

LA RÉSISTANCE GÉNÉTIQUE DES OVINS AUX STRONGLES GASTRO-INTESTINAUX

GENETIC RESISTANCE OF SHEEP TO GASTROINTESTINAL STRONGYLES

Par Philippe JACQUIET^{(1)*}, Francis BARILLET⁽²⁾, Jacques BOUIX⁽²⁾,
Dominique FRANCOIS⁽²⁾, Carole MORENO⁽²⁾ et Getachew TEREFE⁽³⁾
(Communication présentée le 18 décembre 2008)

RÉSUMÉ

La sélection génétique d'animaux résistants aux strongles gastro-intestinaux est une des réponses possibles au développement des résistances aux anthelminthiques dans les élevages ovins. Sa mise en œuvre pratique est possible dès maintenant grâce à l'estimation de l'intensité de l'excrétion d'œufs dans les matières fécales en infestations naturelles ou artificielles. Toutefois, cette technique est trop lourde à développer sur de très grands effectifs. La sélection assistée par marqueurs proches de gènes de résistance ou encore mieux par les mutations des gènes eux-mêmes pourrait prédire la valeur génétique d'un individu à la naissance sans passer par une mesure ultérieure de son phénotype. Les outils moléculaires de cette sélection sont actuellement à l'étude. Les limites potentielles de la sélection génétique sur la résistance aux nématodes gastro-intestinaux, comme une plus grande sensibilité à d'autres pathogènes (virus, bactéries ou protozoaires) ou une adaptation des parasites à des hôtes résistants, sont abordées et discutées.

Mots-clés: résistance aux parasites, sélection par marqueurs, quantitative trait loci, adaptation, nématodes, ovins.

SUMMARY

Selective breeding of animals resistant to gastrointestinal strongyles is one of the possible answers to increasing anthelmintic resistance in sheep farming. It is currently feasible, based on the estimation of the faecal egg count in natural or experimental infections. However, this technique is too complicated for very large herds. The identification of genetic markers or mutations associated with resistance could predict the genetic value of each individual without measuring phenotypes. Molecular tools for this genetically-assisted selective breeding are currently under development. Potential limits of selective breeding for host resistance to gastrointestinal nematodes, such as an increased susceptibility to other pathogens (virus, bacteria and protozoa) or a possible adaptation of these parasites to resistant hosts, are discussed.

Key words: host resistance to parasites, marker-assisted selection, quantitative trait loci, adaptation, nematodes, sheep.

(1) : UMR INRA/ENVIT 1225 « Interactions Hôtes Agents Pathogènes », École Nationale Vétérinaire - 23, chemin des Capelles BP 87 614, 31 076 Toulouse cedex 03

(2) : INRA, UR 631 Station d'Amélioration Génétique des Animaux, Toulouse Auzeville.

(3) : Faculty of Veterinary Medicine, Addis Ababa University, Éthiopie.

*auteur correspondant : Philippe Jacquiet

Tel : 05 61 19 39 67

Fax : 05 61 19 32 43

p.jacquiet@envt.fr

INTRODUCTION

Les ruminants domestiques élevés au pâturage sont inévitablement infestés par des strongles gastro-intestinaux (SGI). Ces parasites occasionnent encore actuellement des pertes de production importantes en élevage bovin, ovin et caprin, en raison de la fréquence de leur présence et de leur pouvoir pathogène, mais aussi de facteurs d'élevage qui favorisent leur dissémination. Depuis plusieurs décennies, la lutte contre ces parasites s'organise autour des molécules chimiques à activité anthelminthique. Toutefois, ces molécules présentent - au moins pour une partie d'entre elles - une toxicité pour l'environnement (Lumaret & Errouissi, 2002), elles sont à l'origine de résidus dans les aliments d'origine animale et leur emploi est strictement limité dans les élevages en agriculture biologique (Cabaret *et al.* 2002). Enfin, la résistance des strongles aux anthelminthiques se développe rapidement en élevage ovin et caprin (y compris en France) et les premiers cas de résistance chez les strongles de bovins ont été signalés en Europe et dans le monde (Wolstenholme *et al.* 2004). Pour faire face à cette situation, plusieurs méthodes alternatives à l'emploi de molécules chimiques font actuellement l'objet de recherches. Il ne s'agit pas de se passer complètement d'anthelminthiques dans le futur mais de les utiliser de façon plus rationnelle en complément d'autres méthodes non chimiques. Plusieurs axes de lutte peuvent être combinés dans une lutte « intégrée » :

- i) tarir ou diminuer les sources de contamination par la gestion des pâturages,
- ii) éliminer les strongles gastro-intestinaux par l'utilisation de fourrages bio-actifs et
- iii) augmenter la résistance de l'hôte par la vaccination, un apport supplémentaire en protéines ou la sélection d'animaux résistants à ces parasites.

