



Université  
de Toulouse

# THÈSE

En vue de l'obtention du

## DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

**Délivré par :**

Institut National Polytechnique de Toulouse (INP Toulouse)

**Discipline ou spécialité :**

Pathologie, Toxicologie, Génétique et Nutrition

---

**Présentée et soutenue par :**

Mme MATHILDE SACCAREAU

le lundi 28 novembre 2016

**Titre :**

Modélisation épidémiologique et génétique des parasites gastro-intestinaux au sein d'un troupeau d'ovins

---

**Ecole doctorale :**

Sciences Ecologiques, Vétérinaires, Agronomiques et Bioingénieries (SEVAB)

**Unité de recherche :**

Génétique, Physiologie et Systèmes d'Elevage (GenPhySE)

**Directeur(s) de Thèse :**

MME CAROLE MORENO-ROMIEUX

MME MARIE-HELENE PINARD-VAN DER LAAN

**Rapporteurs :**

Mme JOHANN DETILLEUX, UNIVERSITE DE LIEGE

M. NICOLAS FRIGGENS, AGROPARISTECH

**Membre(s) du jury :**

M. NICOLAS FRIGGENS, AGROPARISTECH, Président

M. FABIEN CORBIERE, ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE, Membre

M. ILIAS KYRIAZAKIS, UNIVERSITY OF NEWCASTLE GB, Membre

Mme ANDREA WILSON, UNIVERSITE EDIMBOURGH, Membre

Mme CAROLE MORENO-ROMIEUX, INRA TOULOUSE, Membre

Mme INGRID DAVID, INRA TOULOUSE, Membre

*Carole MORENO-ROMIEUX, Marie-Hélène PINARD-VAN DER LAAN*

**Rapporteurs :**

*Nicolas FRIGGENS et Johann DETILLEUX*

---

# **Modélisation épidémiologique et génétique des parasites gastro-intestinaux au sein d'un troupeau d'ovins.**

Epidemiological and genetic modelling of gastrointestinal  
parasitism in sheep.

---

Mathilde SACCAREAU

Novembre 2016



# Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier le métaprogramme INRA Gisa Strep et le département de génétique animale de l'INRA pour avoir financé ces travaux de recherche et sans qui rien de tout cela n'aurait été possible.

Je souhaite également remercier Nicolas Friggens et Johann Detilleux d'avoir accédé d'être les deux rapporteurs de cette thèse. J'en profite également pour remercier les membres du jury Fabien Corbière, Ingrid David, Andrea Doesch-Wilson et Ilias Kyriazakis, ainsi que les membres du comité de thèse Marie-Hélène Pinard-Van der Laan, Nathalie Mandonnet, Philippe Jacquet, Eliel Gonzales, mais aussi Ilias Kyriazakis et Valentina Riggio pour avoir gentiment accepté de prendre le relai dans des circonstances difficiles.

Je remercie bien évidemment ma directrice de thèse Carole Moreno pour avoir pris le temps de m'encadrer pendant ces trois années au milieu d'un emploi du temps déjà chargé en réunions, pour avoir eu la patience de me transmettre de manière simple et claire quelques rudiments de génétique et pour m'avoir permis d'évoluer au cours de ces trois années afin de prendre confiance dans mes recherches. Je remercie également Steve Bishop pour avoir été mon encadrant de l'ombre et sans qui ces travaux de recherche n'auraient pas été possible. En plus d'être un brillant scientifique (une question, un mail, une réponse rapide et perspicace à chaque fois), il avait en plus l'art d'être bienveillant, pédagogue et de transmettre son savoir à ses nombreux étudiants. Malheureusement le temps aura été trop court... Je remercie Ilias pour avoir accepté de reprendre le relai malgré un nombre déjà conséquent d'étudiants en thèse. Je le remercie de m'avoir accueillie dans son laboratoire de recherche pendant un mois et facilement intégrée à son équipe. Cette collaboration a été très enrichissante. Et je remercie Robert Faivre pour avoir également accepté dans des circonstances imprévues de s'occuper de mon modèle complexe et à péripéties. Je le remercie pour ses enseignements de qualité et ses corrections avisées (mais toujours avec humour et légèreté) qui m'ont permis de m'améliorer. J'en profite pour également remercier les différentes collaborations qui ont aidé une mathématicienne perdue dans un monde de biologistes en apportant leur expertise pour améliorer considérablement ces travaux de recherche et pour avoir échangé des discussions très intéressantes, comme notamment avec l'équipe de Tours : Guillaume Sallé, Alexandra Blanchard et Jacques Cabaret.

Je remercie également les membres de l'unité GenPhyse pour leur accueil chaleureux et

particulièrement ceux de l'équipe GesPR et ceux que j'ai eu l'occasion d'apprendre à connaître en dehors de la salle café au cours des missions et des congrès. Sans oublier nos incroyables gestionnaires d'unités et notre Viviane, souriante et attentionnée, toujours là pour nous seconder dans les tonnes de paperasses à remplir. Je remercie également ma collègue de bureau Hélène Gilbert pour sa bienveillance et pour avoir amplement rempli son rôle de maman à l'Inra. J'en profite également pour remercier mes collègues de quelques mois au Roslin Institute et à l'université de Newcastle pour avoir eu la patience et la gentillesse d'intégrer une étudiante mauvaise en anglais ...

Je souhaite également remercier tous mes amis rencontrés à l'Inra qui ont fait de la vie de bureau un lieu de convivialité : Momo la frite pour sa joie de vivre communicative, Marjo pour son humour bien trempé caché derrière sa timidité, Charlotte et sa passion de la salsa pour avoir réveillé le déhanché qui dormait en moi, Morgane pour son naturel et son franc parlé toujours très spontané, Maxime pour sa démarche chaloupée et sa sociabilité à tout épreuve (sauf en fin de thèse), Valérie et son côté déjanté qui m'aura fait rêver, Clémentine qui m'a motivée à me surpasser jusqu'au bout et qui m'a alimentée en potins, Emilie pour s'être occupée de moi pendant une fin de thèse bien chargée, Diane la reine des bons plans et des dernières sorties ciné, Céline, Sophie et Yoannah pour avoir été des thésardes exemplaires et qui m'ont toujours donné le bon exemple, mais aussi Marc, Valentin, Juliette, Héloïse, Mélanie, Pauline, Hung, Julien et les stagiaires qui même s'ils sont restés moins longtemps auront quand même marqué mes journées à l'Inra : Noémie (alias Nono du 157 ou Superwoman) pour son énergie et sa bonne humeur, Eva, Marie-Line, Sophie et Claire.

Et comment ne pas remercier également mes amis de longues dates (ou moins) qui feraient presque oublier le travail : Fanny pour me supporter depuis le début de mes études (presque 10 ans si si ...) et pour nos nombreuses soirées à refaire le monde, Perrine pour m'avoir fait du grand Mendez à chaque fois et pour m'avoir motivée à m'accrocher et persévérer dans la recherche alors qu'elle même n'y croit plus, Coco (la dingo) et Milou (la casse coup) pour s'être occupées avec le plus grand sérieux de mes moments de décompression, Marion pour ses petits mails quotidiens qui agrémentaient toutes mes journées, Marlène et Clément pour nous accueillir tous n'importe quand pour un jeu, des tapas ou un apéro, Maëva pour nos soirées sportives (ou autour d'un bonne bouffe), Raphaël pour nos soirées belote, Victor et Michou pour leur manque de fair play d'avoir comptabiliser mes galères de thésardes sur le mur de la honte, et aussi tous les autres pour tous ces moments de bonne humeur et de franche rigolade qui faisaient oublier les tracas d'une thésarde : Damico, Nico Roux, Nico Yoyo, Maxime, Marc, Bros, Armand, Yvann, Quentin, Flo...

Je remercie bien évidemment ma famille pour son soutien et ses encouragements (et pour avoir supporté mes "rouspeteries") pendant ces trois années. Merci aussi pour m'avoir encouragé à me surpasser depuis le début alors que je manquais cruellement d'ambition. Merci pour nos repas ensemble du dimanche qui m'ont fait prendre un vrai bol d'air frais (et de vin) à la

campagne tout au long de cette thèse. Merci à mon petit frère Théo et ma petite soeur Emma pour leur tracas de lycéens qui feraient presque oublier ce que c'est la vraie vie! Et un merci particulier à mon grand père qui je pense aurait été très fier de me voir arriver jusqu'au bout de ces trois années.

*Live every moment, Laugh every day, Love beyond words.*



# Table des matières

<b>Introduction générale</b>	<b>15</b>
<b>1 Revue de la littérature</b>	<b>19</b>
1.1 Epidémiologie des nématodes gastro-intestinaux (NGI) des ovins . . . . .	20
1.1.1 Les nématodes gastro intestinaux, des parasites diverses . . . . .	20
1.1.2 Cycle de vie . . . . .	21
1.1.2.1 Stades parasitaires . . . . .	21
1.1.2.2 Stades libres . . . . .	22
1.1.3 Interaction hôte-parasite . . . . .	23
1.1.3.1 Réponse immunitaire innée . . . . .	24
1.1.3.2 Réponse immunitaire acquise . . . . .	24
1.2 Contrôle de l'infection . . . . .	25
1.2.1 Coûts du parasitisme . . . . .	25
1.2.2 Mesure d'infection . . . . .	25
1.2.2.1 Evaluation clinique . . . . .	25
1.2.2.2 Evaluation en laboratoire . . . . .	26
1.2.3 Un arsenal thérapeutique pour lutter contre les nématodes gastro-intestinaux	27
1.2.4 Le contournement des larves à ces molécules . . . . .	28
1.2.4.1 Définitions . . . . .	28
1.2.4.2 Etat des lieux . . . . .	28
1.3 Des solutions de lutte . . . . .	29
1.3.1 Traiter différemment des pratiques usuelles . . . . .	30

1.3.1.1	Traitement sélectif ciblé : qui traiter ? . . . . .	30
1.3.1.2	Optimiser les périodes à risques : Quand traiter? . . . . .	31
1.3.2	Contrôler l'exposition aux parasites . . . . .	31
1.3.2.1	Comportement de l'hôte en pâturage . . . . .	31
1.3.2.2	Gestion des pâtures . . . . .	31
1.3.2.3	Eliminer les vers . . . . .	32
1.3.3	Nutrition de l'hôte . . . . .	32
1.3.3.1	Supplémentation en protéines . . . . .	32
1.3.3.2	Autres supplémentations . . . . .	33
1.3.4	Sélection génétique . . . . .	34
1.3.4.1	Utilisation de races naturellement résistantes . . . . .	34
1.3.4.2	Utilisation de la variation au sein de la race, i.e. lignées divergentes . . . . .	34
1.3.4.3	Conclusion . . . . .	37
1.3.5	Vaccination . . . . .	38
1.3.6	Résumé sur les solutions alternatives . . . . .	39
1.4	Modélisation épidémiologique et génétique des maladies infectieuses . . . . .	39
1.4.1	Concepts généraux de modélisation mathématique . . . . .	39
1.4.1.1	Introduction . . . . .	39
1.4.1.2	Classification . . . . .	41
1.4.2	Analyse des performances du modèle et calibration pour coller à la réalité . . . . .	42
1.4.2.1	Analyse d'incertitude . . . . .	42
1.4.2.2	Analyse de sensibilité . . . . .	44
1.4.2.3	Estimation des paramètres . . . . .	47
1.4.2.4	Validation du modèle . . . . .	51
1.4.2.5	Application du modèle . . . . .	54
1.4.3	Modélisation épidémiologique . . . . .	54
1.4.3.1	But de l'épidémiologie . . . . .	54
1.4.3.2	Quels besoins? . . . . .	55
1.4.3.3	Approches de modélisation : principes généraux . . . . .	56

1.4.3.4	Modélisation épidémiologique . . . . .	57
1.4.3.5	Modélisation de l'infection dans l'hôte . . . . .	60
1.4.4	La modélisation épidémiologique et génétique . . . . .	62
1.4.4.1	Ajout de la génétique dans les modèles épidémiologiques déterministes, i.e modèle de gène majeur . . . . .	63
1.4.4.2	Ajout de la génétique dans les modèles épidémiologiques stochastiques, i.e. modèle polygénique . . . . .	64
1.4.4.3	Ajout de la génétique dans les modèles à l'intérieur de l'hôte . . . . .	65
1.4.5	Synthèse sur la modélisation par rapport à nos travaux de recherche . . . . .	65
<b>2</b>	<b>Modélisation de l'infection de parasites gastro-intestinaux dans un troupeau d'ovins sur deux saisons de reproduction : exploration <i>in silico</i> et analyse de sensibilité.</b>	<b>67</b>
2.1	Contexte . . . . .	67
2.2	Résultats supplémentaires et discussion . . . . .	91
<b>3</b>	<b>Revue systématique et méta-analyse des principaux traits de vie de la phase parasitaire d'une infection avec <i>H. contortus</i> chez des ovins.</b>	<b>93</b>
3.1	Contexte . . . . .	93
3.2	Quelle place de ce travail dans notre modèle épidémiologique et génétique? . . . . .	138
<b>4</b>	<b>Calibration d'un modèle épidémiologique intégrant stratégies de traitements anthelminthiques, nutrition et résistance de l'hôte au parasite <i>H. contortus</i>.</b>	<b>139</b>
4.1	Contexte . . . . .	139
4.2	Perspectives suite à ce travail préliminaire . . . . .	161
<b>5</b>	<b>Bilan et perspectives.</b>	<b>163</b>
5.1	Place de notre modèle dans la multitude de modèles épidémiologiques sur les nématodes gastro-intestinales. . . . .	164
5.1.1	1 animal <i>vs</i> troupeau. . . . .	164
5.1.2	Troupeaux d'agneaux <i>vs</i> troupeaux entiers. . . . .	165
5.1.3	Modélisation explicite de l'hôte. . . . .	166
5.2	Améliorations possibles du modèle. . . . .	166

5.2.1	Infection naturelle, une infection mixte. . . . .	166
5.2.2	Contournement possible des larves à la réaction immunitaire. . . . .	167
5.2.3	Modélisation du pâturage. . . . .	168
5.2.3.1	Impact des plantes à tannins. . . . .	168
5.2.3.2	Influence du climat environnemental. . . . .	168
5.2.3.3	Modélisation de la contamination. . . . .	169
5.2.3.4	Prise en compte de la gestion des pâturages et de la conduite d'élevage. . . . .	169
5.3	Quel degré de précision? . . . . .	169
5.4	Utilisations futures de notre modèle. . . . .	171
5.4.1	Valoriser les atouts de notre modèle. . . . .	171
5.4.2	Recherche d'une stratégie intégrée de la gestion du parasitisme. . . . .	172
5.4.3	Intégration dans les schémas de sélection. . . . .	173
5.4.4	Un modèle à la croisée de différentes disciplines. . . . .	174
<b>A Synthèse sur la résistance génétique au parasitisme.</b>		<b>175</b>
<b>Bibliographie</b>		<b>193</b>

# Liste des publications

## Revue internationale avec comité de lecture

1. **Saccareau M., Moreno C. R., Kyriazakis I., Faivre R. and Bishop S.** Modelling gastrointestinal parasitism infection in a sheep flock over two reproductive seasons : *in silico* exploration and sensitivity analysis. *Parasitology* (Chapitre 2).

## Soumis ou En préparation

1. **Saccareau M., Moreno C.R., Jacquiet P., Robert Granie C., Duchemin T., Blanchard A., Cabaret J. and Sallé G.** Systematic review and meta-analysis of the main life history traits of *H. contortus* in sheep. *Soumis dans Parasites & Vectors* (Chapitre 3).
2. **Moreno C. R., Sallé G., Jacquiet P., Blanchard A., Chylinski C., Cabaret J., François D., Saccareau M., Astruc J.M., Bambou J.C., Mandonnet N.** La résistance génétique au parasitisme chez les petits ruminants : un enjeu de durabilité pour les productions à l'herbe. *Soumis dans INRA Productions Animales*, 2016 (Annexes A).
3. **Saccareau M., Moreno C. R. and Faivre R.** Calibration an epidemiological model integrating anthelmintic drenching, host resistance and nutrition to the parasite *H. contortus*. *En préparation* (Chapitre 4).



# Liste des communications

## Communications orales

### Avec comité de lecture

1. **Saccareau M.**, Moreno C. R., Faivre R. and Bishop S. Modélisation du parasite gastro-intestinal dans un troupeau d'ovine : exploration *in silico* et analyse de sensibilité. *Journées de la Statistique*, Montpellier, France, 30 mai-3 juin 2016.
2. **Moreno C. R.**, Sallé G., Jacquet P., Blanchard A., Chylinski C., Cabaret J., François D., Saccareau M., Astruc J.M., Bambou J.C., Mandonnet N. La résistance génétique au parasitisme chez les petits ruminants : un enjeu de durabilité pour les productions à l'herbe . *Journées Recherche Ruminant*, Paris, France, 2015.
3. **Saccareau M.**, Moreno C. R., Ciapesonni G., Goffinet B., Brun F., Faivre R. and Bishop S. Genetic-epidemiological modeling of gastrointestinal parasitism in sheep. *ISVEE, Veterinary Epidemiology and Economics : Planning Our Future*, Merida, Yucatan, Mexico, 3-7 Novembre 2015.

### Séminaire/workshops/Groupe de travail

1. **Saccareau M.**, Moreno C. R., Faivre R. and Bishop S. Genetic-epidemiological modeling of gastrointestinal parasitism in sheep. *18ème séminaire des doctorants du département de génétique animale*, La Rochelle, France, 21-22 mai 2015.

### Posters

1. **Saccareau M.**, Moreno C. R., Ciapesonni G., Goffinet B., Faivre R., Brun F. and Bishop S. Modélisation épidémiologique et génétique du parasite gastro intestinal chez le mouton. *Journées Recherche Ruminants*, Paris, France, 2-3 décembre 2015.



# Introduction

Les infections par des nématodes gastro-intestinaux (NGI) posent des problèmes majeurs pour la santé et le bien être des ruminants qui pâturent. Elles engendrent un fort impact économique sur l'industrie ovine, de par les pertes de production qu'elles entraînent et par l'utilisation des traitements pour contrôler l'infection. Il existe un grand nombre d'espèces de NGI qui se développent à des conditions climatiques diverses et par conséquent on observe une large distribution géographique des nématodes menaçant la pérennité des élevages partout dans le monde.

Habituellement, l'éleveur contrôle l'infection des NGI au moyen de molécules anthelminthiques. Le développement de résistance parasitaire à toutes les familles de l'arsenal thérapeutique à disposition de l'éleveur en raison d'une utilisation massive de ces molécules a été démontré ([206]). De plus, les attentes sociétales de ces dernières années ont amené à se tourner vers le développement d'élevage respectant les enjeux de l'agroécologie [241, 86]) par la diminution des entrants, à savoir les traitements anthelminthiques, afin de limiter leur impact sur l'environnement, comme par exemple la faune du sol.

De nombreux efforts de recherche au cours des dernières années ont permis de trouver des solutions alternatives à l'utilisation massive de traitements antiparasitaires. Une utilisation plus raisonnée, en ne traitant que les animaux les plus infestés ou en choisissant des moments clés ou en combinant les molécules de différentes familles, permet de retarder le développement des résistances parasitaires ([182, 99]). Cependant cela implique une charge de travail trop lourde pour les éleveurs. Il en va de même si on utilise une meilleure gestion des pâtures pour contrôler l'infection en évitant le contact avec le parasite ([26]). L'alimentation de l'hôte a également démontré de bons résultats aux moyens de diverses suppléments, notamment en protéines ([176, 140, 139]), en accroissant la réponse immunitaire. Cette amélioration de l'immunité de l'hôte est aussi exploitée en essayant de développer un vaccin ([30]). Enfin, l'exploitation de la sélection génétique pour la résistance aux NGI a été largement étudiée dernièrement. On dénote ainsi des races plus résistantes que d'autres, comme les Barbados Black Belly, Saint Croix, Florida Native ([35]), Santa Ines ([12, 11]) et Canaria hair breed ([123]) qui ont montré une meilleure résistance au parasite *Haemonchus contortus*. Cette résistance a été exploitée en créant des lignées divergentes à partir de ces races ([210]). En plus de ces variations inter

rares, il existe aussi une variabilité intra races partiellement sous le contrôle génétique de l'hôte (d'environ 30%, [75, 261, 262]) suggérant qu'il est possible chez les ovins de sélectionner pour leur résistance aux NGI. Toutes ces études isolées démontrent une efficacité à court terme, mais il existe un possible contournement des larves à ces différentes alternatives sur le long terme ([147]). C'est pourquoi il est préférable d'envisager une démarche intégrée, combinant plusieurs stratégies de lutte du parasitisme, afin d'assurer la survie durable des troupeaux d'ovins ([223]).

L'approche par modélisation est intéressante afin de multiplier les cas de figures en minimisant l'effort expérimental, et notamment le recours à des infestations coûteuses en animaux. De nombreux travaux de recherche ont été établis en ayant recouru à des modèles épidémiologiques spécifiques pour étudier les NGI [175]) dans l'objectif de répondre à diverses questions : impact de la gestion des pâtures ([27]) et du troupeau [181]), de différentes pratiques de l'utilisation de traitements anthelminthiques sur le niveau d'infection de l'hôte ([179, 53]) mais aussi sur le développement de résistance parasitaire ([186, 185, 98]), étude de la réponse immunitaire comme mesure de la résistance de l'hôte ([243])... Cependant, un seul modèle prend en compte à la fois la stratégie d'utilisation des traitements, la résistance génétique de l'hôte et la qualité de la nutrition afin d'étudier leurs impacts sur le niveau d'infection et les capacités de production d'agneaux en croissance. Ce modèle développé par le Roslin Institute ([298, 297, 299, 176, 177, 174, 84]) constitue une bonne base pour étudier une gestion intégrée du parasite *Teladorsagia circumcincta* chez des agneaux en croissance.

Les travaux de cette thèse consistaient dans un premier temps à étendre ce précédent modèle pour prendre en compte des brebis adultes, en plus des agneaux en croissance. En simulant un troupeau durable avec des accouplements et des reproductions, il devient de ce fait possible d'évaluer la meilleure stratégie intégrée de lutte du parasitisme sur le long terme. Ce modèle présente aussi l'avantage de modéliser explicitement les besoins nutritionnels et l'allocation des nutriments ingérés. Ces mécanismes sont essentiels pour modéliser une infection des NGI chez des femelles en reproduction car il a été montré que leur effondrement de l'immunité autour de l'agnelage avait des causes nutritionnelles : les femelles en reproduction vont prioriser les nutriments ingérés vers les fonctions de reproduction (à savoir gestation et lactation) plutôt que vers les fonctions immunitaires ([140, 142]). De plus, comme certains paramètres définissant des mécanismes sous-jacents (comme par exemple la réponse immunitaire) sont supposés, c'est à dire qu'il ne peuvent être estimés directement par des expériences publiées dans la littérature, alors une analyse des performances du modèle était nécessaire. Ainsi, une analyse de sensibilité et une validation avec des données publiées ont été faites avec le modèle développé. Dans un second temps, l'objectif était de modifier ce nouveau modèle pour modéliser *Haemonchus contortus*, un parasite hématophage menaçant sévèrement les élevages tropicaux et du sud de la France. Afin d'augmenter la confiance dans les qualités prédictives du modèle, la calibration de celui-ci a été conduite en estimant des paramètres inconnus à partir de données publiées.

Ce manuscrit se découpe en cinq parties. La première consiste à faire l'état de l'art bi-

bibliographique soulevant la nécessité d'établir une lutte intégrée du parasite gastro intestinal à partir des différents leviers d'actions qui s'offre à nous, et discutant l'apport bénéfique apporté par une approche de modélisation. La seconde partie présente l'article fondateur de cette thèse puisqu'il présente les principaux développements méthodologiques de notre modèle permettant de prendre en compte les caractéristiques d'un troupeau de femelles en reproduction infecté par le parasite *Teladorsagia circumcincta*, ainsi que l'analyse de sensibilité et la validation de ce nouveau modèle. La troisième partie porte sur l'article présentant une méta-analyse des traits de vie du cycle parasitaire du parasite *Haemonchus contortus*, qui permettra d'inclure les estimations produites dans des modèles épidémiologiques. La quatrième partie montre les travaux effectués pour adapter le modèle au parasite *Haemonchus contortus* et estimer les paramètres non estimables par la méta-analyse à l'aide de données publiées. La cinquième partie est dédiée à la discussion de l'intérêt du modèle développé par rapport à l'ensemble des autres modèles épidémiologiques du parasite gastro-intestinal, ainsi qu'aux perspectives d'utilisation du modèle développé lors des travaux de recherche de cette thèse.



# Chapitre 1

## Revue de la littérature

### Sommaire

---

<b>1.1</b>	<b>Epidémiologie des nématodes gastro-intestinaux (NGI) des ovins</b>	<b>20</b>
1.1.1	Les nématodes gastro intestinaux, des parasites diverses	20
1.1.2	Cycle de vie	21
1.1.3	Interaction hôte-parasite	23
<b>1.2</b>	<b>Contrôle de l'infection</b>	<b>25</b>
1.2.1	Coûts du parasitisme	25
1.2.2	Mesure d'infection	25
1.2.3	Un arsenal thérapeutique pour lutter contre les nématodes gastro-intestinaux	27
1.2.4	Le contournement des larves à ces molécules	28
<b>1.3</b>	<b>Des solutions de lutte</b>	<b>29</b>
1.3.1	Traiter différemment des pratiques usuelles	30
1.3.2	Contrôler l'exposition aux parasites	31
1.3.3	Nutrition de l'hôte	32
1.3.4	Sélection génétique	34
1.3.5	Vaccination	38
1.3.6	Résumé sur les solutions alternatives	39
<b>1.4</b>	<b>Modélisation épidémiologique et génétique des maladies infectieuses</b>	<b>39</b>
1.4.1	Concepts généraux de modélisation mathématique	39
1.4.2	Analyse des performances du modèle et calibration pour coller à la réalité	42
1.4.3	Modélisation épidémiologique	54
1.4.4	La modélisation épidémiologique et génétique	62
1.4.5	Synthèse sur la modélisation par rapport à nos travaux de recherche	65

---

## 1.1 Epidémiologie des nématodes gastro-intestinaux (NGI) des ovins

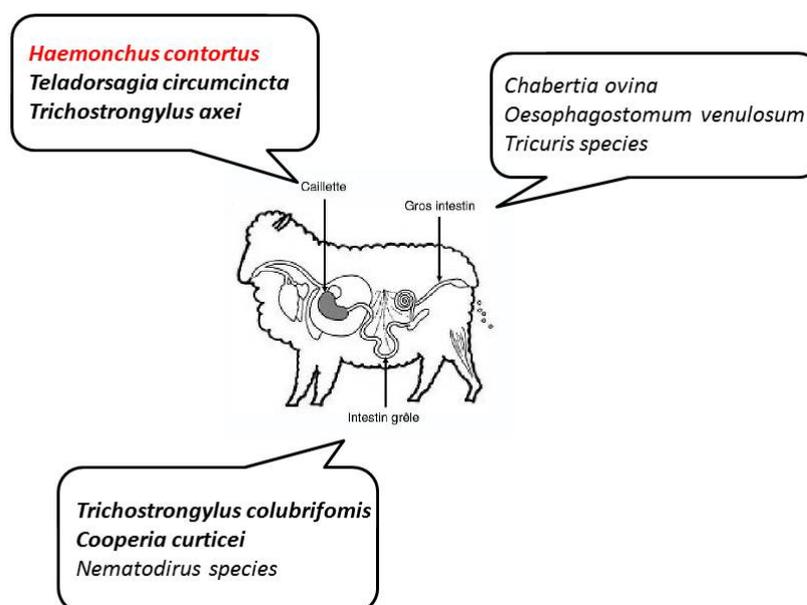
### 1.1.1 Les nématodes gastro intestinaux, des parasites diverses

Au pâturage, les ovins sont confrontés à divers parasites dont les nématodes gastro-intestinaux (NGI) qui appartiennent à la super-famille des Trichostrongyloides. Parmi elle, deux familles sont importantes :

- Trichostrongylidae, dont les trois espèces importantes sont *Haemonchus contortus*, *Trichostrongylus colubriformis*, *Teladorsagia circumcincta*
- Molineidae, dont *Nematodirus* est l'espèce la plus pathogénique pour les petits ruminants.

La figure 1.1 résume les différentes espèces selon leur lieu de développement dans l'hôte.

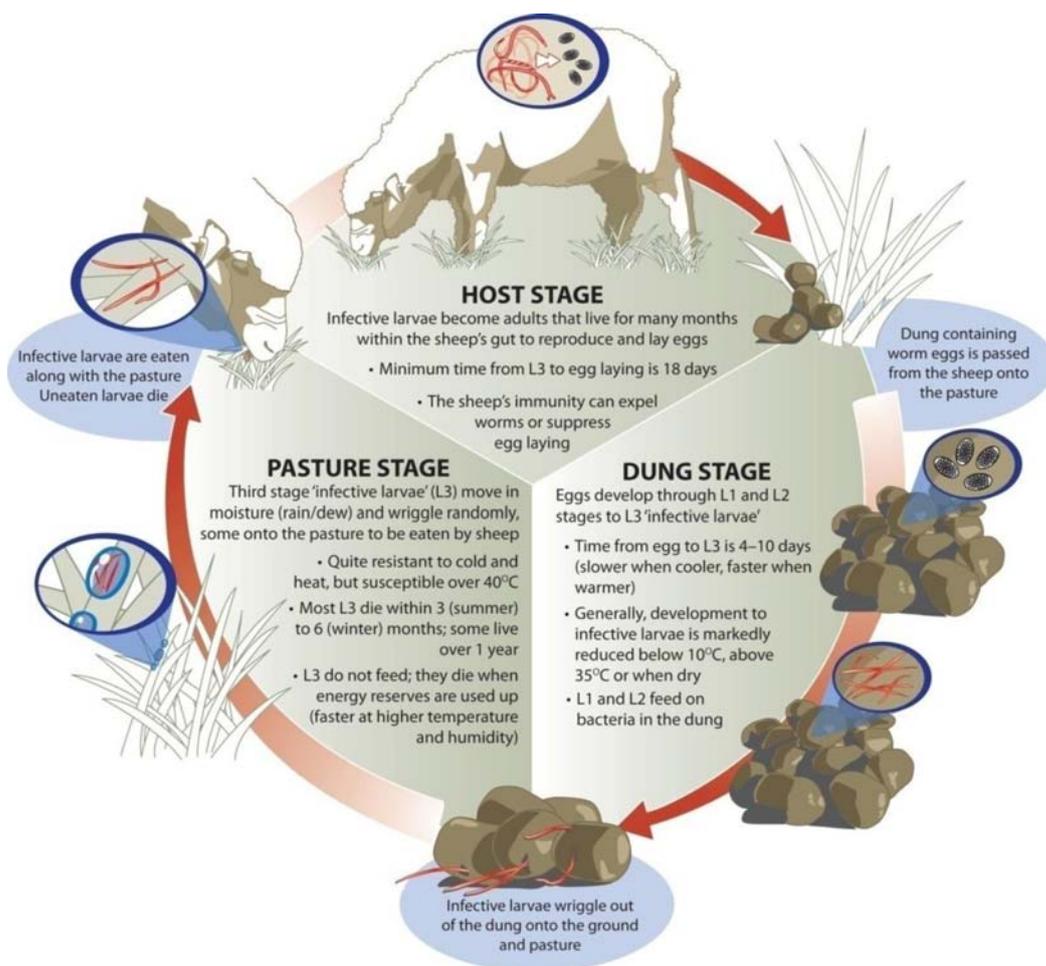
**FIGURE 1.1** – Localisation des différentes espèces de nématodes gastro-intestinaux d'ovins. **Pouvoir pathogène sévère (anémie)**, **pouvoir pathogène important (anorexie, diarrhée)**, **pouvoir pathogène faible (affaiblissement, diarrhée)**. D'après la thèse de Sabrina GABA [100]



## 1.1.2 Cycle de vie

Les NGI ont un cycle de vie monoxène (un seul hôte, pas d'intermédiaire), résumé dans la Figure 1.2, qui peut être coupé en deux parties distinctes, à l'intérieur de l'hôte (stades parasites) et à l'extérieur de celui-ci (stades libres).

FIGURE 1.2 – Cycle de vie des nématodes gastro-intestinaux [69].



### 1.1.2.1 Stades parasites

Le cycle commence par l'ingestion de larves infestantes  $L_3$  qui se développent en stade  $L_4$  dans l'hôte puis s'établissent en vers adultes (taux d'établissement des larves ingérées). Cependant, un phénomène d'hypobiose peut être observé chez certaines espèces (principalement *H. contortus*, *T. circumcincta* et *Cooperia*; [105]). En effet, ces vers parviennent à arrêter leur développement en larve  $L_4$  et ainsi hivernent dans l'hôte afin de survivre aux difficiles conditions climatiques extérieures ([63]) et se développent en vers adultes quand les conditions sont plus clémentes. Les vers adultes vont être soumis à un taux de mortalité dans l'hôte.

Après s'être accouplées, les femelles adultes vont pondre des œufs qui seront excrétés dans la pâture au travers des fèces de l'hôte. Notons qu'on distingue subtilement la notion de fécondité de celle de fertilité ([277]). La fécondité mesure la capacité de la population à relâcher des œufs, mesurée par le nombre d'œufs comptés par gramme de fèces (OPG), éventuellement multiplié par la quantité de matières fécales. La fertilité correspond à la capacité individuelle d'un ver femelle à pondre des œufs. Elle peut être approchée par la quantité totale d'œufs excrétés par jour divisé par le nombre de vers femelles. Un autre indicateur plus direct de la fertilité est le nombre d'œufs retrouvés *in utero* au moment de l'abattage de l'hôte ([284, 282]). Pour *T. circumcincta*, la fertilité est corrélée avec la taille du ver femelle ([282, 287]), celle-ci peut donc être un autre indicateur de la fertilité. Un effet de densité peut réguler la fertilité des vers femelles : à partir d'une certaine quantité de vers adultes présents dans le tube digestif, la longueur des vers, et donc la fertilité, va diminuer ([287]).

Bien évidemment ces différentes étapes du développement larvaire à l'intérieur de l'hôte sont variables selon l'espèce étudiée. On distingue deux profils généraux de parasites ([51]) : les espèces avec une durée de vie courte mais une fertilité très élevée (par exemple, *H. contortus*), et celles avec une durée de vie des adultes plus longue mais une fertilité des femelles plus réduite (par exemple, *Trichostrongylus colubriformis*). La période pré patente (durée entre le moment de l'ingestion des larves infestantes et l'apparition des premiers œufs dans les matières fécales) est d'environ 3 semaines ([42]) mais peut varier de quelques jours selon l'espèce parasitaire, la réponse immunitaire de l'hôte ou le climat.

### 1.1.2.2 Stades libres

Le développement des œufs dans les matières fécales en larves infestantes et leur migration dépendent de l'espèce et des conditions climatiques, principalement la température et l'humidité ([236]). *T. circumcincta* et *T. colubriformis* sont les espèces qui se développent le mieux aux climats tempérés alors que *H. contortus* se développe principalement dans des climats chauds et humides ([236]). Les principales conditions impactant sur le développement dans la pâture de chaque espèce à chaque stade est résumé dans la Table 1.1.

Autour de l'agnelage, les femelles en reproduction ont une baisse de leurs défenses immunitaires. Pour des brebis saisonnées, il y a donc une excrétion d'œufs sur les pâtures au printemps, qui correspond également à la période de « réveil » des larves qui étaient en hibernation jusque-là. Ainsi, on observe une forte contamination des pâtures au printemps. C'est sur ces pâtures infestées de parasites que l'on met peu de temps après les agneaux sevrés. Ces agneaux sont immunologiquement naïfs aux parasites et vont être très impactés par ceux-ci et excréter beaucoup d'œufs à leur tour. Cela va contribuer à augmenter la charge parasitaire sur la pâture jusqu'à atteindre un pic pendant l'été.

Espèces de nématodes	Etape du cycle de vie			
	Oeuf non embryonné	Oeuf embryonné	Larves pré-infectieuse (L <sub>1</sub> -L <sub>2</sub> )	Larves infestantes (L <sub>3</sub> )
<i>H. contortus</i>	Froid : +++ Dessiccation : +++ Forte mortalité en dessous de 10°C	Froid : + Dessiccation : + Eclosion négligeable en dessous de 10°C. Faible taux d'éclosion en l'absence d'humidité	Froid : +++ Dessiccation : +++	Survie optimale : chaud et humide Survie faible : temps sec (froid ou chaud), gel
<i>T. colubriformis</i>	Froid : ++ Dessiccation : ++ Forte mortalité en dessous de 5°C	Froid : ++ Dessiccation : -	Froid : + Dessiccation : + Forte mortalité en dessous de 5°C	Survie optimale : temps humide (froid ou chaud) Survie faible : gel
<i>T. circumcincta</i>	Froid : - Dessiccation : ++ Forte viabilité à 0 – 10°C	Froid : - Dessiccation : - Eclosion en dessous de 5°C	Froid : ++ Dessiccation : +	Survie optimale : temps humide et frais et gel. Survie faible : chaud et sec

**TABLE 1.1** – Caractéristiques fondamentales de l'influence du climat sur le développement et la survie des trois principales espèces de nématodes à chaque étape du cycle de vie. - : faible sensibilité, + : sensible, ++ : sensibilité intermédiaire, +++ : très sensible. (d'après [236])

### 1.1.3 Interaction hôte-parasite

L'introduction d'un corps étranger, le parasite, dans l'hôte va déclencher une réaction immunitaire. On distingue deux types de réactions ([7]) :

- une réaction innée qui est non spécifique c'est à dire commune à n'importe quel corps étrangers reconnu comme « non-moi » (bactéries, virus...)
- une réaction immunitaire acquise, qui est spécifique d'un agent pathogène particulier et qui nécessite un précédent contact.

### 1.1.3.1 Réponse immunitaire innée

La première défense permettant d'inhiber l'établissement des larves va être une barrière physique et chimique, comme par exemple le mucus sécrété par les cellules muqueuses à la surface du tube digestif et de la caillette. Le mucus va réduire la motilité des larves par des facteurs antimicrobiens sécrétés par des mastocytes et leucocytes globulaires ([169]).

Puis il y a la réaction du système immunitaire inné à proprement parlé (moyens immunologiques) : les cellules immunitaires de cette réponse sont principalement activées par la reconnaissance de « motifs moléculaires » ([197]). Elle permet la phagocytose (reconnaître les micro-organismes grâce à des récepteurs), la synthèse de molécules pro-inflammatoires (cytokines, chemokines, leukotriènes) et l'activation du complément (via la voie alterne).

### 1.1.3.2 Réponse immunitaire acquise

Cette réponse nécessite l'identification spécifique de l'agent pathogène (grâce à l'action concomitante des antigènes produit par l'agent pathogène et aux récepteurs spécifiques de ces antigènes sur les cellules immunitaires de l'hôte) puis la mise en place de mécanismes permettant de limiter l'établissement des larves et les dégâts qu'elles causent.

La réponse immunitaire acquise est basée sur la sélection de lymphocyte T spécifiques qui une fois activés vont migrer dans la circulation sanguine et lymphatique pour déclencher une réaction globale le long du tube digestif. On distingue deux types de lymphocyte T activés : les lymphocytes auxiliaires (lymphocyte helpers, LTh) 1 et 2 qui vont respectivement induire une réponse cellulaire ou humorale. Chaque type de lymphocyte va produire des cytokines Th1 et Th2. Les cytokines Th2 vont agir sur les éosinophiles ([164, 212, 246]), mastocytoses muqueux ([219]) et la synthèse d'anticorps ([7]). Les anticorps produits pour lutter contre les NGI sont de différents types et fonctions : (i) immunoglobulines G (IgG), majoritaires, permettent de freiner l'établissement des larves ([125]), (ii) immunoglobulines E (IgE) permettent la dégranulation des éosinophiles et mastocytes, (iii) immunoglobulines A (IgA) ont été associées à une inhibition du taux d'établissement et de la croissance des vers et donc de la fécondité ([287]).

Ainsi la réponse immunitaire permet de lutter contre l'infection afin de réduire son impact sur l'hôte. Cependant, l'activation de certains composants immunitaires (cytokines) peut provoquer une perte d'appétit, généralement observée lors d'infection de NGI ([117]).

## 1.2 Contrôle de l'infection

### 1.2.1 Coûts du parasitisme

Comme les NGI regroupent différentes espèces se développant dans différentes conditions climatiques (cf partie 1.1.2.2), on trouve des problèmes de parasitisme partout où on élève des ruminants. Leur coût économique est dû à deux sources : le coût de traitements antiparasitaires et les pertes de production engendrées par les parasites (croissance réduite, production de lait diminuée) pouvant aller jusqu'à la mort de l'animal. Dans les régions tempérées, les espèces de *T. colubriformis* et *T. circumcincta* sont majoritaires et causent des gastroentérites chez les ovins, causant ainsi une perte d'appétit diminuant leur croissance ([64]), voir même leur mort (déshydratation) pour les plus infectés. Dans les régions tropicales, c'est le parasite *H. contortus* qui prédomine. Ce parasite virulent car hématophage est connu pour causer de sévères anémies pouvant mener à la mort de l'hôte ([228]).

De nombreuses études à travers le monde ont essayé de quantifier cet impact économique allant jusqu'à plusieurs millions de dollars par an pour certains pays. Dans les régions tropicales, comme par exemple en Australie, le coût total est estimé à 222 millions de dollars en 1995 (essentiellement dû aux pertes de production = 141 millions de dollars ; [208]) et plus récemment à 369 millions de dollars en 2006, représentant entre 3 et 20% des revenus des éleveurs ([259] cité dans [260]). En Nouvelle Zélande, l'utilisation de traitements anthelminthiques a été estimée à 29.3 millions de dollars par an ([310]).

L'impact économique des parasites gastro-intestinaux est également en train de devenir conséquent pour les climats tempérés, à savoir en Europe. En Grande Bretagne, le coût annuel est estimé à 84 millions de livres, également dû essentiellement aux pertes de production, plaçant ainsi l'infection parasitaire comme la maladie la plus coûteuse chez les ovins au pâturage.

### 1.2.2 Mesure d'infection

L'évaluation d'une possible infection de nématodes va d'abord être mesurée cliniquement en contrôlant l'état de santé de l'animal. Même cette évaluation reste assez subjective et ne permet pas de détecter une infection chez des animaux résilients, c'est-à-dire qui sont capables de maintenir leurs constantes biologiques et leur niveau de production malgré l'infestation. Une évaluation en laboratoire permet de quantifier plus précisément le niveau de l'infection.

#### 1.2.2.1 Evaluation clinique

Certains signes cliniques d'une infection peuvent être relevés par l'éleveur en évaluant ses animaux afin de décider si son troupeau doit être traité (Table 1.2). Cependant ces mesures demandent une charge de travail supplémentaire importante pour l'éleveur.

Critère	Méthodes d'évaluation	Echelle d'évaluation	Commentaire	Références
Poids	Pesée		Mesure précise, charge de travail importante	
Etat corporel	Note d'état corporel (NEC)	0 – 5	Charge de travail importante. Formation nécessaire	[257]
Diarrhée	DISCO	1 – 3	Facile à interpréter, interprétation saisonnière, à associer avec FEC	[52]
Souillures fécales	Dag score	0 – 5	Examen visuel facile à faire, mais non spécifique	[171, 172]
Anémie	FAMACHA (examen de la couleur des mucqueuses oculaires)	1 – 5	Formation nécessaire, charge de travail importante et spécifique à <i>H. contortus</i>	[307]

**TABLE 1.2** – Critères d'évaluation clinique d'une infection de nématodes gastro-intestinales ([291, 260]).

### 1.2.2.2 Evaluation en laboratoire

#### Nombre d'œufs par gramme de fèces (OPG)

Le comptage du nombre d'œufs par gramme de fèces (OPG) est la mesure la plus couramment utilisée. La standardisation de sa technique (technique McMaster, [115, 319], puis modifiée [248]), son prélèvement non invasif pour l'hôte, son coût relativement faible en font une méthode privilégiée. De plus, il est également possible de différencier les différentes espèces de parasites en fonction de la morphologie des œufs.

Cette mesure fournit un bon indicateur indirect de la charge parasitaire (corrélation 0.6 pour *O. Circumcincta*, [284] et corrélation du même ordre pour les différentes espèces de nématodes en général, [50]). Mais, la relation entre la charge parasitaire (CP) et la mesure d'OPG étant non linéaire ( $OPG = (CP * \text{proportion de vers femelles} * \text{fertilité}) / \text{quantité de matières fécales par jour}$ ), elle reste qu'une valeur de diagnostic ([207]) et ne permet pas de connaître le nombre total de parasites présents. C'est d'autant plus le cas pour *H. contortus* ([59]) qui a une fécondité élevée potentiellement biaisée par un effet de densité.

Toutefois, l'OPG reste tout de même une mesure utile pour choisir les animaux à traiter lors de traitements sélectifs ciblés (cf partie 1.3.1.1) ou de sélection génétique (cf partie 1.3.4).

## **Pepsigène**

Le dosage du pepsinogène plasmatique est une mesure pathophysiologique des lésions de la caillette. Le pepsinogène est le précurseur de l'enzyme digestive pepsine. Pendant l'infection, le pH de la caillette peut augmenter et ainsi empêcher le pepsinogène de se métaboliser en pepsine. D'où une augmentation de la concentration en pepsinogène indiquera la présence de parasites dans la caillette ([95, 205, 284]).

## **Réponse d'anticorps**

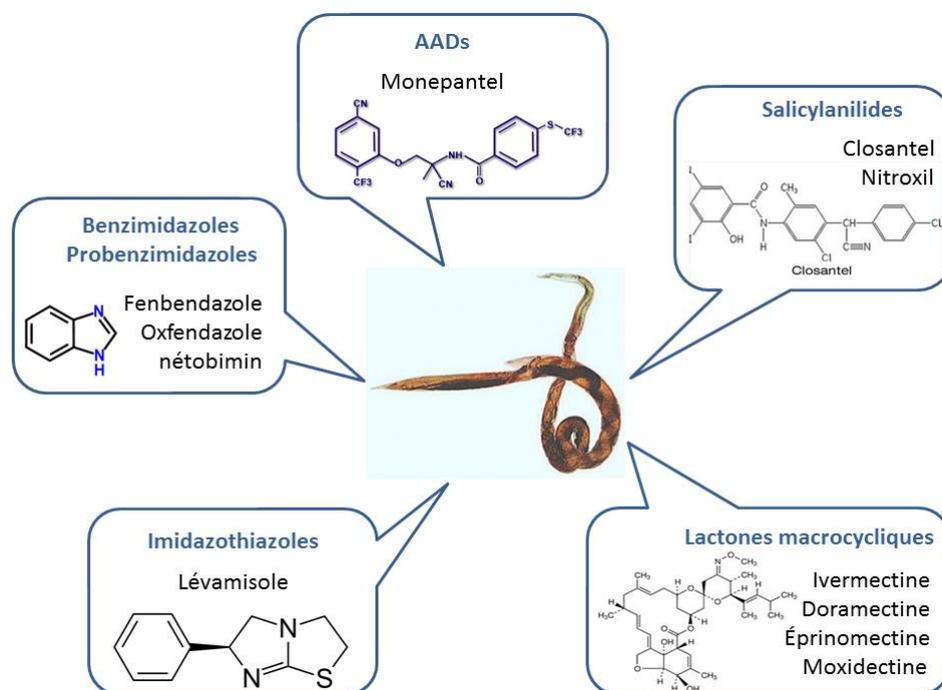
La concentration d'immunoglobuline A (IgA) est un indicateur de la réponse d'anticorps chez des animaux infestés avec *T. circumcincta* ([73]). Une augmentation de la concentration de cet anticorps est associée avec une augmentation de l'inhibition des larves et une réduction de leur taille adulte ([283]). La taille des vers femelles étant fortement associée avec la fertilité ([284, 282, 287]), IgA aura donc un impact sur celle-ci. Des études concluantes sur la mesure du niveau d'IgA anti-CarLA (anti-CarLA est un antigène spécifique des larves des nématodes trichostrongles, [125]) dans la salive par ELISA pour évaluer la résistance de l'hôte permettent d'alléger la charge de travail ([273]). Notons tout de même que ces anticorps vont permettre de détecter la présence de parasites mais ne vont pas quantifier le nombre de vers. De plus, ils nécessitent un précédent contact avec le parasite, donc on ne peut pas détecter les animaux primo-infestés qui n'ont pas encore mis en place leur réponse immunitaire acquise.

Pour l'étude d'infection par des parasites autre que *T. circumcincta*, les anticorps IgG ([85]) et IgE ont été plus largement étudiés (with *T. colubriformis*, [272]; with *H. contortus*, [163]).

### **1.2.3 Un arsenal thérapeutique pour lutter contre les nématodes gastro-intestinaux**

Afin de lutter contre l'infection des nématodes gastro-intestinaux, une large variété de traitements antiparasitaires, les anthelminthiques, ont été développés au cours des années successives. Ils se classent en différentes catégories selon leur composition chimique (Figure 1.3) et leur mode d'action sur les vers ([265]).

**FIGURE 1.3** – Présentation des différentes familles de molécules composant l'arsenal thérapeutique disponibles pour lutter contre les nématodes gastro-intestinales.



## 1.2.4 Le contournement des larves à ces molécules

### 1.2.4.1 Définitions

La résistance aux anthelminthiques se définit comme la capacité d'une grande proportion de vers dans une population à tolérer une dose d'anthelminthiques normalement létale et à transmettre cette résistance à ses descendants ([244]). Comme les molécules d'une même famille ont la même composition chimique, lorsque le parasite réussit à s'adapter à une molécule il parvient à s'adapter aux autres de la même famille : c'est ce qu'on appelle la résistance croisée ([322]).

### 1.2.4.2 Etat des lieux

Le premier cas de résistance aux anthelminthiques était chez le parasite *H. contortus* dans un troupeau d'ovins à la fin des années 50. Puis, des populations de nématodes résistantes sont rapidement apparues après le début de la commercialisation de chacune des familles de molécules : tout d'abord en Afrique du Sud ([29]) et en Argentine ([180]) puis des cas de résistance ont été relevés partout dans le monde (cf Table 1.3). Vers la fin des années 80, on a même commencé à détecter des cas de résistance à de multiples drogues, i.e. à plusieurs familles

de molécules ([150, 322]).

Régions	BZ	LEV	LM	Références
Afrique du sud	+	+	+	[304]
Argentine	+	+	+	[88]
Australie	+	+	+	[33]
Belgique	+			[309]
Brésil	+	+	+	[87]
Etats Unis	+	+	+	[143]
Ethiopie	+	+	+	[274]
Europe	+			[133] [Suède], [131] [Suisse]
France	+	+		[57]
Grande Bretagne	+	+	+	[61]
Grèce	+			[239]
Inde	+	+		[107]
Irlande	+			[235]
Kenya	+	+		[196]
Malaisie	+	+	+	[56]
Nigéria	+	+	+	[203]
Nouvelle Zélande	+	+	+	[184]
Paraguay	+	+	+	[191]
Pays bas	+	+	+	[43]
Uruguay	+	+	+	[229]

**TABLE 1.3** – *Etat de l’art des cas reportés de résistance aux anthelminthiques. BZ=Benzimidazoles, LEV = Lévamisole, LM = Lactones macrocycliques. ([260, 206])*

La situation est particulièrement préoccupante, de par son impact économique, dans les zones tropicales (Amérique du Sud, Afrique du Sud, Malaisie, Australie et Nouvelle Zélande) où peu de molécules sont efficaces contre *H. contortus* ([150]). En Europe, la situation est moins inquiétante car les lactones macrocycliques sont encore efficaces. Mais cette situation n’est que temporaire car on commence à suspecter des premiers cas de résistance à l’ivermectine et moxidectine dans la Loire.

### 1.3 Des solutions de lutte

En plus du développement de résistance larvaire aux molécules anthelminthiques, s’ajoutent des préoccupations d’écotoxicité. Certaines molécules (avermectines) ne sont pas totalement métabolisées dans l’hôte et sont rejetées dans les matières fécales ([204]) impactant ainsi sur

la faune des pâtures (bousiers...). Ces préoccupations ont conduit à de nombreuses recherches pour trouver des alternatives à une utilisation extensive des traitements anthelminthiques, que l'on peut regrouper en trois catégories principales :

- Utilisation différente des traitements
- Amélioration de la réponse immunitaire (nutrition, vaccination, sélection génétique)
- Eviter le challenge parasitaire (comportement en pâturage, gestion des pâtures)

### 1.3.1 Traiter différemment des pratiques usuelles

Le développement de résistance parasitaire a été possible principalement à cause d'une mauvaise utilisation des traitements anthelminthiques : utilisation massive (trop fréquente) et/ou sous dosage. Il a été montré qu'une utilisation combinée de différentes molécules (simultanément, ou séquentiellement) évitait l'apparition de résistance larvaire ([322]) s'il n'y a pas de résistance croisée entre les molécules ([182]) et que l'on utilise les doses recommandées. Par contre, il est déconseillé d'utiliser des molécules à longue action qui favoriseraient le développement de résistance ([93]).

#### 1.3.1.1 Traitement sélectif ciblé : qui traiter ?

La notion de refuge, définie par la proportion de nématodes qui n'est pas exposée aux traitements (stades libres dans la pâture ou hypobiose), est essentielle pour éviter le développement de résistance larvaire ([32, 308]). Après un traitement, le nombre de larves résistantes qui auront survécu sera dilué selon la taille de la population de larves sensibles qui étaient en refuge ([308]).

Afin d'augmenter la taille de la population en refuge, la méthode du traitement sélectif ciblé a été développée ([157, 295]) et consiste à ne traiter qu'une partie de la population hôte en ciblant les animaux les plus sensibles. Pour choisir ces animaux, la méthode la plus intuitive est de mesurer les OPG de chaque animal, pour évaluer le niveau de contamination de chaque animal. Mais cette technique est trop coûteuse à l'échelle du troupeau et induit une surcharge de travail considérable pour l'éleveur. Nous avons discuté dans la partie 1.2.2 d'autres indicateurs permettant de détecter des animaux à traiter, comme par exemple le système FAMACHA qui ressort comme la technique la plus concluante pour être intégrée dans les programmes de traitements ciblés ([317]). Les caractères de production, comme la production laitière ([70, 102]) ou le poids ([279]), peuvent aussi être utilisés ([32]). Notons que quel que soit le critère choisi, il est difficile de déterminer le seuil à partir duquel traiter l'animal. Une option possible est de fixer une proportion du troupeau non traitée et sélectionner les animaux selon le critère ([306, 157]). La mise en place d'un traitement sélectif ciblé étant complexe pour les éleveurs, certains chercheurs se sont intéressés à évaluer l'efficacité de la solution simpliste consistant à

traiter au hasard une proportion du troupeau ([97]). Une approche de modélisation s'avère très utile pour étudier différents critères de sélection sans passer par des expérimentations afin de déterminer les plus performants ([81, 99, 179]).

### 1.3.1.2 Optimiser les périodes à risques : Quand traiter ?

La sélection pour la résistance parasitaire est fortement liée au contexte du traitement (taille du refuge) et à sa fréquence ([26]). Des pratiques courantes consistent à traiter les animaux aux périodes à risque, à savoir aux alentours de la mise bas et chez les agneaux immunologiquement naïf ([183]). Cependant ces pratiques ne tiennent pas compte de la taille de la population refuge et ont un fort risque d'amener rapidement de la résistance larvaire si les pâtures sont « saines » ([295]).

Les connaissances s'accumulant sur les interactions hôtes-parasites, les approches de modélisation sont un bon reflet de la réalité et permettent donc de déterminer *in silico* le moment le plus opportun pour traiter le troupeau [178]). Elles permettent aussi de prédire l'évolution de la résistance larvaire en fonction des différentes pratiques : par exemple, Gaba et al. ([98]) montrent *in silico* que les traitements effectués pendant l'été (quand le refuge est faible car le taux de mortalité sur la pâture est élevé) conduisent une rapide sélection pour la résistance des larves.

## 1.3.2 Contrôler l'exposition aux parasites

### 1.3.2.1 Comportement de l'hôte en pâturage

La solution naïve est de réduire la densité des animaux sur la pâture permettant ainsi de diminuer la probabilité de rencontre entre l'hôte et le pathogène. Mais la gestion du troupeau est limitée par des contraintes économiques. Dans la même idée, la réduction des OPG des hôtes les plus sensibles mènera à des pâtures plus propres pour le reste du troupeau. La menace des parasites a amené une sélection naturelle de modèles comportementaux permettant à l'hôte de survivre ([126]). Ainsi des études expérimentales ont montré que certains ovins ont une capacité à éviter les amas de fèces, plus particulièrement ceux contaminés par des parasites ([68, 144]), amenant à prendre en compte cet effet-là dans la modélisation de l'interaction Hôte-parasite ([96]).

### 1.3.2.2 Gestion des pâtures

Michel ([217, 218]) est le premier à proposé des concepts de gestion des pâtures pour contrôler l'infection de NGI chez les ruminants qui ont abouti à trois stratégies différentes ([26, 291]) :

- (i) Stratégie d'évasion consistant à bouger les animaux de la parcelle juste avant d'atteindre des niveaux critiques d'infestations. Les possibilités sont la stratégie de « dose and move » (pour une infection avec le parasite *Dictyocaulus viviparus* chez des bovins [90]) et de rotation des pâtures basée sur le temps d'apparition des larves une fois les œufs excrétés et leur survie en pâture (efficace surtout en milieu tropicaux [23, 26]).
- (ii) Stratégie préventive consistant à exposer les animaux sur des parcelles « saines » (avec un niveau de larves contrôlé). Les possibilités pour assainir les pâtures sont l'utilisation de traitements (stratégie « dose and move ») ou l'alternance de pâturage avec d'autres espèces (généralement des bovins [24, 200]) ou d'autres cultures ([305]).
- (iii) Stratégie de dilution consistant à diminuer l'infection de la pâture avec des animaux plus résistants de la même espèce ([305]) ou non (pâturage mixte [148, 200, 40]).

### 1.3.2.3 Eliminer les vers

Hoste et Torres-Acosta ([137]) proposent des mesures sanitaires offensives en détruisant une partie des larves dans la pâture au moyen de trois leviers d'action : chimique, physique (conditions climatiques extrêmes) ou biologique.

L'option chimique (cyanamide calcique, urée et hypochlorite de sodium) a été étudié *in vitro* mais est difficilement transposable *in vivo* à cause des préoccupations environnementales actuelles ([137]).

D'autre part, les capacités à tuer des nématodes de certaines bactéries et champignons ont été mises en évidence. Par exemple, le champignon *Duddingtonia flagrans* peut être utilisé afin de réduire les larves présentes dans les matières fécales [173]). La capacité de *B. thuringiensis* à détruire les nématodes aux stades libres dans la pâture ou aux stades parasitaires des vers adultes a également été étudiée *in vitro* pour trois espèces de nématodes *H. contortus*, *T. colubriformis* et *O. circumcincta* ([165]).

## 1.3.3 Nutrition de l'hôte

### 1.3.3.1 Supplémentation en protéines

Les nématodes gastro-intestinaux vont impacter la santé de leur hôte à divers niveaux ([161]) :

- Pertes endogènes (plasma), pertes de sang (haemonchose) ([142])
- Réduction de l'absorption des nutriments ([136])
- Réponse immunitaire nécessitant des protéines (ex : production de cytokines) ([60])

- Perte d'appétit chez les agneaux immunologiquement naïfs ([264, 166])

Tous ces effets impactent principalement le métabolisme protéique plutôt qu'énergétique ([161]) et vont être dépendants du niveau de l'infection. Ils vont également être dépendants du stade physiologique de l'hôte : les agneaux en croissance et les femelles peri-partum sont connus pour être les hôtes les plus sensibles à l'infection. Ainsi, Coop et Kyriazakis ([66]) proposent une trame de répartitions des nutriments ingérés : priorisation aux fonctions de maintenance, puis croissance et reproduction et enfin immunité. C'est pourquoi dans la cadre d'ingestion limitée de nutriments, les fonctions immunitaires vont être pénalisées par rapport aux fonctions de reproduction ([142, 140]).

Par rapport à cette répartition des protéines, une supplémentation protéique de la ration alimentaire va ainsi permettre d'améliorer la résilience de l'hôte (i.e. capacité à garder ses capacités de production malgré l'infection [67]) : le gain de poids, la qualité de la carcasse et la production de laine vont être améliorés chez des agneaux supplémentés et infectés plusieurs fois ([2, 302]) ou naturellement infectés en pâturant ([301]); il en est de même pour l'état d'engraissement de brebis en reproduction ([300]).

Une supplémentation protéique a des effets plus discutables sur la capacité à réduire le niveau d'infection de l'hôte. En général la littérature ([67]) s'accorde à dire que la supplémentation n'a pas d'effets sur le taux d'installation initial et sur l'acquisition précoce de l'immunité chez les jeunes agneaux ([65, 1, 302]). La supplémentation va plutôt améliorer l'expression de l'immunité et se traduire par une meilleure expulsion des vers adultes et une baisse de l'excrétion d'œufs ([303, 302]).

### 1.3.3.2 Autres supplémentations

De nombreuses études ont également cherché à étudier les propriétés anthelminthiques de certaines plantes. Une grosse partie de ces études ont montré l'effet thérapeutique de plusieurs légumineuses riches en tannins (Sulla, *Hedysarum coronarium*, [232, 231, 230] ; Lotier corniculé et pédonculé, *Lotus corniculatus* et *Lotus pedunculatus*, [231] ; Sericea lespedeza [170, 271]), dont l'exemple principal est le sainfoin (*Onobrychis viciifolia* ; [238, 237, 128, 127, 15]). Ces études concernent principalement la Nouvelle Zélande, l'Australie, les Etats Unis, la Suisse, la Grèce et la France mais d'autres études avec des plantes locales ont démontré un effet sur la diminution des OPG et de la charge parasitaire : *Calotropis procera* Latex en Arabie Saoudite ([5]), *Carica papaya* Latex en Gande Bretagne ([49]), tannins condensés provenant plantes fourragères tropicales au Mexique ([254]) et *Havardia albicans* au Mexique ([101]).

Au fur et à mesure des années, l'effet d'autres supplémentations a également été étudié, notamment en urée, qui est une source de nitrogène dégradable. Une supplémentation en urée permet d'augmenter la résilience des animaux mais n'a pas d'impact significatif sur la résistance

([312]), même si Knox et Steel ([160]) reportent eux une baisse de la mesure d'OPG chez *H. contortus* et de la charge parasitaire chez *T. colubriformis*. Des études plus isolées ont permis de tester diverses suppléments : la vitamine E diminuerait les OPG et la charge parasitaire ([76]), le cuivre augmenterait les capacités de résilience de l'hôte et même de résistance s'il est associé au sélénium ([94]), le molybdène impacterait à la fois sur la charge parasitaire et les OPG ([290]) et polyphénols extraits du thé vert auraient un effet sur la résilience et la résistance ([329]).

### 1.3.4 Sélection génétique

La mesure de l'infection par des nématodes gastro-intestinaux (charge parasitaire et OPG) est un caractère totalement asymétrique ([281]) : beaucoup d'hôtes vont être peu infectés alors que très peu d'hôtes vont être très infectés. Ce phénomène peut s'expliquer par deux phénomènes : (i) la répartition spatiale des larves infestantes agrégée autour de clusters de fèces, (ii) des différences dans la réponse immunitaire de chaque hôte. Chacun de ces faits va être modulé par des effets environnementaux (climat, nutrition, pression parasitaire, espèces/souches des larves...) et lié à l'hôte (comportement en pâturage, âge, sexe, statut physiologique, fond génétique...). Le but de ce chapitre va être de montrer qu'il existe une part de variation qui est sous le contrôle génétique et transmise à travers les générations. Des différences dans la capacité de résistance ont été identifiées inter et intra races ([116]).

#### 1.3.4.1 Utilisation de races naturellement résistantes

La table 1.4 résume le grand effort littéraire à recenser des différences de résistance entre races montrant que certaines sont plus résistantes que d'autres ([38, 75, 153, 286]) : notamment, en général les races exotiques (Red Massai, Florida Native, Barbados Black Belly et Sainte Croix) sont plus résistantes au parasite *H. contortus* que les races européennes (Romane) et les races à viandes plus résistantes aux races à laine (Merinos, Rambouillet).

Cependant les races réputées résistantes ne sont pas performantes au niveau de la production : les agneaux d'un an de race Suffolk font 20 kilos de plus que la race résistante autochtone, Gulf coast Native ([189]). Une solution serait d'utiliser des croisements entre des races résistantes et des races avec un haut rendement de production, mais la résistance de ces croisements n'est pas encore bien renseignée.

#### 1.3.4.2 Utilisation de la variation au sein de la race, i.e. lignées divergentes

Comme étudié précédemment, l'utilisation de la variabilité entre les races n'est pas toujours évidente à mettre en place. Ainsi une alternative serait de sélectionner à partir de la variabilité à l'intérieur d'une même race. Nous avons vu que les caractères phénotypes de la résistance

Races résistantes	Races sensibles	Lieu	Références
Red Massai	Dorper	Kenya	[19, 20, 227]
Red Massai	Black headed Somali, Dorper, Romney Marsh	Kenya	[228]
Blackbelly	Romane	France	[18, 119, 293]
St Croix	Race à laine (50% Dorset, 25% Rambouillet, 25% Finnsheep)	Etats-Unis	[194]
Florida Native	Rambouillet	Etats-Unis	[9, 10]
Gulf coast Native	Suffolk	Etats-Unis	[189, 220, 221]
St Croix x Sumatra, Blackbelly x Sumatra	Sumatra	Indonésie	[255]
Indian Garole	Decanni, bannur	Inde	[233]
Canaria hair	Canaria	Espagne	[113]
Criollo	Suffolk	Mexique	[6]
Sabi	Dorper	Zimbabwe	[201]
Crioula Lanada	Corriedale	Brésil	[44, 46]
Menz	Horro	Ethiopie	[124]
Texel	Suffolk	Grande- Bretagne	[114]

**TABLE 1.4** – Comparaison des races relevées dans la littérature comme étant résistantes ou sensibles aux nématodes gastro-intestinales.

au parasitisme (FEC, charge parasitaire...) variaient intra races; mais ce que l'on cherche à savoir ici, c'est d'identifier si une part de cette variabilité serait sous le contrôle génétique. Cette variabilité est mesurée par l'héritabilité ( $h^2$ ) qui correspond à la part de variance génétique par rapport à la variance totale du phénotype ([92]). De nombreuses études recensent différentes héritabilités pour le caractère d'excrétions d'œufs, mais un consensus s'accorde à dire que celles-ci varient entre 0.2 et 0.4 quel que soit la race étudiée ([75]). Cette valeur modérée laisse supposer que l'on pourrait intégrer efficacement les caractères de résistance au parasitisme dans les schémas de sélection. Notons que le caractère d'excrétions d'œufs est également répétable, i.e. les mesures successives sur un même individu reproduisent assez fidèlement le même caractère ([285]).

De plus, la résistance est fortement corrélée génétiquement entre infestations artificielles et naturelles (la corrélation est de 0,87 en ovin, 0,53 en caprin, [223]) et entre les infestations

par différents parasites (la corrélation est de 1 entre les deux parasites majeurs des ovins : *T. colubriformis* et *H. contortus*) ([120, 121]).

Ces différents aspects positifs pour une sélection génétique pour le caractère de résistance aux NGI ont amené de nombreuses recherches pour créer des lignées divergentes sur la base de la mesure d'OPG ([121, 327, 326, 224, 21, 222])

### **Quel critère pour la sélection ?**

Selon l'objectif souhaité, il est possible de sélectionner les animaux pour leur capacité à réduire le nombre et/ou la fécondité des parasites qui le colonisent (résistance) ou pour leur capacité à maintenir ses constantes biologiques et son niveau de production malgré l'infestation (résilience). De plus les critères de sélection peuvent être basés sur deux types d'informations : (i) des mesures phénotypiques, (ii) marqueurs basés sur le polymorphisme génétique.

#### **(i) Marqueurs phénotypiques.**

Ces mesures vont être des paramètres physiologiques spécifiques (résistance, cf partie 1.2.2.2) ou des mesures de performances (résilience) à la suite d'infestations naturelles ou artificielles.

Pour sélectionner des animaux résistants, la mesure d'excrétion d'œufs est la mesure la plus couramment étudiée. Par exemple, elle a déjà été utilisée pour faire de la sélection chez des Merinos ([323]). Cette mesure est simple mais coûteuse en charge de travail et donc difficile à mettre en place pour une sélection à grande échelle ([147]). De récentes études ont été faites pour automatiser cette mesure : l'automatisation de la coproscopie par analyse d'image reste encore expérimentale ([216]), mais on dispose maintenant de la coproscopie moléculaire ([77, 253]) et du marquage des œufs avec une lectine fluorescente en Australie ([134]). Avec son héritabilité modérée (0.2 – 0.4), le progrès génétique du caractère de résistance sera lent et sera réellement bénéfique au bout d'une dizaine d'années ([147]).

D'autres mesures phénotypiques de la résistance de l'hôte ont été détaillées précédemment (cf partie 1.2.2.2) et étudiées en sélection, comme la réponse anticorps ou le taux d'éosinophiles. . . Mais leurs résultats sont inconstants voir décevants. Seul l'hématocrite est principalement utilisé et corrélé avec la mesure d'OPG (–0.4 en Romane [17, 261]) ; mais il est plutôt considéré comme un caractère de résilience ([122]) et mesuré en plus de l'OPG comme pour la sélection chez la race Rhön ([104]) ou chez des backcross Romane x Blackbelly ([261, 262]).

La résilience pourrait être prise en compte dans les schémas de sélection au travers des caractères de production . Mais il semblerait que les inconvénients de cette stratégie prédominant sur ces avantages ([324]), rendant cette alternative moins efficace que de prendre

en compte directement la résistance. En effet, le taux d'héritabilité serait encore plus faible qu'avec un caractère de résistance ([8, 39]) et cela n'apporterait pas de bénéfices «épidémiologiques», c'est à dire de diminution de la quantité d'OPG ([325]). Toutefois, ces arguments pourraient être remis en question avec le développement récent des technologies d'élevage de précision ([22, 315]) qui apporte des avancées conséquentes dans le phénotype des caractères de résilience, comme par exemple le poids de l'animal. En effet, ces technologies d'élevage de précision permettent de phénotyper un plus grand nombre d'animaux et avec une précision qui était uniquement possible dans les fermes expérimentales jusqu'à présent.

(ii) **Marqueurs basés sur le polymorphisme génétique.**

La sélection par marqueur phénotypique pose certains problèmes : elle est longue (recours à l'évaluation de descendance), coûteuse (charge de travail pour les mesures) et manque d'uniformité dans le choix des marqueurs. Ainsi, la sélection assistée par marqueurs, consistant à déterminer les zones du génome (quantitative trait loci, QTL) responsables de la variabilité génétique des caractères phénotypiques étudiés précédemment, est déjà disponible pour l'étude de caractère de production ou de résistance à d'autres maladies (tremblante. . .) et a fait l'objet de larges travaux concernant la résistance aux parasites gastro-intestinaux. Ainsi, de nombreux QTLs associés à la résistance ont été identifiés dans plus de 20 régions chromosomiques dans différentes races ovines ([38, 156, 250, 251, 261, 211]). Ces QTLs étant répartis sur l'ensemble du génome, il est donc fort probable que l'héritabilité de la résistance au parasitisme soit due à un déterminisme polygénique ([35]).

**Les moutons résistants aux strongles gastrointestinaux sont-ils plus sensibles à d'autres pathologies ?**

Les réponses immunitaires chez les petits ruminants sont très différentes selon le pathogène : des infections virales ou bactériennes impliquent une réponse immunitaire de type Th1, alors que les helminthiques impliquent une réponse de type Th2. Il est généralement connu que le déclenchement de l'une inhibe le déclenchement de l'autre ([168] dans [147]). Peu d'études sont disponibles à ce sujet, mais Gill et al. ([108]) montrent que la réponse d'anticorps et la réponse cellulaire, induites par des immunisations à l'ovalbumine ou des antigènes bactériens, sont les mêmes chez des lignées résistantes et sensibles à *H. contortus*. A l'inverse, la sélection sur la résistance aux mammites staphylococciques n'a pas d'impact sur des différences de réponses à trois infestations expérimentales à *H. contortus* ([296] in [291]). Mais pas assez d'efforts expérimentaux ont été fournis pour conclure sur cette question.

### 1.3.4.3 Conclusion

La sélection d'hôtes résistants aux NGI est une perspective intéressante pour l'élevage. Cependant, afin de s'assurer que les larves ne contournent pas ce nouveau levier d'action pour contrôler l'infection, il est nécessaire d'intégrer cette sélection génétique dans une approche intégrée combinant plusieurs stratégies de lutttes (gestion des pâtures, alimentation...).

