

Amélioration génétique de la résistance des ovins aux maladies infectieuses et parasitaires : Eléments de réflexion

Vu Tien Khang J., Elsen J.M., Lantier F., Gruner L.

in

Gabiña D. (ed.), Bodin L. (ed.).
Data collection and definition of objectives in sheep and goat breeding programmes: New prospects

Zaragoza : CIHEAM
Options Méditerranéennes : Série A. Séminaires Méditerranéens; n. 33

1997
pages 195-205

Article available on line / Article disponible en ligne à l'adresse :

<http://om.ciheam.org/article.php?IDPDF=97606010>

To cite this article / Pour citer cet article

Vu Tien Khang J., Elsen J.M., Lantier F., Gruner L. **Amélioration génétique de la résistance des ovins aux maladies infectieuses et parasitaires : Eléments de réflexion**. In : Gabiña D. (ed.), Bodin L. (ed.). *Data collection and definition of objectives in sheep and goat breeding programmes: New prospects* . Zaragoza : CIHEAM, 1997. p. 195-205 (Options Méditerranéennes : Série A. Séminaires Méditerranéens; n. 33)



<http://www.ciheam.org/>
<http://om.ciheam.org/>

Amélioration génétique de la résistance des ovins aux maladies infectieuses et parasitaires : Éléments de réflexion

J. VU TIEN KHANG
J.M. ELSSEN
STATION D'AMELIORATION GENETIQUE
DES ANIMAUX
INRA
BP 27
31326 CASTANET-TOLOSAN CEDEX
FRANCE

F. LANTIER
LABORATOIRE DE PATHOLOGIE INFECTIEUSE
ET D'IMMUNOLOGIE
INRA
37380 NOUZILLY
FRANCE

L. GRUNER
STATION DE PATHOLOGIE AVIAIRE
ET DE PARASITOLOGIE
INRA
37380 NOUZILLY
FRANCE

RESUME - Cette communication repose sur des exemples issus d'expérimentations conduites dans l'espèce ovine par des pathologistes et des généticiens de l'INRA sur la salmonellose, la tremblante et les strongyloses gastro-intestinales (SGI). Le terme de "résistance" peut avoir plusieurs sens correspondant aux phases pathogéniques successives. Dans certains cas, les animaux résistants sont des "porteurs sains". La spécificité de la résistance constitue un autre aspect important. Chez un animal affecté par un SGI, on doit distinguer trois concepts : (i) la résistance, qui limite la taille de la population vermineuse ; (ii) la résilience, c'est-à-dire la capacité d'un animal à maintenir sa production alors qu'il est infesté ; et (iii) le pouvoir contaminateur, ou nombre d'œufs excrétés sur le pâturage. L'évaluation de la résistance peut être fondée sur des critères directs ou indirects. Les critères directs sont mesurés en conditions naturelles ou lors d'une épreuve. Ils concernent des comptages de bactéries ou de parasites dans les organes-cibles, les signes cliniques, les effets pathogènes (anémie lors d'une haemonchose, par exemple), la réponse immunitaire de l'hôte, etc. Les critères indirects sont des prédicteurs potentiels indépendants de l'exposition à l'agent pathogène (réponse humorale à une épreuve spécifique ou non, marqueurs génétiques, etc.). Quelques exemples de déterminisme génétique sont évoqués : gènes majeurs (*Prm-p* pour la tremblante et peut-être *Nramp* pour la salmonellose) ou polygènes (SGI). L'identification de *QTL* (Quantitative Trait Loci) devient envisageable grâce aux progrès de la carte génétique. Les stratégies d'amélioration génétique doivent être élaborées en fonction des caractéristiques propres à chaque situation : pertes de production causées par la pathologie considérée, existence ou non de "porteurs sains", risques pour la santé humaine, efficacité et inconvénients des moyens de lutte alternatifs. L'addition d'un critère de sélection relatif à la résistance aux maladies dans un plan de sélection préexistant nécessite de définir précisément l'objectif et de connaître, non seulement la variabilité génétique du caractère de résistance, mais aussi ses relations génétiques avec les caractères de production.

Mots-clés : Amélioration génétique, résistance aux maladies, maladies infectieuses, maladies parasitaires, ovins.

SUMMARY - "Breeding sheep for resistance to infectious and parasitic diseases: Some considerations". This paper is based on examples coming from experiments in sheep conducted by pathologists and geneticists of INRA about salmonellosis, scrapie and gastro-intestinal strongylosis. The term "resistance" may have several meanings, corresponding to the successive steps of pathogenesis. In some cases, resistant animals are carriers of pathogens and could act as sources of infection to others. Another important aspect is the specificity of