On définit la résistance d'un animal comme sa capacité à réduire l'installation, le développement, la fécondité et la survie des vers. On parlera de résilience quand un animal est capable de maintenir son niveau de production en dépit de l'infestation par des strongles gastro-intestinaux. L'objet de cet article est de présenter les bases théoriques de la sélection génétique d'animaux résistants aux nématodes gastro-intestinaux, puis de discuter des avantages et des inconvénients de cette approche alternative. Pour cela, notre point de départ sera la distribution agrégée des parasites au sein des populations d'hôtes et les facteurs qui la déterminent. Les principales avancées dans notre compréhension des interactions immunitaires entre les moutons et les SGI seront résumées avant d'aborder les méthodes d'analyse de la variation de résistance que l'on constate entre races ou entre individus d'une même race. Les conditions de la mise en œuvre et les principaux intérêts de la sélection d'animaux génétiquement résistants aux SGI seront présentés dans la troisième partie. Enfin, les questions, voire les craintes, que suscite cette sélection seront discutées.

LES PARASITES CHEZ LEURS HÔTES

Une distribution agrégée des parasites chez les hôtes

La distribution des strongles gastro-intestinaux (SGI) au sein d'une population d'hôtes n'est ni régulière ni homogène, elle est au contraire surdispersée ou agrégée (Gaba *et al.* 2005). Cela signifie qu'un petit nombre d'individus d'un troupeau concentre une grande proportion de la population de parasites. La distribution agrégée des parasites peut résulter de la conjonction de deux phénomènes :

- i) la répartition spatiale hétérogène des larves infestantes sur le pâturage qui détermine des différences de contamination entre individus et
- ii) l'hétérogénéité de la résistance des hôtes aux infestations.

L'importance relative de ces deux phénomènes est très difficile à établir dans les conditions naturelles. Des facteurs environnementaux (nutrition, pression parasitaire, climat...) ou liés à l'hôte (âge, sexe, statut physiologique, fond génétique) modulent la résistance. Les jeunes ruminants de première saison de pâture se montrent plus sensibles aux SGI que les animaux adultes, vraisemblablement en raison de l'immaturation de leur système immunitaire des muqueuses (Terefe *et al.* 2007a). Les femelles excrètent plus d'œufs dans leurs matières fécales en fin de gestation et au début de la période d'allaitement, ce qui contribue très efficacement à une forte contamination des pâturages au moment où les jeunes vont commencer à consommer de l'herbe. Le dernier facteur lié à l'hôte est la variation d'origine génétique. Celle-ci est sous-tendue par des différences de réponse immunitaire entre les individus (Stear *et al.* 2007).

Les interactions entre les hôtes et les strongles gastro-intestinaux

La réponse immunitaire des ovins contre les strongles gastro-intestinaux a fait l'objet de nombreuses études et les mécanismes mis en jeu commencent à être mieux connus, même si de nombreuses questions subsistent. La grande hétérogénéité des modèles explorés (espèce et souche de nématode/race, âge et statut des ovins) et des protocoles expérimentaux utilisés (infestations naturelles ou expérimentales...) ne facilite pas la compréhension de ce phénomène complexe qu'est la résistance aux SGI.

Dans le modèle *Teladorsagia circumcincta*/mouton, la résistance résulte d'une immunité acquise d'orientation Th2 (Craig *et al.* 2007). Elle se caractérise par un nombre réduit de vers adultes, une plus grande proportion de larves inhibées et par des femelles plus petites et moins fécondes. La variation du nombre de globules leucocytes (mastocytes dégranulés en position intraépithéliale) explique un tiers de la variation du nombre de vers, tandis que la variation de la réponse IgA dans la muqueuse abomasale explique 40 % de la variation de la longueur et de la fécondité des femelles (Stear *et al.* 1995). Les deux mécanismes (dégranulation des mastocytes et réponse anticorps

IgA) permettent conjointement d'expliquer la diminution de l'intensité de l'excrétion d'œufs chez les animaux résistants.

À la suite d'une primo-infestation par *Haemonchus contortus*, les agneaux développent également une réponse immunitaire adaptative Th2 (Lacroux *et al.* 2006) caractérisée par une augmentation de l'expression des gènes des interleukines 4, 5 et 13 dans la muqueuse abomasale et le ganglion lymphatique drainant. L'infestation se traduit par une réponse anticorps IgA et IgG dans la muqueuse abomasale et une infiltration cellulaire intense (éosinophiles, mastocytes et globules leucocytes). Le rôle des éosinophiles a été suggéré *in vivo* car le nombre d'éosinophiles recrutés dans la muqueuse de la caillette explique 35 % de la variation de la longueur des femelles. Il a également été mis en évidence *in vitro*. En effet, la mise en présence d'une part, de larves infestantes d'*H. contortus* et d'autre part, d'éosinophiles isolés à partir du sang, provoque une immobilisation rapide et une perte du pouvoir infestant des larves dans un mécanisme dépendant de la libération du contenu des granules de l'éosinophile (Terefe *et al.* 2007b). Ces observations ont été faites au cours des premières semaines après une primo-infestation, puis retrouvées au cours des infestations suivantes, ce qui suggère que certains mécanismes effecteurs se mettent rapidement à l'œuvre pour réguler les populations d'*H. contortus*, puis sont renforcés au cours des expositions suivantes.