### 1.3.5 Vaccination

La capacité des ovins à monter une réponse immunitaire plus efficace (immunité acquise) lors de ré-infestations ou avec l'âge des agneaux a motivé à développer une alternative vaccinale aux traitements chimiques. Le développement d'un vaccin contre les NGI nécessite de comprendre les différents mécanismes conduisant à l'élimination des parasites, à savoir l'identification des antigènes parasites et l'activation des mécanismes d'immunisation appropriés ([213]). Ainsi la recherche d'un vaccin pour protéger les petits ruminants d'infections avec le parasite *H. contortus* a lancé un considérable effort de recherche depuis les 30 dernières années ([295]) et des progrès ont été apportés dans l'identification de plusieurs antigènes d'*H. contortus* stimulant l'immunité protectrice et permettant de réduire l'excrétion d'œufs des ovins ([159]).

Des recherches au Moredun Research Institute à Edimbourg (UK) ont montré l'effet positif sur l'immunité protectrice induite d'un vaccin développé à partir d'antigènes cachés extraits de la membrane des vers, permettant de réduire significativement la charge parasitaire et l'excrétion d'œufs ([31]). Cependant, il n'est pas possible de reproduire cet antigène à partir de systèmes recombinants (basés sur les technologies d'ADN). La contrainte majeure de la production de ce vaccin est donc la quantité de vers nécessaires pour produire les quantités adéquates d'antigènes permettant de provoquer une réponse immunitaire ([154]). Mais la fabrication commerciale à grande échelle de ce vaccin a quand même été jugée réalisable à partir des vers entiers et le vaccin Barbevax a été commercialisé en Octobre 2014 en Australie ([30]). La limite de ce vaccin reste le fait qu'il nécessite 6 injections pour permettre une réponse immunitaire effective sur l'ensemble de la saison ([154]). Mais des études *in silico* ont montré que ce vaccin était efficace à plus de 70% et qu'il permettait d'éviter 2 à 5 traitements à courte durée d'action et un à long durée d'action ([30]), réputé pour générer de la résistance larvaire (cf partie 1.3.1).

D'autres modélisations ont été faites pour évaluer le niveau d'efficacité nécessaire pour avoir une stratégie vaccinale ([27, 28]). Une stratégie vaccinale va avoir une efficacité moindre comparée aux nouveaux traitements anthelminthiques ou aux vaccins pour des bactéries/virus qui ont une efficacité de 100% (Emery 1996). Selon Barnes et al ([28]) une efficacité de 60% chez 80% du troupeau est suffisante pour contrôler l'infection par rapport à un programme classique d'utilisation d'anthelminthiques, renforçant l'intérêt du vaccin Barbevax efficace à plus de 70%. Il est important de noter que les développeurs eux-mêmes de ce vaccin mettent en garde qu'il n'est pas une « solution miracle » mais qu'il doit être utilisé en complémentarité d'autres stra-

tégies de contrôle (permettant d'éviter l'adaptation des vers à la réponse immunitaire) afin de permettre une réduction considérable de l'utilisation de traitements anthelminthiques et d'avoir un impact sur la baisse du développement de résistance larvaire ([30]).

### 1.3.6 Résumé sur les solutions alternatives

Face à une importante préoccupation de résistance larvaire aux molécules anthelminthiques, de nombreux travaux de recherches ont été établis au cours des années afin de trouver des solutions alternatives. D'une manière générale, la durabilité des stratégies de contrôle des NGI repose sur la combinaison de différentes méthodes de manière à éviter la pression de sélection sur une stratégie et diminuer les risques de contournement. Ainsi, le contrôle du parasitisme passe par une gestion intégrée combinant plusieurs stratégies.

En principe il est possible de tester expérimentalement l'efficacité de chacune des solutions de lutte contre les NGI mais en pratique cela s'avère coûteux et non éthique à cause des expérimentations animales. De plus, il devient difficile de tester par recherche expérimentale les nombreuses combinaisons de ces différentes stratégies de lutte dans le but de trouver la gestion intégrée optimale. C'est pourquoi les travaux de modélisation contribuent à améliorer la compréhension de l'épidémiologie parasitaire et peuvent servir d'outils d'aide à la décision dans le cadre de la gestion intégrée des parasites en évaluant par simulation la combinaison optimale des nombreux leviers d'actions, leurs interactions et l'évolution de la résistance larvaire dans le futur. En effet, cette approche *in silico* permet de multiplier les cas de figures en minimisant l'effort expérimental, et notamment le recours à des infestations coûteuses en animaux.

## 1.4 Modélisation épidémiologique et génétique des maladies infectieuses

Les travaux de modélisation apportent des outils considérables pour étudier un phénomène afin de mieux le comprendre ou encore de faire de la prédiction. Néanmoins, les modèles développés s'appuient sur des paramètres dont il est délicat de déterminer des valeurs robustes et universelles. C'est pourquoi il est nécessaire de s'assurer de l'adéquation des sorties simulées avec la réalité avant d'utiliser un modèle pour faire de la recherche *in silico*.

### 1.4.1 Concepts généraux de modélisation mathématique

#### 1.4.1.1 Introduction

Un modèle est défini comme la représentation d'un système visant à la compréhension de celui-ci et parfois même à la prédiction de résultats futurs. Cette conceptualisation reste synthé-

tique et nécessite des simplifications afin de garder uniquement les caractéristiques essentielles pour répondre à la problématique visée. La modélisation mathématique consiste à utiliser des équations pour décrire le système : l'état du système va être défini par des variables d'état reliées entre elles par des fonctions qui décrivent le fonctionnement du système (variables de flux). Cette formalisation mathématique permet d'avoir recours à un langage :

- Précis : nécessité de formuler des idées et des hypothèses claires et concrètes.
- Concis : une équation peut être plus explicite qu'un paragraphe d'explications.
- Universel : les mêmes techniques mathématiques peuvent être appliquées dans des domaines divers et variés.
- Vieux mais toujours tendance : les multiples recherches au cours des siècles précédents ont fourni un large bagage d'outils à notre disposition.
- Utile : on peut l'implémenter informatiquement.

Les études expérimentales permettent d'améliorer notre compréhension de certains aspects spécifiques du système. De ce fait, les modèles mathématiques permettent de synthétiser plusieurs expériences afin d'inférer sur la compréhension générale du système et des éventuelles interactions entre ses différentes composantes (par exemple, combiner les résultats d'expériences *in vitro* et *in vivo*). Souvent le caractère que l'on observe expérimentalement n'est pas le plus informatif : dans notre cas, le niveau d'infection mesuré par le nombre d'OPG n'explique pas les processus impliqués lors de la réaction immunitaire de l'hôte. Les modèles mathématiques aident à mieux comprendre les causes sous-jacentes d'un système complexe. On peut ainsi tester des hypothèses qui sont difficilement expérimentables avec des études empiriques.

Les modèles mathématiques n'ont pas de contraintes physiques, ce qui les rend puissants pour tester de multiples scénarios et aider à la décision. Ils permettent ainsi de faire des prédictions sur l'impact d'interventions et de générer de nouvelles hypothèses à tester expérimentalement par la suite. C'est particulièrement utile dans notre cas de maladies infectieuses afin de minimiser l'effort expérimental, où les contraintes sont fortes avec le recours à des infestations coûteuses en animaux et à des traitements ayant un impact sur l'environnement.

Cependant, pour inférer des prédictions fiables, il faut faire attention à certains points. En effet, la modélisation mathématique englobe des mécanismes mais parfois nous manquons de connaissances quantifiables pour les calibrer. Nous avons soulevé précédemment le cas de la modélisation de la réaction immunitaire, sous-jacente du niveau d'infection. De même, il est possible de trouver des données qui permettent d'estimer le taux d'infectiosité à l'échelle du troupeau, mais qu'en est-il à l'échelle de l'individu ? Afin de palier ces problèmes de calibration, beaucoup d'améliorations dans les méthodes d'estimation des paramètres sont attendues, de par les récentes avancées en matière d'inférence statistique et de par l'explosion des données

disponibles. De plus, il faut prendre en compte la stochasticité inhérente à certains systèmes biologiques, comme par exemple l'infection : il sera impossible de faire des prédictions précises de la propagation de l'infection à l'échelle de l'individu.

#### 1.4.1.2 Classification

Il existe un large nombre de modèles mathématiques aux propriétés différentes. Il est donc nécessaire de connaître leur but et leur étendue afin de choisir le type de modèle le plus adapté à la problématique visée.

#### Empirique *vs* mécaniste

Les modèles empiriques, aussi appelés modèles statistiques, s'appuient sur l'expérience, i.e. les observations, et non sur la théorie (ne nécessite pas de connaissances des mécanismes sous-jacents). Le but est donc de dégager des tendances et des relations entre des données : en général entre une variable du modèle que l'on souhaite prédire en fonction d'autres variables potentiellement capables de l'expliquer. Il existe deux sous-groupes de cette catégorie : les modèles linéaires, où la réponse moyenne est une combinaison linéaire des variables explicatives et des paramètres (ex : régression linéaire simple, i.e. une seule variable explicative, ou multiple, i.e. plusieurs variables explicatives, analyse de variance et de covariance) et les modèles non-linéaires où la relation est quelconque (ex : régression non linéaire).

Par opposition les modèles mécanistes, aussi appelés modèles basés sur les processus, nécessitent des connaissances *a priori* plus ou moins précises du système à modéliser. L'approche de modélisation va être basée sur des hypothèses permettant d'aider à la compréhension des mécanismes sous-jacents de ce système. Les données pourront être utilisées pour valider et/ou calibrer le modèle.

#### Déterministe *vs* stochastique

Un processus déterministe est défini par le fait que l'état actuel du système est entièrement déterminé par l'état précédent (aucune variation aléatoire). Les modèles déterministes supposent que les sorties seront entièrement déterminées par les paramètres d'entrée et les relations fixées. Ainsi, une entrée fixée mènera toujours au même résultat en sortie.

A l'inverse, avec les processus stochastiques l'état présent du système est aléatoire. Par conséquent, des entrées identiques vont mener à un ensemble de sorties différentes. Le caractère aléatoire est introduit en utilisant un jeu de valeurs pour les variables du modèle basé sur des distributions de probabilité.

Il est cependant possible de coupler les deux types de modèle (modèle hybride). On peut

insérer de la stochasticité sur une échelle dans un modèle totalement déterministe, comme par exemple en rajoutant de la variabilité sur certains paramètres pour passer à l'échelle de la population (la valeur nominale du paramètre devient la moyenne de la population à laquelle on définit un écart-type associé, et chaque individu est simulé suivant cette loi). Inversement, on peut supposer des processus sous-jacents déterministes.

### **Echelle de modélisation**

Selon l'objectif auquel on souhaite répondre, il faut déterminer l'échelle appropriée pour la modélisation, allant par exemple de l'infiniment petit à l'infiniment grand : gènes, molécules, cellules, organes, individu, troupeau, national, mondial.

Un modèle systémique va combiner plusieurs niveaux de la hiérarchie. Un modèle mécaniste combine souvent deux, voire plus de niveaux adjacents dans la hiérarchie.

### **Statique *vs* dynamique**

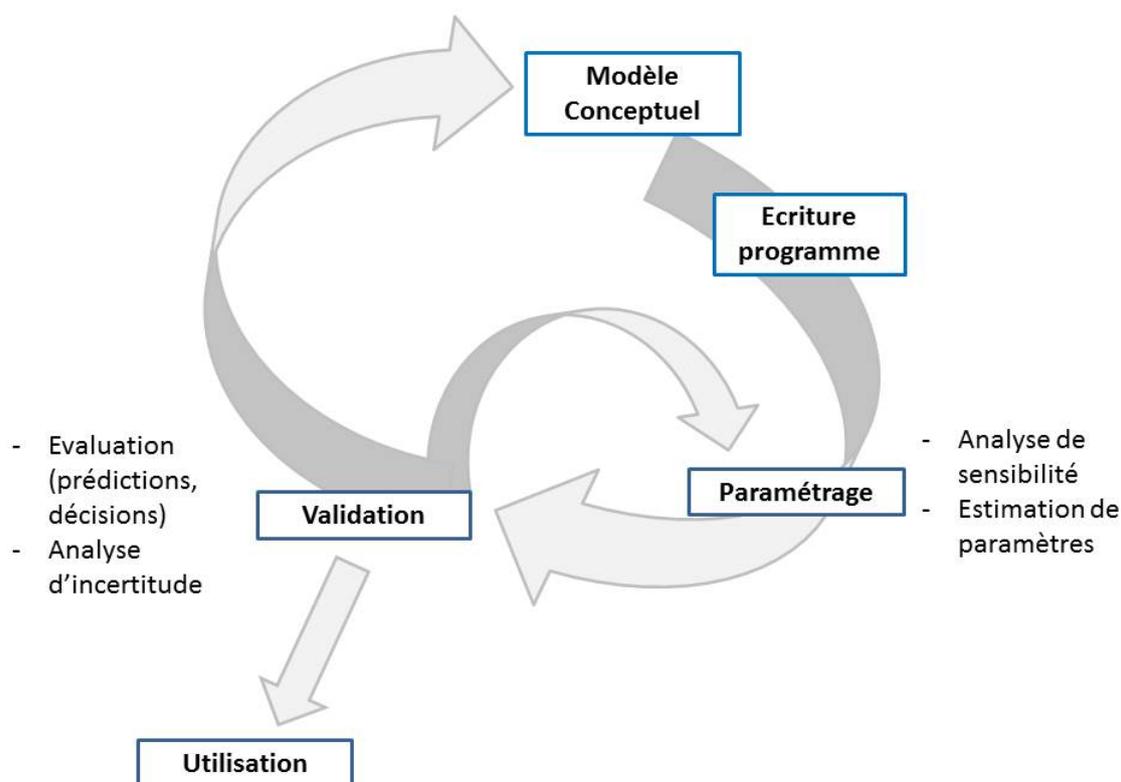
Selon l'objet d'étude, le modèle peut être statique, i.e. figé dans le temps, ou dynamique. Dans ce dernier cas, on peut envisager une portée à court terme (par exemple pour les maladies infectieuses, durée d'une seule infection/épidémie) ou à long terme (sur plusieurs générations) et il existe deux sous-types de modèles dynamiques : continu ou discret (le pas de temps peut être plus ou moins précis, allant de la seconde à l'année).

#### **1.4.2 Analyse des performances du modèle et calibration pour coller à la réalité**

Pour la construction de tout modèle mathématique, il faut suivre un processus itératif permettant de s'assurer de l'adéquation des processus modélisés avec la réalité (Figure 1.4). Tout d'abord, comme nous l'avons vu dans la partie précédente, il faut conceptualiser le problème et le traduire par des équations mathématiques que l'on va programmer dans le langage informatique de notre choix. Ensuite, il va falloir calibrer ce modèle. Pour cela, une analyse de sensibilité va permettre de déterminer les paramètres qui contribuent le plus à la variabilité des sorties. Puis ces paramètres pourront être estimés à partir de données, qui auront été récoltées en parallèle de la conceptualisation mathématique.

Avant de pouvoir utiliser le modèle en pratique, il faut le valider en montrant que les prédictions de celui-ci sont proches de ce qu'on peut observer dans la réalité (données collectées ou publiées). Le cas échéant, il faut revenir à l'étape de calibration, voir même revenir à l'élaboration d'équations mathématiques ou à la conceptualisation initiale.

FIGURE 1.4 – Diagramme représentant les différentes étapes de la construction d'un modèle



#### 1.4.2.1 Analyse d'incertitude

Lorsqu'on construit un modèle, on passe par des hypothèses, des simplifications laissant ainsi certaines zones d'incertitude. Celles-ci proviennent de différentes sources :

- Des variables d'entrées qui sont fixées par l'utilisateur mais peuvent avoir de la variabilité intrinsèque aux caractéristiques du système qu'elles décrivent (par exemple, variabilité de variables climatiques au cours des années et de la zone géographique, ou bien due à des erreurs de mesures).
- Des paramètres (dû à un manque de connaissances pour les estimer avec certitude ou dû à un biais induit par le choix de l'expert et par la méthode permettant de tirer son expertise).
- Des équations de la modélisation (plusieurs alternatives de modélisation peuvent être utilisées pour un même cas pratique).

L'analyse d'incertitude du modèle consiste à étudier comment l'incertitude des composantes de ce modèle (variables d'entrée, paramètres, équations) influe sur la variabilité des sorties du

modèle ([313]). Elle va ainsi permettre de donner de l'information sur l'incertitude associée aux prédictions du modèle. Par conséquent, l'analyse d'incertitude est une analyse clé pour les modèles d'analyse de risques (par exemple [167]) ou de prise de décision (par exemple, [280]). Si on cherche à formaliser ce problème, pour un modèle à  $K$  composantes incertaines (variables d'entrée, paramètres), notées  $z_1, \dots, z_k$ , on va chercher à définir la distribution d'une ou plusieurs sorties  $f(z_1, \dots, z_k)$  à partir des distributions de  $z_1, \dots, z_k$ . En pratique, la fonction  $f$  est complexe et son expression analytique ne peut être déterminée. La distribution de chaque  $z_i$  n'est pas toujours très bien connue. Le nombre de simulations du modèle peut être limité notamment pour des modèles complexes avec des temps de calcul très longs.

Les différentes étapes de l'analyse d'incertitude sont ([313]) :

1. Définir les sources de l'incertitude en déterminant la distribution de chaque  $z_i$  (basé sur la bibliographie, l'avis d'experts ou de données).
2. Générer des échantillons des facteurs d'entrée à partir des distributions définies précédemment.
3. Calculer la ou les sorties du modèle pour chaque échantillon généré.
4. Décrire/approcher la distribution de  $f(z_1, \dots, z_k)$ .

#### 1.4.2.2 Analyse de sensibilité

L'analyse de sensibilité permet de déterminer comment la variabilité des sorties du modèle peut être attribuée à différentes sources de variation de ses paramètres d'entrée ([91]). Elle peut ainsi avoir divers objectifs :

- Identifier les paramètres d'entrée qui contribuent le plus à une sortie d'intérêt du modèle. Par conséquent, cela permet de prioriser les paramètres à estimer (cf partie 1.4.2.3) plutôt que d'estimer tous les paramètres incertains afin de gagner un temps de simulation considérable (objectif le plus courant).
- Détecter et quantifier des effets d'interactions entre les paramètres d'entrée.
- Déterminer de possibles simplifications du modèle.

On distingue deux types d'analyse de sensibilité, l'analyse de sensibilité locale et l'analyse de sensibilité globale ([263]).

#### Analyse de sensibilité locale

L'analyse de sensibilité locale se concentre sur l'impact local d'un paramètre incertain sur les sorties du modèle en calculant les dérivées partielles des sorties par rapport aux facteurs d'entrée. Cette méthode permet d'étudier à quelle vitesse les sorties évoluent localement face à des petites variations des paramètres d'entrée ; mais elle n'est pas liée à leur domaine d'incertitude. Les dérivées peuvent être calculées analytiquement mais dans la plupart des cas, les modèles étant trop complexes, elles sont calculées numériquement. Cette analyse est souvent utilisée lorsqu'on étudie un modèle autour d'un point de fonctionnement nominal.

### Analyse de sensibilité globale

Contrairement, à l'analyse de sensibilité locale, l'analyse de sensibilité globale prend en compte le domaine entier d'incertitude de chaque facteur incertain pour étudier la variabilité des sorties. La méthodologie de l'analyse de sensibilité globale reprend les trois premières étapes de l'analyse d'incertitude (cf partie 1.4.2.1, avec potentiellement un échantillonnage particulier des paramètres incertains à l'étape 2), auxquelles s'ajoute une nouvelle étape consistant à calculer les indices de sensibilité. Pour cela, il existe plusieurs méthodes :

**Méthode de Morris :** cette méthode se caractérise au départ par une stratégie d'échantillonnage spécifique (étape 2 de la partie 1.4.2.1) consistant à discrétiser la plage de variation de chaque paramètre en plusieurs niveaux équirépartis. La méthode la plus intuitive est de faire varier un seul facteur incertain à la fois (les autres étant fixés à leur valeur nominale). Cette idée est exploitée par Morris ([225]). Supposant  $z_{min}(k)$  et  $z_{max}(k)$  les limites inférieures et supérieures du  $k^{\text{ème}}$  facteur incertain, la méthode de Morris consiste à tirer une série de jeux de facteurs incertains  $Z_i = (z_{1i}, \dots, z_{k-1i}, z_{ki} + \Delta, z_{k+1i}, \dots, z_{Ki}), i = 1 \dots N$  en rajoutant un saut  $\Delta$  au  $k^{\text{ème}}$  facteur incertain, et à calculer les effets élémentaires  $d_k(Z_i)$  de la manière suivante :

$$d_k(Z_i) = \frac{f(z_{1i}, \dots, z_{k-1i}, z_{ki} + \Delta, z_{k+1i}, \dots, z_{Ki}) - f(z_{1i}, \dots, z_{k-1i}, z_{ki}, z_{k+1i}, \dots, z_{Ki})}{\Delta}$$

La distribution de ces effets élémentaires  $d_k(Z_i)$  du  $k^{\text{ème}}$  facteur est ensuite caractérisée par la moyenne des valeurs absolues des écarts  $\mu_k^*$  et leur variance  $\sigma_k^2$  :

$$\mu_k^* = \frac{\sum_{i=1}^N |d_k(Z_i)|}{N}$$

$$\sigma_k^2 = \frac{\sum_{i=1}^N \left( d_k(Z_i) - \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N d_k(Z_i) \right)^2}{N}$$

Une grande moyenne  $\mu_k^*$  indique un facteur ayant un effet important sur la sortie d'intérêt et une grande variance  $\sigma_k^2$  indique soit un effet en interaction avec d'autres facteurs soit un effet non-linéaire. Pour utiliser cette méthode, il faut définir le nombre de niveaux pour discrétiser la plage de variation de chaque paramètre  $z_k$  entre  $z_{min}(k)$  et  $z_{max}(k)$ , la valeur du saut  $\Delta$  sur cette

grille et le nombre de répétitions  $N$  de la procédure entière. Cette méthode est généralement utilisée pour des modèles complexes nécessitant un temps de simulation conséquent car l'espace d'incertitude est discrétisé en quelques points.

**ANOVA :** cette méthode se base sur des facteurs discrets  $z_1, \dots, z_K$  (et donc un échantillonnage discret selon les niveaux de chaque facteur) et consiste à réaliser une analyse de variance de  $f(Z_i)$  versus  $z_1, \dots, z_K$ . Celle-ci est basée sur la décomposition de la variabilité de la sortie d'intérêt entre les différentes contributions de chaque facteur incertain et de leurs interactions entre eux :

$$Var[f(Z)] = Vz_1 + \dots + Vz_K + Vz_1z_2 + \dots + Vz_{K-1}z_K \quad (1.1)$$

où  $Var[f(Z)]$  est la variance totale de la sortie d'intérêt, les  $Vz_k$  sont les effets principaux des facteurs incertains et les  $Vz_kz_j$  sont les effets d'interactions. On peut en déduire les indices de sensibilité suivants :

- indices de sensibilité des effets principaux :  $S_1 = \frac{Vz_1}{Var[f(Z)]}$
- indices de sensibilité des effets d'interaction :  $S_{12} = \frac{Vz_1z_2}{Var[f(Z)]}$
- indices de sensibilité totaux :  $TS_1 = \frac{Vz_1 + Vz_1z_2 + \dots + Vz_1z_K}{Var[f(Z)]} = S_1 + S_{12} + \dots + S_{1K}$

Un indice de sensibilité total proche de 1 indique un facteur qui a un fort effet sur la variabilité de la sortie d'intérêt.

**Régression/Corrélation :** Comme pour l'analyse d'incertitude on génère aléatoirement  $N$  valeurs des facteurs d'entrée  $Z_i = (z_{1i}, \dots, z_{ki}, \dots, z_{Ki}), i = 1, \dots, N$  et on calcule la sortie du modèle pour chaque scénario  $f(Z_i), i = 1, \dots, N$ . Cette génération aléatoire des facteurs d'entrées peut se faire par un échantillonnage de Monte Carlo ([149]), ou par un échantillonnage par hypercubes latins (Latin Hypercube Sampling, [145]) qui assure une meilleure couverture de l'intervalle d'incertitude (plus uniforme), ou bien par un échantillonnage par discrédances ([?]). Puis, pour remplacer la quatrième étape de l'analyse d'incertitude, plusieurs types de coefficients de corrélation peuvent être calculés. Le coefficient PEAR (Pearson product moment correlation coefficient, [311]) entre  $z_k$  et  $f(Z)$  est le plus couramment utilisé :

$$r_{f(Z), z_k} = \frac{cov(f(Z), z_k)}{\sigma_{f(Z)}\sigma_{z_k}}$$

où  $\sigma_{f(Z)}$  et  $\sigma_{z_k}$  sont les écarts-types respectifs de la sortie du modèle évalué pour chaque échantillon  $Z_1, \dots, Z_N$  et des valeurs échantillonnées du paramètre  $z_k$ .

Une alternative possible dans le cas de relation fortement non-linéaire entre  $z_k$  et  $f(Z)$  est le coefficient de Spearman ([16]) qui est calculé sur le rang de  $f(Z)$  et  $z_k$ .

Cependant ces deux coefficients de corrélation ne prennent pas en compte un possible effet d'autres facteurs que  $z_k$ . Le coefficient de corrélation partiel (Partial Correlation Coefficient, PCC, [314]) mesure l'association entre  $z_k$  et  $f(Z)$  après élimination des possibles effets des autres facteurs incertains.

Les modèles de régression permettent d'étudier conjointement l'influence de tous les facteurs incertains. Considérons le modèle de régression avec seulement des effets du 1er ordre :

$$f(Z_i) = b_0 + \sum_{k=1}^K b_k z_{ki} + \epsilon_{ki}$$

où les  $b_k$  sont les coefficients de régression à estimer par moindres carrés et  $\epsilon_{ki}$  est l'erreur associée au modèle. Les coefficients de régression estimés  $\hat{b}_k$  sont donc les mesures de sensibilité associées au facteur  $z_k$ , et les coefficients de régression standardisés (Standardized Regression Coefficients, SRC, [47]) sont définis par  $\hat{b}_k \frac{s_{z_k}}{s_{f(Z)}}$ . Ces modèles de régression peuvent bien évidemment être améliorés en intégrant des effets d'interactions et/ou des effets quadratiques ou non-linéaires. Les techniques de sélection de variables (ex : stepwise regression) permettent de ne garder que les facteurs incertains avec un effet significatif.

**Sobol et FAST :** Dans les cas précédents (plans expérimentaux suivi d'une anova ou d'une régression), l'analyse de sensibilité est basée sur une approximation des sorties avec un modèle plus simple. L'objectif ici est de décomposer la variance de la sortie  $Var[f(Z)]$  globalement, sans passer par un modèle plus simple ([275, 276]). Contrairement à l'analyse de variance, les facteurs incertains (uniquement quantitatifs) sont maintenant supposés varier uniformément sur un intervalle incertain  $[0, 1]$  sans perte de généralité. Sur la base de la décomposition de Hoeffding-Sobol de la fonction  $f$ ,  $Var[f(Z)]$  est décomposée de manière analogue à l'anova (équation 1.1) mais représente maintenant la variabilité de  $f(Z)$  par rapport à l'incertitude générale des facteurs d'entrée. Ceci est plus adéquat pour prendre en compte des effets irréguliers et non-linéaires. Les indices de sensibilité se calculent de la même manière que pour l'anova.

Le test de sensibilité d'amplitude de Fourier (Fourier amplitude sensitivity test, FAST, [209, 55]) est une autre méthode pour calculer les indices de sensibilité basés sur la variance. Tous les facteurs incertains sont supposés quantitatifs et variant sur  $[0, 1]$ . Plutôt que de générer aléatoirement les paramètres sur leurs intervalles d'incertitude comme précédemment (pour des méthodes de régression/corrélation et Sobol), la méthode FAST sélectionne systématiquement les facteurs d'entrée le long de trajectoires efficaces (caractérisées par des fréquences  $\omega$  que l'on peut définir selon les règles de Cukier [72]). Ensuite, les indices sont calculés par décomposition spectrale du signal.

### 1.4.2.3 Estimation des paramètres

Certains paramètres des modèles ne sont pas estimables à partir de la littérature. Leur estimation est une étape cruciale du processus de modélisation car les performances de prédiction du modèle sont basées sur la précision de ces estimations. L'objectif est donc d'approcher ces paramètres inconnus à partir de données (méthodes fréquentistes, considérées comme méthodes classiques), avec l'ajout possible d'une information a priori basée sur la connaissance d'experts (méthodes bayésiennes).

#### Méthodes classiques

Lorsqu'on parle de méthodes classiques, on fait référence à la calibration du modèle permettant de mieux ajuster les valeurs simulées à des données réelles. La première question à se poser est quels sont les paramètres les plus indispensables à estimer ? Pour répondre à cette question l'analyse de sensibilité (cf partie 1.4.2.2) prend tout son intérêt en discriminant les paramètres qui influencent le plus les sorties du modèle. Elle permet aussi de déceler s'il y a des interactions entre les paramètres, impliquant qu'ils devront être estimés conjointement, ou s'ils sont indépendants et pourront être estimés séquentiellement.

Ensuite, il faut choisir quelle méthode doit être utilisée pour ajuster le modèle aux données réelles. On dispose de plusieurs choix :

- **Méthode des moindres carrés ordinaires** (Ordinary least squares, OLS, [80]) qui consiste à minimiser la somme des carrés des écarts entre la valeur mesurée pour le  $i^{\text{ème}}$  individu ( $y_i$ ) et la prédiction du modèle correspondant ( $f(x_i, \theta)$ ), qui dépend de la variable explicative  $x_i$  et d'un vecteur de paramètres  $\theta$ ), i.e. sum of squared errors (SSE) :  $SSE = \sum_{i=1}^N [y_i - f(x_i, \theta)]^2$ . La méthode OLS donne aussi une estimation de la variance résiduelle permettant de juger la qualité de l'estimation :  $\hat{\sigma}_{OLS}^2 = \sum_{i=1}^N [y_i - f(x_i, \theta)]^2 / (n - p)$ , où  $n$  est le nombre d'observations et  $p$  le nombre de paramètres à estimer. Cette méthode est une des plus communes dans l'analyse multivariée, cependant elle est basée sur l'hypothèse que les résidus sont indépendants et de variance constante.
- **Méthode des moindres carrés pondérés** (Weighted Least Squares, WLS) où la somme des erreurs au carré à minimiser est maintenant définie par :  $SSE = \sum_{i=1}^N [y_i - f(x_i, \theta)]^2 / \sigma_i^2$ , avec  $\sigma_i^2$  la variance résiduelle à chaque  $x_i$ . Nous allons ainsi attacher moins d'importance aux valeurs  $x_i$  où il y a une grande variabilité autour de  $f(x_i, \theta)$  et où il y a donc peu d'information sur la vraie valeur des paramètres à estimer. Cependant, si les résidus ne sont pas indépendants il faut utiliser une méthode de moindres carrés généralisés ([151, 313]) basée sur une matrice de variance/covariance des résidus.
- **Maximum de vraisemblance** (Maximum Likelihood, ML, [4]) : la vraisemblance que

$\theta_{true} = \theta$ , écrite  $L(\theta|Y)$ , est définie comme la probabilité que le vecteur de paramètres  $\theta$  permette d'obtenir des sorties identiques au vecteur  $Y$  des observations. L'estimateur ML de  $\theta_{true}$  sera donc le  $\theta$  qui maximise  $L(\theta|Y)$ . Par exemple, considérons le cas où les résidus sont indépendants et normalement distribués avec la même variance, i.e.  $Y_i = f(x_i; \theta_{true}) + \epsilon_i$  et  $\epsilon_i \sim \mathcal{N}(0, \sigma^2)$ . Si  $\theta_{true} = \theta$ , alors la probabilité d'obtenir les erreurs résiduelles  $\epsilon_i = y_i - f(x_i; \theta)$  est :

$$\begin{aligned} Prob(\epsilon_1, \dots, \epsilon_n) &= L(\theta|Y) = \prod_{i=1}^n \frac{1}{(2\pi\sigma^2)^{1/2}} \exp^{(y_i - f(x_i, \theta))^2 / (2\sigma^2)} \\ &= \frac{1}{(2\pi\sigma^2)^{n/2}} \exp^{-\sum (y_i - f(x_i, \theta))^2 / (2\sigma^2)} \end{aligned}$$

Dans ce cas, maximiser cette expression revient à minimiser  $\sum_{i=1}^N [y_i - f(x_i, \theta)]^2$  qui est exactement l'estimateur OLS.

Parmi les paramètres identifiés par une analyse de sensibilité et donc ordonnés par ordre d'importance sur la variabilité de la sortie d'intérêt, il faut aussi se demander quel est le nombre de paramètres à estimer afin d'éviter un sur-paramétrage (le risque étant de bien ajuster les données mais d'avoir de faibles capacités de prédiction). Pour cela, il est possible d'utiliser :

- **le test du rapport de vraisemblance** ([269]) qui consiste à calculer le logarithme du rapport de vraisemblance :

$$LR = -2 \left[ \log(L(Y|\hat{\theta}_{k,ML})) - \log(L(Y|\hat{\theta}_{k+1,ML})) \right]$$

où  $\log(L(Y|\hat{\theta}_{k,ML}))$  et  $\log(L(Y|\hat{\theta}_{k+1,ML}))$  sont respectivement les logarithmes des vraisemblances du modèle où  $k$  et  $k + 1$  paramètres sont estimés. L'hypothèse testée est si  $\theta_{k+1}$  a une valeur fixe alors on arrête le processus, sinon on continue en testant  $\theta_{k+1}$  et  $\theta_{k+2}$ . On rejette l'hypothèse avec une erreur de 5% si  $LR > \chi_{0.95,1}^2$ , où  $\chi_{0.95,1}^2$  est le 95<sup>ème</sup> percentile d'une distribution Khi-deux avec 1 degré de liberté (1 paramètre d'écart entre les deux modèles).

- **le critère AIC** (Akaike Information Criterion, [48]) est le critère le plus populaire et consiste à calculer :  $AIC = -2\log L(Y|\hat{\theta}_{ML}) + 2p_e$ , où  $\log L(Y|\hat{\theta}_{ML})$  est le logarithme de la vraisemblance, évaluée en utilisant le maximum de vraisemblance, et  $p_e$  est le nombre de paramètres estimés. Ainsi le premier terme évalue comment le modèle s'ajuste aux données et le second terme est une pénalité qui augmente avec le nombre de paramètres à estimer. Le meilleur modèle sera celui avec la plus petite valeur d'AIC.
- **le critère BIC** (Bayesian Information Criterion, [316] ; [268] dans [242]) est une alternative au critère AIC en calculant un terme de pénalité plus élevé :  $BIC = -2\log L(Y|\hat{\theta}_{ML}) + p \log n$

- **une procédure de validation croisée** ([190]). Le but étant de trouver le modèle qui fournit la meilleure prédiction, il est de ce fait logique d'utiliser un critère d'adéquation des prédictions du modèle aux données, le MSEP (cf équation 1.2 partie 1.4.2.4). L'approche générale pour estimer cette quantité est la validation croisée. On va fixer le nombre de paramètres à estimer au nombre qui minimise le MSEP estimé. Contrairement aux trois méthodes précédentes, l'estimation n'est pas forcément basée sur l'estimation du maximum de vraisemblance (cf ci-dessous).

## Méthodes bayésiennes

Lorsqu'on dispose en plus des données d'expertises sur les valeurs possibles des paramètres, il est intéressant de prendre en compte cette information *a priori* pour améliorer les estimations ; c'est le principe des méthodes bayésiennes. Contrairement aux méthodes classiques, les paramètres sont définis ici comme des variables aléatoires.

Ainsi, la première étape va consister à définir la distribution *a priori* des paramètres : on va définir une distribution de probabilité *a priori* ( $P(\theta)$ ) sur les valeurs des paramètres décrivant notre connaissance initiale (précédentes expériences, avis d'experts, littérature). La deuxième information pour estimer les paramètres va provenir des données : pour cela il faut calculer la fonction de vraisemblance ( $P(Y|\theta)$ ) qui va lier les données aux paramètres (cf parti 1.4.2.3). Ensuite, le théorème de Bayes va permettre de combiner ces deux informations en calculant la distribution *a posteriori* ( $P(\theta|Y)$ ) de la manière suivante :

$$P(\theta|Y) = \frac{P(Y|\theta)P(\theta)}{\int P(Y|\theta)P(\theta)} \propto P(Y|\theta)P(\theta)$$

Les modèles étant souvent complexes, cette expression n'est pas disponible analytiquement ; elle doit être évaluée par des algorithmes itératifs (simulations Monte Carlo). On trouve parmi eux :

**L'algorithme d'échantillonnage préférentiel :** cet algorithme se déroule de la manière suivante (importance sampling, [252, 54]) :

- Etape 1 : Choisir une distribution  $g(\theta)$ , nommée fonction d'importance, à partir de laquelle on génère un large échantillon de  $N$  vecteurs de paramètres  $\theta_1, \dots, \theta_N$
- Etape 2 : Calculer les poids  $w_i = P(\theta_i|y)/g(\theta_i)$
- Etape 3 : Calculer les poids normalisés  $w_i^* = w_i / (\sum_{i=1}^N w_i)$
- Etape 4 : Les échantillons  $(\theta_i, w_i^*)$  définissent une distribution de probabilité pondérée discrète et fournissent une approximation de la distribution *a posteriori*.

Notons qu'il est possible de choisir la fonction de densité *a priori* comme fonction d'importance. Les poids  $w_i$  seront donc la fonction de vraisemblance et  $\theta_i$  proche du maximum de vraisemblance auront des poids plus importants que ceux qui sont éloignés. Toutefois, il faut faire attention car si la distribution *a priori* choisie est loin de la distribution *a posteriori*, ce choix de fonction d'importance mènera à de mauvaises approximations.

**L'algorithme Métropolis Hastings :** contrairement à la méthode précédente où tous les vecteurs de paramètres sont générés au début de la procédure indépendamment les uns des autres (le choix des paramètres à être testés ne dépend pas du résultat des autres paramètres), les méthodes de Monte Carlo par chaîne de Markov génèrent des valeurs de paramètres à l'étape  $i$  indépendant de celle à l'étape  $i - 1$ . Ces méthodes sont largement décrites par Gilks et al. ([106]). Parmi elles, l'algorithme de Metropolis Hastings est le plus utilisé (avec l'échantillonneur de Gibbs). Dans le cas général, l'algorithme commence avec un vecteur initial de paramètres  $\theta_0$ , puis les vecteurs  $\theta_1, \dots, \theta_N$  sont générés séquentiellement de la manière suivante :

- Etape 1 : Générer un vecteur candidat  $\theta_c$  selon une distribution de proposition  $P_p(\theta_c|\theta_i)$  (souvent une loi normale centrée sur  $\theta_i$  et de variance constante)
- Etape 2 : Calculer  $\alpha(\theta_i, \theta_c) = \text{Min} \left( 1; \frac{P(Y|\theta_c)P(\theta_c)P_p(\theta_i|\theta_c)}{P(Y|\theta_i)P(\theta_i)P_p(\theta_c|\theta_i)} \right)$
- Etape 3 : Prendre  $\theta_{i+1} = \begin{cases} \theta_c & \text{avec probabilité } \alpha(\theta_i, \theta_c) \\ \theta_i & \text{avec probabilité } 1 - \alpha(\theta_i, \theta_c) \end{cases}$

Notons qu'avec une distribution de proposition normale, alors  $P_p(\theta_c|\theta_i) = P_p(\theta_i|\theta_c)$  et l'expression de l'étape 2 se simplifie. Notons aussi qu'avec cet algorithme plusieurs choix doivent être faits : (i) le nombre d'itérations nécessaires pour avoir une bonne approximation, (ii) le choix de la variance de la distribution de proposition (trop petite, le support de  $P_p$  sera étroit et la convergence vers la loi *a posteriori* sera freinée, et trop grande, le support sera vaste et ne garantit pas non plus une bonne convergence), (iii) après avoir supprimé les premières itérations appelées « période de chauffe », il faut également supprimer un certain nombre de valeurs afin d'éviter l'auto corrélation.

De nombreuses recherches s'effectuent pour comparer ces deux méthodes. Avec le boom des méthodes bayésiennes, de nouvelles méthodes se développent pour estimer la distribution *a posteriori*, comme par exemple la méthode ABC (Approximate Bayesian Computation ; [289, 71]) ou BMA (Bayesian Model Averaging ; [195, 135]) permettant des temps de calcul de plus en plus compétitifs.

#### 1.4.2.4 Validation du modèle

Il s'agit ici d'évaluer les performances du modèle, en terme d'ajustement aux données (meilleurs paramètres/équations permettant d'améliorer la modélisation) et en terme de qualité de prédiction (pour faire de la prise de décision il faut avoir confiance dans l'information fournie). Beaucoup de discussions et de bilans de l'état de l'art des méthodes d'évaluation ont été publiés pour les modèles écologiques ([202, 258, 292]) mais ces méthodes sont suffisamment génériques pour être applicables à d'autres domaines.

#### Adéquation du modèle aux valeurs observées

Dans un premier temps, on peut faire une évaluation qualitative avec des sorties graphiques. La première est de regarder l'allure des résidus notamment pour vérifier les hypothèses statistiques (variance constante, indépendance et centrés sur 0). Ensuite, on peut tracer les valeurs prédites en fonction des observations : on s'attend à avoir les points situés sur la diagonale indiquant que les valeurs simulées sont exactement égales aux observations. Enfin, on peut tracer les valeurs prédites et les simulations au cours du temps (ou d'une autre variable) permettant ainsi une validation visuelle bien que subjective.

Dans un second temps, on peut faire une évaluation quantitative de la qualité d'ajustement. La mesure la plus utilisée est la moyenne des carrés des erreurs (Mean Square Error, MSE) définie comme :

$$\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2$$

où  $y_i$  est la valeur mesurée,  $\hat{y}_i$  la sortie correspondante du modèle et  $n$  le nombre d'observations.

Il faut tout de même vérifier en analysant les résidus, si un grand MSE ne serait pas dû à une ou deux grandes différences, provenant potentiellement d'un problème dans les données (conditions extrêmes ou erreurs de mesure). Il est ainsi plus pratique d'utiliser la racine carré du MSE (Root Mean Squared error, RMSE) qui a les mêmes unités que  $y$ . Une autre mesure est la RMSE relative (RRMSE), défini comme :

$$RRMSE = RMSE/\bar{y}$$

où  $\bar{y}$  est la moyenne des observations. Cette mesure sans unité est utile pour comparer différentes sorties (sauf si la moyenne est strictement égale à 0).

Une autre mesure résumant les écarts du modèle aux observations mais moins utilisée que la MSE est la moyenne des erreurs absolue (Mean Absolute Error, MAE) :

$$MAE = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n |y_i - \hat{y}_i|$$

Les unités sont également les mêmes que pour  $y$  et il n'y a pas surpondération des grandes différences comme pour la MSE et la RMSE (MAE est toujours inférieur ou égal au RMSE) : si on souhaite examiner l'allure générale des erreurs du modèle, la MAE présente ainsi plus d'avantages ([321]). Il est également possible de calculer la RMAE (Relative MAE), définie comme :

$$RMAE = \frac{MAE}{1/n \sum_{i=1}^n |y_i|}$$

L'avantage du MSE est qu'il peut être décomposé ([162]) permettant ainsi de mieux comprendre l'origine des erreurs et aider à les améliorer :

$$MSE = \text{biais}^2 + \text{différence entre écarts-types} + \text{reste}$$

où

$$\text{biais}^2 = \left( \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n y_i - \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \hat{y}_i \right)^2$$

$$\text{différence entre écart-types} = (\sigma_Y - \sigma_{\hat{Y}})^2 \frac{n-1}{n}$$

$$\text{reste} = 2\sigma_Y \sigma_{\hat{Y}} (1 - \rho) \frac{n-1}{n}$$

où  $\sigma_Y^2$ ,  $\sigma_{\hat{Y}}^2$  et  $r$  sont respectivement les estimations de la variance des données  $y$ , des simulations  $\hat{y}$ , et la corrélation entre  $y$  et  $\hat{y}$ . Le premier terme va permettre d'identifier si certains effets n'auraient pas été écartés du modèle : par exemple, si on sous pondère (biais positif) ou surpondère (biais négatif) systématiquement la sortie d'intérêt. Le second terme de la décomposition du MSE, i.e. le carré des différences entre les écart-types, mesure si les valeurs simulées et observées ont les mêmes variations (on peut parfois trouver l'explication à ces différences). Notons qu'il existe d'autres décompositions du MSE ([103, 320]).

Une autre mesure quantitative évaluant la qualité d'ajustement est l'efficacité du modèle (EF), définie comme :

$$EF = 1 - \frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}$$

Un modèle est parfait si  $y_i = \hat{y}_i$  et donc si  $EF = 1$ . Un modèle avec une EF négative ou proche de zéro est mauvais : il ne fera pas mieux que le modèle naïf, consistant à prendre toutes les prédictions égales à la moyenne, qui n'explique aucune variabilité des données.

Une dernière mesure de la qualité du modèle est le coefficient de détermination ( $R^2$ ) qui quantifie le pouvoir explicatif d'un modèle (c'est la mesure couramment utilisée pour évaluer les modèles statistiques, tels que les modèles linéaires). Il se définit donc par la somme des carrés expliqués par le modèle (SCE) divisée par la somme des carrés totaux (SCT), soit comme 1

moins le rapport de la somme des carrés résiduels (SCR) sur la somme des carrés totaux :

$$\begin{aligned} R^2 &= \frac{\text{SCE}}{\text{SCT}} = \frac{\sum_i (\hat{y}_i - \bar{y})^2}{\sum_i (y_i - \bar{y})^2} \\ &= 1 - \frac{\text{SCR}}{\text{SCT}} = 1 - \frac{\sum_i (y_i - \hat{y}_i)^2}{\sum_i (y_i - \bar{y})^2} \end{aligned}$$

La deuxième formulation de ce coefficient est en fait l'efficacité du modèle définie ci-dessus.

## Qualité de prédiction du modèle

Dans la section précédente, on a pu voir les mesures permettant de juger de l'adéquation entre un modèle et des mesures passées. Cependant, en général notre intérêt est surtout de prédire de nouveaux résultats. Le critère le plus courant pour mesurer la qualité de prédiction est la moyenne des carrés des erreurs de prédictions (Mean Squares Error of Prediction, MSEP) :

$$MSEP = \mathbb{E} \left[ (y - \hat{y})^2 \right] \quad (1.2)$$

Par analogie au MSE, qui concerne uniquement les situations déjà mesurées, le MSEP est l'erreur quadratique moyennée sur toutes les situations que l'on veut explorer. Souvent cette mesure ne peut être mesurée et doit être approximée. MSE est un estimateur sans biais de MSEP si : (i) l'échantillon des cas mesurés est bien représentatif de l'ensemble des situations à explorer, (ii) le MSE n'est pas basé sur des données ayant servies à calibrer le modèle. Cependant, il existe deux solutions afin d'utiliser un même jeu de données disponible pour calibrer le modèle et pour avoir une bonne estimation MSEP à partir du MSE :

- Couper le jeu de données en deux : une partie pour calibrer le modèle et l'autre pour estimer le MSEP. Mais dans ce cas la division est arbitraire (et nécessite plusieurs échantillonnage pour palier ce problème) ; de plus, la calibration et l'estimation du MSEP vont être moins bonnes car basées sur moins de données.
- La validation croisée ([89]) va être une méthode plus efficace quand on a peu de données. Elle consiste à enlever une observation d'un jeu de  $n$  données, calibrer le modèle avec toutes les autres et estimer le MSEP avec l'observation enlevée au départ. On répète ce processus  $n$  fois et l'estimation finale du MSEP va être la moyenne des erreurs quadratiques. Cependant, cette méthode nous mène à  $n$  estimations de paramètres différentes ; ce qui pose le problème de définir laquelle proposer aux utilisateurs.

### 1.4.2.5 Application du modèle

Les étapes précédemment définies permettent de construire un modèle de confiance avec de bonnes capacités de prédiction, même si l'utilisateur est conscient que le modèle n'est pas exact (nécessité d'établir des hypothèses et des approximations) et peut comporter des limites.

Une fois que l'on a confiance dans l'information fournie par le modèle, celui-ci devient un puissant outil d'aide à la décision. Par exemple, c'est un excellent moyen d'évaluer des risques ([270, 247, 110]), de prédire les conséquences de différentes stratégies de contrôle à la fois sur l'évolution du caractère à contrôler en lui-même ([27, 245, 226]) mais aussi économiquement en définissant un coût pour chacune des stratégies ([34, 199, 214, 318]).

### 1.4.3 Modélisation épidémiologique

#### 1.4.3.1 But de l'épidémiologie

L'épidémiologie a été définie comme l'étude de la distribution de la fréquence d'une maladie au sein d'une population et des facteurs déterminant son apparition ([256]). Afin de prévenir et empêcher des problèmes de santé, les objectifs principaux de l'épidémiologie sont ([215]) :

- La définition de l'origine d'une maladie dont la cause est connue (premiers agents liés à la maladie ou un autre trouble, mode de transmission...)
- L'étude et le contrôle d'une maladie dont la cause est inconnue ou peu comprise (évaluer les facteurs de risques)
- L'acquisition de l'information sur l'écologie et la biologie d'une maladie
- L'évaluation de l'impact économique d'une maladie et l'analyse des coûts et bénéfices des programmes de contrôle
- La planification des programmes de contrôle de la maladie et l'évaluation de leur efficacité

#### 1.4.3.2 Quels besoins ?

Dans un contexte de mondialisation, le commerce et les transports internationaux ne cessent de se multiplier entraînant de ce fait plus de contacts et un risque accru pour la transmission de maladies infectieuses. Pourtant, avec un système socio-économique complexe intra et inter pays, il est difficile et coûteux d'évaluer les risques sur la santé humaine, la sécurité alimentaire, le bien-être et la production des animaux alors qu'une prise en compte multifactorielle est nécessaire. Ainsi, en quantifiant et en décrivant la dynamique et les impacts des maladies infectieuses sur des populations, la modélisation s'impose comme un moyen peu coûteux de répondre à un challenge important : aider à déterminer les différentes options d'interventions pour réduire/prévenir les risques d'expansion/d'apparition des maladies.

Les principales utilisations bénéfiques des modèles épidémiologiques vont être :

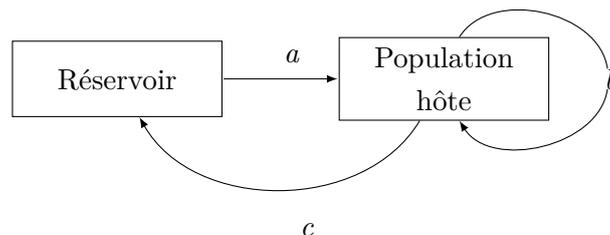
- Comprendre un système complexe en cherchant à structurer ses différents liens de causalité et les issues de l'infection. Dans le cas des maladies infectieuses, les interactions entre l'hôte

et le pathogène sont complexes et vont être influencées temporellement, spatialement et par le génotype de l'hôte. Une modélisation peut par exemple permettre d'évaluer l'impact de conditions climatiques locales sur la gravité d'une maladie ([294, 278, 146]).

- Prédire les impacts et l'évolution au cours du temps d'une épidémie.
- Identifier de possibles zones d'incertitudes où une connaissance spécifique est nécessaire.
- Etre capable de comparer l'efficacité de différentes interventions pour prévenir d'éventuelles issues défavorables. L'infection et la réponse immunitaire de l'hôte qui en découle sont multi factoriels. Un modèle permet de prédire l'effet du moindre facteur (comme des stratégies de traitements ou de sélection génétique d'hôtes résistants) sur la maladie infectieuse à l'échelle du troupeau. On pourra donc évaluer l'impact de différentes stratégies de traitements sur le niveau d'infection ou la production des hôtes mais aussi sur l'évolution de la résistance aux substances des pathogènes.

### 1.4.3.3 Approches de modélisation : principes généraux

Les modèles épidémiques ont besoin d'identifier et de quantifier les chemins de transmission d'un état à un autre (sain-malade par exemple), montrés de manière simplifiée sur la Figure 1.5. Tous les chemins ne sont pas nécessairement utiles pour toutes les maladies. Inversement, certains chemins sont beaucoup plus complexes dans certains cas, impliquant par exemple des hôtes intermédiaires sur le chemin  $c$  (infection indirecte par un vecteur). Les chemins  $a$  et  $b$  restent toujours directs.



**FIGURE 1.5** – Schéma résumant les différents chemins de transmission d'une infection. Celle-ci est initiée par un réservoir infectieux extérieur à la population hôte par le chemin  $a$ . Les micro-parasites se transmettent généralement d'animaux en animaux via le chemin  $b$  alors que les macros parasites se transmettent plutôt via des réservoirs externes (chemin  $c$ ).

Tout d'abord, notons qu'il existe différents types de pathogènes. On distingue les micros parasites (exemples : virus, bactéries, champignons, quelques protozoaires...) des macros parasites (exemples : helminthes, arthropodes...). Les premiers se "multiplient" à l'intérieur de leur hôte définitif, contrairement aux seconds. Notons la subtilité du terme "multiplier" qui est différent de "se reproduire" : en effet les deux se reproduisent à l'intérieur de l'hôte, mais les

macroparasites vont généralement produire des oeufs ou des larves infectieuses qui vont être éjectés à l'extérieur de l'hôte (et ne vont pas changer la charge parasitaire), tandis que les micro parasites ont une reproduction directe (changeant le nombre de parasites dans l'hôte). Cet aspect va évidemment avoir un fort impact sur l'épidémiologie de chacun d'eux et par conséquent sur le type de modélisation le plus adapté. En effet, pour modéliser les macros parasites il va falloir prendre en compte le cycle de vie à l'intérieur mais aussi à l'extérieur de l'hôte.

En théorie, toutes les infections sont initiées par un réservoir infectieux, extérieur à la population hôte. La transmission à partir de ce réservoir peut être continue ou non (chemin  $a$ ). Beaucoup de maladies proviennent d'un flot important et continu de ce chemin  $a$ , mais où les chemins  $b$  et  $c$  sont triviaux, voire inexistantes : par exemple, les mammites ou la trypanosomiase africaine sont causées par une contamination environnementale. Une fois transmise à la population hôte, l'infection peut suivre différents chemins. Les micro parasites se transmettent généralement (mais pas exclusivement) directement d'animaux en animaux par le chemin  $b$ ; tandis que les macros parasites se transmettent via des hôtes, vecteurs ou réservoirs externes. Par exemple, les maladies virales sont des maladies où le chemin  $b$  est critique avec des infections sporadiques du réservoir (chemin  $a$ ). Alors que les infections des nématodes gastro intestinaux chez les ruminants sont des maladies où les chemins  $a$  et  $c$  sont critiques avec un flot continu entre la population hôte et le réservoir qui est représenté par la pâture.

Les approches pour modéliser l'épidémie vont être radicalement différentes selon la maladie étudiée et les questions auxquelles on souhaite répondre. Les modèles vont prendre différentes formes en gardant comme objectif principal de décrire l'évolution de l'infection, notamment en relation avec des événements extérieurs, de manière déterministe ou stochastique. Dans le contexte de sélection animale, les deux approches sont utilisées même si l'approche stochastique permet généralement d'avoir une plus grande richesse de sorties, parfois en nécessitant moins de connaissances des processus sous-jacents. Cependant, il faut être très attentif dans le choix de l'approche car dans la modélisation épidémiologique les sorties provenant de modèles déterministes ou stochastiques peuvent être considérablement différentes qualitativement et quantitativement. Pour résumer, les modèles déterministes vont donner un aperçu du problème tandis que les modèles stochastiques vont quantifier les risques d'épidémie et de contamination sous différentes circonstances.

On peut distinguer de grands types de modèles épidémiologiques :

- Modélisation dans l'hôte qui va s'intéresser aux interactions entre le pathogène et la réponse de l'hôte
- Modélisation épidémiologique qui va s'intéresser à la répartition de la maladie intra ou inter troupeaux.

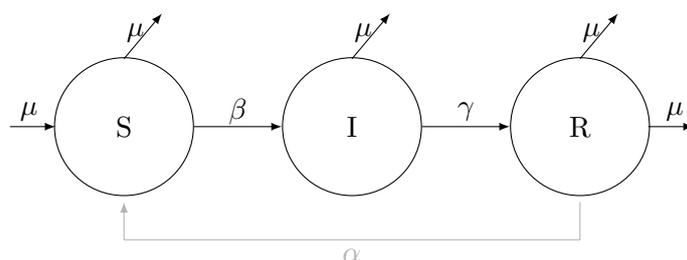
Les deux vont utiliser les mêmes outils mathématiques même s'ils nécessitent des connais-

sances et des données différentes et ne vont pas répondre aux mêmes interrogations.

#### 1.4.3.4 Modélisation épidémiologique

Une mesure épidémiologique fondamentale permettant de savoir comment se porte la maladie est le ratio reproductif de base  $R_0$ . Ce paramètre sans dimension encapsulant tous les détails biologiques des différents mécanismes de transmission comptabilise le nombre moyen de descendants fructueux qu'un parasite est capable de produire. Chez les micro-parasites, il est souvent considéré comme le nombre de nouveaux hôtes infectés à partir d'un individu introduit dans une population sensible. Chez les macro-parasites, il estime le nombre moyen de descendants femelles (ou total chez les espèces hermaphrodites) produit par un parasite femelle qui va atteindre la maturité sexuelle (sans effet de densité-dépendance). Si  $R_0 = 1$ , l'infection endémique est stable (pas de croissance ou déclin de la population parasitaire). Si  $R_0 > 1$  la maladie peut envahir la population et inversement si  $R_0 < 1$  elle va s'éteindre.

Pour modéliser l'épidémie, on utilise ce que l'on appelle des modèles à compartiments, où la population est discrétisée en 3 catégories : sensible, infecté et rétabli à vie (ou supprimé) (modèles SIR- Figure 1.6). Les deux paramètres fondamentaux sont (i) le coefficient de transmission  $\beta$  qui décrit le taux auquel les individus sensibles vont devenir infectés par unité de temps (= probabilité de contact \* probabilité de transmettre l'infection) (ii) le taux de récupération  $\gamma$  qui décrit le taux auquel les individus infectés récupèrent ou meurent par unité de temps (aussi égal à l'inverse de la durée d'infection). La prévalence de l'infection est estimée par le nombre d'infectés sur la taille de la population. Il est possible de complexifier ces modèles en rajoutant le taux  $\alpha$  des animaux rétablis qui vont perdre leur immunité (cf Figure 1.6, modèle SIRS) ou alors en ajoutant une catégorie d'animaux infectés de manière latente (SE(xposé)IR) ou bien encore en ajoutant une catégorie d'état de porteur (individus infectés ne montrant pas de symptômes mais pouvant transmettre l'infection).



**FIGURE 1.6** – Modèle SIR (Sensible-Infecté-Rétabli).  $\beta$  est le coefficient de transmission.  $\gamma$  le taux de récupération.  $\alpha$  le taux d'individus rétablis qui perdent leur immunité.  $\mu$  le paramètre de transition représentant le taux de naissances/morts.

Si on se place dans une taille de population constante ( $N$  animaux) comprenant au temps  $t$  des animaux sensibles ( $S(t)$ ), infectés ( $I(t)$ ), rétablis ( $R(t)$ ), notons les proportions de chacun de

ces compartiments  $s(t)$  ( $= S(t)/N$ ),  $i(t)$  ( $= I(t)/N$ ) et  $r(t)$  ( $= R(t)/N$ ). Supposons une durée de vie naturelle de l'hôte  $1/\mu$  jours et que le taux de natalité est égal au taux de mortalité (taille de population constante – Figure 1.6); comme les taux de changements sont décrits par des équations différentielles, nous avons un modèle déterministe défini par les équations suivantes :

$$ds/dt = \mu - \beta si - \mu s (+\alpha r) \quad (1.3)$$

$$di/dt = \beta si - \gamma i - \mu i \quad (1.4)$$

$$dr/dt = \gamma i - \mu r (-\alpha r) \quad (1.5)$$

Nous avons défini  $\beta$  comme le nombre de nouvelles infections par individu sensible, par individu infectieux et par unité de temps; ainsi,  $\beta si$  est le nombre total de nouvelles infections par unité de temps qui vont quitter le compartiment sensible ( $S$ ) pour aller dans le compartiment infecté ( $I$ ). Le nombre total d'individus qui se rétablissent est simplement le produit  $\gamma i$  qui vont quitter le compartiment infecté ( $I$ ) pour aller dans le compartiment rétabli ( $R$ ). Comme la taille de la population est supposée constante, la somme des équations différentielles est égale à zéro et le nombre total d'individus morts ( $\mu s + \mu i + \mu r$ ) est remplacé par  $\mu$  individus qui intègrent le compartiment sensible ( $S$ ). Si on ajoute la modélisation de la perte d'immunité, sur le même principe le nombre total d'animaux qui perdent leur immunité sera le produit  $\alpha r$  et ils vont quitter le compartiment rétabli ( $R$ ) pour revenir dans le compartiment sensible ( $S$ ).

Un concept fondamental en épidémiologie est la théorie du seuil de Kermack and McKendrick ([158]) : pour qu'il y ait une épidémie, il faut que le taux de contact entre sensibles et infectés soit au-dessus d'un certain taux. Ce taux va dépendre de la densité de la population, de l'infectiosité du parasite et de la sensibilité de l'hôte. Cette théorie du seuil est encapsulée par le ratio reproductif de base  $R_0$ . En moyenne, un individu infecté va être infectieux pendant  $1/(\gamma + \mu)$  jours (durée d'infection) et va infecter  $\beta$  individus par jour; il va par conséquent générer  $\beta/(\gamma + \mu)$  nouvelles infections, c'est par définition le  $R_0$ . L'épidémie va avoir lieu si le nombre d'animaux infectés augmente, i.e.  $di/dt > 0$ , ce qui équivaut selon l'équation (1.4) à  $i(\beta s - \gamma - \mu) > 0$ , soit  $s > (\gamma + \mu)/\beta$ . Par conséquent, l'infection envahira la population si la proportion initiale de sensibles  $S_0$  est supérieure à  $(\gamma + \mu)/\beta$  et donc à  $1/R_0$ . Notons que le  $R_0$  est le même si on ajoute la possibilité de redevenir sensible (paramètre  $\alpha$ ) et donc la perte d'immunité n'affecte pas l'évolution de la maladie.

Ces modèles SIR peuvent également être étendus pour être plus réalistes en incluant de l'hétérogénéité entre les paramètres des différentes classes. En effet, on peut trouver de la variabilité environnementale dans le système d'élevage (différents lieux ou nutrition), dans les conditions climatiques (par exemple on observe une plus grande pression d'infection pour la douve du foie ou la maladie piétin dans des climats chauds et humides) dans la diversité des pathogènes (souches plus ou moins résistantes, co-infections). Mais on peut aussi avoir des différences dans les caractéristiques des hôtes au travers du statut immunitaire (vacciné ou non, précédemment exposé ou non) et souvent de l'âge ( $a$ ). En effet, on peut modéliser la protection d'anticorps

maternels ou simplement modéliser des taux de transmissions et de rétablissement spécifique avec l'âge car par exemple les jeunes animaux sont souvent plus sensibles à l'infection que leurs aînés. Il suffit d'introduire les équations différentielles partielles suivantes ([132]) :

$$ds/dt + ds/da = -\beta(a)s(a,t)i(a,t) \quad (1.6)$$

$$di/dt + di/da = \beta(a)s(a,t)i(a,t) - \gamma(a)i(a,t) \quad (1.7)$$

$$dr/dt + dr/da = \gamma(a)i(a,t) \quad (1.8)$$

Plus récemment, on a également démontré des différences génétiques dans la capacité de l'hôte à résister aux infections. Même si maintenant ces différences entre hôtes sont bien référencées (micros parasites [3] ; porcins [130] ; ovins [36, 152] ; bovins [198]), peu de tentatives ont été faites pour l'implémenter dans les modèles épidémiologiques (cf partie 1.4.4). C'est par exemple le cas pour le modèle de Detilleux *et al.* ([78]) qui cherche à prendre en compte la gestion de différentes stratégies génétiques dans la capacité de résistance pour gérer les mammites bovines. Afin d'introduire cette hétérogénéité dans la population hôte, il faut diviser la population en classes discrètes et définir un taux de transmission par des probabilités que l'individu de la classe  $j$  infecte l'individu de la classe  $i$  : c'est souvent connu comme la matrice WAIFW (Who Acquires Infection From Whom) ([14]). Celle-ci est également utile pour modéliser l'infection à des pas de temps discrets ([74]).

Dans des circonstances assez simples, les modèles déterministes de la transmission d'infection sont informatifs. On peut intuitivement écrire des équations décrivant les processus biologiques impliqués. Cependant, ces modèles peuvent être complexes à résoudre et ils fournissent uniquement des estimations ponctuelles des sorties. Les modèles stochastiques ont un certain nombre d'avantages dans la mesure où ils donnent des fonctions de la densité de probabilité des différentes sorties (par exemple, nombre d'individus dans chaque compartiment, probabilité d'une épidémie). Les modèles SIR peuvent être reformulés de manière stochastique ([249]) (cf partie 1.4.4.2). On peut citer par exemple, Mackenzie and Bishop ([192, 193]) qui utilisent une modélisation stochastique pour représenter la dynamique de transmission de la gastroentérite dans un élevage typique de cochons.

#### 1.4.3.5 Modélisation de l'infection dans l'hôte

Ces modèles sont généralement plus complexes que les précédents. Tout d'abord parce qu'ils prennent en compte la relation souvent très complexe entre l'hôte et le pathogène ; mais aussi parce qu'ils vont donner explicitement la distribution des parasites parmi les hôtes. Malgré tout il est toujours possible d'utiliser les principes basiques de la modélisation de la dynamique des parasites au moyen d'équations différentielles, avec une possible implémentation stochastique.

Notons qu'ici une approche empirique est envisageable : comme nous l'avons vu dans la partie 4.1.2.1., cette approche statistique va consister à dégager des tendances entre les variables

à partir de données. Nous allons nous intéresser à l'approche mécaniste qui va consister à déterminer les mécanismes sous-jacents en se basant sur des hypothèses.

### Modélisation des infections de micro-parasites

Peu de modèles de l'infection dans l'hôte sont utilisés pour les micros parasites. En humain, on peut tout de même se référer au livre de Martin Novak and Robert M. May ([234]) qui décrit les bases de la modélisation de la dynamique du virus et une application au VIH ou à l'article de Alan S. Perelson ([240]) résumant les travaux sur différents virus (VIH, hépatites B et C...). En épidémiologie animale, des travaux ([82]) ont permis de modéliser le virus du syndrome dysgénésique et respiratoire porcin, une maladie épidémique virale chez le porc causant d'importantes pertes économiques.

### Modélisation des infections de macro-parasites

Ce type de modélisation est plus courant pour les infections de macros parasites. Empiriquement, leur distribution parmi les hôtes est connue pour être décrite par une binomiale négative : peu d'hôtes vont être très infectés alors que la grande majorité va être peu infectée (règle du 20 : 80, i.e. 20% des hôtes vont porter 80% de l'infection). Cette distribution est caractérisée par une moyenne  $m$  et un paramètre  $k$  qui varie inversement au degré d'agrégation des parasites. Lorsque  $k \rightarrow 0$ , la population de parasites se concentre sur de moins en moins d'hôtes ; inversement si  $k \rightarrow \infty$ , la distribution devient aléatoire [41]). La probabilité d'observer  $i$  parasites par animal ( $p(i)$ ) se définit par :

$$p(i) = \left( \frac{(k+i-1)!}{i!(k-1)!} \right) \left( 1 + \frac{m}{k} \right)^{-k-i} \left( \frac{m}{k} \right)^i$$

Notons que si  $k$  est grand ( $>$  à 5)  $p(i)$  converge vers une distribution de Poisson définie par :

$$p(i) \rightarrow m^i \frac{\exp^{-m}}{i!}$$

La prévalence ( $P$ ) de l'infection, i.e. la proportion d'infectés, calculée à partir de la distribution binomiale négative est égale à :

$$P = 1 - \left( 1 + \frac{m}{k} \right)^{-k}$$

Afin d'étudier la dynamique de l'infection, considérons une infection simple où il y a une infection constante de l'hôte ( $\beta$ ), un taux de mortalité constant des parasites adultes ( $\mu$ ) et le nombre de parasites adultes au temps  $t$  est défini par  $M(t)$  ([14]). Alors :

$$dM(t)/dt = \beta - \mu M(t)$$

Une solution de cette équation différentielle obtenue par intégration est :

$$M(t) = M^* \left(1 - \exp^{-\mu t}\right)$$

Avec ce modèle, la charge parasitaire augmente monotonement avec le temps jusqu'à atteindre un équilibre  $M^* = \beta/\mu$ . Il est intéressant de noter que même si la magnitude de l'équilibre dépend de l'intensité de l'infection, le taux d'approche vers cet équilibre dépend seulement de la durée de vie du parasite ( $1/\mu$ ) et donc est indépendant de  $\beta$ .

Pour modéliser complètement les interactions entre l'hôte et le parasite, il faut rajouter une série d'équations différentielles supplémentaires pour prendre en compte la transmission le long des chemins  $a$  et  $c$ . Par exemple, pour le modèle de Grenfell et al. ([118]) sur les parasites gastro-intestinaux chez les bovins, il faut 10 équations pour décrire le chemin  $c$  (production d'œufs dans le tube digestif jusqu'aux larves au stade 3 dans la pâture prête à être ingérée par de nouveaux hôtes) et 6 pour le chemin  $a$  (étapes de l'ingestion et de l'établissement des larves jusqu'au stade mature). De plus, si l'on souhaite étendre ces équations différentielles pour décrire la dynamique à l'échelle de la population, cela nécessite des complexités supplémentaires.

Ainsi afin de simplifier la modélisation, certains auteurs abandonnent souvent la subtilité théorique des équations différentielles et préfèrent avoir recours à des équations aux différences ([37]) ou des simulations empiriques. Par exemple, Bishop and Stear ([37]), qui décrivent GIN chez les ovins, condensent les stades libres du parasite (chemin  $c$  et  $a$ ) en un seul paramètre, les équations aux différences sont résolues pour définir les conditions de l'équilibre et les simulations permettent d'étudier les conséquences si on perturbe cet équilibre.

La simplicité de l'approche de simulations semi-paramétriques pour prendre en compte l'infection de macros parasites (principalement GIN chez les bovins ou ovins) peut être justifiée en fonction des objectifs de modélisation. Souvent le but n'est pas de modéliser la dynamique de transmission de la maladie en soi, mais d'étudier l'effet de facteurs externes sur l'intensité de l'infection. En général, cela concerne l'effet de conditions climatiques ([181]), l'effet de traitements anthelminthiques sur l'évolution de la résistance aux anthelminthiques ([98, 186]), l'effet du comportement des ruminants en pâturage et de la gestion des pâtures ([27]) sur la prévalence et l'intensité de la maladie. De tels modèles utilisent des relations empiriques développées à partir de données.

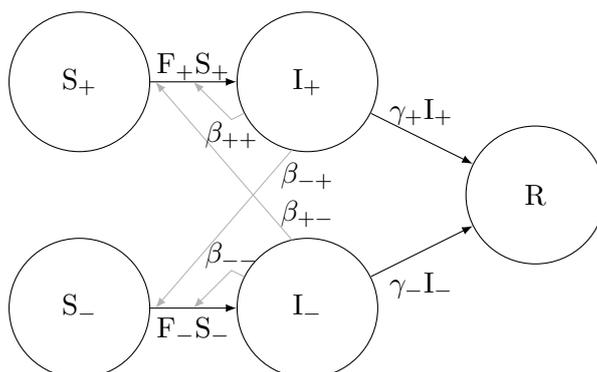
#### 1.4.4 La modélisation épidémiologique et génétique

Il est devenu particulièrement intéressant d'étudier comment la modélisation épidémiologique et la génétique peuvent être combinées pour permettre aux sélectionneurs d'étudier l'impact de la sélection génétique. Bien que ce soit une riche aire d'innovation avec une utilité pratique majeure et un enjeu économique important, étonnamment peu d'auteurs ont abordé cette approche.

Il faut d'abord s'interroger sur quel caractère de l'hôte est vraisemblablement sous le contrôle génétique ? Dans le cadre des modèles épidémiologiques, on peut jouer sur plusieurs coefficients : taux de sensibilité, infectiosité, rétablissement. Dans le cadre de la modélisation explicite de l'infection dans l'hôte, il faut décrire mathématiquement une réponse immunitaire souvent complexe. La seconde interrogation est de savoir quel est l'architecture génétique de ce caractère. Il peut être principalement sous le contrôle d'un seul gène/locus ou bien, comme dans la majorité des cas, contrôlé par différents gènes chacun ayant un petit effet. Dans les deux cas, la modélisation sera différente, respectivement modèle de gène majeur et modèle polygénique.

#### 1.4.4.1 Ajout de la génétique dans les modèles épidémiologiques déterministes, i.e modèle de gène majeur

On se place ici dans le cas où les différences génétiques des capacités de résistance de l'hôte sont contrôlées par un gène majeur (de manière dominante). On va ainsi avoir deux génotypes  $S_+$  (porté par les allèles Aa ou AA) et  $S_-$  (porté par l'allèle aa) avec respectivement une haute et faible sensibilité et de même pour les génotypes  $I_+$  et  $I_-$ . La Figure 1.7 représente le nouveau modèle SIR.



