural Selection on Individual Variation in Tolerance of Gastrointestinal Nematode Infection. SCHNEIDER, David S. (éd.), *PLoS Biology*. 29 juillet 2014. Vol. 12, n° 7, pp. e1001917. DOI 10.1371/journal.pbio.1001917.

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.

HELLRIEGEL, Edward T., BJORNSSON, Thorir D. et HAUCK, Walter W., 1996. Interpatient variability in bioavailability is related to the extent of absorption: Implications for bioavailability and bioequivalence studies. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1996. Vol. 60, n° 6, pp. 601-607. DOI 10.1016/S0009-9236(96)90208-8.

HENSCHEN, Amberleigh E et ADELMAN, James S, 2019. What Does Tolerance Mean for Animal Disease Dynamics When Pathology Enhances Transmission? *Integrative and Comparative Biology*. 1 novembre 2019. Vol. 59, n° 5, pp. 1220-1230. DOI 10.1093/icb/icz065.

HÖGLUND, Johan, BALTRUŠIS, Paulius, ENWEJI, Nizar et GUSTAFSSON, Katarina, 2022. Signs of multiple anthelmintic resistance in sheep gastrointestinal nematodes in Sweden. *Veterinary Parasitology: Regional Studies and Reports*. novembre 2022. Vol. 36, pp. 100789. DOI 10.1016/j.vprsr.2022.100789.

HOSTE, H, GUITARD, JP et PONS, JC, 2003. PÂTURAGE MIXTE ENTRE OVINS ET BOVINS : INTERET DANS LA GESTION DES STRONGYLOSES GASTROINTESTINALES. . 2003. Vol. 176, pp. 425-436.

HOSTE, Herve, HUBY, F. et MALLET, S., 1997. Strongyloses gastro-intestinales des ruminants : conséquences physiopathologiques et mécanismes pathogéniques. *Le Point vétérinaire*. 1997. Vol. 28, n° sp., pp. 1835.

HOSTE, Hervé, RAVINET, Nadine, CHARTIER, Christophe, MARIE-MAGDELEINE, Carine, BAMBOU, Jean-Christophe, BONNEAU, Mathieu, MANDONNET, Nathalie, JACQUIET, Philippe et DESQUESNES, Marc, 2023. Réduction d'usage et alternatives aux antiparasitaires en élevage des ruminants. *INRAE Productions Animales*. 14 février 2023. pp. 327-344. DOI 10.20870/productions-animales.2022.35.4.7333.

HUNTER, A. R. et MACKENZIE, Grace, 1982. The pathogenesis of a single challenge dose of *Haemonchus contortus* in lambs under six months of age. *Journal of Helminthology*. juin 1982. Vol. 56, n° 2, pp. 135-144. DOI 10.1017/S0022149X00034362.

HUVEPHARMA SA, 2019. RCP levamisole 3.75% buvable. [en ligne]. 25 mars 2019. [Consulté le 15 septembre 2024]. Disponible à l'adresse : <https://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=LEVAMISOLE+3%2c75+%25+BUVABLE>

IMPERIALE, Fernanda et LANUSSE, Carlos, 2021. The Pattern of Blood–Milk Exchange for Antiparasitic Drugs in Dairy Ruminants. *Animals : an Open Access Journal from MDPI*. 22 septembre 2021. Vol. 11, n° 10, pp. 2758. DOI 10.3390/ani11102758.

Index des RCP, [sans date]. [en ligne]. [Consulté le 25 juin 2024]. Disponible à l'adresse : <https://www.ircp.anmv.anses.fr/results.aspx>

JABBAR, Abdul, IQBAL, Zafar, KERBOEUF, Dominique, MUHAMMAD, Ghulam, KHAN, Muhammad N. et AFAQ, Musarrat, 2006. Anthelmintic resistance: The state of play revisited. *Life Sciences*. novembre 2006. Vol. 79, n° 26, pp. 2413-2431. DOI 10.1016/j.lfs.2006.08.010.

JACKSON, F., 1993. Anthelmintic resistance—The state of play. *British Veterinary Journal*. janvier 1993. Vol. 149, n° 2, pp. 123-138. DOI 10.1016/S0007-1935(05)80083-1.

JACQUIET, P., 2015. Comment rationaliser les traitements anthelminthiques en élevage ovin ? *Le nouveau praticien vétérinaire - Elevages et santé*. 2015. Vol. 8, n° 30, pp. 1-7.

JACQUIET, Ph, 2024. Réunion de clôture projet ANTHERIN 2 juillet 2024. . Power Point. ENVT. 2024.

JACQUIET, Ph, BORDES, L, CHEYPE, A, TORTEREAU, F, BOUIX, G et SAGOT, L, 2022. *Lutte contre les strongles digestifs: une nouvelle donne, de nouvelles pratiques, des perspectives prometteuses*. Projet Paralut.

JACQUIET, Ph, CANELLAS, A, BONNEFONT, M, LIÉNARD, E, GRISEZ, Ch, PRÉVOT, F, BOUHSIRA, E, FRANC, M, SAGOT, L et FIDELLE, F, 2015. Evaluer le parasitisme par les strongles gastro-intestinaux dans un lot d'ovins : stratégie d'échantillonnage et intérêt de la coproscopie de mélange. *JNGTV 2015, Nantes*. 2015. pp. 119.

JACQUIET, Ph, CAZAJOUS, T, ALZIEU, J P, BASTIEN, F, MARLOT, C, COLLIGNON, M P, COLLIOT, F, FLUCK, A, LAPORTE, J, SCHELCHER, F, GRISEZ, C, PRÉVOT, F, JOUFFROY, S et BORDES, L, 2022. Dynamique des infestations par les strongles digestifs des ovins allaitants en estive et risque accru d'échanges de parasites résistants. . 2022.

JACQUIET, Philippe, 2021. Les nématodes. . Cours de parasitologie. Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse. 2021.

JACQUIET, Philippe, 2022. les strongyloses gastro-intestinales des ruminants. . Cours de parasitologie. Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse. 2022.

JACQUIET, Philippe, CANELLAS, A., BONNEFONT, M., PREVOT, F, LIENARD, E, MILHES, M et GRISEZ, C., 2014. Les outils de dépistage des strongyloses gastro-intestinales chez les ovins. . 2014. Vol. 7, n° 29, pp. 23-30.

JACQUIET, Philippe, FIDELLE, F, GRISEZ, Christelle, PRÉVOT, Françoise, LIENARD, Emmanuel, BERGEAUD, Jean-Paul, SICARD, S, BARILLET, Francis et ASTRUC, Jean-Michel, 2011. Sélection sur phénotypes de la résistance aux strongles gastro-intestinaux en centre d'élevage de béliers. . 2011.

JACQUIET, Philippe, FIDELLE, F, LEPETITCOLIN, E, PRIVAT, S, GAILLAC, C, BERGEAUD, Jean-Paul et HOSTE, H, 2014. Etat des lieux de la résistance aux anthelminthiques en France chez les ovins. . 2014. Vol. 7, n° 29, pp. 17-18.

JACQUIET, Philippe, PETERMANN, Julie, BORDES, Léa, GRISEZ, Christelle et JOUFFROY, Sophie, 2023. Gestion intégrée des strongyloses digestives dans une perspective de transition agroécologique des systèmes d'élevage de petits ruminants. *Le Nouveau Praticien Vétérinaire élevages & santé*. 2023. Vol. 15, n° 54, pp. 16-28. DOI 10.1051/npvelsa/2024010.