ANALYSE DE LA VARIATION

L'analyse génétique quantitative consiste à déterminer la part de la variation phénotypique constatée chez les individus, qui est due aux effets des gènes. Comme nous l'avons souligné précédemment, les caractères à distribution continue comme l'intensité d'excrétion d'œufs ou la fécondité des vers femelles sont influencés par de très nombreux facteurs, environnementaux et génétiques. Il est probable que les phénotypes observés résultent, en partie tout au moins, de l'expression et de la régulation de nombreux gènes, un nombre limité d'entre eux pouvant avoir un effet « individuel » fort (modèle oligogénique). Dans la plupart des études chez le mouton, le caractère « intensité de l'excrétion d'œufs dans les matières fécales » est modérément héritable ($0,2 < h^2 < 0,4$) et augmente avec l'âge des animaux testés et le nombre de mesures du caractère (Gruner *et al.* 2004b; Stear *et al.* 2007).

La variation génétique de la résistance aux SGI s'observe entre races et entre individus d'une même race (Gray 1997). Les races de moutons et de chèvres qui ont évolué dans des environnements où la pression de transmission est très importante, comme les régions tropicales, sont plus résistantes à *Haemonchus contortus* et souvent plus résilientes que les races européennes améliorées (Bishop & Morris, 2007). Ainsi, les animaux de race Martinik Black Belly sont plus résistants à ce nématode que les animaux de race INRA 401 (Gruner *et al.* 2003; Terefe *et al.* 2007c). Des variations génétiques très importantes ont également été notées entre individus au sein des races Merinos (Woolaston & Piper, 1996) ou INRA 401 (Gruner *et al.* 2002), ce qui signi-

fie qu'une sélection sur un critère héritable comme l'excrétion d'œufs est réalisable au sein de nombreuses races comme l'attestent les publications mentionnées ci-dessus.

Ces différences entre races ou entre individus d'une même race ont été mises à profit pour détecter des régions du génome (en anglais *quantitative trait loci* ou QTL), qui affectent des caractères quantitatifs comme l'intensité de l'excrétion d'œufs ou le nombre de vers retrouvés à l'autopsie. Les résultats d'études récentes de détection de QTL menées en Australie, en Nouvelle Zélande et en Europe sont présentés dans le *tableau 1*. De nombreux QTL, répartis sur au moins 10 chromosomes, ont été identifiés. Certains d'entre eux, comme les QTL sur les chromosomes 1, 2, 3, 6, 11, 12 et 23, ont été retrouvés à plusieurs reprises, dans des dispositifs expérimentaux indépendants et sur des races différentes. En revanche, d'autres l'ont été à une seule occasion (QTL sur les chromosomes 5, 8, 13, 14 et 20) dans une seule race ou un seul croisement en retour entre races. La méthodologie de recherche des QTL permet de mettre en évidence des régions du génome associées à la résistance mais ne permet pas d'identifier ni de localiser avec précision les gènes responsables de la résistance. Il est toutefois possible de confronter la localisation même grossière d'un QTL avec les cartes de répartition des gènes connus dans l'espèce ovine. Ainsi, la mise en évidence récurrente de QTL dans la région du gène de l'interféron gamma (IFN γ) sur le chromosome 3 suggère que la régulation de l'expression de ce gène est en relation avec la résistance aux SGI (Sayers *et al.* 2005a). Une association entre l'haplotype de l'intron 1 du gène de l'IFN γ et la résistance aux SGI a été démontrée dans la race Texel mais pas dans la race Suffolk. Le polymorphisme du gène DRB1 du complexe majeur d'histocompatibilité de type II, localisé sur le chromosome 20 chez le mouton, a une grande influence sur la variabilité de l'intensité d'excrétion d'œufs dans les races Suffolk et Scottish Blackface (Sayers *et al.* 2005b). La présence d'un allèle G2 du gène DRB1 confère une plus grande résistance de ces agneaux à *T. circumcincta* mais de façon surprenante, les homozygotes G2/G2 excrètent systématiquement plus d'œufs que les hétérozygotes G2/x. L'avantage de l'hétérozygotie pourrait être un facteur de maintien d'un fort taux de polymorphisme à ce locus (Stear *et al.* 2005). Cette association DRB1-résistance n'a pas été retrouvée dans la race Texel. Ceci suggère que différents mécanismes immunitaires ou physiologiques sont mis en œuvre dans différentes races. La variation génétique de la résistance des ovins aux SGI est maintenant mieux documentée, l'étape suivante va consister à identifier les mutations causales responsables de ces QTL.

LA MISE EN ŒUVRE ET LES INTÉRÊTS DE LA SÉLECTION D'ANIMAUX RÉSISTANTS

Quel(s) critère(s) pour la sélection ?