**FIGURE 1.7** – Modèle SIR (Sensible-Infected-Rétabli) avec un effet génétique (gène majeur) permettant d'avoir deux génotypes  $S_+$  et  $S_-$  avec respectivement une haute et faible sensibilité et d'avoir les génotypes  $I_+$  et  $I_-$  avec les mêmes sensibilités. Les forces de transmission  $F_+$  et  $F_-$  sont respectivement définies par  $(\beta_{++}I_+ + \beta_{+-}I_-)/N$  et  $(\beta_{-+}I_+ + \beta_{--}I_-)/N$ .

Au lieu d'avoir un paramètre de transmission  $\beta$ , on va maintenant avoir une matrice :

$$\begin{pmatrix} \beta_{++} & \beta_{+-} \\ \beta_{-+} & \beta_{--} \end{pmatrix}$$

où  $\beta_{ij}$  est le taux infectieux de l'individu  $j$  sur l'individu  $i$ . C'est la matrice WAIFW (cf partie 4.2.4.).

Le taux de reproduction de base  $R_0$  va être défini et calculé différemment pour les modèles avec une population hétérogène ([79, 129]).

Il est possible d'ajouter plus de classes discrètes en prenant en compte plus de sources d'hétérogénéité (taux de rétablissement) ou en implémentant la sensibilité et l'infectiosité sous différents gènes ([13]). Cependant, cela amène de la complexité dans l'analyse (calcul de  $R_0$  et de l'équilibre). Une application majeure de la modélisation épidémiologique et génétique a été celle étudiant la tremblante chez le mouton. Le modèle de Stringer et al. ([288]) est un des plus complets à prendre en compte explicitement le génotype de l'hôte pour la résistance. Dans ce modèle, des allèles spécifiques avec une transmission mendélienne sont définis pour désigner des génotypes résistants et sensibles, reflétant l'association du génotype PrP avec la résistance à la tremblante. Ce modèle prédit ainsi des épidémies sur plusieurs décennies qui, sans interventions, meurent avec une sélection naturelle de génotypes résistants. Par la suite, Woolhouse et al. ([328]) ont repris ce modèle pour comparer les dynamiques de sélection pour la résistance à la tremblante avec d'autres stratégies de contrôle, démontrant ainsi le pouvoir des approches de modélisation.

#### **1.4.4.2 Ajout de la génétique dans les modèles épidémiologiques stochastiques, i.e. modèle polygénique**

Ici, l'hétérogénéité des capacités de résistance des hôtes est continue et donc polygénique, comme c'est le plus souvent le cas pour les maladies infectieuses. La modélisation va être différente de celle présentée dans le paragraphe précédent et va passer par une modélisation stochastique. Il y a plusieurs manières d'ajouter de la stochasticité dans un modèle.

- (i) Ajouter des termes stochastiques dans un modèle déterministe pour simuler du bruit aléatoire (modèle SIR avec équations différentielles et stochastiques) mais ce n'est pas approprié pour ajouter de la variabilité génétique et uniquement conseillé pour de large taille de population.
- (ii) Modèles pseudo stochastiques : on garde la modélisation déterministe mais avec des paramètres (paramètre d'infection/ de rétablissement) simulés selon une distribution supposée.
- (iii) Approches basées sur les événements : le processus épidémique est une série d'événements aléatoires (infection ou rétablissement) dans l'espace et dans le temps, avec une probabilité définie pour chaque événement spécifique par les paramètres du modèle ( $\beta$  et  $\gamma$ ). Il suffit enfin de générer des nombres aléatoires pour définir le moment auquel le prochain événement survient et quel type d'événement sera le prochain (algorithme direct de Gillespie [109]). C'est l'approche la plus puissante et la plus flexible.

Mackenzie and Bishop, qui avaient utilisé la méthodologie basée sur des événements aléatoires pour réaliser une modélisation stochastique de la transmission de la gastroentérite dans un élevage porcin ([192]) ont également testé d'ajouter de l'hétérogénéité sous le contrôle génétique afin d'étudier l'impact de la sélection génétique pour la résistance aux maladies infectieuses

([193]). L'implémentation de la génétique consiste simplement à supposer une amélioration génétique dans le calcul du nouveau paramètre de transmission :

$$\beta_{\text{année } k+1} = \beta_{\text{année } k} + \Delta G \beta_{\text{initial}}$$

Ce type de modélisation (iii) peut être facilement adapté à des modèles stochastiques centrés sur l'individu, en ajoutant de la variabilité génétique : modèle épidémiologique et génétique de la maladie du piétin chez les ovins de Doesch-Wilson et al. ([83]).

#### 1.4.4.3 Ajout de la génétique dans les modèles à l'intérieur de l'hôte

Le premier auteur à tester l'influence d'une résistance génétique est Barger (1989) en utilisant les modèles développés par Barnes and Dobson (Barnes et al. 1988, Dobson 1989, Dobson et al. 1987) sur l'infection de nématodes gastro-intestinales chez les ovins. Il démontre qu'une supposée résistance génétique de la population (en diminuant un paramètre seuil du modèle) régule en effet l'épidémiologie de la maladie.

Cependant, en général, la résistance aux maladies ne peut pas être représentée par un simple niveau de paramètre et implique des mécanismes plus complexes (modèle polygénique). Comme présenté dans la partie précédente (partie 1.4.4.2, (ii)) les modèles épidémiologiques et génétiques sont souvent des modèles composites : à partir de la modélisation déterministe d'une interaction hôte-pathogènes, on ajoute de la stochasticité en implémentant de la variabilité dans des paramètres sous le contrôle génétique. Une importante application de cette méthodologie est faite pour les nématodes gastro intestinaux chez les ovins avec les travaux de Vagenas et al. ([299]) et Doeschl-Wilson et al. ([84]) qui utilisent le modèle de Vagenas et al. ([297, 298]) pour explorer l'impact de la sélection génétique. Plus récemment, De Cisneros et al. ([243]) ont développé un modèle immunologique explicite de la dynamique de l'infection des nématodes dans un troupeau d'ovins auquel ils ajoutent de la variation génétique entre les hôtes par le biais des deux paramètres clés de la réponse immunitaire.

#### 1.4.5 Synthèse sur la modélisation par rapport à nos travaux de recherche

Le modèle utilisé et développé au cours des travaux de recherche de cette thèse afin d'étudier une stratégie de lutte intégrée des NGI est un modèle mécaniste et entièrement déterministe à l'échelle de l'animal. Une modélisation stochastique a par la suite été ajoutée afin de passer à l'échelle du troupeau : la valeur moyenne des capacités de croissance et de résistance aux parasites du troupeau est la valeur nominale utilisée à l'échelle de l'animal à laquelle on ajoute de la variabilité.

Pour évaluer les capacités de ce modèle, une analyse de sensibilité a d'abord été mise en place sur les paramètres supposés du modèle (concernant tous le processus immunitaire sous jacent

à l'infection). Comme le nombre de paramètres était important et le modèle complexe et long à simuler, une étape préliminaire avec la méthode de Moris a permis de réduire grossièrement le nombre de paramètres. Puis dans un second temps, l'échantillonnage par hypercubes latins a été choisi pour faire une analyse de sensibilité plus précise. Comme sortie du modèle, le niveau d'infection a été enregistré tout le long des simulations permettant ainsi de calculer des indices de sensibilité quotidiens.

Les paramètres les plus influents ont été estimés par moindres carrés ordinaires afin de minimiser la MSE (i.e. la moyenne des carrés des écarts entre des données publiées et les sorties correspondantes de notre modèle).

En dernier lieu, la validation des travaux développés a été permise par des observations graphiques mais aussi en calculant les divers critères d'adéquation du modèle aux données publiées avant et après calibration.

A présent, maintenant que nous nous sommes assurés des qualités de prédiction de notre modèle par rapport à la réalité, celui-ci peut servir d'outil d'aide à la décision afin de chercher *in silico* la stratégie optimale de lutte intégrée des parasites gastro-intestinaux.

## Chapitre 2

# Modélisation de l'infection de parasites gastro-intestinaux dans un troupeau d'ovins sur deux saisons de reproduction : exploration *in silico* et analyse de sensibilité.

### 2.1 Contexte

L'objectif est de proposer *in silico* une stratégie de lutte intégrée de la gestion du parasitisme pour des agneaux en croissance mais aussi pour des femelles adultes, qui sont connues pour perdre leur immunité autour de l'agnelage, excrétaant ainsi beaucoup d'oeufs sur la pâture à l'origine de l'infection de leur agneaux immunologiquement naïfs mis sur la même pâture. Pour cela, le modèle développé par le Roslin Institute fourni une bonne base de modélisation prenant en compte différentes possibilités de traiter les animaux, leur nutrition et leur capacité de résistance aux NGI. Cependant ce modèle est uniquement centré sur l'étude d'un troupeau d'agneaux en croissance. Les travaux présentés dans ce chapitre montrent le développement de la modélisation des femelles adultes, de par la prise en compte de leurs besoin nutritionnels et de par la modélisation explicite du renouvellement du troupeau (accouplements, reproductions, réformes). Ainsi, le modèle proposé permet de prédire l'impact des différentes stratégies de lutte sur le long terme.

# Modelling gastrointestinal parasitism infection in a sheep flock over two reproductive seasons: *in silico* exploration and sensitivity analysis

M. SACCAREAU<sup>1\*</sup>, C. R. MORENO<sup>1</sup>, I. KYRIAZAKIS<sup>2</sup>, R. FAIVRE<sup>3</sup> and S. C. BISHOP<sup>4</sup>

<sup>1</sup> GenPhySE, INRA, INPT, INP-ENVT, Université de Toulouse, Castanet Tolosan, France

<sup>2</sup> School of Agriculture, Food and Rural Development, Newcastle University, Newcastle Upon Tyne, UK

<sup>3</sup> INRA, UR 0875 MIAT Mathématiques et Informatique Appliquées Toulouse, Castanet-Tolosan Cedex, France

<sup>4</sup> Division of Genetics and Genomics, The Roslin Institute, University of Edinburgh, Midlothian EH25 9PS, UK

(Received 4 January 2016; revised 7 April 2016; accepted 7 April 2016)

## SUMMARY

In reproducing ewes, a periparturient breakdown of immunity is often observed to result in increased fecal egg excretion, making them the main source of infection for their immunologically naive lambs. In this study, we expanded a simulation model previously developed for growing lambs to explore the impact of the genotype (performance and resistance traits) and host nutrition on the performance and parasitism of both growing lambs and reproducing ewes naturally infected with *Teladorsagia circumcincta*. Our model accounted for nutrient-demanding phases, such as gestation and lactation, and included a supplementary module to manage the age structure of the ewe flock. The model was validated by comparison with published data. Because model parameters were unknown or poorly estimated, detailed sensitivity analysis of the model was performed for the sheep mortality and the level of infection, following a preliminary screening step. The parameters with the greatest effect on parasite-related outputs were those driving animal growth and milk yield. Our model enables different parasite-control strategies (host nutrition, breeding for resistance and anthelmintic treatments) to be assessed on the long term in a sheep flock. To optimize *in silico* exploration, the parameters highlighted by the sensitivity analysis should be refined with real data.

Key words: gastrointestinal parasitism, nutrition, genetic resistance, sheep, periparturient period, anthelmintics, dynamic model.

## INTRODUCTION

Gastrointestinal nematodes (GINs) are one of the most pervasive challenges to the health and welfare of grazing ruminants. Animals may eventually develop immunity to gastrointestinal nematodes, but a periparturient breakdown of immunity to parasites is frequently observed in reproducing ewes and manifests as an increased number of nematode eggs released in the feces. This is the usual source of infection for the immunologically naive lambs and the main cause for loss of performance and death in these animals (Barger, 1993; Houdijk *et al.* 2001). Gastrointestinal infection is caused by different types of parasites developing in different climatic conditions. This leads to a diverse geographical distribution of the parasites threatening the sustainability of the sheep industry worldwide. Usually, infection is controlled with anthelmintics; however, due to the development of parasite resistance to anthelmintics, and also the potential impact of such products on the environment, finding alternative strategies is now essential to control gastrointestinal parasitism.

\* Corresponding author: GenPhySE, INRA, INPT, INP-ENVT, Université de Toulouse, Castanet Tolosan, France. E-mail: [mathilde.saccareau@toulouse.inra.fr](mailto:mathilde.saccareau@toulouse.inra.fr)

Host nutrition and breeding for resistance to parasitism are two potential alternative strategies. They are respectively short- and long-term options to the use of anthelmintics for parasite control in sheep. Protein supplementation seems to decrease the impact of infection in growing lambs (Laurenson *et al.* 2011) and to overcome the periparturient breakdown of immunity in reproducing ewes (Houdijk *et al.* 2003; Houdijk, 2008). In parallel, breeding for resistance to nematodes has also been actively investigated and several studies have shown heritable variation for this trait (Bishop *et al.* 1996; Bishop and Morris, 2007; Karlsson and Greeff, 2012).

It is therefore important to understand parasite epidemiology and the consequences of these two strategies, as well as the potential effect of their interaction on gastrointestinal parasitism in sheep. In principle, it would be possible to design experiments to study both of these alternatives; but in practice, this would be difficult and very expensive. Mathematical modelling offers a feasible approach to improve our understanding of these interactions and their effects, and to consider multiple scenarios without having to resort to experimentation. Among the various nematode epidemiology models previously developed (Laurenson, 2014), only one

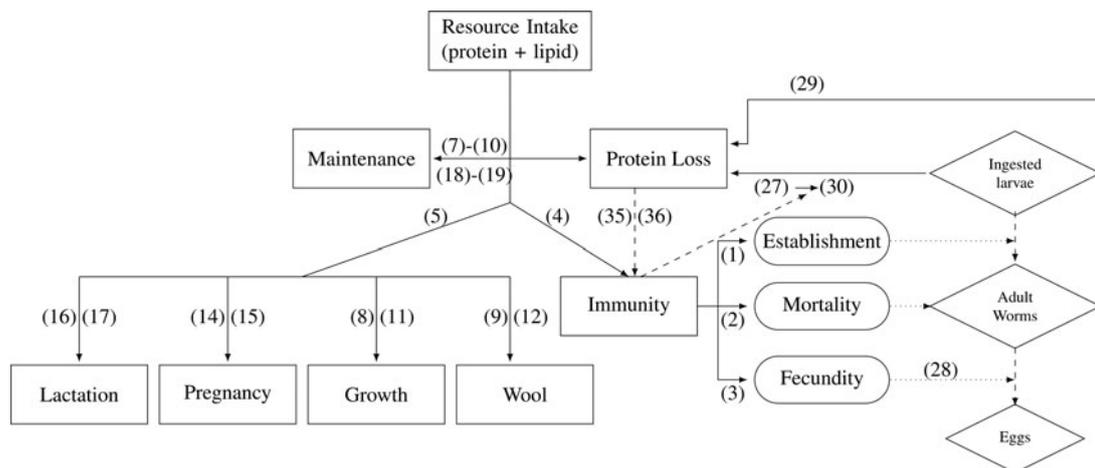


Fig. 1. Schematic description of the host–gastrointestinal parasite interactions for a single animal. Rectangular boxes indicate the flow of the protein ingested from the food, rounded boxes indicate host–parasite interactions and diamond boxes indicate key quantifiable parasite lifecycle stages. Numbers in parenthesis refer to equations in the text.

takes into account the interaction between anthelmintic input, nutrition and host genetic control over *Teladorsagia circumcincta* nematodes in growing lambs (Vagenas *et al.* 2007a, b; Laurenson *et al.* 2012a). To date no attempt has been made to model adult ewes and the periparturient relaxation of immunity in particular. To do this, it is necessary to simulate the flock over several years and study the impact of alternative parasite-control strategies from a long-term perspective.

The aim of this study was to extend the previously published model for gastrointestinal parasitism in growing lambs to reproducing ewes. Such a model would enable us to explore the impact of various control strategies and their interactions on the level of parasite infection during nutrient-demanding phases, such as gestation and lactation, over several years. We therefore performed *in silico* exploration by simulating a sheep flock over two breeding seasons after weaning, and comparing the outputs generated by our model with data published for the same experimental conditions. Finally, sensitivity analysis was performed to identify the parameters that had the most influence on parasite-related outputs, such as the worm burden, and then estimate these parameters.

#### MATERIALS AND METHODS

To explore the influence of host resistance and nutrition on the infection and epidemiology of *T. circumcincta* in the long term, a model was developed based on the work of Vagenas *et al.* (2007a, b) that accounts for host characteristics (including genetic resistance), host nutrition and *T. circumcincta* infection in growing lambs. The model in question had been developed in the first instance for a single individual and then extended to a population of animals with heritable between-lamb variation of animal performance attributes and host–parasite

interactions (Vagenas *et al.* 2007c). Subsequently, the model was modified and reparameterized by Laurenson *et al.* (2011), who incorporated an epidemiological module accounting for larval intake from pasture and anthelmintic drenching protocols (Laurenson *et al.* 2012a, b). The model developed in the present study extends the above approaches, by developing processes for gestating and lactating ewes. A module was added to create and update the age structure of the sheep flock. This model is described below and a schematic diagram depicting the structure of the individual animal model is provided in Fig. 1.

Previously published equations and adjustments are given in Appendix A, and an in-depth explanation of the modifications associated with modelling parasitism in adult ewes is included in the main body of the text.

#### Description of the model

The following equations describing the animal model were implicitly presented for a time  $t$ .

*Parasite free animal.* (i) *Body composition.* The fleece-free empty body weight of the animal was considered to be the sum of body protein, lipid, ash and water. The animal had an expected growth for each of these components, defined by its genetic values and current state. It was assumed the animal aimed to achieve its expected growth (Vagenas *et al.* 2007a). The body weight was estimated as the sum of the empty body weight, wool and gut fill. The equations for the expected body growth, as well as those for the expected daily wool growth and gut fill, are given in Appendix A.

(ii) *Nutrient resource requirements.* Only protein and energy requirements were considered (Wellock *et al.* 2004). All other nutrient resources were assumed to be satisfied by the diet. The protein and

energy requirements were calculated separately for maintenance, growth, wool, pregnancy and lactation. For lambs, the requirements were estimated from the equations of Wellock *et al.* (2003) as described in Appendix A. For reproducing animals, three stages (periods) were considered: pregnancy, lactation and the dry period. For the adult ewes, the protein and energy requirements for pregnancy, lactation and maintenance were estimated from AFRC (1993) as described in Appendix A [equations (A8)–(A13)], the exception being their growth requirements which were estimated with the same equation as for lambs [equations (A2) and (A5) in Appendix A]. The only change concerning growth was that after a reproductive period the ewes would attempt to rebuild their lipid reserves. For this, the desired lipid accretion during the dry period was equal to the maximum lipid accretion ( $\Delta\text{Lipid}_{\text{max}}$ ), defined by equation (A7) in Appendix A:

(iii) *Food intake and constrained resources.* We assumed that the animals attempted to ingest sufficient nutrients to meet the sum of their expected requirements (Emmans and Kyriazakis, 2001). So, the desired feed intake was calculated as defined in Appendix A. For a healthy animal, resources were assumed to be constrained only by an assumed maximum capacity for bulk. To model this, the constrained food intake (*CFI*) was defined by equation (A14) in Appendix A for growing lambs. For adult ewes, the *CFI* was defined from the Inra Tables (2007), according to animal's body score, litter size and expected weight at lambing, and milk yield. The values are provided in Table A1 in Appendix A. Actual food intake was then the lower of desired food intake and *CFI*.

Around the periparturient period, a reduction in the food intake of ewes has been observed. To reflect this, we implemented a reduction in the food intake through a reduction parameter (*RED*) starting 7 days before lambing, decreasing linearly to 0 on the day of lambing, and then increasing linearly again to 1, 14 days after lambing [equations (A15) and (A16) in Appendix A].

(iv) *Allocation of nutrients.* When protein resources are limited, the animal partitions the ingested protein amongst the various bodily functions. In the previous model of Laurenson *et al.* (2011), the animal was assumed to first satisfy maintenance requirements, and then allocate the remaining protein proportionally between growth and wool.

After mating the animal was assumed to first allocate the protein intake to maintenance requirements, and then distribute unallocated protein proportionally between growth and pregnancy/lactation.

During pregnancy and lactation, if the reproductive requirements were not satisfied by the protein intake, the ewe would catabolize a part of her body protein reserves up to a daily maximum ( $PM_{\text{max}}$ ).

This maximum was estimated as a proportion of the current protein content of the ewe:

$$PM_{\text{max}}(\text{kg day}^{-1}) = c_3 P$$

where  $P$  = the actual protein content of the ewe (kg),  $c_3$  = the assumed constant (0.0005).

If the animal's metabolizable protein (MP) intake was lower than its maintenance requirements, it catabolized its body reserves to cover the deficiency, eventually leading to death if protein inadequacy was prolonged. Based on the reports of Houdijk *et al.* (2001) and Sykes (2000), the quantity of protein which needed to be mobilized by the animal from its body ( $P_{\text{labile}}$ ) is given by equation (A20) in Appendix A. Energy resources may also be limited, in which case the animal would use its lipid reserves, leading also to death if the animal's lipid content reached a minimum lipid value [equation (A19) in Appendix A]. On the other hand, if energy resources were available in excess, lipids were deposited as adipose tissue (equation (A17) in Appendix A). If an animal died, its data were replaced by mean values over the flock in order to mimic the purchase of a new sheep. The number of animal deaths was recorded.

*Parasitized animal.* The impact of the parasites and the immune process of hosts were assumed to be the same for growing lambs and adult ewes, except as regards to the priority given to immunity and other body functions for the allocation of ingested protein.

(i) *Effect on protein metabolism.* The ingested larvae are associated with a cost to the host manifested by protein loss (for example, tissue loss or plasma loss). In the absence of immune response, the potential protein loss due to larval intake was estimated by equation (A21) in Appendix A.

A proportion of these ingested larvae establishes in the host gastrointestinal tract and develops into adult worms, creating a worm burden (*WB*). However, this quantity did not fully represent the parasitic burden of the animal because it did not take into account the density dependence effects and their consequences on worm size (Bishop and Stear, 1997; Stear and Bishop, 1999; Stear *et al.* 1999). These were modelled by scaling worm fecundity, such that it declined with increasing *WB* as defined by equation (A22) in Appendix A. Therefore, the worm mass (*WM*) of the population of worms would be approximated by the product of this scaled fecundity and the worm burden.

Adult worms would also cause a protein loss (for example, damaged tissue or reduced absorption). This potential protein loss caused by *WM* in absence of immunity was estimated by equation

(A23) in Appendix A. The protein loss ( $P_{\text{Loss}}$ ), representing the quantity of protein which was lost from the diet and/or the body due to parasitism (excluding protein allocated to immunity), was equal to the sum of the protein losses due to larval intake and WM.

(ii) *Development of the immune response.* Animals try to fight infection via an immune response. A successful immune response results in a protein gain for the animal because the damage caused by larval intake decreases. The new protein loss due to larval intake impacted by the immune response was defined by equation (A24) in Appendix A.

The lambs were initially naive to gastrointestinal parasites and acquired immunity as function of the cumulative larval population resident in their gastrointestinal tract summed across time [equation (A25) in Appendix A], rather than exposure to infective larvae as modelled previously (Laurenson *et al.* 2012a), as this better captured larval population dynamics particularly with interventions such as anthelmintic treatment. The immune response was represented by the host-controlled traits: establishment of ingested larvae ( $\epsilon$ ), mortality of adult parasites ( $\mu$ ) and fecundity of adult female parasites ( $F$ ). The functions used to describe these three immune response traits, modified from those defined by Louie *et al.* (2005) were initially given by equations (A26)–(A28) in Appendix A. We then modified these three equations in order to take into account the protein allocated to immunity compared with the protein requirements, as defined below (Vagenas *et al.* 2007a). In this way, if the amount of protein allocated to immunity was less than that required, a breakdown of immunity would be observed.

$$\epsilon = \left( \frac{\epsilon_{\max} \cdot (K_{\epsilon} \cdot \text{PR}_{\text{imm}})^2}{(K_{\epsilon} \cdot \text{PR}_{\text{imm}})^2 + (\sum_t \text{LI}^* \cdot \text{PA}_{\text{imm}})^2} \right) + \epsilon_{\min} \quad (1)$$

$$\mu = \left( \frac{\mu_{\max} \cdot (\sum_t \text{LI}^* \cdot \text{PA}_{\text{imm}})^2}{(K_{\mu} \cdot \text{PR}_{\text{imm}})^2 + (\sum_t \text{LI}^* \cdot \text{PA}_{\text{imm}})^2} \right) + \mu_{\min} \quad (2)$$

$$F = \left( \frac{F_{\max} \cdot (K_F \cdot \text{PR}_{\text{imm}})^2}{(K_F \cdot \text{PR}_{\text{imm}})^2 + (\sum_t \text{LI}^* \cdot \text{PA}_{\text{imm}})^2} \right) + F_{\min} \quad (3)$$

where  $\text{PR}_{\text{imm}}$  = protein requirements for immunity (kg),  $\text{PA}_{\text{imm}}$  = protein allocated to immunity (kg),  $\sum_t \text{LI}^*$  = scaled cumulative larval intake defined by equation (A25) in Appendix A,  $\epsilon_{\max}$ ,  $\mu_{\max}$  and  $F_{\max}$  = maximum establishment [0.7 (Jackson *et al.* 2004)], mortality [0.11 (Kao *et al.* 2000)] and fecundity [20 (Bishop and Stear, 1997)] rates, respectively,  $\epsilon_{\min}$ ,  $\mu_{\min}$  and  $F_{\min}$  = minimum establishment

[0.06 (Jackson *et al.* 2004)], mortality [0.01 (Kao *et al.* 2000)] and fecundity [5 (Laurenson *et al.* 2011)] rates, respectively, and  $K_{\epsilon}$ ,  $K_{\mu}$  and  $K_F$  = rate constants for establishment (190 000), mortality (650 000) and fecundity (210 000), respectively.

If the protein requirements for immunity were equal to 0, then three equations (A26)–(A28) in Appendix A were used to estimate the immunity traits.

The quantity of protein required for immunity was calculated separately for the larval intake and the WM as defined by equations (A29) and (A30) in Appendix A. Then, the overall protein requirement for immunity was the higher of the two.

(iii) *Effect on protein allocation.* If protein intake was lower than the requirements for maintenance then the animal had to catabolize protein. In this case, no protein was allocated to immunity or production (growth and wool or pregnancy/lactation) and protein loss was considered equal to the estimated potential protein loss caused by larvae and adult worms. On the other hand, if protein was available in excess of maintenance requirements, it was allocated to immunity and production traits proportionally to the requirements of growing lambs (Doeschl-Wilson *et al.* 2008; Laurenson *et al.* 2011).

However, during the periparturient period, the limited MP was allocated in priority to reproductive functions (pregnancy and lactation) rather than immune functions (Houdijk *et al.* 2001, 2003). As described in the literature (Houdijk *et al.* 2001, 2003), to prioritize the allocation of nutrients to reproductive functions rather than immune functions, we introduced a parameter  $0 \leq s < 1$  and the proportions of available dietary protein allocated to immune and reproductive functions were estimated as:

$$\text{PA}_{\text{imm}} = s \frac{\text{PR}_{\text{imm}}}{\text{PR}_{\text{imm}} + \text{PR}_{\text{production}}} \quad (4)$$

and

$$\text{PA}_{\text{production}} = \frac{\text{PR}_{\text{production}} + (1 - s)\text{PR}_{\text{imm}}}{\text{PR}_{\text{imm}} + \text{PR}_{\text{production}}} \quad (5)$$

where  $\text{PR}_{\text{imm}}$  is the dietary protein requirements for immune function and  $\text{PR}_{\text{production}}$  is the dietary protein requirements for reproductive function, which is equal to the sum of pregnancy or lactation requirements and growth requirements; and  $\text{PA}_{\text{imm}}$  and  $\text{PA}_{\text{production}}$  are the protein allocated to immune and reproductive functions, respectively.

If  $s = 1$ , the MP was allocated proportionally between immunity requirements and reproductive requirements.

Between the end of lactation and the next mating, an animal only needed to satisfy first its maintenance requirements and then its growth and immunity requirements.

Metabolized protein allocated to immunity would be used with an efficiency of 0.59 (AFRC, 1993; Laurenson *et al.* 2011) and thus the quantity of protein associated with the immune response per day was given by equation (A31) in Appendix A. When protein was allocated to immunity, the protein loss due to larval intake was reduced as previously estimated. The protein loss due to WM was recalculated after reducing the fecundity and recalculating the WM. Subsequently, the final protein allocated to production ( $PA_{\text{production}}^{\text{F}}$ ) was estimated as:

$$PA_{\text{production}}^{\text{F}} = P_{\text{avail}} - (PA_{\text{imm}} + P_{\text{Loss}})$$

(iv) *Effect on the food intake.* Some components of the acquisition of immunity (immunoglobulin, cytokines) are known to cause a reduction in food intake, especially in immunologically naive lambs, commonly referred to as anorexia (Sandberg *et al.* 2006; Kyriazakis, 2014). This reduction in food intake was modelled through a reduction parameter (*RED*) which was calculated as a direct function of the rates of acquisition of immunity, given by equation (A32) in Appendix A. Then *RED* was applied directly to the food intake of the lamb (Laurenson *et al.* 2011), as defined by equation (A33) in Appendix A.

*Between-animal variation.* Between-animal variation was assumed for animal growth characteristics, maintenance requirements, and the immune response to gastrointestinal parasitism [as modelled in Vagenas *et al.* (2007c)]. Between-animal variation was also added for milk traits. The growing lamb was described by its initial fleece-free empty body weight at the start of the simulation ( $EBW_0$ ), i.e. at weaning (2 months of age), and its expected body protein and lipid mass at maturity ( $P_m$  and  $L_m$ , respectively). These three parameters were therefore assumed to vary between animals and to be partially under genetic control, leading to variations of the daily growth rate and differences in the final size of the animals. Between-animal variation and partial genetic control of the parameters  $p_{\text{maint}}$  and  $e_{\text{maint}}$  resulted in differences of the maintenance requirements between animals [equations (A1) and (A4)]. In addition, the parameter  $a$  of the equation for milk yield was assumed to vary between animals and be partially under genetic control. Furthermore, we included between-animal variation and partial genetic control for milk fat and milk protein, through the parameters  $b$  of each equation. Genetic variation in the host-controlled traits of establishment, fecundity and mortality, through the constants  $K_e$ ,  $K_\mu$  and  $K_F$  [equations (A26)–(A28) in Appendix A] resulted in differences in the rate of acquisition of immunity between the animals. In addition, we also introduced non-genetic variation of the maxima of traits ( $\epsilon_{\text{max}}$ ,  $\mu_{\text{max}}$ ,  $F_{\text{max}}$ ) and the minimum mortality rate [ $\mu_{\text{min}}$

(Vagenas *et al.* 2007c)]. Besides this variation of the traits related to performance and resistance, a random variation in the food intake (*SFI*) was implemented to reflect the random environmental effect.

(i) *Parameter values and distributions.* The properties of each trait with between-animal variation were specified by the population mean  $\mu$ , the heritability  $h^2$  and the coefficient of variation (*CV*) for each trait. Estimates for these values are summarized in Table 1 and chosen to match those of Bishop *et al.* (1996), Bishop and Stear (1997) and Vagenas *et al.* (2007c).

We assumed that all input parameters were normally distributed (Vagenas *et al.* 2007c). As such, the distributions of the predicted output traits for production and disease resistance matched empirically obtained distributions. Predictions for performance traits, for example food intake and body weight, were normally distributed. However, although the immune parameters of the model were normally distributed, as individual animals developed and expressed immunity, the output immune traits, for example the WB and fecal egg count (FEC), became skewed and ‘overdispersed’ with a small number of animals having an extremely high FEC and WB (Bishop and Stear, 1997). According to Doeschl-Wilson *et al.* (2008), the traits associated with immune acquisition were assumed to be strongly genetically and phenotypically correlated ( $r = +0.5$ ). However, all other traits were assumed to be uncorrelated.

(ii) *Individual animal phenotypes.* According to Vagenas *et al.* (2007c) and Laurenson *et al.* (2012a, b), animals were initially simulated within a predefined population structure, including founders for which breeding values were simulated. Each founder animal had a breeding value for each genetically controlled input trait, sampled from  $\mathcal{N}(0, \sigma_A^2)$  distribution, where the genetic variance is  $\sigma_A^2 = h^2 \sigma_P^2$ , where  $h^2$  is the trait heritability and  $\sigma_P^2$  the phenotypic variance. The breeding value of offspring was  $1/2 (A_{\text{sire}} + A_{\text{dam}})$  plus a Mendelian sampling term drawn from a  $\mathcal{N}(0, 0.5 \sigma_A^2)$  distribution. A Cholesky decomposition of the variance-covariance matrix for correlated traits was used to generate the covariances between the breeding values of the animals. The phenotypic value ( $\varphi$ ) of traits of each individual  $i$  was defined by:

$$\varphi_i = \mu + A_i + E_i$$

where  $\mu$  is the population mean for the trait,  $A_i$  the additive genetic deviation of  $i$ , and  $E_i$  the environmental deviation of  $i$  sampled from  $\mathcal{N}(0, \sigma_P^2(1 - h^2))$  distribution.

*Population structure.* Currently, a flock can be simulated over several years but to simulate a real flock we have to manage ewe replacement and

Table 1. Parameters values used for the simulations

Model parameter	Category	Description	Mean	CV	$h^2$
$P_m$	Growth	Mature protein mass	5.06	0.10 <sup>a</sup>	0.5 <sup>a</sup>
$L_m$		Mature lipid mass	21.306	0.15 <sup>a</sup>	0.5 <sup>a</sup>
$EBW_0$		Initial body weight at weaning	7.956	0.15 <sup>a</sup>	0.5 <sup>a</sup>
$p_{\text{maint}}$	Maintenance	Coefficient for maintenance protein requirements	0.004	0.15 <sup>a</sup>	0.25 <sup>a</sup>
$e_{\text{maint}}$		Coefficient for maintenance energy requirements	1.63	0.15 <sup>a</sup>	0.25 <sup>a</sup>
SFI	Growth and Maintenance	Variation in daily food intake	0.00	0.10 <sup>b</sup>	0.00 <sup>b</sup>
$\epsilon_{\text{max}}$	Resistance	Maximum establishment rate	0.70	0.20 <sup>b</sup>	0.00 <sup>b</sup>
$\mu_{\text{max}}$		Maximum mortality rate	0.11	0.20 <sup>b</sup>	0.00 <sup>b</sup>
$\mu_{\text{min}}$		Minimum mortality rate	0.06	0.20 <sup>b</sup>	0.00 <sup>b</sup>
$F_{\text{max}}$		Maximum fecundity rate	20.0	0.20 <sup>b</sup>	0.00 <sup>b</sup>
$K_e$		Rate parameter for larvae establishment	190 000	0.6 <sup>b</sup>	0.25 <sup>b</sup>
$K_\mu$		Rate parameter for worm mortality	650 000	0.6 <sup>b</sup>	0.25 <sup>b</sup>
$K_F$	Rate parameter for worm fecundity	210 000	0.6 <sup>b</sup>	0.25 <sup>b</sup>	
$a$	Milk traits	Parameter of Wood's function	739.00 <sup>c</sup>	0.25 <sup>d</sup>	0.33 <sup>d</sup>
$b$		Parameter of Wood's function	0.377 <sup>c</sup>	0.00	0.00
$c$		Parameter of Wood's function	0.01 <sup>c</sup>	0.00	0.00
$a_{\text{MilkP}}$		Parameter of linear function for milk protein	0.095 <sup>c</sup>	0.00	0.00
$b_{\text{MilkP}}$		Parameter of linear function for milk protein	39.997 <sup>c</sup>	0.09 <sup>d</sup>	0.51 <sup>d</sup>
$a_{\text{MilkF}}$		Parameter of linear function for milk fat	0.18 <sup>c</sup>	0.00	0.00
$b_{\text{MilkF}}$		Parameter of linear function for milk fat	46.57 <sup>c</sup>	0.167 <sup>d</sup>	0.28 <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Doeschl-Wilson *et al.* (2008).

<sup>b</sup> Laurenson *et al.* (2012a, b).

<sup>c</sup> Astruc *et al.* (2013).

<sup>d</sup> Barillet *et al.* (2008).

culling. The model was improved to create a flock of ewes comprising four different age groups. An additional module was developed to update the age structure of the ewes, at a 'time point' set at 7 months after lambing.

At this time point, we randomly selected a percentage of female lambs joining the flock as first-parity ewes. Some males were selected on the basis of lower FEC (5%), the others were slaughtered. The other age classes of the ewe flock were also updated randomly. Accordingly to the structure of an usual flock, the proportions of ewes in each age group were given by 40% of 1 year olds (7 months < age < 1 year and 7 months), 30% of 2-year olds, 20% of 3-year olds and 10% of 4-year olds. Figure 2 summarizes this updating of the flock structure.

The new lamb population was constructed by randomly using the ewes of the flock and the resistant selected sires or randomly chosen sires of the previous lamb population.

**Epidemiological module.** (i) *Pasture contamination.* As described by Laurenson *et al.* (2012a), the grazing pasture was defined by the number of hectares and the amount of grass available ( $G_t$ , expressed in kilograms of dry matter, kgDM) for grazing, taking into account grass growth and grass consumed.

The animals were assumed to graze randomly across the pasture. The expected larval intake ( $LI_t$ , larvae) was therefore homogeneous over the pasture and directly proportional to food intake ( $FI_t$ , kgDM), as described by the following equation:

$$LI_t = \frac{LC_t}{G_t} FI_t$$

where  $LC_t$  is the total larval contamination of the pasture (larvae), and  $G_t$  the grass available for grazing (kgDM).

A minimum value of pasture contamination was considered in order to take into account larval 'hibernation' ( $LC_t/G_t = 500$  larvae/kgDM; J. Cabaret., personal communication 2015). Ewes and lambs were assumed to graze on separate pastures. The lambs grazed from weaning (2 months of age) until 7 months of age when some of the female lambs entered the adult ewe flock.

*Lamb pasture.* To create starting conditions of larval contamination of pasture, the pasture was assumed to be contaminated with a population of eggs and infective larvae ( $IL_0$ , larvae/kgDM) from a ewe population which was removed from the pasture at lamb weaning (2 months). For simplicity, Laurenson *et al.* (2012a) modelled this initial egg contamination of the pasture such that the number of infective larvae developing on the pasture was

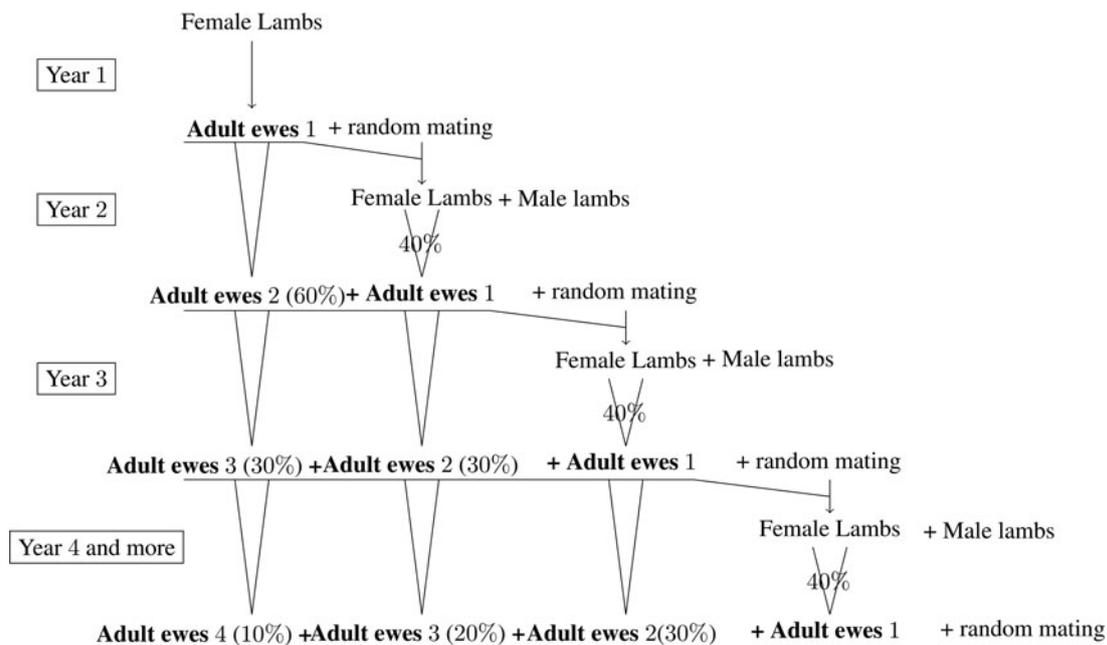


Fig. 2. Scheme of the updating of each age class in the flock at the time point.

equal to the number of larvae consumed by the lamb population for the first seven days, this being the time taken for eggs to develop into infective larvae. Subsequent larval contamination of pasture was assumed to arise only from eggs excreted by lambs. Infective larvae were assumed to have a mortality rate on the pasture.

The larvae ingested by lambs during grazing developed into adult worms after 14 days (Coop *et al.* 1982). Adult female worms produced eggs that were excreted in the feces. These eggs developed to infective larvae after a period (TEI) and contributed to the larval contamination of the pasture ( $LC_t$ ). Larval contamination arising from recontamination by grazing lambs at time  $t$  was approximated by:

$$LC_t(\text{larvae}) = \left[ (LC_{t-1} - \sum LI_{t-1}) \cdot (1 - MR) + \left( \sum E_{t-TEI} PEI \right) \right] \quad (6)$$

where  $\sum LI_{t-1}$  is the total larval intake ingested by the lamb population ( $i = 1, \dots$ , number of lambs) at time  $t - 1$ ,  $\sum E_{t-TEI}$  the total egg output of the lamb population at time  $t - TEI$ , TEI the time period necessary for an egg to develop into an infective larvae,  $MR$  the mortality rate [0.5 during the summer, 0.03 during the rest of the year (Gaba *et al.* 2006)], and  $PEI$  the proportion of eggs developing into infective larvae [0.81 (Gaba *et al.* 2006)].

The  $PEI$  value was divided by 2 (J. Cabaret, personal communication 2015) to reflect the larvae that are buried in the soil or killed due to extreme weather conditions.

**Ewe pasture.** The initial level of contamination of the pasture grazed by ewes was defined as the population of eggs and infective larvae at the end of

simulations for the lambs, i.e. just before the time point (5 months after weaning). Then, the daily larval contamination of the pasture was calculated as explained for the lambs using equation (6).

(ii) *Anthelmintic treatments.* Laurenson *et al.* (2012a) added to the previously published model the ability to give anthelmintic drenches to the growing lambs on specific days. The anthelmintic treatment was assumed to equally reduce the WB and larval population resident in the host. It was specified as having a 99% efficacy against sensitive *T. circumcincta* and a 1% efficacy against resistant *T. circumcincta*. The proportion of resistant parasites was initially set to 1%. Further, the administration of anthelmintics was assumed to be effective on the day of administration only, with no residual effects.

(iii) *Farming system.* The model took into account all the reproductive stages of the flock on the pasture, so the possibility for housing ewes was implemented. Indeed, in some systems reproducing females are housed around parturition and during lactation. This had a great impact on the exposure to the parasites because the females indoors would not consume any larvae.

Input parameters were the number of days before and after lambing during which the females were kept indoors. During this period, the larval intake was equal to zero.

### Simulation process

**Simulation procedure.** Here we present the output results for a period of about 1.5 years. We started with a flock of 2000 parasite-naïve weaned lambs (2 months of age) reared for the following 5 months. Then at the time point (Fig. 2), only the

1000 females were retained for a first year of reproduction. The dynamic model was updated on a daily basis.

The model applied to the French dairy Manech red faced (MRF) breed. Its medium size (45–55 kg for adult ewes) was modelled by fixing an initial empty body weight of 7.956 kg which reflected a live weight at weaning of about 15 kg. The protein and lipid weight at maturity were set at 5.06 and 21.306 kg, respectively. The ewes were mated with randomly chosen sires. The expected litter weight at lambing,  $W_0$  was calculated according to the ewe weight,  $BW_{ewe}$  (AFRC, 1993):

$$\begin{aligned} W_0 &= 3.3, & \text{if } BW_{ewe} &\leq 45 \\ &= 3.9, & \text{if } 45 &\leq BW_{ewe} \leq 55 \\ &= 4.5, & \text{if } 55 &\leq BW_{ewe} \end{aligned}$$

The Wood function was fitted to the MRF milk yield as presented in Table 1 with the heritabilities, coefficients of variation and other lactation traits of this breed. The parameter  $s$  was set to 0.3.

Lambs and ewes grazed on two separated medium-quality pastures [crude protein, CP = 140 g kg<sup>-1</sup> dry matter (DM); metabolizable energy, ME = 10 MJ kg<sup>-1</sup> DM (AFRC, 1993)], with a grazing density of 16 sheep ha<sup>-1</sup> (Kao *et al.* 2000). Grass growth (kgDM ha<sup>-1</sup> day<sup>-1</sup>) reflected the climatic conditions in the western Pyrénées (Arranz and Bocquier, 1995; Arranz, 2012), the region where MRF ewes are bred, and is summarized in Fig. A1 of Appendix A.

The initial contamination of the lambs' pasture was set at 1000 *T. circumcincta* larvae/kgDM to represent the contamination arising from a ewe population removed from the pasture at lamb weaning. Lambs were drenched once, 40 days after weaning. Ewes were drenched three times: at mating, at lambing and at the end of lactation. This reflects common anthelmintic practices on French farms.

**Model validation.** Our model was parameterized to replicate as far as possible the experimental conditions described by Sakkas *et al.* (2012). They used 25 4- to 5-year-old Bluefaced Leicester × Scottish Blackface ewes (Mules). The model had already been parameterized for Scottish Blackface lambs Laurenson *et al.* (2011) with an initial empty body weight of 12.73 kg, a protein weight at maturity ( $P_{mat}$ ) of 9.525 kg and a lipid weight at maturity ( $L_{mat}$ ) of 40.11 kg. The heritabilities and CVs are presented in Table 1.

Litter size was standardized to twins with a litter birth weight of 10.3 kg. We fitted the Wood function to obtain milk yields of approximately 3.3, 3.6 and 3.9 kg day<sup>-1</sup> in the first, second and third/fourth week of lactation, respectively ( $a = 3016.48$ ,  $b = 0.103$ ,  $c = 0.0044$ ). We assumed requirements

for wool growth of 20.4 g MP day<sup>-1</sup> during pregnancy and lactation, as explained in *Nutrient resource requirements* in Appendix A; wool requirements were taken into account as maintenance requirements.

Ewes were naturally infected with *T. circumcincta*. In addition to their naturally acquired infection, ewes were trickle infected with *T. circumcincta* infective larvae from 56 days before lambing as reported by Sakkas *et al.* (2012).

As described by Sakkas *et al.* (2012), three feeding treatments were used. The first was calculated to supply 0.9 times the estimated ME requirements and 0.8 times the estimated MP requirements. The other two feeding treatments were estimated to supply 0.9 times the ME requirements and 1.2 times the estimated MP requirements (differing only by feed quality). Food composition (ME and CP) and food intake were described previously by Sakkas *et al.* (2012). As recommended in the literature, we chose to prioritize the scarce nutrients ingested towards reproductive functions rather than immune functions (Houdijk *et al.* 2001, 2003) by fixing the constant  $s$  to 0.2 (this value was chosen to better adjust the data). The maximum amount of protein mobilizable each day from protein content of the animal was fixed at 0.1% ×  $P$ .

We used our model to simulate a flock including 5000 adult ewes. To use the same experimental conditions as Sakkas *et al.* (2012), the feeding treatment groups had to include 7, 8 and 9 ewes, respectively. To test the validity of our model to predict the mean FECs measured by Sakkas *et al.* (2012), 1000 random samples of 7, 8 and 9 ewes were taken among the 5000 simulated ewes for each feeding treatment and mean values were calculated for each sample. The 1000 means were then used to determine the 95% confidential interval for the mean FEC obtained with our model in the experimental conditions of Sakkas *et al.* (2012).

### Sensitivity analysis

Sensitivity analysis is the study of how the uncertainty in the output of a model can be apportioned to different sources of uncertainty in its inputs. Sensitivity analysis aims at determining the model input variables which contribute the most to an interest quantity depending on the model output (Saltelli *et al.* 2000; Faivre *et al.* 2013).

In our model, the values of some parameters are consistent with those found in the literature. This was not the case for the parameters associated with the immune response traits or the estimation of protein loss (because they were not experimentally measurable) assumed in our model (Table 2). All the parameters, values and references used in our model are presented in Table 2. Sensitivity analysis was thus performed to evaluate the effect of these uncertainties on the output of the model. Two

Table 2. Parameters of the model included in the sensitivity analysis

Description	Symbol	Value	Source
Maximum daily protein loss	$P_{Loss_{max}}$	0.1	Based on Steel <i>et al.</i> (1980)
Maximum daily $LI$ for which there is immune response	$LI_{max}$	10 000	Based on Steel <i>et al.</i> (1980)
Inflection point for $LI$	$LI_{infl}$	5000	Assumed
Minimum damage for which there is immune response	$P_{Loss_{min}}$	0.0001	Assumed
Maximum establishment rate	$\epsilon_{max}$	0.7	Jackson <i>et al.</i> (2004)
Constant of intensity in scaling of fecundity	$b$	-0.25	Bishop and Stear (1997)
Assumed $WB$ at which $F_{scaled} = F$	$WB_F$	2500	Bishop and Stear (1997)
Maximum <i>per capita</i> fecundity of adult female worms	$F_{max}$	25	Bishop and Stear (1997)
Maximum mortality rate of adult worms	$\mu_{max}$	0.11	Kao <i>et al.</i> (2000)
Minimum establishment rate	$\epsilon_{min}$	0.06	Jackson <i>et al.</i> (2004)
Minimum <i>per capita</i> fecundity of adult female worms	$F_{min}$	5	Assumed
Minimum mortality rate of adult worms	$\mu_{min}$	0.01	Kao <i>et al.</i> (2000)
Constant of relationship between $\epsilon$ and $PR_{imm}$	$K_\epsilon$	190 000	Assumed
Constant of relationship between $F$ and $PR_{imm}$	$K_F$	210 000	Assumed
Constant of relationship between $\mu$ and $PR_{imm}$	$K_\mu$	650 000	Assumed
Constant of relationship between $LI_{eq}$ and $WM$	$c_1$	0.1	Assumed
Constant of relationship between $(PR_{imm})_{max}$ and $PR_{total}$	$c_2$	0.2	Sykes (2000)
		(0.05)	Houdijk <i>et al.</i> (2001)
		0.25	Houdijk <i>et al.</i> (2003))
Constant of relationship between $\sum_t LI$ and $\sum_{t-1} LI$	$cli$	2000	Assumed
Constant of protein allocation between $PR_{imm}$ and $PR_{production}$	$s$	0.3	Assumed
Efficiency of protein to immunity	$P_{eff}$	0.59	Laurenson <i>et al.</i> (2011)
Daily maximum of protein mobilizable for reproductive functions	$c_3$	0.0001	Assumed
Protein expected at maturity	$P_{mat}$	5.06	Calculated for MRF breed
Lipid expected at maturity	$L_{mat}$	21.306	Calculated for MRF breed
Parameter of Wood's function to estimate milk yield	$a$	739	Calculated for MRF breed
Parameter of the linear function to estimate fat content of milk	$b_{MilkF}$	46.57	Calculated for MRF breed
Parameter of the linear function to estimate protein content of milk	$b_{MilkP}$	39.997	Calculated for MRF breed

additional parameters associated with growth and three parameters associated with lactation were included in our sensitivity analysis to assess whether they had an impact on infection-related outputs (Table 2). In this way, the conclusions drawn from sensitivity analysis described here will be relevant and valid whatever the type of sheep breed, meat or dairy.

*Changes to the model.* Because of the size of the flock (2000 lambs and then 1000 ewes) simulated over a long period (about one and a half years), each simulation was time-consuming (about 204.76 CPU time). To decrease the simulation time necessary for sensitivity analysis, an approximate 'one animal model' was considered instead of the flock model presenting before. Indeed, the only indirect interaction between animals was pasture contamination by the flock. For this purpose, an external model of pasture contamination of the whole flock was developed to simulate only one animal with this contaminated pasture for the sensitivity analysis.

Pasture contamination was estimated by simulating several times a whole flock and conserving the number of larvae per kg of grass generated by each simulation. We tested with 10, 20 and 30 simulations in order to study if the number of simulations had an impact on the variability of the pasture contamination.

Whatever the number of simulations, the values for pasture contamination are ranged from 80 to 120% of a mean pasture contamination value. A parameter reflecting this variation was hence included in the sensitivity analysis (named *pasture* in the analyses).

Apart the change consisting of modelling a single animal, for sensitivity analysis the model was simulated with the same input parameters described in *Simulation procedure*. The flock was simulated over the growing lamb period and one reproductive season (152 + 365 days).

*Parameter screening.* Due to the large number of uncertain parameters (27 parameters, Table 2) and significant computational time, we performed a preliminary screening step before proceeding to more detailed sensitivity analysis. Apart from three exceptions, screening was performed for all parameters with an uncertainty domain of  $\pm 50\%$  of the default value (presented in Table 2). The three exceptions were pasture contamination that varied between 0.8 and 1.2 for the reasons discussed above,  $\epsilon_{max}$  (the maximum establishment rate of larvae ingested) which was limited to 1, whereas the +50% value led to an inconsistent establishment of 105%, and the parameter  $LI_{infl}$  (the inflection point that describes protein loss as a function of larval intake) which needed careful assessment because it had to be strictly lower than the parameter  $LI_{max}$  (the maximum

larval intake up to which immunity was assumed to continue increase). In the latter case, as this condition was not met for a  $\pm 50\%$  variation of both parameters ( $LI_{\text{infl}}$  is an inflection point which defines the curve shape),  $LI_{\text{infl}}$  was parameterized relatively to  $LI_{\text{max}}$  with a default value of 50% of  $LI_{\text{max}}$  and a domain of variation between  $\pm 50\%$  of this default value, as for the other parameters.

This screening step was conducted using the Morris method for global sensitivity analysis (Morris, 1991) which is specifically dedicated for screening. The Morris method is based on the evaluation of elementary effects corresponding to local changes on a grid formed by a factorial design crossing discretized model input parameter domains.

To sample this grid,  $r$  trajectories corresponding to sequences of  $(p + 1)$  points where  $p$  is the number of parameters are chosen at random. The starting point of a trajectory is chosen randomly on the grid. The second point corresponds to a grid jump along one parameter chosen randomly. The next point corresponds to another grid jump along another parameter and so on. The Morris method is known as a one-at-a-time method (OAT) as only one parameter is changed at a time.

The elementary effects for each parameter are evaluated based on the change in model output resulting from a parameter jump between two successive values. Two sensitivity measures are then deduced:  $\mu^*$  (mean of absolute deviations of the elementary effects), used to detect input factors with an important overall linear influence on the output and  $\sigma$  (standard deviation of the elementary effects), used to detect factors involved in interaction with other factors or whose effect is non-linear.

We used the function 'morris' of the package 'sensitivity' (Pujol *et al.* 2014) of the software R (R: A Language and Environment for Statistical Computing, 2014), which implements the Morris elementary effects screening method (Morris, 1991). We considered a design with 5 levels, and a grid jump of 2 to follow the Morris recommendation. Due to the large number of parameters included in our model, we chose  $r = 200$  replications to ensure the number of combinations of parameters was sufficient. This resulted in a design with  $(p + 1) \times 200 = 5600$  combinations of parameters. For each combination, we evaluated our model and registered output traits of interest: life/death status at the end of the lamb period (i.e. on day 152) the value of which was either the day of death or 152 if the lamb was still alive, life/death status at the end of the simulation period (i.e. on day 517) the value of which was either the day of death or 517 if the ewe was still alive, the peak WM for the lamb and ewe respectively and the WM of the animal each day. Seven different time points (3 for lambs and 4 for ewes) distributed along high and low infection levels were chosen to study the dynamics of WM.

From these outputs, two different analyses were performed to roughly highlight some parameters. The first analysis considered the mortality of the animals (and date of survival) and the other the level of infection, conditionally to the survival of the animals (because if the animal dies, the WM data are missing).

*Detailed sensitivity analysis.* The parameters highlighted by the screening step are partly different for animal mortality and for WM. These were further studied in two more detailed sensitivity analyses with the same uncertainty domain. Other parameters were fixed to their nominal values.

Latin hypercube sampling (LHS) was used to design 3000 and 4000 experiments with our model to respectively study sheep mortality and the level of infection. A Latin hypercube is the generalization of a Latin square to an arbitrary number of dimensions. This experimental design is often used in computer experiments as it ensures that the ensemble of random numbers is representative of the real variability (more uniformly). To do this, we used the function 'OptimLHS' of the R package 'lhs' (Carnell, 2012). The outputs observed were the same as those observed in the screening step, plus the FEC and the body weight at each key point of time, and the milk yield at three main points of the lactation period.

Multivariate sensitivity analysis was carried with the R-package 'multisensi' (Lamboni *et al.* 2009) which ensures dynamic sensitivity analysis by computing sensitivity indices on each daily WM output. We also analysed single outputs by using a polynomial linear metamodel (Faivre, 2013) with the function 'PLMM' in the R-package 'mtk' (Wang *et al.* 2014).

## RESULTS

### *Model simulations*

The change in nutrient requirements of the flock over a period of 882 days is given in Fig. 3.

During the growing lamb period, protein intake was slightly lower than total protein requirements, due to the presence of anorexia (Fig. 3). An important shortfall in protein intake was also observed around parturition (represented by squares). In the model, the scarce nutrients ingested by the ewes are allocated in priority to reproductive functions rather than immune functions, the consequence of this being a breakdown of immunity. This breakdown was responsible for the substantial increase in parasite infection, as shown by the peaks around days 400 and 750 in Fig. 4. Indeed, contrary to the immunologically naive lambs, the adult ewes had already acquired immunity, but their infection level was similar (peaks around days 400 and 100) because the amount of protein allocated to immunity was considerably lower than that required. For ewes

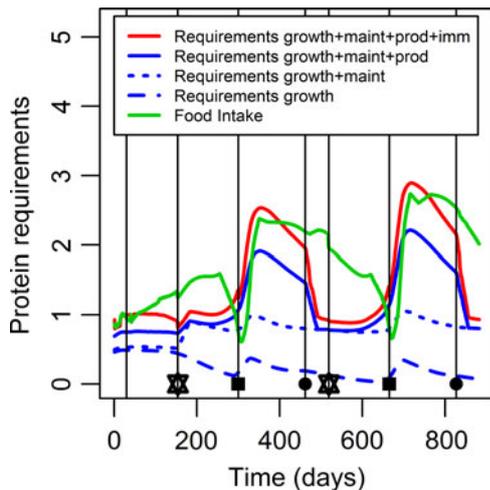


Fig. 3. Protein requirements of a cohort (i.e. weaned lamb flock from day 0 to 152, just the females during one year, just 60% of these females during the next year) infected with *Teladorsagia circumcincta* from weaning (day 0) during two and a half years. Solid vertical lines represent treatments. Stars, squares and circles represent respectively mating period, lambing period and end of lactation.

in their first lactation, the peak around day 750 was lower than the peak around day 400. This was due to a lower level of pasture contamination at day 750 because 60% of the ewes in the flock were in their second lactation and therefore more resistant to parasitic infection. Indeed, the level of acquired immunity depending on the exposure of the ewes to parasites and thus increased over time. Fecundity and establishment rates therefore decreased over time until they reached an asymptotic minimum value, and their mean values respectively decreased by 20% and more than 50% between the first and second lactations. Conversely, the mortality rate of adult worms increased over time until it reached a maximum value, the mean value of which increased by 20% between the two lactations. As a consequence, the ewes in their second lactation contributed to a decrease in pasture contamination.

As expected anthelmintic treatments were effective (vertical lines in Fig. 4); indeed, when compared with the same untreated flock, the infection peak around day 100 during the growing lamb period was decreased by 25%, and the peaks around day 400 (first lactation) and day 750 (first or second lactations) were decreased by over 60 and 50%, respectively.

The distribution of individual WM at each peak was skewed, and the skew to the left increased with time (results not shown). A classical skewed distribution was observed for WM irrespective of time.

#### Model validation with published data

Figure 5 shows the mean FECs for the 1000 ewe groups sampled from model simulations for the

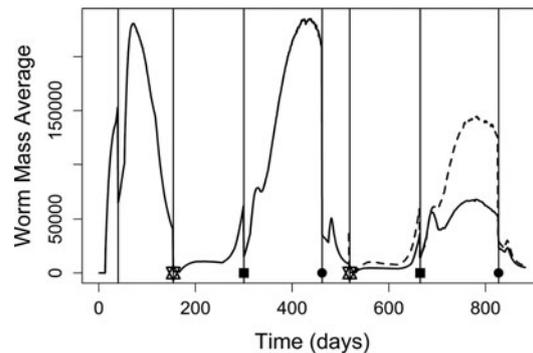


Fig. 4. Worm mass average of a flock infected with *Teladorsagia circumcincta* from weaning (day 0) during two and a half years. During the second lactation (from days 665 to 827), solid line represents ewes in their second lactation (60% of the flock) and dashed line represents ewes in their first lactation (40% of the flock). Solid vertical lines represent treatments. Stars, squares and circles represent respectively mating period, lambing period and end of lactation.

three feeding treatments described by Sakkas *et al.* (2012). The 95% confidence intervals were obtained by simulating samples from model simulations ewe groups of the same size as those used in the experiments by Sakkas *et al.* (2012). The mean values reported by Sakkas *et al.* were always within the confidence intervals, except at the beginning of the period for feeding treatment 3. Our model simulations are thus very consistent with the real data observed after parturition, which is the period when infection is highest.

#### Sensitivity analysis

Prior to sensitivity analysis, a preliminary screening step using the Morris method was performed to evaluate the influence of each parameter on various outputs of the model.

In a first phase, the model outputs studied were the log transformed maximum of WM during the growing lamb (Fig. 6a) and ewe periods (Fig. 6b). All parameters except  $c_3$  influenced the WM during the adult ewe period (Fig. 6b). Some parameters were considered to be of relatively little influence and were removed (parameters in the bottom-left corner of Fig. 6a and b): if their  $\mu^*$  was  $< 35\%$  of that of the parameter with the highest  $\mu^*$ , and their  $\sigma$  was  $< 35\%$  of that of the parameter with the highest  $\sigma$ . This crude sensitivity analysis allowed us to focus thereafter on 17 parameters which was an acceptable number for performing more detailed sensitivity analysis. The influence of the parameter  $LI_{max}$  was particularly strong, whatever the age of the animal. This parameter was the daily larval intake beyond which the immune response did not increase. In the same way, the parameters highlighted during the growing lamb period also influenced the adult ewe period. In addition,

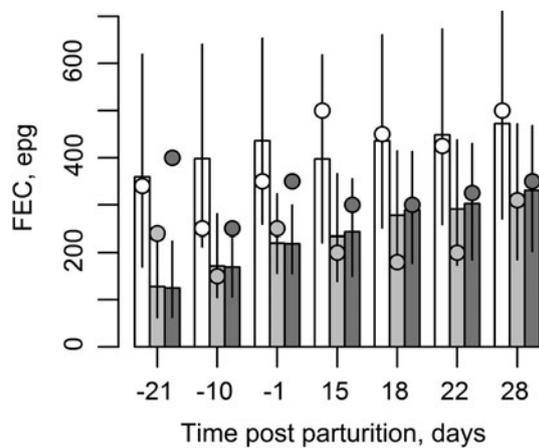


Fig. 5. Backtransformed fecal egg count [FEC, in eggs  $g^{-1}$  feces] mean over 1000 samples of model simulation for the three feeding treatments used in Sakkas *et al.* (2012) (white, light grey and dark grey bars) and associated confidence intervals at 95% (vertical bars).

Backtransformed FEC means obtained by Sakkas *et al.* (2012) for the three feeding treatments (white, light grey and dark grey points).

during this latter period, the parameters  $a$  and  $b_{\text{Milk}P}$ , which respectively drive the quantity and the protein quality of the milk and so concern only the reproducing ewes, significantly influenced the WM. The parameter  $s$ , which again concerns only reproducing ewes and drives the prioritization of protein intake between reproductive and immune functions, was also emphasized by the Morris method. Parameters  $LI_{\text{inf}}$ ,  $c_2$ ,  $E_{\text{min}}$  and  $\mu_{\text{max}}$  were discriminated only for adult ewes even though they are involved in the immune process during a sheep's entire lifespan.

Another preliminary screening step using the Morris method was performed for the sheep mortality and the day of death during the growing lamb [Fig. B1(a) and (b) in Appendix B] and ewe periods [Fig. B1 (c) and (d) in Appendix B]. We could not distinguish parameter blocks as previously, except for the day of death for ewes with a separate block of four parameters (Fig. B1d). However, for both outputs, one parameter was found to have a much greater effect than the others. This parameter was  $P_{\text{Loss}_{\text{max}}}$  for growing lambs and  $LI_{\text{max}}$  for adult ewes. In the absence of any other blocks of parameters, we had to arbitrarily decide which parameters most influenced these outputs. If the criteria used previously for the WM were used ( $\mu^*$  or  $\sigma > 35\%$  of the highest  $\mu^*$  and  $\sigma$  values), nearly all parameters (21) would have been selected and the simulation time for more accurate sensitivity analysis too long. We therefore selected parameters only if their  $\mu^*$  or  $\sigma$  was over 50% of that the highest  $\mu^*$  and  $\sigma$  values. This resulted in retaining 14 parameters which was an acceptable number for performing more detailed sensitivity analysis.

Using the LHS design, dynamic sensitivity analysis of the WM was performed for the 17 parameters retained after the screening step over the entire simulation period by calculating the sensitivity indices of each parameter on the daily WM (Fig. 7). The wide black lines at the top and bottom of the graph represent the time of infection for lambs and ewes. The results are different for the two periods. For growing lambs, the parameters  $\epsilon_{\text{max}}$  (maximum of the establishment of the larvae ingested) and  $F_{\text{max}}$  (maximum of the fecundity of female worms) had a great influence at the beginning of infection. At this stage, animals are immunologically naive to gastrointestinal parasites and their immune traits are at their baseline level (i.e. establishment and fecundity are maximal, and worm mortality is minimal). So, the establishment of the infection depends initially on these two parameters. As the infection level peaked during the growing lamb period, the parameter that had the greatest effect on WM was  $LI_{\text{max}}$ . This parameter controls how potential protein loss (without immune response) is estimated and, as a consequence, how the protein requirements for immunity to fight the infection are estimated. For reproducing ewes, no individual parameters had such a significant effect. The two major parameters were  $a$  and  $b_{\text{Milk}P}$  which control the quantity and the protein quality of the milk, respectively. This result is inherently consistent with how the ewes prioritize the limited nutrients they ingest to reproductive functions rather than to immune functions. In fact, if the milk yield is high, little protein is left to be allocated to immune functions and vice versa. In addition, the third parameter which had influence on the WM of reproducing ewes was  $s$  which controls the level of protein prioritization between reproductive and immune functions, further supporting the relevance of these results.

These results were confirmed by applying a polynomial linear metamodeling (of degree 2) to the log-transformed WM for the infection peaks during the growing lamb (left histogram bars in Fig. 8) and ewe (right histogram bars in Fig. 8) periods. Almost 40% of WM variation in lambs was explained by the single parameter  $LI_{\text{max}}$  (grey colour). In the same way, the parameters  $a$  and  $b_{\text{Milk}P}$  explained together 40% of WM variation for adult ewes. The interactions between these factors were weak and their effects were mainly additive. With only a quadratic model, polynomial linear metamodeling explained more than 95 and 80% of WM variation for lambs and ewes, respectively.

For LHS, we considered a range of uncertainty for the selected parameters of  $\pm 50\%$  around their nominal values. To test smaller interval for a given parameter, a subsample of the complete LHS can be used to estimate sensitivity indices without any additional evaluations of the model as the LHS property holds.

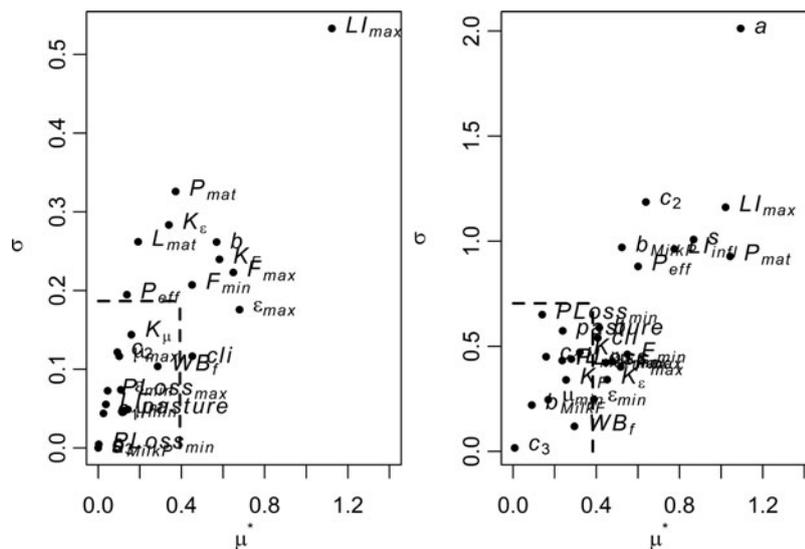


Fig. 6. Scatter plots of the two sensitivity measures of Morris method,  $\mu^*$  (mean of absolute deviations of the elementary effects) and  $\sigma$  (standard deviation of the elementary effects), of the 27 model parameters for the model output of the log transformed maximum value of WM during lamb period (on the left) and ewe period (on the right). Dashed boxes represent 35% of the parameter with the highest  $\mu^*$  and 35% of the parameter with the highest  $\sigma$ .

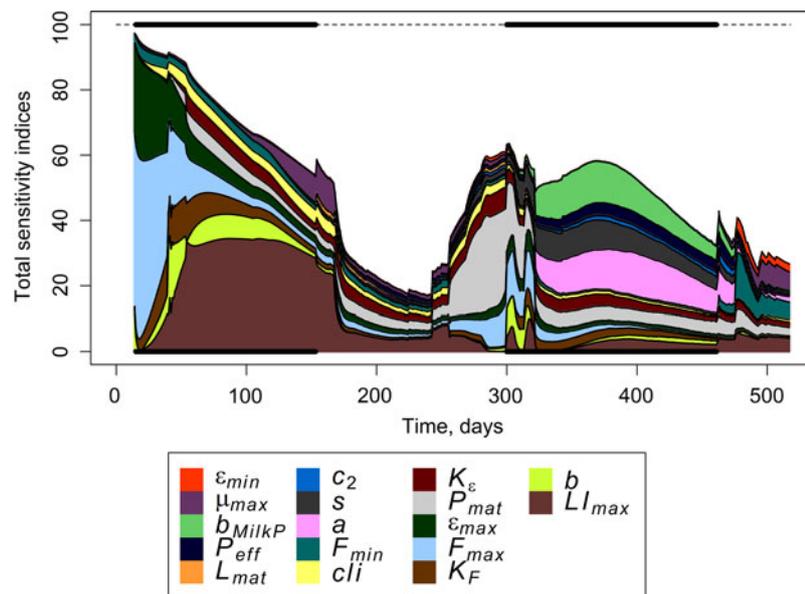


Fig. 7. Dynamic sensitivity indices of each parameter of sensitivity analysis on output WM. Solid lines allow us to identify the periods of infection.

From the initial Latin hypercube sample (size 4000), we extracted a subsample of size 800 with the same properties. We used all the samples with sampled  $LI_{max}$  (the parameter that most influences WM during growing the lamb period) values belonging to the  $\pm 10\%$  interval. The results are not shown but as expected, the parameter  $LI_{max}$  having no influence on the model outputs as its range of variation is reduced. In the absence of more information, we choose the same variation for all parameters in order to ensure impartial sensitivity analysis.