JAMBRE, L F Le, DOMINIK, S, EADY, S J, HENSHALL, J M et COLDITZ, I G, 2007. Adjusting worm egg counts for faecal moisture in sheep. *Veterinary Parasitology*. 2007.

JANEWAY, Charles A. et MEDZHITOV, Ruslan, 2002. Innate Immune Recognition. *Annual Review of Immunology*. avril 2002. Vol. 20, n° 1, pp. 197-216. DOI 10.1146/annurev.immunol.20.083001.084359.

JAVARE GOWDA, Ananda K., 2017. Immunodiagnosis of *Haemonchus contortus* infection in sheep by counter immuno-electrophoresis using somatic antigen. *Journal of Parasitic Diseases: Official Organ of the Indian Society for Parasitology*. juin 2017. Vol. 41, n° 2, pp. 352-355. DOI 10.1007/s12639-016-0801-6.

JEAN, Tanguy, 2020. Mécanisme de l'évolution, chapitre 21. . cours de biologie évolutive. Lycée Valentine Labbé (59). 2020.

JOHNSON, M. J., BEHNKE, J. M. et COLES, G. C., 1996. Detection of gastrointestinal nematodes by a coproantigen capture ELISA. *Research in Veterinary Science*. janvier 1996. Vol. 60, n° 1, pp. 7-12. DOI 10.1016/s0034-5288(96)90122-8.

JORDAN, Bertrand, 2011. Chroniques génomiques: Remise en cause du « dogme central ». *médecine/sciences*. octobre 2011. Vol. 27, n° 10, pp. 900-902. DOI 10.1051/medsci/20112710021.

JOUFFROY, S, 2024. Intérêt du TCS chez la brebis laitière. *JNGTV 2024*. 2024. pp. 385.

JOUFFROY, S, BORDES, L, DESMOLIN, A, FLUCK, A, LAPORTE, J, GREIL, S, RICHELME, A, COLLIOT, F, COLLIGNON, M P, JURRUS, M, CACHARD, L, SOLAS, J, ANGLADE, L, PAGEAULT-BLANC, S, LE FUR, M, DELMAS, C., KNOLL, S, DEVAUX, M., PERRIER, M, POULARD, I, SUTRA, J.F., GRISEZ, C, ACHARD, D., KAREMBE, H., REMMY, D, COTREL, C, LESPINE, A et JACQUIET, P, 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 ? *JNGTV Nantes*. 2022.

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*. avril 2023. Vol. 150, n° 4, pp. 365-373. DOI 10.1017/S0031182023000069.

KAPLAN, Ray M., 2004. Drug resistance in nematodes of veterinary importance: a status report. *Trends in Parasitology*. octobre 2004. Vol. 20, n° 10, pp. 477-481. DOI 10.1016/j.pt.2004.08.001.

KAPLAN, Ray M., DENWOOD, Matthew J., NIELSEN, Martin K., THAMSBORG, Stig M., TORGERSON, Paul R., GILLEARD, John S., DOBSON, Robert J., VERCRUYSSSE, Jozef et LEVECKE, Bruno, 2023. World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (W.A.A.V.P.) guideline for diagnosing anthelmintic resistance using the faecal egg count reduction test in ruminants, horses and swine. *Veterinary Parasitology*. juin 2023. Vol. 318, pp. 109936. DOI 10.1016/j.vetpar.2023.109936.

KELLY, J. D., WHITLOCK, H. V., THOMPSON, H. G., HALL, C. A., MARTIN, I. C. et LE JAMBRE, L. F., 1978. Physiological characteristics of free-living and parasitic stages of strains of *Haemonchus contortus*, susceptible or resistant to benzimidazole anthelmintics. *Research in Veterinary Science*. novembre 1978. Vol. 25, n° 3, pp. 376-385.

KEMPF, I. et ZEITOUNI, S., 2012. Coût biologique de la résistance aux antibiotiques : analyse et conséquences. *Pathologie Biologie*. avril 2012. Vol. 60, n° 2, pp. e9-e14. DOI 10.1016/j.patbio.2009.10.013.

KENYON, F., GREER, A.W., COLES, G.C., CRINGOLI, G., PAPADOPOULOS, E., CABARET, J., BERRAG, B., VARADY, M., VAN WYK, J.A., THOMAS, E., VERCRUYSSSE, J. et JACKSON, F., 2009. The role of targeted selective treatments in the development of refugia-based approaches to the control of gastrointestinal nematodes of small ruminants. *Veterinary Parasitology*. septembre 2009. Vol. 164, n° 1, pp. 3-11. DOI 10.1016/j.vetpar.2009.04.015.

KERBOEUF, D, BEAUMONT-SCHWARTZ, C et HUBET, J, 1988. Résistance des strongles gastro-intestinaux aux anthelminthiques chez les petits ruminants. . 1988. Vol. 164, n° 1001-1006.

KHAN, W. I. et COLLINS, S. M., 2004. Immune-mediated alteration in gut physiology and its role in host defence in nematode infection. *Parasite Immunology*. août 2004. Vol. 26, n° 8-9, pp. 319-326. DOI 10.1111/j.0141-9838.2004.00715.x.

KING, Irah L. et LI, Yue, 2018. Host–Parasite Interactions Promote Disease Tolerance to Intestinal Helminth Infection. *Frontiers in Immunology*. 20 septembre 2018. Vol. 9, pp. 2128. DOI 10.3389/fimmu.2018.02128.

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*. 28 septembre 2021. Vol. 14, n° 1, pp. 505. DOI 10.1186/s13071-021-05013-9.

- KÖNIGOVÁ, Alžbeta, URDA DOLINSKÁ, Michaela, BABJÁK, Michal, VON SAMSON-HIMMELSTJERNA, Georg, KOMÁROMYOVÁ, Michaela et VÁRADY, Marián, 2021. Experimental evidence for the lack of sensitivity of in vivo faecal egg count reduction testing for the detection of early development of benzimidazole resistance. *Parasitology Research*. janvier 2021. Vol. 120, n° 1, pp. 153-159. DOI 10.1007/s00436-020-06965-0.
- KOOYMAN, F. N. J., VAN KOOTEN, P. J. S., HUNTLEY, J. F., MACKELLAR, A., CORNELISSEN, A. W. C. A. et SCHALLIG, H. D. F. H., 1997. Production of a monoclonal antibody specific for ovine immunoglobulin E and its application to monitor serum IgE responses to *Haemonchus contortus* infection. *Parasitology*. avril 1997. Vol. 114, n° 4, pp. 395-406. DOI 10.1017/S0031182096008633.
- KORDALIS, N.G., ARSENOPOULOS, K., VASILEIOU, N.G.C., MAVROGIANNI, V.S., LIANOU, D.T., PAPADOPOULOS, E. et FTHENAKIS, G.C., 2019. Field evidence for association between increased gastrointestinal nematode burden and subclinical mastitis in dairy sheep. *Veterinary Parasitology*. janvier 2019. Vol. 265, pp. 56-62. DOI 10.1016/j.vetpar.2018.11.010.
- KOTZE, A. C. et PRICHARD, R. K., 2016. Résistance anthelminthique chez *Haemonchus contortus*. 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 30 avril 2024]. 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.
- KYRIAZAKIS, I., TOLKAMP, B.J. et HUTCHINGS, M.R., 1998. Towards a functional explanation for the occurrence of anorexia during parasitic infections. *Animal Behaviour*. août 1998. Vol. 56, n° 2, pp. 265-274. DOI 10.1006/anbe.1998.0761.
- LACROUX, Caroline, 2006. Régulation des populations de Nématodes gastro-intestinaux (*Haemonchus contortus* et *Trichostrongylus colubriformis*) dans deux races ovines, INRA 401 et Barbados Black Belly. . 2006.
- LAING, Roz, MAITLAND, Kirsty, LECOVÁ, Lenka, SKUCE, Philip J., TAIT, Andy et DEVANEY, Eileen, 2016. Analysis of putative resistance gene loci in UK field populations of *Haemonchus contortus* after 6 years of macrocyclic lactone use. *International Journal for Parasitology*. septembre 2016. Vol. 46, n° 10, pp. 621-630. DOI 10.1016/j.ijpara.2016.03.010.