La résistance est un processus dynamique de régulation des populations de parasites chez l'hôte. L'intensité de l'excrétion d'œufs

Chromosome	Race de mouton	Espèce(s) de strongle gastro-intestinal	Référence
1	Merinos (lignées divergentes) Soay	<i>Trichostrongylus colubriformis</i> Tous SGI	Beh <i>et al.</i> 2002 Beraldi <i>et al.</i> 2007
2	Scottish Blackface Soay Romney (lignées divergentes)	<i>Nematodirus spp.</i> Tous SGI <i>T. colubriformis</i>	Davies <i>et al.</i> 2006 Beraldi <i>et al.</i> 2007 Crawford <i>et al.</i> 2006
3	Merinos (lignées divergentes) Scottish Blackface Soay Backcross Martinik Black Belly et Romane	<i>Trichostrongylus colubriformis</i> Tous SGI <i>Teladorsagia circumcincta</i> <i>Haemonchus contortus</i>	Beh <i>et al.</i> 2002 Davies <i>et al.</i> 2006 Coltman <i>et al.</i> 2001 Moreno <i>et al.</i> 2006
5	Backcross Martinik Black Belly et Romane	<i>Haemonchus contortus</i>	Moreno <i>et al.</i> 2006
6	Merinos (lignées divergentes) Soay	<i>Trichostrongylus colubriformis</i> Tous SGI	Beh <i>et al.</i> 2002 Beraldi <i>et al.</i> 2007
8	Romney (lignées divergentes)	<i>T. colubriformis</i>	Crawford <i>et al.</i> 2006
12	Backcross Martinik Black Belly et Romane Soay	<i>Haemonchus contortus</i> Tous SGI	Moreno <i>et al.</i> 2006 Beraldi <i>et al.</i> 2007
14	Scottish Blackface	<i>Nematodirus spp.</i>	Davies <i>et al.</i> 2006
20	Scottish Blackface	Tous SGI	Davies <i>et al.</i> 2006
23	Mérinos (lignées divergentes) Romney (lignées divergentes) Backcross Martinik Black Belly et Romane	<i>T. colubriformis</i> <i>T. colubriformis</i> <i>Haemonchus contortus</i>	Beh <i>et al.</i> 2002 Crawford <i>et al.</i> 2006 Moreno <i>et al.</i> 2006

Tableau 1 : Quantitative Trait Loci associés à l'intensité de l'excrétion d'œufs chez les ovins.

dans les matières fécales, mesurée en œufs par gramme (OPG), est la résultante de cette régulation. La mesure de ce caractère est simple mais elle prend du temps, même pour un opérateur chevronné, ce qui limite considérablement sa mise en œuvre sur de très grands effectifs. Ce caractère est également très variable d'un individu à l'autre, ce qui signifie que la différence entre les plus forts et les plus faibles excréteurs dans un troupeau peut être très importante. Son héritabilité, comprise entre 0,2 et 0,4, permet d'envisager une sélection d'animaux génétiquement résistants. Comme pour les caractères de production, le progrès génétique est lent. En Australie, la sélection de lignées résistantes à *H. contortus* sur le caractère OPG a montré que le gain annuel est faible mais constant et qu'il faut 8 à 10 ans avant d'avoir des différences constantes et très significatives d'excrétion d'œufs avec les troupeaux témoins (<http://www.wormboss.com.au>).

D'autres caractères phénotypiques comme la réponse anti-corps, le taux d'éosinophiles... ont été évalués dans le cadre d'une sélection sur la résistance aux SGI mais ils ont donné des résultats inconstants, voire décevants. La sélection par géno-

typage sur le locus DRB1 a débuté au Royaume Uni dans le cadre de dispositifs expérimentaux mais elle n'est pas encore utilisée en routine.

Les animaux résistants à une espèce de SGI sont-ils également résistants aux autres espèces de SGI ?

Les animaux résistants à une de ces trois espèces de SGI, *H. contortus*, *T. circumcincta* et *T. colubriformis*, sont résistants aux deux autres espèces (Wollaston *et al.* 1990). La corrélation génétique entre la résistance à *H. contortus* et celle à *T. colubriformis* est très significative et proche de 1 (Gruner *et al.* 2004a). Ceci signifie que les mécanismes génétiques mobilisés pour la résistance à *H. contortus* sont les mêmes que ceux mis en œuvre pour lutter contre *T. colubriformis*. Cette information est capitale car dans les infestations naturelles, le polyparasitisme est de règle. De plus, les communautés d'helminthes chez les moutons évoluent au cours de l'année, certaines espèces étant dominantes au printemps, d'autres à l'automne ; elles présentent également des variations d'une année à l'autre.

Quels sont les effets attendus d'une sélection sur la résistance aux SGI ?

Gruner *et al.* (2004c) ont suivi pendant quatre années deux groupes de béliers, l'un résistant et l'autre sensible, menés sur deux parcelles différentes. Des autopsies régulières ont permis de mesurer les infestations des animaux des deux groupes et la contamination du pâturage a été évaluée par des agneaux traceurs. Le statut résistant ou sensible, établi dès l'âge de six mois sur la base d'infestations expérimentales, s'est confirmé tout au long de l'étude en infestations naturelles. De plus, la charge en larves infestantes de SGI était plus faible dans les parcelles où pâturaient les animaux résistants que dans les parcelles des animaux sensibles pendant toute la durée du suivi. Un des bénéfices majeurs de la sélection de la résistance aux SGI pourrait donc être d'ordre épidémiologique, en diminuant la contamination de l'environnement et par la même occasion, le nombre de traitements anthelminthiques nécessaires dans l'année.

Comment procéder concrètement ?