Finally, again using the LHS design, we performed sensitivity analysis to study the impact of

the 14 parameters selected for survival traits. The results of polynomial linear metamodeling (of degree 2) on the binary mortality trait and the associated day of death are presented for the growing lamb period and the ewe period in Fig. 9a and b, respectively (mortality is on the left bars and day of death on the right bars). For growing lambs, animal mortality and its time of occurrence were clearly controlled by the parameter  $P_{Loss_{max}}$ . Animals die when their protein content reaches a baseline value. If the daily protein loss is high, then the number of deaths is increased and the time of survival is reduced. For the reproducing

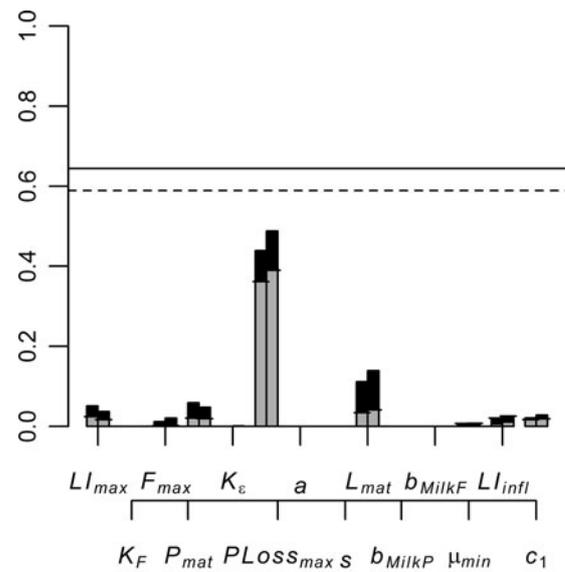
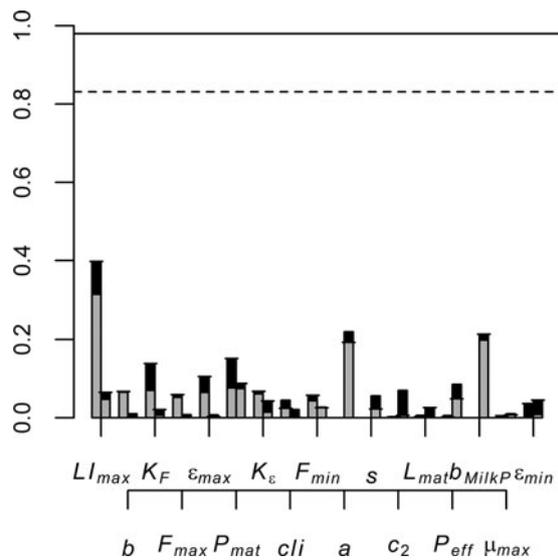


Fig. 8. Results of polynomial linear metamodelling (on degree 2) on WM log transformed at the time of lambs peak (left bars) and ewes peak (right bars). The solid and dashed lines are respectively the explained variation at the time of lambs and ewes peaks. The black colour represents the interactions between the factors.

ewes, the same parameter  $P_{Loss_{max}}$  again had a significant effect but other parameters  $LI_{max}$ ,  $P_{mat}$  and  $a$  had a similar level of effect. The parameter  $LI_{max}$  is used to estimate the potential protein loss in combination with the parameter  $P_{Loss_{max}}$ . The parameter  $P_{mat}$  controls the level of protein content of the animal: an animal with high protein content will have more reserves before reaching the baseline value. A reproducing ewe with a high milk yield (controlled by the parameter  $a$ ) will mobilize more protein for its reproductive functions.

DISCUSSION

In this study, we modified a previously published model (Vagenas *et al.* 2007a, b, c; Laurenson *et al.* 2011, 2012a, b) to predict the dynamics of a gastrointestinal parasite population in a flock of ewes, with emphasis on the reproductive stages. The model accounted for the effects of host nutrition, grazing management and breeding for parasite resistance on the outcome of gastrointestinal infection with *T. circumcincta*. The model had already been validated for growing lambs (Vagenas *et al.* 2007a; Laurenson *et al.* 2011, 2012a, b). During the periparturient period, the nutrient requirements of adult ewes increase due to the considerable requirements needed for reproductive functions. At the same time, the food intake of ewes decreases around parturition. The combination of these two factors leads to a nutrient intake that is short of the demand. During this period the scarce nutrients are prioritized to reproductive functions rather than immune functions, as emphasized in the

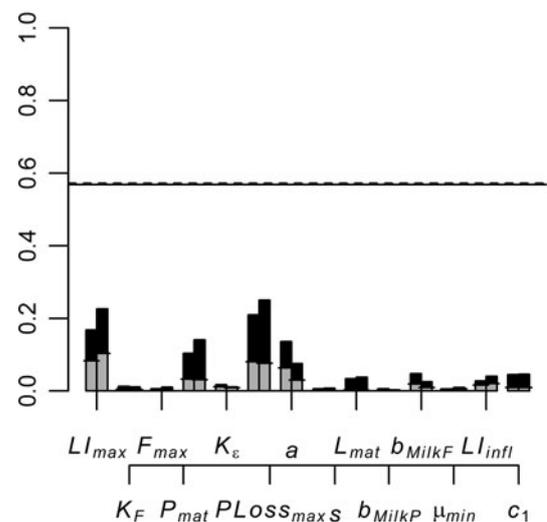


Fig. 9. (a) Results of polynomial linear metamodelling (on degree 2) on mortality (left bars) and date of survival (right bars) during growing lambs period (top figure). (b) Results of polynomial linear metamodelling (on degree 2) on mortality (left bars) and date of survival (right bars) during adult ewes period (bottom figure). The solid and dashed lines are respectively the explained variation for mortality and date of survival. The black color represents the interactions between the factors.

literature (Houdijk *et al.* 2001, 2003). A rule which changes prioritization between these two functions was tested in this paper. Prioritizing the scarce protein ingested to reproductive functions results in a shortfall between the protein required for and allocated to immunity, and leads to a breakdown of immunity traits (parasite establishment, fecundity, mortality). This breakdown is observed as an increase of the FEC released on the pasture (Suarez *et al.* 2009), frequently termed ‘periparturient rise of FEC’ (Houdijk, 2008). The FECs estimated with the model described here are largely consistent with published values for different feeding treatments (Sakkas *et al.* 2012). The mean FECs reported

by Sakkas *et al.* (2012) had high standard deviations, but this could be explained by the small number of ewes in each group. The peak infection level predicted by the model occurred later than that observed by Sakkas *et al.* (2012): 45 days after lambing instead of 8. This could be explained by the fact that we modelled a dairy breed, whereas the sheep observed by Sakkas *et al.* (2012) were a meat breed. Other authors have reported that peak FEC is reached 12 days after lambing (Houdijk *et al.* 2003) and even 25 days after lambing (Houdijk *et al.* 2001). In addition, we studied the infection of the flock from a long-term perspective (several years), so a delay of a few days is not really significant. The differences observed between the various studies may be due to interactions between host nutrition and genotype.

We also noted an important difference in infection level between the flock of primiparous ewes (around day 400 in Fig. 4) and the flock with 40% of primiparous ewes and 60% of multiparous ewes (around day 750). This difference was confirmed by de Almeida *et al.* (2012) who reported a reduced FEC for the multiparous ewes compared with primiparous ewes. However, this phenomenon has been reported in only a very few papers because most studies focus on a single lactation due to the economic cost of running a long-term study. This emphasizes the huge advantage of using modelling to study parasite epidemiology in the long term. In our model, this difference between primiparous and multiparous ewes was lessened by the proportion of resistant larvae. Indeed, we started with a proportion of 0.0001 resistant larvae and a drench efficacy of 1% against these larvae. As anthelmintic treatments were used over the simulation period, the proportion of resistant larvae on the pasture increased to 0.005% during the infection peak of exclusively primiparous ewes and 0.09% during the infection peak of primiparous and multiparous ewes. The weak drench efficacy against resistant larvae is fixed at 1% and could be chosen higher (5% or more). Treatment was implemented according to common anthelmintic practices on French farms, but as shown in Fig. 4, multiple drenches may not be needed because of the low infection level observed at mating (stars).

Another aspect of the previously published model (Laurenson *et al.* 2012a, b) which was improved in this paper was pasture growth. In the previous model, constant grass growth was assumed and the model did not account for seasonal variation. We changed this by modelling grass growth across a single year as a function of the meteorological conditions observed in the western Pyrénées region. This could be slightly improved by modelling grass growth as a function of temperature, rainfall and evaporation (Callinan *et al.* 1982; White *et al.* 1983), to reflect the meteorological conditions of

different geographic areas or to mimic exceptional weather events. In addition, pasture contamination was assumed to be uniform although some field studies have shown that the risk infection is heterogeneous on the pasture (Boag *et al.* 1989) because the eggs are released in the feces of the host and mainly develop in clusters around the places where the feces are excreted. Some attempts have already been made to explicitly model this by using a stochastic approach (Gaba *et al.* 2006; Fox *et al.* 2013). This heterogeneous pasture contamination could be counterbalanced by heterogeneous host grazing behaviour to avoid contamination clusters (Fox *et al.* 2013). Therefore, assuming even distribution and grazing was the simpler and more desirable option (S. Bishop, personal communication 2015). The easiest way of including variation in larval distribution, and testing the effect of uniform or heterogeneous contamination, is to include variation (uniform or Poisson distribution) of the larval intake (Bishop and Stear, 1997).

As anthelmintic treatments become less efficient due to the development of parasite resistance, our model allows different complementary strategies such as grazing management, host nutrition, breeding for resistance to be studied. As for herbage availability, previous epidemiological models (Laurenson, 2014) do not account for pasture quality. As a consequence, they cannot model the impact of host nutrition on growth, reproductive functions or the effectiveness of the immune response. In fact, they do not model growth or reproductive functions at all. The only other model that includes pasture quality is the model described by Callinan *et al.* (1982) and White *et al.* (1983) which also models the allocation of nutrient energy to maintenance, growth, wool production, pregnancy and lactation. However, it has been shown that gastrointestinal parasite infection leads mainly to protein loss (Houdijk *et al.* 2001). In this context, it therefore seems more appropriate to model the protein flow rather than the energy flow. Compared to previous models, our model also has the advantage of including between-animal variations that simulate a flock rather than a single animal. In addition, the previously published model from which our model is derived (Vagenas *et al.* 2007a; Laurenson *et al.* 2011, 2012a, b) is the only one which allows simulating a flock more or less resistant to gastrointestinal parasites and enables to test for the impact of breeding for resistance (Vagenas *et al.* 2007c; Doeschl-Wilson *et al.* 2008; Laurenson *et al.* 2012a, b). However, the uniqueness of our model compared with these (Vagenas *et al.* 2007a; Laurenson *et al.* 2011, 2012a, b) is reflected by its capacity to follow a flock over several years and to estimate the impact of the selection of resistant sires at the flock level. As a consequence, this is the only model allowing us to assess the impact of host nutrition and breeding for

resistance (and their possible interaction) in sheep infected with *T. circumcincta*.

Our model is consistent with observations (as described above, the predicted infection curves match published data) but some parameters had to be assumed to completely fit the infection level to actual data. Therefore, sensitivity analysis was performed. For the reproducing ewes, the parameters controlling the quantity and protein quality of the milk are the two parameters with the most influence on the WM estimated by the model. For growing lambs and reproducing ewes, the parameter  $P_{\text{mat}}$  which drives animal growth had considerable influence on the daily WM. Some experimental findings support this argument, such as the study reported by Zaralis *et al.* (2008) which showed that lambs with a greater growth potential were more susceptible to nematode infection.

The second step of our sensitivity analysis used a polynomial metamodelling approach to estimate the sensitivity indices. We noted that the effects of the parameters were mainly additive, and the interactions between parameters quite low. Consequently, the high  $\sigma$  observed in the Morris analysis (representing a non-linear effect or interactions between parameters) was interpreted as a non-linear effect. These additional effects meant that each parameter could be estimated/calibrated independently. Therefore, this sensitivity analysis enabled us to determine which parameters had the most influence on the infection level. Since each parameter can be estimated independently, Fig. 7 can be used to identify the most appropriate moment for collecting data for estimating a specific parameter. For example, it would be more interesting to estimate the parameter  $LI_{\text{max}}$  with data for infected lambs and the parameter  $s$  with data for infected ewes.

Sensitivity analysis was also performed for the previously published model (Vagenas *et al.* 2007a, b) and included the parameters  $cli$ ,  $LI_{\text{max}}$ ,  $LI_{\text{infl}}$ ,  $P_{\text{Loss}_{\text{max}}}$ ,  $K_{\epsilon}$  (Table 2) and a parameter used to calculate the FI reduction in growing lambs naive to gastrointestinal parasites (not used in our model). In that study, the three parameters which had an influence on the WB were  $K_{\epsilon}$ ,  $LI_{\text{max}}$  and  $cli$ . We have already mentioned the substantial influence of the parameter  $LI_{\text{max}}$  on the WM for growing lambs. With our model, we also observed that the parameters  $K_{\epsilon}$  and  $cli$  had a significant influence on the infection level throughout the growing lamb period. The parameters  $P_{\text{Loss}_{\text{max}}}$  and  $LI_{\text{infl}}$ , which did not have an effect on the WB in the previous study, were removed following the preliminary screening step in our analysis of the level of infection. However, these two parameters were retained when analysing animal mortality, particularly the parameter  $P_{\text{Loss}_{\text{max}}}$ . When performed previously, sensitivity analysis did not take into account

between-animal variation, whereas we modelled pasture contamination to reflect the contamination of a whole flock simulated by adding between-animal variation. Therefore, the two sensitivity analyses gave similar conclusions for the growing lamb, conditionally to the survival of the animals. Surprisingly, in our sensitivity analysis, the parameter representing the pasture contamination of the flock (*pasture*) was discarded following the Morris screening step. Nevertheless, this result is conditional to the size of the simulated flock (2000 lambs and then 1000 adult ewes) which would lead to a small variability of this pasture contamination. It would be interesting to model pasture contamination according to size of the simulated flock. The parameter 'flock size' would be included in the sensitivity analysis to see if it has an effect on the level of infection.

In conclusion, we developed a model capable of simulating a sheep flock, comprising both growing lambs and adult reproductive ewes, grazing on a pasture infested with *T. circumcincta*. Due to the development of resistance to antiparasitic drugs, the adoption of integrated parasitism management strategies is becoming crucial. The model we describe here gives scientists the opportunity to explore complementary strategies to the use of anthelmintic treatment, such as host nutrition and breeding for resistance, and their effects on the performance and infection of animals with a long-term perspective. To gain confidence in these results, the predictive qualities of the model need to be refined by estimating some parameters. The difficulty of implementing this work is the cost of producing data due to the long-term measurements. As long-term data are very costly to obtain, we focus our work to the development of a model for adult ewes and to the analysis of which parameters are the most relevant to be estimated first.

#### ACKNOWLEDGMENT

We are grateful to Dr Valentina Riggio of Roslin Institute for helpful comments on the manuscript. We would also like to acknowledge the Roslin Institute for providing the initial model and the collaboration throughout the course of this project.

#### FINANCIAL SUPPORT

This project was funded by the INRA programme GISA. M. Saccareau receives a grant from the INRA Animal Health and Animal Genetics departments.

#### REFERENCES

AFRC (1990). *Nutritive Requirements of Ruminant Animals: Energy*. CAB International, Wallingford, Oxon.

- AFRC** (1993). *Energy and Protein Requirements of Ruminants. An Advisory Manual Prepared by the AFRC Technical Committee on Response to Nutrients*. CAB International, Wallingford, UK.
- ARC** (1980). *The Nutrient Requirements of Ruminant Livestock*. Commonwealth Agricultural Bureau, Farnham Royal, UK.
- Arranz, J. M.** (2012). Changements observés dans les prairies permanentes de l'extrême sud-ouest de la France et perspectives pour les systèmes d'élevages herbivores. Journées de l'Association Française pour la Production Fourragère, 3–4 avril 2012, Paris.
- Arranz, J. M. and Bocquier, F.** (1995). Production et valorisation hivernale de la prairie permanente par les brebis laitières en Pyrénées-Atlantiques. Proceedings of the Rencontres Recherche Ruminants, Paris, 2, 109–112.
- Astruc, J.-M., Barillet, F. and Lagriffoul, G.** (2013). Report of the annual meeting of the Comité National Brebis Laitière, Toulouse, 16–17 octobre 2013.
- Barger, I. A.** (1993). Influence of sex and reproductive status on susceptibility of ruminants to nematode parasitism. *Special Issue: Proceedings of the Joint Conference of the Australian and New Zealand Societies for Parasitology, 1992* **23**, 463–469.
- Barillet, F., Astruc, J.-M., Lagriffoul, G., Aguerre, X. and Bonaïti, B.** (2008). Selecting milk composition and mastitis resistance by using a part lactation sampling design in French Manech red faced dairy sheep breed. Proceedings of International Committee for Animal Recording, Niagara, 16–20 juin 2008.
- Bishop, S. C. and Morris, C. A.** (2007). Genetics of disease resistance in sheep and goats. *Special Issue: the Outlook of Quantitative and Molecular Genetics Applications in Improving Sheep and Goats* **70**, 48–59.
- Bishop, S. C. and Stear, M. J.** (1997). Modelling responses to selection for resistance to gastro-intestinal parasites in sheep. *Animal Science* **64**, 469–478.
- Bishop, S. C., Bairden, K., McKellar, Q. A., Park, M. and Stear, M. J.** (1996). Genetic parameters for faecal egg count following mixed, natural, predominantly *Ostertagia circumcincta* infection and relationships with live weight in young lambs. *Animal Science* **63**, 423–428.
- Boag, B., Topham, P. B. and Webster, R.** (1989). Spatial distribution on pasture of infective larvae of the gastro-intestinal nematode parasites of sheep. *International Journal for Parasitology* **19**, 681–685.
- Boyazoglu, J. G.** (1963). Aspects quantitatifs de la production laitière des brebis. I. Mise au point bibliographique. *Annales de zootechnie* **12**, 237–296.
- Callinan, A. P. L., Morley, F. H. W., Arundel, J. H. and White, D. H.** (1982). A model of the life cycle of sheep nematodes and the epidemiology of nematodiasis in sheep. *Agricultural Systems* **9**, 199–225.
- Carnell, R.** (2012). *lms: Latin Hypercube Samples*. R package version 0.10.
- Coffey, M. P., Emmans, G. C. and Brotherstone, S.** (2001). Genetic evaluation of dairy bulls for energy balance traits using random regression. *Animal Science – Glasgow* **73**, 29–40.
- Coop, R. L., Sykes, A. R. and Angus, K. W.** (1982). The effect of three levels of intake of *Ostertagia circumcincta* larvae on growth rate, food intake and body composition of growing lambs. *Journal of Agricultural Science, Cambridge* **98**, 247–255.
- Cronjé, P. B. and Smuts, M.** (1994). Nutrient partitioning in Merino rams with different wool growth rates. *Animal Science* **59**, 55–60.
- de Almeida, F. A., da Sobrinho, A. G. S., Endo, V., Lima, N. L. L., Columbéli, A. C., Zeola, N. M. B. L. and Barbosa, J. C.** (2012). Gastrointestinal nematodes infection of primiparous and multiparous ewe in different reproductive stages. *Journal of Animal and Veterinary Advances* **2**, 373–378.
- Doeschl-Wilson, A. B., Vagenas, D., Kyriazakis, I. and Bishop, S. C.** (2008). Exploring the assumptions underlying genetic variation in host nematode resistance. *Genetics Selection Evolution* **40**, 241–264.
- Emmans, G. C.** (1994). Effective energy: a concept of energy utilization applied across species. *British Journal of Nutrition* **71**, 801–821.
- Emmans, G. C.** (1997). A method to predict the food intake of domestic animals from birth to maturity as a function of time. *Journal of Theoretical Biology* **186**, 189–199.
- Emmans, G. C. and Fisher, C.** (1986). Problems of Nutritional theory. In *Nutritional Requirements and Nutritional Theory* (ed. Fisher, C. and Boorman, K. N.), pp. 9–57. Butterworths, London.
- Emmans, G. C. and Kyriazakis, I.** (1997). Models of pig growth: problems and proposed solutions. *Livestock Production Science* **51**, 119–129.
- Emmans, G. C. and Kyriazakis, I.** (1999). Growth and body composition. In *A Quantitative Biology of the Pig* (ed. Kyriazakis, I.), pp. 181–197. CAB International, Wallingford, UK.
- Emmans, G. C. and Kyriazakis, I.** (2001). Consequences of genetic change in farm animals on food intake and feeding behaviour. *Proceedings of the Nutrition Society* **60**, 115–125.
- Faivre, R.** (2013). Exploration par construction de métamodèles. In *Analyse de sensibilité et exploration de modèles. Applications aux modèles environnementaux* (ed. Faivre, R., Iooss, B., Mahévas, S., Makowski, D. and Monod, H.), pp. 159–194. Quae, Versailles.
- Faivre, R., Iooss, B., Mahévas, S., Makowski, D. and Monod, H.** (2013). *Analyse de sensibilité et exploration de modèles. Applications aux modèles environnementaux*. Quae, Versailles.
- Fox, N. J., Marion, G., Davidson, R. S., White, P. C. L. and Hutchings, M. R.** (2013). Modelling parasite transmission in a grazing system: the importance of host behaviour and immunity. *PLoS ONE* **8**, e77996.
- Gaba, S., Cabaret, J., Ginot, V. and Silvestre, A.** (2006). The early drug selection of nematodes to anthelmintics: stochastic transmission and population in refuge. *Parasitology* **133**, 345–356.
- Houdijk, J. G., Kyriazakis, I., Jackson, F., Huntley, J. and Coop, R.** (2003). Is the allocation of metabolisable protein prioritised to milk production rather than to immune functions in *Teladorsagia circumcincta*-infected lactating ewes? *International Journal for Parasitology* **33**, 327–338.
- Houdijk, J. G. M.** (2008). Influence of periparturient nutritional demand on resistance to parasites in livestock. *Parasite Immunology* **30**, 113–121.
- Houdijk, J. G. M., Jessop, N. S. and Kyriazakis, I.** (2001). Nutrient partitioning between reproductive and immune functions in animals. *Proceedings of the Nutrition Society* **60**, 515–525.
- Inra Tables** (2007). *Alimentation des bovins, ovins et caprins*. Quae, Versailles, France.
- Jackson, F., Greer, A. W., Huntley, J., McNulty, R. W., Bartley, D. J., Stanley, A., Stenhouse, L., Stankiewicz, M. and Sykes, A. R.** (2004). Studies using *Teladorsagia circumcincta* in an *in vitro* direct challenge method using abomasal tissue explants. *Veterinary Parasitology* **124**, 73–89.
- Kao, R. R., Leathwick, D. M., Roberts, M. G. and Sutherland, I. A.** (2000). Nematode parasites of sheep: a survey of epidemiological parameters and their application in a simple model. *Parasitology* **121**, 85–103.
- Karlsson, L. J. E. and Greeff, J. C.** (2012). Genetic aspects of sheep parasitic diseases. *Veterinary Parasitology* **189**, 104–112.
- Kyriazakis, I.** (2014). Pathogen-induced anorexia: a herbivore strategy or an unavoidable consequence of infection? *Animal Production Science* **54**, 1190–1197.
- Lamboni, M., Makowski, D., Lehuger, S., Gabrielle, B. and Monod, H.** (2009). Multivariate global sensitivity analysis for dynamic crop models. *Field Crops Research* **113**, 312–320.
- Laurenson, Y. C. S. M.** (2014). *Evaluating the feasibility of developing a model to better manage nematode infections of sheep*. Technical Report.
- Laurenson, Y. C. S. M., Bishop, S. C. and Kyriazakis, I.** (2011). *In silico* exploration of the mechanisms that underlie parasite-induced anorexia in sheep. *British Journal of Nutrition* **106**, 1023–1039.
- Laurenson, Y. C. S. M., Kyriazakis, I. and Bishop, S. C.** (2012a). *In silico* exploration of the impact of pasture larvae contamination and anthelmintic treatment on genetic parameter estimates for parasite resistance in grazing sheep. *Journal of Animal Science* **90**, 2167–2180.
- Laurenson, Y. C. S. M., Kyriazakis, I., Forbes, A. B. and Bishop, S. C.** (2012b). Exploration of the epidemiological consequences of resistance to gastro-intestinal parasitism and grazing management of sheep through a mathematical model. *Veterinary Parasitology* **189**, 238–249.
- Lewis, R. M., Macfarlane, J. M., Simm, G. and Emmans, G. C.** (2004). Effects of food quality on growth and carcass composition in lambs of two breeds and their cross. *Animal Science* **78**, 355–367.
- Louie, K., Vlassoff, A. and MacKay, A.** (2005). Nematode parasites of sheep: extension of a simple model to include host variability. *Parasitology* **130**, 437–446.
- Morris, M. D.** (1991). Factorial sampling plans for preliminary computational experiments. *Technometrics* **33**, 161–174.
- Pujol, G., Iooss, B., Janon, A., Gilquin, L., Le Gratiet, L. and Lemaître, P.** (2014). *Sensitivity: Sensitivity Analysis*. R package version 1.8-1.
- R: A Language and Environment for Statistical Computing** (2014). R Core Team, Vienna, Austria.
- Sakkas, P., Houdijk, J. G. M., Athanasiadou, S. and Kyriazakis, I.** (2012). Sensitivity of periparturient breakdown of immunity to parasites to dietary protein source. *Journal of Animal Science* **90**, 3954–3962.
- Saltelli, A., Chan, K. and Scott, E. M.** (2000). *Sensitivity Analysis*. Wiley, Chichester, UK.
- Sandberg, F. B., Emmans, G. C. and Kyriazakis, I.** (2006). A model for predicting feed intake of growing animals during exposure to pathogens. *Journal of Animal Science* **84**, 1552–1566.
- Stear, M. J. and Bishop, S. C.** (1999). The curvilinear relationship between worm length and fecundity of *Teladorsagia circumcincta*. *International Journal of Parasitology* **29**, 777–780.

- Stear, M. J., Strain, S. and Bishop, S. C.** (1999). Mechanisms underlying resistance to nematode infection. *Second International Conference Novel Approaches to the Control of the Helminth Parasites of Livestock* **29**, 51–56.
- Steel, J., Symons, L. and Jones, W.** (1980). Effects of level of larval intake on the productivity and physiological and metabolic responses of lambs infected with *Trichostrongylus colubriformis*. *Australian Journal of Agricultural Research* **31**, 821–838.
- Suarez, V. H., Cristel, S. L. and Busetti, M. R.** (2009). Epidemiology and effects of gastrointestinal nematode infection on milk productions of dairy ewes. *Parasite* **16**, 141–147.
- Sykes, A. R.** (2000). Environmental effects on animal production: the nutritional demands of nematode parasite exposure in sheep. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences* **13**, 343–350.
- Vagenas, D., Bishop, S. C. and Kyriazakis, I.** (2007a). A model to account for the consequences of host nutrition on the outcome of gastrointestinal parasitism in sheep: logic and concepts. *Parasitology* **134**, 1263–1277.
- Vagenas, D., Bishop, S. C. and Kyriazakis, I.** (2007b). A model to account for the consequences of host nutrition on the outcome of gastrointestinal parasitism in sheep: model evaluation. *Parasitology* **134**, 1279–1289.
- Vagenas, D., Doeschl-Wilson, A., Bishop, S. C. and Kyriazakis, I.** (2007c). *In silico* exploration of the effects of host genotype and nutrition on the genetic parameters of lambs challenged with gastrointestinal parasites. *International Journal for Parasitology* **37**, 1617–1630.
- Wang, J., Monod, H., Faivre, R. and Richard, H.** (2014). Package “mth”: Mexico ToolKit library (MTK). R package version 1.0.
- Wellock, I. J., Emmans, G. C. and Kyriazakis, I.** (2003). Modelling the effects of thermal environment and dietary composition on pig performance: model logic and concepts. *Animal Science* **77**, 255–266.
- Wellock, I. J., Emmans, G. C. and Kyriazakis, I.** (2004). Describing and predicting potential growth in the pig. *Animal Science: an International Journal of Fundamental and Applied Research* **78**, 379–388.
- White, D. H., Bowman, P. J., Morley, F. H. W., McManus, W. R. and Filan, S. J.** (1983). A simulation model of a breeding ewe flock. *Agricultural Systems* **10**, 149–189.
- Wood, P. D. P.** (1967). Algebraic model of the lactation curve in cattle. *Nature* **216**, 164–165.
- Yin, X., Goudriaan, J., Lantinga, E. A., Vos, J. and Spiertz, H. J.** (2003). A flexible sigmoid function of determinate growth. *Annals of Botany* **91**, 361–371.
- Zaralis, K., Tolkamp, B. J., Houdijk, J. G. M., Wylie, A. R. G. and Kyriazakis, I.** (2008). Changes in food intake and circulating leptin due to gastrointestinal parasitism in lambs of two breeds. *Journal of Animal Science* **86**, 1891–1903.

## APPENDIX A

## DESCRIPTION OF THE MODEL

*Intrinsic growth model*

The expected (maximum) daily body protein growth is assumed to follow a Gompertz function (Emmans, 1994) as:

$$\Delta PG_{\max} = P \cdot B \cdot \ln\left(\frac{P_m}{P}\right) (\text{kg day}^{-1})$$

where  $P_m$  = body protein content at maturity (kg),  $P$  = current body protein content (kg) and  $B$  ( $\text{kg day}^{-1}$ ) = growth rate parameter of the animal (Emmans, 1994) estimated as:

$$B = \frac{0.023}{P_m^{0.27}}$$

From this expected daily body protein growth, the daily accretions of ash ( $\Delta\text{Ash}$ ) (Emmans and Fisher, 1986; Emmans and Kyriazakis, 1997) and water ( $\Delta\text{Water}$ ) (Emmans and Fisher, 1986;

Emmans and Kyriazakis, 1997) were deduced:

$$\begin{aligned} \Delta\text{Ash} &= 0.211\Delta PG (\text{kg day}^{-1}) \\ \Delta\text{Water} &= \Delta PG \cdot w \cdot \left(\frac{W_m}{P_m}\right) \cdot \left(\frac{P}{P_m}\right)^{w-1} \\ &\quad \times (\text{kg day}^{-1}) \end{aligned}$$

where  $W_m$  = body water content at maturity (kg) and  $w = 0.815$ .

The expected maximum daily wool growth ( $\Delta\text{PWool}_{\max}$ ) (Cronjé and Smuts, 1994) is estimated as:

$$\begin{aligned} \Delta\text{PWool}_{\max} &= \left(\frac{0.0009 P}{P_m^{0.27}}\right) + (0.16 \cdot \Delta PG_{\max}) \\ &\quad \times (\text{kg day}^{-1}) \end{aligned}$$

The daily body lipid growth that the animal aims to achieve ( $\Delta\text{Lipid}_{\text{des}}$ ) (Emmans and Kyriazakis, 1999) is estimated as:

$$\Delta\text{Lipid}_{\text{des}} = \Delta PG_{\max} \cdot \left(\frac{L_m}{P_m}\right) \cdot d \cdot \left(\frac{P}{P_m}\right)^{d-1} (\text{kg day}^{-1})$$

The gut fill (GF) is estimated according to Coffey *et al.* (2001) as:

$$\text{GF} = \text{FI} \cdot \left(11 - \left(\frac{7 \cdot \text{ME}}{15}\right)\right) (\text{kg day}^{-1})$$

where FI = daily food intake (kgDM) and ME = metabolized energy of the feed (MJ kgDM<sup>-1</sup>).

*Resource requirements*

The protein requirements for maintenance ( $\text{PR}_{\text{maint}}$ ) (Wellock *et al.* 2003), growth ( $\text{PR}_{\text{growth}}$ ) (Wellock *et al.* 2003) and wool ( $\text{PR}_{\text{wool}}$ ) (Vagenas *et al.* 2007a) are estimated by the following equations:

$$\text{PR}_{\text{maint}} = p_{\text{maint}} \cdot \left(\frac{P}{P_m^{0.27}}\right) (\text{kg day}^{-1}) \quad (A1)$$

$$\text{PR}_{\text{growth}} = \frac{\Delta PG_{\max}}{\text{ep}} (\text{kg day}^{-1}) \quad (A2)$$

$$\text{PR}_{\text{wool}} = \frac{\Delta\text{PWool}_{\max}}{\text{ew}} (\text{kg day}^{-1}) \quad (A3)$$

where  $p_{\text{maint}}$  = constant associated with protein requirements for maintenance and under partial genetic variation (0.004) (Doeschl-Wilson *et al.* 2008), ep = efficiency of protein deposition (0.26) (AFRC, 1993), ew = efficiency of protein use for wool (0.59) (AFRC, 1993).

The energy requirements for maintenance ( $\text{ER}_{\text{maint}}$ ) (Emmans and Fisher, 1986), growth ( $\text{ER}_{\text{growth}}$ ) (Wellock *et al.* 2003) and wool ( $\text{ER}_{\text{wool}}$ )

(Vagenas *et al.* 2007a) are estimated by the following equations:

$$ER_{\text{maint}} = e_{\text{maint}} \cdot \left( \frac{P}{P_{0.27}^{0.27}} \right) (\text{kg day}^{-1}) \quad (A4)$$

$$ER_{\text{growth}} = (\text{bl} \cdot \Delta \text{Lipid}_{\text{des}}) + (\text{bp} \cdot \Delta \text{PG}_{\text{max}}) (\text{kg day}^{-1}) \quad (A5)$$

$$ER_{\text{wool}} = \text{bp} \cdot \Delta \text{PWool}_{\text{max}} (\text{kg day}^{-1}) \quad (A6)$$

where  $e_{\text{maint}}$  = constant associated with energy requirements for maintenance and under partial genetic variation (1.63) (Doeschl-Wilson *et al.* 2008),  $\text{bl}$  = energy cost per kg of lipid deposition (50 MJ kg<sup>-1</sup>) (Emmans, 1994),  $\text{bp}$  = energy cost per kg of protein deposition (56 MJ kg<sup>-1</sup>) (Emmans, 1994).

For adult ewes, the desired lipid accretion during the dry period was equal to the maximum lipid accretion ( $\Delta \text{Lipid}_{\text{max}}$ ) to rebuild their lipid reserves, defined as:

$$\Delta \text{Lipid}_{\text{max}} = -L_m \times 0.993^t + L_m - L (\text{kg day}^{-1}) \quad (A7)$$

where  $L_m$  = lipid expected at maturity (kg),  $L$  = current lipid content (kg),  $t$  = number of days.

#### Pregnancy requirements of the ewes

AFRC (1990) calculate the daily energy requirements ( $ER_{\text{pregn}}$ ), including foetus growth, placenta and amniotic fluid development, as follows:

$$ER_{\text{pregn}} (\text{MJ day}^{-1}) = 0.25 W_0 (E_p \times 0.07372 e^{-0.00643p}) \quad (A8)$$

where  $p$  = number of days from conception,  $W_0$  = total weight expected of lambs at birth (kg) and  $E_p$  (MJ) is the total energy content at time  $p$  for the gravid fetus in pregnant sheep for a 4-kg lamb, defined by ARC (1980) as:

$$\log_{10} (E_p) = 3.322 - 4.979 e^{-0.00643p}$$

The protein requirements for pregnancy ( $PR_{\text{pregn}}$ ) were estimated by ARC (1980) as:

$$PR_{\text{pregn}} (\text{g day}^{-1}) = 0.25 W_0 \frac{(\text{TP}_p \times 0.06744 e^{-0.00601p})}{k_{\text{nc}}} \quad (A9)$$

where  $k_{\text{nc}}$  = 0.85 (AFRC, 1993) and  $\text{TP}_p$  is given in ARC (1980) as:

$$\log_{10} (\text{TP}_p) = 4.928 - 4.873 \exp^{-0.00601p}$$

The calculation of these requirements concerned exclusively the pregnancy period (147 days).

#### Lactation requirements of the ewes

The nutrient resource requirements during lactation were mainly affected by the variation over time of the milk production traits. Several mathematical functions, initially proposed to model the milk yield of dairy cattle have been applied to dairy sheep. The Wood incomplete gamma function (Wood, 1967), the most widely used, was chosen to estimate the average daily milk production after  $j$  days from lambing:

$$MY_j = a j^b \exp^{-cj}$$

where  $MY_j$  = average daily production ( $L$ ) at time  $j$  and  $a$ ,  $b$  and  $c$  are parameters which describe the shape of the lactation curve. According to Astruc *et al.* (2013), we estimated the milk fat ( $MilkF$ , g L<sup>-1</sup>) and milk protein curves ( $MilkP$ , g L<sup>-1</sup>) as linear functions (respectively  $MilkF_j = a_{\text{MilkF}j} + b_{\text{MilkF}}$  and  $MilkP_j = a_{\text{MilkP}j} + b_{\text{MilkP}}$ ). According to Boyazoglu (1963), the milk yield during the first lactation was assumed to be 70% of the milk yield of other lactations.

The energy requirements for lactation were estimated as:

$$ER_{\text{lact}} (\text{MJ day}^{-1}) = \frac{1.031 MY_j}{k_1} \left( \frac{0.0328 MilkF_j}{1.031} + 0.0025 j + 2.2033 \right) \quad (A10)$$

where  $1.031 MY_j$  = milk yield (kg day<sup>-1</sup>) at day  $j$  (number of days from lambing),  $MilkF_j/1.031$  = fat content of milk (g kg<sup>-1</sup>) and  $k_1$  = efficiency of utilization of ME for lactation = 0.6265 (AFRC, 1993).

The protein requirements for lactation were estimated as:

$$PR_{\text{lact}} (\text{g day}^{-1}) = \frac{MilkP_j}{k_{\text{nl}}} MY_j \quad (A11)$$

where  $k_{\text{nl}}$  = efficiency of utilization of absorbed amino acids for milk protein synthesis = 0.68 (AFRC, 1993),  $MY_j$  = milk yield (L) and  $MilkP_j$  = protein content of milk (g L<sup>-1</sup>).

The calculation of these requirements concerned exclusively the lactation period (162 days).

#### Changes in the maintenance requirements of ewes

From mating, the protein and energy requirements for maintenance ( $PR_{\text{maint}}$  and  $ER_{\text{maint}}$ , respectively) were calculated in accordance with AFRC (1993) for the three stages of a reproducing ewe (pregnancy, lactation and drying period). Wool growth in ewes was regarded as part of their maintenance

requirements for MP, so that:

$$\begin{aligned} \text{PR}_{\text{maint}} &= \text{PR}_{\text{b}} + \text{PR}_{\text{wool}} \\ &= \left( 2 \cdot 1875 \cdot \text{BW}^{0.75} + \frac{5 \cdot 3}{k_{\text{nw}}} \right) \frac{1}{k_{\text{nm}}} \text{ (g day}^{-1}\text{)} \end{aligned} \quad (A12)$$

where  $\text{PR}_{\text{b}}$  = protein requirements for basal maintenance (g),  $\text{PR}_{\text{wool}}$  = protein requirements for wool production (g),  $\text{BW}$  = actual body weight (kg),  $k_{\text{nm}}$  = efficiency of utilization of MP for maintenance = 1 (AFRC, 1993), and  $k_{\text{nw}}$  = efficiency of utilization of MP for wool = 0.26 (AFRC, 1993).

The energy requirements for maintenance from mating were estimated as:

$$\text{ER}_{\text{maint}} = \frac{F + A}{k_{\text{m}}} \text{ (MJ day}^{-1}\text{)} \quad (A13)$$

where  $k_{\text{m}}$  = efficiency of utilization of MP for maintenance = 0.71 (AFRC, 1993), and the fasting metabolism  $F$  and the activity allowance  $A$  were defined as below:

$$F \text{ (MJ day}^{-1}\text{)} = 0.25 \left( \frac{\text{BW}}{1.08} \right)^{0.75}, \text{ up to 1 year of age}$$

$$F \text{ (MJ day}^{-1}\text{)} = 0.23 \left( \frac{\text{BW}}{1.08} \right)^{0.75}, \text{ over 1 year old}$$

$$A \text{ (MJ day}^{-1}\text{)} = 0.0096 \text{ BW, for housed, lactating ewes.}$$

$$A \text{ (MJ day}^{-1}\text{)} = 0.00544 \text{ BW, for housed, pregnant ewes.}$$

$$A \text{ (MJ day}^{-1}\text{)} = 0.024 \text{ BW, for ewes on hill grazing}$$

where  $\text{BW}$  = body weight (kg).

From mating, the energy requirements for wool growth were assumed to be equal to zero because of the small amount involved in this process.

#### Food intake and constrained resources

The desired daily feed intakes to respectively meet the energetic ( $\text{FI}_E$ ) and protein ( $\text{FI}_P$ ) requirements are estimated as:

$$\begin{aligned} \text{FI}_E &= \frac{\text{ER}_{\text{maint}} + \text{ER}_{\text{growth}} + \text{ER}_{\text{wool}} (+\text{ER}_{\text{pregn}} + \text{ER}_{\text{lact}})}{\text{EEC}} \\ &\times \text{(kgDM day}^{-1}\text{)} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{FI}_P &= \frac{\text{PR}_{\text{maint}} + \text{PR}_{\text{growth}} + \text{PR}_{\text{wool}} (+\text{PR}_{\text{pregn}} + \text{PR}_{\text{lact}})}{\text{MP}} \\ &\times \text{(kgDM day}^{-1}\text{)} \end{aligned}$$

where  $\text{EEC}$  = effective energy content (Emmans, 1994), and  $\text{MP}$  = feed metabolizable protein content (AFRC, 1993).

For the parasite-free animal, the CFI is only limited by the maximum gut capacity of the animal (Lewis *et al.* 2004) as defined below:

$$\text{CFI} = \frac{\text{CAP}}{0.93 - (\text{ME}/15.58)} \text{ (kg day}^{-1}\text{)} \quad (A14)$$

where  $\text{ME}$  = metabolizable energy of the feed ( $\text{MJ kgDM}^{-1}$ ) and  $\text{CAP}$  = capacity of the animal for daily indigestible organic matter (kg) (Lewis *et al.* 2004), estimated as the smaller of:

$$\text{CAP} = 0.0223 \cdot \text{BW}$$

$$\text{CAP} = 0.0223 \cdot 0.51 \cdot \text{BW}_m \text{ (kg day}^{-1}\text{)}$$

where  $\text{BW}$  = current body weight of the animal (kg),  $\text{BW}_m$  = body weight of the animal at maturity (kg).

This equation concerns only growing lambs. From mating, the CFI is defined according to animal's body score, litter size and weight expected at lambing, and then its milk yield (Inra, 2007). We summarize the appropriate values in the Table A1.

To model the reduction in the food intake of the ewes around the periparturient period, the equations for the reduction parameter were:

$$\text{RED} = 1 - \frac{t - t_1 + 7}{7}, \quad t_1 - 7 \leq t \leq t_1 \quad (A15)$$

$$\text{RED} = \frac{t - t_1}{14}, \quad t_1 \leq t \leq t_1 + 14 \quad (A16)$$

where  $t$  = observed day, and  $t_1$  = day of lambing.

#### Allocation of nutrients

The daily lipid deposit ( $\Delta\text{Lipid}$ ) (Vagenas *et al.* 2007a) is equal to:

$$\Delta\text{Lipid} = \frac{\text{FI} \cdot \text{EEC} - \text{ER}_{\text{maint}} - \text{bp} \cdot \text{PA}}{\text{bl}} \text{ (kg day}^{-1}\text{)} \quad (A17)$$

where  $\text{ER}_{\text{maint}}$  = energy requirements for maintenance ( $\text{MJ day}^{-1}$ ),  $\text{PA}$  = total of protein allocated to growth, wool, pregnancy and lactation ( $\text{kg day}^{-1}$ ). If  $\Delta\text{Lipid}$  is negative, then lipid will be catabolized to satisfy the animal's energetic needs as follows:

$$\Delta\text{Lipid} = \frac{\text{FI} \cdot \text{EEC} - \text{ER}_{\text{maint}} - \text{bp} \cdot \text{PA}}{\text{bl}_C} \text{ (kg day}^{-1}\text{)} \quad (A18)$$

where  $\text{bl}_C$  = heat combustion of lipid ( $39 \text{ MJ kg}^{-1}$ ) (AFRC, 1993).

The baseline lipid value ( $L_{\text{base}}$ ) (Vagenas *et al.* 2007a, b, c) is estimated as:

$$L_{\text{base}} = 0.2 \cdot P \text{ (kg)} \quad (A19)$$

If this baseline level is not satisfied by the food intake, Laurenson *et al.* (2011) added a supplementary modelling: energy allocated towards protein growth is retracted and reallocated to lipid accretion, as follows:

$$\text{PR}_{\text{red}} = \frac{((\text{bl}/\text{bp}) \cdot ((L_{\text{base}} \cdot P) - L))}{((L_{\text{base}} \cdot (\text{bl}/\text{bp})) + 1)} \text{ (kg day}^{-1}\text{)}$$

$$\Delta P = \Delta \text{PG} - \text{PR}_{\text{red}} \text{ (kg day}^{-1}\text{)}$$

$$\Delta L = \Delta L + \text{PR}_{\text{red}} \cdot \frac{\text{bp}}{\text{bl}} \text{ (kg day}^{-1}\text{)}$$

where  $L$  = current lipid content (kg) and  $\Delta \text{PG}$  = protein growth (kg).

Labile protein ( $P_{\text{labile}}$ ) is defined by (Sykes, 2000; Houdijk *et al.* 2001):

$$P_{\text{labile}} = 0.2 \cdot P_{\text{max}} \text{ (kg)} \quad (A20)$$

where  $P_{\text{max}}$  = maximum achieved body protein content (kg).

#### Protein loss

In absence of immune response, the potential protein loss ( $\text{PLI}_{\text{pot}}$ ) due to larval intake (LI) is estimated as (Yin *et al.* 2003):

$$\begin{aligned} \text{PLI}_{\text{pot}} &= P_{\text{Loss}_{\text{max}}} \cdot \left(1 + \frac{\text{LI}_{\text{max}} - \text{LI}}{\text{LI}_{\text{max}} - \text{LI}_{\text{infl}}}\right) \\ &\times \left(\frac{\text{LI}}{\text{LI}_{\text{max}}}\right)^{(\text{LI}_{\text{max}}/\text{LI}_{\text{max}} - \text{LI}_{\text{infl}})} \times \text{(kg day}^{-1}\text{)} \end{aligned} \quad (A21)$$

where  $P_{\text{Loss}_{\text{max}}}$  = daily protein loss when LI is equal to  $\text{LI}_{\text{max}}$  ( $0.1 \text{ kg day}^{-1}$ ) (Laurenson *et al.* 2011),  $\text{LI}_{\text{infl}}$  = inflection point of the relationship between  $\text{PLI}_{\text{pot}}$  and LI (5000 larvae  $\text{day}^{-1}$ ) (Vagenas *et al.* 2007a, b), and  $\text{LI}_{\text{max}}$  = maximum of the relationship between LI and  $\text{PLI}_{\text{pot}}$  (10 000 larvae  $\text{day}^{-1}$ ) (Steel *et al.* 1980).

Scaling of fecundity (Bishop and Stear, 1997) is defined by:

$$F_{\text{scaled}} = F \cdot \left(\frac{\text{WB}}{\text{WB}_F}\right)^b \quad (A22)$$

where  $F$  = current fecundity of female worms (eggs worm $^{-1}$   $\text{day}^{-1}$ ),  $\text{WB}_F$  = WB at which  $F_{\text{scaled}} = F$  (2500) (Laurenson *et al.* 2011) and  $b$  = constant ( $-0.25$ ) (Laurenson *et al.* 2011).

Worm mass (WM) is deduced as:

$$\text{WM} = F_{\text{scaled}} \cdot \text{WB}$$

The potential protein loss due to worm mass ( $\text{PWM}_{\text{pot}}$ ) is given by the following exponential relationship (Vagenas *et al.* 2007a):

$$\begin{aligned} \text{PWM}_{\text{pot}} &= P_{\text{Loss}_{\text{max}}} \cdot \left(1 + \frac{\text{LI}_{\text{max}} - (c_1 \text{WM})}{\text{LI}_{\text{max}} - \text{LI}_{\text{infl}}}\right) \\ &\times \left(\frac{c_1 \text{WM}}{\text{LI}_{\text{max}}}\right)^{(\text{LI}_{\text{max}}/\text{LI}_{\text{max}} - \text{LI}_{\text{infl}})} \times \text{(kg day}^{-1}\text{)} \end{aligned} \quad (A23)$$

where  $c_1$  = assumed constant ( $0.1$ ).

#### Immune response

Protein loss due to larval intake (PLI) (Vagenas *et al.* 2007a) is calculated again as:

$$\begin{aligned} \text{PLI} &= \text{PLI}_{\text{pot}} \\ &\times \left(\frac{\text{PLI}_{\text{pot}} \cdot \exp^{-K_{\text{imm}} \cdot \text{PR}_{\text{imm}}}}{\text{P}_{\text{Loss}_{\text{max}}}}\right)^{(\text{PA}_{\text{imm}}/(\text{PA}_{\text{imm}})_{\text{max}})} \\ &\times \text{(kg day}^{-1}\text{)} \end{aligned} \quad (A24)$$

where  $\text{PR}_{\text{imm}}$  = protein required for immunity ( $\text{kg day}^{-1}$ ) (defined below),  $\text{PA}_{\text{imm}}$  = protein allocated to immunity ( $\text{kg day}^{-1}$ ),  $(\text{PA}_{\text{imm}})_{\text{max}}$  = maximum protein allocated to immunity =  $c_2 \cdot$  total protein requirements of uninfected animals ( $\text{kg day}^{-1}$ ),  $c_2 = 0.2$  (Sykes, 2000) and  $K_{\text{imm}}$  = exponent associated with  $\text{PA}_{\text{imm}}$  (Vagenas *et al.* 2007a) as follows:

$$K_{\text{imm}} = -\frac{\ln(P_{\text{Loss}_{\text{min}}}/P_{\text{Loss}_{\text{max}}})}{(\text{PA}_{\text{imm}})_{\text{max}}}$$

where  $P_{\text{Loss}_{\text{min}}}$  = value at which the animal stops allocating protein to immunity ( $0.0001$ ) (Vagenas *et al.* 2007a, b).

Scaled cumulative larval intake ( $\sum_t \text{LI}^*$ ) is given as (Laurenson *et al.* 2011):

$$\begin{aligned} \sum_t \text{LI}^* &= \sum_{t-1} \text{LI}^* \\ &+ \left(\left(\text{LI}_{\text{max}} \cdot \frac{\text{LI}}{\text{LI} + \text{cli}}\right) \cdot \left(\frac{\text{PA}_{\text{imm}}}{\text{PR}_{\text{imm}}}\right)\right) \end{aligned} \quad (A25)$$

where cli = constant of relationship between  $\sum_t \text{LI}^*$  and  $\sum_{t-1} \text{LI}^*$  (2000) (Vagenas *et al.* 2007a).

From this, we can deduce the three immunity traits of nematode establishment ( $\epsilon$ ), fecundity ( $F$ ) and mortality ( $\mu$ ) which are estimated by the following sigmoidal equations (Louie *et al.* 2005; Laurenson *et al.* 2011):

$$\epsilon = \left(\frac{\epsilon_{\text{max}} \cdot (K_{\epsilon})^2}{(K_{\epsilon})^2 + (\sum_t \text{LI}^*)^2}\right) + \epsilon_{\text{min}} \quad (A26)$$

Table A1. Estimation of the CFI for reproducing ewes

Animal's physiological status	1st lactation	Other lactations
Drying period until 45 days before lambing	$0.115 \times BW^{0.75}$	$0.115 \times BW^{0.75}$
From 45 days before lambing to lambing	1.16, if $BW < 57.5$ 1.26, elsewhere	1.16, if $BW < 57.5$ 1.26, elsewhere
From 0 to 3 weeks of lactation	1.57	1.72
From 3 to 6 weeks of lactation	2.4	2.8
From 6 to 10 weeks of lactation	2.33	2.6
From 10 weeks to the end of lactation	2.33	2.74
After lactation to the next mating	$0.135 \times BW^{0.75}$	$0.135 \times BW^{0.75}$

$$\mu = \left( \frac{\mu_{\max} \cdot (\sum_t LI^*)^2}{(K_{\mu})^2 + (\sum_t LI^*)^2} \right) + \mu_{\min} \quad (A27)$$

$$F = \left( \frac{F_{\max} \cdot (K_F)^2}{(K_F)^2 + (\sum_t LI^*)^2} \right) + F_{\min} \quad (A28)$$

where  $\varepsilon_{\max}$ ,  $\mu_{\max}$  and  $F_{\max}$  = maximum establishment [0.7 (Jackson *et al.* 2004)], mortality [0.11 (Kao *et al.* 2000)] and fecundity [20 (Bishop and Stear, 1997)] rates, respectively,  $\varepsilon_{\min}$ ,  $\mu_{\min}$  and  $F_{\min}$  = minimum establishment [0.06 (Jackson *et al.* 2004)], mortality [0.01 (Kao *et al.* 2000)] and fecundity (5, Laurenson *et al.* 2011) rates, respectively, and  $K_{\mu}$ ,  $K_{\mu}$  and  $K_F$  = rate constants for establishment (190 000), mortality (650 000) and fecundity (210 000), respectively (assumed).

The protein requirements for immunity for larval intake ( $PR_{\text{imm-LI}}$ ) (Vagenas *et al.* 2007a) and for immunity for worm mass ( $PR_{\text{imm-WM}}$ ) (Vagenas *et al.* 2007a) are estimated as:

$$PR_{\text{imm-LI}} = (PA_{\text{imm}})_{\max} \cdot \frac{\ln(P_{\text{Loss}_{\min}}/PLI_{\text{pot}})}{\ln(P_{\text{Loss}_{\min}}/P_{\text{Loss}_{\max}})} \times (\text{kg day}^{-1}) \quad (A29)$$

$$PR_{\text{imm-WM}} = - \frac{\ln(P_{\text{Loss}_{\min}}/PWM)}{K_{\text{imm}}} (\text{kg day}^{-1}) \quad (A30)$$

#### Effect on protein partitioning

Protein associated with immune response ( $P_{\text{imm}}$ ) per day is estimated as (Laurenson *et al.* 2011):

$$P_{\text{imm}} = 0.59 \cdot PA_{\text{imm}} (\text{kg day}^{-1}) \quad (A31)$$

#### Effect on food intake

The reduction parameter (RED) is calculated according to the rate of acquisition of immunity (Laurenson *et al.* 2011) as follows:

$$\text{RED} = \frac{\varepsilon_{t-1}}{\varepsilon_t} + \frac{\mu_t}{\mu_{t-1}} + \frac{F_{t-1}}{F_t} - 3 \quad (A32)$$

This reduction parameter is directly applied to the food intake of the animal (Laurenson *et al.* 2011):

$$FI_{\text{new}} = FI \cdot \text{RED} \quad (A33)$$

#### Simulation process

Figure A1 shows the grass growth ( $\text{kgDM ha}^{-1} \text{day}^{-1}$ ) defined according to the climatic conditions in the western Pyrénées region (Arranz and Bocquier, 1995; Arranz, 2012) where the simulated MRF ewes are bred.

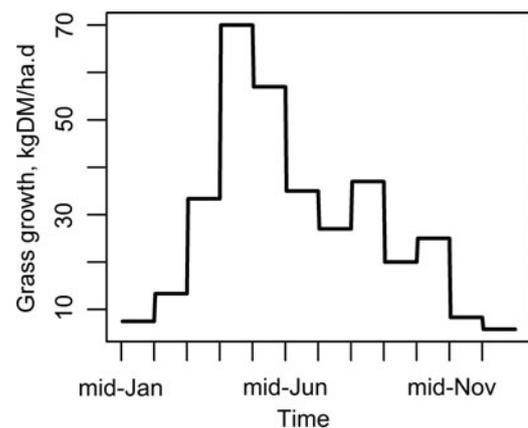


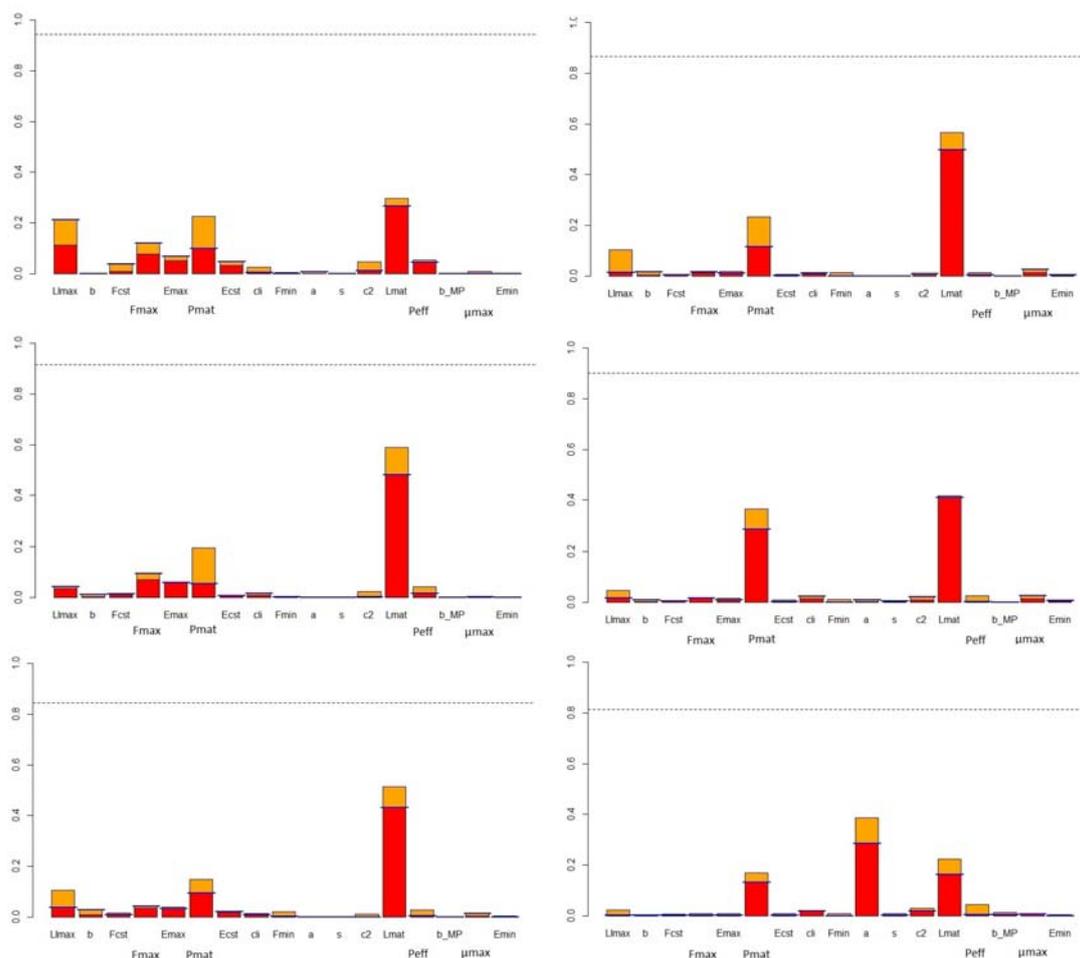
Fig. A1. Grass growth ( $\text{kgDM ha}^{-1} \text{day}^{-1}$ ) in western Pyrénées during the year.



## 2.2 Résultats supplémentaires et discussion

A partir des mêmes simulations permettant d'étudier l'influence des paramètres d'entrées (17) sur le niveau d'infection, le poids des animaux a également été enregistré à 6 dates équiréparties sur la durée de simulation (3 pour les agneaux en croissance et 3 pour les femelles adultes) et la variabilité à chaque date a été expliquée par des méta-modèles linéaires polynomiaux (Figure 2.1).

**FIGURE 2.1** – Résultats des méta-modèles linéaires polynomiaux (de degré 2) sur le poids des agneaux en croissance (à gauche, aux jours 39, 74, 124 de haut en bas) et des femelles adultes (à droite, aux jours 204, 294, 474 de haut en bas). Les lignes en pointillés représentent la part de variation du poids expliquée par le méta-modèle. La couleur orange représente les interactions entre les paramètres.



Evidemment, les deux paramètres qui contribuent le plus aux variations de poids des animaux sont les paramètres  $P_{\text{mat}}$  (quantité protéique attendue à maturité) et surtout  $L_{\text{mat}}$  (quantité lipidique attendue à maturité) qui par définition dirigent le taux de croissance. Sinon, on peut noter qu'au début de l'infection des agneaux (en haut à gauche de la Figure 2.1) les pa-

paramètres  $LI_{\max}$ ,  $F_{\max}$  et  $\epsilon_{\max}$  ont une importance considérable sur le poids des agneaux. Ces paramètres sont ceux qui influent considérablement sur le niveau d'infection des agneaux à ce moment là (cf article ci-dessus). Les animaux immunologiquement sont probablement atteints d'une anorexie importante due à l'acquisition de l'immunité à l'origine d'un poids plus réduit.

De plus, après la lactation (en bas à droite) c'est le paramètre  $a$ , contrôlant la quantité de production laitière, qui a encore plus d'influence sur le poids des brebis que les deux paramètres de croissance. En fonction de leur production laitière, les brebis ont dû plus ou moins mobiliser leurs réserves corporelles pendant la lactation affectant ainsi leur poids général à la fin de la lactation.

La variabilité de la production laitière est influencée par la quantité et le taux protéique du lait (résultats non montrés) tout au long de la lactation. A la fin de la lactation, la quantité protéique attendue à maturité de l'animal joue également sur la variabilité de la production laitière car dans le modèle la brebis mobilise ses réserves protéiques pour compenser le déficit de protéines ingérées par rapport aux besoins protéiques de la lactation.

## Chapitre 3

# Revue systématique et méta-analyse des principaux traits de vie de la phase parasitaire d'une infection avec *H. contortus* chez des ovins.

### 3.1 Contexte

*Haemonchus contortus*, nématode parasite hématophage des petits ruminants, compte parmi les parasites les plus pathogènes des ovins. Sa large distribution géographique et l'émergence de populations résistantes aux anthelminthiques chimiques menacent la pérennité de l'élevage de petits ruminants en Océanie et dans les régions chaudes, mais également en Europe.

Les travaux de modélisation des cycles parasitaires contribuent à améliorer la compréhension de l'épidémiologie parasitaire et peuvent servir d'outils d'aide à la décision dans le cadre de la gestion intégrée des parasites. En effet, une approche *in silico* permet de multiplier les cas de figures en minimisant l'effort expérimental, et notamment le recours à des infestations coûteuses en animaux. Néanmoins, les modèles développés s'appuient sur des paramètres, comme les traits de vie parasitaire, dont il est délicat de déterminer des valeurs robustes et universelles.

Suite à l'effort de recherche des dernières décennies consacré à l'étude épidémiologique d'*H. contortus*, une littérature abondante est désormais disponible, aussi bien sur les stades libres (œufs et larves infestantes) que sur les stades parasitaires (stades immatures, vers adultes). Cependant, aucune synthèse de ces éléments a été proposée. C'est pourquoi l'objectif de ce chapitre est de proposer une revue systématique de l'ensemble de la bibliographie concernant la phase parasitaire d'*H. contortus* lors d'infestation expérimentale et de résumer ces informations par une méta-analyse visant à fournir une estimation de chaque trait de vie parasitaire de ce

parasite. La combinaison de ces deux méthodes est très coûteuse en temps car il est nécessaire de parcourir l'ensemble de la littérature depuis des décennies, mais cela garantit d'avoir les estimations de paramètres les plus robustes.

1 **A systematic review and meta-analysis of the main life history traits involved in the**  
2 **parasitic phase of *Haemonchus contortus* infection in sheep.**

3 Saccareau M.<sup>1</sup>, Sallé G. <sup>2</sup>, Robert Granié C. <sup>1</sup>, Duchemin T.<sup>1</sup>, Jacquet P. <sup>3,4</sup>, Blanchard A.<sup>2</sup>, Cabaret J.<sup>2</sup>  
4 and Moreno C.R.<sup>1</sup>

5 <sup>1</sup>INRA - INPT-ENSAT - INPT-ENVT, UMR 1388 GenPhySE Génétique Physiologie et Systèmes d'Elevage.  
6 Centre de recherche de Toulouse, Auzeville, France.

7 <sup>2</sup>INRA - U. Tours, UMR 1282 ISP Infectiologie et Santé Publique. Centre de recherche Val de Loire,  
8 Nouzilly, France.

9 <sup>3</sup>INRA - INPT-ENVT, UMR 1225 IHAP Interactions hôtes-agents pathogènes. Centre de recherche de  
10 Toulouse, Toulouse, France.

11 <sup>4</sup>INRA - INPT-ENVT, UMT Santé des petits ruminants. Centre de recherche de Toulouse, Toulouse,  
12 France.

13 SACCAREAU Mathilde : [mathilde.saccareau@gmail.com](mailto:mathilde.saccareau@gmail.com) (corresponding author)

14 SALLE Guillaume : [Guillaume.Salle@inra.fr](mailto:Guillaume.Salle@inra.fr)

15 ROBERT-GRANIE Christèle : [Christele.Robert-Granie@inra.fr](mailto:Christele.Robert-Granie@inra.fr)

16 DUCHEMIN Tom : [tduchemin@gmail.com](mailto:tduchemin@gmail.com)

17 JACQUIET Philippe : [p.jacquet@envt.fr](mailto:p.jacquet@envt.fr)

18 BLANCHARD Alexandra : [Alexandra.Blanchard-Letort@inra.fr](mailto:Alexandra.Blanchard-Letort@inra.fr)

19 CABARET Jacques : [jacques.cabaret@inra.fr](mailto:jacques.cabaret@inra.fr)

20 MORENO Carole R. : [carole.moreno-romieux@inra.fr](mailto:carole.moreno-romieux@inra.fr)

21

22 ABSTRACT

23 **Background**

24 The parasitic nematode *Haemonchus contortus* shows highly variable parasitic life traits which makes  
25 them difficult to estimate and calibrate for epidemiological models.

26 **Methods**

27 This paper aimed to quantify the main life history traits of *H. contortus* and to identify variation  
28 factors within them using a powerful method based on a systematic review and meta-analysis of  
29 current literature. The life traits considered included: (a) the establishment rate of ingested larvae;  
30 (b) the mortality rate of adult worms; (c) the fertility of female worms (i.e. the number of eggs laid /  
31 female /day).

32 **Results**

33 A total of 37 papers based on a single experimental infection with *H. contortus* published between  
34 1960 - 2015 were reviewed for use in the meta-analysis. This encompassed 115 experiments on 982  
35 animals. Each trait was analysed using a linear model weighted by their inverse variance. The average  
36 establishment rate was 0.24 ( $\pm 0.02$ ) which decreased as a function of the infective dose and host  
37 age. An average mortality rate of 0.021 ( $\pm 0.002$ ) was estimated from the literature. This varied as a  
38 function of animal age, breed and protective response due to prior exposure to the parasite. Average  
39 fertility was 1295.9 ( $\pm 280.4$ ) eggs/female/day and decreased in resistant breeds or previously  
40 infected hosts. The average sex ratio of *H. contortus* was 0.51 (0.006).

41 **Conclusion**

42 This work is the first systematic review to summarise the available information on the parasitic phase  
43 of *H. contortus* in sheep. The results of the meta-analysis provide robust estimates for parameters

44 used in epidemiological models and their expected variation according to experimental factors and  
45 trends between life history traits.

#### 46 KEYWORDS

47 *Haemonchus contortus*, gastro-intestinal nematode, sheep, meta-analysis, resistance, worm fertility,  
48 larval establishment, worm mortality, sex ratio.

49

#### 50 INTRODUCTION

51 The blood-feeding nematode *Haemonchus contortus* is one of the most pathogenic parasites in  
52 sheep [1]. Their wide geographic distribution and increasing resistance against anthelmintic control  
53 measures has made them a leading threat to the sustainability of sheep industries in Oceania, warm-  
54 humid regions [2], and Europe [3]. Their critical impact on livestock production combined with their  
55 relative tractability in the laboratory have made this species a primary model of interest. For  
56 instance, they have been used to disentangle drug resistance mechanisms by building genomic  
57 resources [4] and to evaluate alternative control strategies such as selective breeding for resistance  
58 to infection[5]. The success of these research avenues rely heavily upon the population dynamics and  
59 biology of *H. contortus* that will influence the diffusion of drug resistance alleles [6] .

60 Mathematical models of parasite lifecycles provide an effective tool to advance epidemiological  
61 understanding [7,8] and aid decision-making in parasite control strategies [9–12]. Indeed, the *in silico*  
62 approach allows for multiple scenarios to be considered without having to resort to experimentation  
63 [13–15]. These mechanistic models rely on specific parameters, such as parasitic life traits. Robust  
64 and universal values for these traits are lacking, despite an extensive body of literature available on  
65 the subject. Recent systematic reviews and meta-analyses have been published to build knowledge  
66 of these parameters in other important sheep parasites such as *Cooperia oncophora* and *Ostertagia*  
67 *ostertagi* [16,17] and *Teladorsagia circumcincta* [18]. Yet, despite the comprehensive literature

68 available tackling *H. contortus* epidemiology, including both their free-living stages (eggs to infective  
69 larvae) and parasitic stages (infective larvae to reproductive adult worms), a quantitative assessment  
70 of *H. contortus* population dynamics and ecology is still missing.

71 The aim of this paper was to conduct a systematic review and meta-analysis of data collected on  
72 experimentally infected sheep with *H. contortus*, published before 2016. The main life history traits  
73 selected for study in the parasitic phase of *H. contortus* included: (i) larval establishment in its host,  
74 (ii) adult mortality, (iii) female fertility. To build robust estimates of the life history traits, several  
75 experimental variation factors were considered i.e. infective dose, duration of the infection, host age,  
76 genetic background and previous exposure to *H. contortus*.

## 77 MATERIALS AND METHODS

### 78 1. Searching strategy and eligibility criteria

79 An exhaustive data collection was performed using the Web of Sciences database  
80 (<https://www.webofknowledge.com>) using the following keywords: ((gastrointestinal AND  
81 nematode) or (gastrointestinal AND parasite\*) OR haemonchus OR contortus) AND (infect\* OR  
82 pathogen\* OR mortality OR establishment OR fecundity) AND (sheep OR lamb\* OR ewe\* OR wether\*  
83 OR ram\* OR dam\*). Selection of the papers used in the present study was completed on January 7<sup>th</sup>,  
84 2016.

85 In the first review phase, papers were selected based on title compatibility. Papers without full text  
86 accessibility, unavailable through library services or published in languages other than French or  
87 English were discarded. Finally, the eligibility of the remaining papers was decided following a full  
88 reading of the text to meet the following criteria: (i) natural infections were excluded due to  
89 unknown parasite exposure; (ii) experiments which used anthelmintic treatments prior to sheep  
90 slaughter were not considered; (iii) papers reporting their results graphically i.e. without precise  
91 values were removed.

92 In the second review phase, additional selection criteria were applied to the papers based on  
93 experimental design conditions. Insufficiently detailed experiments (i.e. the time between infection  
94 and slaughter) or nutritional supplementation studies (e.g. protein, zinc, selenium, papaya latex,  
95 condensed tannins) were withdrawn. Studies based on trickle infection protocols were also discarded  
96 as larval stages from consequent infections will overlap with adult stages from the initial challenge  
97 making it impossible to correctly estimate establishment and mortality rates, particularly for  
98 infections of long duration. To ensure a robust meta-analysis, only experiments reporting the  
99 arithmetic means and associated measures of variance (standard deviation or standard error of the  
100 mean) for worm burden were kept for further analysis. Studies lacking experimental power (less than  
101 3 animals) were ignored. Finally, the data was weighed according to their associated variances during  
102 estimation procedures. As atypical behaviour of variances were obtained for underpowered  
103 experiments (less than 10 animals), experiments showing too large or too small a worm burden  
104 variance estimate (two standard deviations from the mean associated variance) were discarded.

## 105 2. Parameter definition and specific eligibility criteria

106 The *H. contortus* life traits considered include: larval establishment (i.e. the proportion of ingested  
107 larvae retrieved at necropsy, irrespective of the developmental stage, i.e.  $L_4$ , immature stages, adult  
108 worms), the mortality rate of adult worms (i.e. the proportion of adult worms that die per day), the  
109 female worm fertility and the population level fecundity. As defined by Southwood [19], fertility  
110 corresponds to the individual capacity of a female to lay eggs (measured by the total daily egg output  
111 in sheep faeces divided by the total number of female worms) whereas fecundity corresponds to the  
112 capacity of a population to lay eggs (measured by the total daily egg output in faeces). For each  
113 considered life history trait, the equations used to calculate mean estimates and their associated  
114 variances are detailed in additional file 1 and summarised in Table 1.

115

116

117 **Table 1** – Mean estimate and associated variance of the main life history traits of *H. contortus*.

	Establishment (E)	Mortality ( $\mu$ )	Fertility (F)
Definition	Proportion of ingested larvae that develop into immature or adult worms	Proportion of adult worms that die per day	Mean number of eggs laid in sheep faeces by an adult female per day
Mean Estimate	$\frac{WB}{ID}$	$\frac{-\ln(\frac{WB}{ID})}{t}$	$\frac{FEC_n * DFP}{WB * F_p}$
Variance	$\frac{S.E(WB)^2}{ID^2}$	$\frac{S.E(WB)^2}{(t * WB)^2}$	$\frac{DFP^2}{F_p^2} * \frac{FEC_n^2}{WB^2} * \left( \frac{S.E(FEC_n)^2}{FEC_n^2} + \frac{S.E(WB)^2}{WB^2} \right)$

118 WB, worm burden; ID, infective dose; t, days post infection (dpi);  $FEC_n$ , faecal egg count at necropsy;

119 DFP, daily faeces production;  $F_p$ , proportion of females ; S.E., standard error .

120 To disentangle establishment rate from mortality rate, we assumed that no adult worms die before  
 121 30 days post infection (dpi), hence estimating establishment rate from experiments lasting less than  
 122 30 days and mortality rate from longer experiments. The number of female worms was assumed as  
 123 half of the total worm burden when unknown. Daily faeces production (DFP, g/day) was estimated as  
 124 a direct function of host body weight (BW, kg)[20]:

$$DFP (g/day) = 0.041 * 1000 * BW^{0.75}$$

125 Body weight that was missing in one paper was inferred from [21] who derived a function linking  
 126 body weight and age in Texel sheep.