LAVIANDE.FR, 2024. La consommation de viande bio – Toutes nos informations. [en ligne]. 2024. [Consulté le 26 juin 2024]. Disponible à l'adresse : <https://www.la-viande.fr/cuisine-achat/signe-origines-qualite/viande-bio/consommation-viande-bio>

LE GUYADER, Hervé, 1998. *L'évolution*. Paris : « Pour la science » [diff. Belin]. Bibliothèque « Pour la science ». ISBN 978-2-84245-008-3. 576.8

LE JAMBRE, L. F., 1995. Relation entre la perte de sang et le nombre de vers, la biomasse et la production d'œufs chez les moutons infectés par *Haemonchus*. *International Journal for Parasitology*. 1 mars 1995. Vol. 25, n° 3, pp. 269-273. DOI 10.1016/0020-7519(94)00118-8.

LE JAMBRE, L. F., MARTIN, P. J. et JARRETT, R. G., 1982. Comparison of changes in resistance of *Haemonchus contortus* eggs following withdrawal of thiabendazole selection. *Research in Veterinary Science*. janvier 1982. Vol. 32, n° 1, pp. 39-43.

LE JAMBRE, L. F. et ROYAL, W. M., 1977. Génétique des types de forme vulvaire chez *Haemonchus contortus* : *Haemonchus contortus* des plateaux du nord de la Nouvelle-Galles du Sud. *International Journal for Parasitology*. 1 décembre 1977. Vol. 7, n° 6, pp. 481-487. DOI 10.1016/0020-7519(77)90010-8.

LE MER, JM, 2017. Gestion de l'apparition des résistances aux anthelminthiques chez les ovins. *JNGTV Reims 2017*. 2017. pp. 517-522.

LEATHWICK, D M, 2012. Managing anthelmintic resistance – Use of a combination anthelmintic and leaving some lambs untreated to slow the development of resistance to ivermectin. *Veterinary Parasitology*. 2012.

LEATHWICK, Dave M., 2013. Managing anthelmintic resistance – Parasite fitness, drug use strategy and the potential for reversion towards susceptibility. *Veterinary Parasitology*. 15 novembre 2013. Vol. 198, n° 1, pp. 145-153. DOI 10.1016/j.vetpar.2013.08.022.

LEATHWICK, Dave M., GANESH, Siva et WAGHORN, Tania S., 2015. Evidence for reversion towards anthelmintic susceptibility in *Teladorsagia circumcincta* in response to resistance management programmes. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*. avril 2015. Vol. 5, n° 1, pp. 9-15. DOI 10.1016/j.ijpddr.2015.01.001.

LEATHWICK, D.M. et BESIÉ, R.B., 2014. The management of anthelmintic resistance in grazing ruminants in Australasia—Strategies and experiences. *Veterinary Parasitology*. juillet 2014. Vol. 204, n° 1-2, pp. 44-54. DOI 10.1016/j.vetpar.2013.12.022.

LEATHWICK, D.M., MILLER, C.M. et FRASER, K., 2015. Selection for anthelmintic resistant *Teladorsagia circumcincta* in pre-weaned lambs by treating their dams with long-acting moxidectin injection. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*. décembre 2015. Vol. 5, n° 3, pp. 209-214. DOI 10.1016/j.ijpddr.2015.11.001.

LEATHWICK, Dm, WAGHORN, Ts, MILLER, Cm, ATKINSON, Ds, HAACK, Na et OLIVER, A-M, 2006. Selective and on-demand drenching of lambs: Impact on parasite populations and performance of lambs. *New Zealand Veterinary Journal*. décembre 2006. Vol. 54, n° 6, pp. 305-312. DOI 10.1080/00480169.2006.36715.

LEFÈVRE, Pierre-Charles (éd.), 2003. *Principales maladies infectieuses et parasitaires du bétail: Europe et régions chaudes*. Paris : Tec @ Doc [u.a.]. ISBN 978-2-7430-0495-8.

LEJAMBRE, Leo F, RACTLIFFE, L H, WHITLOCK, J H et CROFTON, H D, 1970. Polymorphism and Egg-Size in the Sheep Nematode, *Haemonchus contortus*. *Evolution*. 1970. Vol. 24, n° 3, pp. 625-631.

LEJAMBRE, L.F. et WHITLOCK, J.H., 1973. Optimum temperature for egg development of phenotypes in *haemonchus contortus* cayugensis as determined by arrhenius diagrams and sacher's entropy function. *International Journal for Parasitology*. mai 1973. Vol. 3, n° 3, pp. 299-310. DOI 10.1016/0020-7519(73)90107-0.

LESPINE, Anne, CHARTIER, Christophe, HOSTE, Hervé et ALVINERIE, Michel, 2012. Endectocides in goats: Pharmacology, efficacy and use conditions in the context of anthelmintics resistance. *Small Ruminant Research*. mars 2012. Vol. 103, n° 1, pp. 10-17. DOI 10.1016/j.smallrumres.2011.10.013.

LESPINE, Anne, MÉNEZ, Cécile, BOURGUINAT, Catherine et PRICHARD, Roger K., 2011. P-glycoproteins and other multidrug resistance transporters in the pharmacology of anthelmintics: Prospects for reversing transport-dependent anthelmintic resistance. *International Journal for Parasitology, Drugs and Drug Resistance*. 7 novembre 2011. Vol. 2, pp. 58-75. DOI 10.1016/j.ijpddr.2011.10.001.

LESPINE, Anne, SUTRA, Jean-François, DUPUY, Jacques, ALVINERIE, Michel et AUMONT, Gilles, 2004. The influence of parasitism on the pharmacokinetics of moxidectin in lambs. *Parasitology Research*. 1 juin 2004. Vol. 93, n° 2, pp. 121-126. DOI 10.1007/s00436-004-1084-x.

LEVECKE, Bruno, KAPLAN, Ray M., THAMSBORG, Stig M., TORGERSON, Paul R., VERCRUYSE, Jozef et DOBSON, Robert J., 2018. How to improve the standardization and the diagnostic performance of the fecal egg count reduction test? *Veterinary Parasitology*. avril 2018. Vol. 253, pp. 71-78. DOI 10.1016/j.vetpar.2018.02.004.

LEVIN, Bruce R, PERROT, Véronique et WALKER, Nina, 2000. Compensatory Mutations, Antibiotic Resistance and the Population Genetics of Adaptive Evolution in Bacteria. *Genetics*. 1 mars 2000. Vol. 154, n° 3, pp. 985-997. DOI 10.1093/genetics/154.3.985.

LUO, Xiaoping, SHI, Xiaona, YUAN, Chunxiu, AI, Min, GE, Cheng, HU, Min, FENG, Xingang et YANG, Xiaoye, 2017. Genome-wide SNP analysis using 2b-RAD sequencing identifies the candidate genes putatively associated with resistance to ivermectin in *Haemonchus contortus*. *Parasites & Vectors*. décembre 2017. Vol. 10, n° 1, pp. 31. DOI 10.1186/s13071-016-1959-6.