resistance. In an animal infected by gastro-intestinal nematodes, three main concepts are to be considered: (i) resistance which controls the size of worm burden; (ii) resilience, i.e., ability for an animal to maintain its production when infected; and (iii) contamination power related to the number of eggs excreted on pasture. Evaluation of resistance may be based on either direct or indirect criteria. Direct criteria are recorded either under field conditions or during a challenge with pathogen. They are related to numbers of pathogens in target organs, clinical signs, pathogenic effects (e.g., anemia in haemonchosis), host immune response, etc. Indirect criteria are potential predictors independent of exposure to the pathogen (humoral response to a specific or non-specific challenge, genetic markers, etc.). Some examples of genetic determinism are given: major loci (Prn-p in scrapie and possibly Nramp in salmonellosis) or polygenes (gastro-intestinal parasitism). Identification of QTL (Quantitative Trait Loci) becomes feasible with the progress in genome mapping. Breeding strategies have to be set up according to the characteristics of each situation: production losses associated with the disease under consideration, existence of carriers of pathogen without clinical signs, risks for human health, efficiency and drawbacks of alternative approaches, etc. Inclusion of an additional selection criterion concerning resistance in a pre-existing breeding programme requires the objective to be defined accurately and to know, not only the genetic variability of the resistance trait, but also its genetic relationships with production traits.

Key words: Animal breeding, disease resistance, infectious diseases, parasitic diseases, sheep.

Introduction

L'amélioration génétique des ovins repose généralement sur l'observation des performances zootechniques dans le milieu d'élevage : elles résultent de l'expression combinée des aptitudes de production des animaux et de leurs qualités d'adaptation à leur environnement. Cependant, cette démarche peut être entravée par les fluctuations souvent importantes, intra-année et entre années, des facteurs limitants inhérents aux milieux difficiles. De plus, dans une perspective d'amélioration génétique, il peut être plus efficace de travailler sur les composantes des performances plutôt que sur leur résultante. D'où l'intérêt d'une approche analytique fondée sur l'étude de la variabilité génétique de certains caractères d'adaptation tels que la résistance aux maladies (Bouix *et al.*, 1992).

L'objet de cette communication est de présenter quelques éléments de réflexion sur l'amélioration génétique de la résistance des ovins aux maladies infectieuses et parasitaires, en les étayant par des exemples tirés de recherches conduites en collaboration par les Départements de Génétique Animale et de Pathologie Animale sur la salmonellose, la tremblante et les strongyloses gastro-intestinales (SGI).

Après avoir évoqué la diversité des concepts que recouvre le terme de "résistance aux maladies", nous aborderons le problème complexe de la mesure de ce type de caractère. Puis nous en illustrerons l'analyse par diverses situations issues de nos travaux. Enfin, nous tenterons de montrer que les stratégies d'amélioration génétique doivent être raisonnées en fonction des caractéristiques propres à chaque pathologie.

Qu'appelle-t-on "résistance"?

Le terme de "résistance" englobe un large éventail de situations, elles-mêmes sous-tendues par des mécanismes biologiques variés. Le Table 1 et la Fig. 1 illustrent les concepts de résistance au fil des étapes successives d'une infection bactérienne et d'une infestation parasitaire.

Cas d'un processus infectieux

Résistance en fonction du stade pathogénique

En regard des phases successives d'un processus infectieux, figurent dans le Table 1 les réponses d'un animal résistant comparées à celles d'un animal sensible. Les mécanismes de virulence et de résistance, mis respectivement en oeuvre par l'agent pathogène et par l'hôte, varient en fonction du stade pathogénique. Selon les cas, la résistance s'exprime comme un caractère

"tout-ou-rien" (mortalité/survie, morbidité/absence de signes cliniques, portage/non-portage de l'agent infectieux, etc.) ou comme un caractère quantitatif (intensité des signes cliniques, comptage de germes dans les organes cibles, etc.). Ainsi, la résistance est un caractère relatif. Par exemple, chez la souris, la multiplication précoce des salmonelles dans la rate et dans le foie est contrôlée par le gène majeur *Nramp1* (Plant et Glynn, 1979 ; Govoni *et al.*, 1996). D'autres phases pathogéniques relèvent de mécanismes différents, contrôlés par d'autres gènes. Il en est vraisemblablement de même dans le cas de la salmonellose ovine à laquelle nous consacrons un important programme de recherche, fondé en grande partie sur l'hypothèse d'une homologie des mécanismes de résistance entre les deux espèces.

Table 1. Notions de résistance/sensibilité en fonction des phases pathogéniques successives d'un processus infectieux (Lantier et Vu Tien Khang, 1988)

Phase pathogénique	Réponse d'un animal "résistant"	Réponse d'un animal "sensible"
Exposition à l'agent pathogène	Absence d'infection	Contamination
Stades précoces de l'infection	Infection locale et/ou à bas bruit	Multiplication/dissémination du germe chez l'hôte
Infection systémique	Guérison, élimination de l'agent pathogène	Infection chronique
Conséquences cliniques	Absence de signes cliniques	Expression de la maladie
Issue	Survie	Mort