### 127 3. Meta-analysis

128 The general study description (country, year, number of sheep), sheep-host details (breed, gender,  
 129 age, body weight, previous exposure to *H. contortus*), *H. contortus* details (isolate, drug resistance  
 130 status, infective dose) and experimental conditions (infection duration, concomitant infection with  
 131 other nematode species) were included in our database. Host resistance to gastrointestinal

132 nematodes was inferred from the literature where Barbados Black Belly, Saint Croix, Florida Native  
133 [22], Santa Ines [23,24], Canaria hair breed [25] and divergent selection lines were considered  
134 resistant breeds. Two *H. contortus* isolates were incorporated: anthelmintic resistant (thiabendazole-  
135 resistant strain) or *H. contortus* isolates (ISE isolates) obtained after serial passages in resistant hosts.

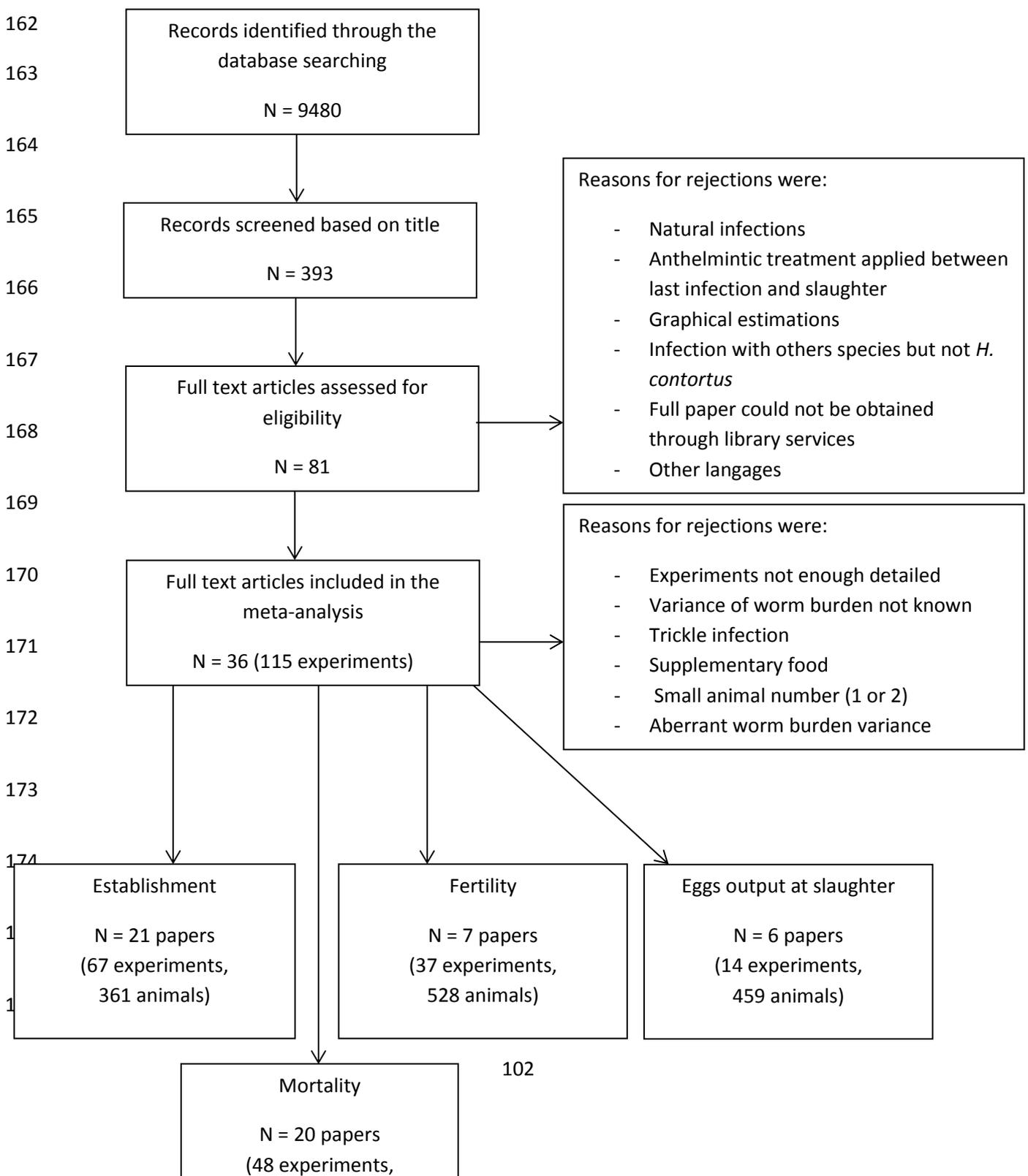
136 Statistical analyses were performed using R version 3.1.3. [26]. The life history traits and their  
137 associated variances were estimated from our database of selected experiments. Each life history  
138 trait estimate was analysed using a linear model (stats package) weighted by the inverse of their  
139 associated variance (Table 1). The considered explanatory variables were the sum of host age (in  
140 months), the host resistance (i.e. susceptible, resistant, unknown status), the infective dose (i.e. the  
141 number of L<sub>3</sub> inoculated per animal), the infection duration (i.e. number of days post infection),  
142 previous exposure to *H. contortus* (i.e. immunologically naïve, natural pre-infection assumed,  
143 experimental pre-infection). Due to the skewed distribution of the life history traits, they were  
144 studied with, and without, a log transformation in further analyses. Quantitative explanatory  
145 variables (i.e. host age, infective dose and duration of infection) were clustered into balanced classes  
146 as the hypothesis of linearity between life history traits and explanatory variables was rejected.

147 First, a backward variable selection was implemented based on AIC criterion [27]. Then, only factors  
148 with a p-value<0.05 were kept in the final models. F-tests were calculated to select significant factors  
149 using the 'car' R package [28]. The estimation of means for each level of factors was performed using  
150 the 'lsmeans' R package [29].

151 As each life history trait had a different inverse variance weight, it was impossible to use the same  
152 criteria to weight the correlation between life history traits. Consequently, correlations between life  
153 history traits were weighted by the number of sheep involved in the experiment using the 'weight' R  
154 package [30].

155 RESULTS

156 Figure 1 provides a description of the paper selection steps and the associated selection criteria. A  
 157 total of 9480 references were retrieved from Web of Sciences that were narrowed down to 393  
 158 following title-based selection. Careful reading of the papers led to a selection of 81 eligible  
 159 publications, reduced to 36 papers that estimate at least one *H. contortus* life trait [31–66]. This final  
 160 database comprised a total of 982 animals used in 115 different experiments (i.e. duration of  
 161 infection, infective dose).



177

178 **Figure 1** – *Diagram of the paper selection from the database Web of Science and associated eligibility*  
179 *criteria.*

180 Table 2 (at the end of the document) summarizes the details and available life history traits for all the  
181 studies analysed. Many more experiments were available to estimate the establishment rate and  
182 mortality rate than for the fertility and fecundity (Table 5 in Additional file 2).

183 The proportion of female worms was also estimated from 28 experiments indicating female and male  
184 worm numbers. The mean ( $\pm$ S.E.) proportion of female worms was 0.51 ( $\pm$ 0.006), i.e. the worm’s sex  
185 ratio (female:male) was 1.04:1. Estimates for other life history traits of the parasitic phase of *H.*  
186 *contortus* are provided in Table 3.

187

188 1. Larval establishment rate

189 Worm burden included both immature stages and adult worm counts. In our meta-analysis, the  
190 proportion of immature stages significantly decreased after 20 dpi and almost disappeared after 40  
191 dpi (Additional file 3), except within a few underpowered experiments from the same paper  
192 performed at 49 and 70 dpi. Average larval establishment rate was 0.24 ( $\pm$ 0.02). The final model,  
193 including all the significant explanatory factors, explained 49.5% of total variance (Table 3).

194 **Table 3** – *The results of the final linear models to estimate each life history trait of the parasitic phase*  
195 *of H. contortus.*

Life history traits	Explanatory factors	Estimation of means	S.E. <sup>(a)</sup>	P- value
<b>Larval establishment rate (proportion of ingested larvae that develop into immature or adult worms)</b>				

<i>Infection duration</i>			0.04
	[from 0 to 9 dpi]	0.09	0.08
	[from 10 to 19 dpi]	0.27	0.05
	[from 19 to 30 dpi]	0.23	0.03
<i>Infective dose</i>			0.004
	[4,000 L <sub>3</sub> - 5,000 L <sub>3</sub> ]	0.25	0.05
	[10,000 L <sub>3</sub> ]	0.22	0.03
	[16,000 L <sub>3</sub> - 20,000 L <sub>3</sub> ]	0.05	0.07
	[30,000 L <sub>3</sub> ]	0.26	0.08
<i>Host age</i>			0.007
	[2.5 - 5 months]	0.29	0.06
	[5.5 - 10 months]	0.21	0.02
	[12 - 36 months]	0.08	0.07
<b>Adult mortality rate (Proportion of adult worms that die per day)</b>			
<i>Host GIN resistance status</i>			0.003
	Susceptible	0.039	0.009
	Resistant	0.065	0.011
	Unknown	0.048	0.009
<i>Isolate status</i>			0.005
	Susceptible to anthelmintics or non-adapted to sheep resistance isolate of <i>H. contortus</i>	0.044	0.009
	Isolate adapted to sheep resistance <sup>(b)</sup>	0.069	0.033
	Isolate resistant to anthelmintics	0.062	0.012
	Unknown	0.026	0.003
<i>Host age</i>			0.005

	[1 - 3 months]	0.045	0.009	
	[4.5 - 8 months]	0.059	0.010	
	[11 - 12 months]	0.047	0.009	
<i>Previous host exposure</i>				<0.001
	Immunologically naive	0.049	0.009	
	Suspected natural pre-infection	0.039	0.010	
	Experimental      abbreviated      pre- infection	0.063	0.009	
<b>Female fertility (number of eggs / female / day)</b>				
<i>Host GIN resistance status</i>				<0.001
	Susceptible	4545.2	310.0	
	Resistant	2740.9	361.5	
	Unknown	3465.6	513.1	
<i>Infection duration</i>				<0.001
	[27 - 30 dpi]	2136.5	308.9	
	[41 - 50 dpi]	2270.6	204.3	
	[70 dpi]	6344.7	821.2	
<i>Previous exposure of host</i>				<0.001
	Immunologically naive host	4626.8	372.0	
	Experimental pre-infection	2541.0	377.8	
<b>Egg output at slaughter (number of eggs / gram of faeces )<sup>(c)</sup></b>				
<i>Host GIN resistance status</i>				<0.001
	Susceptible	13536.8	1429.1	
	Resistant	4837.4	918.8	
	Unknown	9563.8	992.7	
<i>Infection duration</i>				0.002

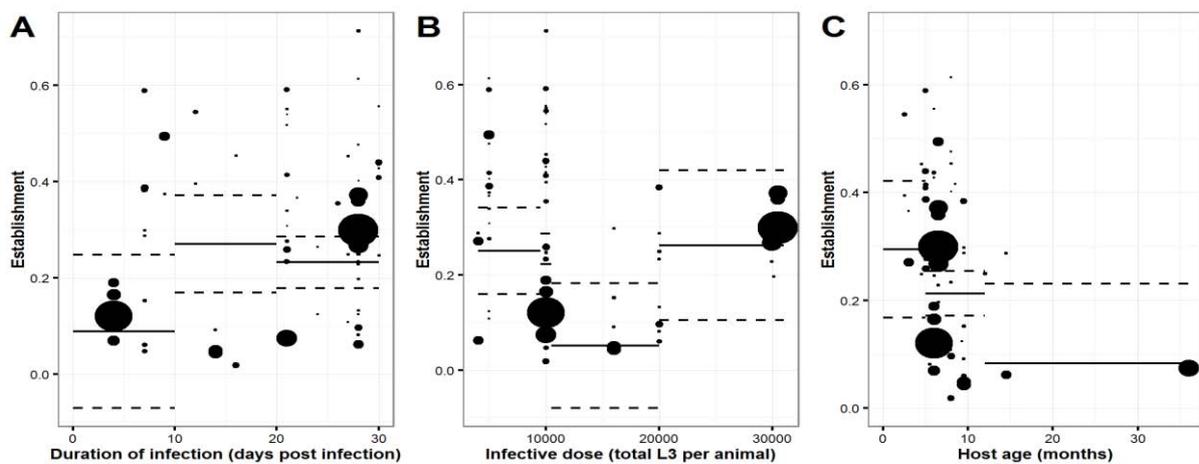
[27 - 28 dpi]	5032.6	1034.9
[30 dpi]	18032.4	2575.9
[41 - 49 dpi]	4873.0	415.6

196 <sup>(a)</sup> S.E. = Standard error

197 <sup>(b)</sup> by serial passages in resistant host.

198 <sup>(c)</sup> The host age was not included in the models for this trait due to a limited dataset.

199 The *H. contortus* establishment rate peaked between 10 and 19 dpi (Figure 2a). The number of larvae  
 200 reaching the adult stage significantly decreased with the size of the infective dose from 10,000 to  
 201 20,000 L<sub>3</sub> (Figure 2b), but was highest for the greatest infective dose (result not significant). A  
 202 reduced proportion of larvae reached adult stages in older hosts (Figure 2c). This result was  
 203 consistently obtained, with or without experiments using older sheep than usual age, i.e. 36-month-  
 204 old vs. 7 months on average for remaining studies (results not shown).



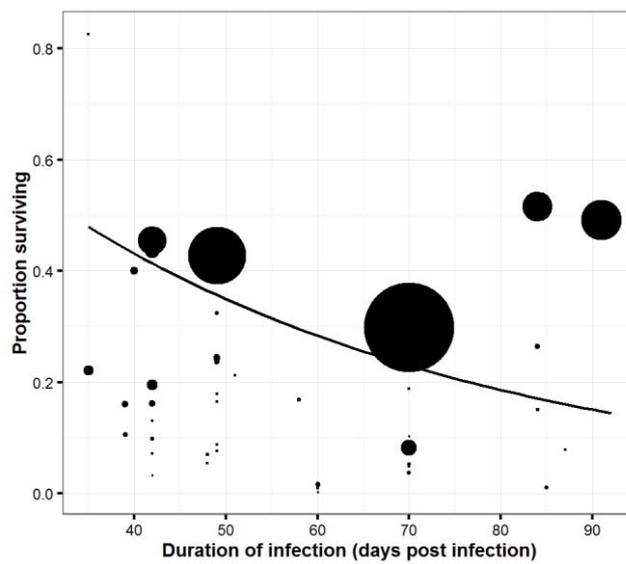
205

206 **Figure 2** – Estimations of the larvae establishment according to the slaughter date after infection (a.  
 207 on the left), the infective dose (b. in the middle) and the host age (c. on the right). Point size  
 208 represents the weight associated to each experiment. The solid black lines represent the estimations  
 209 in the final models and their associated confidence intervals (dashed lines).

210

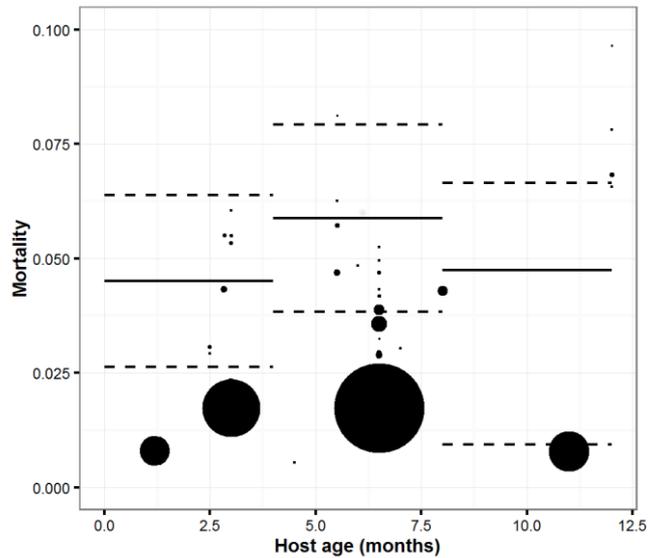
211 2. Adult mortality rate

212 The average ( $\pm$ S.E.) daily *per capita* mortality rate was 0.021 ( $\pm$ 0.002), resulting in a mean life  
213 expectancy (1/mortality rate) of 50 days. The proportion of worms surviving (worm burden/infective  
214 dose) with time was plotted for every experiment (Figure 3). As expected, an exponential decrease of  
215 the survival probability was observed. The explanatory factors selected as significant in the final  
216 model (Table 3) explained 64.6% of the heterogeneity in adult mortality. Strong discrepancies in  
217 study's contribution were observed (Figure 4).



218

219 **Figure 3:** *Proportion of surviving worms (i.e. worm burden/infective dose) according to the time post*  
220 *infection. Point size represents the weight associated to each experiment. The line is based on the*  
221 *average of the mortality rate ( $\mu$ ) with the first equation ( $\exp(-\mu t)$ , where  $t$  is the number of days*  
222 *post infection).*



223

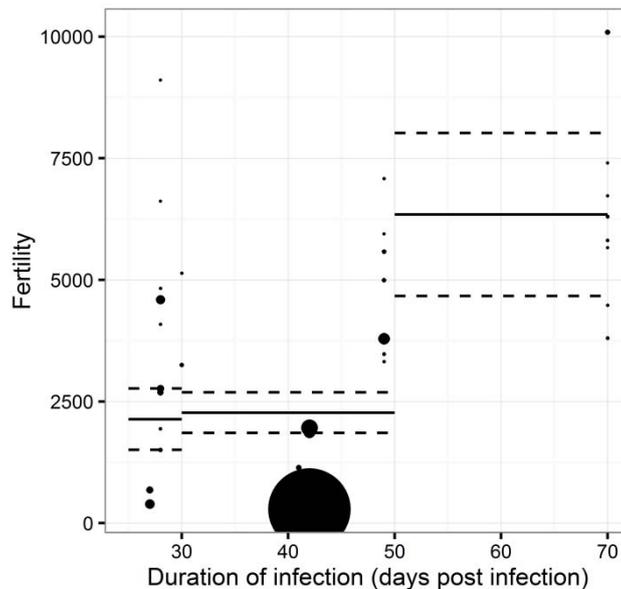
224 **Figure 4** - Estimations of the adult worm mortality according the host age. Point size represents the  
 225 weight associated to each experiment. The solid black lines represent the estimations in the final  
 226 models and their associated confidence intervals (dashed lines).

227 Significant variations in adult mortality rates were observed according to the *H. contortus* isolate  
 228 used in the experiment. Susceptible isolates had a significantly higher mortality rate than isolates  
 229 with an unknown resistance. Although not significant, anthelmintic resistant isolates (thiabendazole-  
 230 resistant strain) demonstrated higher estimated mortality rates, and isolates resistant to the immune  
 231 response had the highest mortality rate estimate.

232 Other explanatory factors were host resistance (P-value = 0.003), previous exposure of the host to *H.*  
 233 *contortus* (P-value < 0.001) and host age (P-value = 0.005). Resistant sheep and sheep previously  
 234 infected with *H. contortus* experimentally eliminated worm burdens faster than their susceptible and  
 235 immunologically naive counterparts. Adult worm mortality rates increased with host age (except for  
 236 individuals aged from 8 to 12 months old, result not significant). In this class, two experiments were  
 237 high-weighted and decreased the mortality rate estimation by erasing the trend of the other  
 238 experiments.

239 3. Female fertility and fecundity

240 The average ( $\pm$ S.E.) female fertility was 1295.9 ( $\pm$  280.4) eggs per female worm per day. It was  
 241 strongly associated with the duration of infection (P-value < 0.001): female fertility increased with  
 242 the duration of infection (Figure 5). Female fertility was less important in previously challenged hosts  
 243 and in resistant breeds compared to their immunologically naive counterparts and susceptible  
 244 breeds. The explanatory factors considered in the model explained 85.11% of the heterogeneity.



245

246 **Figure 5** - *Estimations of the female worm fertility according the slaughter date after infection. Point*  
 247 *size represents the weight associated to each experiment. The solid black lines represent the*  
 248 *estimations in the final models and their associated confidence intervals (dashed lines).*

249 The fecundity was also affected by the host resistance status (p-value<0.001) and by the duration of  
 250 infection (p-value = 0.002). Fecundity strongly decreased from 30 dpi (Additional file 4) whereas the  
 251 female fertility continued to increase until 70 dpi (Figure 5).

252 4. Phenotypic correlations between life history traits

253 As shown on Table 4, the mortality rate was negatively correlated with female fertility (p-  
 254 value<0.05). Sex ratio was significantly correlated with all other life history traits: negatively

255 correlated with both larval establishment rate (p-value<0.01) and female worm fertility (p-  
 256 value<0.05) and positively correlated with mortality rate (p-value<0.05).

257 **Table 4** –Pearson coefficient correlations between the life history traits of the parasitic phase of *H.*  
 258 *contortus* (weighted by the number of animals in the experiment).

	Larval establishment rate (E)	Mortality rate ( $\mu$ )	Female fertility (F)	Sex Ratio
E		N.E. <sup>(a)</sup>	-0.07	-0.77 **
$\mu$			-0.49 *	0.69 *
F				-0.9 *
Sex Ratio				

259 Significance: \*\* < 0.01; \* <0.05

260 (a) N.E. = No estimable (less than two experiments)

261

262 DISCUSSION

263 To our knowledge, this meta-analysis is the first to collect and summarize the available information  
 264 on the main life history traits of the parasitic phase of *H. contortus*. The quantification of each  
 265 parameter, associated with a variation, provides a good foundation to calibrate future  
 266 epidemiological models describing the parasitic phase of *H. contortus*.

267 To ensure the quality of our estimates, several criteria were integrated. First, we selected papers  
 268 giving arithmetic means and variance for two traits: worm burden and faecal egg counts. For the few  
 269 papers which gave individual measurements for these two traits, aggregated values were calculated  
 270 (arithmetic mean and variance). This conservative strategy allowed for increased information from a

271 greater number of studies to be included. This is in contrast to a similar meta-analysis carried out for  
272 *T. circumcincta* which only considered individual worm burden measurements [18]. Like many  
273 parametric tests, the analysis of variance assumed the data was normally distributed. However, the  
274 traits studied here were non-normal and presented a skewed distribution. Fortunately, the anova  
275 test is not very sensitive to moderate deviations from normality; simulation studies, using a variety of  
276 non-normal distributions have shown that the false positive rate is not much affected by not  
277 adhering to this assumption [67]. In our case, a log transformation was applied to normalize the life  
278 history traits; the results were the same with and without this transformation confirming the  
279 robustness of anova. Secondly, using the inverse variance of each life trait to weight the mean  
280 estimate is the most robust way to analyse data reported as a mean with measurement standard  
281 deviation and animal number [68]. Studies which only reported means (without the associated  
282 measure of variance) or graphical values had to be excluded from further analysis.

283 Larval establishment and adult mortality are two interwoven traits. Indeed, while most larval stages  
284 will evolve into mature adults within 15 days [69], delays can occur that result in larval recovery for  
285 up to 30 days after infection [62]. To provide the best larval establishment rate estimates, i.e. the  
286 total proportion of infective larvae reaching the adult stage, worm count data up to 30 dpi were  
287 considered. Usually, *H. contortus* egg output increases between this stage of infection and 30 dpi as  
288 seen in longitudinal FEC sampling (Additional file 4), suggesting that either worm fertility increases,  
289 or that the total number of mature adult stages increases, or both. Therefore, we considered that  
290 adult mortality between 15 and 30 dpi was negligible and not to be taken into account. To calculate  
291 the number of female worms, a sex ratio of 0.5 was assumed in the material and methods and the  
292 present meta-analysis corroborates this sex ratio. This value is a slightly lower than estimations from  
293 another meta-analysis which considered several nematode species simultaneously [70].

294 The success of the nematode in terms of fitness, based on the ability to establish and to produce  
295 offspring, relies on both parasite density-dependent constraints and the host immune response [71].

296 Density dependent stunting of worm fertility has been reported for various parasitic species like *H.*  
297 *contortus* [72] in sheep, *O. ostertagi* [16] in cattle, *Trichostrongylus retortaeformis* in rabbits [71],  
298 *Strongyloides robustus* in squirrels [73], or *Syngamus trachea* in crows [74]. From our data, the  
299 infective dose did not significantly impact *H. contortus* female fertility, nor its mortality rate, but it  
300 affected the establishment rate. This unexpected result may be explained by the homogenous and  
301 relatively small infective doses used in our database to estimate fecundity and mortality rates which  
302 were mainly between 5,000L<sub>3</sub> and 10,000L<sub>3</sub> and thus lower than the 10,000L<sub>3</sub> threshold where a  
303 density dependence effect is generally expected [72]. The only experiments with an infective dose of  
304 30,000L<sub>3</sub> used a small sample size (3 animals) leading to highly variable estimations. In addition, all  
305 these experiments came from the same paper with specific environmental conditions (i.e. parasite  
306 strain, sheep breed, body weight, sheep sex). Consequently, a dose effect likely exists but our meta-  
307 analysis was not able to highlight it. In natural infections, the cumulative level of infection is probably  
308 lower than 10,000 L<sub>3</sub> larvae (Jacques Cabaret, personal communication). The results gathered in our  
309 study have confirmed the negative impact of the host immune response on both *H. contortus* fertility  
310 and mortality, as reported for other trichostrongylid species [75]. These findings tend to favor a  
311 negative effect of steric crowding on larval establishment. It remains unresolved whether the  
312 observed effects on *H. contortus* mortality and fertility were due to direct host responses, or from  
313 density-dependent effects mediated by the host immune response as demonstrated in *Strongyloides*  
314 *ratti* infections [76]. Further, the infective dose is only an indirect approximation of the actual  
315 established worm burden so that density dependence may be overlooked.

316 Surprisingly, naturally pre-challenged sheep seemed to exert a significantly lighter response on worm  
317 mortality rate than their experimentally pre-challenged or naïve counterparts. This may be a result of  
318 the misclassification of studies due to a lack of information in the material and methods section. For  
319 example, animals receiving preventative treatments but not really faced to parasite challenge.

320 This meta-analysis confirmed that host genetic resistance impacted both *H. contortus* mortality rate  
321 and female fertility. This corroborates previous results comparing resistant and susceptible breeds  
322 [77,78] or lines of sheep with divergent resistance status [60,79]. Such an observation also links with  
323 the proposed framework for the immune response against *T. circumcincta* [80].

324 *H. contortus* is well known as one of the most prolific sheep parasite [81]. Our estimates indicate a  
325 high fertility of 1295.9 ( $\pm$  280.4) eggs/female/day on average, which outperforms other  
326 trichostrongylids [81]. It is usually postulated that this high fertility will result in a huge population  
327 size showing a high degree of genetic variability [82]. However, our estimates also suggest that larval  
328 establishment constitutes a strong bottleneck as only a quarter of the ingested larvae will have an  
329 opportunity to mate and pass on their genetic material to subsequent generations. This might  
330 contribute to dampen the expected population size of *H. contortus*.

331 The mean estimated life expectancy of 50 days by this meta-analysis underestimated the predicted  
332 half-life of an established worm burden of 69 days as described by Barger and Le Jambre [83].  
333 Indeed, the equation used to estimate the mortality rate ([45]) did not take into account the  
334 establishment of the ingested larvae (assumed as 100%) leading to an overestimation of the  
335 mortality rate. The analyses were also made with the equation of Barger and Le Jambre [83] using  
336 the average establishment rate estimated by our meta-analysis. Unfortunately, for a third of the  
337 experiments this estimate is higher than the effective establishment rate of the experiment, leading  
338 to a negative mortality rate (replaced by 0 in this case) and thus biasing the mortality estimates.

339 Interestingly, the more female-biased the *H. contortus* population was, the less the establishment  
340 and fertility rates were yet with higher mortality rates. These correlations are difficult to interpret as  
341 the higher proportion of females could be a cause, or a consequence, of the two other traits. Female  
342 worms are thought to live longer than males, which could explain why populations exhibiting high  
343 mortality rate also show more females than males [70]. The higher proportion of females in low  
344 establishment rates may be a result of a better female survival capacity. The decrease in fertility

345 observed for female-biased populations may be due to either a competition for males, or  
346 competition for resources as their nutrient requirements are usually higher than for males [70].

347 To our knowledge, this comprehensive systematic review of the parasitic phase of *H. contortus* is the  
348 first to summarize this extensive data and provide the life history trait estimates, and their evolution  
349 over time. These informative estimations are very helpful to accurately parameterize epidemiological  
350 models. By improving our understanding of the parasitic life-cycle, it will allow us to evaluate the  
351 impact of different control strategies on parasitic infection with an increased confidence in the  
352 output predictions, e.g. genetic selection to increase host resistance, and drug treatments on the  
353 selection of resistant alleles in parasite strains. The impact of environmental factors on free living  
354 stages also lacks precise estimates and a meta-analysis of these would certainly help to conclude on  
355 this point.

#### 356 ACKNOWLEDGMENT

357 We are grateful to Dr Caroline Chylinski for helpful comments on the manuscript.

358

#### 359 LIST OF ABBREVIATIONS

360 DFP : daily faeces production;

361 FEC : Faecal egg count

362  $FEC_n$  : faecal egg count at necropsy

363  $F_p$  : proportion of female worms

364 ID: Infection dose

365 SE : Standard error

366 WB : Worm Burden

367

368 ETHICS APPROVAL AND CONSENT TO PARTICIPATE : Not applicable

369 CONSENT FOR PUBLICATION : Not applicable

370 AVAILABILITY OF DATA AND MATERIAL : data already published

371 FUNDING : This project was funded by the INRA program GISA. M. Saccareau receives a grant from  
372 the INRA Animal Health and Animal Genetics departments.

373 COMPETING INTEREST : The authors declare that they have no competing interests.

374 AUTHORS' CONTRIBUTION : M. Saccareau performed literature review, statistical analysis and the  
375 main redaction of the paper. C Moreno and C. Robert-Granie participated to the choice of statistical  
376 methods. All other co-authors participated to the interpretations of results, discussions and  
377 corrections of the redaction.

378 All authors read and approved the final version of the manuscript

379

380 REFERENCES

381 1. Besier RB, Kahn LP, Sargison ND, Van Wyk JA. Chapter Four-The Pathophysiology, Ecology and  
382 Epidemiology of Haemonchus contortus Infection in Small Ruminants. Adv. Parasitol. 2016;93:95–  
383 143.

384 2. Kaplan RM, Vidyashankar AN. An inconvenient truth: global worming and anthelmintic resistance.  
385 Vet. Parasitol. 2012;186:70–8.

386 3. Blake N, Coles G. Flock cull due to anthelmintic-resistant nematodes. Vet. Rec. 2007;161:36–36.

- 387 4. Laing R, Kikuchi T, Martinelli A, Tsai IJ, Beech RN, Redman E, et al. The genome and transcriptome  
388 of *Haemonchus contortus*, a key model parasite for drug and vaccine discovery. *Genome Biol.*  
389 2013;14:1–16.
- 390 5. Bishop SC, Morris CA. Genetics of disease resistance in sheep and goats. *Spec. Issue Outlook*  
391 *Quant. Mol. Genet. Appl. Improv. Sheep Goats.* 2007;70:48–59.
- 392 6. Cornelius MP, Jacobson C, Dobson R, Besier RB. Computer modelling of anthelmintic resistance  
393 and worm control outcomes for refugia-based nematode control strategies in Merino ewes in  
394 Western Australia. *Vet. Parasitol.* 2016;220:59–66.
- 395 7. Callinan APL, Morley FHW, Arundel JH, White DH. A model of the life cycle of sheep nematodes  
396 and the epidemiology of nematodiasis in sheep. *Agric. Syst.* 1982;9:199–225.
- 397 8. Barger IA. Genetic resistance of hosts and its influence on epidemiology. *Spec. Issue 13th WAAVP*  
398 *Conf.* 1989;32:21–35.
- 399 9. Saccareau M, Moreno CR, Kyriazakis I, Faivre R, Bishop SC. Modelling gastrointestinal parasitism  
400 infection in a sheep flock over two reproductive seasons: in silico exploration and sensitivity analysis.  
401 *Parasitology.* 2016;1–23.
- 402 10. Learmount J, Taylor MA, Smith G, Morgan C. A computer model to simulate control of parasitic  
403 gastroenteritis in sheep on UK farms. *Vet. Parasitol.* 2006;142:312–29.
- 404 11. Barnes EH, Dobson RJ, Barger IA. Worm control and anthelmintic resistance: adventures with a  
405 model. *Parasitol. Today.* 1995;11:56–63.
- 406 12. Leathwick DM, Vlassoff A, Barlow ND. A model for nematodiasis in New Zealand lambs: The effect  
407 of drenching regime and grazing management on the development of anthelmintic resistance. *Int. J.*  
408 *Parasitol.* 1995;25:1479–90.

- 409 13. Laurenson YCSM, Kyriazakis I, Forbes AB, Bishop SC. Exploration of the epidemiological  
410 consequences of resistance to gastro-intestinal parasitism and grazing management of sheep  
411 through a mathematical model. *Vet. Parasitol.* 2012;189:238–49.
- 412 14. Laurenson YCSM, Kyriazakis I, Bishop SC. In silico exploration of the impact of pasture larvae  
413 contamination and anthelmintic treatment on genetic parameter estimates for parasite resistance in  
414 grazing sheep. *J. Anim. Sci.* 2012;90:2167–80.
- 415 15. Vagenas D, Doeschl-Wilson A, Bishop SC, Kyriazakis I. In silico exploration of the effects of host  
416 genotype and nutrition on the genetic parameters of lambs challenged with gastrointestinal  
417 parasites. *Int. J. Parasitol.* 2007;37:1617–30.
- 418 16. Verschave SH, Vercruyssen J, Claerebout E, Rose H, Morgan ER, Charlier J. The parasitic phase of  
419 *Ostertagia ostertagi*: quantification of the main life history traits through systematic review and  
420 meta-analysis. *Int. J. Parasitol.* 2014;44:1091–104.
- 421 17. Verschave SH, Rose H, Morgan ER, Claerebout E, Vercruyssen J, Charlier J. Modelling *Cooperia*  
422 *oncophora*: Quantification of key parameters in the parasitic phase. *Vet. Parasitol.* 2016;223:111–4.
- 423 18. Gaba S, Gruner L, Cabaret J. The establishment rate of a sheep nematode: Revisiting classics using  
424 a meta-analysis of 87 experiments. *Vet. Parasitol.* 2006;140:302–11.
- 425 19. Southwood TRE. Observational and Experimental Methods for the Estimation of Natality,  
426 Mortality and Dispersal. *Ecol. Methods.* Springer; 1978. p. 302–55.
- 427 20. Cabaret J, Ouhelli, H. La fertilité des strongles digestifs lors de l'infestation naturelle des brebis.  
428 *Rev Med Vet.* 135th ed. 1984;627–33.
- 429 21. Freetly HC, Nienaber JA, Leymaster KA, Jenkins TG. Relationships among heat production, body  
430 weight, and age in Suffolk and Texel ewes. *J. Anim. Sci.* 1995;73:1030–7.

431 22. Bishop SC. Possibilities to breed for resistance to nematode parasite infections in small ruminants  
432 in tropical production systems. *animal*. 2012;6:741–7.

433 23. Amarante AFT, Susin I, Rocha RA, Silva MB, Mendes CQ, Pires AV. Resistance of Santa Ines and  
434 crossbred ewes to naturally acquired gastrointestinal nematode infections. *Vet. Parasitol.*  
435 2009;165:273–80.

436 24. do Amarante A, Bricarello PA, Rocha RA, Gennari SM. Resistance of Santa Ines, Suffolk and Ile de  
437 France sheep to naturally acquired gastrointestinal nematode infections. *Vet. Parasitol.*  
438 2004;120:91–106.

439 25. Guo Z, González JF, Hernandez JN, McNeilly TN, Corripio-Miyar Y, Frew D, et al. Possible  
440 mechanisms of host resistance to *Haemonchus contortus* infection in sheep breeds native to the  
441 Canary Islands. *Sci. Rep.* 2016;6:26200.

442 26. R: A Language and Environment for Statistical Computing. [Internet]. Vienna, Austria: R Core  
443 Team; 2014. Available from: <http://www.R-project.org/>

444 27. Ripley B, Venables B, Bates DM, Hornik K, Gebhardt A, Firth D, et al. Package “MASS.” CRAN  
445 Repos. [Httpcran R-Proj. OrgwebpackagesMASSMASS Pdf.](http://cran.r-project.org/web/packages/MASS/MASS.pdf) 2013;

446 28. Fox J, Weisberg S, Adler D, Bates D, Baud-Bovy G, Ellison S, et al. Package “car.” 2016;

447 29. Lenth R. Package “lsmeans.” 2016;

448 30. Pasek J. Package “weights.” 2016;

449 31. Adams DB. Time of onset and target of immune reactions in sheep with acquired immunity  
450 against *Haemonchus contortus*. *Int. J. Parasitol.* 1982;12:439–43.

451 32. Adams DB. Investigation with dexamethasone of the processes which moderate immunity against  
452 the nematode, *Haemonchus contortus*, in sheep. *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.* 1983;61:345–53.

- 453 33. Adams DB. Observations on the self-cure reaction and other forms of immunological  
454 responsiveness against *Haemonchus contortus* in sheep. *Int. J. Parasitol.* 1983;13:571–8.
- 455 34. Adams DB. Developmental arrest of *Haemonchus contortus* in sheep treated with a  
456 corticosteroid. *Int. J. Parasitol.* 1986;16:659–64.
- 457 35. Adams DB. The effect of dexamethasone on a single and a superimposed infection with  
458 *Haemonchus contortus* in sheep. *Int. J. Parasitol.* 1988;18:575–9.
- 459 36. Adams DB. A preliminary evaluation of factors affecting an experimental system for vaccination-  
460 and-challenge with *Haemonchus contortus* in sheep. *Int. J. Parasitol.* 1989;19:169–75.
- 461 37. Adams DB, Davies HI. Enhanced resistance to infection with *Haemonchus contortus* in sheep  
462 treated with a corticosteroid. *Int. J. Parasitol.* 1982;12:523–9.
- 463 38. Khshali MN Al-, Altaif KI. The response of Awassi and Merino sheep to primary infection  
464 with *Haemonchus contortus*. *Trop. Anim. Health Prod.* 11:164–70.
- 465 39. Almeida FA, Garcia KCOD, Torgerson PR, Amarante AFT. Multiple resistance to anthelmintics by  
466 *Haemonchus contortus* and *Trichostrongylus colubriformis* in sheep in Brazil. *Parasitol. Int.*  
467 2010;59:622–5.
- 468 40. BAUTISTA-GARFIAS C, FLORES-HERNANDEZ O, QUIROZ-ROMERO H. Non-specific resistance of  
469 sheep against *Haemonchus contortus* with Freund's complete adjuvant. *Parasite Immunol.*  
470 1991;13:565–9.
- 471 41. Bricarello PA, Gennari SM, Oliveira-Sequeira TCG, Vaz CMSL, de Gonçalves IG, Echevarria FAM.  
472 Response of Corriedale and Crioula Lanada Sheep to Artificial Primary Infection with *Haemonchus*  
473 *Contortus*. *Vet. Res. Commun.* 2002;26:447–57.

- 474 42. Carvalho N, Neves JH das, Nazato C, Louvandini H, Amarante AFT. The effects of Diet and  
475 corticosteroid-induced immune suppression during infection by *Haemonchus contortus* in lambs.  
476 *Vet. Parasitol.* 2015;214:289–94.
- 477 43. Christie MG, Angus KW, Hotson IK. Manifestations of resistance to *Haemonchus contortus* in  
478 sheep: Worm populations and abomasal changes in sheep superinfected with 1,000,000 larvae of *H.*  
479 *contortus*. *Int. J. Parasitol.* 1975;5:193–8.
- 480 44. Chylinski C. What makes a gastrointestinal nematode successful in their sheep host? Exploring  
481 the role of the nematode, the sheep host and the farmer. [Tours]: l'Université François – Rabelais de  
482 Tours; 2014.
- 483 45. Coyne MJ, Smith G. The mortality and fecundity of *Haemonchus contortus* in parasite-naive and  
484 parasite-exposed sheep following single experimental infections. *Int. J. Parasitol.* 1992;22:315–25.
- 485 46. Cuenca-Verde C, Buendía-Jiménez JA, Valdivia-Anda G, Cuéllar-Ordaz JA, Muñoz-Guzmán MA,  
486 Alba-Hurtado F. Decrease in establishment of *Haemonchus contortus* caused by inoculation of a  
487 *Taenia hydatigena* larvae vesicular concentrate. *Vet. Parasitol.* 2011;177:332–8.
- 488 47. De Wolf BM, Zajac AM, Hoffer KA, Sartini BL, Bowdridge S, LaRoith T, et al. The effect of vitamin E  
489 supplementation on an experimental *Haemonchus contortus* infection in lambs. *Vet. Parasitol.*  
490 2014;205:140–9.
- 491 48. Galicia-Aguilar HH, Rodríguez-González LA, Capetillo-Leal CM, Cámara-Sarmiento R, Aguilar-  
492 Caballero AJ, Sandoval-Castro CA, et al. Effects of *Havardia albicans* supplementation on feed  
493 consumption and dry matter digestibility of sheep and the biology of *Haemonchus contortus*. *Spec.*  
494 *Issue Plant Bioact. Compd. Rumin. Agric. - Impacts Oppor.* 2012;176:178–84.

- 495 49. Gill HS, Husband AJ, Watson DL. Localization of immunoglobulin-containing cells in the  
496 abomasum of sheep following infection with *Haemonchus contortus*. *Vet. Immunol. Immunopathol.*  
497 1992;31:179–87.
- 498 50. Gill HS. Genetic control of acquired resistance to haemonchosis in Merino lambs. *Parasite*  
499 *Immunol.* 1991;13:617–28.
- 500 51. González JF, Hernández Á, Molina JM, Fernández A, Raadsma HW, Meeusen ENT, et al.  
501 Comparative experimental *Haemonchus contortus* infection of two sheep breeds native to the  
502 Canary Islands. *Vet. Parasitol.* 2008;153:374–8.
- 503 52. Hunter AR, Mackenzie G, Ross JG. The effects of transfer factor, parasitic antigen and precipitated  
504 immunoglobulin treatments in lambs infected with *Haemonchus contortus*. *Vet. Parasitol.*  
505 1983;13:45–53.
- 506 53. Idris A, Moors E, Budnick C, Herrmann A, Erhardt G, Gauly M. Is the establishment rate and  
507 fecundity of *Haemonchus contortus* related to body or abomasal measurements in sheep? *animal.*  
508 2011;5:1276–82.
- 509 54. Kassai T, Fésüs L, Hendrikx WML, Takáts C, Fok É, Redl P, et al. Is there a relationship between  
510 haemoglobin genotype and the innate resistance to experimental *Haemonchus contortus* infection in  
511 Merino lambs? *Vet. Parasitol.* 1990;37:61–77.
- 512 55. Kelkele FA, Tolossa YH, Kassa GM. Experimental infection of Ethiopian highland sheep by different  
513 infective doses of *Haemonchus contortus* (L 3): haematological and parasitological parameters,  
514 serum protein concentrations and clinical responses. *Ethiop. Vet. J.* 2012;16:41–57.
- 515 56. Kerboeuf D. Changes in pepsinogen, proteins and lipids in the serum during experimental  
516 haemonchosis in sheep. *Ann Rech Vet.* 1977;8:257–66.

- 517 57. MacKinnon KM, Zajac AM, Kooyman FNJ, Notter DR. Differences in immune parameters are  
518 associated with resistance to *Haemonchus contortus* in Caribbean hair sheep. *Parasite Immunol.*  
519 2010;32:484–93.
- 520 58. Owen N.C. Some nutritional aspects of haemonchosis in experimentally infected lambs. *Afr J.*  
521 1973;3:1–4.
- 522 59. Salle G, Jacquet P, Gruner L, Cortet J, Sauve C, Prevot F, et al. A genome scan for QTL affecting  
523 resistance to *Haemonchus contortus* in sheep. *J Anim Sci.* 2012;90:4690–705.
- 524 60. Salle G, Moreno C, Boitard S, Ruesche J, Tircazes-Secula A, Bouvier F, et al. Functional  
525 investigation of a QTL affecting resistance to *Haemonchus contortus* in sheep. *Vet. Res.* 2014;45:68.
- 526 61. Schallig HDF., van der Aar W., Boersema J., Cornelissen AWC. The effect of oxfendazole  
527 terminated infections with *Haemonchus contortus* on the development of immunity in sheep. *Vet.*  
528 *Parasitol.* 2000;88:61–72.
- 529 62. Terefe G, LACROUX C, ANDREOLETTI O, GRISEZ C, PREVOT F, BERGEAUD JP, et al. Immune  
530 response to *Haemonchus contortus* infection in susceptible (INRA 401) and resistant (Barbados Black  
531 Belly) breeds of lambs. *Parasite Immunol.* 2007;29:415–24.
- 532 63. Terefe G, Lacroux C, Prévot F, Grisez C, Bergeaud JP, Bleuart C, et al. Eosinophils in *Haemonchus*  
533 *contortus*-infected resistant and susceptible breeds of sheep: Abomasal tissue recruitment and in  
534 vitro functional state. *Vet. Parasitol.* 2009;165:161–4.
- 535 64. Williamson JF, Blair HT, Garrick DJ, Pomroy WE. The relationship between internal parasite  
536 burden, faecal egg count and mucosal mast cells in fleeceweight-selected and control sheep. *Proc.-N.*  
537 *Z. Soc. Anim. Prod. NEW ZEALAND SOCIETY OF ANIMAL PROD PUBL;* 1994. p. 9–9.

- 538 65. Yacob HT, Mistre C, Adem AH, Basu AK. Parasitological and clinical responses of lambs  
539 experimentally infected with *Haemonchus contortus* (L3) with and without ivermectin treatment.  
540 *Vet. Parasitol.* 2009;166:119–23.
- 541 66. Zajac AM, Krakowka S, Herd RP, McClure KE. Experimental *Haemonchus contortus* infection in  
542 three breeds of sheep. *Vet. Parasitol.* 1990;36:221–35.
- 543 67. Glass GV, Peckham PD, Sanders JR. Consequences of failure to meet assumptions underlying the  
544 fixed effects analyses of variance and covariance. *Rev. Educ. Res.* 1972;42:237–88.
- 545 68. Jones DR. Meta-analysis: weighing the evidence. *Stat. Med.* 1995;14:137–49.
- 546 69. Veglia F. The Anatomy and life history of the *Haemonchus contortus* (Rud). *Ann Rep Dir Vet Afr.*  
547 3rd ed. 1915;347–500.
- 548 70. Poulin R. Population abundance and sex ratio in dioecious helminth parasites. *Oecologia.*  
549 1997;111:375–80.
- 550 71. Chylinski C, Boag B, Stear MJ, Cattadori IM. Effects of host characteristics and parasite intensity  
551 on growth and fecundity of *Trichostrongylus retortaeformis* infections in rabbits. *Parasitology.*  
552 2009;136:117–23.
- 553 72. Fleming MW. Size of inoculum dose regulates in part worm burdens, fecundity, and lengths in  
554 ovine *Haemonchus contortus* infections. *J. Parasitol.* 1988;6:975–8.
- 555 73. Romeo C, Wauters LA, Cauchie S, Martinoli A, Matthysen E, Saino N, et al. Faecal egg counts from  
556 field experiment reveal density dependence in helminth fecundity: *Strongyloides robustus* infecting  
557 grey squirrels (*Sciurus carolinensis*). *Parasitol. Res.* 2014;113:3403–8.

- 558 74. Gethings OJ, Sage RB, Leather SR. Density-dependent regulation of fecundity in *Syngamus trachea*  
559 infrapopulations in semi-naturally occurring ring-necked pheasants (*Phasianus colchicus*) and wild  
560 Carrion Crows (*Corvus corone*). *Parasitology*. 2016;143:716–22.
- 561 75. Stear MJ, Bishop SC, Doligalska M, Duncan JL, Holmes PH, Irvine J, et al. Regulation of egg  
562 production, worm burden, worm length and worm fecundity by host responses in sheep infected  
563 with *Ostertagia circumcincta*. *Parasite Immunol*. 1995;17:643–52.
- 564 76. Paterson S, Viney ME. Host immune responses are necessary for density dependence in  
565 nematode infections. *Parasitology*. 2002;125:283–92.
- 566 77. Aumont G, Gruner L, Hostache G. Comparison of the resistance to sympatric and allopatric  
567 isolates of *Haemonchus contortus* of Black Belly sheep in Guadeloupe (FWI) and of INRA 401 sheep in  
568 France. *Vet. Parasitol*. 2003;116:139–50.
- 569 78. Gruner L, Aumont G, Getachew T, Brunel JC, Pery C, Cognie Y, et al. Experimental infection of  
570 Black Belly and INRA 401 straight and crossbred sheep with *trichostrongyle* nematode parasites. *Vet.*  
571 *Parasitol*. 2003;116:239–49.
- 572 79. McRae KM, Good B, Hanrahan JP, Glynn A, O’Connell MJ, Keane OM. Response to *Teladorsagia*  
573 *circumcincta* infection in Scottish Blackface lambs with divergent phenotypes for nematode  
574 resistance. *Vet. Parasitol*. 2014;206:200–7.
- 575 80. Stear MJ, Bairden K, Duncan JL, Holmes PH, McKellar QA, Park M, et al. How hosts control worms.  
576 *Nature*. 1997;389:27–27.
- 577 81. Cabaret J, Gasnier N, Jacquiet P. Faecal egg counts are representative of digestive-tract strongyle  
578 worm burdens in sheep and goats. *Parasite*. 1998;5:137–42.

579 82. Gilleard JS, Redman E. Chapter Two-Genetic Diversity and Population Structure of *Haemonchus*  
580 *contortus*. *Adv. Parasitol.* 2016;93:31–68.

581 83. Barger IA, Le Jambre LF. Regulation of *Haemonchus contortus* populations in sheep: Mortality of  
582 established worms. *Int. J. Parasitol.* 1988;18:269–73.

583

584

585

586 **Table 2** – Characteristics of the studies included in the final database to estimate at least one of the key life history traits of the *Haemonchus contortus*  
 587 parasite.

Reference	Country	Number of experiments	Number of animals	Breed	Age (months)	Immune past	Duration of infection (days)	Infective dose	Number of experiments			
									E	μ	F	f
[31]	Australia	6	22	Merino	.	Naive – 20000 L <sub>3</sub>	7 – 21 – 24 - 84	5000-10000	5	1		
[32]	Australia	5	21	Merino	5	Naive – Natural	7 – 21 – 24	5000 - 20000	5			
[33]	Australia	5	22	Merino	2.5 – 6.5	Natural – 5000 L <sub>3</sub> - 6000 L <sub>3</sub>	9 – 12 – 30 - 58	5000- 6000-10000	4	1		
[34]	Australia	4	15	Merino	.	Naive	21	10000	4			
[35]	Australia	2	12	Merino	8.5 – 36	Naive – 20000 L <sub>3</sub>	21	10000	2			
[36]	Australia	2	10	Merino	9.25 – 14	Naive	24 – 28	5000- 10000	2			
[37]	Australia	2	9	Merino	.	Naive – Natural	21 –26	5000-10000	2			
[38]	Iraq	2	10	Awassi – Merino	5.5	Natural	39	10600-13300		2		
[39]	Brazil	1	6	Santa Ines	3	Natural	40	10000		1		
[40]	Mexico	1	4	Suffolk x Dorset	6.5	Naive	42	3560-4900		1		
[41]	Brazil	2	20	Corriedale – Crioula Lanada	3	Naive	84	5000		2		
[42]	Brazil	1	7	Suffolk	3	Natural	28	4000	1			1

[43]	Scotland	1	3	Scottish Blackface (3/4)	8	Natural	27	5000	1		
[44]	France	4	20	Barbados Black Belly – Romane	12	20000 L <sub>3</sub>	60	10000	4		
[45]	USA	23	69	Dorset	6.5	Naive -30000	28 - 49 - 70	30000	7	16	23
[46]	Mexico	1	6	Colombian breed	7	Naive	51	5000	1		
[47]	United State	1	9	Dorset	8	10000 L <sub>3</sub>	35	10000	1		
[48]	Mexico	1	5	Pelibuey x Dorper	3	Naive	41	3000	1	1	1
[50]	Australia	4	22	Merino – genetically resistant	5.5	Naive - 20000	28 - 42	20000	2	2	
				Merino							
[49]	Australia	1	3	Merino	12	Natural	28	20000	1		
[51]	Spain	2	17	Canaria – Canaria Hair Breed	8	Natural	28	20000	2		2
[52]	UK	1	4	Dorset	3	Naïve	22	5000	1		
[53]	Germany	1	100	German Merino and 4 crossbreds	3	Naive	49	5000	1	1	
[54]	Hungary	3	70	Hungarian Merino	3	No – 7000 L <sub>3</sub>	48 - 85	7000	3		
[55]	Ethiopia	2	12	Ethiopian highland sheep	11	Natural	91	4000-6000	2		
[56]	France	2	10	Préalpes Ile de France	2.5	Naive	73 -87	10000-50000	2		
[57]	USA	2	24	St Croix –Dorset x Rambouillet x	4.5	12000	27	10000	2	2	
				Finnsheep							
[58]	South Africa	1	3	Mutton Merino	6	Naïve	42	50000	1		
[59]	France	4	268	Romane x Barbados BlackBelly BC	3	Natural	42	5000	4	4	
[60]	France	2	44	Romane x Barbados BlackBelly BC	5	Naive	30	10000	2	2	2

[61]	The Netherlands	4	18	Texel	8	Naive – 5000 – 10000 – 40000	28	5000	4	4
[62]	France	8	38	Barbados Black Belly - INRA 401	6	Naive – 10000L <sub>3</sub>	4 – 30	10000	8	4
[63]	France	2	8	Barbados Black Belly - INRA 401	8	Naive	16	10000	2	
[64]	New-Zealand	2	26	Romney – Romney selected for greasy fleece	14.5	Natural	28	4000	2	
[65]	Ethiopia	1	6	Indigenous breed	1	Naive	84	5000		1
[66]	USA	8	34	St Croix – Florida Native – DorsetxRambouillet	9.5	Naive – 20000	7 – 14	16000 - 20000	8	

588

589

590 **Additional file 1:** Calculation method to estimate the variance of each life history trait. These  
591 calculations were modified from equations used by Verschave [1,2].

592 For each experiment  $j$ , the average worm burden  $WB_j = \frac{1}{n_j} \sum_{i=1}^{n_j} x_{ij}$  is assumed to be normally  
593 distributed:

$$WB_j \sim \mathcal{N}\left(\mu_x, \frac{\sigma_x^2}{n_j}\right)$$

594 where  $x_{ij}$  is the worm burden of the animal  $i$  in the experiment  $j$  and  $n_j$  the number of animal in the  
595 experiment  $j$ .

596 In the same idea, the fecundity is noted  $FEC_j = \frac{1}{n_j} \sum_{i=1}^{n_j} y_{ij}$ , where  $y_{ij}$  is the fecundity of the worm  
597 population in the animal  $i$  in the experiment  $j$ .

598

599 a) Establishment trait

600 The establishment rate ( $\epsilon$ ) is commonly estimated by the proportion of worms retrieved at  
601 necropsy ( $L_4$ , immature stages and adult worms) divided by the number of larvae inoculated (worm  
602 burden/infective dose =  $WB/ID$ ). So:

$$V(\epsilon) = V\left(\frac{WB}{ID}\right) = \frac{1}{ID^2} V(WB) = \frac{S.E.(WB)^2}{ID^2}$$

603 where  $S.E.(WB) = sd(WB)/\sqrt{n}$

604

605

606

607 b) Mortality trait

608 The mortality rate ( $\mu$ ) was estimated as  $\mu = -\frac{\ln\left(\frac{WB}{ID}\right)}{t}$  from Coyne and Smith [3] and its variance

609 was calculated as follows:

$$V(\mu) = V\left(-\frac{\ln\left(\frac{WB}{ID}\right)}{t}\right) = \frac{1}{t^2} V\left(\ln\left(\frac{WB}{ID}\right)\right) = \frac{1}{t^2} V(\ln(Z))$$

610 where  $Z = \frac{WB}{ID}$

611 Propriety: Using the Taylor series, supposing X as a random variable, and  $g(.)$  a transformation :

$$V(g(X)) \approx \left(g'(E(X))\right)^2 V(X)$$

612 If  $g(.) = \ln()$ , then  $V(\ln(X)) \approx \frac{\sigma_X^2}{\mu_X^2}$

613 So,

$$V(\ln(Z)) = \frac{\sigma_Z^2}{\mu_Z^2} = \frac{\frac{S.E.(WB)^2}{ID^2}}{\frac{WB^2}{ID^2}} = \frac{S.E.(WB)^2}{WB^2}$$

614 and,

$$V(\mu) = \frac{1}{t^2} V(\ln(Z)) = \frac{S.E.(WB)^2}{(t * WB)^2}$$

615

616 c) Fertility trait

617 The fertility is defined as the average number of eggs excreted by a female worm per day. It is

618 estimated as:

$$\frac{FEC_n * DFP}{WB * F_p}$$

619 where  $FEC_n$  is the faecal egg count at necropsy;  $DFP$  the daily faeces production and  $F_p$  is the  
620 proportion of females.

621 Propriety: Using Taylor expansions and Stuart and Ord [4], consider two random variables  $X$  and  $Y$ ,  
622 we have:

$$V\left(\frac{X}{Y}\right) \approx \frac{1}{E(Y)^2} V(X) + \frac{E(X)^2}{E(Y)^4} V(Y) - 2 \frac{E(X)}{E(Y)^3} Cov(X, Y)$$

623 The variance is approximately equal to:

$$V\left(\frac{FEC_n * DFP}{WB * F_p}\right) \approx \frac{1}{(F_p * E(WB))^2} V(DFP * FEC_n) + \frac{[E(DFP * FEC_n)]^2}{[E(WB * F_p)]^4} V(WB * F_p) \\ - 2 * \frac{E(DFP * FEC_n)}{[E(WB * F_p)]^3} cov(DFP * FEC_n, WB * F_p)$$

624 Assuming  $WB$  and  $FEC_n$  independent variables,

$$V\left(\frac{FEC_n * DFP}{WB * F_p}\right) = \frac{1}{(F_p * WB)^2} DFP^2 V(FEC_n) + \frac{DFP^2 * FEC_n^2}{F_p^4 WB^4} F_p^2 V(WB) \\ = \frac{DFP^2 * FEC_n^2}{F_p^2 WB^2} \left[ \frac{S.E.(FEC_n)^2}{FEC_n^2} + \frac{S.E.(WB)^2}{WB^2} \right]$$

625

626 d) Sex ratio trait

627 The sex ratio is defined as the proportion of female worms in the total number of adult worms

628 ( $N_{fem}/AW$ ,  $N_{fem}$  = number of female worms,  $AW$  = number of adult worms). As for the fertility rate

629 trait, the variance is estimated by the ratio of two random variables:

$$V(\text{Sex ratio}) = \frac{1}{[E(AW)]^2} V(N_{fem}) + \frac{[E(N_{fem})]^2}{[E(AW)]^4} V(AW) - 2 \frac{E(N_{fem})}{[E(AW)]^3} \text{cov}(AW, N_{fem})$$

$$= \frac{N_{fem}^2}{AW^2} \left[ \frac{V(N_{fem})}{N_{fem}^2} + \frac{V(AW)}{AW^2} \right]$$

630

631 REFERENCES

632 1. Verschave SH, Vercruysse J, Claerebout E, Rose H, Morgan ER, Charlier J. The parasitic phase of  
 633 *Ostertagia ostertagi*: quantification of the main life history traits through systematic review and  
 634 meta-analysis. *Int J Parasitol.* 2014;44:1091–104.

635 2. Verschave SH, Rose H, Morgan ER, Claerebout E, Vercruysse J, Charlier J. Modelling *Cooperia*  
 636 *oncophora*: Quantification of key parameters in the parasitic phase. *Vet Parasitol.* 2016;223:111–4.

637 3. Coyne MJ, Smith G. The mortality and fecundity of *Haemonchus contortus* in parasite-naive and  
 638 parasite-exposed sheep following single experimental infections. *International Journal for*  
 639 *Parasitology.* 1992;22:315–25.

640 4. Stuart A, Ord J. *Kendall's Advanced Theory of Statistics, Vol. 1: Distribution Theory.* 6th ed. New  
 641 York: Oxford University Press; 1998.

642

643 **Table 5** – *Distribution of the experiment number, of the animal number and of the experiment weight*  
 644 *over different levels of the explanatory factors.*

	<b>Establishment</b> (proportion of ingested larvae that develops into immature or adult worms)	<b>Mortality</b> (Proportion of adult worms that die per day)	<b>Fertility</b> (Number of eggs produced by an adult female per day)	<b>Egg output at slaughter</b> (number of eggs / gram of faeces )
<b>Host resistance</b>				
Resistant	<b>14</b> (96 – <u>16730.48</u> )	<b>6</b> (157 - <u>458225</u> )	<b>4</b> (176 - <u>0.000235</u> )	<b>4</b> (176 – <u>1.63e-04</u> )
Susceptible	<b>47</b> (232 – <u>45400.5</u> )	<b>30</b> (246 - <u>7068977</u> )	<b>26</b> (217- <u>0.000090</u> )	<b>3</b> (148 – <u>2.25e-06</u> )
Unknown	<b>6</b> (33 – <u>650.5646</u> )	<b>12</b> (218 - <u>5030974</u> )	<b>7</b> (135- <u>0.000030</u> )	<b>7</b> (135 – <u>1.38e-05</u> )
<b>Mean age in months (min-max)</b>	2.5 - 36	1.2 - 12	2.8 - 8	2.8 - 8
Class 1	[2 - 5] <b>13</b> (108 - <u>9056.318</u> )	[1 - 3] <b>16</b> (489 – <u>5191526</u> )	[2.8 - 3] <b>6</b> (373 – <u>0.000284</u> )	
Class 2	[5.5 - 10] <b>38</b> (169 - <u>43567.88</u> )	[4.5 - 8] <b>25</b> (97 – <u>5616842</u> )	[4.5 - 5] <b>4</b> (68 – <u>0.000023</u> )	
Class 3	[12 - 36] <b>5</b> (41 – <u>6257.906</u> )	[11 - 12] <b>6</b> (32 – <u>1711172</u> )	[6.5 - 8] <b>27</b> (87 – <u>0.000048</u> )	

Unknown	<b>11</b> (43 – <u>3899.452</u> )	<b>1</b> (3 – <u>38636.02</u> )	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Isolate status</b>				
Isolate adapted to sheep resistance <sup>(a)</sup>	<b>1</b> (7 – <u>115.3721</u> )	<b>2</b> (10 – <u>18292.91</u> )	<b>0</b>	<b>0</b>
Isolate resistant to anthelmintics	<b>1</b> (4 – <u>1537.87</u> )	<b>3</b> (70 – <u>144471.8</u> )	<b>0</b>	<b>0</b>
Susceptible to anthelmintics or non-adapted to sheep resistance isolate of <i>H.</i> <i>contortus</i> <sup>(b)</sup>	<b>5</b> (22 – <u>358.1386</u> )	<b>5</b> (35 – <u>287838.3</u> )	<b>4</b> (18 – <u>0.000002</u> )	<b>4</b> (18 – 1.38e-06)
Unknown	<b>60</b> (328 – <u>60770.18</u> )	<b>38</b> (506 – <u>12107573</u> )	<b>33</b> (510 – <u>0.000353</u> )	<b>10</b> (441 – <u>1.77e-04</u> )
<b>Previous exposure to <i>H. contortus</i></b>				
Naïve	<b>317</b> (150 – <u>32621.1</u> )	<b>23</b> (209 – 6810693)	<b>17</b> (188 – <u>0.000055</u> )	<b>5</b> (152 – 1.31e-05)
Natural infection	<b>13</b> (95 – <u>10377.22</u> )	<b>5</b> (52 – 2794323)	<b>0</b>	<b>0</b>
Experimental infection	<b>23</b> (116 – <u>19783.24</u> )	<b>20</b> (360 – <u>2953159</u> )	<b>20</b> (340 – <u>0.000300</u> )	<b>9</b> (307 – 1.66e-04)
<b>Number of days post-infection (min-max)</b>				
Class 1	[less than 9] <b>4</b> (18 – <u>12556.25</u> )	[from 35 to 50] <b>25</b> (495 – <u>5268581</u> )	[27 - 30] <b>15</b> (107 – <u>0.000055</u> )	[27 – 28] <b>6</b> (42 – <u>3.2e-06</u> )

Class 2	[from 10 to 19]	[from 51 to 73]	[41 to 50]	[30]
	<b>17</b>	<b>15</b>	<b>14</b>	<b>2</b>
	(71 – <u>14121.66</u> )	(59 – <u>4453469</u> )	(397 – <u>0.000293</u> )	(44 – <u>4.47e-07</u> )
Class 3	[from 20 to 30]	[from 84 to 91]	[70]	[41 - 49]
	<b>46</b>	<b>8</b>	<b>8</b>	(373 – <u>1.75e-04</u> )
	(272– <u>36103.65</u> )	(67 – <u>2836126</u> )	(24 – <u>0.000008</u> )	
<b>Infection doses in L<sub>3</sub> (min-max)</b>	4000 - 30488	3000 - 50000	3000 – 30488	
Class 1	[4,000 – 5,000]	[3,000 - 5,000]	[3,000 - 5,000]	[3,000 – 5,000]
	<b>18</b>	<b>9</b>	<b>6</b>	<b>6</b>
	(95 – <u>9424.054</u> )	(154 – <u>3564562</u> )	(123 – <u>0.000046</u> )	(123 – <u>1.34e-05</u> )
Class 2	[10,000]	[6,000 - 20,000]	[10,000]	[10,000]
	<b>29</b>	<b>17</b>	<b>8</b>	<b>8</b>
	(181 – <u>26706.9</u> )	(391 – <u>4113650</u> )	(336 – <u>0.000286</u> )	(336 – <u>1.65e-04</u> )
Class 3	[16,000 - 20,000]	[30,000 - 50,000]	[30,000]	
	<b>13</b>	<b>22</b>	<b>23</b>	
	(64 – <u>10032.32</u> )	(76 – <u>4879964</u> )	(69 – <u>0.000023</u> )	
Class 4	[30,000]			
	<b>7</b>			
	(21 – <u>16618.28</u> )			

---

645 **Number of experiments; number of animals; experimental weight** (i.e. inverse variance of each life

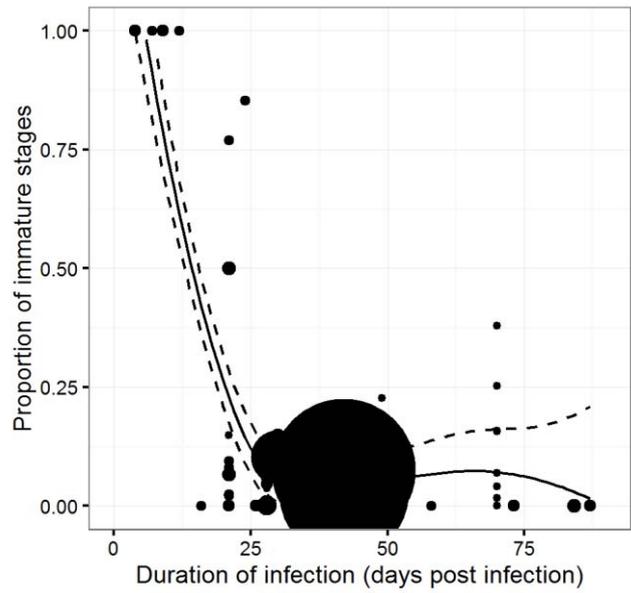
646 trait)

647 <sup>(a)</sup> by serial passages in resistant host.

648 <sup>(b)</sup> isolates specified as susceptible in the material and method of the paper.

649

650

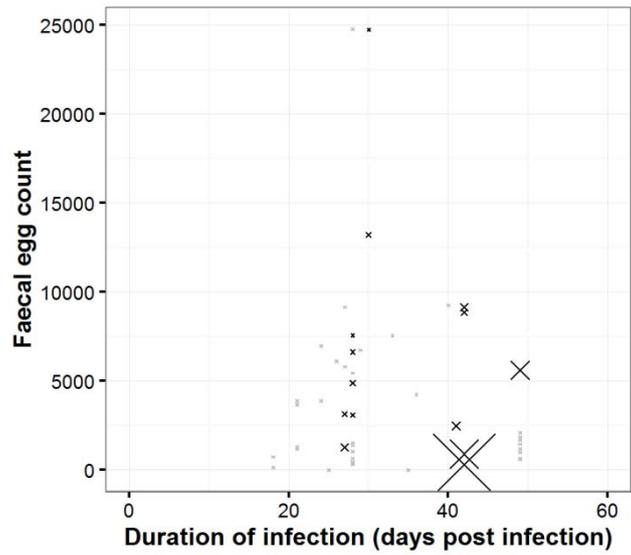


652

653 **Figure 6** – Proportion of immature stages on the total worm burden according to the infection  
654 duration post infection. Point size represents the weight associated to each experiment. The solid  
655 black line represents the fitting by polynomial model (degree 2) and the dashed lines its confidence  
656 intervals.

657

658



660

661 **Figure 7** – Faecal egg counts according to the infection duration post infection. Black cross sizes  
662 represent the weight associated to each faecal egg count reported. Grey crosses represent faecal egg  
663 count reported without the associated measure of variance.

## 3.2 Quelle place de ce travail dans notre modèle épidémiologique et génétique ?

Le modèle épidémiologique et génétique de cette thèse a été précédemment développé pour modéliser des infections du parasite *T. circumcincta*. Ainsi si on souhaite modéliser des infections du parasite *H. contortus*, cette méta-analyse contribue à l'estimation des paramètres concernant la phase parasitaire du cycle de vie des NGL. Dans notre modèle, les équations sont basées sur l'estimation du minimum et maximum de chaque trait de vie parasitaire (établissement, mortalité, fécondité). Pour estimer chacun d'entre eux, nous avons pris les valeurs extrêmes pour chaque trait de vie dans notre base de données finale, constituée après la revue systématique de l'ensemble de la littérature et l'application des différents critères de sélection choisis. De cette manière, 6 paramètres de notre modèle ont pu être estimés. De plus, la méta-analyse a mis en avant un effet de densité sur le taux d'établissement d'*H. contortus* à partir de 10 000L<sub>3</sub> ingérées, permettant d'estimer un autre paramètre du modèle.

## Chapitre 4

# Calibration d'un modèle épidémiologique intégrant stratégies de traitements anthelminthiques, nutrition et résistance de l'hôte au parasite *H. contortus*.

### 4.1 Contexte

Le modèle développé dans le chapitre 2 fournit un outil conséquent permettant d'évaluer *in silico* l'impact de différentes stratégies (traitements raisonnés, nutrition de l'hôte, sélection génétique pour le caractère de résistance) sur le niveau d'infection d'un troupeau d'agneaux en croissance mais aussi chez des femelles adultes, notamment autour de la période d'agnelage. Ce modèle permet d'étudier des infections naturelles avec le parasite *T. circumcincta*. Le deuxième parasite gastro-intestinal le plus prévalent chez le mouton est le parasite *H. contortus*, également parasite hématophage ayant de fortes conséquences sur la santé de l'hôte (sévère anémie). De ce fait, il nous paraissait nécessaire de développer un modèle épidémiogénétique pour ce parasite afin d'évaluer si une gestion intégrée pour contrôler ce parasite avec divers leviers d'actions pris en compte dans notre modèle.

L'objectif de cette partie est de présenter une méthodologie rigoureuse pour adapter la modélisation complexe déjà développée à une nouvelle espèce de parasites. La modélisation restant la même quel que soit le parasite, il s'agit de changer les paramètres spécifiques à l'espèce parasitaire. Tout d'abord, il faut se demander quels paramètres seraient estimables à partir d'expériences et lesquels restent propres à la modélisation et donc non quantifiables.

Concernant les paramètres estimables, une revue systématique de la bibliographie existante, suivie par un résumé de cette information à l'aide d'une méta-analyse des traits de vie de la phase parasitaire d'*H. contortus* ont été faites à partir de la large bibliographie relatant l'épidémiologie de ce parasite. Ces outils ont permis d'avoir une connaissance précise du cycle de vie parasitaire d'*H. contortus* et d'avoir des estimations robustes des paramètres liés à cette phase. En parallèle, les paramètres restant inconnus ont été triés par ordre d'influence sur le niveau d'infection à partir d'une précédente analyse de sensibilité faite sur ce modèle avec le parasite *T. circumcincta* (chapitre 3). Les plus influents ont été approximés à partir de la minimisation par moindres carrés des écarts entre des données publiées et des sorties correspondantes de notre modèle afin d'améliorer son ajustement.

## **Calibration an epidemiological model integrating anthelmintic drenching, host resistance and nutrition to the parasite *H. contortus*.**

M. Saccareau<sup>1</sup>, C.R. Moreno<sup>1</sup> and R. Faivre<sup>2</sup>

<sup>1</sup> INRA, UMR 1388 GenPhySE Génétique Physiologie et Systèmes d'Élevage. Castanet-Tolosan Cedex, France.