MACKINNON, K.M., BURTON, J.L., ZAJAC, A.M. et NOTTER, D.R., 2009. Microarray analysis reveals difference in gene expression profiles of hair and wool sheep infected with *Haemonchus contortus*. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. août 2009. Vol. 130, n° 3-4, pp. 210-220. DOI 10.1016/j.vetimm.2009.02.013.

MAHMOUD, Mubarak Ahmed Mohammed, ELFADIL, Abdelhamid Ahmed Mohamed, AHMED, Edris, ADAM, Ibrahim Abdulrahman, MOHAMED, Elamir Gafar Saad, BUSHARA, Shakir Bakhit et SHUAIB, Yassir A, 2017. Epidemiological Study of *Haemonchus contortus* among Sheep in North Kordufan State, Sudan. . 2017.

MAINGI, N., SCOTT, M. E. et PRICHARD, R. K., 1990. Effect of selection pressure for thiabendazole resistance on fitness of *Haemonchus contortus* in sheep. *Parasitology*. avril 1990. Vol. 100, n° 2, pp. 327-335. DOI 10.1017/S0031182000061345.

MANUEL MERCK, 2022. Perinatal Anemia - Pediatrics - Merck Manual Professional Edition. [en ligne]. 2022. [Consulté le 2 octobre 2024]. Disponible à l'adresse : <https://www.merckmanuals.com/professional/pediatrics/perinatal-hematologic-disorders/perinatal-anemia>

MAQBOOL, I., WANI, Z. A., SHAHARDAR, R. A., ALLAIE, I. M. et SHAH, M. M., 2017. Integrated parasite management with special reference to gastro-intestinal nematodes. *Journal of Parasitic Diseases*. mars 2017. Vol. 41, n° 1, pp. 1-8. DOI 10.1007/s12639-016-0765-6.

MARTIN, Pj, ANDERSON, N et JARRETT, Rg, 1989. Detecting benzimidazole resistance with faecal egg count reduction tests and *in vitro* assays. *Australian Veterinary Journal*. août 1989. Vol. 66, n° 8, pp. 236-240. DOI 10.1111/j.1751-0813.1989.tb13578.x.

MARTINS, Aline Carvalho, BERGAMASCO, Paula Luzia Formigoni, FELIPPELLI, Gustavo, TEBALDI, José Hairton, MORAES, Marcela Figueredo Duarte, TESTI, Alan Jonathan Pereira, LAPERA, Ivan Moura et HOPPE, Estevam Guilherme Lux, 2017. *Haemonchus contortus* resistance to monepantel in sheep: fecal egg count reduction tests and randomized controlled trials. *Semina: Ciências Agrárias*. 2 mars 2017. Vol. 38, n° 1, pp. 231. DOI 10.5433/1679-0359.2017v38n1p231.

MAULEON, H et GRUNER, L, 2020. INFLUENCE DE LA DÉSHYDRATATION DES FÈCES D'OVINS SUR L'ÉVOLUTION DES STADES LIBRES DE STRONGLES GASTRO-INTESTINAUX. . 2020.

MAVROT, Fabien, HERTZBERG, Hubertus et TORGERSON, Paul, 2015. Effect of gastro-intestinal nematode infection on sheep performance: a systematic review and meta-analysis. *Parasites & Vectors*. décembre 2015. Vol. 8, n° 1, pp. 557. DOI 10.1186/s13071-015-1164-z.

MCKENNA, Pb, 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.

MCNALLY, Jody, CALLAN, David, ANDRONICOS, Nicholas, BOTT, Nathan et HUNT, Peter W., 2013. DNA-based methodology for the quantification of gastrointestinal nematode eggs in sheep faeces. *Veterinary Parasitology*. décembre 2013. Vol. 198, n° 3-4, pp. 325-335. DOI 10.1016/j.vetpar.2013.09.014.

MEEUSEN, Els N.T., 1999. Immunology of helminth infections, with special reference to immunopathology. *Veterinary Parasitology*. août 1999. Vol. 84, n° 3-4, pp. 259-273. DOI 10.1016/S0304-4017(99)00038-2.

- 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.
- MERLIN, Francesca, 2011. Le « hasard évolutionnaire » de toute mutation génétique, ou la vision consensuelle de la Synthèse Moderne: *Bulletin d'histoire et d'épistémologie des sciences de la vie*. 1 janvier 2011. Vol. Volume 18, n° 1, pp. 79-108. DOI 10.3917/bhesv.181.0079.
- MILHES, M., GUILLERM, M., ROBIN, M., EICHSTADT, M., ROY, C., GRISEZ, C., PRÉVOT, F., LIÉNARD, E., BOUHSIRA, E., FRANC, M. et JACQUIET, P., 2017. A real-time PCR approach to identify anthelmintic-resistant nematodes in sheep farms. *Parasitology Research*. mars 2017. Vol. 116, n° 3, pp. 909-920. DOI 10.1007/s00436-016-5364-z.
- MILLER, H. R., JACKSON, F., NEWLANDS, G. et APPELYARD, W. T., 1983. Immune exclusion, a mechanism of protection against the ovine nematode *Haemonchus contortus*. *Research in Veterinary Science*. novembre 1983. Vol. 35, n° 3, pp. 357-363.
- MINISTÈRE, Agriculture, 2023. Le plan Écoantibio 3 (2023-2028). *Ministère de l'Agriculture et de la Souveraineté alimentaire* [en ligne]. 2023. [Consulté le 26 juin 2024]. Disponible à l'adresse : <https://agriculture.gouv.fr/le-plan-ecoantibio-3-2023-2028>
- MOLENTO, M.B., WANG, G.T. et PRICHARD, R.K., 1999. Decreased ivermectin and moxidectin sensitivity in *Haemonchus contortus* selected with moxidectin over 14 generations. *Veterinary Parasitology*. septembre 1999. Vol. 86, n° 1, pp. 77-81. DOI 10.1016/S0304-4017(99)00131-4.
- MORGAN, E.R. et VAN DIJK, J., 2012. Climate and the epidemiology of gastrointestinal nematode infections of sheep in Europe. *Veterinary Parasitology*. septembre 2012. Vol. 189, n° 1, pp. 8-14. DOI 10.1016/j.vetpar.2012.03.028.
- MUCHIUT, Sebastián, 2021. Influence of faecal culture media and incubation time on the yield of infective larvae of *Haemonchus contortus* (Rudolphi 1803). *Parasitol Res*. 2021.
- NAEEM, Muhammad, IQBAL, Zahid et ROOHI, Nabila, 2021. Ovine haemonchosis: a review. *Tropical Animal Health and Production*. mars 2021. Vol. 53, n° 1, pp. 19. DOI 10.1007/s11250-020-02439-8.
- NIELSEN, M.K., REINEMEYER, C.R., DONECKER, J.M., LEATHWICK, D.M., MARCHIONDO, A.A. et KAPLAN, R.M., 2014. Anthelmintic resistance in equine parasites—Current evidence and knowledge gaps. *Veterinary Parasitology*. juillet 2014. Vol. 204, n° 1-2, pp. 55-63. DOI 10.1016/j.vetpar.2013.11.030.
- O'CONNOR, Lauren J., WALKDEN-BROWN, Stephen W. et KAHN, Lewis P., 2006. Ecology of the free-living stages of major trichostrongylid parasites of sheep. *Veterinary Parasitology*. novembre 2006. Vol. 142, n° 1-2, pp. 1-15. DOI 10.1016/j.vetpar.2006.08.035.

ODORICO, Andréas, 2019. *Modéliser l'évolution de la relation génotype-phénotypes dans des réseaux de régulation*. Thèse de doctorat. Paris : Université Paris-Saclay.