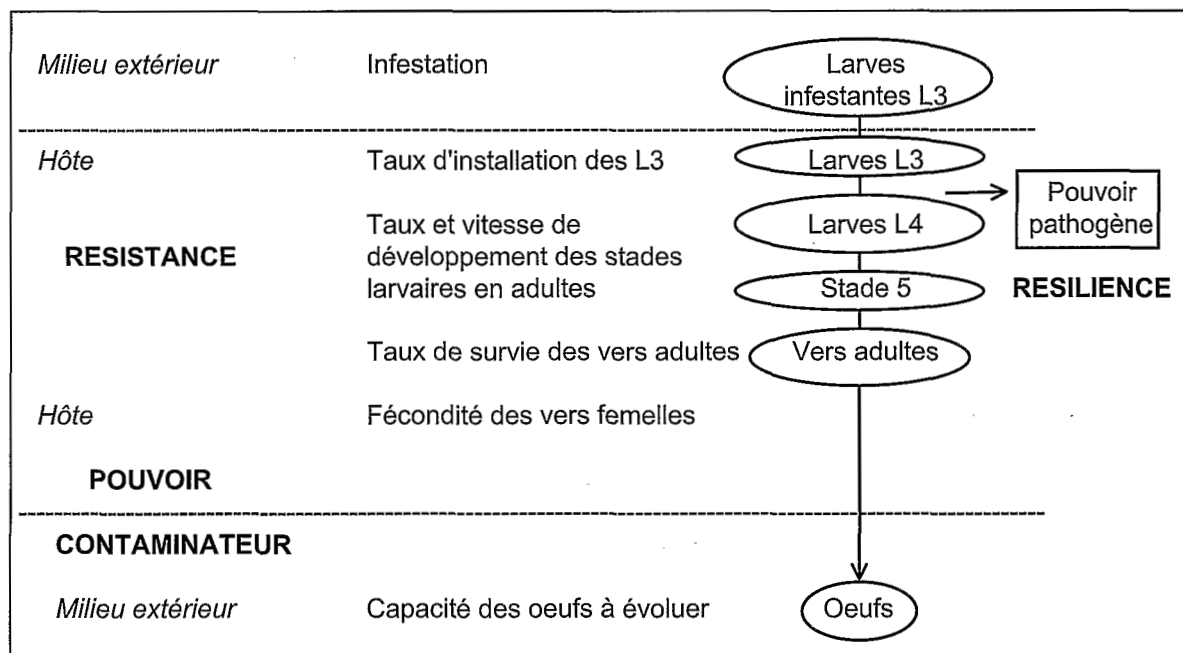


Fig. 1. Notions de résistance en fonction des étapes successives d'une infestation par un SGI (Mandonnet *et al.*, 1992).

Animaux résistants = "porteurs sains"?

Des animaux génétiquement résistants peuvent être des "porteurs sains" : tout en n'exprimant pas la maladie, ils constituent des réservoirs de l'agent pathogène, représentant un danger potentiel pour leurs congénères et/ou d'autres espèces (homme éventuellement). C'est pourquoi il est essentiel de déterminer si un animal génétiquement résistant peut être ou non un porteur sain : cette question est essentielle dans le cas de la tremblante ovine.

Spécificité de la résistance

Un autre aspect important est celui du spectre de la résistance. Par exemple, le gène murin *Nramp1* contrôle non seulement la résistance à *Salmonella typhimurium*, mais aussi à *Leishmania donovani*, ainsi qu'à diverses espèces de mycobactéries. Il participe donc au contrôle de trois groupes d'agents pathogènes majeurs, ce qui lui confère une valeur de modèle et un intérêt économique potentiel.

En revanche, l'universalité de la résistance à la tremblante soulève des interrogations. Des interactions entre génotype de l'hôte et souche de tremblante ont été observées lors d'inoculations artificielles par voie intra-cérébrale ou orale (Foster et Dickinson, 1988 ; Goldmann *et al.*, 1994) : certains génotypes résistants à une souche se révèlent sensibles à une autre. On se demande si de telles interactions peuvent se produire en tremblante naturelle, même si aucune observation n'étaye cette hypothèse à ce jour.

Cas d'une infestation parasitaire gastro-intestinale

Résistance en fonction du stade d'infestation

De même qu'un processus infectieux, une infestation parasitaire (par des SGI, dans notre exemple) se décompose en une succession d'étapes gouvernées par divers mécanismes. Dans un premier temps, l'animal ingère des larves infestantes dont seule une partie s'installe sur les muqueuses digestives, y entraînant des lésions responsables de la plupart des effets pathogènes. Les larves ainsi implantées se développent et passent par divers stades, avant de se transformer en vers adultes. Les vers femelles pondent des œufs qui sont excrétés dans les fèces. A chacune de ces étapes, correspond une notion de résistance (Fig. 1). La résistance, au sens strict, réduit le taux d'installation des larves infestantes, puis les taux et vitesses de développement des divers stades larvaires jusqu'au stade adulte, et enfin le taux de survie des vers adultes : la résistance *sensu stricto* aboutit à une limitation de la taille de la population vermineuse hébergée par l'hôte.

Résilience

Chaque stade de l'infestation parasitaire est caractérisé par un effet pathogène (lésions de la muqueuse, action spoliatrice) dépendant de l'espèce parasitaire considérée. La résilience est l'aptitude d'un animal à maintenir sa production tout en étant infesté (et donc contaminateur).