<sup>2</sup> INRA, UR 0875 MIAT Mathématiques et Informatique Appliquées Toulouse. Castanet-Tolosan Cedex, France.

### SUMMARY

The parasitic nematode *Haemonchus contortus* is the most pervasive parasite in sheep and threatens with the sustainability of sheep industry everywhere in the world. A previous published model, developed for *Teladorsagia circumcincta* infections, constituted a good basis to explore *in silico* an integrated control of parasitism with anthelmintic drenching, host resistance and nutrition. In this paper, we developed a rigorous method to change the parasite modeled. As the parasite lifecycle is the same whatever the specie, this paper focus on the modification of model parameters. Among the parameters specific to the parasite specie, a part was estimable from experiments and for them a meta-analysis allowed summarizing all published literature to provide universal estimations. Another part of the parameters was idiosyncratic to the modelling and so assumed. For them, firstly a sensitivity analysis highlighted the parameters mostly influencing the variations of the infection level. Then, estimations were provided for these most influent parameters by the least squares method by minimizing differences between simulated output and available dataset. This calibration allowed to considerably improve the precision of predicted outputs, necessary for a decision-making tool.

## INTRODUCTION

The blood-feeding nematode *Haemonchus contortus* is the most prevalent and pathogenic parasite in sheep (Saddiqi *et al.*, 2011). Causing severe anemia, it threatens with the sustainability of sheep flock, mainly in tropical breeding (Kaplan and Vidyashankar, 2012) but more and more in cooler climates, like for example in Europe (Blake and Coles, 2007). Its critical impact, leading to consequent economic loss around the world, rendering this parasite as a model gastro-intestinal specie to disentangle drug resistance mechanisms (Laing *et al.*, 2013) or evaluating alternative control strategies like the breeding of more resistant animals (Bishop and Morris, 2007).

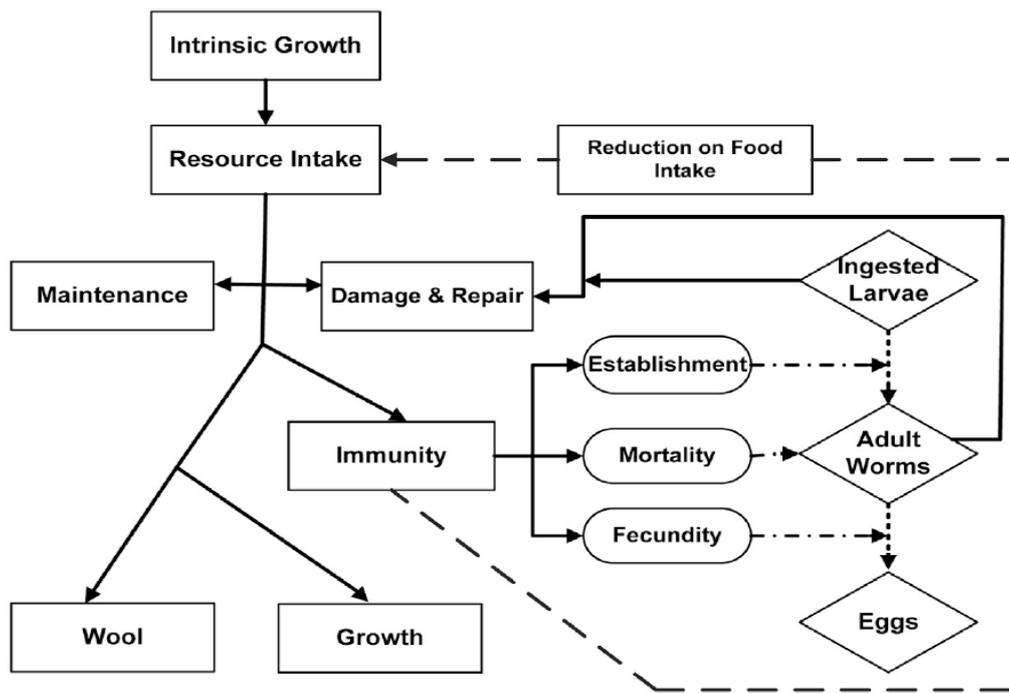
Mathematical modeling provides an improved understanding of the parasitic epidemiology (Callinan *et al.*, 1982; Barger, 1989) and of the underlying mechanisms of the infection, as the immune response (Prada Jiménez de Cisneros *et al.*, 2014). Indeed, this *in silico* approach allows redoubling the researches without resort to multiple infestations. In this way, mathematical modelling can be used to simulate many scenarios in order to find an integrated parasitism control strategies (Leathwick *et al.*, 1995; Barnes *et al.*, 1995; Saccareau *et al.*, 2016). To our knowledge, some attempts were made focusing on the environmental weather, an optimized anthelmintic usage and the pasture and flock management to minimize the development of larvae resistance (Barnes and Dobson, 1990; Barnes *et al.*, 1995; Learmount *et al.*, 2006) but no researches study the impact of host nutrition or breeding for resistance to parasitism on *H. contortus* infection.

The objective of this paper was to develop a methodology to investigate a large integrated parasitism control strategy to minimize *H. contortus* infection in sheep flock and delay the development of larvae resistance without developing a new model. The previous published model of Saccareau *et al.* (2016) provided a good basis for this work as it takes into account the impact of a different anthelmintic usage, the host nutrition and resistance on the level of infection and production of an infected sheep flock. This model was first developed for an infection with the parasite *T. circumcincta*. The model is sufficiently generic to be able to consider another parasite. This paper

focus on the methodology to adapt a model dedicated to a parasite to another parasite. As the modeling conception was not specific to the considered parasite, the aim of the present paper was to propose the strategy to modify model parameters in order to study the most virulent parasite in sheep *H. contortus* rather than the parasite *T. circumcincta*. To start, among the parameters specific to the parasite specie, those which were estimable from experiments should be discriminated from those which were unknown (because idiosyncratic to the modeling). On the one hand, for the estimable parameters, a meta-analysis allowed summarizing all published literature about the parasitic phase of *H. contortus* to provide universal estimations of the main life traits. On the other hand, concerning the assumed parameters, firstly a sensitivity analysis had to be performed in order to highlight the parameters which mostly contributed to the variations of the infection level. Then, estimations could be provided for the most influent parameters by the least squares method by minimizing differences between simulated output and available dataset. This calibration allows to considerably improve the precision of predicted outputs, necessary for a decision-making tool.

## MATERIALS AND METHODS

In order to explore the influence of the host nutrition, anthelmintic drenching protocols and resistance to gastrointestinal parasite, a previous model was used (Saccareau *et al.*, 2016) to simulate a flock of only growing lambs infected by *Haemonchus contortus* taking into account host characteristics (production and resistance). A brief description of this model is given below and a schematic diagram depicting the structure of the individual animal model is provided in Figure 1. Then, the methodology to modify this previous model developed, initially for the parasite *Teladorsagia circumcincta*, to simulate an infection with *Haemonchus contortus* was described.



**Figure 1** - A schematic description of the host-parasite interactions in sheep infected with gastrointestinal nematodes. Rectangular boxes indicate the flow of food resources, rounded boxes indicate host-parasite interactions, and diamond boxes indicate key quantifiable parasite life-cycle stages.

## 1. Model description

### 1.1. Individual lamb model

Briefly, individual lamb was assumed to ingest sufficient nutrients to meet its requirements (maintenance, growth, wool, immunity). Infection of gastro intestinal parasite was assumed to result in a protein loss (due to the ingested larvae and the adult worms). To reduce this protein loss, the host, initially immunologically naïve, invest in immune response (costing protein resource) as a function of their exposure to the parasites. The immune response was assumed to control the main life traits of the parasitic lifecycle: the establishment of the ingested larvae, the mortality of the adult worms and the fecundity of the female worms. The total immune requirements were calculated as the higher between the requirements to control the ingested larvae and the adult worms. However, some components of this immune response leads to a reduction in food intake (Greer *et al.*, 2008)

resulting in insufficient nutrient resources. Thus, the nutrients were first allocated to the maintenance requirements and the remaining nutrients were allocated proportionally between production and immune functions. A more detailed of the model description can be found in (Vagenas *et al.*, 2007a; b), (Laurenson *et al.*, 2011) and (Saccareau *et al.*, 2016).

## **1.2. Population model**

To simulate a whole flock, between animal variations (sometimes partially under genetic control) were assumed in the animal growth abilities (initial body weight and body composition expected at maturity), the requirements for maintenance (both protein and lipid) and the abilities to resist to the gastrointestinal parasites.

All the involved parameters were assumed normally distributed, even the immunity parameters. The skewed distribution of the output faecal egg count (matching those of Bishop and Stear (1997)) occurs as individual animals developed and expressed immunity and not as a direct input distribution. Each traits is characterised by the population mean, the coefficient of variation and the heritability, chosen to match those of Bishop *et al.* (1996), Bishop and Stear (1997), Vagenas *et al.* (2007c) and detailed in Saccareau *et al.* (2016).

All these parameters were assumed to be uncorrelated, except the traits associated with the immune response which were assumed strongly positively correlated ( $r=+0.5$ ) (Doeschl-Wilson *et al.*, 2008). In addition, random variation was assumed in the daily food intake to reflect the influence of environmental effect.

## **2. *Haemonchus contortus* modelling**

### **2.1. Modelling modifications of the parasitic phase**

A systemic review of the published literature on the parasitic phase of the parasite *H. contortus* followed by a meta-analysis to summarize the available information were previously performed (Saccareau *et al.*, submitted). They reported adult worms counted at necropsy from 7 days and the

larvae were fully established after 20 days (Saccareau *et al.*, 2016). So, the juvenile period was modelled with a normal distribution across this period, leading to mean of 14 days and a standard deviation of 1.64.

As the prepatent period of the parasite *H. contortus* was around 16-17 days (Borgsteede, 1981), a delay in the fecundity abilities was added with also a normal distribution from this time until 29 days.

## 2.2. Modification of the measurable parameters

Some parameters were measurable from experimental data. First the main life history traits of the parasitic life cycle of the parasite *H. contortus* were provided by a published meta-analysis (Saccareau *et al.*, submitted) providing powerful estimates summarized in the Table 1. Indeed, a meta-analysis was based on a systematic review of the published literature concerning the parasitic phase of *H. contortus*. Then, statistical models summarized the available information to provide robust estimations, here of the main life history traits of the *H. contortus* parasitic life cycle, and the experimental conditions which mostly influenced these estimations (e.g. infective dose, host breed and age, previous exposure to the parasites, infection duration post infection).

**Table 1** – Parameters of the life history traits of the parasite *H. contortus* provided by a previous meta-analysis (Saccareau *et al.*, submitted) compared to the values used for the parasite *T. circumcincta*.

Model parameter	Description	Value for <i>T. circumcincta</i>	Value for <i>H. Haemonchus</i>
$\epsilon_{max}$	Maximum establishment of ingested larvae	0.7	0.6
$\epsilon_{min}$	Minimum establishment of ingested larvae	0.06	0.04
$\mu_{max}$	Maximum mortality of adult worms	0.11	0.07
$\mu_{min}$	Minimum mortality of adult worms	0.01	0.005
$F_{max}$	Maximum fecundity of female worms	20	1875

$F_{min}$	Minimum fecundity of female worms	5	150
-----------	-----------------------------------	---	-----

The parasite *H. contortus*, contrary to *T. circumcincta*, is a hematophagous parasite and causes more damages. As a consequence, the protein loss had to be estimated for *H. Contortus* infection. In addition of the previous protein loss modelled for *T. circumcincta* (through damage to the gastrointestinal tract by ingested larvae and adult worms), a protein loss estimated from the blood loss was added for *H. contortus*. The proteins were mainly stored in the red blood cells. The number of red blood cells by blood litter was estimated as follows (Egbe-Nwiyi *et al.*, 2000):

$$\text{Number of red blood cells by blood litter} = \frac{\text{Package cell volume}}{MCV} \quad (1)$$

The mean corpuscular volume (MCV) was averaged by 50.9 femtoliters (Egbe-Nwiyi *et al.* (2000)). For healthy animals, the package cell volume, defined as the proportion of red blood cell over the total blood volume, was averaged by 34.2% (Gillett & Halmagyi, 1966). Following equation (1), the number of red cells by blood liter was averaged by  $6.72 \cdot 10^{12}$ . The protein amount stored in one blood cell was 32 picograms (personal communication) and so the protein amount by blood liter was around 214.4 grams. One female worm sucks 50 $\mu$ L/day (Clark *et al.* 1962) and the sex ratio of *H. contortus* was averaged by 50% (Saccareau *et al.*, submitted). So, the protein loss from blood was averaged as follows:

$$PLOSS_{blood}(g) = WB * 0.5 * 50 * 10^{-6} * 214.4$$

### 2.3. Estimation of unknown parameters

Some parameters were idiosyncratic to the modelling and then they were not be directly estimated by the meta-analysis (Saccareau *et al.*, submitted). For these parameters, in order to calibrate firstly the worm burden (no influence of the fecundity of the female worms), 4 main parameters were highlighted to mostly contribute to the variation of the level infection with the parasite *T. circumcincta* by a previous sensitivity analysis (Saccareau *et al.*, 2016): the constants driving the

speed of the immune response for the establishment and mortality rates, the constant used in the calculation of the cumulative larval intake and the maximum larval intake parameter (daily larval intake beyond which the immune response does not increase). But, small datasets were available in the published literature (worm burden requiring sheep slaughter) and the maximum larval intake was equal to 10,000 for the parasites *T. circumcincta* (Laurenson *et al.*, 2011) and *T. colubriformis* (Steel *et al.*, 1980). In addition, the meta-analysis of the parasitic phase of *H. contortus* reported a density dependence effect from 10,000 L<sub>3</sub> ingested larvae that corroborated this value. So, this parameter was not included in the parameters to estimate and was kept to its nominal value (10,000).

For the three remaining parameters, estimations could be provided by least squares method by minimizing the differences between the simulated output of our model and published data, i.e. the mean squared errors (MSE):

$$MSE = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2$$

where  $y_i$  and  $\hat{y}_i$  were respectively the experimental data and the corresponding simulated output.

The nominal values of the parameters to estimate and their range of variation were provided in the Table 2. The ranges of variation of the parameters were chosen wide to be sure to explore the true value. As they were constrained by a non-negative value, that led to asymmetric intervals around the nominal value used. The paper of Barger *et al.* (1985) was used to calibrate the worm burden output of our model because they used 4 different infective doses and slaughtered the animals at 5 different dates (along the infection duration) leading to 20 experimental data for the same paper. The experimental animals used in this paper were fine-wool Merino wethers, 6 months old and had experienced light infections with nematodes.

**Table 2** – Unknown model parameters estimated by minimisation of the difference between experimental data and the corresponding simulated output.

Model parameter	Description	Nominal value	Minimum of variation range	Maximum of variation range
$K_{\varepsilon}$	Constant of relation between establishment rate and protein requirements for immunity	19,000	100	100,000
$K_{\mu}$	Constant of relation between mortality rate and protein requirements for immunity	35,000	100	100,000
$cli$	Constant relationship between the cumulative larval intake on day $t$ and $t-1$	1,000	500	5,000

To search the global minimum of MSE value, we used the FORTRAN NAG routine E05UCF generating randomly a number of different starting points along the range of variation and performing a local search from each using sequential quadratic programming. The resulting local minima were ordered and the ten best minima returned in order of ascending values of the objective function (i.e. MSE value). If a sufficient number of starting points were chosen the value returned in first position would be the global minimum.

The local search of the minimum ( $x^*$ ) was performed with the FORTRAN NAG routine E04UCA using a sequential quadratic programming (SQP) method (Gill *et al.*, 1983, 1986). SQP was the most successful optimisation method for a nonlinear objective function ( $f(x)$ ) subject to constraints. SPQ was an iterative method solving a sequence of Quadratic Programming (QP) sub problems and then using the solution to construct the next iteration  $x^k$  in such way that  $x^k$  converged to  $x^*$ . In this way, SPQ method was similar to Newton and quasi-Newton methods, but the implementation of SQP method was a bit more complicated due to the presence of constraints. As the first derivatives were not calculable with our model, they were approximated by finite differences by the routine.

## 2.4. Verification of model adequacy

To measure if the model outputs mimic observed values, we used the same dataset of Barger *et al.* (1985) as for the calibration. The MSE can be decomposed in three measures: the bias, the difference between the standard deviation of the measurements and the standard deviation of the simulated values (SDSD) and a remainder (linked to the correlation between observed and simulated values) as follows:

$$MSE = (Bias)^2 + SDSD + remainder$$

where

$$bias^2 = \left( \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n y_i - \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \hat{y}_i \right)^2$$

$$SDSD = (\sigma_Y - \sigma_{\hat{Y}})^2 \frac{n-1}{n}$$

$$remainder = 2 \sigma_Y \sigma_{\hat{Y}} (1 - \rho) \frac{n-1}{n}$$

where  $\sigma_Y$ ,  $\sigma_{\hat{Y}}$  and  $\rho$  were respectively the standard deviation estimations of the data  $y$ , the model output  $\hat{y}$  and the correlation between  $y$  and  $\hat{y}$ .

The two first term of the decomposition, the bias and the SDSD values, measured the extent to which observed and simulated values have similar average and ranges respectively.

Another measure of adequacy between the simulated and observed values was the coefficient of correlation, which was classic statistical calculation measuring if the model mimics the observed variation. The last criteria for model output evaluation was the coefficient of efficiency  $EF$  (corresponding to the coefficient of determination  $R^2$  usually used to evaluate the explanatory power of statistical models) defined as:

$$EF = 1 - \frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}$$

where  $y_i$  was the measured values and  $\bar{y}$  their mean,  $\hat{y}_i$  was the simulated output. A model would be perfect when the efficiency is equal to 1 whereas a model with efficiency close to zero is not good (it does not better than the average).

## RESULTS

The global minimum found by the FORTRAN routine was provided in the Table 3.

**Table 3** – *Parameter estimations (and confidence intervals) calculated by minimizing the differences between the observed and simulated values, and nominal value of each parameter (value previously used).*

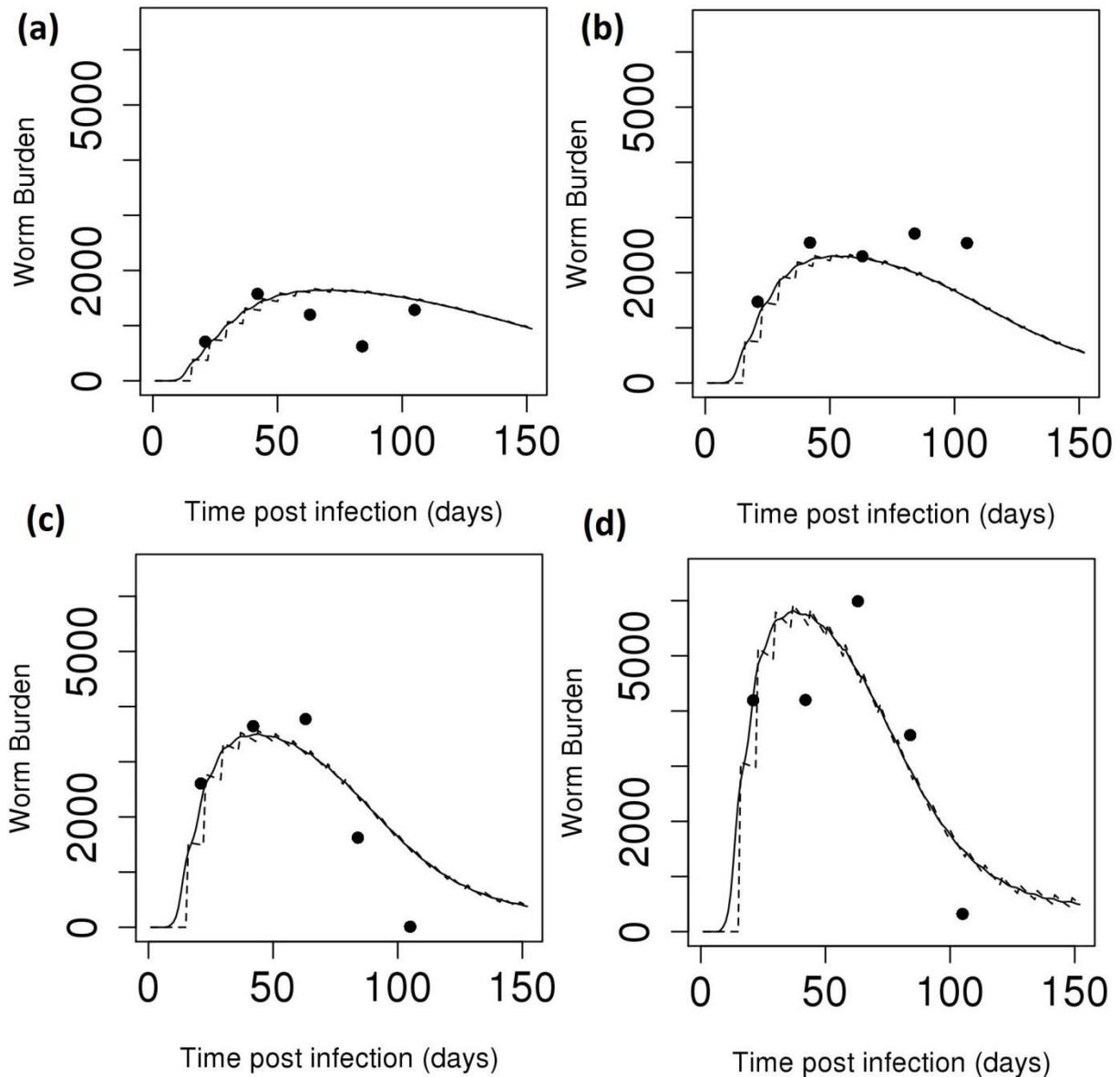
Model	Estimation	Nominal	Correlations		
parameter	(confidence intervals)	value	$K_\varepsilon$	$K_\mu$	cli
$K_\varepsilon$	9,735.42 ([-24,922.53 ; 44,393.37])	19,000	1	0.49	-0.85
$K_\mu$	83,496.68 ([81,427.62 ; 85,565.75])	35,000		1	-0.79
cli	1,956.84 ([-3,573.98 ; 7,487.67])	1,000			1

The estimations were very different from the nominal values previously used and the correlations between the estimations were very high. The estimations were based on the minimization of the MSE value, which is a measure of adequacy of the predicted output to observed data. The old and new values of the parameters were compared in term of adequacy between the simulated outputs and observed values by calculating several criteria, other than the MSE (Table 4).

**Table 4** – *Measures of the adequacy of the model output to the observed data before and after calibration of the four parameters.*

	MSE	Bias <sup>2</sup>	SDSD	Remainder	Correlation	Efficiency
Before calibration	2,137,778.89	697,753.74	34,826.16	1,405,198.99	0.64	-0.05
After calibration	588,461.99	40.54	59,510.06	528,911.39	0.86	0.74

As expected the MSE was considerably decreased by the calibration, but more interestingly it was its bias part which was greatly decreased and the mean of the simulated outputs was very close of the mean of the published data (bias close to 0). The coefficient of correlation and above all the coefficient of efficiency were considerably improved by the calibration. Graphically, the simulated outputs after calibration were in accordance with the observed level of infection for the four infective doses (Figure 3). Sometimes, the differences between simulated and observed worm burden were due to unexpected observations, as the data used a limited number of animals leading to high variability in the observations (Figure 3b). The dashed lines represent the simulated *worm burden with a fixed day of maturation at 16 days* (Borgsteede, 1981) *as was modelled previously before to add a normal distribution between 7 and 20 days. The differences between the two curves occurred mainly at the beginning of infection and smoothed along time. The estimation of the same three parameters was also made with the fixed age of worm maturation and the MSE was much higher (735,540.81).*



**Figure 3** – A comparison between experimental observations (black points) for worm burden by Barger et al (1985) to simulated output (solid lines), for 4 infective doses : (a) 600L<sub>3</sub> by week, (b) 1,200L<sub>3</sub> by week, (c) 2,400L<sub>3</sub> by week, (d) 4,800L<sub>3</sub> by week. The dashed lines represent the simulated worm burden with a fixed day of maturation at 16 days as previously (Borgsteede, 1981).

## DISCUSSION

The aim of the present paper was to develop an epidemiological model to investigate the impact of host nutrition and resistance and of different anthelmintic uses on the infection and production of a parasite sheep flock with *H. contortus*. The model of (Saccareau *et al.*, 2016) previously published for *T. circumcincta* infections was used as a basis for this work. This paper focused on the methodology to change the modelled parasite. The first question to answer was: can we keep the same modelling? The gastro intestinal nematodes have the same life-cycle and the same impact on their host whatever the specie so the same modelling can be kept but we needed to adapt the parameters underlying these processes according to the modelled species. In order to calibrate the model, the parameters specific to another species had to be discriminated between those which were known (referenced in the literature) from those which need to be estimated from experiments. For the parameters estimable from the literature, a systematic review of the published papers about experimental infections of *H. contortus* was performed, followed by a summary of this available information with a meta-analysis allowing to provide robust estimations of the main life history traits of the parasitic phase of *H. contortus* (Saccareau *et al.*, submitted). Elsewhere, some parameters were idiosyncratic to the modelling and remained unknown. To highlight among these unknown parameters those which mostly contribute to the variation in the infection level, a sensitivity analysis had to be performed. The previous sensitivity analysis performed on the previous model with *T. circumcincta* (Saccareau *et al.*, 2016) was used to order the unknown parameters according to their influence on the infection level. Then the three most important parameters were approximated by the method of least squares on observed datasets. After calibration, the adequacy of the model to the published data was consequently improved compared to the outputs with the previous assumed parameters. However, the data used to calibrate and validate the model were the same, so the estimations could be less universal than those provided by a meta-analysis.

The selection of the unknown parameters to be estimated which mostly contributed to the variations in the level of infection and must be estimated from data was based on a previous published sensitivity analysis performed on infection with the parasite *T. circumcincta* (Saccareau *et al.*, 2016).

The assumption was made that the ranges of variation of the unknown parameters were the same whatever the parasite. This assumption was not valid for the fecundity of the female worms but as we were interested in the parameters influencing the worm burden, the parameters related to the fecundity were not considered. Before the calibration of faecal egg count, a preliminary sensitivity analysis on the model with *H. contortus* should be interesting in order to study if the main parameters influencing the output worm mass (i.e. total egg output) were the same for both parasites.

Three unknown parameters were left out as they did not influence the output infection level: the parameter scaling the worm mass as an equivalent larval intake to estimate the potential protein loss due to worm mass, the minimum protein loss and the inflection point of the larval intake to estimate the protein requirements for immunity. They could be included in the estimation with a larger dataset to have better predictions of the protein loss. The maximum larval intake was also discarded of the estimations, even if it mostly contributed to the output worm mass variations, because an *a priori* for this parameter was available for others parasites (Steel *et al.*, 1980; Laurenson *et al.*, 2011). In addition, their reported values (maximum larval intake = 10,000) for this parameter was enhanced by the meta analysis of the *H. contortus* life history traits (Saccareau *et al.*, submitted) which reported a density dependence effect from 10,000 L<sub>3</sub> ingested. This parameter was initially included in the estimations from the published data of Barger *et al.* (1985), but a calibration of 4 parameters leaded to an Hessian matrix degenerated, the results cannot be interpreted. Even with only three parameters to estimate, the confidence intervals were very high suggesting that the dataset was too small to estimate accurately the parameters. However, to calibrate the worm burden, the slaughter of animals was necessary; consequently, few studies measured a large number of animals. Indeed, this dataset was the only one with several slaughter dates along infection (5 different dates). In addition, it also offered the benefice to study several infective doses, which had a significant impact on the life cycle of *H. contortus* (Saccareau *et al.*, submitted), allowing to estimate the unknown parameters with different experimental conditions and leading to more universal estimations.

The most studied measure of infection in the bibliography was the faecal egg count which was the least expensive. An estimation of the fecundity constant (leading the speed of the immune response for this trait) and maximum of fecundity (measuring the fecundity of female worms in immunologically naive host) was performed with the faecal egg count reported by Bricarello *et al.* (2005) with the same method as for the worm burden. This paper was used as the animals were infected by 300 L<sub>3</sub> of *H. contortus* three times per week, for 12 weeks, mimicking natural infections. However, the best local minimums, found from different starting points, were all different suggesting that the global minimum was not found. This absence of convergence could be due to the high variability in the faecal egg count measurements and the small number of animals measured in the paper used (group of 6 animals) could lead to inaccurate mean estimations and a high variability of FEC estimates at each considered point. This problem could be overcome with a larger dataset or with a combination of several datasets from different published paper taken into account simultaneously for the estimation of the fecundity parameters (maximum and constant driving the acquisition of immunity). But as the hosts showed significant resistance differences on the egg output (Saccareau *et al.*, submitted), the different papers should study the same breed or different breeds with the same resistance abilities. If the combination of several dataset cannot allow convergence towards a global minimum, more researches on the modelling of the fecundity of *H. contortus* had to be undertaken.

In this paper, the estimation of the main unknown parameters was done by calibrating sequentially the worm burden and the faecal egg count, but it could be explored a simultaneous estimation by minimising a multi-objectives function. For this kind of optimization, the weight to give at each objective must be reflected. As both model outputs did not have the same units they could be first weighted by the inverse of the variance over all experiments. As the number of data to minimize each objective was also different, it must be taken into account in the objective criterion to minimize. Some assumptions should be verified: (i) the data, i.e. the papers chosen and the different measurements of each one, must be independent (if several paper were used, predictions would be

improved by taking into account a block herd effect), (ii) the homoscedasticity of the data used should be verified, (iii) the assumed law should also be the same for both outputs (due to the skewed distribution of the faecal egg count, a log transformation should be applied).

The estimation of the unknown parameters was based on the minimisation of the MSE criteria. The best criterion would be the mean squared error of prediction (MSEP) corresponding, by analogy with the MSE, to the expectation of the squares of the differences between each observation and the simulated output corresponding. The principle was based on cross validation (Efron and Tibshirani, 1994) : an observation was removed of the dataset, the parameters were estimated with the remaining observations (by minimisation of the MSE) and the MSEP was calculated with the removed observation. This process was repeated for each observation of the dataset. However, the estimation based on the MSE was already very time-consuming (more than one day of calculation for only the worm burden calibration with 20 data) and too much repetitions were not possible.

In conclusion, this paper provided a rigorous and generic methodology to adapt a previous published epidemiological model to the parasite *H. contortus*. This work leads to a consequent model taking into account the management of the anthelmintic drenching, the host nutrition and resistance to the gastro-intestinal parasites, to simulate the evolution of an infection with the parasite *H. contortus*, which was the most prevalent parasite in sheep. The calibration by a meta-analysis, a sensitivity analysis and the estimation of the most influential unknown parameters by least squares method helped to carefully extent a complex model allowing to predict accurately the evolution of the infection inside the host. Nevertheless, further researches were still ongoing to model the fecundity of the female worms which was an important step of the *H. contortus* lifecycle and the free living stages.

## REFERENCES

- Barger, I. A.** (1989). Genetic resistance of hosts and its influence on epidemiology. *Special Issue: 13th W.A.A.V.P. Conference* **32**, 21–35. doi:10.1016/0304-4017(89)90153-2.
- Barger, I. A., Le Jambre, L. F., Georgi, J. R. and Davies, H. I.** (1985). Regulation of *Haemonchus contortus* populations in sheep exposed to continuous infection. *International Journal for Parasitology* **15**, 529–533. doi:10.1016/0020-7519(85)90049-9.
- Barnes, E. H. and Dobson, R. J.** (1990). Population dynamics of *Trichostrongylus colubriformis* in sheep: computer model to simulate grazing systems and the evolution of anthelmintic resistance. *International journal for parasitology* **20**, 823–831.
- Barnes, E. H., Dobson, R. J. and Barger, I. A.** (1995). Worm control and anthelmintic resistance: adventures with a model. *Parasitology Today* **11**, 56–63. doi:10.1016/0169-4758(95)80117-0.
- Bishop, S. C. and Morris, C. A.** (2007). Genetics of disease resistance in sheep and goats. *Special Issue: The Outlook of Quantitative and Molecular Genetics Applications in Improving Sheep and Goats* **70**, 48–59. doi:10.1016/j.smallrumres.2007.01.006.
- Bishop, S. C. and Stear, M. J.** (1997). Modelling responses to selection for resistance to gastrointestinal parasites in sheep. *Animal Science* **64**, 469–478. doi:10.1017/S1357729800016088.
- Bishop, S. C., Bairden, K., McKellar, Q. A., Park, M. and Stear, M. J.** (1996). Genetic parameters for faecal egg count following mixed, natural, predominantly *Ostertagia circumcincta* infection and relationships with live weight in young lambs. *Animal Science* **63**, 423–428. doi:10.1017/S1357729800015319.
- Blake, N. and Coles, G.** (2007). Flock cull due to anthelmintic-resistant nematodes. *Veterinary Record* **161**, 36–36.

- Borgsteede, F. H. M.** (1981). Experimental cross-infections with gastrointestinal nematodes of sheep and cattle. *Zeitschrift für Parasitenkunde* **65**, 1–10.
- Bricarello, P. A., Amarante, A. F. T., Rocha, R. A., Cabral Filho, S. L., Huntley, J. F., Houdijk, J. G. M., Abdalla, A. L. and 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* **134**, 99–109. doi:10.1016/j.vetpar.2005.05.068.
- Callinan, A. P. L., Morley, F. H. W., Arundel, J. H. and White, D. H.** (1982). A model of the life cycle of sheep nematodes and the epidemiology of nematodiasis in sheep. *Agricultural Systems* **9**, 199–225. doi:10.1016/0308-521X(82)90020-8.
- Clark, C. H., Kiesel, G. K. and Goby, C. H.** (1962). Measurements of blood loss caused by *Haemonchus contortus* infection in 177 sheep. *American journal of veterinary research* **23**, 977–980.
- Doeschl-Wilson, A. B., Vagenas, D., Kyriazakis, I. and Bishop, S. C.** (2008). Exploring the assumptions underlying genetic variation in host nematode resistance. *Genet. Sel. Evol* **40**, 241–264.
- Efron, B. and Tibshirani, R. J.** (1994). *An introduction to the bootstrap*. CRC press.
- Egbe-Nwiyi, T. N., Nwaosu, S. C. and Salami, H. A.** (2000). Haematological values of apparently healthy sheep and goats as influenced by age and sex in arid zone of Nigeria.
- Gill, P. E., Murray, W., Saunders, M. A. and Wright, M. H.** (1983). *User's Guide for SOL/NPSOL: A Fortran Package for Nonlinear Programming*. DTIC Document.
- Gill, P. E., Murray, W., Saunders, M. A. and Wright, M. H.** (1986). *User's guide for NPSOL (version 4.0): A Fortran package for nonlinear programming*. DTIC Document.
- Greer, A. W., Huntley, J. F., Mackellar, A., McAnulty, R. W., Jay, N. P., Green, R. S., Stankiewicz, M. and Sykes, A. R.** (2008). The effect of corticosteroid treatment on local immune responses,

- intake and performance in lambs infected with *Teladorsagia circumcincta*. *International journal for parasitology* **38**, 1717–1728.
- Kaplan, R. M. and Vidyashankar, A. N.** (2012). An inconvenient truth: global worming and anthelmintic resistance. *Veterinary parasitology* **186**, 70–78.
- Laurenson, Y. C. S. M., Bishop, S. C. and Kyriazakis, I.** (2011). In silico exploration of the mechanisms that underlie parasite-induced anorexia in sheep. *British Journal of Nutrition* **106**, 1023–1039. doi:10.1017/S0007114511001371.
- Learmount, J., Taylor, M. A., Smith, G. and Morgan, C.** (2006). A computer model to simulate control of parasitic gastroenteritis in sheep on UK farms. *Veterinary Parasitology* **142**, 312–329. doi:10.1016/j.vetpar.2006.07.012.
- Leathwick, D. M., Vlassoff, A. and Barlow, N. D.** (1995). A model for nematodiasis in New Zealand lambs: The effect of drenching regime and grazing management on the development of anthelmintic resistance. *International Journal for Parasitology* **25**, 1479–1490. doi:10.1016/0020-7519(95)00059-3.
- Prada Jiménez de Cisneros, J., Stear, M. J., Mair, C., Singleton, D., Stefan, T., Stear, A., Marion, G. and Matthews, L.** (2014). An explicit immunogenetic model of gastrointestinal nematode infection in sheep. *Journal of The Royal Society Interface* **11**,. doi:10.1098/rsif.2014.0416.
- Saccareau, M., Sallé, G., Robert-Granie, Duchemin, T., Jacquiet, P., Blanchard, A., Cabaret, J. and Moreno, C.** (submitted). A systematic review and meta-analysis of the main life history traits involved in the parasitic phase of *Haemonchus contortus* infection in sheep. *Parasites and Vectors*.

## 4.2 Perspectives suite à ce travail préliminaire

Cet article est en cours de rédaction et des analyses supplémentaires sont prévues afin de finaliser ces recherches. Tout d'abord, l'estimation des paramètres inconnus influençant la quantité d'oeufs excrétés par jour n'a pas abouti jusqu'à présent à cause de problème de convergence. Afin de palier à ce problème, nous envisageons de refaire ces analyses en log-transformant les données et les sorties simulées correspondantes. Si cela n'est pas suffisant, nous avons prévu de combiner plusieurs jeux de données, issus éventuellement de plusieurs articles publiés. Pour cela, il faudra être rigoureux en sélectionnant des expériences utilisant des races avec la même résistance aux parasites gastro-intestinaux car il a été montré dans la précédente méta-analyse que la résistance de l'hôte affectait significativement la fécondité des vers femelles *H. contortus*.

De plus, la validation des sorties du modèle a été faite ici en utilisant le même jeu de données que celui utilisé pour la calibration des paramètres. Une validation faite à partir d'autres jeux de données indépendants démontre une estimation des paramètres plus universelle menant à de bonnes qualités d'ajustement quelque soit le jeu de données et ses conditions expérimentales. Cette étape sera possible une fois l'estimation des paramètres influençant le nombre d'oeufs excrétés réalisée, car de nombreux articles publiés renseignent le nombre d'oeuf par gramme de fèces (cette mesure ne nécessitant pas l'abattage des animaux). Ainsi, il sera également possible de valider les sorties simulées du modèle pour différentes stratégies de traitements, de nutrition et différentes capacités de résistance des hôtes.



## Chapitre 5

# Bilan et perspectives.

### Sommaire

---

<b>5.1</b>	<b>Place de notre modèle dans la multitude de modèles épidémiologiques sur les nématodes gastro-intestinales.</b>	<b>164</b>
5.1.1	1 animal <i>vs</i> troupeau.	164
5.1.2	Troupeaux d'agneaux <i>vs</i> troupeaux entiers.	165
5.1.3	Modélisation explicite de l'hôte.	166
<b>5.2</b>	<b>Améliorations possibles du modèle.</b>	<b>166</b>
5.2.1	Infection naturelle, une infection mixte.	166
5.2.2	Contournement possible des larves à la réaction immunitaire.	167
5.2.3	Modélisation du pâturage.	168
<b>5.3</b>	<b>Quel degré de précision ?</b>	<b>169</b>
<b>5.4</b>	<b>Utilisations futures de notre modèle.</b>	<b>171</b>
5.4.1	Valoriser les atouts de notre modèle.	171
5.4.2	Recherche d'une stratégie intégrée de la gestion du parasitisme.	172
5.4.3	Intégration dans les schémas de sélection.	173
5.4.4	Un modèle à la croisée de différentes disciplines.	174

---

Un précédent modèle épidémiologique et génétique des nématodes gastro-intestinales développé par le Roslin Institute ([298, 297, 174, 177]) a été utilisé comme base pour nos travaux de recherche. En effet, ce modèle était l'unique modèle prenant en compte à la fois la nutrition et la résistance de l'hôte ainsi que la possibilité de moduler la stratégie de traitements des animaux (quelle proportion du troupeau traiter ? sur quel critère ? quand ?). Il permettait d'évaluer l'impact de ces différentes stratégies de contrôle sur un troupeau d'agneaux en croissance naturellement infecté par le parasite *T. circumcincta*. Ainsi, il devenait nécessaire de rajouter la modélisation des femelles adultes à l'origine de la contamination de la pâture de ces agneaux en croissance. Après avoir pris en compte leurs besoins nutritionnels pendant les phases de

gestation et de lactation, une modélisation permettant de modifier la priorisation l'allocation des nutriments entre les fonctions de reproduction et immunitaires permet d'évaluer l'origine nutritionnelle de leur perte d'immunité autour de l'agnelage ([142, 140]). De plus, la modélisation explicite du renouvellement du troupeau (accouplements, reproductions, réformes) permet d'avoir un troupeau durable et de pouvoir faire des prédictions sur le long terme. Une évaluation graphique de l'adéquation des sorties du modèle avec des données publiées a permis de valider la modélisation des femelles adultes. De plus, une analyse de sensibilité a dégagé les paramètres inconnus qui contribuaient fortement aux variations du niveau d'infection du troupeau.

Afin de modéliser à présent le parasite *H. contortus* très virulent dans les régions relativement chaudes et humides, une méta-analyse des principaux traits de vie de sa phase parasitaire a été faite pour résumer les connaissances de la bibliographie et estimer ces paramètres. D'autres paramètres demeureraient inconnus car propre à la modélisation et ont pu être estimés en minimisant les écarts entre des données publiées et les sorties du modèle correspondantes. Après calibration, les performances du modèle en termes d'adéquation à la réalité ont été largement augmentées, mais un jeu de données plus conséquent aurait été nécessaire pour avoir une meilleure confiance dans ces estimations (intervalles de confiance plus réduits).

## 5.1 Place de notre modèle dans la multitude de modèles épidémiologiques sur les nématodes gastro-intestinales.

### 5.1.1 1 animal *vs* troupeau.

Au cours de ces travaux de recherche, nous avons pu voir qu'il existait une importante variabilité à la fois entre les races, avec les races tropicales qui montrent une meilleure résistance aux parasites ([35]), mais aussi entre les animaux d'une même race, laissant supposer que cette variabilité est partiellement sous le contrôle génétique avec des héritabilités reportées entre 0.2 et 0.4 ([223]).

Cependant, malgré de nombreux efforts de recherche avec des études expérimentales, cette variabilité génétique est peu prise en compte dans les approches de modélisation. Le seul modèle qui utilise explicitement cette variabilité est celui de Prada Jiménez de Cisneros et al ([243]). Il représente la variabilité génétique de l'hôte avec une variation sur les deux réponses immunitaires clés, à savoir les anticorps IgE et IgA qui vont respectivement participer au contrôle de l'établissement des larves et de la fécondité des vers femelles. De ce fait, ce modèle prend uniquement en compte la réponse immunitaire acquise et ne tient pas compte de la réponse immunitaire innée, qui a pourtant été démontrée comme importante lors d'infestation de nématodes gastro-intestinale (il existe un déterminisme génétique de la réponse à une primo infection). Par conséquent, la stratégie de sélection qu'ils proposent ne permet de réaliser qu'une sélection génétique partielle concernant seulement la réponse immunitaire acquise. Enfin, malgré le fait

qu'ils soulignent que les alternatives les plus encourageantes à l'utilisation de traitements sont aussi la vaccination et la nutrition de l'hôte, celles-ci ne sont pas envisagées comme stratégies complémentaires.

Ainsi, notre modèle présente l'important avantage de prendre en compte explicitement la variabilité génétique entre les animaux et de pouvoir étudier entre autre l'impact d'une sélection génétique sur une réponse immunitaire globale. En effet, dans notre modèle les caractères variant selon le contrôle génétique de l'hôte sont des constantes dirigeant la rapidité de l'acquisition de l'immunité pour chacun des principaux traits de vie du stade parasitaire (à savoir l'établissement des larves ingérées, le taux de mortalité des vers adultes et la fécondité des vers femelles) sans aucune distinction entre immunité innée ou acquise.

### 5.1.2 Troupeaux d'agneaux *vs* troupeaux entiers.

Souvent les modèles épidémiologiques du parasite gastro-intestinal se concentrent sur l'évolution de l'infection au sein d'un troupeau d'agneaux en croissance, généralement naïf aux parasites gastro intestinaux et donc très sensibles ([187, 98, 299, 174, 177, 243]). La modélisation de femelles adultes a d'abord été introduite dans ces modèles par Leathwick et al ([188, 186]) dont l'objectif était d'étudier l'évolution de la résistance aux anthelminthiques. Ainsi, même si leur contribution à la contamination de la pâture était supposée insignifiante initialement, elles ont dû être modélisées car elles influencent potentiellement la fréquence du gène résistant du parasite. Mais ce modèle se concentre sur la dynamique du parasite et le développement de sa résistance, et ne s'intéresse pas au niveau d'infection chez l'hôte.

Pourtant les femelles adultes sont réputées pour avoir une baisse de leur système immunitaire autour de la période d'agnelage ([142]), participant grandement à la contamination des pâtures sur lesquelles se trouvent généralement les agneaux immunologiquement naïfs. Il est donc également essentiel d'évaluer l'impact des stratégies de contrôle du parasitisme sur leur niveau d'infection, afin de contrôler directement la source d'infection des agneaux en croissance mis sur les mêmes pâtures.

De plus, un autre avantage conséquent de modéliser les femelles adultes est de connaître exactement leur contribution à la contamination de la pâture. Il devient de ce fait possible de suivre l'évolution de la contamination au fur et à mesure des années sans avoir recours à des approximations à chaque début de saison de pâturage ([37]). En effet, ces approximations peuvent biaiser les résultats de prédiction de l'efficacité de stratégies de contrôle sur le long terme. Mises à part les recherches effectuées au cours des travaux de cette thèse, le seul modèle épidémiologique du parasite gastro-intestinal à modéliser explicitement les femelles adultes et leur excrétion totale d'œufs contribuant à la contamination de la pâture est celui de Learmount et al ([181]).

### 5.1.3 Modélisation explicite de l'hôte.

L'origine de la perte d'immunité des femelles adultes autour de l'agnelage est supposée avoir une origine nutritionnelle : pendant la période de reproduction les besoins nutritionnels sont très importants pour une quantité de nutriments ingérés limitée et les femelles adultes sont supposées allouer ces rares nutriments ingérés vers les fonctions de reproduction plutôt que vers les fonctions immunitaires ([142, 140, 141]). Ainsi, lorsqu'on modélise des femelles en reproduction il devient essentiel de modéliser explicitement les besoins de l'animal et l'allocation des nutriments ingérés. Hors mis le modèle de Laurenson et al ([176]) utilisé comme base pour nos travaux de recherche, le seul modèle épidémiologique des NGI à prendre en compte la gestion des nutriments et les besoins de l'hôte est celui de White et al ([318]). Toutefois, ce modèle prend en compte uniquement les besoins nutritionnels en énergie. Or, les parasites gastro-intestinaux sont connus pour causer des pertes de protéines chez son hôte : il est donc primordial de modéliser explicitement l'équilibre protéinique de l'animal comme dans le modèle choisi pour développer nos travaux de recherches.

D'autre part, nous avons développé sur le modèle de Doesch-Wilson et al ([84]) un paramètre permettant de changer la priorisation de l'allocation des nutriments ingérés entre les fonctions de production et immunitaire chez les femelles adultes. De nombreux efforts de recherche à partir de résultats expérimentaux ont été fournis pour trouver l'origine de cet effondrement de l'immunité chez les femelles en reproduction. Ainsi, cette approche de modélisation va permettre de vérifier *in silico* les mécanismes sous-jacents de ce phénomène. En effet, nous pourrions tester différentes stratégies de priorisation d'allocation des ressources. Enfin on peut imaginer des évolutions du modèle permettant de prendre en compte une variation entre animaux sur cette capacité de priorisation, potentiellement sous le contrôle génétique de l'hôte et/ou en interaction avec d'autres caractères.

Notons aussi qu'avec ce modèle il est possible d'examiner, indépendamment des infections de NGI, l'impact de restrictions alimentaires sur la production laitière ou la croissance grâce à cette modélisation explicite de l'hôte et de ses besoins nutritionnels.

## 5.2 Améliorations possibles du modèle.

### 5.2.1 Infection naturelle, une infection mixte.

Au cours des travaux de cette thèse nous avons dans un premier temps développé un précédent modèle sur l'évolution d'une infection naturelle du parasite *T. circumcincta* au sein d'un troupeau, puis dans un second temps nous avons proposé un ensemble de jeu de paramètres pour modéliser le parasite *H. contortus*. En réalité, les infections naturelles sont des infections mixtes avec la prédominance d'une espèce selon la saison. La modélisation d'infection mixte serait

possible en ayant une bonne connaissance du cycle parasitaire de chaque espèce et en calibrant chaque paramètre avec l'estimation pour une espèce en question, multipliée par la proportion de cette espèce du parasite présente en mettant : les estimations des traits de vie de chaque parasite \* proportion du parasite en question.

Cette approche paraît réalisable concernant les stades libres du cycle de vie des parasites sur la pâture qui se fait en fonction du climat extérieur (température, humidité. . .) mais pas en fonction des autres espèces parasitaires présentes sur cette pâture. Cependant la compétition entre parasites est peu renseignée dans la littérature concernant le développement des parasites à l'intérieur de l'hôte lors d'infection concomitante à plusieurs espèces. Ainsi, la modélisation devient plus subjective pour être mise en œuvre concernant les différentes étapes de la phase parasitaire à l'intérieur de l'hôte (établissement des larves ingérées, mortalité des vers adultes, fécondité des vers femelles).

### 5.2.2 Contournement possible des larves à la réaction immunitaire.

Actuellement, les alternatives à l'utilisation massive de traitements anthelminthiques les plus prometteuses sont la nutrition de l'hôte, la vaccination et la sélection génétique qui permettent toutes d'améliorer la réponse immunitaire de l'hôte pour combattre l'infection. Cependant, tout comme le parasite est capable de s'adapter aux nouvelles molécules anthelminthiques au fur et à mesure qu'elles sont développées, n'existe-t-il pas un risque que les larves s'adaptent aussi aux gènes déterminant la réaction immunitaire de l'hôte ?

En effet, le parasite dispose d'une multitude de gènes lui permettant de s'adapter à son milieu. Tout d'abord nous avons montré que le contrôle génétique de l'hôte était sous un déterminisme polygénique ce qui laisse supposer que les parasites vont avoir plus de difficultés à s'adapter à plusieurs cibles simultanément. La fitness des NGI (nombre de larves infestantes produites par l'hôte/nombre de larves infestantes ingérées) est la mesure adéquate pour évaluer l'évolution au cours du temps des NGI face à des petits ruminants résistants. [267] (dans [223]) a montré que les nématodes *T. circumcincta* issus d'une sélection chez des ovins résistants avaient une meilleure fitness que ceux qui étaient issus d'ovins sensibles. Cette adaptation n'a pas été remarquée par Saulai et al. ([266]) chez *H. contortus*, ni chez *T. colubriformis* ([155]). L'évolution de la fitness est donc variable et des études complémentaires s'avèrent nécessaires. A cause de ce manque de connaissance de ce processus, il paraît difficile pour le moment d'envisager une approche de modélisation. Notons que Leathwick et al ([185, 188]) ont tenté de modéliser grossièrement une fitness relative de différents génotypes (en l'absence de traitements) en réduisant un proportion des œufs relâchés dans la pâture du génotype homozygote résistant (RR), et sans affecter le nombre d'œufs relâchés par les génotypes hétérozygote (RS) et homozygote sensible (SS).

Dans les programmes de sélection génétique, la pression de sélection sur des caractères

résistants sera relativement faible car l'index de sélection sera partagé avec d'autres objectifs de sélection liés à la production, ce qui limite les risques d'adaptation du parasite à l'hôte résistant. De plus, l'objectif n'est plus d'éradiquer complètement le parasite mais plutôt de rechercher un équilibre entre l'hôte et le pathogène : « il ne faut plus chercher à éliminer les vers, mais à vivre avec » ([62] dans Tabel, 2011 [291]). Cette idée soutient une pression de sélection assez faible.

### 5.2.3 Modélisation du pâturage.

#### 5.2.3.1 Impact des plantes à tannins.

Durant les 20 dernières années, un effort expérimental, à la fois *in vivo* et *in vitro*, a permis de mettre en avant le pouvoir anthelminthique de certaines plantes riches en tannins condensés ([138]). L'effet positif de ces plantes sur le développement des œufs en larves infectieuses dans la pâture n'est pas vraiment démontré; en revanche, elles permettent de diminuer l'établissement des larves ingérées par l'hôte ainsi que leur fertilité ([127, 231]). Comme les aliments ingérés par l'hôte sont explicitement modélisés, si on souhaite intégrer cette alternatives aux traitements dans la gestion intégrée du parasite, il serait envisageable de mettre une probabilité qu'une proportion de l'herbe ingérée soit des plantes à tannins condensés et pénaliser le taux d'établissement et la fertilité selon l'efficacité de la plante choisie à modéliser.

#### 5.2.3.2 Influence du climat environnemental.

Précédemment, le modèle choisi pour nos travaux de recherche supposait un climat constant et donc une croissance constante de l'herbe du pâturage sur la période de simulation. Comme notre objectif consistait à simuler un troupeau sur plusieurs années, il était primordial de changer la modélisation de la pâture. Nous avons ainsi estimé grossièrement l'évolution de la croissance de l'herbe au cours de l'année en fonction des conditions climatiques de l'endroit choisi. Or ce compartiment du modèle pourrait être encore amélioré en mettant en paramètres d'entrée les données météorologiques (température, précipitations. . .) et en modélisant explicitement la croissance de l'herbe en fonction de ces variables d'entrée. White et *al.* ([318]) proposent des équations complexes pour estimer la croissance de la pâture à partir de ces variables. Mais la validation n'est faite que sur un site en particulier et montre que la quantité d'herbe disponible est sous-estimée au printemps. Ce fait peut sembler anodin mais dans notre modèle une mauvaise estimation de l'herbe disponible va amener un biais dans l'estimation du nombre de larves infestantes  $L_3$  par kilogramme d'herbe et donc dans le nombre total de larves ingérées par jour.

### 5.2.3.3 Modélisation de la contamination.

Dans notre modèle la contamination de la pâture est supposée uniforme. Or dans la réalité, les œufs sont relâchés dans la pâture au travers des fèces puis éclosent des larves au stade  $L_1$  puis  $L_2$  jusqu'à devenir des larves infestantes  $L_3$ . Au cours de ce processus, les larves peuvent migrer mais elles restent agrégées autours des amas de matières fécales. C'est en effet la modélisation adoptée par Gaba et al ([98]) et Fox et al ([96]).

En parallèle, il a été observé que les hôtes n'avaient pas un comportement uniforme dans leur manière de pâturer sur la parcelle ([96]). Ainsi, ces deux phénomènes d'hétérogénéité peuvent se contrebalancer et de ce fait une distribution uniforme est l'approche la plus simple (communication personnelle avec S. Bishop, 2015).

Toutefois, une approximation très simple pour étudier s'il existe un impact de la distribution des larves sur la pâture sans le modéliser précisément, serait de supposer une variation selon une loi de Poisson sur le nombre de larves ingérées total ([37]).

### 5.2.3.4 Prise en compte de la gestion des pâturages et de la conduite d'élevage.

Dans notre modèle, une des seules alternatives à l'utilisation de traitements qui n'est pas prise en compte dans la recherche d'une approche intégrée est la gestion des pâturages. Par exemple, chez les élevages caprins en Guadeloupe, une stratégie couramment utilisée est le pâturage mixte avec des bovins qui vont ingérer une partie des larves présentes dans la pâture en étant moins impactés que les caprins ([40]). Cette approche est aussi valable pour les troupeaux d'ovins ([148, 200]). Pour modéliser cette option de gestion, comme la distribution larvaire est uniforme sur l'ensemble de la pâture, il suffit de diminuer la quantité d'herbe disponible, et donc par conséquent la quantité de larves présentes sur cette herbe, en fonction de la capacité moyenne d'ingestion des bovins par jour et de la taille du troupeau.

Une autre gestion du parasitisme, est de procéder à une rotation des pâtures car si le parasite reste seul sur la pâture sans pouvoir se reproduire à l'intérieur de l'hôte il finit par quasiment disparaître. Il est possible de modéliser ce système en enregistrant la contamination de la pâture au moment où on enlève le troupeau de la pâture et appliquant le taux de mortalité des larves (en fonction des conditions météorologiques) sur la durée où la pâture est laissée seule. Le troupeau sera de son côté mis sur une pâture où la contamination initiale est fixée subjectivement en fonction de la saison ou estimée par le modèle.

## 5.3 Quel degré de précision ?

Nous venons d'énumérer les différents compartiments du modèle qui pourraient être ajoutés/améliorés. Mais notre modèle est déjà complexe car il prend en compte de beaucoup de

mécanismes et est donc composé de beaucoup d'équations basées sur de nombreux paramètres dont certains sont difficiles à calibrer. En modélisant trop précisément chaque mécanisme on risque de sur paramétrer notre modèle et alors d'omettre d'éventuelles interactions entre les mécanismes et de s'éloigner de la réalité. La calibration du modèle en devient d'autant plus difficile si trop de mécanismes influent simultanément.

Par exemple, rappelons que l'analyse de sensibilité faite dans le premier article nous avons déjà 27 paramètres ce qui est déjà conséquent pour ce type d'analyse qui nécessite beaucoup de simulations. Et nous avons également dû passer par une modélisation de la contamination de la pâture par le troupeau afin de pouvoir ne simuler qu'un seul animal. Même en ayant considérablement diminué les temps de calcul, une analyse de sensibilité préliminaire a été nécessaire avec la méthode de Morris ([225]) afin de sélectionner grossièrement un premier lot de paramètres avant de faire une analyse de sensibilité plus précise sur ceux-ci.

Dans la dernière partie de cette thèse, l'estimation de paramètres faite pour modéliser le parasite *H. contortus* a été faite en deux étapes. La première consistait à changer les paramètres des principaux traits de vie du parasite à l'intérieur de l'hôte qui étaient directement estimables à partir d'expériences. Une méta-analyse était la méthode la plus pertinente permettant de collecter et de résumer l'ensemble des informations présentes dans la littérature afin de sortir les estimations les plus robustes. Dans un second temps, les paramètres inconnus n'étant pas estimables directement ont dû être estimés en réduisant les écarts entre les sorties simulées et des données publiées, mesurés par la MSE. Comme le modèle a pour ambition de prédire l'impact de stratégies de contrôle, il aurait été plus intéressant de calibrer les paramètres en minimisant la MSEP, qui est justement la moyenne des carrés des erreurs de prédiction. La minimisation de la MSEP passe par une méthode de validation croisée qui consiste à enlever une donnée, estimer les paramètres en minimisant la MSE et à répéter le processus pour chaque donnée. Or, la calibration par la MSE prenait déjà plus d'une journée, il devenait donc difficile de calibrer le modèle en minimisant la MSEP dans un temps raisonnable. De plus, la calibration de 4 paramètres à partir d'un jeu de 20 données était impossible et la calibration de 3 paramètres à amener à des estimations avec des intervalles de confiance très grands, à cause de ce déficit du nombre de données par rapport au nombre de paramètres à estimer.

Des recherches ont également été menées pour essayer d'estimer les paramètres liés à la fécondité des vers femelles (constante d'acquisition de l'immunité et maximum de la fécondité) en minimisant les écarts entre données publiées et simulations correspondantes sur des mesures d'OPG. Cependant, ce caractère présente déjà beaucoup de variabilité dans les données utilisées ([45]) ce qui rend la calibration difficile. De plus, le manque de données disponibles n'a pas permis d'estimer globalement les paramètres. Il aurait été plus rigoureux de disposer des données individuelles plutôt qu'un aperçu graphique. Enfin, malgré la modélisation d'un délai de quelques jours dans l'acquisition de la capacité à excréter des œufs, il semblerait graphiquement que le moment du pic soit encore en avance par rapport aux données suggérant que des recherches

supplémentaires sur la modélisation de la fécondité sont nécessaires.

Actuellement, ce modèle est certes déjà complexe mais une validation avec des données publiées a tout de même montré qu'il avait une bonne adéquation avec la réalité permettant d'avoir confiance dans ses qualités de prédiction. Il sera plus facile par la suite de simplifier certains compartiments du modèle qui seraient moins influents selon l'objectif d'utilisation visé par l'utilisateur.

## 5.4 Utilisations futures de notre modèle.

### 5.4.1 Valoriser les atouts de notre modèle.

L'objectif final des travaux de modélisation est de pouvoir faire de la recherche *in silico* pour mieux comprendre des mécanismes sous-jacents ou faire de la prédiction. Plusieurs atouts du modèle développé au cours de cette thèse ont été discuté tout au long de ce manuscrit. Ainsi, maintenant que ce modèle est validé il serait intéressant d'explorer ces différents points. Par manque de temps, ce travail est gardé comme une perspective pour de futurs travaux de recherche pour poursuivre ces recherches.

Tout d'abord, la caractéristique principale de ce modèle est la prise en compte de la résistance génétique de l'hôte aux NGI. De ce fait, il faudrait dans un premier temps valider avec des données publiées les sorties du modèle pour différentes espèces montrant des différences dans leur capacité de résistance. Ensuite, ce modèle présentera un outil considérable pour étudier comment différentes stratégies de sélection pourraient affecter directement ou indirectement la résistance de l'hôte, la contamination de la pâture ou bien la transmission de l'infection des femelles adultes à leurs agneaux immunologiquement naïfs sur des périodes assez longues pour voir les effets génétiques accumulés.

Ensuite, un autre développement important de ce modèle est la possibilité de changer la priorisation de l'allocation de nutriments ingérés entre les besoins immunitaires et les autres besoins chez les femelles en reproduction. Cela permet d'explorer différents schémas d'affectation des ressources qui est un mécanisme encore peu compris de nos jours et qui est difficilement explorable par recherche expérimentale. Pour cela, des travaux supplémentaires seraient nécessaires car les schémas d'allocation des ressources changent dynamiquement à la fois au sein d'un même statut physiologique et entre les différents statuts physiologiques permettant ainsi l'accumulation de réserves corporelles afin de réduire les risques associés à des challenges environnementaux à des moments cruciaux de la vie de l'animal.

Un autre point soulevé au cours de cette thèse est le récent intérêt porté aux technologies d'élevage de précision permettant d'apporter des avancées significatives dans le phénotypage de la résilience avec de mesures simples mais à hautes fréquences au cours du temps, telles

que le poids de l'animal par exemple. Ces techniques permettent ainsi d'avoir des courbes de réponses, et de récupérations, suite à différents épisodes infectieux. Ces courbes sont des mesures intéressantes pour valider un modèle car les données sont nombreuses avec beaucoup d'animaux mesurés au cours du temps avec une haute précision qui jusqu'à présent était uniquement possible dans les fermes expérimentales. Ainsi après avoir validé notre modèle sur ces caractères de résilience, celui-ci devient également un puissant outil pour étudier une sélection des animaux pour une meilleure résilience. En effet, actuellement le modèle prend en compte une sélection des mâles ayant le plus petit nombre d'OPG mais il peut être facilement modifié afin de sélectionner sur le meilleur poids par exemple. Ainsi le modèle permettrait d'explorer l'impact de cette sélection sur la résistance et la production de la population, la contamination de la pâture, à la fois à moyen et long termes.

#### 5.4.2 Recherche d'une stratégie intégrée de la gestion du parasitisme.

Il existe un large nombre de modèles épidémiologiques étudiant l'évolution d'infection par des nématodes gastro-intestinaux ([175]). Cependant, la plupart d'entre eux se concentrent sur l'étude de l'impact d'une stratégie de lutte en particulier, sur le niveau d'infection et de production du troupeau ou sur l'évolution du développement de résistance larvaire.

Dans ce large panel de modèles épidémiologiques, nos travaux de recherches se démarquent en proposant le seul modèle permettant de prendre en compte une démarche de gestion intégrée du parasitisme combinant pour le moment la nutrition et la résistance de l'hôte, différentes stratégies d'utilisation des traitements ciblés. La nouveauté par rapport au modèle utilisé par Vagenas et al ([297, 298, 299]), Doesch-Wilson et al ([84]) et Laurenson et al ([176, 174, 177, 179]) réside dans l'ajout de la modélisation de femelles adultes en plus de celle des agneaux en croissance. Ainsi, on va pouvoir évaluer *in silico* la meilleure stratégie de lutte sur la résistance et résilience des agneaux en croissance mais aussi sur les femelles en reproduction qui sont connues pour perdre leur immunité autour de l'agnelage et causer la principale source d'infection pour leur agneaux immunologiquement naïf. De plus, nous avons également modélisé explicitement les accouplements et la structure d'âge du troupeau : chaque année, parmi le troupeau d'agneaux nés, une partie des femelles permettront de remplacer les brebis les plus âgées dans le troupeau de femelles adultes tandis que les mâles seront vendus une fois leur poids arrivé à maturité. Cette modélisation d'un troupeau durable permet d'étudier différentes stratégies de lutte sur le long terme. Cela prend beaucoup d'intérêt pour observer l'effet, notamment de la résistance génétique, sur le développement de la résistance larvaire afin d'être sûr que les études menées actuellement seront toujours vraies dans plusieurs années.

Cependant, ce modèle étant complexe il faut s'assurer de son adéquation à la réalité pour avoir confiance dans les prédictions proposées. Pour cela, il faut des jeux de données conséquents afin de pouvoir estimer correctement tous les paramètres inconnus. Nous avons vu lors de

l'estimation de paramètres dans la partie 1.4.2.3, qu'un jeu de 20 données ne permettait pas d'estimer plus de 3 paramètres (et encore avec de très grands intervalles de confiance). Nous disposons d'un jeu de données très intéressant sur un troupeau d'ovins élevés en Uruguay, naturellement infecté avec principalement *H. contortus*, avec la particularité de relever des mesures d'infections (OPG) à la fois les agneaux mais aussi sur les femelles autour de l'agnelage ([111, 112, 58]). Ces données forment une base solide pour calibrer notre modèle. Concernant la modélisation du parasite *H. contortus*, nous avons vu que les sorties étaient cohérentes pour des infestations expérimentales d'agneaux. Cependant, avant de pouvoir combiner le modèle avec le jeu de données, il faut s'assurer que la modélisation reste acceptable chez les femelles adultes lors d'infestation naturelle (ajustement des stades libres du parasite *H. contortus*).

### 5.4.3 Intégration dans les schémas de sélection.

Nous avons vu que la sélection génétique afin d'améliorer la réaction immunitaire de l'hôte pour mieux résister aux parasites gastro-intestinaux semble être une voie prometteuse vers un équilibre des interactions entre les petits ruminants et les parasites. Cependant, quelques interrogations persistent sur les effets à long terme de cette sélection par rapport à la résistance à d'autres maladies ou sur une possible adaptation des parasites aux mécanismes immunitaires. C'est pourquoi la gestion des infestations par les nématodes gastro-intestinaux doit désormais s'appuyer sur la combinaison raisonnée de plusieurs stratégies parmi lesquelles s'inscrit la sélection génétique et y tient un rôle incontournable.

Ainsi, un challenge avec un important enjeu économique est d'utiliser ce modèle pour évaluer l'impact de la sélection génétique des reproducteurs sur l'infestation à l'échelle d'un troupeau en prenant en compte en complémentarité une utilisation rationnelle des traitements et la nutrition de l'hôte. Il constitue déjà une bonne base car il modélise explicitement les accouplements et la transmission du matériel génétique (caractères de production et de résistance) à la descendance. De plus, le modèle actuel offre déjà la possibilité d'accoupler le troupeau de brebis adultes à des mâles aléatoires (achetés d'un autre troupeau) ou à des mâles sélectionnés, à savoir les agneaux mâles du troupeau ayant les plus petites mesures d'OPG.

Ainsi, les modèles de sélection génétique à l'échelle du schéma pourraient être utilisés pour décrire le niveau génétique des reproducteurs mâles utilisés chaque année par le modèle épidémiogénétique à l'échelle du troupeau. De ce fait, ces travaux de recherches permettraient de répondre à un ensemble de questions que l'on se pose afin d'évaluer le bénéfice de la sélection génétique, comme par exemple : quelle pression de sélection devrait-on appliquer sur la résistance au parasitisme pour obtenir au bout d'un temps raisonnable une réduction du nombre de traitements chimiques dans les élevages ? D'autre part, il serait également intéressant de tester une sélection sur des mesures d'infection autre que le nombre d'OPG, comme il a pu être discuté dans la partie 1.3.4.2.

#### 5.4.4 Un modèle à la croisée de différentes disciplines.

Ce modèle prend en compte plusieurs compartiments nécessitant diverses connaissances pour avoir une modélisation cohérente de chacun d'eux :

- Connaissances physiologiques pour la modélisation du métabolisme de l'animal. Nous avons rajouté au cours de ces travaux de recherche la modélisation de femelles en reproduction nécessitant de prendre en compte leurs besoins nutritionnels au cours de la période de gestation/lactation, la priorisation des nutriments ingérés et la mobilisation des réserves corporelles en prenant en compte leur équilibre énergétique.
- Connaissances en parasitologie afin de décrire correctement le cycle de vie du parasite, notamment lors de la modélisation des stades libres de *T. circumcincta* pour simuler le troupeau sur plusieurs années et lors de la méta-analyse sur les traits principaux de la phase parasitaire du parasite *H. contortus*.
- Connaissances en nutrition afin de modéliser la valeur énergétique et protéique de la ration ainsi que sa digestibilité.
- Connaissances en génétique pour modéliser l'impact d'une sélection génétique sur le niveau d'infection du troupeau et sur le développement de la résistance larvaire
- Connaissances en mathématiques et optimisation afin de calibrer le modèle et d'effectuer l'analyse la sensibilité de celui-ci.

Ce modèle est riche d'un grand nombre de collaborations avec des spécialistes de milieux divers afin de s'assurer de sa précision dans chacun des différents compartiments. Mon rôle de modélisatrice est passé par de nombreuses discussions avec chacun de ces spécialistes, nécessitant d'adapter son discours, afin d'en acquérir des connaissances et de les synthétiser sous forme d'équations mathématiques. Ainsi, ce travail a abouti à un modèle cohérent et bien appliqué aux différents mécanismes biologiques assurant de la pertinence des prédictions.

## Annexe A

# Synthèse sur la résistance génétique au parasitisme.

1 **La résistance génétique au parasitisme chez les petits ruminants : un enjeu de durabilité pour les**  
2 **productions à l'herbe**

3 MORENO-ROMIEUX C. (1), SALLÉ G. (5,6), JACQUIET P. (3), BLANCHARD A. (5,6), CHYLINSKI C.  
4 (5,6), CABARET J. (5,6), FRANCOIS D. (1), SACCAREAU M. (1), ASTRUC J.M. (4), BAMBOU J.C. (2),  
5 MANDONNET N. (2)

6 (1) INRA UMR1388, Génétique, Physiologie et Systèmes d'élevage, F- 31326 Castanet-Tolosan Cedex,  
7 France

8 (2) INRA UR0143, Unité de Recherches Zootechniques, F-97170 Petit-Bourg, France,

9 (3) INRA-ENVT UMR1225, Interaction hôte-agent pathogène, F-31076 Toulouse cedex, France

10 (4) IDELE, Institut de l'élevage, F- 31326 Castanet-Tolosan Cedex, France

11 (5) INRA UMR1282, infectiologie et santé publique, F-37380 – Nouzilly, France

12 (6) Université de Tours, UMR1282 Infectiologie et Santé Publique, F-37000 Tours,  
13

14 La résistance génétique des petits ruminants aux infestations par les nématodes gastro-intestinaux peut être  
15 utilisée en sélection puisqu'elle est mesurable par le comptage d'œufs dans les fèces, héritable et  
16 génétiquement peu ou pas corrélée aux autres critères en sélection. La mise en place d'une telle sélection  
17 dans les schémas nécessitera la création de plateformes permettant de faire face au nombre de mesures à  
18 réaliser et le suivi de l'évolution de la population parasitaire afin de prévenir un potentiel contournement de  
19 la résistance de l'hôte par les parasites. La meilleure pratique pour éviter un potentiel contournement de la  
20 résistance par le parasite est de considérer la résistance comme un levier d'action à intégrer avec d'autres  
21 stratégies (la nutrition, la gestion des prairies et les traitements anthelminthiques).  
22

23 Today, it is possible to perform a genetic selection of small ruminants for resistance to gastro-intestinal  
24 nematodes. In fact this trait, measured by fecal egg counts, is heritable and lightly correlated to other selected  
25 traits. To include nematode resistance in selection schemes, fecal egg counts has to be measured in large  
26 scale, then the first step is to create a phenotyping platform. However, the evolution of parasite population  
27 under the selection pressure due to the increase of resistant animals has to be controlled in order to prevent a  
28 putative resistance breaking. In order to escape this phenomenon, the best strategy is integrated and includes  
29 several action-levers: genetic resistance, nutrition, pasture management, anthelmintic treatments.  
30

31 **INTRODUCTION :**

32  
33 Les nématodes gastro-intestinaux (NGI) sont les principaux parasites internes des petits ruminants nourris à  
34 l'herbe (Mandonnet et al., 2005; Davies et al., 2006). Ces infestations engendrent des pertes économiques  
35 majeures, principalement dues aux pertes de production et aux coûts des traitements. Pendant longtemps, les  
36 anthelminthiques ont été un moyen de lutte prédominant et efficace contre les NGI. Mais des résistances des  
37 NGI à la plupart des molécules anthelminthiques sont observées à travers le monde et en France (Kaplan and  
38 Vidyashankar 2012). De plus certaines de ces molécules présentent une écotoxicité tout particulièrement  
39 pour la faune des sols (Lumaret & Errouissi, 2002).