OTSEN, Myrthe, HOEKSTRA, Ruurdjtje, PLAS, Martijn E, BUNTJER, Jacob B, LENSTRA, Johannes A et ROOS, Marleen H, 2001. Ampli[®]ed fragment length polymorphism analysis of genetic diversity of *Haemonchus contortus* during selection for drug resistance. *International Journal for Parasitology*. 2001.

PAPADOPOULOS, E., 2008. Anthelmintic resistance in sheep nematodes. *Small Ruminant Research*. avril 2008. Vol. 76, n° 1-2, pp. 99-103. DOI 10.1016/j.smallrumres.2007.12.012.

PARAUD, C., PORS, I, MARCOTTY, T et DEVOS, J., 2014. Un premier cas de résistance aux lactones macrocycliques chez les nématodes gastro-intestinaux confirmé en élevage ovin en France. *21ème journée des Rencontres autour des Recherches sur les Ruminants*. 2014. N° 1, pp. 325-328.

PARAUD, Carine, PORS, Isabelle, REHBY, Liliane et CHARTIER, Christophe, 2010. Absence of ivermectin resistance in a survey on dairy goat nematodes in France. *Parasitology Research*. mai 2010. Vol. 106, n° 6, pp. 1475-1479. DOI 10.1007/s00436-010-1781-6.

PEPIN, M et CAILLAT-CARDINAL, M-P, 2015. Immunomodulation par les helminthes parasites des ruminants: conséquences sur le développement de vaccins et la compétence immunitaire de l'hôte. *JNGTV 2015, Nantes*. 2015. pp. 283-288.

PEYCRU, Pierre, 2006. *Biologie: 1re année BCPST tout-en-un*. Paris : Dunod. J'intègre. ISBN 978-2-10-049965-6. 571.6

PLAYFORD, Mc, SMITH, An, LOVE, S, BESIÉ, Rb, KLUVER, P et BAILEY, Jn, 2014. Prevalence and severity of anthelmintic resistance in ovine gastrointestinal nematodes in Australia (2009–2012). *Australian Veterinary Journal*. décembre 2014. Vol. 92, n° 12, pp. 464-471. DOI 10.1111/avj.12271.

POULIN, Robert, 1997. Population abundance and sex ratio in dioecious helminth parasites. *Oecologia*. 18 juillet 1997. Vol. 111, n° 3, pp. 375-380. DOI 10.1007/s004420050248.

PRICHARD, R. K., HALL, C. A., KELLY, J. D., MARTIN, I. C. A. et DONALD, A. D., 1980. THE PROBLEM OF ANTHELMINTIC RESISTANCE IN NEMATODES. *Australian Veterinary Journal*. mai 1980. Vol. 56, n° 5, pp. 239-250. DOI 10.1111/j.1751-0813.1980.tb15983.x.

RANJAN, S, WANG, G.T, HIRSCHLEIN, C et SIMKINS, K.L, 2002. Selection for resistance to macrocyclic lactones by *Haemonchus contortus* in sheep. *Veterinary Parasitology*. janvier 2002. Vol. 103, n° 1-2, pp. 109-117. DOI 10.1016/S0304-4017(01)00551-9.

RCP, 2016. [en ligne]. [Consulté le 25 juin 2024]. Disponible à l'adresse : <https://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=EPRINEX+MULTI+5+MG%2fML+SOLUTION+POUR-ON+POUR+BOVINS+OVINS+ET+CAPRINS>

RCP, 2020. [en ligne]. [Consulté le 23 avril 2024]. Disponible à l'adresse : <https://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=EPRECIS+5+MG%2fML+SOLUTION+POUR+POUR-ON+POUR+BOVINS%2c+OVINS+ET+CAPRINS>

RCP CYDECTINE 1%, 2024. RCP. [en ligne]. 2024. [Consulté le 26 juin 2024]. Disponible à l'adresse : <https://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=CYDECTINE+1+%25+SOLUTION+INJECTABLE+POUR+OVINS>

RCP EPRECIS POUR ON 2015, 2015. EPRECIS® 5 mg/mL Solution pour pour-on pour bovins, ovins et caprins - Med'Vet. [en ligne]. 2015. [Consulté le 27 juin 2024]. Disponible à l'adresse : <https://med-vet.fr/produits/medicament/eprecis-5-mgml-solutionpour-onbovins-ovinscaprins/5e96a82b-8824-4f2f-817a-a2eae87df0a9>

READ, Andrew F, GRAHAM, Andrea L et RÅBERG, Lars, 2008. Animal Defenses against Infectious Agents: Is Damage Control More Important Than Pathogen Control. *PLoS Biology*. 23 décembre 2008. Vol. 6, n° 12, pp. e1000004. DOI 10.1371/journal.pbio.1000004.

REDMAN, Elizabeth, PACKARD, Erica, GRILLO, Victoria, SMITH, Judith, JACKSON, Frank et GILLEARD, John Stuart, 2008. Microsatellite analysis reveals marked genetic differentiation between *Haemonchus contortus* laboratory isolates and provides a rapid system of genetic fingerprinting. *International Journal for Parasitology*. janvier 2008. Vol. 38, n° 1, pp. 111-122. DOI 10.1016/j.ijpara.2007.06.008.

Règlement (CE) n o 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH), instituant une agence européenne des produits chimiques, modifiant la directive 1999/45/CE et abrogeant le règlement (CEE) n o 793/93 du Conseil et le règlement (CE) n o 1488/94 de la Commission ainsi que la directive 76/769/CEE du Conseil et les directives 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE et 2000/21/CE de la Commission, 2006. [en ligne]. [Consulté le 26 juin 2024]. Disponible à l'adresse : <http://data.europa.eu/eli/reg/2006/1907/oj/fra>

Règlement (UE) 2019/ du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018 relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE, 2019. . N° Article 115, pp. 67.

Résistance à l'éprinomectine dans les élevages de brebis laitières des Pyrénées atlantiques: quelles solutions innovantes?, 2023. . Thèse vétérinaire. Université Paul Sabatier.

REYNECKE, D.P., VAN WYK, J.A., GUMMOW, B., DORNY, P. et BOOMKER, J., 2011. Validation of the FAMACHA© eye colour chart using sensitivity/specificity analysis on two South African sheep farms. *Veterinary Parasitology*. mai 2011. Vol. 177, n° 3-4, pp. 203-211. DOI 10.1016/j.vetpar.2009.08.023.

RICHELME, Aline et GREIL, Sébastien, 2019. Évaluation de la résistance des strongles gastro-intestinaux aux anthelminthiques dans sept élevages ovins allaitants du Limousin. . 2019.

RINALDI, L., VENEZIANO, V., MORGOGLIONE, M.E., PENNACCHIO, S., SANTANIELLO, M., SCHIOPPI, M., MUSELLA, V., FEDELE, V. et CRINGOLI, G., 2009. Is gastrointestinal strongyle faecal egg count influenced by hour of sample collection and worm burden in goats? *Veterinary Parasitology*. juillet 2009. Vol. 163, n° 1-2, pp. 81-86.

DOI 10.1016/j.vetpar.2009.03.043.

RINALDI, Laura, AMADESI, Alessandra, DUFOURD, Elaudy, BOSCO, Antonio, GADANHO, Marion, LEHEBEL, Anne, MAURELLI, Maria Paola, CHAUVIN, Alain, CHARLIER, Johannes, CRINGOLI, Giuseppe, RAVINET, Nadine et CHARTIER, Christophe, 2019. Rapid assessment of faecal egg count and faecal egg count reduction through composite sampling in cattle. *Parasites & Vectors*. décembre 2019. Vol. 12, n° 1, pp. 353. DOI 10.1186/s13071-019-3601-x.