Les mesures d'intensité d'excrétion d'œufs dans les matières fécales sont lourdes à mettre en œuvre, il est donc impossible d'envisager de les réaliser en conditions naturelles d'infestation chez toutes les agnelles et les brebis d'une exploitation. En revanche, dans le dispositif génétique français, le regroupement de béliers destinés à l'insémination artificielle (IA) ou à la monte naturelle dans des centres d'élevage de jeunes mâles offre l'occasion d'effectuer la sélection sur ces futurs mâles reproducteurs. Une telle évaluation génétique des futurs reproducteurs sur leurs performances de résistance aux strongles gastro-intestinaux permettra d'intégrer ce caractère de résistance aux nématodes dans l'index de synthèse ovin, autorisant un gain génétique sur ce caractère. Se pose alors le choix de la méthode de sélection : infestation naturelle ou expérimentale ? L'objectif d'un programme de sélection est la résistance à l'infestation naturelle. Cependant l'intensité de l'infestation naturelle est très dépendante des conditions climatiques : en période sèche, elle peut être nulle ou en tout cas insuffisante pour provoquer une réponse significative de l'animal. Par ailleurs, les corrélations génétiques entre excréments d'œufs mesurés en infestations naturelles et en infestations expérimentales sont très élevées (proches de 0,9), signifiant que le même potentiel génétique est à l'œuvre dans les deux types d'infestation (Gruner *et al.* 2004b). La possibilité de faire plusieurs infestations suivies d'une ou de plusieurs mesures, ainsi que la connaissance des paramètres d'héritabilité et de répétabilité, permettent de définir des programmes optimaux d'infestations. Ces éléments orientent vers le choix d'une ou plusieurs infestations expérimentales pour évaluer le statut résistant ou sensible d'un animal. Ce statut peut être estimé de façon préliminaire dès la première exposition avec *H. contortus* avec des animaux jeunes (dès l'âge de quatre mois), puis confirmé lors d'une seconde infestation pour obtenir une précision suffisante, alors qu'il faut des animaux plus âgés et des contacts répétés avec *T. colubriformis* pour parvenir au même résultat (Gruner *et al.* 2004a). C'est pour cela que l'espèce *H.*

contortus a été choisie dans deux programmes de sélection sur la base de mesures directes de la résistance aux SGI chez des béliers de centre d'élevage en France (données non publiées). Ainsi, il a été possible de générer une grande variabilité du caractère « intensité d'excrétion d'œufs » dans un effectif de jeunes béliers (figure 1) à la suite de deux infestations expérimentales par *H. contortus*. Les quantités de larves infestantes ingérées par les béliers ont été choisies pour générer une réponse de l'hôte, sans pour autant provoquer d'impact négatif sur la santé et la croissance des animaux. Les infestations d'épreuve des descendants des béliers les plus résistants et les plus sensibles ont montré une héritabilité de 0,32 du caractère OPG (P. Jacquet & J. Bouix, données non publiées). Ces éléments démontrent qu'il est d'ores et déjà possible de procéder à une sélection de masse de la résistance aux SGI dans les centres d'élevage des futurs béliers d'IA ou de monte naturelle. L'information « résistant ou sensible » permet, dès maintenant, d'éviter l'utilisation des béliers les plus sensibles dans les élevages où la résistance aux anthelminthiques est connue. Enfin, on peut envisager une diffusion de la résistance dans les élevages, lente mais régulière, en utilisant les béliers résistants tout en veillant à ne pas compromettre les caractères de production ou de résistance à d'autres maladies. Ces différents aspects sont discutés dans la partie suivante.

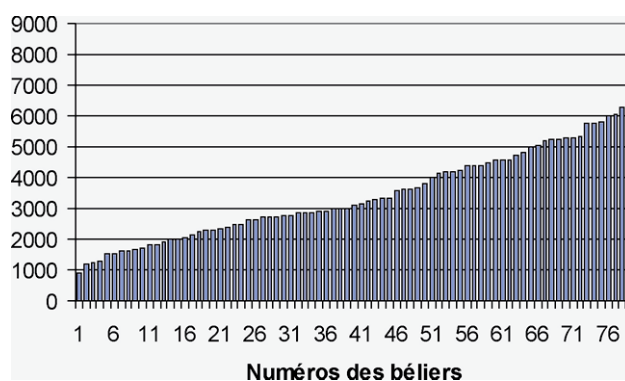


Figure 1 : Variabilité individuelle du caractère « intensité d'excrétion d'œufs » à la suite d'une infestation expérimentale par *Haemonchus contortus* chez des béliers de centre d'élevage.

Axe des ordonnées : œufs par gramme de matières fécales

LES LIMITES POSSIBLES DE LA SÉLECTION D'ANIMAUX RÉSISTANTS

Peut-on combiner la sélection sur la résistance aux strongles gastro-intestinaux avec les caractères de production ?