40 La gestion des infestations par les strongles gastro-intestinaux doit désormais s'appuyer sur la combinaison  
41 raisonnée de plusieurs stratégies: la gestion du pâturage, les traitements anthelminthiques sélectifs et  
42 raisonnés, l'utilisation de fourrages bioactifs comme les plantes à tanins, la résistance de l'hôte aux parasites.  
43 La résistance génétique aux NGI s'inscrit dans cette démarche intégrée et y tient un rôle incontournable en  
44 complémentarité avec les autres stratégies (Jacquet et al., 2009). C'est une voie pour rééquilibrer de façon  
45 graduelle les relations hôte/parasite, au profit de l'hôte. L'objectif de cette synthèse est de présenter les  
46 travaux menés sur la résistance génétique aux strongles gastro-intestinaux chez les ovins et caprins et de faire  
47 le point sur les stratégies de sélection d'animaux résistants dans une démarche intégrée.  
48  
49

## 1. COMMENT MESURER LA RESISTANCE AU PARASITISME ?

Les « nématodes gastro intestinaux », noté NGI par la suite, regroupe une dizaine d'espèces de vers localisés dans la caillette et les intestins des ovins et caprins. Les 3 espèces majeures observées et causant les pertes de production les plus importantes en régions tempérées sont : *Teladorsagia circumcincta*, *Trichostrongylus colubriformis* et *Haemonchus contortus*. En régions tropicales, l'espèce *T. circumcincta* est très peu présente voire absente.

### 1.1. MESURE DE LA RESISTANCE ET PROTOCOLE D'INFESTATION

La première étape pour la prise en compte de la résistance aux NGI en sélection consiste à définir le caractère que l'on veut améliorer, ainsi que les conditions de réalisation des mesures.

La résistance, qui est définie comme la capacité de l'hôte à réduire le nombre et/ou la fécondité des parasites qui le colonisent, est communément mesurée par des comptages d'œufs dans les fèces (OPG) lors d'une coproscopie (figure 1). Une variabilité individuelle importante des OPG est observée et ce caractère obéit à un déterminisme génétique modéré.

Un autre critère souvent mesuré est l'hématocrite sanguin qui permet d'évaluer l'effet d'un ver hématophage comme *Haemonchus contortus*. Ce critère est une mesure de la résilience car il mesure la capacité de l'animal à maintenir ses constantes biologiques et son niveau de production malgré l'infestation.

La manière la plus simple est de mesurer ces caractères à partir de prélèvements réalisés sur des individus au pâturage. Cependant, lors d'infestations naturelles, on ne maîtrise ni l'espèce ni le nombre de larves infestantes ingérées par l'hôte.

L'alternative est de mesurer ces caractères comme l'OPG et l'hématocrite dans un protocole incluant deux infestations expérimentales successives avec une dose déterminée de larves infestantes d'un NGI (généralement *Haemonchus contortus*) (Gruner et al, 2004a). Ce protocole est suivi par des animaux immunitairement naïfs de plus de 3 mois n'ayant jamais pâturé et donc n'ayant jamais rencontré le parasite. La primo-infestation permet de mettre en place une réponse immunitaire innée qui mime la résistance des jeunes lors de leur première mise à l'herbe. La seconde infestation permet d'observer la résistance de l'hôte lors d'un second contact avec le parasite et ainsi l'efficacité de la réponse immune adaptative. Le nombre de larves infestantes ingérées par les animaux est choisi pour provoquer une réponse de l'hôte, sans pour autant causer un impact négatif sur la santé et la croissance des animaux. Le protocole d'infestation expérimentale est désormais bien décrit. La dose de larves infestantes doit être suffisante (pour observer une variabilité de l'OPG dans les fèces et donc de la résistance des hôtes) et limitée (de manière à ne pas impacter les caractères de production et de reproduction mesurés simultanément chez les béliers en station). Après plusieurs essais en situation expérimentale à l'INRA et Fédatest (races Romane et Blanc du Massif Central) et en stations de contrôle des races Romane et Manech Tête Rousse, des doses d'environ 3 500 et 5 000 larves en première et deuxième infestations respectivement par infestation ont été choisies. Le protocole d'infestation expérimentale est efficace pour exhiber la variabilité individuelle, mais sa mise en œuvre n'est pas simple (production et entretien des larves infestantes, infestation des animaux, prélèvement des fèces et prise de sang, comptage des OPG et mesure de l'hématocrite dans un laboratoire d'analyse) et nécessite une main d'œuvre spécialisée. Il est donc indispensable, pour des mesures à grande échelle de mettre en place une plateforme de phénotypage spécialisée, et la filière génétique ovine travaille en ce sens.

Chez les ovins en France métropolitaine, en raison de la lourdeur de réalisation des protocoles d'infestation expérimentale permettant de mesurer de manière standardisée la résistance au parasitisme, il n'est pas envisageable à ce jour de réaliser le phénotypage d'animaux en ferme. La population cible est donc constituée des mâles regroupés dans le même environnement en station, c'est à dire des mâles importants au plan génétique, qui vont diffuser dans la population raciale.

Par ailleurs, pour les races ovines d'herbage dont les béliers regroupés en station sont conduits au pâturage, la mise en œuvre du phénotypage est délicate en France métropolitaine: l'infestation naturelle ou les essais de

99 contamination des prairies se sont avérés peu concluants car très dépendants des conditions météorologiques  
100 (peu de contamination sur les pâtures lors de périodes très sèches et au contraire nécessité de traiter les  
101 animaux lors de périodes très humides). Il faut noter que dans des régions plus humides et chaudes (par  
102 exemple en Guadeloupe, en Uruguay ou dans certaines zones d'Australie ou de Nouvelle Zélande) où la  
103 pression parasitaire naturelle est constante et forte, des mesures en infestation naturelle sont réalisées à  
104 grande échelle pour la sélection d'animaux résistants (Gunia et al, 2013a ; Pickering et al., 2015 ; Ciappesoni  
105 et al., 2010 ; Karlsson et Greeff, 2006).

106 Le frein principal actuel à la diffusion à grande échelle de la mesure de la résistance au parasitisme en France  
107 est la lourdeur et le coût d'obtention du phénotype du nombre d'œufs dans les fèces. Un protocole  
108 d'infestation expérimentale avec mesure du nombre d'œufs dans les fèces et de l'hématocrite a un coût  
109 d'environ 50 € par candidat testé en France. Il s'agit d'un investissement non négligeable pour les structures  
110 de sélection, même si le bénéfice attendu, qui reste à chiffrer, d'une évolution génétique à moyen/long terme  
111 à l'échelle de la population raciale (diminution des coûts de traitements, diminution de la résistance aux  
112 anthelminthiques, moindre réforme et moindre perte de production liées au parasitisme) est sans doute  
113 positif.

114

115

## 116 1.2. D'AUTRES MESURES DE LA RESISTANCE DANS L'AVENIR

117

118 Pour pallier la lourdeur des protocoles de phénotypage, liée à des modes opératoires peu ou pas automatisés,  
119 différents axes d'étude sont actuellement envisagés.

120 A ce jour, l'automatisation de la coproscopie par analyse d'image reste expérimentale (Mes et al., 2007).  
121 Cependant, une méthode basée sur le marquage des œufs de strongles à l'aide d'une lectine fluorescente est  
122 désormais disponible en Australie et semble faciliter substantiellement la coproscopie tout en permettant de  
123 distinguer les espèces présentes (Hillrichs et al., 2012).

124 Une autre façon de compter le nombre d'œufs dans les fèces a récemment été proposée : c'est la coproscopie  
125 moléculaire (Demeler et al., 2013; Roeber et al., 2012). Cette technique permet de quantifier l'excrétion  
126 d'œufs sur la base de l'ADN des NGI par PCR en temps réel, au lieu d'un comptage au microscope et  
127 d'identifier les espèces de NGI présentes dans les fèces. Les premiers résultats sont encourageants mais  
128 présentent des résultats contradictoires avec la méthode de référence de comptage d'œufs au microscope dans  
129 environ 5% des cas (peut-être du fait de la présence d'inhibiteurs de la PCR dans les matières fécales). Cette  
130 approche moléculaire permettrait d'automatiser les mesures et pourrait être réalisée sur des échantillons de  
131 fèces congelés, ce qui faciliterait la réalisation des mesures dans le temps.

132 D'autres pistes de recherche sont actuellement explorées pour identifier des méthodes à la fois moins  
133 coûteuses et plus simples à mettre en œuvre, qui maintiendraient le niveau de sensibilité et de spécificité  
134 requis pour le phénotypage.

135 En étudiant la réponse immunitaire contre les trichostrongles (*T. colubriformis* et *H. contortus*), des travaux  
136 ont mis en évidence un antigène spécifique des larves des nématodes trichostrongles, appelé CarLA, reconnu  
137 par le système immunitaire (Harrison et al, 2008). Cette réaction entraîne notamment la production d'IgA  
138 anti-CarLA, dont la concentration peut facilement être quantifiée par un test salivaire (Shaw et al., 2012).  
139 Cependant la corrélation génétique avec les OPG n'est que de 0,50, ce qui s'explique par le fait que ce critère  
140 ne semble affecter que l'installation des larves et pas les vers adultes.

141 D'autres travaux se focalisent sur la recherche de mesures de la résistance qui soient plus génériques et moins  
142 coûteuses : des biomarqueurs. L'idée est d'étudier le profil métabolomique des individus qui donne accès à  
143 l'ensemble des métabolites d'un individu, et donc à des variations biochimiques associées à l'infestation ou  
144 non par des nématodes. A ce jour, seul un nombre limité de travaux se sont intéressés aux perturbations des  
145 profils métabolomiques associés aux infestations par des nématodes mais aucun n'a été réalisé chez les petits  
146 ruminants (Wang et al., 2010). Par exemple, des marqueurs urinaires d'infestation par des nématodes ont  
147 ainsi pu être mis en évidence chez l'Homme et le Hamster. Cette approche est actuellement à l'étude dans le

cadre du projet ICSA GEMANEMA (coordonné par G Sallè) pour identifier des biomarqueurs d'infestation chez les ovins.

## 2. GENETIQUE DE LA RESISTANCE AU PARASITISME

### 2.1. LA RESISTANCE AU PARASITISME EST-ELLE SOUS CONTROLE GENETIQUE ?

Les résultats de la recherche démontrent la possibilité de sélectionner efficacement sur la résistance aux NGI chez les ovins et les caprins en mesurant les OPG. En effet, l'héritabilité de ce caractère est modérée (0,2-0,4) avec une composante génétique maternelle (anticorps de la mère) qui disparaît avec la maturation du système immunitaire des chevreaux (après l'âge de 6 mois) et agneaux (après l'âge de 3 mois) (Assenza et al., 2014 ; De la chevrotière et al., 2012 ; Bishop et Morris, 2007). La résistance est fortement corrélée génétiquement entre infestations artificielle et naturelle (la corrélation est de 0,87 en ovin, 0,53 en caprin) et entre les infestations par différents parasites (la corrélation est de 1 entre les deux parasites majeurs des ovins : *T. colubriformis* et *H. contortus*) (Gruner et al., 2004a, 2004b). Les corrélations entre stades de production sont élevées et favorables (la corrélation est supérieure à 0,7 en caprin). Ainsi, une sélection sur les chevrettes en engraissement permettra de limiter l'intensité et la persistance du pic d'excrétion des futures chèvres adultes autour du part. Les corrélations génétiques avec la fertilité, la prolificité, la valeur laitière sont proches de zéro (Gunia et al., 2011). En revanche, les corrélations génétiques entre résistance et poids vif varient de valeurs négatives favorables (lorsque les animaux sont infestés) à des valeurs légèrement positives défavorables (lorsque les animaux ne sont pas infestés) (Assenza et al., 2014 ; Gunia et al., 2011).

L'héritabilité des OPG, estimée en race Manech tête rousse, (sur des béliers de 2 à 3 ans en centre d'élevage) est de l'ordre de ce que l'on obtient classiquement en deuxième infestation (0,34) mais cette héritabilité est beaucoup plus faible en 1ère infestation (0,11) (Astruc et al., 2016). Du coup, comme la mesure d'OPG en deuxième infestation a une héritabilité modérée et qu'elle permet d'apprécier la résistance à des infestations successives, on pourrait se limiter à la mesure d'OPG à cette dernière infestation. Cette simplification permettrait de diviser par deux le nombre de mesures d'OPG et donc le coût du phénotypage. Ces résultats sont à confirmer dans d'autres races et notamment sur de jeunes béliers en station de contrôle individuelle (SCI) dans des races allaitantes.

Le protocole d'infestation expérimentale fournit également des mesures de la résilience des béliers, au travers de l'hématocrite. Ces mesures ont des héritabilités faibles à modérées (0,10 et 0,25 en races Manech Tête Rousse et Romane, respectivement) et sont modérément négativement corrélées aux OPG (-0,40 en Romane) (Assenza et al., 2014 ; Sallè et al., 2012). Un index combiné global pourrait être pris en compte en considérant un critère global rassemblant résistance (OPG) et résilience (hématocrite).

Les mesures indirectes concernent essentiellement l'effet du parasitisme sur la production (gains de poids, condition corporelle) ou la pathologie (hématocrite indice d'anémie qui concerne surtout *Haemonchus contortus*). Ces mesures ne sont pas toujours bien reliées avec l'infestation (Chylinski et al., 2015).

En conclusion, la résistance/résilience aux NGI présentent une grande variabilité génétique qui se traduit par des traits d'histoire de vie différents, tels qu'une plus ou moins grande capacité à envahir l'hôte/à être fertile (IgA, OPG) ou à produire des effets pathologiques (anémie évaluée à travers l'hématocrite ...). L'ensemble de ces paramètres sont sélectionnables. Cependant, la sélection pour la résistance (via la mesure d'OPG) est la stratégie la plus efficace car elle permet de sélectionner à la fois des animaux moins parasités et potentiellement moins malades mais aussi moins contaminants pour les pâtures et donc pour leurs congénères.

### 2.2. QUELS SONT LES MECANISMES BIOLOGIQUES DE LA RESISTANCE GENETIQUE AU PARASITISME ?

197 La résistance vis-à-vis des infestations par les NGI chez les ruminants se traduit entre autres par une  
198 diminution du nombre d'œufs de nématodes excrétés par l'animal. Cette mesure reste actuellement la plus  
199 utilisée pour mesurer les niveaux d'infestation chez des animaux vivants, et par conséquent la résistance de  
200 l'hôte. La réponse immunitaire contre les NGI, en relation avec une baisse de l'OPG est bien étudiée chez les  
201 ovins (Miller and Horohov, 2006). Il a été montré que la résistance, à la fois contre l'installation des larves  
202 infestantes et contre les nématodes adultes, est liée à la mise en place d'une réponse immunitaire adaptative.  
203 De nombreuses zones du génome (QTL) associées à la résistance ont été identifiées dans plus de 20 régions  
204 chromosomiques dans différentes races ovines (Bishop and Morris, 2007 ; Kemper et al., 2011; Riggio et al.,  
205 2013; Sallé et al., 2012, McRae et al, 2014). L'implication de gènes candidats situés dans des zones du  
206 génome identifiées tels que l'interféron gamma et le complexe majeur d'histocompatibilité a été suggérée  
207 probablement pour leur rôle connu dans la réponse immunitaire. L'étude fine de la région QTL du  
208 chromosome 12 réalisée par Sallé et al (2014) a permis de démontrer que les animaux porteurs des allèles de  
209 résistance dans cette région avaient une réponse immunitaire Th2 quantitativement plus importante, et une  
210 fécondité des vers réduite. Mais de manière générale, aucun gène à effet majeur n'a pu être identifié dans  
211 toutes ces études. A partir de lignées ovines sélectionnées de manière divergente pour la résistance au  
212 parasitisme à partir de mesures OPG, une région a été identifiée sur le chromosome 19, à proximité du gène  
213 HRH1, associé à une réponse immune de type Th-1 (McRae et al., 2014).

214 Il est donc fort probable que l'héritabilité de la résistance au parasitisme soit due à plusieurs gènes, chacun  
215 ayant un effet limité. De plus, une analyse conjointe menée dans trois populations européennes d'ovins issues  
216 d'Ecosse, de France et d'Espagne, a permis de mettre en évidence des régions chromosomiques communes  
217 entre plusieurs races sur les chromosomes 4, 12, 14, 19 et 20 (Riggio et al., 2014).

218 Chez les caprins, une dizaine de QTL associés à la résistance et à la résilience ainsi qu'à la réponse humorale  
219 anti-*H. contortus* ont été identifiés dans la seule étude menée à ce jour (De la Chevrotière et al, 2012).

220 Malgré le nombre croissant d'études comparant des animaux résistants et sensibles entre races ou au sein  
221 d'une même race, il n'existe pas de consensus clair sur les mécanismes clés à l'origine de la résistance  
222 génétique. Des travaux récents montrent qu'étudier la cinétique de la réponse protectrice pourrait être plus  
223 pertinent que de se focaliser uniquement sur son intensité (Robinson et al., 2010a; Robinson et al., 2010b).  
224 Des études longitudinales couplant l'utilisation de modèles animaux originaux (lignées divergentes) et des  
225 approches "omics" (transcriptomiques, métabolomiques) apparaissent comme une perspective très  
226 prometteuse.

### 227 228 **2.3 COMMENT GERER LE RISQUE DE CONTOURNEMENT DE LA RESISTANCE PAR LE** 229 **PARASITE ?**

230  
231 La sélection d'hôtes résistants aux NGI est une perspective intéressante pour l'élevage. Mais le parasite  
232 dispose d'une multitude de gènes lui permettant de s'adapter à son milieu (dont l'hôte fait partie). Des études  
233 ont montré que la diversité génétique chez *H. contortus* est extrêmement élevée, même à l'échelle  
234 individuelle (Osten et al., 2001). Les travaux en cours visent donc à comprendre les régulations  
235 transcriptomiques qui interviennent dans différents contextes de pression de sélection, dont la résistance  
236 génétique de l'hôte. De cette façon, il sera envisageable d'élaborer des modèles prédictifs pour déterminer les  
237 pratiques qui risquent de conduire à une évolution vers des populations de nématodes plus virulentes.

238 Un des moyens de prendre en compte l'aspect évolutif du couple hôte-parasite est la mesure de la fitness  
239 (nombre de larves infestantes produites par l'hôte/nombre de larves infestantes ingérées). Le NGI *H.*  
240 *contortus*, quel que soit l'isolat (sensible, résistant ou multi-résistant aux anthelminthiques), possède une  
241 grande capacité d'adaptation lui permettant d'ajuster ses traits de vie pour maintenir une fitness lorsqu'il se  
242 développe sur fond génétique hôte sensible ou résistant (Chylinski, 2014). La fitness des NGI est donc la  
243 mesure adéquate pour évaluer l'évolution au cours du temps des NGI face à des petits ruminants résistants.  
244 Schmidt (1998) a mesuré l'évolution de *T. circumcincta* et montré que les nématodes issus d'une sélection  
245 chez des ovins résistants avaient une meilleure fitness que ceux qui étaient issus d'ovins sensibles. Cette

246 adaptation n'a pas été remarquée par Saulai et al. (2001) chez *H. contortus*. L'évolution de la fitness est donc  
247 variable et des études complémentaires s'avèrent nécessaires.

248 Le triangle nématode-hôte-environnement doit être considéré dans le cadre d'approches d'écologie évolutive  
249 pour déterminer le risque de contournement associé à chaque pratique mise en place pour contraindre le  
250 parasite. D'une manière générale, la durabilité des stratégies de contrôle des NGI repose sur la combinaison  
251 de différentes méthodes de manière à éviter la pression de sélection sur un facteur et diminuer les risques de  
252 contournement : l'utilisation des résistances de l'hôte, la gestion du pâturage, la complémentation  
253 alimentaire, le timing des traitements anthelminthiques... La combinaison des méthodes doit être étudiée pour  
254 évaluer l'impact sur le parasite des différentes méthodes, seules, alternées ou simultanées. L'objectif est de  
255 définir la stratégie optimale qui soit contraindra le parasite sur plusieurs aspects de telle manière que le coût  
256 associé à la mise en place de stratégies de contournement soit trop élevé ou alors de relâcher la pression en  
257 raisonnant l'utilisation des stratégies de contrôle pour conserver un réservoir de parasite pas ou peu contraints  
258 et ainsi diminuer la pression sur le parasite qui le contraint à évoluer et devenir plus virulent. Actuellement  
259 nous n'avons ni recul ni données sur ces aspects d'association de stratégies. En revanche, l'emploi exclusif  
260 d'une stratégie risque de conduire à un contournement de la part du parasite. Cela a été démontré très  
261 clairement chez les nématodes de plantes sur lesquels il est plus facile de suivre les générations et leur  
262 évolution (Djian-Caporalino et al., 2014 ; McDonald et al., 2002).

263 Le risque de contournement suite à une sélection génétique reste limité en pratique chez les petits ruminants.  
264 Premièrement parce que la pression de sélection sur les populations de petits ruminants sera faible (l'index  
265 prend aussi en compte d'autres objectifs de sélection comme les caractères de production) mais aussi parce  
266 que cette résistance est déterminée par plusieurs gènes (polygénique) et donc repose sur plusieurs  
267 mécanismes. D'autre part, nous ne sommes pas intéressés par une pression de sélection trop forte puisqu'on  
268 recherche un équilibre entre l'hôte et le pathogène et pas une éradication. Il est toutefois nécessaire de  
269 contrôler l'évolution des aptitudes des populations de vers afin de vérifier, voire d'anticiper ce phénomène de  
270 contournement.

### 273 **3. COMMENT UTILISER LA RESISTANCE GENETIQUE AU PARASITISME EN ELEVAGE ?**

275 Nous avons vu dans le paragraphe précédent que la résistance au parasitisme gastro-intestinal chez les petits  
276 ruminants était sous contrôle génétique et faiblement corrélée génétiquement aux autres caractères en  
277 sélection. C'est donc une situation favorable pour mettre en place une sélection sur ce caractère.

#### 279 **3.1. DEMONSTRATION DE L'EFFICACITE DE LA SELECTION**

281 Plusieurs études en France et à l'étrangers ont cherché à évaluer l'efficacité d'une sélection sur la résistance  
282 au parasitisme à en étudiant des animaux extrêmes génétiquement. La création d'animaux génétiquement  
283 divergents (tableau 1) est une démonstration expérimentale indiscutable puisqu'elle mime une sélection  
284 accélérée de ce qui pourrait être mis en place dans les schémas de sélection.

285 Chez les ovins allaitants, des lignées divergentes basées sur la sélection des OPG issus de deux infestations  
286 successives sur 280 agneaux romanes de six mois ont été créées au domaine expérimental INRA de Bourges  
287 (Moreno et al., 2016). 3% des pères extrêmes et 30% des mères extrêmes ont été utilisés pour faire la  
288 première génération de sélection. Les animaux issus de la lignée résistante excrètent en moyenne six fois  
289 moins d'œufs que ceux issus de la lignée sensible. La divergence en première génération est de plus de trois  
290 écarts types génétiques. Ces résultats démontrent l'efficacité potentielle d'une sélection génétique en race  
291 Romane. Dans le tableau 1 est présenté les différentes lignées divergentes sur la résistance au parasitisme à  
292 travers le monde. On peut voir qu'avec une pression de sélection forte et un phénotype plus précis (OPG  
293 après infestations expérimentales), les lignées françaises ont divergé quasiment autant en une génération que  
294 les lignées Australiennes et Néozélandaises en 10 générations. Ces lignées sont aussi un formidable support

295 pour l'étude de l'impact de la sélection à long terme sur d'autres caractères d'intérêt tel que des caractères  
296 d'adaptation (quel serait l'impact d'une restriction alimentaire ou d'un autre stress sur le niveau de résistance  
297 des animaux ?) ou sur les traits de vie du vers (quel est le(s) trait(s) de vie affecté(s) par la résistance  
298 génétique : l'établissement des larves infestantes, le développement de la larve au ver adulte ou bien encore  
299 la fécondité des vers femelles ?, l'adaptation du ver aux hôtes résistants est-elle possible ?).

300 Chez des caprins Créole, l'efficacité d'une indexation sur le caractère de résistance a été testée à l'élevage  
301 expérimental de l'unité expérimentale INRA de Guadeloupe par la création de lignées divergentes. Il ressort  
302 de cette étude qu'une différence d'index relativement modeste sur l'excrétion d'œufs à l'âge de 11 mois  
303 (0,53 écart-type génétique en moyenne) entre deux troupeaux de chèvres mères s'est traduite par une  
304 diminution de 32 % de l'excrétion des OPG autour du part pour les mères sélectionnées (Blaes et al., 2010).

305 Dans une race ovine laitière des Pyrénées, la Manech Tête Rousse, une sélection chez des béliers  
306 d'insémination artificielle a été réalisée et a permis d'identifier des individus extrêmes (30% plus résistants  
307 versus 30% plus sensibles). Les filles de ces béliers ont été suivies dans 7 élevages commerciaux du  
308 département des Pyrénées Atlantiques sur toute une saison de pâturage. Des mesures d'OPG réalisées chez  
309 les filles en conditions naturelles d'infestation ont permis de montrer que les brebis issues des béliers  
310 résistants avaient 30 à 70% d'œufs en moins dans les fèces que les brebis issues des béliers sensibles (Figure  
311 2 ; Jacquiet et al, 2015). Ces résultats restent préliminaires et doivent être confirmés en considérant plusieurs  
312 lactations, mais permettent de valider l'intérêt et l'efficacité de la sélection sur les béliers en station pour  
313 améliorer la résistance des brebis dans les élevages.

314 En ovins ou en caprin, la sélection opérée sur le critère d'OPG est donc réellement efficace à différents stades  
315 de production. De plus, un gain de production a pu être observé en caprin Créole. En effet, le poids de  
316 chevreaux sevrés est 16% plus élevé lorsqu'ils sont élevés par une mère résistante (Mandonnet et al., 2014).  
317 En conclusion l'animal résistant présente deux avantages : premièrement, il est moins infesté et donc  
318 maintient mieux son niveau de production ; deuxièmement il excrète moins d'œufs dans son environnement  
319 et donc limite la contamination du reste du troupeau.

### 322 **3.2. L'INTEGRATION DE LA RESISTANCE AU PARASITISME DANS LES SCHEMAS DE** 323 **SELECTION**

324 La seconde étape consiste à combiner ce caractère de résistance avec les autres caractères d'intérêt pour les  
325 éleveurs, dans un objectif d'optimisation du profit de l'atelier d'élevage.

326 Chez les caprins, une démarche de recherche participative avec les éleveurs de la coopérative Cabricoop, a  
327 permis de concevoir un schéma de sélection adapté à l'élevage des caprins Créoles au pâturage en  
328 Guadeloupe. A partir du modèle bioéconomique déterministe établi à cette occasion (Gunia et al., 2013a), un  
329 objectif de sélection a été construit intégrant la résistance au parasitisme (OPG et hématocrite) et des  
330 caractères de production (poids vif rendement carcasse à l'âge de 11 mois, de reproduction, fertilité) (Gunia  
331 et al, 2013b). Les poids économiques optimums ont été estimés. L'inclusion de la résistance au parasitisme  
332 induit une perte de progrès génétique modeste sur les autres caractères de production en sélection (-2% et -  
333 6% de progrès génétique en moins pour le poids vif et le rendement carcasse respectivement). Cependant les  
334 caprins Créole évoluant dans un milieu fortement parasité, l'utilisation d'animaux plus résistants engendre un  
335 gain de productivité pour l'éleveur en limitant les pertes de production liée aux NGI. La sélection ainsi  
336 proposée aux éleveurs rend compatible une production accrue avec une amélioration significative de la  
337 résistance à long terme.

338 Par ailleurs, dans plusieurs races ovines de métropole (Manech Tête Rousse et Romane), des travaux sont en  
339 cours pour affecter une pondération économique à la résistance au parasitisme. Des approches sont possibles  
340 pour donner une valeur économique à un gain de résistance au parasitisme selon différentes contraintes  
341 acceptables par l'éleveur (par exemple le nombre de traitements anthelminthiques visés). Néanmoins, au-delà  
342 des seules considérations économiques, il faudra ne pas négliger que la sélection pour la résistance au  
343

344 parasitisme est une alternative vertueuse à la lutte chimique contre le parasitisme, s'inscrivant parfaitement  
345 dans le concept de l'agroécologie, avec sa double performance économique et environnementale. L'objectif  
346 de réduction des résidus chimiques dans les prairies et de préservation de la microfaune du sol doivent être  
347 intégrés.

348 Aujourd'hui, la sélection pour la résistance au parasitisme n'est pas effective en routine en France, même si  
349 quelques races (Manech Tête Rousse et Romane) disposent de mesures non systématiques. La genèse en  
350 cours d'une plate-forme de phénotypage qui devrait s'appuyer sur l'école vétérinaire de Toulouse, pionnière  
351 en la matière, est une étape incontournable pour la mise en place d'un transfert de connaissances et de  
352 technologies aux éleveurs et organismes de sélection. La mise en place d'évaluation génétique va fournir aux  
353 organismes de sélection (OS) et aux entreprises de sélection (ES) les outils nécessaires à la prise en compte  
354 en sélection de la résistance au parasitisme. En Manech Tête Rousse, des évaluations génomiques vont être  
355 réalisées puisque les béliers évalués sur la résistance au parasitisme sont aussi génotypés avec des puces  
356 54 000 SNP. Les indicateurs génétiques pourront être valorisés, soit (i) de manière ponctuelle, en utilisant des  
357 mâles résistants (d'IA de préférence) chez des éleveurs où la résistance aux anthelminthiques est avérée, soit  
358 (ii) pour réaliser une sélection, via une pression de sélection sur un critère global incluant la résistance au  
359 parasitisme.

360 L'Uruguay, Australie et la Nouvelle Zélande bénéficient d'un climat assez chaud et humide dans une partie  
361 de leurs territoires, propice aux infestations par les NGI. Ces conditions ont permis de tester une sélection sur  
362 la résistance génétique aux NGI basée sur des lignées (Morris et al, 1997 ; Woolaston & Windon, 2001) et de  
363 mettre en place une sélection réalisée à partir de coproscopies répétées d'animaux au pâturage en infestations  
364 naturelles (Ciappesoni et al., 2010 ; Auvray et al., 2011 ; Morris et al., 2010).

### 365 **3.3. COMMENT OPTIMISER L'UTILISATION DE BELIERS RESISTANTS DANS LES** 366 **TROUPEAUX ?** 367

368  
369 La situation optimale et durable pour un élevage n'est pas la constitution d'un troupeau complètement  
370 indemne de parasites que ce soit à l'aide d'une lutte chimique ou par l'utilisation d'animaux résistants.

371 L'objectif est d'utiliser la résistance afin d'aboutir à un équilibre qui permette aux hôtes de maintenir leur  
372 production tout en soumettant les parasites à une pression de sélection raisonnable (en limitant l'installation  
373 et la multiplication des parasites). L'objectif ultime pour l'éleveur est que le troupeau contrôle suffisamment  
374 le parasite pour limiter la pression infectieuse et ainsi maintenir une bonne production sans traitement ou  
375 avec un nombre limité de traitements. Pour cela l'éleveur peut jouer sur plusieurs leviers, parmi lesquels ont  
376 été considérés les traitements, la nutrition (quantité et qualité), la surface pâturée et la génétique de son  
377 troupeau.

378 A partir d'un modèle existant pour l'agneau en croissance (Laurenson et al., 2012), un modèle « épidémiogénétique »  
379 a été développé pour prendre en compte ces leviers et ainsi modéliser l'évolution de l'infection  
380 au sein d'un troupeau constitué d'agneaux et de brebis en production (laitières ou allaitantes) (Saccareau et  
381 al, 2016). Ce modèle peut être paramétré de manière à prendre en compte les conditions d'élevage (taille du  
382 troupeau, qualité nutritive de l'aliment, taille de pâture, plein air intégral/partiel, ...), les caractéristiques des  
383 animaux (résistance génétique, ovins laitiers/allaitants) et du nématode (isolat de vers, statut de résistance  
384 aux anthelminthiques, fréquence des traitements chimiques...). L'ensemble de ces paramètres permet  
385 d'ajuster le modèle à des données réelles. Le modèle peut ensuite être utilisé pour tester *in silico* l'impact à  
386 plus ou moins long terme de différentes combinaisons de stratégies lutte : pression de sélection sur les béliers  
387 génétiquement résistants, nombre des traitements chimiques de synthèse, nutrition, gestion des pâtures.  
388 L'évaluation expérimentale de ces stratégies et des combinaisons de stratégies seraient impossibles car  
389 extrêmement coûteuses et longues à mettre en œuvre. Le modèle permet ainsi d'orienter le choix des  
390 stratégies à mettre en œuvre en fonction de l'objectif à atteindre pour l'éleveur. Une étude va être menée dans  
391 les Pyrénées Atlantiques dans la race Manech Tête Rousse dans les années à venir pour tester l'impact de la  
392 sélection génétique sur les conduites d'élevage (diminution de la fréquence des traitements par exemple).

393

### 394 **3.4 QUELLE(S) STRATEGIE(S) DE GESTION INTEGREE ?**

395

396 A partir des résultats présentés ici, la sélection pour la résistance aux NGI paraît une alternative possible au  
397 seul emploi des anthelminthiques. Cependant, elle ne sera pleinement efficace qu'en complémentarité avec  
398 d'autres pratiques d'élevage (Hoste et al, 2010). Les travaux sur la génétique sont réfléchis dans une  
399 perspective agro-écologique de gestion de l'équilibre entre l'animal et son système d'élevage.

400 Ainsi, depuis quelques années, la stratégie de maîtrise du parasitisme a évolué d'une logique d'élimination  
401 des parasites vers une logique de manipulation des équilibres hôtes-parasites dans les systèmes  
402 pâturés (Mahieu et al, 2009). La gestion du parasitisme en élevage à l'herbe doit désormais reposer sur un  
403 panel d'outils combinant 3 stratégies (Figure 3). La première est une stratégie immédiate de réduction de la  
404 probabilité de rencontre entre l'hôte et le parasite, grâce à la gestion du pâturage (rotation, mixité des espèces  
405 ou stades physiologiques, fauche...). Le risque parasitaire est alors dilué pour les animaux les plus sensibles.  
406 La deuxième stratégie, à moyen terme, vise à prolonger l'efficacité des molécules de synthèse en pratiquant  
407 des traitements sélectifs et en valorisant les effets anthelminthiques des métabolites secondaires présents dans  
408 certaines ressources végétales natives. Enfin, à plus ou moins long terme, la capacité de résistance de l'hôte  
409 peut être stimulée, augmentée par une complémentation alimentaire et la sélection des génotypes les mieux  
410 adaptés au risque parasitaire. La résistance génétique aux strongles gastro-intestinaux s'inscrit ainsi dans cette  
411 nouvelle démarche de gestion intégrée de la santé et y tient un rôle incontournable en complémentarité avec  
412 les stratégies à moins long terme. C'est la voie pour rééquilibrer de façon graduelle les relations hôte-  
413 parasite, au profit de l'élevage des petits ruminants.

414 Cette nouvelle façon d'appréhender la gestion du parasitisme, et plus généralement la santé des animaux,  
415 réintroduit plus de complexité dans la conduite d'élevage et considère chaque élevage comme un écosystème  
416 particulier. Mahieu (2014) recommande que chaque éleveur puisse, avec un encadrement technique repensé,  
417 « choisir parmi la palette d'options possibles dans son contexte épidémiologique, celles qui seront adaptées à  
418 sa situation particulière, en considérant les contraintes économiques et organisationnelles aussi bien que les  
419 bénéfiques en termes de santé animale et de production ».

420

### 421 **CONCLUSION**

422

423 Dans cette synthèse, nous avons pu mettre en évidence que la résistance aux NGI pouvait être utilisée en  
424 sélection et qu'elle s'intégrait parfaitement dans une stratégie de lutte intégrée respectueuse de  
425 l'environnement et permettant un avantage économique chez les petits ruminants élevés au pâturage.  
426 Cependant l'évaluation de la résistance au parasitisme reste une mesure coûteuse, des pistes sont en cours  
427 d'exploration pour trouver de bons marqueurs prédictifs (fiables, répétables et bon marché).

428 L'éleveur redevient premier décisionnaire au sein de son exploitation en s'affranchissant d'un modèle  
429 simplifié universel. Ces travaux sont en complète adéquation avec les concepts de l'agroécologie.

430

431

432 *Les auteurs ont bénéficié de financements INRA dans le cadre du projet d'envergure STReP du*  
433 *MétaProgramme Gestion Intégrée de la Santé des Animaux (GISA), de financements FEDER-Région*  
434 *Guadeloupe dans le cadre du projet Agroecotop (2007-2013), de financement FGE dans le cadre de*  
435 *l'action innovante FENOPAR et OSIRIS et du financement du projet GEMANEMA de l'Institut Carnot Santé*  
436 *animale.*

437

438

### 439 **REFERENCES**

440 Assenza F., Elsen JM., Legarra A., Carré C., Sallé G., Robert-Granié C., Moreno C., 2014. Genetic  
441 parameters for growth and faecal worm egg count following *Haemonchus contortus* experimental  
442 infestations using pedigree and molecular information. *Genetics Selection Evolution* 2014, 46:13.

443 Astruc J.M., Fidelle F., Aguerre S., Moreno C., Jacquiet P., 2016. Phenotyping and selecting for genetic  
444 resistance to gastro-intestinal parasites in sheep: the case of the Manech French dairy sheep breed.

445 Bambou J.C., Larcher T., Cei W., Dumoulin P.J., Mandonnet N., 2013. Effect of Experimental Infection with  
446 *Haemonchus contortus* on Parasitological and Local Cellular Responses in Resistant and Susceptible Young  
447 Creole Goats. *Biomed Research International*, Volume 2013, Article ID 902759, 9 pages.

448 Blaes J.-L., Mandonnet N., Arquet R., Mahieu M., 2010. A long term experiment of integrated control of  
449 nematode parasitism in Creole goats. *Advances in Animal Biosciences*, 1, 2, 413-414.

450 Chylinski C., 2014. What makes a gastrointestinal nematode successful in their sheep host? Exploring the  
451 role of the nematode, the sheep host and the farmer. Thèse Sciences de la vie et de la santé, Tours. 377 p.

452 Chylinski, C.; Cortet, J.; Neveu, C.; Cabaret J., 2015. Exploring the limitations of pathophysiological  
453 indicators used for targeted selective treatment in sheep experimentally infected with *Haemonchus contortus*.  
454 *Veterinary Parasitology* 207, 85-93.

455 Ciappesoni G., Gimeno D., & Ravagnolo O., 2010. Genetic relationships between faecal worm egg count and  
456 production traits in Merino sheep of Uruguay. In *Proceedings of 9th World Congress on Genetics Applied to  
457 Livestock Production*, Leipzig, Germany August 1–6, 2010.

458 de la Chevrotière C., Bambou JC., Jacquiet P., Mandonnet N., 2012. Genetic parameters of IgA and IgE  
459 responses against *Haemonchus contortus* in Creole goats under natural mixed infection. *Veterinary  
460 Parasitology* 186,337-343.

461 Demeler J., Ramünke, S. Wolken S., Ianiello D., Rinaldi L., Gahutu J.B., Cringoli G., von Samson-  
462 Himmelstjerna G., Krücken J., 2013. Discrimination of gastrointestinal nematode eggs from crude fecal egg  
463 preparations by inhibitor-resistant conventional and real-time PCR. *PloS One* 8, 45

464 Djian-Caporalino C., Palloix A., Fazari A., Marteu, N., Barbary A., Abad P., Sage-Palloix A.M., MATEILLE T.,  
465 Risso S., Lanza R., Taussig C., and Castagnone-Sereno P., 2014. Pyramiding, alternating or mixing:  
466 comparative performances of deployment strategies of nematode resistance genes to promote plant resistance  
467 efficiency and durability. *BMC Plant Biology* 14, 1, 53.

468 Gruner L., Bouix J., Brunel J.C., 2004a. High genetic correlation between resistance to *Haemonchus  
469 contortus* and to *Trichostrongylus colubriformis* in INRA 401 sheep. *Veterinary Parasitology* 119 (2004) 51–  
470 58

471 Gruner L., Bouix J., Vu Tien Khang J., Mandonnet N., Eychenne F., Cortet J., Sauve C., and Limouzin C.,  
472 2004b. A short-term divergent selection for resistance to *Teladorsagia circumcincta* in Romanov sheep using  
473 natural or artificial challenge: *Genetics, selection, Evolution : GSE*, 36, 2, 217-242.

474 Gunia M., Phocas F., Arquet R., Alexandre G., Mandonnet N., 2011. Genetic parameters for body weight,  
475 reproduction, and parasite resistance traits in the Creole goat. *Journal of Animal Science*, 89, 11, 3443-3451.

476 Gunia M., Mandonnet N., Arquet R., Alexandre G., Gourdine J.-L., Navès M., Angeon V., Phocas F., 2013a.  
477 Economic values of body weight, reproduction and parasite resistance traits for a Creole goat breeding goal.  
478 *Animal*, 7, 1, 22-33.

479 Gunia, M., Phocas, F., Gourdine, J.-L., Bijma, P., Mandonnet, N. (2013b). Simulated selection responses for  
480 breeding programs including resistance and resilience to parasites in Creole goats. *Journal of Animal  
481 Science*, 91 (2), 572-581.

482 Harrison G.B.L., Pulford H.D., Doolin E.E., Pernthaner A., Shoemaker C.B., Hein W.R., 2008. Antibodies to  
483 surface epitopes of the carbohydrate larval antigen CarLA are associated with passive protection in  
484 strongylid nematode challenge infections. *Parasite Immunol.* 30, 577–584.

485 Hillrichs K., Schnieder T., Forbes A.B., Simcock D.C., Pedley K.C., Simpson H.V., 2012. Use of fluorescent  
486 lectin binding to distinguish *Teladorsagia circumcincta* and *Haemonchus contortus* eggs, third-stage larvae  
487 and adult worms. *Parasitol. Res.* 110, 449–458.

488 Hoste H., Sotiraki S., Landau S. Y., Jackson F., Beveridge I., 2010. Goat–Nematode interactions: think  
489 differently. *Trends Parasitol.* 26,8, 376-381.

490 Jacquiet P., Sallé G., Grisez C., Prévot F., Liénard E., Astruc J.M., Lagrifoul G., François D., Moreno C.  
491 Selection of sheep for resistance to gastro-intestinal nematodes in France: where are we and where are we  
492 going ? 2015. 25th International Conference of the WAAVP, Liverpool, UK, 16-20 august.

493 Jacquiet P., Barillet F., Bouix J., François D., Moreno C., Terefe G., 2009. La résistance génétique des ovins  
494 aux strongles gastro-intestinaux. *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France*, 162, 1, 39-46.

495 Kaplan, R. M. and Vidyashankar, A. N. 2012. An inconvenient truth: global worming and anthelmintic  
496 resistance. *Vet. Parasitol.* 186, 70-78.

497 Karlsson, L.J.E. and Greeff J.C., 2006. Selection response in fecal worm egg counts in the Rylington Merino  
498 parasite resistant flock. *Australian Journal of Experimental Agriculture*, 2006, 46, 1–3

499 Kemper K.E., Emery D.L., Bishop S.C., Oddy H., Hayes B.J., Dominik S., Henshall J.M., Goddard M.E.,  
500 2011. The distribution of SNP marker effects for faecal worm egg count in sheep, and the feasibility of using  
501 these markers to predict genetic merit for resistance to worm infections. *Genet Res* 93, 203–219.

502 .Laurenson Y. C. S. M, Kyriazakis I., Bishop S.C., 2012. In silico exploration of the impact of pasture larvae  
503 contamination and anthelmintic treatment on genetic parameter estimates for parasite resistance in grazing  
504 sheep. *Journal of Animal Science*, 90, 7, 2167–2180.

505 Lumaret J.P., Errouissi F., 2002. Use of anthelmintics in herbivores and evaluation of risks for the non-  
506 target fauna of pastures. *Veterinary Research* 33: 547–562.

507 Mahieu M., Arquet R., Fleury J., Coppry O., Marie-Magdeleine C., Boval M., Archimede H., Alexandre G.,  
508 Bambou J.-C., Mandonnet N. 2009. Contrôle intégré du parasitisme gastro-intestinal des petits ruminants au  
509 pâturage en zone tropicale humide. *Ren. Rech. Rum.* 16, 265-268.

510 Mahieu M., 2014. Gestion du parasitisme gastro-intestinal des petits ruminants en zone tropicale humide.  
511 Thèse de doctorat de l'Université de Lorraine, 177 pp.

512 Mandonnet N., Mahieu M., Gunia M., Alexandre G., Bambou J.-C. 2014. . Genetic Resistance to Parasites in  
513 Small Ruminants: from Knowledge to Implementation in the Tropics. In: *Proceeding of the 10th World*  
514 *Congress of Genetics Applied to Livestock Production* (p. 1-6). 10<sup>o</sup> World Congress of Genetics Applied to  
515 *Livestock Production*, Vancouver, CAN, 17-22 August 2014.

516 McDonald B.A., Linde C., 2002. The population genetics of plant pathogens and breeding strategies for  
517 durable resistance. *Euphytica* 124, 2, 163-180.

518 McRae K.M., McEwan J.C., Dodds K.G., Gemmell N.J., 2014. Signatures of selection in sheep bred for  
519 resistance or susceptibility to gastrointestinal nematodes. *BMC Genomics* 15, 637.

520 Mes T.H.M., Eysker M., Ploeger H.W., 2007. A simple, robust and semi-automated parasite egg isolation  
521 protocol. *Nat. Protoc.* 2, 486–489.

522 Miller J.E., Horohov D.W. 2006. Immunological aspects of nematode parasite control in sheep. *Journal of*  
523 *Animal Science*, pp. Suppl : E124-E132.

524 Moreno C.R., Aguerre S., Bouvier F., Blanchard A., Koch C., Cortet J., Jacquiet P., Sallé G., 2016. Creation  
525 of sheep divergent lines for gastro-intestinal parasitism resistance based on a QTL index. EAAP 2016, 67th  
526 Annual Meeting of the European Federation of Animal Science, Belfast UK, 29 Aug – 2 Sept 2016.

527 Morris C. A., Vlassoff A., Bisset S. A., Baker R. L., West C. J., & Hurford A. P. 1997. Responses of  
528 Romney sheep to selection for resistance or susceptibility to nematode infection. *Animal Science*, 64(02),  
529 319-329.

530 Morris C. A., Bisset S. A., Vlassoff A., Wheeler M., West C. J., Devantier B. P., & Mackay A. D., 2010.  
531 Selecting for resilience in Romney sheep under nematode parasite challenge, 1994–2007. *New Zealand*  
532 *Journal of Agricultural Research*, 53(3), 245-261.

533 Pickering N. K., Auvray B., Dodds K. G., & McEwan J. C., 2015. Genomic prediction and genome-wide  
534 association study for dagginess and host internal parasite resistance in New Zealand sheep. *BMC genomics*,  
535 16(1), 1-11.

536 Riggio V., Matika O., Pong-Wong R., Stear M.J., Bishop S.C., 2013. Genome-wide association and regional  
537 heritability mapping to identify loci underlying variation in nematode resistance and body weight in Scottish  
538 Blackface lambs. *Heredity* 110, 420–429.

539 Riggio V., Pong-Wong R., Sallé G., Usai M.G., Casu S., Moreno C.R., Matika O., Bishop S.C., 2014. A joint  
540 analysis to identify loci underlying variation in nematode resistance in three European sheep populations. *J.*  
541 *Anim. Breed. Genet.* 131, 66, 426-436.

542 Robinson N., Piedrafita D., Snibson K., Harrison P., Meeusen E.N., 2010a. Immune cell kinetics in the ovine  
543 abomasal mucosa following hyperimmunization and challenge with *Haemonchus contortus*. *Vet. Res.* 41.

544 Robinson N., Pleasance J., Piedrafita D., Meeusen E.N., 2010b. The kinetics of local cytokine and galectin  
545 expression after challenge infection with the gastrointestinal nematode, *Haemonchus contortus*. *Int. J.*  
546 *Parasitol.* 41, 487-493.

547 Roeber F., Larsen J.W.A., Anderson N., Campbell A.J.D., Anderson G.A., Gasser R.B., Jex A.R., 2012. A  
548 Molecular Diagnostic Tool to Replace Larval Culture in Conventional Faecal Egg Count Reduction Testing  
549 in Sheep. *PLoS One* 7.

550 Saccareau M., Moreno C.R., Kyriazakis I., Faivre R., Bishop, S.C., 2016. Modelling gastrointestinal  
551 parasitism infection in a sheep flock over two reproductive seasons: in silico exploration and sensitivity  
552 analysis, *Parasitology.* 2016 Jun 30:1-23.

553 Sallé G., Jacquiet P., Gruner L., Cortet J., Sauvé C., Prévot F., Grisez C., Bergeaud J.P., Schibler L., Tircazes  
554 A., François D., Pery C., Bouvier F., Thouly J.C., Brunel J.C., Legarra A., Elsen J.M., Bouix J., Rupp R.,  
555 Moreno C.R., 2012. A genome scan for QTL affecting resistance to *Haemonchus contortus* in sheep. *J.*  
556 *Anim. Sci.* 90, 4690–4705.

557 Sallé G., Moreno C., Boitard S., Ruesche J., Tircazes-Secula A., Bouvier F., Aletru M., Weisbecker J.-L.,  
558 Prévot F., Bergeaud J.-P., Trumel C., Grisez C., Liénard E., Jacquiet P., 2014. Functional investigation of a  
559 QTL affecting resistance to *Haemonchus contortus* in sheep. *Vet. Res.* 45, 68.

560 Saulai M., Cabaret J., Hostache G., Mandonnet N., Aumont G., 2001. Life-reait evolution of a parasite  
561 strongyle nematode in response to host resistance : an experimental approach using *Haemonchus contortus* in  
562 Blackbelly lambs. *Genetics, Selection Evolution*, 33, 25-44.

563 Schmidt E.E., 1998. La fitness du nématode *Teladorsagia circumcincta* chez des ovins sensibles et résistants  
564 au parasitisme. Master 2 Parasitologie, Créteil Paris XII.

565 Shaw R.J., Morris C.A., Wheeler M., Tate M., Sutherland I.A., 2012. Salivary IgA: A suitable measure of  
566 immunity to gastrointestinal nematodes in sheep. *Vet. Parasitol.* 186, 109–117.

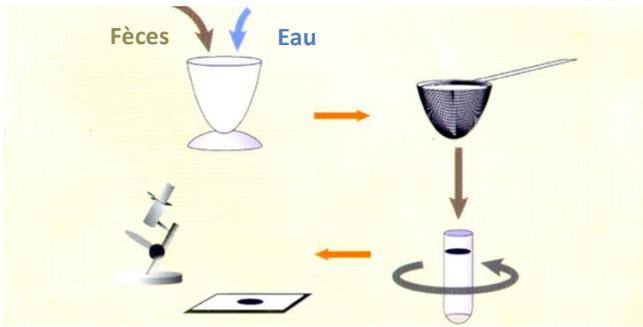
567 Wang Y., Li J.V., Saric J., Keiser J., Wu J., Utzinger J., Holmes E., 2010. Advances in metabolic profiling of  
568 experimental nematode and trematode infections. *Adv. Parasitol.* 73, 373–404.

569 Warzecha Z., Dembinski A., 2012. Protective and therapeutic effects of ghrelin in the gut. *Curr. Med. Chem.*  
570 19, 118–125.

571 Woolaston R. R., & Windon R. G. 2001. Selection of sheep for response to *Trichostrongylus colubriformis*  
572 larvae: genetic parameters. *Animal science*, 73(1), 41-48.

573  
574  
575

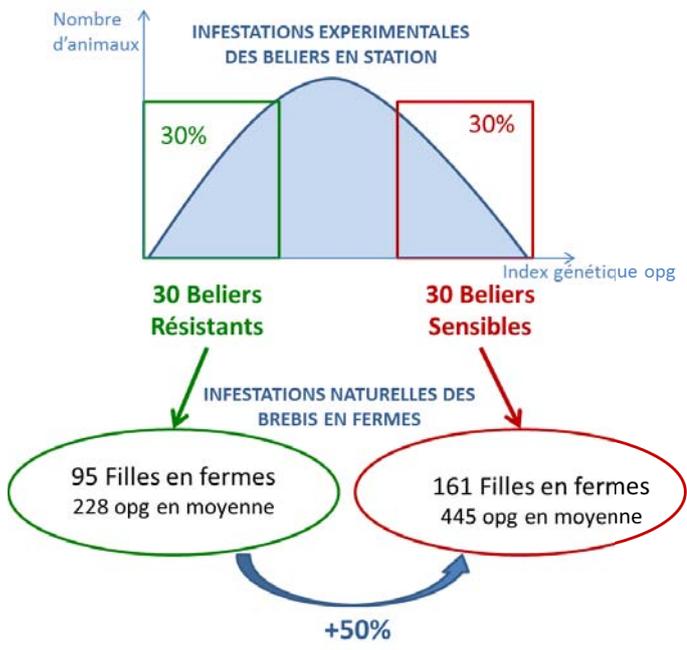
576  
577



578  
579  
580  
581  
582  
583  
584

**Figure 1 : Etapes de réalisation d'une coproscopie pour identifier le nombre d'œufs de nématodes par gramme de fèces ('OPG) à partir d'un prélèvement de fèces (Source : <http://www.memoireonline.com/09/12/6102/>)**

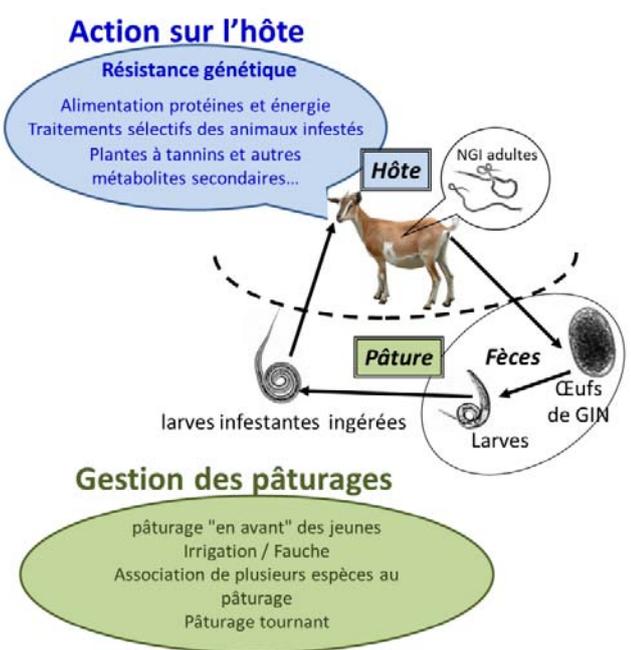
585



586  
587  
588  
589

Figure 2 : impact en fermes de la sélection sur la résistance au parasitisme chez les béliers en station

590



591

592 **Figure 3: Représentation des différents leviers d'action pour un contrôle intégré des NGI** (Source : N  
593 Mandonnet, INRA)

594

595

596



597

598

599

600

601

602

603

604

605

606

607

608

609

**Photo 1 : pâturage mixte caprin-bovins pour réduire la contamination parasitaire chez les deux espèces.**

610  
611  
612  
613  
614

**Tableau 1 : Lignées divergentes existante sur la résistance au parasitisme à travers le monde**

Article	pays	Espèce/race	infestation	Parasite(s)	Nombre d'années	Critère de sélection	Pression de sélection à chaque génération	Divergence (en sigA*)
Moreno et al. 2016	France	Ovin/Romane	artificielle	<i>H. contortus</i>	2 ans	OPG**	3% des males R/S 30% des fem R/S	3
Woolaston & Windon 2001	Australie	Ovin/merinos	artificielle	<i>T Colubriformis</i>	20 ans	OPG**	12% des males R/S 50% des fem R/S	4.7
Morris et al. 1997	NZ	Ovins/Romney	naturelle	Multi parasites	7 ans	OPG **	25% des males R/S Pas de sélection fem	2.9
Bambou et al. 2013	France	Goat/Creole	artificielle	H.contortus	4ans	OPG	12% des mâles R/S 50% des femelles R/S	2.6

615 \*SigA : écart type génétique, \*\*OPG : Nombre d'œuf dans les feces

# Bibliographie

- [1] E. M. Abbott, J. J. Parkins, and P. H. Holmes. Influence of dietary protein on parasite establishment and pathogenesis in Finn Dorset and Scottish Blackface lambs given a single moderate infection of *Haemonchus contortus*. *Research in veterinary science*, 38(1) :6–13, January 1985.
- [2] E. M. Abbott, J. J. Parkins, and P. H. Holmes. Influence of dietary protein on the pathophysiology of haemonchosis in lambs given continuous infections. *Research in Veterinary Science*, 45(1) :41–49, 1988.
- [3] L. G. Adams and J. W. Templeton. Genetic resistance to bacterial diseases of animals. *Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics)*, 17(1) :200–219, 1998.
- [4] Hirotogu Akaike. Information Theory and an Extension of the Maximum Likelihood Principle. In Emanuel Parzen, Kunio Tanabe, and Genshiro Kitagawa, editors, *Selected Papers of Hirotugu Akaike*, pages 199–213. Springer New York, New York, NY, 1998.
- [5] A. A. Al-Qarawi, O. M. Mahmoud, Sobaih, E. M. Haroun, and S. E. Adam. A preliminary study on the anthelmintic activity of *Calotropis procera* latex against *Haemonchus contortus* infection in Najdi sheep. *Veterinary research communications*, 25(1) :61–70, January 2001.
- [6] F. Alba-Hurtado, E. Romero-Escobedo, M.A. Muñoz-Guzmán, G. Torres-Hernández, and C.M. Becerril-Pérez. Comparison of parasitological and productive traits of Criollo lambs native to the central Mexican Plateau and Suffolk lambs experimentally infected with *Haemonchus contortus*. *Veterinary Parasitology*, 172(3–4) :277–282, September 2010.
- [7] Fernando Alba-Hurtado and Marco Antonio Muñoz-Guzmán. Immune responses associated with resistance to haemonchosis in sheep. *BioMed research international*, 2013, 2012.
- [8] G. A. A. Albers, G. D. Gray, L. R. Piper, J. S. F. Barker, L. F. Le Jambre, and I. A. Barger. The genetics of resistance and resilience to *Haemonchus contortus* infection in young Merino sheep. *International journal for parasitology*, 17(7) :1355–1363, 1987.

- [9] A. F. T. Amarante, T. M. Craig, W. S. Ramsey, S. K. Davis, and F. W. Bazer. Nematode burdens and cellular responses in the abomasal mucosa and blood of Florida Native, Rambouillet and crossbreed lambs. *Veterinary Parasitology*, 80(4) :311–324, 1999.
- [10] A. F. T. Amarante, T. M. Craig, W. S. Ramsey, N. M. El-Sayed, A. Y. Desouki, and F. W. Bazer. Comparison of naturally acquired parasite burdens among Florida Native, Rambouillet and crossbreed ewes. *Veterinary Parasitology*, 85(1) :61–69, 1999.
- [11] A.F.T. Amarante, I. Susin, R.A. Rocha, M.B. Silva, C.Q. Mendes, and A.V. Pires. Resistance of Santa Ines and crossbred ewes to naturally acquired gastrointestinal nematode infections. *Veterinary Parasitology*, 165(3–4) :273–280, November 2009.
- [12] AFT do Amarante, P. A. Bricarello, R. A. Rocha, and S. M. Gennari. Resistance of Santa Ines, Suffolk and Ile de France sheep to naturally acquired gastrointestinal nematode infections. *Veterinary Parasitology*, 120(1) :91–106, 2004.
- [13] M. T. Anche, M. C. M. de Jong, and P. Bijma. On the definition and utilization of heritable variation among hosts in reproduction ratio  $R_0$  for infectious diseases. *Heredity*, 113(4) :364–374, 2014.
- [14] Roy M. Anderson, Robert M. May, and B. Anderson. *Infectious diseases of humans : dynamics and control*, volume 28. Wiley Online Library, 1992.
- [15] Celia Arroyo-Lopez, Foteini Manolaraki, Anastasios Saratsis, Katerina Saratsi, Alexandros Stefanakis, Vasileios Skampardonis, Nikolaos Voutzourakis, Hervé Hoste, and Smaragda Sotiraki. Anthelmintic effect of carob pods and sainfoin hay when fed to lambs after experimental trickle infections with *Haemonchus contortus* and *Trichostrongylus colubriformis*. *Parasite*, 21 :71, 2014.
- [16] R. Artusi, P. Verderio, and E. Marubini. Bravais-Pearson and Spearman correlation coefficients : meaning, test of hypothesis and confidence interval. *Int J Biol Markers*, 17(2) :148–151, 2002.
- [17] Fabrizio Assenza, Jean-Michel Elsen, Andrés Legarra, Clément Carré, Guillaume Sallé, Christèle Robert-Granié, and Carole R. Moreno. Genetic parameters for growth and faecal worm egg count following *Haemonchus contortus* experimental infestations using pedigree and molecular information. *Genetics Selection Evolution*, 46(1) :1, 2014.
- [18] G. Aumont, L. Gruner, and G. Hostache. 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*, 116(2) :139–150, October 2003.

- [19] R. L. Baker, D. M. Mwamachi, J. O. Audho, E. O. Aduda, and W. Thorpe. Genetic resistance to gastro-intestinal nematode parasites in Red Maasai, Dorper and Red Maasaix Dorper ewes in the sub-humid tropics. *Animal Science*, 69(2) :335–344, 1999.
- [20] R. L. Baker, S. Nagda, S. L. Rodriguez-Zas, B. R. Southey, J. O. Audho, E. O. Aduda, and W. Thorpe. Resistance and resilience to gastro-intestinal nematode parasites and relationships with productivity of Red Maasai, Dorper and Red Maasai x Dorper crossbred lambs in the sub-humid tropics. 2003.
- [21] J. C. Bambou, T. Larcher, W. Ceï, P. J. Dumoulin, and N. Mandonnet. Effect of experimental infection with *Haemonchus contortus* on parasitological and local cellular responses in resistant and susceptible Young Creole goats. *BioMed research international*, 2013, 2013.
- [22] Thomas M. Banhazi, H. Lehr, J. L. Black, H. Crabtree, P. Schofield, M. Tscharke, and D. Berckmans. Precision Livestock Farming : An international review of scientific and commercial aspects. *International Journal of Agricultural and Biological Engineering*, 5(3) :1–9, 2012.
- [23] I. A. Barger, K. Siale, D. J. D. Banks, and L. F. Le Jambre. Rotational grazing for control of gastrointestinal nematodes of goats in a wet tropical environment. *Veterinary parasitology*, 53(1-2) :109–116, 1994.
- [24] I. A. Barger and W. H. Southcott. Parasitism and production in weaner sheep grazing alternately with cattle. *Animal Production Science*, 18(92) :340–346, 1978.
- [25] I.A. Barger, L.F. Le Jambre, J.R. Georgi, and H.I. Davies. Regulation of *haemonchus contortus* populations in sheep exposed to continuous infection. 15(5) :529–533.
- [26] Ian Barger. Control by management. *Veterinary parasitology*, 72(3) :493–506, 1997.
- [27] E. H. Barnes and R. J. Dobson. Population dynamics of *Trichostrongylus colubriformis* in sheep : computer model to simulate grazing systems and the evolution of anthelmintic resistance. *International journal for parasitology*, 20(7) :823–831, November 1990.
- [28] E.H. Barnes, R.J. Dobson, and I.A. Barger. Worm control and anthelmintic resistance : adventures with a model. 11(2) :56–63.
- [29] J. Berger. The resistance of a field strain of *Haemonchus contortus* to five benzimidazole anthelmintics in current use. *Journal of the South African Veterinary Association*, 46(4) :369–372, 1975.
- [30] 2014 Besier. Development and production of a vaccine against barber’s pole worm in sheep, July 2016.

- [31] Brown Besier. Towards a commercial vaccine against *Haemonchus contortus* - a field trial in western Australia., May 2012.
- [32] R. B. Besier. Refugia-based strategies for sustainable worm control : factors affecting the acceptability to sheep and goat owners. *Veterinary parasitology*, 186(1) :2–9, 2012.
- [33] R. B. Besier and S. C. J. Love. Anthelmintic resistance in sheep nematodes in Australia : the need for new approaches. *Animal Production Science*, 43(12) :1383–1391, 2004.
- [34] M. Besson, H. Komen, J. Aubin, I. J. M. de Boer, M. Poelman, E. Quillet, C. Vancoillie, M. Vandeputte, and J. A. M. van Arendonk. Economic values of growth and feed efficiency for fish farming in recirculating aquaculture system with density and nitrogen output limitations : a case study with African catfish (*Clarias gariepinus*)1. *Journal of Animal Science*, 92(12) :5394–5405, 2014.
- [35] S. C. Bishop. Possibilities to breed for resistance to nematode parasite infections in small ruminants in tropical production systems. *animal*, 6(Special Issue 05) :741–747, 2012.
- [36] S. C. Bishop, K. Bairden, Q. A. McKellar, M. Park, and M. J. Stear. Genetic parameters for faecal egg count following mixed, natural, predominantly *Ostertagia circumcincta* infection and relationships with live weight in young lambs. *Animal Science*, 63(03) :423–428, 1996.
- [37] S. C. Bishop and M. J. Stear. Modelling responses to selection for resistance to gastrointestinal parasites in sheep. *Animal Science*, 64(03) :469–478, 1997.
- [38] S.C. Bishop and C.A. Morris. Genetics of disease resistance in sheep and goats. *Special Issue : The Outlook of Quantitative and Molecular Genetics Applications in Improving Sheep and Goats*, 70(1) :48–59, June 2007.
- [39] S. A. Bisset and C. A. Morris. Feasibility and implications of breeding sheep for resilience to nematode challenge. *International journal for parasitology*, 26(8) :857–868, 1996.
- [40] Jean-Luc Blaes, Nathalie Mandonnet, Rémy Arquet, and Maurice Mahieu. A long term experiment of integrated control of nematode parasitism in Creole goats. *Advances in Animal Biosciences*, 1(02) :413–414, 2010.
- [41] Chester Ittner Bliss and Ronald A. Fisher. Fitting the negative binomial distribution to biological data. *Biometrics*, 9(2) :176–200, 1953.
- [42] F. H. M. Borgsteede. Experimental cross-infections with gastrointestinal nematodes of sheep and cattle. *Zeitschrift für Parasitenkunde*, 65(1) :1–10, 1981.
- [43] F. H. M. Borgsteede, J. J. Pekelder, D. P. Dercksen, J. Sol, P. Vellema, C. P. H. Gaasenbeek, and J. N. Van Der Linden. A survey of anthelmintic resistance in nematodes of sheep in The Netherlands. *Veterinary quarterly*, 19(4) :167–171, 1997.

- [44] P. A. Bricarello, S. M. Gennari, T. C. G. Oliveira-Sequeira, C. M. S. L. Vaz, I. Goncalves de Goncalves, and F. A. M. Echevarria. Response of Corriedale and Crioula Lanada sheep to artificial primary infection with *Haemonchus contortus*. *Veterinary research communications*, 26(6) :447–457, August 2002.
- [45] P.A. Bricarello, A.F.T. Amarante, R.A. Rocha, S.L. Cabral Filho, J.F. Huntley, J.G.M. Houdijk, A.L. Abdalla, and S.M. Gennari. Influence of dietary protein supply on resistance to experimental infections with *Haemonchus contortus* in Ile de France and Santa Ines lambs. *Veterinary Parasitology*, 134(1–2) :99–109, 2005.
- [46] P.A Bricarello, S.M Gennari, T.C.G Oliveira-Sequeira, C.M.S.L Vaz, I Gonçaves de Gonçalves, and F.A.M Echevarria. Worm burden and immunological responses in Corriedale and Crioula Lanada sheep following natural infection with *Haemonchus contortus*. *Small Ruminant Research*, 51(1) :75–83, January 2004.
- [47] Johan Bring. How to Standardize Regression Coefficients. *The American Statistician*, 48(3) :209–213, August 1994.
- [48] K. P. Burnham and D. R. Anderson. Model selection and inference : a practical information-theoretic approach Springer-Verlag. *New York*, 1998.
- [49] David J. Buttle, Jerzy M. Behnke, Yvonne Bartley, Hany M. Elsheikha, David J. Bartley, Martin C. Garnett, Alison A. Donnan, Frank Jackson, Ann Lowe, and Ian R. Duce. Oral dosing with papaya latex is an effective anthelmintic treatment for sheep infected with *Haemonchus contortus*. *Parasites & Vectors*, 4(1) :1–11, 2011.
- [50] J. Cabaret, N. Gasnier, and P. Jacquiet. Faecal egg counts are representative of digestive-tract strongyle worm burdens in sheep and goats. *Parasite*, 5 :137–142, 1998.
- [51] J. Cabaret and H. Ouhelli. La fertilité des strongles digestifs lors de l’infestation naturelle des brebis. *Rev. Med. Vet.*, pages 627–633, 1984.
- [52] Jacques Cabaret, Vanessa Gonnord, Jacques Cortet, Christine Sauvé, Joel Ballet, Hervé Tournadre, and Marc Benoit. Indicators for internal parasitic infections in organic flocks : the diarrhoea score (Disco) proposal for lambs. 2006.
- [53] A.P.L. Callinan, F.H.W. Morley, J.H. Arundel, and D.H. White. A model of the life cycle of sheep nematodes and the epidemiology of nematodiasis in sheep. *Agricultural Systems*, 9(3) :199–225, November 1982.
- [54] Bradley P. Carlin and Thomas A. Louis. *Bayesian methods for data analysis*. CRC Press, 2008.
- [55] Karen Chan, S. Tarantola, Andrea Saltelli, and I.M. Sobol. Variance-based methods. In *Sensitivity analysis*. New-York, wiley edition, 2000.

- [56] P. Chandrawathani, N. Yusoff, L. C. Wan, A. Ham, and P. J. Waller. Total anthelmintic failure to control nematode parasites of small ruminants on government breeding farms in Sabah, East Malaysia. *Veterinary Research Communications*, 28(6) :479–489, 2004.
- [57] C. Chartier, I. Pors, J. Hubert, D. Rocheteau, C. Benoit, and N. Bernard. Prevalence of anthelmintic resistant nematodes in sheep and goats in Western France. *Small Ruminant Research*, 29(1) :33–41, 1998.
- [58] G. Ciappesoni, V. Goldberg, and D. Gimeno. Estimates of genetic parameters for worm resistance, wool and growth traits in Merino sheep of Uruguay. *Livestock Science*, 157(1) :65–74, October 2013.
- [59] W. J. Coadwell and P. F. V. Ward. The use of faecal egg counts for estimating worm burdens in sheep infected with *Haemonchus contortus*. *Parasitology*, 85(02) :251–256, 1982.
- [60] I. G. Colditz. Metabolic effects of host defence responses during gastrointestinal parasitism in sheep. *Australian Journal of Experimental Agriculture*, 43(12) :1437–1443, January 2003.
- [61] G. C. Coles. Anthelmintic resistance—looking to the future : a UK perspective. 78(2) :99–108.
- [62] G. C. Coles. Sustainable use of anthelmintics in grazing animals. *The Veterinary Record*, 151(6) :165–169, 2002.
- [63] R. M. Connan. Inhibited development in *Haemonchus contortus*. *Parasitology*, 71(2) :239–246, October 1975.
- [64] R. L. Coop and P. H. Holmes. Nutrition and parasite interaction. *International journal for parasitology*, 26(8-9) :951–962, September 1996.
- [65] R. L. Coop, J. F. Huntley, and W. D. Smith. Effect of dietary protein supplementation on the development of immunity to *Ostertagia circumcincta* in growing lambs. *Research in veterinary science*, 59(1) :24–29, 1995.
- [66] R.L. Coop and I. Kyriazakis. Nutrition–parasite interaction. *Veterinary Parasitology*, 84(3–4) :187–204, August 1999.
- [67] Robert L. Coop and Ilias Kyriazakis. Influence of host nutrition on the development and consequences of nematode parasitism in ruminants. *TRENDS in Parasitology*, 17(7) :325–330, 2001.
- [68] Jane Cooper, Iain J. Gordon, and Alan W. Pike. Strategies for the avoidance of faeces by grazing sheep. *Applied Animal Behaviour Science*, 69(1) :15–33, 2000.