RINALDO, Mélanie, 2016. Intérêts et limites de la sélection génétique des ovins pour la résistance aux strongles gastro-intestinaux : un exemple en race allaitante Romane. . 2016.

RIVIERE, Jim E. et PAPICH, Mark G., 2013. *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. John Wiley & Sons. ISBN 978-1-118-68590-7.

ROBERTS, J L et SWAN, R A, 1982. STUDIES OF OVINE HAEMONCHOSIS. 2. RELATION- TOTAL WORM COUNTS OF HAEMONCHUS CONTORTUS, VALUES AND BODYWEIGHT. . 1982.

ROEBER, Florian, JEX, Aaron R et GASSER, Robin B, 2013. Impact of gastrointestinal parasitic nematodes of sheep, and the role of advanced molecular tools for exploring epidemiology and drug resistance - an Australian perspective. *Parasites & Vectors*. décembre 2013. Vol. 6, n° 1, pp. 153. DOI 10.1186/1756-3305-6-153.

ROEBER, Florian, JEX, Aaron R. et GASSER, Robin B., 2013. Advances in the diagnosis of key gastrointestinal nematode infections of livestock, with an emphasis on small ruminants. *Biotechnology Advances*. 1 décembre 2013. Vol. 31, n° 8, pp. 1135-1152. DOI 10.1016/j.biotechadv.2013.01.008.

ROSE, Hannah, CAMINADE, Cyril, BASHIR BOLAJOKO, Muhammad, PHELAN, Paul, VAN DIJK, Jan, BAYLIS, Matthew, WILLIAMS, Diana et MORGAN, E.R., 2016. Climate-driven changes to the spatio-temporal distribution of the parasitic nematode, *Haemonchus contortus*, in sheep in Europe. . 2016. N° 22, pp. 1271-1285.

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*. août 2014. Vol. 3, n° 2, pp. 209-219. DOI 10.1016/j.ijppaw.2014.01.001.

ROSE, J.H., 1966. The Vulval Flap Formula of *Haemonchus contortus* from Sheep in South-east England. *Research in Veterinary Science*. octobre 1966. Vol. 7, n° 4, pp. 480-483. DOI 10.1016/S0034-5288(18)34671-X.

ROSSANIGO, Carlos Esteban, 1992. *Rôle de l'eau et de la température sur les taux de développement des nématodes parasites du tractus digestif des ruminants* [en ligne]. PhD Thesis. Disponible à l'adresse : <http://www.theses.fr/1992MON20293>

- ROSTANG, Antoine, 2023. Antiparasitaires en médecine des ruminants: mieux les comprendre pour mieux les maîtriser. . 2023. Vol. Poitier 2023, pp. 297-302.
- ROSTANG, Antoine, BELLOC, Catherine, LEBLANC MARIDOR, Mily et POULIQUEN, Hervé, 2023. La pharmacie vétérinaire – un enjeu majeur pour un élevage durable. *INRAE Productions Animales* [en ligne]. 31 janvier 2023. [Consulté le 26 juin 2024]. DOI 10.20870/productions-animales.2022.35.4.7181. Disponible à l'adresse : <https://productions-animales.org/article/view/7181>
- ROSTANG, Antoine, CHARTIER, Christophe et JACQUIET, Philippe, 2022. L'usage de l'éprinomectine chez les petits ruminants. . octobre 2022. N° 434.
- ROSTANG, Antoine, DEVOS, Jacques et CHARTIER, Christophe, 2020. Review of the Eprinomectin effective doses required for dairy goats: Where do we go from here? *Veterinary Parasitology*. janvier 2020. Vol. 277, pp. 108992. DOI 10.1016/j.vetpar.2019.108992.
- ROTHWELL, T.L.W., 1989. Immune expulsion of parasitic nematodes from the alimentary tract. *International Journal for Parasitology*. avril 1989. Vol. 19, n° 2, pp. 139-168. DOI 10.1016/0020-7519(89)90003-9.
- SACCAREAU, Mathilde, SALLÉ, Guillaume, ROBERT-GRANIÉ, Christèle, DUCHEMIN, Tom, JACQUIET, Philippe, BLANCHARD, Alexandra, CABARET, Jacques et MORENO, Carole R., 2017. Meta-analysis of the parasitic phase traits of *Haemonchus contortus* infection in sheep. *Parasites & Vectors*. décembre 2017. Vol. 10, n° 1, pp. 201. DOI 10.1186/s13071-017-2131-7.
- SACHOT, E et PUYT, JD, 2001. Les différents calculs du temps d'attente. *Le Point vétérinaire*. 2001. N° 32, pp. 48-51.
- SANDS, Bryony et WALL, Richard, 2018. Sustained parasiticide use in cattle farming affects dung beetle functional assemblages. *Agriculture, Ecosystems & Environment*. octobre 2018. Vol. 265, pp. 226-235. DOI 10.1016/j.agee.2018.06.012.
- SARGISON, Neil D., REDMAN, Elizabeth, MORRISON, Alison A., BARTLEY, David J., JACKSON, Frank, HOBERG, Eric et GILLEARD, John S., 2019. Mating barriers between genetically divergent strains of the parasitic nematode *Haemonchus contortus* suggest incipient speciation. *International Journal for Parasitology*. juin 2019. Vol. 49, n° 7, pp. 531-540. DOI 10.1016/j.ijpara.2019.02.008.
- SAUERMAN, Christian W., CANDY, Paul, WAGHORN, Tania S., BEKELAAR, Kiliana et LEATHWICK, Dave M., 2021. Host effects on the free-living stages of *Haemonchus contortus*. *Veterinary Parasitology*. avril 2021. Vol. 292, pp. 109401. DOI 10.1016/j.vetpar.2021.109401.
- SCARE, Jessica, 2019. *Anthelmintic Resistance in Equine Parasites: Mechanisms and Treatment Approaches* [en ligne]. University of Kentucky Libraries. [Consulté le 28 juin 2024]. Disponible à l'adresse : https://uknowledge.uky.edu/gluck_etds/40/

SCHÄDLER, M., JUNG, G., AUGÉ, H. et BRANDL, R., 2003. Does the Fretwell–Oksanen model apply to invertebrates? *Oikos*. janvier 2003. Vol. 100, n° 1, pp. 203-207. DOI 10.1034/j.1600-0706.2003.11821.x.

SCHALLIG, H. D. F. H., 2000. Immunological responses of sheep to *Haemonchus contortus*. *Parasitology*. mai 2000. Vol. 120, n° 7, pp. 63-72. DOI 10.1017/S003118209900579X.

SCOTT, E. et ARMOUR, J., 1991. Effect of development of resistance to benzimidazoles, salicylanilides and ivermectin on the pathogenicity and survival of *Haemonchus contortus*. *Veterinary Record*. 13 avril 1991. Vol. 128, n° 15, pp. 346-349. DOI 10.1136/vr.128.15.346.

SEESAO, Y., GAY, M., MERLIN, S., VISCOGLIOSI, E., ALIOUAT-DENIS, C. M. et AUDEBERT, C., 2017. A review of methods for nematode identification. *Journal of Microbiological Methods*. 1 juillet 2017. Vol. 138, pp. 37-49. DOI 10.1016/j.mimet.2016.05.030.

SEVILA, A., 2015. *Relation entre comportement spatial et parasitisme chez le chevreuil en milieu anthropisé*. Doctorat. Toulouse : Université Paul Sabatier.