Mobiliser des ressources pour développer une réponse immunitaire efficace contre les SGI peut avoir un coût pour l'hôte qui ne pourra plus alors exprimer la totalité de son potentiel génétique pour la croissance, la reproduction ou tout autre caractère. Au cours de l'évolution, les ruminants n'ont pas développé d'immunité stérilisante contre les strongyloses gastro-intestinales, ce qui suggère qu'un compromis a été trouvé entre les parasites et leurs hôtes : il est sans doute moins coûteux de vivre avec

un petit nombre de parasites que d'essayer de les éliminer tous. Colditz (2008) a identifié plusieurs coûts potentiels de la résistance pour l'hôte : des coûts phénotypiques comme une activité métabolique accrue chez les animaux résistants avec la mobilisation d'effecteurs de la réponse immune et inflammatoire et des manifestations possibles d'immunopathologie, une modification des priorités d'utilisation des nutriments et un coût génétique si les descendants de parents résistants aux SGI ont des potentiels réduits (croissance, reproduction...) par rapport aux descendants de parents sensibles. Y aurait-il donc un antagonisme net entre la sélection sur la résistance aux SGI et la sélection sur les caractères de production ? Cette question a donné lieu à de multiples controverses. Bishop & Stear (1999) considèrent qu'il n'y a pas de relation génétique générale ou universelle entre résistance aux SGI et caractères de production. De plus, les études du *Commonwealth Scientific and Industrial Research Organization* (CSIRO) en Australie n'ont pas révélé de corrélation génétique marquée entre l'intensité de l'excrétion d'œufs et le poids vif ou le poids de la laine. En revanche, l'inclusion du caractère « résistance aux nématodes » dans un schéma de sélection pourrait bien freiner le progrès génétique sur les caractères de production car un certain nombre de béliers améliorateurs pour des performances zootechniques mais très sensibles aux SGI pourraient être écartés du schéma de sélection. Il s'agit là d'une question classique de choix d'objectifs de sélection qui se raisonne sur la base d'une pondération économique des caractères. En effet, dans les zones où le parasitisme gastro-intestinal des ovins est très important (zones herbagères à climat océanique), la prise en compte du caractère résistance à ces parasites est opportune et justifiée, elle l'est beaucoup moins dans les zones plus sèches de pâturage extensif du sud Aveyron par exemple.

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

Les réponses immunitaires des Mammifères diffèrent considérablement en fonction du type de pathogène. Ainsi, les infections virales ou bactériennes induisent des réponses immunes adaptatives de type Th1, tandis que les helminthoses sont à l'origine de réponses Th2 (Lacroux *et al.* 2006). Il est généralement admis qu'une réponse Th1 peut inhiber une réponse de type Th2 et vice-versa. Dès lors, on peut imaginer que la sélection d'animaux plus efficaces dans le développement d'un type de réponse puisse conduire à une plus grande sensibilité à un pathogène induisant un autre type de réponse. Peu d'études sont disponibles dans la littérature. Selon Traore *et al.* (2008), des agneaux mâles, de race Lacaune, issus de lignées résistantes ou sensibles aux infections mammaires à staphylocoques ne présentent pas de différence de résistance à *Haemonchus contortus* lors de trois infestations expérimentales successives. Parallèlement, Gill *et al.* (1993) ont montré que les réponses humorales ou cellulaires à des immunisations à l'ovalbumine ou à des antigènes bactériens ne sont pas modifiées par la sélection

à la résistance à *H. contortus*. En résumé, il semble que la sélection sur la résistance à un pathogène ne modifie pas profondément la capacité de ces animaux à répondre à d'autres pathogènes. Toutefois, compte tenu du très petit nombre d'études sur le sujet, il faut rester vigilant et se garder de conclure définitivement.

Existe-il une adaptation des parasites aux hôtes résistants ?

L'association hôte-parasite est une interaction durable soumise à la coévolution, c'est-à-dire au processus par lequel deux « adversaires » acquièrent sans cesse de nouvelles adaptations pour ne pas être distancés par « l'autre ». Ces pressions sélectives réciproques ont été bien démontrées dans les interactions *Daphnia magna*-*Pasteuria ramosa* (Ebert 2008) ou *Anopheles gambiae* et *Plasmodium falciparum* (Lambrechts *et al.* 2006). Dans les interactions mouton-strongles gastro-intestinaux, les mécanismes immunitaires doivent exercer une formidable pression de sélection sur les nématodes. Pourquoi les strongles gastro-intestinaux ne pourraient-ils pas finalement s'adapter à des hôtes rendus de plus en plus résistants par un effort de sélection génétique ? La réponse à cette question est cruciale pour la pérennité de la sélection de la résistance comme méthode alternative à l'emploi de molécules chimiques. Des travaux expérimentaux consistant, dans un premier temps, en un entretien de lignées de parasites chez des hôtes résistants ou des hôtes sensibles pendant 10 à 30 générations puis, dans un second temps, en une comparaison des traits de vie des deux lignées chez les mêmes types d'hôtes n'ont pas permis de mettre en évidence d'adaptation des espèces *H. contortus* et *T. colubriformis* au génotype de l'hôte (Kemper *et al.* 2008 ; Saulai *et al.* 2001 ; Woollaston *et al.* 1992). Ces nématodes ne s'adaptent pas rapidement à des moutons sélectionnés pour leur résistance quand la sélection est réalisée sur l'intensité d'excrétion d'œufs. Il est probable qu'une résistance relative et générale résultant de l'expression d'un grand nombre de gènes ayant chacun un effet faible ou modéré soit plus difficile à contourner qu'une résistance plus brutale et ciblée conférée par un très petit nombre de gènes (voire un seul gène) à effets forts. L'examen des seuls traits de vie pourrait se révéler bien trop fruste pour mettre en évidence une adaptation naissante des nématodes au génotype de l'hôte ; c'est pourquoi, une approche nouvelle par expression différentielle des gènes des nématodes dans les processus d'installation et de développement chez l'hôte apportera sans doute un éclairage nouveau (C. Neveu & J. Cabaret, communication personnelle). En conclusion, en attendant d'avoir des résultats complémentaires, la sélection des ovins pour la résistance aux SGI, basée sur le caractère « intensité d'excrétion d'œufs », semble une option intéressante à court et moyen terme (Kemper *et al.* 2008).