Pouvoir de contamination

Le pouvoir de contamination dépend du nombre de vers femelles hébergés par l'hôte, de leur fécondité, de leur durée de vie et de la capacité des œufs excrétés à évoluer jusqu'au stade de larves infestantes. Le pouvoir contaminateur contribue à déterminer la pression parasitaire globale à laquelle est soumise le troupeau, et notamment les animaux les plus jeunes qui, n'ayant pas encore atteint une maturité immunitaire suffisante, sont dans l'incapacité d'exprimer leur potentiel de résistance.

Spécificité de la résistance

Un animal génétiquement résistant à une espèce de parasite l'est-il aussi à une autre espèce? Existe-t-il une résistance générale aux SGI? Cette question revêt une importance particulière dans nos régions tempérées, où coexistent plusieurs espèces de strongles. Les résultats publiés tendent à établir une certaine polyvalence de ce type de résistance (Gray *et al.*, 1991).

Comment mesurer la résistance à un agent pathogène?

Avant de mettre en œuvre une sélection, il faut quantifier la variabilité génétique disponible et construire des outils d'évaluation opérationnels. Dans cette perspective, les critères de mesure doivent être faciles à utiliser, héréditaires et génétiquement corrélés avec l'objectif de sélection. Les "candidats-critères" se répartissent en deux classes, selon qu'ils nécessitent ou non l'exposition à l'agent pathogène. Certains critères, particulièrement lourds à mesurer, présentent néanmoins un intérêt expérimental car ils permettent de valider d'autres critères plus faciles à utiliser.

Mesure directe (sur l'animal exposé à l'agent pathogène)

La mesure directe de la résistance est effectuée sur un animal exposé à l'agent pathogène, en conditions naturelles ou artificielles. Les mêmes critères peuvent éventuellement être utilisés dans les deux cas.

Critères de mesure

Dans le cas d'ovins infectés par *Salmonella abortusovis*, nous avons utilisé comme critères, d'une part, les numérations bactériennes dans divers organes (ganglions, rate, foie, etc.) qui permettent une approche analytique des diverses phases pathogéniques et, d'autre part, les dosages d'anticorps spécifiques qui reflètent la réaction de l'hôte à l'infection systémique.

Dans le cas de la tremblante, le diagnostic repose actuellement de manière exclusive sur l'examen histologique de l'encéphale. Des recherches sont conduites pour mettre au point des outils diagnostiques *in vivo*, utilisables éventuellement avant l'apparition des premiers signes cliniques.

Dans le cas des SGI, on peut classer les critères en plusieurs catégories (Gruner *et al.*, 1994) : (i) les caractéristiques de la population vermineuse qui permettent d'appréhender la résistance au sens strict ; (ii) les paramètres immunologiques liés à l'intensité de la réponse inflammatoire et humorale de l'hôte ; (iii) les paramètres pathologiques évaluant les effets pathogènes de l'infestation (signes cliniques, taux de pepsinogène sérique en relation avec les lésions de la muqueuse de la caillette, hématoците reflétant l'anémie provoquée par un parasite hématophage tel que *Haemonchus contortus*) ; (iv) les conséquences de l'infestation sur les performances qui permettent d'approcher la résilience et (v) le nombre d'œufs excrétés par gramme de fèces, critère le plus fréquemment utilisé, qui traduit le pouvoir contaminateur de l'hôte.

Mesure directe en conditions naturelles

En l'absence de risques rédhibitoires de contamination pour l'homme ou d'autres espèces, des observations peuvent être effectuées en conditions naturelles. Cependant, une telle approche se heurte aux aléas de l'exposition au risque infectieux ou parasitaire, qui dépend de nombreux facteurs environnementaux non contrôlés. Ainsi, un été particulièrement sec peut réduire le risque d'infestation par le nématode *Teladorsagia circumcincta* jusqu'à rendre inexploitable les mesures faites dans ces conditions (Gruner *et al.*, 1995). Dans une perspective de sélection, le recueil de données sur le terrain peut devenir inefficace lorsque l'incidence naturelle de la maladie est faible, la pression de sélection réalisable étant alors insuffisante. D'autres difficultés peuvent surgir dans le cas de maladies s'exprimant à un âge tardif ou dans un seul sexe. C'est pourquoi il peut être intéressant de recourir à une infection (ou infestation) d'épreuve, ou bien encore à des prédicteurs.

Mesure directe en conditions d'épreuve

Le principal avantage d'une épreuve virulente réside dans la faculté de contrôler et de standardiser la plupart des facteurs de variation environnementaux. Son inconvénient majeur réside dans la nécessité d'opérer dans des installations protégeant le milieu extérieur de toute contamination, lorsque l'agent pathogène peut présenter un risque (cas de la salmonellose et de la tremblante).

En outre, on peut se demander si le caractère ainsi mesuré est bien le même que celui qui s'exprime en conditions naturelles. Ainsi, il est évident que l'inoculation de la tremblante par voie intra-cérébrale ne constitue pas un modèle reflétant le processus de contamination naturelle : une telle option expérimentale se justifie toutefois par la faculté de contrôler la date et les modalités d'exposition au risque, tout en réduisant la durée d'incubation.