SHAW, D. J. et DOBSON, A. P., 1995. Patterns of macroparasite abundance and aggregation in wildlife populations: a quantitative review. *Parasitology*. janvier 1995. Vol. 111, n° S1, pp. S111-S133. DOI 10.1017/S0031182000075855.

SICARD, S., 2010. Faisabilité d'une sélection génétique sur la résistance aux strongles gastro-intestinaux chez les ovins laitiers dans les Pyrénées Atlantiques. . 2010.

SILAR, Philippe, 2020. Génétique: Concepts de Base et Notions Approfondies. . 2020. pp. 251.

SILVESTRE, Anne, LEIGNEL, Vincent, BERRAG, Boumadiane, GASNIER, Nadine, HUMBERT, Jean-François, CHARTIER, Christophe et CABARET, Jacques, 2002. Sheep and goat nematode resistance to anthelmintics: pro and cons among breeding management factors. *Veterinary Research*. septembre 2002. Vol. 33, n° 5, pp. 465-480. DOI 10.1051/vetres:2002033.

SLATKIN, Montgomery, 2008. Linkage disequilibrium — understanding the evolutionary past and mapping the medical future. *Nature Reviews Genetics*. juin 2008. Vol. 9, n° 6, pp. 477-485. DOI 10.1038/nrg2361.

SMOTHERS, C.D., SUN, F. et DAYTON, A.D., 1999. Comparison of arithmetic and geometric means as measures of a central tendency in cattle nematode populations. *Veterinary Parasitology*. mars 1999. Vol. 81, n° 3, pp. 211-224. DOI 10.1016/S0304-4017(98)00206-4.

SOUTHWOOD, T.R.E., 1978. *Ecological methods with particular reference to the study of insect population*. Chapman and Hall. Londres.

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*. février 1994. Vol. 24, n° 1, pp. 103-108. DOI 10.1016/0020-7519(94)90063-9.

STEAR, M. J., BISHOP, S. C., DOLIGALSKA, M., DUNCAN, J. L., HOLMES, P. H., IRVINE, J., MCCRIRIE, L., MCKELLAR, Q. A., SINSKI, E. et MURRAY, Max, 1995. Regulation of egg production, worm burden, worm length and worm fecundity by host responses in sheep infected with *Ostertagia circumcincta*. *Parasite Immunology*. décembre 1995. Vol. 17, n° 12, pp. 643-652. DOI 10.1111/j.1365-3024.1995.tb01010.x.

STEAR, M.J. et MURRAY, M., 1994. Genetic resistance to parasitic disease: particularly of resistance in ruminants to gastrointestinal nematodes. *Veterinary Parasitology*. août 1994. Vol. 54, n° 1-3, pp. 161-176. DOI 10.1016/0304-4017(94)90089-2.

STEARNS, S. C., 1989. Trade-Offs in Life-History Evolution. *Functional Ecology*. 1989. Vol. 3, n° 3, pp. 259. DOI 10.2307/2389364.

STEARNS, Stephen C., 1976. Life-History Tactics: A Review of the Ideas. *The Quarterly Review of Biology*. mars 1976. Vol. 51, n° 1, pp. 3-47. DOI 10.1086/409052.

STURTEVANT, A. H., 1937. Essays on Evolution. I. On the Effects of Selection on Mutation Rate. *The Quarterly Review of Biology*. décembre 1937. Vol. 12, n° 4, pp. 464-467. DOI 10.1086/394543.

SUTHERLAND, Ian et SCOTT, Ian, 2010. *Gastrointestinal nematodes of sheep and cattle: biology and control*. Chichester : Wiley-Blackwell. ISBN 978-1-4051-8582-0. 636.089 6965

SYKES, Ar et COOP, R L, 2001. Interaction between nutrition and gastrointestinal parasitism in sheep. *New Zealand Veterinary Journal*. décembre 2001. Vol. 49, n° 6, pp. 222-226. DOI 10.1080/00480169.2001.36236.

TANDON, R. et KAPLAN, R.M., 2004. Evaluation of a larval development assay (DrenchRite®) for the detection of anthelmintic resistance in cyathostomin nematodes of horses. *Veterinary Parasitology*. mai 2004. Vol. 121, n° 1-2, pp. 125-142. DOI 10.1016/j.vetpar.2003.09.016.

TAYLOR, M. A., COOP, R. L. et WALL, Richard, 2015. *Veterinary Parasitology*. John Wiley & Sons. ISBN 978-1-119-07369-7.

TAYLOR, M.A., HUNT, K.R. et GOODYEAR, K.L., 2002. Anthelmintic resistance detection methods. *Veterinary Parasitology*. janvier 2002. Vol. 103, n° 3, pp. 183-194. DOI 10.1016/S0304-4017(01)00604-5.

TEREFE, Getachew, 2007. Rôle des éosinophiles dans la régulation des populations d'*Haemonchus contortus* chez le mouton. . 2007.

THOMAS, Frédéric, GUÉGAN, Jean-François et RENAUD, François, 2007. *Écologie et évolution des systèmes parasités: cours*. Bruxelles : De Boeck. Licence maîtrise doctorat. ISBN 978-2-8041-5308-3. 577.857

TORGERSON, Paul R., PAUL, Michaela et FURRER, Reinhard, 2014. Evaluating faecal egg count reduction using a specifically designed package "eggCounts" in R and a user friendly

web interface. *International Journal for Parasitology*. avril 2014. Vol. 44, n° 5, pp. 299-303. DOI 10.1016/j.ijpara.2014.01.005.

TORRES-ACOSTA, J.F.J. et HOSTE, H., 2008. Alternative or improved methods to limit gastro-intestinal parasitism in grazing sheep and goats. *Small Ruminant Research*. juillet 2008. Vol. 77, n° 2-3, pp. 159-173. DOI 10.1016/j.smallrumres.2008.03.009.

TROELL, K., TINGSTEDT, C. et HÖGLUND, J., 2006. Phenotypic characterization of *Haemonchus contortus* : a study of isolates from Sweden and Kenya in experimentally infected sheep. *Parasitology*. mars 2006. Vol. 132, n° 3, pp. 403-409. DOI 10.1017/S0031182005009182.

TURNER, JH, KATES, KC et WILSON, GI, 1962. L'interaction des infections simultanées des nématodes de la caillette, *Haemonchus contortus* , *Ostertagia circumcincta* et *Trichostrongylus axei* (Trichostrongylidae), chez les agneaux. . 1962. Vol. 29, n° 2, pp. 210-216.

URQUHART, G. M. (éd.), 1996. *Veterinary parasitology*. 2nd ed. Oxford, UK ; Ames, Iowa : Blackwell Science. ISBN 978-0-632-04051-3. SF810.A3 V425 1996

VERCRUYSSSE, Jozef, ALBONICO, Marco, BEHNKE, Jerzy M., KOTZE, Andrew C., PRICHARD, Roger K., MCCARTHY, James S., MONTRESOR, Antonio et LEVECKE, Bruno, 2011. Is anthelmintic resistance a concern for the control of human soil-transmitted helminths? *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*. décembre 2011. Vol. 1, n° 1, pp. 14-27. DOI 10.1016/j.ijpddr.2011.09.002.

VERDÚ, José R., LOBO, Jorge M., SÁNCHEZ-PIÑERO, Francisco, GALLEGO, Belén, NUMA, Catherine, LUMARET, Jean-Pierre, CORTEZ, Vieyle, ORTIZ, Antonio J., TONELLI, Mattia, GARCÍA-TEBA, Juan P., REY, Ana, RODRÍGUEZ, Alexandra et DURÁN, Jorge, 2018. Ivermectin residues disrupt dung beetle diversity, soil properties and ecosystem functioning: An interdisciplinary field study. *Science of The Total Environment*. mars 2018. Vol. 618, pp. 219-228. DOI 10.1016/j.scitotenv.2017.10.331.