PERSPECTIVES

Les performances mesurées chez un animal dépendent à la fois de facteurs environnementaux et de facteurs génétiques.

Actuellement, la valeur génétique additive d'un individu est mesurée dans les dispositifs de testage chez les animaux eux-mêmes ou leur descendance. L'utilisation d'informations moléculaires pour l'évaluation génétique des reproducteurs est une avancée récente. La sélection assistée par marqueurs proches de gènes de résistance (SAM), ou encore mieux par les mutations des gènes impliqués (SAG), permettrait ainsi de prédire au moins partiellement la valeur génétique d'un individu à la naissance sans recourir systématiquement au seul contrôle de performance. De nouveaux outils génomiques sont maintenant disponibles avec les marqueurs SNP (single nucleotide polymorphism) dans les espèces bovine et ovine. Dans les prochaines années, l'utilisation de ces puces SNP devrait ouvrir de nouvelles perspectives dans la sélection d'animaux résistants aux SGI. On pourrait, selon que l'on maîtrise suffisamment ou partiellement les gènes ou QTL de résistance, envisager une sélection portant uniquement sur l'information génomique, ou bien une séquence de sélection génomique dès la naissance, suivie d'une évaluation phénotypique complémentaire des animaux retenus. Cependant, le résultat direct de l'utilisation des SNP est l'identification de marqueurs en relation avec la résistance aux SGI; cela présente une grande valeur opérationnelle mais n'apporte pas d'information directe sur les mécanismes de la résistance. En dehors de leur éventuelle possibilité d'utilisation directe en sélection, les SNP sont un puissant moyen de localisation fine simultanée de QTL, étape préliminaire indispensable à la découverte des gènes impliqués. Il faut rappeler que cet outil a précisément été développé dans ce but.

Par contraste avec les approches de recherche de QTL, les techniques de microarrays permettent de détecter les gènes qui s'expriment différemment chez les animaux résistants et les animaux sensibles. Keane *et al.* (2007) ont mis en évidence plus de 300 gènes dont l'expression est différente dans les lignées de moutons Romney résistants et les lignées sensibles aux SGI. Parmi eux, le gène DQA1 du complexe majeur d'histocompatibilité de type II, impliqué dans la présentation d'antigènes aux lym-

phocytes T CD4+, était très significativement surexprimé chez les animaux des lignées résistantes. De même, certains gènes modulant le métabolisme des acides gras et des lipides ou la contractilité des muscles lisses étaient significativement plus exprimés chez les animaux résistants. Pour Ingham *et al.* (2008), les Mérinos d'une lignée résistante aux SGI exprimaient de façon bien plus importante les gènes associés à une réponse inflammatoire précoce que les animaux d'une lignée sensible. Ces études, encore préliminaires, doivent être confirmées dans d'autres races et d'autres dispositifs expérimentaux. Toutefois, cette technologie nouvelle offre de réelles perspectives d'avancées majeures dans la compréhension des interactions entre le mouton et les strongles gastro-intestinaux. Dans un avenir proche, il sera possible de vérifier si les gènes identifiés par expression différentielle sont bien localisés dans les régions QTL associées à la résistance. De plus, si certains marqueurs SNP «résistance» sont retrouvés au sein de ces gènes, alors cela renforcera la démonstration de leur implication dans le développement de la résistance des ovins aux strongles gastro-intestinaux.

CONCLUSIONS

Concevoir la lutte contre les strongyloses gastro-intestinales par le seul moyen des molécules anthelminthiques est une vision dépassée mais l'imaginer sans leur concours est encore une utopie. Il nous faut explorer toutes les pistes possibles d'une lutte intégrée. La sélection d'animaux génétiquement résistants aux SGI en est une. Elle a démontré en Océanie et en Europe qu'elle pouvait représenter une alternative crédible et applicable de suite. Toutefois, un certain nombre de questions demeurent sur les effets à long terme de cette sélection sur la résistance des animaux à d'autres pathogènes et sur une éventuelle adaptation des parasites aux hôtes résistants. Cela plaide pour un travail important d'accompagnement de la recherche publique lors de la mise en place prochaine et de la diffusion de la sélection d'animaux génétiquement résistants aux strongles gastro-intestinaux.