En matière de résistance aux SGI, nous avons construit une expérimentation afin de répondre à la question suivante : est-il possible de sélectionner des ovins résistants à une infestation naturelle par *T. circumcincta*, en utilisant comme critère la réponse à une série d'infestations artificielles avec ce parasite, les infestations successives étant séparées par des traitements anthelminthiques? Une telle épreuve, assez facile à mettre en œuvre, serait éventuellement utilisable en Station de Contrôle Individuel. Bien que les cinétiques d'infestation et d'excrétion d'œufs diffèrent considérablement entre les deux types d'infestation, il apparaît que la résistance à l'infestation naturelle et la résistance à l'infestation artificielle ont une corrélation génétique proche de 1. De plus, la répétabilité de la mesure ponctuelle d'excrétion d'œufs entre infestations artificielles est pratiquement égale à l'héritabilité de ce critère : la variance individuelle s'identifie à la variance génétique additive. Ce résultat montre l'efficacité du dispositif expérimental (reposant sur des infestations successives séparées par des vermifugations) pour évaluer la valeur génétique additive. Vis-à-vis de cet objectif, il est plus efficace de répéter les infestations que de multiplier les coproscopies après chaque infestation. Cet exemple illustre l'intérêt du calcul des paramètres génétiques pour mettre au point un protocole d'évaluation offrant un bon rapport efficacité/coût (Bouix *et al.*, 1995 ; Gruner *et al.*, 1995).

Mesure indirecte : recherche de prédicteurs

La mesure indirecte de la résistance permet de faire l'économie de l'exposition à l'agent pathogène. Aussi la recherche de prédicteurs suscite-t-elle de nombreux efforts. Ci-après, sont évoqués quelques exemples de "candidats-prédicteurs" utilisés dans nos expérimentations.

Réponse spécifique à une souche vaccinale

La mesure directe de la résistance des ovins à *S. abortusovis* implique de fortes contraintes expérimentales (inoculation d'une souche virulente en bâtiment protégé, autopsies, numérations bactériennes et destruction des carcasses). D'où notre intérêt pour le critère indirect que constitue la réponse humorale à la souche vaccinale Rv6, facilement utilisable en élevage. Chez la souris, la réponse à la souche vaccinale est contrôlée par le gène *Nramp1*, de même que la résistance à la souche virulente (Bernard *et al.*, 1992). L'expérimentation actuellement conduite sur des ovins a pour objet l'analyse génétique de la réponse à la souche vaccinale, ce critère devant ultérieurement être validé vis-à-vis de la réponse à la souche virulente qui demeure le critère de référence.

Réponse humorale générale

Certains auteurs ont avancé l'hypothèse selon laquelle la résistance à l'haemonchose serait génétiquement corrélée à l'aptitude à produire des anticorps en réponse à un antigène (sérum albumine humaine, par exemple). Nos travaux ont infirmé cette hypothèse (Luffau *et al.*, 1990).

Marqueurs biochimiques

Les fonctions biologiques du complexe majeur d'histocompatibilité en matière de résistance aux maladies ont suscité beaucoup d'attention. Nos travaux tendent à mettre en évidence son influence sur la résistance à l'haemonchose, sans toutefois en apporter une preuve formelle (Luffau *et al.*, 1990). En revanche, ces mêmes travaux infirment l'hypothèse, largement répandue dans la littérature, selon laquelle les ovins porteurs de l'allèle hémoglobine A seraient plus résistants à l'haemonchose que ceux portant l'allèle B. Plus généralement, ils infirment l'hypothèse d'une liaison génétique entre le gène hémoglobine et la résistance à l'haemonchose.

Variabilité génétique des caractères de résistance

Gènes majeurs

Salmonellose ovine et gène Nramp1

Chez la souris, la multiplication précoce des salmonelles est contrôlée par le gène *Nramp1* (Natural resistance-associated macrophage protein), cloné par Vidal *et al.* (1993). Notre programme expérimental, fondé sur la transposition aux ruminants domestiques des connaissances acquises chez la souris, utilise comme modèle l'infection des ovins par *S. abortusovis*. Dans cette espèce, un groupe de liaison homologue à celui du gène murin *Nramp1* a été mis en évidence et le clonage du gène *Nramp1* a été réalisé (Tabet-Aoul *et al.*, 1992 ; Pitel *et al.*, 1995 ; Busmann *et al.*, 1996). Une expérimentation vise actuellement à analyser la variabilité génétique du critère indirect que constitue la réponse au vaccin Rv6, en recherchant un rôle possible de la région conservée du gène *Nramp1*, grâce à des marqueurs polymorphes de ce gène (Lantier *et al.*, 1995).

Tremblante ovine et gène Prn-p

La sensibilité à la tremblante est fortement contrôlée par le gène *Prn-p* qui code pour la protéine prion dont l'isoforme anormale s'accumule dans le système nerveux central des animaux atteints. De nombreuses études ont montré l'influence du polymorphisme des codons 136 et 171 de ce gène (Vu Tien Khang *et al.*, 1995 ; Elsen *et al.*, 1996a) (pour une revue bibliographique). Le rôle du polymorphisme observé au codon 154 a été récemment mis en évidence (Elsen *et al.*, 1996b).