- [69] Sheep CRC. Roundworm life cycle.
- [70] G. Cringoli, L. Rinaldi, V. Veneziano, L. Mezzino, Jozef Vercruysse, and F. Jackson. Evaluation of targeted selective treatments in sheep in Italy : Effects on faecal worm egg count and milk production in four case studies. *Veterinary parasitology*, 164(1) :36–43, 2009.
- [71] Katalin Csilléry, Michael G.B. Blum, Oscar E. Gaggiotti, and Olivier François. Approximate Bayesian Computation (ABC) in practice. *Trends in Ecology & Evolution*, 25(7) :410–418, July 2010.
- [72] R. I. Cukier, C. M. Fortuin, Kurt E. Shuler, A. G. Petschek, and J. H. Schaibly. Study of the sensitivity of coupled reaction systems to uncertainties in rate coefficients. I Theory. *The Journal of chemical physics*, 59(8) :3873–3878, 1973.
- [73] G. Davies, M. J. Stear, and S. C. Bishop. Genetic relationships between indicator traits and nematode parasite infection levels in 6-month-old lambs. *Animal Science*, 80(02) :143–150, 2005.
- [74] M. C. M. De Jong, O. Diekmann, and J. A. P. Heesterbeek. The computation of  $R_0$  for discrete-time epidemic models with dynamic heterogeneity. *Mathematical biosciences*, 119(1) :97–114, 1994.
- [75] C. De La Chevrotière, C. Moreno, P. Jaquiet, and N. Mandonnet. La sélection génétique pour la maîtrise des strongyloses gastro-intestinales des petits ruminants. *Productions Animales*, 24(3) :221, 2011.
- [76] B.M. De Wolf, A.M. Zajac, K.A. Hoffer, B.L. Sartini, S. Bowdridge, T. LaRoith, and K.H. Petersson. The effect of vitamin E supplementation on an experimental *Haemonchus contortus* infection in lambs. *Veterinary Parasitology*, 205(1–2) :140–149, September 2014.
- [77] Janina Demeler, Sabrina Ramünke, Sonja Wolken, Davide Ianiello, Laura Rinaldi, Jean Bosco Gahutu, Giuseppe Cringoli, Georg von Samson-Himmelstjerna, and Jürgen Krücken. Discrimination of gastrointestinal nematode eggs from crude fecal egg preparations by inhibitor-resistant conventional and real-time PCR. *PLoS One*, 8(4) :e61285, 2013.
- [78] Johann C. Detilleux. Genetic management of infectious diseases : a heterogeneous epidemio-genetic model illustrated with *S. aureus* mastitis. *Genetics Selection Evolution*, 37(5) :437, 2005.
- [79] Odo Diekmann, Johan Andre Peter Heesterbeek, and Johan AJ Metz. On the definition and the computation of the basic reproduction ratio  $R_0$  in models for infectious diseases in heterogeneous populations. *Journal of mathematical biology*, 28(4) :365–382, 1990.

- [80] Clara Dismuke and Richard Lindrooth. Ordinary least squares. *Methods and Designs for Outcomes Research*, 93 :93–104, 2006.
- [81] R. J. Dobson, E. H. Barnes, K. L. Tyrrell, B. C. Hosking, J. W. A. Larsen, R. B. Besier, S. Love, P. F. Rolfe, and J. N. Bailey. A multi-species model to assess the effect of refugia on worm control and anthelmintic resistance in sheep grazing systems. *Australian veterinary journal*, 89(6) :200–208, June 2011.
- [82] AAndrea Doesch-Wilson and L. Galina-Pantoja. Using mathematical models to unravel some mysteries of host-pathogen interaction in mammals : insights from a viral disease in pigs. In *Host-Pathogen Interactions : Genetics, Immunology and Physiology.*, pages 109–131. A. Barton, USA, nova science publishers edition, 2010.
- [83] Andrea B. Doeschl-Wilson, Ross Davidson, Joanne Conington, Tim Roughsedge, Mike R. Hutchings, and Beatriz Villanueva. Implications of host genetic variation on the risk and prevalence of infectious diseases transmitted through the environment. *Genetics*, 188(3) :683–693, 2011.
- [84] Andrea Beate Doeschl-Wilson, Dimitrios Vagenas, Ilias Kyriazakis, and Stephen Christopher Bishop. Exploring the assumptions underlying genetic variation in host nematode resistance. *Genet. Sel. Evol*, 40 :241–264, 2008.
- [85] P. G. C. Douch, R. S. Green, C. A. Morris, J. C. McEwan, and R. G. Windon. Phenotypic markers for selection of nematode-resistant sheep. *International journal for parasitology*, 26(8) :899–911, 1996.
- [86] B. Dumont, L. Fortun-Lamothe, M. Jouven, M. Thomas, and M. Tichit. Prospects from agroecology and industrial ecology for animal production in the 21st century. *Animal : an international journal of animal bioscience*, 7(6) :1028–1043, June 2013.
- [87] F. Echevarria, M. F. S. Borba, A. C. Pinheiro, P. J. Waller, and J. W. Hansen. The prevalence of anthelmintic resistance in nematode parasites of sheep in Southern Latin America : Brazil. *Veterinary Parasitology*, 62(3) :199–206, 1996.
- [88] C. Eddi, J. Caracostantogolo, M. Peña, J. Schapiro, L. Marangunich, P. J. Waller, and J. W. Hansen. The prevalence of anthelmintic resistance in nematode parasites of sheep in Southern Latin America : Argentina. *Veterinary Parasitology*, 62(3) :189–197, 1996.
- [89] Bradley Efron and Robert J. Tibshirani. *An introduction to the bootstrap*. CRC press, 1994.
- [90] M. Eysker, J. H. Boersema, JBWJ Cornelissen, and F. N. J. Kooyman. Efficacy of Michel’s ‘dose and move’ system against *Dictyocaulus viviparus* infections in cattle using moxidectin as anthelmintic. *Veterinary parasitology*, 58(1) :49–60, 1995.

- [91] Robert Faivre, B. Iooss, S. Mahévas, D. Makowski, and H. Monod. *Analyse de sensibilité et exploration de modèles. Applications aux modèles environnementaux*. Collection "Savoir faire". Quae, Versailles, 2013.
- [92] D.S. Falconer and T. F. C. Mackay. *Introduction to quantitative genetics*. England, longman, essex edition, 1996.
- [93] L.C. Falzon, T.J. O'Neill, P.I. Menzies, A.S. Peregrine, A. Jones-Bitton, J. vanLeeuwen, and A. Mederos. A systematic review and meta-analysis of factors associated with anthelmintic resistance in sheep. *Special Issue : SVEPM 2014 - supporting decision making on animal health through advanced and multidisciplinary methodologies, 2014 Society of Veterinary Epidemiology and Preventive Medicine conference*, 117(2) :388–402, November 2014.
- [94] Guilherme Costa Fausto, Felipe Lamberti Pivoto, Márcio Machado Costa, Sônia Teresinha dos Anjos Lopes, Raqueli Teresinha França, Marcelo Beltrão Molento, Antonio Humberto Hamad Minervino, João Batista Teixeira da Rocha, and Marta Lizandra do Rêgo Leal. Protein profile of lambs experimentally infected with *haemonchus contortus* and supplemented with selenium and copper. 7(1) :355.
- [95] M. T. Fox. Pathophysiology of infection with gastrointestinal nematodes in domestic ruminants : recent developments. *Veterinary parasitology*, 72(3) :285–308, 1997.
- [96] Naomi J. Fox, Glenn Marion, Ross S. Davidson, Piran C. L. White, and Michael R. Hutchings. Modelling Parasite Transmission in a Grazing System : The Importance of Host Behaviour and Immunity. *PLoS ONE*, 8(11) :e77996, November 2013.
- [97] S. Gaba, J. Cabaret, C. Chylinski, C. Sauvé, J. Cortet, and A. Silvestre. Can efficient management of sheep gastro-intestinal nematodes be based on random treatment? *Veterinary parasitology*, 190(1) :178–184, 2012.
- [98] S. Gaba, J. Cabaret, V. Ginot, and A. Silvestre. The early drug selection of nematodes to anthelmintics : stochastic transmission and population in refuge. *Parasitology*, 133(Pt 3) :345–356, September 2006.
- [99] S. Gaba, J. Cabaret, C. Sauvé, J. Cortet, and A. Silvestre. Experimental and modeling approaches to evaluate different aspects of the efficacy of Targeted Selective Treatment of anthelmintics against sheep parasite nematodes. *Veterinary Parasitology*, 171(3–4) :254–262, August 2010.
- [100] Sabrina Gaba. Processus impliqués dans la résistance aux benzimidazoles chez les nématodes d'ovins : des données biologiques à la modélisation.

- [101] H.H. Galicia-Aguilar, L.A. Rodríguez-González, C.M. Capetillo-Leal, R. Cámara-Sarmiento, A.J. Aguilar-Caballero, C.A. Sandoval-Castro, and J.F.J. Torres-Acosta. Effects of *Havardia albicans* supplementation on feed consumption and dry matter digestibility of sheep and the biology of *Haemonchus contortus*. *Special Issue : Plant Bioactive Compounds in Ruminant Agriculture - Impacts and Opportunities*, 176(1–4) :178–184, September 2012.
- [102] E. Gallidis, E. Papadopoulou, S. Ptochos, and G. Arsenos. The use of targeted selective treatments against gastrointestinal nematodes in milking sheep and goats in Greece based on parasitological and performance criteria. *Veterinary parasitology*, 164(1) :53–58, 2009.
- [103] Hugh G. Gauch, J. T. Hwang, and Gary W. Fick. Model evaluation by comparison of model-based predictions and measured values. *Agronomy Journal*, 95(6) :1442–1446, 2003.
- [104] M. Gauly and G. Erhardt. Genetic resistance to gastrointestinal nematode parasites in Rhön sheep following natural infection. *Veterinary Parasitology*, 102(3) :253–259, 2001.
- [105] Harold C. Gibbs. Hypobiosis in parasitic nematodes—an update. *Advances in parasitology*, 25 :129–174, 1986.
- [106] W.R. Gilks, S. Richardson, and D.J. Spiegelhalter. *Markov Chain Monte Carlo in practice*. Chapman and Hall, London, 1995.
- [107] B. S. Gill. Anthelmintic resistance in India. *Veterinary parasitology*, 63(1) :173–176, 1996.
- [108] H. S. Gill, I. G. Colditz, and D. L. Watson. Immune responsiveness of lambs selected for resistance to haemonchosis. *Research in veterinary science*, 54(3) :361–365, 1993.
- [109] Daniel T. Gillespie. Exact stochastic simulation of coupled chemical reactions. *The journal of physical chemistry*, 81(25) :2340–2361, 1977.
- [110] José A Gómez-Limón, Manuel Arriaza, and Laura Riesgo. An MCDM analysis of agricultural risk aversion. *European Journal of Operational Research*, 151(3) :569–585, December 2003.
- [111] V. Goldberg, G. Ciappesoni, and I. Aguilar. Modelling the faecal worm egg count curve during the periparturient period in Uruguayan Merino sheep. *Spanish Journal of Agricultural Research; Vol 10, No 4 (2012)*, 2012.
- [112] Virginia Goldberg. *Estimación de parámetros genéticos de la resistencia a nematodos en el período del parto y pos-destete en ovinos Merino del Uruguay*. PhD thesis, 2011.
- [113] Jorge F. González, Álvaro Hernández, José M. Molina, Antonio Fernández, Herman W. Raadsma, Els N.T. Meeusen, and David Piedrafita. Comparative experimental *Haemonchus contortus* infection of two sheep breeds native to the Canary Islands. *Veterinary Parasitology*, 153(3–4) :374–378, May 2008.

- [114] B. Good, J. P. Hanrahan, B. A. Crowley, and G. Mulcahy. Texel sheep are more resistant to natural nematode challenge than Suffolk sheep based on faecal egg count and nematode burden. *Veterinary Parasitology*, 136(3) :317–327, 2006.
- [115] H. McL Gordon and H. V. Whitlock. A new technique for counting nematode eggs in sheep faeces. *Journal of the Council for Scientific and Industrial Research*, 12(1) :50–52, 1939.
- [116] G. D. Gray. The use of genetically resistant sheep to control nematode parasitism. *Veterinary parasitology*, 72(3) :345–366, 1997.
- [117] A. W. Greer, J. F. Huntley, A. Mackellar, R. W. McAnulty, N. P. Jay, R. S. Green, M. Stankiewicz, and A. R. Sykes. The effect of corticosteroid treatment on local immune responses, intake and performance in lambs infected with *Teladorsagia circumcincta*. *International journal for parasitology*, 38(14) :1717–1728, 2008.
- [118] B. T. Grenfell, G. Smith, and R. M. Anderson. A mathematical model of the population biology of *Ostertagia ostertagi* in calves and yearlings. *Parasitology*, 95(02) :389–406, 1987.
- [119] L. Gruner, G. Aumont, T. Getachew, J. C. Brunel, C. Pery, Y. Cognie, and Y. Guerin. Experimental infection of Black Belly and INRA 401 straight and crossbred sheep with trichostrongyle nematode parasites. *Veterinary Parasitology*, 116(3) :239–249, 2003.
- [120] L. Gruner, J. Bouix, and J. C. Brunel. High genetic correlation between resistance to *Haemonchus contortus* and to *Trichostrongylus colubriformis* in INRA 401 sheep. *Veterinary parasitology*, 119(1) :51–58, 2004.
- [121] L. Gruner, J. Bouix, J. Vu Tien Khang, N. Mandonnet, F. Eychenne, J. Cortet, C. Sauve, and C. Limouzin. A short-term divergent selection for resistance to *Teladorsagia circumcincta* in Romanov sheep using natural or artificial challenge. *Genet Sel Evol*, 36 :217 – 242, 2004.
- [122] Mélanie Gunia, Florence Phocas, Rémy Arquet, Gisèle Alexandre, and Nathalie Mandonnet. Genetic parameters for body weight, reproduction, and parasite resistance traits in the Creole goat. *Journal of animal science*, 89(11) :3443–3451, 2011.
- [123] Zhengyu Guo, Jorge Francisco González, Julia N Hernandez, Tom N McNeilly, Yolanda Corripio-Miyar, David Frew, Tyler Morrison, Peng Yu, and Robert W Li. Possible mechanisms of host resistance to *Haemonchus contortus* infection in sheep breeds native to the Canary Islands. *Scientific Reports*, 6 :26200, 2016.
- [124] Aynalem Haile, S. Tembely, D. O. Anindo, E. Mukasa-Mugerwa, J. E. O. Rege, Alemu Yami, and R. L. Baker. Effects of breed and dietary protein supplementation on the

- responses to gastrointestinal nematode infections in Ethiopian sheep. *Small Ruminant Research*, 44(3) :247–261, 2002.
- [125] G. B. L. Harrison, H. D. Pulford, E. E. Doolin, A. Pernthaner, C. B. Shoemaker, and W. R. Hein. Antibodies to surface epitopes of the carbohydrate larval antigen CarLA are associated with passive protection in strongylid nematode challenge infections. *Parasite immunology*, 30(11-12) :577–584, 2008.
- [126] Benjamin L. Hart. Biological basis of the behavior of sick animals. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 12(2) :123–137, 1988.
- [127] Felix Heckendorn, Dieter Adrian Häring, Veronika Maurer, Markus Senn, and Hubertus Hertzberg. Individual administration of three tanniferous forage plants to lambs artificially infected with *Haemonchus contortus* and *Cooperia curticei*. *Veterinary Parasitology*, 146(1–2) :123–134, May 2007.
- [128] Felix Heckendorn, Dieter Adrian Häring, Veronika Maurer, Jakob Zinsstag, Wolfgang Langhans, and Hubertus Hertzberg. Effect of sainfoin (*Onobrychis viciifolia*) silage and hay on established populations of *Haemonchus contortus* and *Cooperia curticei* in lambs. *Veterinary Parasitology*, 142(3–4) :293–300, December 2006.
- [129] J. A. P. Heesterbeek. A brief history of  $R_0$  and a recipe for its calculation. *Acta biotheoretica*, 50(3) :189–204, 2002.
- [130] Mark Henryon, Peer Berg, Just Jensen, and S. Andersen. Genetic variation for resistance to clinical and subclinical diseases exists in growing pigs. *ANIMAL SCIENCE-GLASGOW-*, 73(3) :375–388, 2001.
- [131] H. Hertzberg and C. Bauer. [Anthelmintic resistance in gastrointestinal Strongylidae in sheep and goats : new data on prevalence, epidemiology, preventive measures and alternatives to anthelmintic drugs]. *Berliner und Münchener tierärztliche Wochenschrift*, 113(4) :122–128, 2000.
- [132] Herbert W. Hethcote and Simon A. Levin. Periodicity in Epidemiological Models. In Simon A. Levin, Thomas G. Hallam, and Louis J. Gross, editors, *Applied Mathematical Ecology*, pages 193–211. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 1989.
- [133] Johan Höglund, Katarina Gustafsson, Britt-Louise Ljungström, Annie Engström, Alison Donnan, and Philip Skuce. Anthelmintic resistance in Swedish sheep flocks based on a comparison of the results from the faecal egg count reduction test and resistant allele frequencies of the beta-tubulin gene. *Veterinary parasitology*, 161(1) :60–68, 2009.
- [134] Katharina Hillrichs, Thomas Schnieder, Andrew B. Forbes, David C. Simcock, Kevin C. Pedley, and Heather V. Simpson. Use of fluorescent lectin binding to distinguish Telador-

- sagia circumcincta and Haemonchus contortus eggs, third-stage larvae and adult worms. *Parasitology research*, 110(1) :449–458, 2012.
- [135] Jennifer A. Hoeting, David Madigan, Adrian E. Raftery, and Chris T. Volinsky. Bayesian model averaging. In *Proceedings of the AAAI Workshop on Integrating Multiple Learned Models*, volume 335, pages 77–83. Citeseer, 1998.
- [136] H. Hoste. Adaptive physiological processes in the host during gastrointestinal parasitism. *International journal for parasitology*, 31(3) :231–244, March 2001.
- [137] H. Hoste and J. F. J. Torres-Acosta. Non chemical control of helminths in ruminants : adapting solutions for changing worms in a changing world. *Veterinary Parasitology*, 180(1) :144–154, 2011.
- [138] H. Hoste, J. F. J. Torres-Acosta, C. A. Sandoval-Castro, I. Mueller-Harvey, S. Sotirakie, H. Louvandini, S. M. Thamsborg, and T. H. Terrill. Tannin containing legumes as a model for nutraceuticals against digestive parasites in livestock. *Veterinary Parasitology*, 212(1-2) :5–17, 2015. WOS :000359889200003.
- [139] J. G. M. Houdijk. Influence of periparturient nutritional demand on resistance to parasites in livestock. *Parasite immunology*, 30(2) :113–121, February 2008.
- [140] J.G.M Houdijk, I Kyriazakis, F Jackson, J.F Huntley, and R.L Coop. Is the allocation of metabolisable protein prioritised to milk production rather than to immune functions in Teladorsagia circumcincta-infected lactating ewes? *International Journal for Parasitology*, 33(3) :327–338, March 2003.
- [141] J.G.M. Houdijk, I. Kyriazakis, F. Jackson, J.F. Huntley, and R.L. Coop. Effects of protein supply and reproductive status on local and systemic immune responses to Teladorsagia circumcincta in sheep. *Veterinary Parasitology*, 129(1–2) :105–117, April 2005.
- [142] Jos G. M. Houdijk, Neil S. Jessop, and Ilias Kyriazakis. Nutrient partitioning between reproductive and immune functions in animals. *Proceedings of the Nutrition Society*, 60(04) :515–525, 2001.
- [143] Sue B. Howell, Joan M. Burke, James E. Miller, Thomas H. Terrill, Elide Valencia, Mimi J. Williams, Lisa H. Williamson, Anne M. Zajac, and Ray M. Kaplan. Prevalence of anthelmintic resistance on sheep and goat farms in the southeastern United States. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 233(12) :1913–1919, 2008.
- [144] MR Hutchings, KJ Knowler, R McAnulty, and JC McEwan. Genetically resistant sheep avoid parasites to a greater extent than do susceptible sheep. *Proceedings of the Royal Society B : Biological Sciences*, 274(1620) :1839–1844, 2007.

- [145] Ronald L. Iman. Latin hypercube sampling. *Encyclopedia of quantitative risk analysis and assessment*, 2008.
- [146] Louise C. Ivers and Edward T. Ryan. Infectious diseases of severe weather-related and flood-related natural disasters. *Current opinion in infectious diseases*, 19(5) :408–414, 2006.
- [147] P. JACQUIET, Francis Barillet, J. BOUIX, D. Francois, C. R. Moreno, and G. Terefe. La résistance génétique des ovins aux strongles gastro-intestinaux. 2009.
- [148] H. E. Jordan, W. A. Phillips, R. D. Morrison, J. J. Doyle, and K. McKenzie. A 3-year study of continuous mixed grazing of cattle and sheep : parasitism of offspring. *International journal for parasitology*, 18(6) :779–784, 1988.
- [149] Herman Kahn. Use of different Monte Carlo sampling techniques. 1955.
- [150] Ray M. Kaplan. Drug resistance in nematodes of veterinary importance : a status report. *Trends in parasitology*, 20(10) :477–481, 2004.
- [151] Takeaki Kariya and Hiroshi Kurata. *Generalized least squares*. John Wiley & Sons, 2004.
- [152] L. J. E. Karlsson and J. C. Greeff. Genetic aspects of sheep parasitic diseases. *Veterinary parasitology*, 189(1) :104–112, September 2012.
- [153] Niel A. Karrow, Katherine Goliboski, Nancy Stonos, Flavio Schenkel, and Andrew Peregrine. Review : Genetics of helminth resistance in sheep. *Canadian Journal of Animal Science*, 94(1) :1–9, 2014.
- [154] P.E. Kearney, P.J. Murray, J.M. Hoy, M. Hohenhaus, and A. Kotze. The ‘Toolbox’ of strategies for managing *Haemonchus contortus* in goats : What’s in and what’s out. *Veterinary Parasitology*, 220 :93–107, April 2016.
- [155] K. E. Kemper, R. L. Elwin, S. C. Bishop, M. E. Goddard, and R. R. Woolaston. *Haemonchus contortus* and *Trichostrongylus colubriformis* did not adapt to long-term exposure to sheep that were genetically resistant or susceptible to nematode infections. *International journal for parasitology*, 39(5) :607–614, 2009.
- [156] Kathryn E. Kemper, David L. Emery, Stephen C. Bishop, Hutton Oddy, Benjamin J. Hayes, Sonja Dominik, John M. Henshall, and Michael E. Goddard. The distribution of SNP marker effects for faecal worm egg count in sheep, and the feasibility of using these markers to predict genetic merit for resistance to worm infections. *Genetics research*, 93(03) :203–219, 2011.

- [157] F. Kenyon, A. W. Greer, G. C. Coles, G. Cringoli, E. Papadopoulos, J. Cabaret, B. Berrag, M. Varady, Jan Aucamp Van Wyk, and E. Thomas. The role of targeted selective treatments in the development of refugia-based approaches to the control of gastrointestinal nematodes of small ruminants. *Veterinary parasitology*, 164(1) :3–11, 2009.
- [158] William O. Kermack and Anderson G. McKendrick. A contribution to the mathematical theory of epidemics. In *Proceedings of the Royal Society of London A : mathematical, physical and engineering sciences*, volume 115, pages 700–721. The Royal Society, 1927.
- [159] David P. Knox, Diane L. Redmond, George F. Newlands, Philip J. Skuce, Dan Pettit, and W. David Smith. The nature and prospects for gut membrane proteins as vaccine candidates for *Haemonchus contortus* and other ruminant trichostrongyloids. *International Journal for Parasitology*, 33(11) :1129–1137, 2003.
- [160] M.R Knox and J.W Steel. The effects of urea supplementation on production and parasitological responses of sheep infected with *Haemonchus contortus* and *Trichostrongylus colubriformis*. *Veterinary Parasitology*, 83(2) :123–135, June 1999.
- [161] M.R. Knox, J.F.J. Torres-Acosta, and A.J. Aguilar-Caballero. Exploiting the effect of dietary supplementation of small ruminants on resilience and resistance against gastrointestinal nematodes. *4th International Conference - Novel Approaches to the Control of Helminth Parasites of Livestock* 4th Novel Approaches Conference, 139(4) :385–393, July 2006.
- [162] Kazuhiko Kobayashi and Moin Us Salam. Comparing simulated and measured values using mean squared deviation and its components. *Agronomy Journal*, 92(2) :345–352, 2000.
- [163] F. N. J. Kooyman, P. J. S. Van Kooten, J. F. Huntley, A. MacKellar, AWCA Cornelissen, and HDFH Schallig. Production of a monoclonal antibody specific for ovine immunoglobulin E and its application to monitor serum IgE responses to *Haemonchus contortus* infection. *Parasitology*, 114(04) :395–406, 1997.
- [164] Masataka Korenaga, Yasumichi Hitoshi, Kiyoshi Takatsu, and Isao Tada. Regulatory effect of anti-interleukin-5 monoclonal antibody on intestinal worm burden in a primary infection with *Strongyloides venezuelensis* in mic. *International journal for parasitology*, 24(7) :951–957, 1994.
- [165] A.C. Kotze, J. O’Grady, J.M. Gough, R. Pearson, N.H. Bagnall, D.H. Kemp, and R.J. Akhurst. Toxicity of *Bacillus thuringiensis* to parasitic and free-living life-stages of nematode parasites of livestock. *International Journal for Parasitology*, 35(9) :1013–1022, August 2005.

- [166] Ilias Kyriazakis. Pathogen-induced anorexia : a herbivore strategy or an unavoidable consequence of infection? *Animal Production Science*, 54(9) :1190–1197, 2014.
- [167] Anne Lacroix, Nicolas Beaudoin, and David Makowski. Agricultural water nonpoint pollution control under uncertainty and climate variability. *Ecological Economics*, 53(1) :115–127, 2005.
- [168] Caroline Lacroux, Thi Hai Chi Nguyen, Olivier Andreoletti, Françoise Prevot, Christelle Grisez, Jean-Paul Bergeaud, Lucas Gruner, Jean-Claude Brunel, Dominique Francois, and Philippe Dorchies. Haemonchus contortus (Nematoda : Trichostrongylidae) infection in lambs elicits an unequivocal Th2 immune response. *Veterinary research*, 37(4) :607–622, 2006.
- [169] J. Thomas Lamont. Mucus : the front line of intestinal mucosal defense. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 664(1) :190–201, 1992.
- [170] K. C. Lange, D. D. Olcott, J. E. Miller, J. A. Mosjidis, T. H. Terrill, J. M. Burke, and M. T. Kearney. Effect of sericea lespedeza (*Lespedeza cuneata*) fed as hay, on natural and experimental Haemonchus contortus infections in lambs. *Veterinary Parasitology*, 141(3) :273–278, 2006.
- [171] J. W. A. Larsen, N. Anderson, A. L. Vizard, G. A. Anderson, and H. Hoste. Diarrhoea in Merino ewes during winter : association with trichostrongylid larvae. *Australian veterinary journal*, 71(11) :365–372, 1994.
- [172] J. W. A. Larsen, A. L. Vizard, JK Webb Ware, and N. Anderson. Diarrhoea due to trichostrongylid larvae in Merino sheep repeatability and differences between bloodlines. *Australian veterinary journal*, 72(5) :196–197, 1995.
- [173] M. Larsen, M. Faedo, P. J. Waller, and D. R. Hennessy. The potential of nematophagous fungi to control the free-living stages of nematode parasites of sheep : studies with *Duddingtonia flagrans*. *Veterinary Parasitology*, 76(1) :121–128, 1998.
- [174] Y. C. S. M. Laurenson, I. Kyriazakis, and S. C. Bishop. In silico exploration of the impact of pasture larvae contamination and anthelmintic treatment on genetic parameter estimates for parasite resistance in grazing sheep. *Journal of Animal Science*, 90(7) :2167–2180, July 2012.
- [175] Yan C. S. M. Laurenson. Evaluating the feasibility of developing a model to better manage nematode infections of sheep. Technical report, December 2014.
- [176] Yan C. S. M. Laurenson, Stephen C. Bishop, and Ilias Kyriazakis. In silico exploration of the mechanisms that underlie parasite-induced anorexia in sheep. *British Journal of Nutrition*, 106(07) :1023–1039, 2011.

- [177] Yan Christian Stephen Mountfort Laurenson, Ilias Kyriazakis, Andrew Barnet Forbes, and Stephen Christopher Bishop. Exploration of the epidemiological consequences of resistance to gastro-intestinal parasitism and grazing management of sheep through a mathematical model. *Veterinary Parasitology*, 189(2–4) :238–249, October 2012.
- [178] Yan CSM Laurenson, Stephen C. Bishop, Andrew B. Forbes, and Ilias Kyriazakis. Modelling the short-and long-term impacts of drenching frequency and targeted selective treatment on the performance of grazing lambs and the emergence of anthelmintic resistance. *Parasitology*, 140(06) :780–791, 2013.
- [179] Yan C.S.M. Laurenson, Lewis P. Kahn, Stephen C. Bishop, and Ilias Kyriazakis. Which is the best phenotypic trait for use in a targeted selective treatment strategy for growing lambs in temperate climates? *Veterinary Parasitology*, 226 :174–188, August 2016.
- [180] L. F. Le Jambre, W. H. Southcott, and K. M. Dash. Development of simultaneous resistance in *Ostertagia circumcincta* to thiabendazole, morantel tartrate and levamisole. *International journal for parasitology*, 8(6) :443–447, 1978.
- [181] J. Learmount, M.A. Taylor, G. Smith, and C. Morgan. A computer model to simulate control of parasitic gastroenteritis in sheep on UK farms. *Veterinary Parasitology*, 142(3–4) :312–329, December 2006.
- [182] D. M. Leathwick, B. C. Hosking, S. A. Bisset, and C. H. McKay. Managing anthelmintic resistance : is it feasible in New Zealand to delay the emergence of resistance to a new anthelmintic class? *New Zealand veterinary journal*, 57(4) :181–192, August 2009.
- [183] D. M. Leathwick, C. M. Miller, D. S. Atkinson, N. A. Haack, R. A. Alexander, A. M. Oliver, T. S. Waghorn, J. F. Potter, and I. A. Sutherland. Drenching adult ewes : Implications of anthelmintic treatments pre-and post-lambing on the development of anthelmintic resistance. *New Zealand Veterinary Journal*, 54(6) :297–304, 2006.
- [184] D. M. Leathwick, W. E. Pomroy, and A. C. G. Heath. Anthelmintic resistance in New Zealand. *New Zealand Veterinary Journal*, 49(6) :227–235, 2001.
- [185] Dave M. Leathwick. Managing anthelmintic resistance – Parasite fitness, drug use strategy and the potential for reversion towards susceptibility. *Veterinary Parasitology*, 198(1–2) :145–153, November 2013.
- [186] D.M. Leathwick. Modelling the benefits of a new class of anthelmintic in combination. *Special issue : Novel Approaches to the Control of Helminth Parasites of Livestock*, 186(1–2) :93–100, 2012.
- [187] D.M. Leathwick, N.D. Barlow, and A. Vlassoff. A model for nematodiasis in New Zealand lambs. *International Journal for Parasitology*, 22(6) :789–799, September 1992.

- [188] D.M. Leathwick, A. Vlassoff, and N.D. Barlow. A model for nematodiasis in New Zealand lambs : The effect of drenching regime and grazing management on the development of anthelmintic resistance. *International Journal for Parasitology*, 25(12) :1479–1490, 1995.
- [189] Y. Li, J. E. Miller, and D. E. Franke. Epidemiological observations and heterosis analysis of gastrointestinal nematode parasitism in Suffolk, Gulf Coast Native, and crossbred lambs. *Veterinary parasitology*, 98(4) :273–283, 2001.
- [190] H. Linhart and W. Zucchini. *Model Selection*. New York, wiley edition, 1986.
- [191] Stella Maciel, Ana Maria Giménez, C. Gaona, P. J. Waller, and J. W. Hansen. The prevalence of anthelmintic resistance in nematode parasites of sheep in Southern Latin America : Paraguay. *Veterinary parasitology*, 62(3) :207–212, 1996.
- [192] K. MacKenzie and S. C. Bishop. Developing stochastic epidemiological models to quantify the dynamics of infectious diseases in domestic livestock. *Journal of animal science*, 79(8) :2047–2056, 2001.
- [193] K. MacKenzie and S. C. Bishop. Utilizing stochastic genetic epidemiological models to quantify the impact of selection for resistance to infectious diseases in domestic livestock. *Journal of animal science*, 79(8) :2057–2065, 2001.
- [194] K. M. MacKinnon, A. M. Zajac, F. N. J. Kooyman, and D. R. Notter. Differences in immune parameters are associated with resistance to *Haemonchus contortus* in Caribbean hair sheep. *Parasite immunology*, 32(7) :484–493, 2010.
- [195] David Madigan, Adrian E. Raftery, C. Volinsky, and J. Hoeting. Bayesian model averaging. In *Proceedings of the AAAI Workshop on Integrating Multiple Learned Models, Portland, OR*, pages 77–83, 1996.
- [196] N. Maingi. Resistance to thiabendazole, fenbendazole and levamisole in *Haemonchus* and *Trichostrongylus* species in sheep on a Kenyan farm. *Veterinary Parasitology*, 39(3) :285–291, 1991.
- [197] Rick M. Maizels and Maria Yazdanbakhsh. Immune regulation by helminth parasites : cellular and molecular mechanisms. *Nature Reviews Immunology*, 3(9) :733–744, 2003.
- [198] Viviana Malirat, Paulo Augé De Mello, Beatriz Tiraboschi, Ewald Beck, Ivo Gomes, and Ingrid E. Bergmann. Genetic variation of foot-and-mouth disease virus during persistent infection in cattle. *Virus Research*, 34(1) :31–48, 1994.
- [199] E.C. Mantovani, F.J. Villalobos, F. Organ, and E. Fereres. Modelling the effects of sprinkler irrigation uniformity on crop yield. *Agricultural Water Management*, 27(3) :243–257, July 1995.

- [200] C. L. Marley, M. D. Fraser, D. A. Davies, M. E. Rees, J. E. Vale, and A. B. Forbes. The effect of mixed or sequential grazing of cattle and sheep on the faecal egg counts and growth rates of weaned lambs when treated with anthelmintics. *Veterinary parasitology*, 142(1) :134–141, 2006.
- [201] O. Matika, S. Nyoni, J. B. Van Wyk, G. J. Erasmus, and R. L. Baker. Resistance of Sabi and Dorper ewes to gastro-intestinal nematode infections in an African semi-arid environment. *Small Ruminant Research*, 47(2) :95–102, 2003.
- [202] D.G. Mayer and D.G. Butler. Theoretical Modelling Aspects Statistical validation. *Ecological Modelling*, 68(1) :21–32, July 1993.
- [203] A. H. Mbah, A. F. Ogunrinade, and O. A. Dina. Benzimidazole resistance in strongyles of sheep in Ibadan, Nigeria. *African Livestock Research (ILCA)*, 1992.
- [204] Q. A. McKellar. Ecotoxicology and residues of anthelmintic compounds. *Veterinary parasitology*, 72(3) :413–435, 1997.
- [205] Quintin McKellar, J. L. Duncan, J. Armour, and P. McWilliam. Response to transplanted adult *Ostertagia ostertagi* in calves. *Research in veterinary science*, 40(3) :367, 1986.
- [206] Quintin A. McKellar and Frank Jackson. Veterinary anthelmintics : old and new. *Trends in Parasitology*, 20(10) :456–461, October 2004.
- [207] P. B. McKenna. The diagnostic value and interpretation of faecal egg counts in sheep. *New Zealand veterinary journal*, 29(8) :129–132, 1981.
- [208] R.S. Mcleod. Australian Society for Parasitology Proceedings of the Scientific Meeting—Costs of major parasites to the Australian livestock industries. *International Journal for Parasitology*, 25(11) :1363–1367, November 1995.
- [209] Gregory J. McRae, James W. Tilden, and John H. Seinfeld. Global sensitivity analysis—a computational implementation of the Fourier amplitude sensitivity test (FAST). *Computers & Chemical Engineering*, 6(1) :15–25, 1982.
- [210] Kathryn M. McRae, Barbara Good, James P. Hanrahan, Assumpta Glynn, Mary J. O’Connell, and Orla M. Keane. Response to *Teladorsagia circumcincta* infection in Scottish Blackface lambs with divergent phenotypes for nematode resistance. *Veterinary parasitology*, 206(3) :200–207, 2014.
- [211] Kathryn M. McRae, John C. McEwan, Ken G. Dodds, and Neil J. Gemmell. Signatures of selection in sheep bred for resistance or susceptibility to gastrointestinal nematodes. *BMC genomics*, 15(1) :1, 2014.
- [212] E. N. T. Meeusen and A. Balic. Do eosinophils have a role in the killing of helminth parasites? *Parasitology Today*, 16(3) :95–101, 2000.

- [213] Els NT Meeusen and David Piedrafita. Exploiting natural immunity to helminth parasites for the development of veterinary vaccines. *33(11)* :1285–1290.
- [214] Martin I. Meltzer, Nancy J. Cox, and Keiji Fukuda. The economic impact of pandemic influenza in the United States : priorities for intervention. *Emerging infectious diseases*, 5 :659–671, 1999.
- [215] R. M. Merrill. *Introduction to Epidemiology*. Jones & Bartlett Learning, 2015.
- [216] Ted HM Mes, Maarten Eysker, and Harm W. Ploeger. A simple, robust and semi-automated parasite egg isolation protocol. *Nature protocols*, 2(3) :486–489, 2007.
- [217] J. F. Michel. The epidemiology and control of some nematode infections of grazing animals. *Advances in Parasitology*, 7 :211–282, 1969.
- [218] J. F. Michel. The epidemiology and control of some nematode infections in grazing animals. *Advances in Parasitology*, 14 :355–397, 1976.
- [219] H.R.P. Miller. Novel Approaches to the Control of Helminth Parasites of Livestock Prospects for the immunological control of ruminant gastrointestinal nematodes : Natural immunity, can it be harnessed? *International Journal for Parasitology*, 26(8) :801–811, August 1996.
- [220] J. E. Miller, M. Bahirathan, S. L. Lemarie, F. G. Hembry, M. T. Kearney, and S. R. Barras. Epidemiology of gastrointestinal nematode parasitism in Suffolk and Gulf Coast Native sheep with special emphasis on relative susceptibility to *Haemonchus contortus* infection. *Veterinary Parasitology*, 74(1) :55–74, 1998.
- [221] J. E. Miller, S. C. Bishop, N. E. Cockett, and R. A. McGraw. Segregation of natural and experimental gastrointestinal nematode infection in F 2 progeny of susceptible Suffolk and resistant Gulf Coast Native sheep and its usefulness in assessment of genetic variation. *Veterinary parasitology*, 140(1) :83–89, 2006.
- [222] C. R. Moreno. Creation of sheep divergent lines for gastro-intestinal parasitism resistance based on a QTL index., August 2016.
- [223] C. R. Moreno, Guillaume Sallé, Philippe Jacquet, Alexandra Blanchard, C. Chylinski, J. Cabaret, Dominique François, M. Saccareau, Jean-Michel Astruc, J. C. Bambou, and N. Mandonnet. La résistance génétique au parasitisme chez les petits ruminants : un enjeu de durabilité pour les productions à l’herbe. *INRA Production Animale*.
- [224] C. A. Morris, A. Vlassoff, S. A. Bisset, R. L. Baker, C. J. West, and A. P. Hurford. Responses of Romney sheep to selection for resistance or susceptibility to nematode infection. *Animal Science*, 64(02) :319–329, 1997.

- [225] Max D. Morris. Factorial sampling plans for preliminary computational experiments. *Technometrics*, 33(2) :161–174, 1991.
- [226] R.S. Morris, J.W. Wilesmith, M.W. Stern, R.L. Sanson, and M.A. Stevenson. PREDICTIVE SPATIAL MODELLING OF ALTERNATIVE CONTROL STRATEGIES FOR THE FOOT-AND- MOUTH DISEASE EPIDEMIC IN GREAT BRITAIN, 2001. In *Acta Horticulturae*, pages 337–347. International Society for Horticultural Science (ISHS), Leuven, Belgium, December 2001.
- [227] J. M. Mugambi, S. W. Wanyangu, R. K. Bain, M. O. Owango, J. L. Duncan, and M. J. Stear. Response of Dorper and Red Maasai lambs to trickle *Haemonchus contortus* infections. *Research in Veterinary Science*, 61(3) :218–221, 1996.
- [228] J.M. Mugambi, R.K. Bain, S.W. Wanyangu, M.A. Ihiga, J.L. Duncan, M. Murray, and M.J. Stear. Resistance of four sheep breeds to natural and subsequent artificial *Haemonchus contortus* infection. *Veterinary Parasitology*, 69(3–4) :265–273, May 1997.
- [229] A. Nari, JI Salles, A. Gil, P. J. Waller, and J. W. Hansen. The prevalence of anthelmintic resistance in nematode parasites of sheep in Southern Latin America : Uruguay. *Veterinary Parasitology*, 62(3) :213–222, 1996.
- [230] J. H. Niezen, W. A. G. Charleston, H. A. Robertson, D. Shelton, G. C. Waghorn, and R. Green. The effect of feeding sulla (*Hedysarum coronarium*) or lucerne (*Medicago sativa*) on lamb parasite burdens and development of immunity to gastrointestinal nematodes. *Veterinary Parasitology*, 105(3) :229–245, 2002.
- [231] J. H. Niezen, H. A. Robertson, G. C. Waghorn, and W. A. G. Charleston. Production, faecal egg counts and worm burdens of ewe lambs which grazed six contrasting forages. *Veterinary parasitology*, 80(1) :15–27, 1998.
- [232] J. H. Niezen, T. S. Waghorn, W. A. G. Charleston, and G. C. Waghorn. Growth and gastrointestinal nematode parasitism in lambs grazing either lucerne (*Medicago sativa*) or sulla (*Hedysarum coronarium*) which contains condensed tannins. *The Journal of Agricultural Science*, 125(02) :281–289, 1995.
- [233] C. Nimbkar, P. M. Ghalsasi, A. A. Swan, S. W. Walkden-Brown, and L. P. Kahn. Evaluation of growth rates and resistance to nematodes of Deccani and Bannur lambs and their crosses with Garole. *ANIMAL SCIENCE-GLASGOW THEN PENICUIK-*, 76(3) :503–516, 2003.
- [234] Martin Nowak and Robert M. May. *Virus dynamics : mathematical principles of immunology and virology : mathematical principles of immunology and virology*. Oxford University Press, UK, 2000.

- [235] D. J. O'Brien, K. L. Strickland, S. L. Parr, J. S. Gray, P. F. O'Reilly, L. Clements, P. J. Dwyer, L. M. O'Reilly, G. C. Coles, and F. H. M. Borgsteede. Anthelmintic resistant nematodes in farm animals in Ireland. In *Anthelmintic Resistance in Nematodes of Farm Animals. A Seminar Organised for the European Commission, 8–9 November 1994; Brussels*, pages 101–106, 1994.
- [236] Lauren J. O'Connor, Stephen W. Walkden-Brown, and Lewis P. Kahn. Ecology of the free-living stages of major trichostrongylid parasites of sheep. *Veterinary Parasitology*, 142(1–2) :1–15, November 2006.
- [237] V. Paolini, F. De La Farge, F. Prevot, Ph. Dorchies, and H. Hoste. Effects of the repeated distribution of sainfoin hay on the resistance and the resilience of goats naturally infected with gastrointestinal nematodes. *Veterinary Parasitology*, 127(3–4) :277–283, February 2005.
- [238] V. Paolini, Ph Dorchies, and H. Hoste. Effets des tanins condensés et des plantes à tanins sur les strongyloses gastro-intestinales chez le mouton et la chèvre. *Revue Alter Agri*, 61 :17–19, 2003.
- [239] Elias Papadopoulos, Chris Himonas, and Gerald C. Coles. Drought and flock isolation may enhance the development of anthelmintic resistance in nematodes. *Veterinary Parasitology*, 97(4) :253–259, 2001.
- [240] Alan S. Perelson. Modelling viral and immune system dynamics. *Nat Rev Immunol*, 2(1) :28–36, January 2002.
- [241] F. Phocas, C. Belloc, L. Delaby, J.Y. Dourmad, C. Ducrot, B. Dumont, P. Ezanno, G. Fourcras, E. Gonzales-Garcia, S. Grasteau, D. Hazard, L. Lamothe, C. Larzul, C. R. Moreno, M. Tixier-Boichard, M. Brochard, J. Bidanel, B. Frappat, and S. Lubac. Outils et leviers pour favoriser le développement d'une génétique animale adaptée aux enjeux de l'agroécologie. Technical Report SP-2014-061, INRA-ABCIS, 2015.
- [242] David Posada and Thomas R. Buckley. Model selection and model averaging in phylogenetics : advantages of Akaike information criterion and Bayesian approaches over likelihood ratio tests. *Systematic biology*, 53(5) :793–808, 2004.
- [243] Joaquín Prada Jiménez de Cisneros, Michael J. Stear, Colette Mair, Darran Singleton, Thorsten Stefan, Abigail Stear, Glenn Marion, and Louise Matthews. An explicit immunogenetic model of gastrointestinal nematode infection in sheep. *Journal of The Royal Society Interface*, 11(99), August 2014.
- [244] R. K. Prichard, C. A. Hall, J. D. Kelly, I. C. A. Martin, and A. D. Donald. The problem of anthelmintic resistance in nematodes. *Australian Veterinary Journal*, 56(5) :239–250, 1980.

- [245] Sylvain Quoilin, Richard Aumann, Andreas Grill, Andreas Schuster, Vincent Lemort, and Hartmut Spliethoff. Dynamic modeling and optimal control strategy of waste heat recovery Organic Rankine Cycles. *Applied Energy*, 88(6) :2183–2190, 2011.
- [246] M. A. Rainbird, D. Macmillan, and EN T. Meeusen. Eosinophil-mediated killing of *Haemonchus contortus* larvar : effect of eosinophil activation and role of antibody, complement and interleukin-5. *Parasite immunology*, 20(2) :93–103, 1998.
- [247] Jens Rasmussen. Risk management in a dynamic society : a modelling problem. *Safety Science*, 27(2–3) :183–213, November 1997.
- [248] J. P. Raynaud. Etude de l’efficacité d’une technique de coproscopie quantitative pour le diagnostic de routine et le contrôle des infestations parasitaires des bovins, ovins, équins et porcins. *Annales de Parasitologie humaine et comparée*, 1970.
- [249] Eric Renshaw. *Modelling biological populations in space and time*, volume 11. Cambridge University Press, 1993.
- [250] V. Riggio, O. Matika, R. Pong-Wong, M. J. Stear, and S. C. Bishop. Genome-wide association and regional heritability mapping to identify loci underlying variation in nematode resistance and body weight in Scottish Blackface lambs. *Heredity*, 110(5) :420–429, 2013.
- [251] Valentina Riggio, Ricardo Pong-Wong, G. Sallé, Mario Graziano Usai, Salvatore Casu, C. R. Moreno, Oswald Matika, and Stephen C. Bishop. A joint analysis to identify loci underlying variation in nematode resistance in three European sheep populations. *Journal of Animal Breeding and Genetics*, 131(6) :426–436, 2014.
- [252] Christian Robert and George Casella. *Monte Carlo statistical methods*. Springer Science & Business Media, 2013.
- [253] Florian Roeber, John WA Larsen, Norman Anderson, Angus JD Campbell, Garry A. Anderson, Robin B. Gasser, and Aaron R. Jex. A molecular diagnostic tool to replace larval culture in conventional faecal egg count reduction testing in sheep. *PloS one*, 7(5) :e37327, 2012.
- [254] D.K. Rojas, J. López, I. Tejada, V. Vázquez, A. Shimada, D. Sánchez, and F. Ibarra. Impact of condensed tannins from tropical forages on *haemonchus contortus* burdens in mongolian gerbils (*meriones unguiculatus*) and pelibuey lambs. 128(3) :218–228.
- [255] E. Romjali. *Studies of genetic resistance of sheep to gastro-intestinal nematodes in North Sumatra, Indonesia*. PhD thesis, MSc Thesis, Prince Leopold Institute of Tropical Medicine, Antwerp, Belgium, 1995.
- [256] Kenneth J. Rothman. *Epidemiology : an introduction*. Oxford University Press, 2012.

- [257] A. J. F. Russel, J. M. Doney, and R. G. Gunn. Subjective assessment of body fat in live sheep. *The Journal of Agricultural Science*, 72(03) :451–454, 1969.
- [258] Edward J. Rykiel. Testing ecological models : the meaning of validation. *Ecological modelling*, 90(3) :229–244, 1996.
- [259] D. Sackett, P. Holmes, K. Abbott, S.I. Jephcott, and M. Barber. Assessing the economic cost of endemic disease on the profitability of australian beef cattle and sheep producers. Technical report, Australia, 2006.
- [260] Guillaume Sallé. *Détection et validation fonctionnelle de régions du génome affectant la résistance aux strongles gastro-intestinaux chez le mouton*. PhD thesis, Université de toulouse, Toulouse, FRA, 2012.
- [261] G. Salle, P. Jacquiet, L. Gruner, J. Cortet, C. Sauve, F. Prevoit, C. Grisez, J. P. Bergeaud, L. Schibler, A. Tircazes, D. Francois, C. Pery, F. Bouvier, J. C. Thouly, J. C. Brunel, A. Legarra, J. M. Elsen, J. Bouix, R. Rupp, and C. R. Moreno. A genome scan for QTL affecting resistance to *Haemonchus contortus* in sheep. *J Anim Sci*, 90 :4690 – 4705, 2012.
- [262] Guillaume Salle, Carole Moreno, Simon Boitard, Julien Ruesche, Aurelie Tircazes-Secula, Frederic Bouvier, Mathias Aletru, Jean-Louis Weisbecker, Françoise Prevoit, Jean-Paul Bergeaud, Cathy Trumel, Christelle Grisez, Emmanuel Lienard, and Philippe Jacquiet. Functional investigation of a QTL affecting resistance to *Haemonchus contortus* in sheep. *Veterinary Research*, 45(1) :68, 2014.
- [263] Andrea Saltelli, K. Chan, and E.M. Scott. *Sensitivity analysis*. Wiley Series in Probability and Statistics. Wiley, 2000.
- [264] F. B. Sandberg, G. C. Emmans, and I. Kyriazakis. A model for predicting feed intake of growing animals during exposure to pathogens. *Journal of animal science*, 84(6) :1552–1566, June 2006.
- [265] N.D. Sargison. Pharmaceutical treatments of gastrointestinal nematode infections of sheep—Future of anthelmintic drugs. *Special issue : Update on Parasitic Diseases of Sheep*, 189(1) :79–84, September 2012.
- [266] Maité Saulai, Jacques Cabaret, Gérard Hostache, Nathalie Mandonnet, and Gilles Aumont. Life-trait evolution of a parasite strongyle nematode in response to host resistance : an experimental approach using *Haemonchus contortus* in black belly lambs. *Genetics selection evolution*, 33 :S25–S44, 2001.
- [267] E.E. Schmidt. La fitness du nématode *Teladorsagia circumcincta* chez des ovins sensibles et résistants au parasitisme. Master 2 Parasitologie, Créteil, Paris XII, 1998.

- [268] Gideon Schwarz. Estimating the Dimension of a Model. *Ann. Statist.*, (2) :461–464, March 1978.
- [269] George AF Seber and Wild CJ. *Non-linear regression*. John Wiley & Sons, New York, 1989.
- [270] M.A. Semenov and J.R. Porter. Biospheric Aspects of the Hydrological Cycle Climatic variability and the modelling of crop yields. *Agricultural and Forest Meteorology*, 73(3) :265–283, March 1995.
- [271] S. A. Shaik, T. H. Terrill, J. E. Miller, B. Kouakou, G. Kannan, R. K. Kallu, and J. A. Mosjidis. Effects of feeding sericea lespedeza hay to goats infected with *Haemonchus contortus*. *South African Journal of Animal Science*, 34(Supplement 1) :248–250, 2004.
- [272] R. J. Shaw, C. A. Morris, R. S. Green, M. Wheeler, S. A. Bisset, A. Vlassoff, and P. G. C. Douch. Genetic and phenotypic relationships among *Trichostrongylus colubriformis*-specific immunoglobulin E, anti-*Trichostrongylus colubriformis* antibody, immunoglobulin G 1, faecal egg count and body weight traits in grazing Romney lambs. *Livestock Production Science*, 58(1) :25–32, 1999.
- [273] R. J. Shaw, C. A. Morris, M. Wheeler, M. Tate, and I. A. Sutherland. Salivary IgA : a suitable measure of immunity to gastrointestinal nematodes in sheep. *Veterinary parasitology*, 186(1) :109–117, 2012.
- [274] Menkir M. Sissay, Asmare Asefa, Arvid Uggla, and Peter J. Waller. Anthelmintic resistance of nematode parasites of small ruminants in eastern Ethiopia : Exploitation of refugia to restore anthelmintic efficacy. *Veterinary Parasitology*, 135(3) :337–346, 2006.
- [275] I.M. Sobol. Sensitivity analysis for non-linear mathematical models. In *Mathematical Modelling and Computer experiments*, 1, pages 407–414. 1993.
- [276] I.M Sobol. Global sensitivity indices for nonlinear mathematical models and their Monte Carlo estimates. *The Second IMACS Seminar on Monte Carlo Methods*, 55(1–3) :271–280, February 2001.
- [277] T. R. E. Southwood. Observational and Experimental Methods for the Estimation of Natality, Mortality and Dispersal. In *Ecological Methods*, pages 302–355. Springer, 1978.
- [278] Jonathan E. Soverow, Gregory A. Wellenius, David N. Fisman, and Murray A. Mittleman. Infectious disease in a warming world : how weather influenced West Nile virus in the United States (2001-2005). *Environmental health perspectives*, 117(7) :1049, 2009.
- [279] K. A. Stafford, E. R. Morgan, and G. C. Coles. Weight-based targeted selective treatment of gastrointestinal nematodes in a commercial sheep flock. *Veterinary parasitology*, 164(1) :59–65, 2009.

- [280] Chris D. Stansbury, Simon J. McKirdy, Art J. Diggle, and Ian T. Riley. Modeling the risk of entry, establishment, spread, containment, and economic impact of *Tilletia indica*, the cause of Karnal bunt of wheat, using an Australian context. *Phytopathology*, 92(3) :321–331, 2002.
- [281] M. J. Stear, K. Bairden, J. L. Duncan, G. Gettinby, Q. A. McKellar, M. Murray, and D. S. Wallace. The distribution of faecal nematode egg counts in Scottish Blackface lambs following natural, predominantly *Ostertagia circumcincta* infection. *Parasitology*, 110(05) :573–581, 1995.
- [282] M. J. Stear, K. Bairden, J. L. Duncan, P. H. Holmes, Q. A. McKellar, M. Park, S. Strain, M. Murray, S. C. Bishop, and G. Gettinby. How hosts control worms. *Nature*, 389(6646) :27–27, September 1997.
- [283] M. J. Stear, K. Bairden, G. T. Innocent, S. Mitchell, S. Strain, and S. C. Bishop. The relationship between IgA activity against 4th-stage larvae and density-dependent effects on the number of 4th-stage larvae of *Teladorsagia circumcincta* in naturally infected sheep. *Parasitology*, 129(03) :363–369, 2004.
- [284] M. J. Stear, S. C. Bishop, M. Doligalska, J. L. Duncan, P. H. Holmes, J. Irvine, L. McCririe, Q. A. McKellar, E. Sinski, and M. A. X. Murray. Regulation of egg production, worm burden, worm length and worm fecundity by host responses in sheep infected with *Ostertagia circumcincta*. *Parasite immunology*, 17(12) :643–652, 1995.
- [285] M. J. Stear, S. C. Bishop, J. L. Duncan, Q. A. McKellar, and M. Murray. The repeatability of faecal egg counts, peripheral eosinophil counts, and plasma pepsinogen concentrations during deliberate infections with *Ostertagia circumcincta*. *International journal for parasitology*, 25(3) :375–380, 1995.
- [286] M. J. Stear, S. C. Bishop, B. A. Mallard, and H. Raadsma. The sustainability, feasibility and desirability of breeding livestock for disease resistance. *Research in veterinary science*, 71(1) :1–7, 2001.
- [287] M.J. Stear, S. Strain, and S.C. Bishop. Mechanisms underlying resistance to nematode infection. *Second International Conference Novel Approaches to the Control of the Helminth Parasites of Livestock*, 29(1) :51–56, January 1999.
- [288] S. M. Stringer, N. Hunter, and M. E. J. Woolhouse. A mathematical model of the dynamics of scrapie in a sheep flock. *Mathematical biosciences*, 153(2) :79–98, 1998.
- [289] Mikael Sunnåker, Alberto Giovanni Busetto, Elina Numminen, Jukka Corander, Matthieu Foll, and Christophe Dessimoz. Approximate Bayesian Computation. *PLoS Comput Biol*, 9(1) :e1002803, January 2013.

- [290] N.F. Suttle, D.P. Knox, K.W. Angus, F. Jackson, and R.L. Coop. Effects of dietary molybdenum on nematode and host during *Haemonchus contortus* infection in lambs. *Research in Veterinary Science*, 52(2) :230–235, March 1992.
- [291] Julie Tabel. *Alternatives au traitement chimiothérapeutique des strongyloses gastro-intestinales des ovins : bilan et perspectives*. PhD thesis, Toulouse 3, Toulouse, 2011.
- [292] Luis Orlando Tedeschi. Assessment of the adequacy of mathematical models. *Agricultural Systems*, 89(2–3) :225–247, September 2006.
- [293] G. Terefe, C. LACROUX, O. ANDREOLETTI, C. GRISEZ, F. PREVOT, J. P. BERGÉAUD, J. PENICAUD, V. ROUILLON, L. GRUNER, J. C. BRUNEL, D. FRANCOIS, J. BOUIX, P. DORCHIES, and P. JACQUIET. Immune response to *Haemonchus contortus* infection in susceptible (INRA 401) and resistant (Barbados Black Belly) breeds of lambs. *Parasite Immunology*, 29(8) :415–424, 2007.
- [294] Kate M. Thomas, Dominique F. Charron, David Waltner-Toews, Corinne Schuster, Abdel R. Maarouf, and John D. Holt. A role of high impact weather events in waterborne disease outbreaks in Canada, 1975–2001. *International journal of environmental health research*, 16(03) :167–180, 2006.
- [295] J. F. J. Torres-Acosta and H. Hoste. Alternative or improved methods to limit gastrointestinal parasitism in grazing sheep and goats. *Small Ruminant Research*, 77(2) :159–173, 2008.
- [296] I Traore. Effect of genetic selection for mastitis resistance in the Lacaune breed of sheep on the response to *Haemonchus contortus* (Nematoda : Trichostrongylidae) infection., 2008.
- [297] D. Vagenas, S. C. Bishop, and I. Kyriazakis. A model to account for the consequences of host nutrition on the outcome of gastrointestinal parasitism in sheep : logic and concepts. *Parasitology*, 134(09) :1263–1277, 2007.
- [298] D. Vagenas, S. C. Bishop, and I. Kyriazakis. A model to account for the consequences of host nutrition on the outcome of gastrointestinal parasitism in sheep : model evaluation. *Parasitology*, 134(09) :1279–1289, 2007.
- [299] D. Vagenas, A. Doeschl-Wilson, S.C. Bishop, and I. Kyriazakis. In silico exploration of the effects of host genotype and nutrition on the genetic parameters of lambs challenged with gastrointestinal parasites. *International Journal for Parasitology*, 37(14) :1617–1630, December 2007.
- [300] J. Valderrabano, C. Gomez-Rincon, and J. Uriarte. Effect of nutritional status and fat reserves on the periparturient immune response to *Haemonchus contortus* infection in sheep. *Veterinary parasitology*, 141(1) :122–131, 2006.

- [301] M. F. J. Van Houtert, I. A. Barger, and J. W. Steel. Dietary protein for young grazing sheep : interactions with gastrointestinal parasitism. *Veterinary Parasitology*, 60(3) :283–295, 1995.
- [302] M. F. J. Van Houtert, I. A. Barger, J. W. Steel, R. G. Windon, and D. L. Emery. Effects of dietary protein intake on responses of young sheep to infection with *Trichostrongylus colubriformis*. *Veterinary Parasitology*, 56(1) :163–180, 1995.
- [303] Martin FJ Van Houtert and Andrew R. Sykes. Implications of nutrition for the ability of ruminants to withstand gastrointestinal nematode infections. *International journal for parasitology*, 26(11) :1151–1167, 1996.
- [304] J. A. Van Wyk, M. O. Stenson, J. S. Van der Merwe, R. J. Vorster, and P. G. Viljoen. Anthelmintic resistance in South Africa : surveys indicate an extremely serious situation in sheep and goat farming. *The Onderstepoort journal of veterinary research*, 66(4) :273, 1999.
- [305] J. A. Van Wyk. Integrated worm control as a strategy in the control of gastrointestinal nematodes of sheep and cattle. *Journal of the South African Veterinary Association*, 61 :141–145, 1990.
- [306] J. A. Van Wyk, H. Hoste, R. M. Kaplan, and R. B. Besier. Targeted selective treatment for worm management—how do we sell rational programs to farmers? 139(4) :336–346.
- [307] Jan A. Van Wyk and Gareth F. Bath. The FAMACHA system for managing haemonchosis in sheep and goats by clinically identifying individual animals for treatment. *Veterinary research*, 33(5) :509–529, 2002.
- [308] Jan Aucamp Van Wyk. Refugia—overlooked as perhaps the most potent factor concerning the development of anthelmintic resistance. *The Onderstepoort journal of veterinary research*, 68(1) :55, 2001.
- [309] J. Vercruyse, P. Dorny, and K. Meurrens. Benzimidazole resistance of nematodes in sheep in Belgium. *The Veterinary record*, 125(24) :602–603, December 1989.
- [310] A. Vlassoff and P. B. McKenna. Nematode parasites of economic importance in sheep in New Zealand. *New Zealand Journal of Zoology*, 21(1) :1–8, 1994.
- [311] M. J. Walk and A. A. Rupp. Pearson product-moment correlation coefficient. *Encyclopedia of Research Design*, pages 1023–1027, 2010.
- [312] D. S. Wallace, K. Bairden, J. L. Duncan, P. D. Eckersall, G. Fishwick, M. Gill, P. H. Holmes, Q. A. McKellar, M. Murray, and J. J. Parkins. The influence of dietary supplementation with urea on resilience and resistance to infection with *Haemonchus contortus*. *Parasitology*, 116(01) :67–72, 1998.

- [313] Daniel Wallach, David Makowski, James W. Jones, and François Brun. Uncertainty and sensitivity analysis. In *Working with Dynamic Crop Models : Methods, Tools and Examples for Agriculture and Environment*, pages 161–204. Academic Press, 2013.
- [314] Jiguang Wang. Partial Correlation Coefficient. In Werner Dubitzky, Olaf Wolkenhauer, Kwang-Hyun Cho, and Hiroki Yokota, editors, *Encyclopedia of Systems Biology*, pages 1634–1635. Springer New York, New York, NY, 2013.
- [315] C. M. Wathes, Helle Halkjær Kristensen, J.-M. Aerts, and Daniel Berckmans. Is precision livestock farming an engineer’s daydream or nightmare, an animal’s friend or foe, and a farmer’s panacea or pitfall? *Computers and Electronics in Agriculture*, 64(1) :2–10, 2008.
- [316] David L. Weakliem. A critique of the Bayesian information criterion for model selection. *Sociological Methods & Research*, 27(3) :359–397, 1999.
- [317] Trisha Westers. identifying effective treatment criteria for use in targeted selective treatment programs to control type II haemonchosis in recently-lambded ewes in Ontario, Canada., November 2015.
- [318] D.H. White, P.J. Bowman, F.H.W. Morley, W.R. McManus, and S.J. Filan. A simulation model of a breeding ewe flock. *Agricultural Systems*, 10(3) :149–189, March 1983.
- [319] H. V. Whitlock. Some modifications of the McMaster helminth egg-counting technique and apparatus. *Journal of the Council for Scientific and Industrial Research. Australia.*, 21(3) :177–180, 1948.
- [320] Cort J. Willmott. On the validation of models. *Physical geography*, 2(2) :184–194, 1981.
- [321] Cort J. Willmott and Kenji Matsuura. Advantages of the mean absolute error (MAE) over the root mean square error (RMSE) in assessing average model performance. *Climate research*, 30(1) :79–82, 2005.
- [322] Adrian J. Wolstenholme, Ian Fairweather, Roger Prichard, Georg von Samson-Himmelstjerna, and Nicholas C. Sangster. Drug resistance in veterinary helminths. *Trends in parasitology*, 20(10) :469–476, 2004.
- [323] R. R. Woolaston. Selection of Merino sheep for increased and decreased resistance to *Haemonchus contortus* : peri-parturient effects on faecal egg counts. *International journal for parasitology*, 22(7) :947–953, 1992.
- [324] R. R. Woolaston and R. L. Baker. Prospects of breeding small ruminants for resistance to internal parasites. *International Journal for Parasitology*, 26(8) :845–855, 1996.
- [325] R. R. Woolaston, P. Manuelli, S. J. Eady, I. A. Barger, L. F. Le Jambre, D. J. D. Banks, and R. G. Windon. The value of circulating eosinophil count as a selection criterion for

- resistance of sheep to trichostrongyle parasites. *International journal for parasitology*, 26(1) :123–126, 1996.
- [326] R. R. Woolaston and R. G. Windon. Selection of sheep for response to *Trichostrongylus colubriformis* larvae : genetic parameters. *ANIMAL SCIENCE-GLASGOW-*, 73(1) :41–48, 2001.
- [327] R.R. Woolaston, I.A. Barger, and L.R. Piper. Response to helminth infection of sheep selected for resistance to *Haemonchus contortus*. *International Journal for Parasitology*, 20(8) :1015–1018, December 1990.
- [328] M. E. J. Woolhouse, S. M. Stringer, L. Matthews, N. Hunter, and R. M. Anderson. Epidemiology and control of scrapie within a sheep flock. *Proceedings of the Royal Society of London B : Biological Sciences*, 265(1402) :1205–1210, 1998.
- [329] Rong Zhen Zhong, Hao Yang Li, Hai Xia Sun, and Dao Wei Zhou. Effects of supplementation with dietary green tea polyphenols on parasite resistance and acute phase protein response to *Haemonchus contortus* infection in lambs. *Veterinary Parasitology*, 205(1–2) :199–207, September 2014.

**AUTHOR :** Mathilde SACCAREAU

**TITLE :** Epidemiological and genetic modelling of gastro-intestinal parasites in sheep flock.

**SUPERVISORS :** Carole MORENO et Marie-Hélène PINARD-VAN DER LAAN

---

**Summary :**

Gastro-intestinal parasitism is one of the most pervasive challenge for health and welfare in grazing small ruminants, leading to consequent production loss. Its control through the use of anthelmintic treatments is no longer sustainable due to the development of parasitic resistance to anthelmintics, but also due to environmental and consumer concerns. A substantial research effort proposed different supplementary control strategies to the massive use of anthelmintics : host nutrition, pasture management, breeding for resistance... Modelling approach allows for multiple scenarios to be considered without having to resort to experimentation in order to find the best integrated control strategies of parasitism.

The epidemio-genetic model previously developed by the Roslin Institute modelling a growing lamb flock infected by the parasite *T. circumcincta* help to study the impact of rational use of anthelmintics, host nutrition and resistance on the flock level of infection and production. The researches of the current PhD thesis aimed to modify this model in order to add adult ewes modelling, especially around parturition where the nutritional requirements are very high. This modelling was improved by taking into account flock replacement in order to have a persistent flock with matings, reforms and reproductions. In this way, our model allows to study several control strategies of parasitism on long term perspective. In order to ensure adequacy of the model outputs to data, the infection level was compared to published data of ewes infected around parturition. However, some parameters were idiosyncratic to the modelling and then they were not be directly estimated from experiments. So a sensitivity analysis was also performed to highlight the parameters which mostly contribute to the infection level variations.

Among the most prevalent parasites in sheep, *T. circumcincta* and *H. contortus* are the two main parasites. *H. contortus* is the most virulent parasite est le plus virulent parasite in hot and wet climates, so it is helpful to develop a similar model for this parasite. Beforehand, a meta-analysis of the published studies on infections with the *H. contortus* parasite was performed to estimate the main life history traits of its parasitic phase. Then, these estimations were used to change the epidemio-genetic model with *H. contortus* infections. However, some parameters remained unknown because they were not directly estimable. So, the three main unknown parameters (previously highlighted by the sensitivity analysis of the model with *T. circumcincta* infections) were estimated by minimizing the worm burden differences between published data of *H. contortus* trickle infection ([25]) and the corresponding model outputs.

In this PhD thesis, models were developed in order to evaluate, in a long term perspective, several control strategies of two gastro-intestinal nematodes (*T. circumcincta* et *H. contortus*) infections in sheep flock. Notably, the model on *H. contortus* infections could be used to predict the impact of breeding for resistance to parasitism at the flock level (number of necessary treatments, infection level of the sheep...).

**Key words :** gastrointestinal nematodes, epidemiological model, breeding for resistance, integrated control strategy, sheep.

---

**ADMINISTRATIVE DISCIPLINE** : Pathology, Toxicology, Genetic & Nutrition.  
**RESEARCH UNIT** : INRA, UMR1388 Génétique, Physiologie et Systèmes d'Elevages.  
24 Chemin de Borde-Rouge, CS 52627, 31326 Castanet-Tolosan Cedex, France

**AUTEUR :** Mathilde SACCAREAU

**TITRE :** Modélisation épidémiologique et génétique des parasites gastro-intestinaux au sein d'un troupeau d'ovins.

**DIRECTEURS DE THESE :** Carole MORENO et Marie-Hélène PINARD-VAN DER LAAN

**LIEU ET DATE DE SOUTENANCE :** Toulouse, le 28 novembre 2016

---

**Résumé :** Les nématodes gastro-intestinaux sont l'une des contraintes majeures pour la santé des petits ruminants mis en pâture, entraînant de nombreuses pertes de production. Leur contrôle au moyen de traitements anthelminthiques est de moins en moins efficace à cause du développement de la résistance larvaire. De nombreuses recherches ont mené à l'étude de différentes stratégies complémentaires à l'utilisation massive de ces traitements chimiques : nutrition de l'hôte, gestion des pâtures, sélection génétique. . . Une approche de modélisation permet de simuler de multiples scénarios en minimisant l'effort expérimental, et notamment le recours à des infestations coûteuses en animaux, afin de trouver la meilleure stratégie de lutte intégrée du parasitisme.

Le modèle épidémio-génétique précédemment développé par le Roslin Institute modélisant un troupeau d'agneaux en croissance infecté par le parasite *T. circumcincta* permet d'étudier l'impact d'une utilisation raisonnée des traitements, de la nutrition et de la résistance de l'hôte sur le niveau d'infection et de production du troupeau. Les travaux de la présente thèse consistaient à modifier ce modèle afin de modéliser des brebis adultes, notamment autour de la période d'agnelage où les besoins nutritionnels sont très importants. Cette modélisation a été complétée par la prise en compte du renouvellement d'un troupeau afin de considérer un troupeau durable, avec des accouplements, des réformes et des reproductions. Ainsi, notre modèle permet d'étudier les différentes stratégies de contrôle du parasite sur le long terme. Afin de s'assurer de la cohérence des sorties de cette modélisation avec des données réelles, le niveau d'infection a été comparé à celui de femelles infestées autour de l'agnelage. Cependant, comme de nombreux paramètres sont propres à la modélisation et donc non estimables à partir d'expérimentations, une analyse de sensibilité a aussi été mise en place pour dégager les paramètres qui contribuaient le plus à la variation du niveau d'infection.

Parmi les parasites les plus fréquents chez le mouton, on trouve deux parasites majeurs *T. circumcincta* et *H. contortus*. Le parasite *H. contortus* est le plus virulent dans des climats chauds et humides, il nous paraissait donc utile de développer un nouveau modèle prenant en compte ce parasite. Préalablement, une méta-analyse des études utilisant des infections par le parasite *H. contortus* a été réalisée afin d'estimer les traits de vie du cycle parasitaire de ce parasite. Ces estimations ont ensuite été utilisées pour adapter le modèle épidémio-génétique à des infections par *H. contortus*. Cependant certains paramètres restent inconnus car ils ne sont pas estimables directement. C'est pourquoi nous avons réalisé l'estimation des trois paramètres inconnus principaux de notre modèle (précédemment soulignés par l'analyse de sensibilité sur *T. circumcincta*) en minimisant les écarts entre le niveau de charge parasitaire reportée dans une étude considérant des infestations successive par *H. contortus* ([25]) et nos simulations correspondantes.

Dans cette thèse nous avons développé des modèles permettant d'évaluer sur le long terme les différentes stratégies de contrôle de deux nématodes gastro-intestinaux (*T. circumcincta* et *H. contortus*) dans les troupeaux ovins. Notamment, le modèle prenant en compte *H. contortus* pourra être utilisé pour prédire l'impact à l'échelle de l'élevage (nombre de traitements nécessaire, niveau d'infection des animaux. . .) d'une sélection génétique sur la résistance au parasitisme dans une race.

**Mots-clés** : nématodes gastro-intestinales, modèle épidémiologique, résistance génétique, gestion intégrée, ovins.

---

**DISCIPLINE ADMINISTRATIVE** : Pathologie, Toxicologie, Génétique & Nutrition.

**UNITE DE RECHERCHE** : INRA, UMR1388 Génétique, Physiologie et Systèmes d'Élevages.

24 Chemin de Borde-Rouge, CS 52627, 31326 Castanet-Tolosan Cedex, France