VERÍSSIMO, Cecília José, NICIURA, Simone Cristina Méo, ALBERTI, Ana Lúcia Luz, RODRIGUES, Carlos Frederico Carvalho, BARBOSA, Cristina Maria Pacheco, CHIEBAO, Daniela Pontes, CARDOSO, Daniel, DA SILVA, Giane Serafim, PEREIRA, José Roberto, MARGATHO, Luiz Florêncio Franco, DA COSTA, Ricardo Lopes Dias, NARDON, Romeu Fernandes, UENO, Tatiana Evelyn Hayama, CURCI, Vera Cláudia Lorenzetti Magalhães et MOLENTO, Marcelo Beltrão, 2012. Multidrug and multispecies resistance in sheep flocks from São Paulo state, Brazil. *Veterinary Parasitology*. juin 2012. Vol. 187, n° 1-2, pp. 209-216. DOI 10.1016/j.vetpar.2012.01.013.

VLASSOFF, A. et MCKENNA, P. B., 1994. Nematode parasites of economic importance in sheep in New Zealand. *New Zealand Journal of Zoology*. janvier 1994. Vol. 21, n° 1, pp. 1-8. DOI 10.1080/03014223.1994.9517971.

WAGHORN, Ts, LEATHWICK, Dm, MILLER, Cm et ATKINSON, Ds, 2008. Brave or gullible: Testing the concept that leaving susceptible parasites in refugia will slow the development of

anthelmintic resistance. *New Zealand Veterinary Journal*. août 2008. Vol. 56, n° 4, pp. 158-163. DOI 10.1080/00480169.2008.36828.

WALLACE, D.S., BAIRDEN, K., DUNCAN, J.L., ECKERSALL, P.D., FISHWICK, G., HOLMES, P.H., MCKELLAR, Q.A., MITCHELL, S., MURRAY, M., PARKINS, J.J. et STEAR, M.J., 1999. The influence of increased feeding on the susceptibility of sheep to infection with *Haemonchus contortus*. *Animal Science*. octobre 1999. Vol. 69, n° 2, pp. 457-463. DOI 10.1017/S1357729800051031.

WOLSTENHOLME, Adrian J., FAIRWEATHER, Ian, PRICHARD, Roger, VON SAMSON-HIMMELSTJERNA, Georg et SANGSTER, Nicholas C., 2004. Drug resistance in veterinary helminths. *Trends in Parasitology*. octobre 2004. Vol. 20, n° 10, pp. 469-476. DOI 10.1016/j.pt.2004.07.010.

YILMAZ, Esra, RAMÜNKE, Sabrina, DEMELER, Janina et KRÜCKEN, Jürgen, 2017. Comparison of constitutive and thiabendazole-induced expression of five cytochrome P450 genes in fourth-stage larvae of *Haemonchus contortus* isolates with different drug susceptibility identifies one gene with high constitutive expression in a multi-resistant isolate. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*. décembre 2017. Vol. 7, n° 3, pp. 362-369. DOI 10.1016/j.ijpddr.2017.10.001.

ZAFFARONI, Enrico, TERESA MANFREDI, Maria, CITTERIO, Carlo, SALA, Marcello, PICCOLO, Giuliana et LANFRANCHI, Paolo, 2000. Host specificity of abomasal nematodes in free ranging alpine ruminants. *Veterinary Parasitology*. 27 juin 2000. Vol. 90, n° 3, pp. 221-230. DOI 10.1016/S0304-4017(00)00240-5.

ZAJAC, Anne M., 2006. Gastrointestinal Nematodes of Small Ruminants: Life Cycle, Anthelmintics, and Diagnosis. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*. novembre 2006. Vol. 22, n° 3, pp. 529-541. DOI 10.1016/j.cvfa.2006.07.006.

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*. mars 2020. Vol. 36, n° 1, pp. 73-87. DOI 10.1016/j.cvfa.2019.12.005.

ZOETIS FRANCE, 2018. RCP Valbazen. [en ligne]. 2018. [Consulté le 8 septembre 2024]. Disponible à l'adresse : <https://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=VALBAZEN+MOUTONS+ET+CHEVRES+1%2C9+%25>

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*. juillet 2016. Vol. 225, pp. 19-28. DOI 10.1016/j.vetpar.2016.05.015.

NOM : COULANGE Emmanuel

TITRE : Comparaison de la fitness et de la pathogénicité de souches d'*Haemonchus contortus* résistantes et sensibles à l'éprinomectine.

RÉSUMÉ :

L'haemonchose est l'une des principales causes de perte de production et de bien être animal en élevage ovin laitier. L'éprinomectine est la seule molécule permettant un traitement avec un temps d'attente nul pour la consommation du lait. Cependant, les cas de résistance d'*H. contortus* à cette molécule, identifiés pour la première fois dans les Pyrénées Atlantiques, se multiplient, et se sont étendus aux autres bassins de production de lait d'ovins. Des méthodes de prévention et de lutte contre le développement de la résistance se basent sur l'hypothèse que celle-ci induit un coût pour *H. contortus*, en impactant certains traits de vie. A ce jour, il n'existe pas d'étude permettant d'objectiver ce coût de la résistance pour *H. contortus* vis-à-vis de l'éprinomectine. Nous avons donc comparé la fitness et la pathogénicité de souches d'*H. contortus* ; 4 résistantes et 2 sensibles à l'éprinomectine. Elles proviennent d'isolat contemporains et de la même zone géographique. Pour cette étude, des lots de 10 agnelles de la même race et du même âge ont été infestés expérimentalement avec 5000 L3 de ces différentes souches. Les comparaisons des fitness et des impacts cliniques des souches entre les différents lots ne mettent pas en évidence de lien évident entre le statut de résistance de la souche à l'éprinomectine et son fitness ou sa pathogénicité. La principale conséquence de l'absence de coût de la résistance à l'éprinomectine pour *H. contortus* est une absence de possibilité de réversion de la résistance.

Mots clés : Fitness ; *Haemonchus contortus* ; Eprinomectine ; Résistance ; Ovin

TITLE : Comparison of fitness and pathogenicity of strains of *Haemonchus contortus* resistant and sensitive to eprinomectin

ABSTRACT :

Haemonchosis is one of the main causes of loss of production and animal welfare in dairy sheep farming. Eprinomectin is the only molecule that allows treatment with a zero withdrawal time for milk consumption. However, cases of resistance of *H. contortus* to this molecule, identified for the first time in the Atlantic Pyrenees, are multiplying and have spread to other areas where sheep milk is produced. Methods to prevent and control the development of resistance are based on the assumption that it induces a cost for *H. contortus*, by impacting certain life traits. To date, there are no studies to objectify the cost of resistance for *H. contortus* to eprinomectin. We compared the fitness and pathogenicity of strains of *H. contortus* ; 4 resistant and 2 susceptible to eprinomectin. They come from contemporary isolates and from the same geographical area. For this study, lots of 10 lambs of the same breed and age were experimentally infested with 5000 L3 of these different strains. Comparisons of fitness and clinical impacts of strains across batches do not show a clear relationship between the strain's eprinomectin resistance status and its fitness or pathogenicity. The main consequence of the lack of cost of eprinomectin resistance for *H. contortus* is that there is no possibility of reversal of resistance.

Keywords : Fitness ; *Haemonchus contortus* ; Eprinomectin ; Resistance ; Sheep