Déterminisme polygénique

Un exemple est fourni par la résistance aux SGI. Dans ce domaine, la recherche de gènes majeurs n'a jamais abouti. La nature polygénique de la variabilité résulte ici vraisemblablement de la multiplicité et de la complexité des mécanismes mis en jeu par l'hôte pour faire face à l'agression parasitaire, et ce d'autant plus que le critère généralement utilisé (le nombre d'œufs excrétés) se situe au terme d'un enchaînement de plusieurs étapes dans le processus d'infestation (Fig. 1).

Dans les pathologies où l'hypothèse d'un gène majeur est avancée (salmonellose) ou validée (tremblante), on ne néglige pas pour autant l'analyse de la composante polygénique.

Recherche de QTL (Quantitative Trait Loci)

Le développement des cartes génétiques des espèces domestiques, après celles de l'homme et de la souris, devrait nous donner les moyens d'identifier des régions chromosomiques impliquées dans la variabilité de la résistance, en reprenant de manière systématique la démarche concernant la recherche de marqueurs liés à la résistance. C'est pourquoi un volet destiné à la recherche de QTL est intégré à notre programme "résistance des ovins aux salmonelles".

Stratégies d'amélioration génétique des caractères de résistance

Le bien-fondé et le choix de la stratégie génétique à mettre en œuvre dépendent du contexte inhérent à chaque situation, comme le montrent les trois exemples présentés ci-dessous.

Cas de la salmonellose ovine

Les salmonelles représentent un problème important, du fait des pathologies qu'elles provoquent et du risque potentiel de transmission à l'homme. Les moyens de lutte ne sont pas toujours suffisants : les vaccins vivants sont efficaces mais seulement pour un nombre limité de sérotypes et les vaccins tués n'induisent pas une protection suffisante. La sélection d'animaux génétiquement résistants pourrait constituer un moyen de lutte complémentaire, à condition toutefois qu'elle n'aboutisse pas à la multiplication des "porteurs sains". C'est pourquoi notre programme de recherche concernant la salmonellose s'inscrit d'abord dans une démarche fondamentale visant à mieux comprendre les mécanismes de résistance et leur déterminisme génétique, des perspectives d'applications pouvant s'ouvrir ultérieurement.

Cas de la tremblante ovine

La tremblante est une encéphalopathie spongiforme subaiguë transmissible. Sa durée d'incubation est longue (plusieurs mois ou années) et son issue est toujours fatale. Il n'existe ni vaccin, ni traitement. De plus, la nature de l'agent transmissible de la tremblante n'est pas encore élucidée et ses modes de transmission sont encore mal connus, ce qui rend difficile la mise au point de mesures prophylactiques efficaces. C'est pourquoi l'approche génétique suscite de nombreux espoirs. Cependant, avant de soumettre des populations entières à la sélection des allèles *Prn-p* associés à la résistance, il est indispensable de vérifier : (i) que les ovins génétiquement résistants ne risquent pas de constituer un réservoir de l'agent transmissible de la maladie et (ii) que tel génotype résistant à une souche de tremblante naturelle ne se révélera pas sensible à une autre.

Cas des strongyloses gastro-intestinales

Les traitements anthelminthiques présentent divers inconvénients : coût, risques pour la santé humaine (résidus toxiques dans la viande), pollution de l'environnement et apparition, de plus en plus fréquente, de phénomènes de résistance génétique des parasites aux traitements. Les perspectives de mise au point de vaccins paraissant encore incertaines (en raison de la complexité antigénique des parasites), les seules alternatives envisageables sont actuellement l'amélioration des systèmes de gestion des surfaces en herbe et l'amélioration génétique de la résistance de l'hôte.

Les résultats de nos travaux, ainsi que les données bibliographiques, démontrent l'existence d'une variabilité génétique de la résistance au parasitisme, entre races (Gruner *et al.*, 1986, 1992) et intra-race (Gruner *et al.*, 1995). Ce caractère pourrait donc être inclus parmi les objectifs des programmes de sélection de certaines races rustiques ou d'herbage. Le risque de voir le parasite évoluer vers une pathogénicité accrue en réponse à une sélection de la résistance de l'hôte paraît faible (Woolaston *et al.*, 1992). Si le parasite peut déjouer l'action d'un produit anthelminthique par une simple mutation, il lui est beaucoup plus difficile de contourner l'amélioration génétique de la résistance de l'hôte, qui met en jeu de multiples mécanismes gouvernés par de nombreux gènes. C'est pourquoi cette seconde voie paraît prometteuse pour contrôler le parasitisme.

Plusieurs points doivent préalablement être approfondis (Bouix *et al.*, 1992 ; Gruner *et al.*, 1995), parmi lesquels l'impact du parasitisme sur la production, la spécificité de la résistance, les interactions entre génotype et milieu (niveau nutritionnel notamment), les corrélations génétiques de la résistance avec les caractères de production, etc. Enfin, une réflexion s'impose sur l'objectif poursuivi. Faut-il sélectionner des animaux exprimant de bonnes performances en milieu contaminé, soit du fait de leur résistance *stricto sensu*, soit du fait de leur résilience? Ou bien faut-il éliminer les animaux les plus contaminateurs, l'essentiel de la contamination d'un pâturage résultant de quelques individus? Des expérimentations en cours devraient répondre, au moins en partie, à ces questions.

Conclusion

Les exemples évoqués ici montrent la complexité inhérente à l'analyse des caractères de résistance et à leur prise en compte dans des stratégies d'amélioration génétique (croisement ou sélection). La description des mécanismes alimente la recherche de critères de mesure. En retour, le calcul des paramètres génétiques relatifs à tel critère peut permettre de le valider vis-à-vis d'un critère de référence. Par exemple, nous avons montré que la réponse à une série d'infestations d'épreuve s'identifie, sur le plan génétique, à la réponse à une infestation naturelle. Un tel résultat présente un intérêt appliqué, car il valide un critère de sélection par rapport à l'objectif. Il a aussi une portée fondamentale, car il montre que la variabilité des mécanismes de la réponse de l'hôte est gouvernée par les mêmes gènes, tant en infestations d'épreuve qu'en infestation naturelle. Ainsi, les recherches consacrées à la résistance aux maladies illustrent les échanges entre recherche fondamentale et appliquée, ainsi que la nécessité d'une collaboration entre disciplines (pathologie et génétique). Elles mettent aussi en lumière la complémentarité entre génétique quantitative et moléculaire : l'approche quantitative permet d'établir la pertinence d'un critère qui pourra ensuite être utilisé pour rechercher des QTL.

Le bien-fondé d'une approche génétique doit être examiné cas par cas, en fonction de considérations telles que les pertes de production imputables à la pathologie en cause, les risques pour la santé humaine, l'efficacité et les inconvénients des moyens de lutte alternatifs, etc. La question des porteurs sains occupe une place centrale dans cette réflexion. Dans un plan d'éradication fondé par exemple sur un abattage systématique des animaux atteints, il peut être souhaitable de disposer d'animaux sensibles utilisés comme révélateurs de l'agent infectieux. En revanche, dans le cas de maladies parasitaires telles que les SGI, il n'est pas question d'éradiquer mais seulement de contrôler le parasite. L'approche génétique diffère radicalement entre ces deux situations.

La mise en œuvre d'un plan de sélection requiert de bien définir l'objectif, de disposer de critères opérationnels et de connaître les liaisons génétiques entre caractères de résistance et de production. De nombreuses questions restent en suspens. Dans l'avenir, les recherches devraient être poursuivies, voire même renforcées, car elles touchent des thèmes d'actualité tels que la santé publique, la qualité des produits et la protection de l'environnement.

Références

- Bernard, S., Guilloteau, L., Buzoni-Gatel, D., Pépin, M., Bernard, F., Lantier, I. et Lantier, F. (1992). Mechanisms of acquired immunity induced by the live-attenuated *Salmonella abortusovis* (Rv6) vaccine. Dans : *NATO Advanced Workshop "The Biology of Salmonella"*, Messine, 2-5 mai 1992.
- Bouix, J., Gruner, L., Vu Tien Khang, J., Luffau, G. et Yvoré, P. (1992). Recherches sur la résistance des ovins au parasitisme interne : Mise en évidence d'une composante génétique. *Bull. des GTV*, 5 : 91-99.
- Bouix, J., Vu Tien Khang, J., Mandonnet, N. et Gruner, L. (1995). Response to artificial infections with *Teladorsagia circumcincta* in sheep bred for their resistance to natural infection. Dans : *International Conference on Novel Approaches to the Control of Helminth Parasites of Livestock*, Armidale, 18-21 avril 1995, p. 33, (Abstract).
- Bussmann, V., Lantier, I., Pitel, F., Patri, S., Nau, F., Gros, P., Elsen, J.M. et Lantier, F. (1996). cDNA cloning, sequencing and cell specific expression of the sheep natural resistance associated macrophage protein (*Nramp1*). Dans : *Première Conférence Louis Pasteur sur les Maladies Infectieuses, Génétique de la Sensibilité aux Maladies Infectieuses*, Paris, 21-22 octobre 1996, Rrésumé).
- Elsen, J.M., Barillet, F., Vu Tien Khang, J., Schelcher, F., Amigues, Y., Laplanche, J.L., Poivey, J.P. et Eychenne, F. (1996a). Génétique de la sensibilité à la tremblante ovine : recherches en cours et perspectives. *Renc. Rech. Ruminants*, 3, (Annexe).

- Elsen, J.M., Schelcher, F., Amigues, Y., Laplanche, J.L., Cloucard, C., Poivey, J.P., Vu Tien Khang, J., Eychenne, F., Sarradin, P. et Lantier, F. (1996b). Preliminary analyses of a scrapie epidemic in a closed flock of Romanov. Dans : *47th Annual Meeting of the European Association for Animal Production*, Genetics Commission, Session I, Lillehammer, 26-29 août, 1996.
- Foster, J.D. et Dickinson, A.G. (1988). The unusual properties of CH1641, a sheep-passaged isolate of scrapie. *Vet. Rec.*, 123 : 5-8.
- Goldmann, W., Hunter, N., Smith, G., Foster, J. et Hope, J. (1994). PrP genotype and agent effects in scrapie : Change in allelic interaction with different isolates of agent in sheep, a natural host of scrapie. *J. Gen. Virol.*, 75 : 989-995.
- Govoni, G., Vidal, S., Gauthier, S., Skamene, E., Malo, D. et Gros, P. (1996). The *Bcg/lty/Lsh* locus : Genetic transfer of resistance to infections in C57BL/6J mice transgenic for the *Nramp1^{Gly169}* allele. *Infect. Immun.*, 64 : 2923-2929.
- Gray, G.D., Gill, H.S. et Woolaston, R.R. (1991). Relationships among sheep diseases of commercial importance. Dans : *Breeding for Disease Resistance in Sheep*, Melbourne, Gray, G.D. et Woolaston, R.R. (eds). Australian Wool Corporation, pp. 57-65.
- Gruner, L., Bouix, J., Cabaret, J., Boulard, C., Cortet, J., Sauvé, C., Molénat, G. et Calamel, M. (1992). Effect of genetic type, lactation and management on helminth infection of ewes in an intensive grazing system on irrigated pasture. *Int. J. Parasitol.*, 22 : 919-925.
- Gruner, L., Cabaret, J., Sauvé, C. et Pailhories, R. (1986). Comparative susceptibility of Romanov and Lacaune sheep to gastrointestinal nematodes and small lungworms. *Vet. Parasitol.*, 19 : 85-93.
- Gruner, L., Mandonnet, N., Bouix, J. et Vu Tien Khang, J. (1995). Contrôle des strongyloses gastro-intestinales chez les petits ruminants : apports de la composante génétique de leur résistance. *Renc. Rech. Ruminants*, 2 : 275-278.
- Gruner, L., Mandonnet, N., Bouix, J., Vu Tien Khang, J., Cabaret, J., Hoste, H., Kerbœuf, D. et Barnouin, J. (1994). Worm population characteristics and pathological changes in lambs after a single or trickle infection with *Teladorsagia circumcincta*. *Int. J. Parasitol.*, 24 : 347-356.
- Lantier, F. et Vu Tien Khang, J. (1988). Genetic variability of resistance to infectious diseases. Dans : *Third Congress on Sheep and Beef Cattle Breeding*, Paris, 19-23 juin 1988, INRA Publications, Paris, 1 : 531-552.
- Lantier, F., Pitel, F., Berthon, P., Lantier, I., Gautier, A., Boivin, R., Weisbecker, J.L., Brunel, J.C., François, D., Gellin, J., Vu Tien Khang, J. et Elsen, J.M. (1995). Contrôle génétique de la résistance aux *Salmonellae* chez les ovins. *Renc. Rech. Ruminants*, 2 : 311-316.
- Luffau, G., Vu Tien Khang, J., Bouix, J., Nguyen, T.C., Cullen, P. et Ricordeau, G. (1990). Resistance to experimental infections with *Haemonchus contortus* in Romanov sheep. *Genet. Sel. Evol.*, 22 : 205-229.
- Mandonnet, N., Gruner, L., Bouix, J. et Vu Tien Khang, J. (1992). Recherches sur les objectifs et les critères de sélection des ovins pour la résistance aux strongles gastro-intestinaux. *Bull. des GTV*, 5 : 101-105.
- Pitel, F., Crihiu, E.P., Yerle, M., Lahbib-Mansais, Y., Lanneluc, I., Lantier, F. et Gellin, J. (1995). Regional localization of the ovine *Nramp* gene to chromosome 2q41→q42 by *in situ* hybridization. *Cytogenet. Cell. Genet.*, 1-2 : 116-118.
- Plant, J. et Glynn, A.A. (1979). Locating *Salmonella* resistance gene on mouse chromosome 1. *Clin. Exp. Immunol.*, 37 : 1-6.

- Tabet-Aoul, K., Pitel, F., Lantier, I., Gros, P., Saïdi-Mehtar, N. et Lantier, F. (1992). Mapping of the ovine genome by somatic hybrid cell lines : The IDH1, FN1, VIL1 and CHNRG syntenic group is conserved in sheep. *Anim. Genet.*, 23 (1) : 96.
- Vidal, S.M., Malo, D., Vogan, K., Skamene, E. et Gros, P. (1993). Natural resistance to infection with intracellular parasites : Isolation of a candidate gene for Bcg. *Cell*, 73 : 469-485.
- Vu Tien Khang, J., Elsen, J.M., Barillet, F., Poivey, J.P., Cloucard, C., Laplanche, J.L., Milan, D., Schelcher, F. et Lantier, F. (1995). Génétique de la susceptibilité à la tremblante ovine. *Renc. Rech. Ruminants*, 2 : 457-460.
- Woolaston, R.R., Elwin, R.L. et Barger, I.A. (1992). No adaptation of *Haemonchus contortus* to genetically resistant sheep. *Int. J. Parasitol.*, 22 : 377-380.