BIBLIOGRAPHIE

- Beh, K.J., Hulme, D.J., Cakllaghan, M.J., Leish, Z., Lenane, I., Windon, R.G., Maddox, J.F. 2002. A genome scan for quantitative trait loci affecting resistance to *Trichostrongylus colubriformis* in sheep. *Animal Genetics* 33: 97-106.
- Beraldi, D., McRae, A.F., Gratten, J., Pilkington, J.G., Slate, J., Visscher, P.M., Pemberton, J.M. 2007. Quantitative trait loci (QTL) mapping of resistance to strongyles and coccidian in the free-living Soay sheep (*Ovis aries*). *International Journal for Parasitology* 37: 121-129.
- Bishop, S.C. & Morris, C.A. 2007. Genetics of disease resistance in sheep and goats. *Small Ruminant Research*, 70: 48-59.
- Bishop, S.C. & Stear, M.J. 1999. Genetic and epidemiological relationships between productivity and disease resistance: gastrointestinal parasite infection in growing sheep. *Animal Science* 69: 515-524.
- Cabaret, J., Bouilhol, M., Mage, C. 2002. Managing helminths of ruminants in organic farming. *Veterinary Research* 33: 625-640.
- Colditz, I.G., 2008. Six costs of immunity to gastrointestinal nematode infections. *Parasite Immunology* 30: 63-70.
- Coltman, D.W., Wilson, K., Pilkington, J.G., Staer, M.J., Pemberton, J.M. 2001. A microsatellite polymorphism in the gamma interferon gene is associated with resistance to gastrointestinal nematodes in a naturally-parasitized population of Soay sheep. *Parasitology* 122: 571-582.
- Craig, N.M., Miller, H.R.P., Smith, W.D., Knight, P.A. 2007. Cytokine expression in naïve and previously infected lambs after challenge with *Teladorsagia circumcincta*. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 120(1-2): 47-54.
- Crawford A.M., Paterson K.A., Dodds K.G., Diez Tascon C., Williamson P.A., Thomson M.R., Bisset S.A., Beattie A.E., Greer G.J., Green R.S., Wheeler R., Shaw R.J., Knowler K., McEwan J.C. 2006. Discovery of quantitative trait loci for resistance to parasitic nematode infection in sheep: I. Analysis of outcross pedigrees. *BMC Genomics*, 7 : 178.

- Davies, G., Stear, M.J., Benothman, M., Abuagob, O., Kerr, A., Mitchell, S., Bishop, S.C. 2006. Quantitative trait loci associated with parasitic infection in Scottish blackface sheep. *Heredity*, 1–7.
- Ebert, D. 2008. Host-parasite coevolution: insights from the *Daphnia*-parasite model system. *Current Opinion in Microbiology* 11: 290–301.
- Gaba, S., Ginot, V., Cabaret, J. 2005. Modelling macroparasite aggregation using a nematode-sheep system: the Weibull distribution as an alternative to the negative binomial distribution? *Parasitology* 131: 393–401.
- Gill, H.S., Colditz, I.G., Watson, D.L. 1993. Immune responsiveness of lambs selected for resistance to haemonchosis. *Research in Veterinary Science* 54: 361–365.
- Gray, G.D. 1997. The use of genetically resistant sheep to control nematode parasitism. *Veterinary Parasitology* 72: 345–366.
- Gruner, L., Aumont, G., Getachew, T., Brunel, J.C., Pery, C., Cognié, Y., Guérin, Y., 2003. Experimental infection of Black belly and INRA 401 straight and crossbred sheep with trichostrongyle nematode parasites. *Veterinary Parasitology* 116: 239–249.
- Gruner, L., Bouix, J., Brunel, J.C. 2004a. High genetic correlation between resistance to *Haemonchus contortus* and to *Trichostrongylus colubriformis* in INRA 401 sheep. *Veterinary Parasitology* 119: 51–58.
- Gruner, L., Bouix, J., Vu Thien Khang, J., Mandonnet, N., Eychenne, F., Cortet, J., Sauvé, C., Limouzin, C. 2004b. A short-term divergent selection for resistance to *Teladorsagia circumcincta* in Romanov sheep using natural or artificial challenge. *Genetics Selection Evolution* 36: 217–242.
- Gruner, L., Cortet, J., Sauvé, C., Hoste, H. 2004c. Regulation of *Teladorsagia circumcincta* and *Trichostrongylus colubriformis* worm populations by grazing sheep with differing resistance status. *Veterinary Research* 35: 91–101.
- Gruner, L., Cortet, J., Sauvé, C., Limouzin, C., Brunel, J.C. 2002. Evolution of nematode community in grazing sheep selected for resistance and susceptibility to *Teladorsagia circumcincta* and *Trichostrongylus colubriformis*: a four-year experiment. *Veterinary Parasitology* 109: 277–291.
- Ingham, A., Reverter, A., Windon, R., Hunt, P., Menzies, M. 2008. Gastrointestinal nematode challenge induces some conserved gene expression changes in the gut mucosa of genetically resistant sheep. *International Journal for Parasitology* 38: 431–442.
- Keane, O.M., Dodds, K.G., Crawford, A.M., McEwan, J.C. 2007. Transcriptional profiling of *Ovis aries* identifies Ovar-DQA1 allele frequency differences between nematode-resistant and susceptible selection lines. *Physiol Genomics* 30: 253–261.
- Kemper, K.E., Elwin, R.L., Bishop, S.C., Goddard, M.E., Woolaston, R.R. 2008. *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* 2008 Nov 6 (sous presse).
- Lacroux, C., Nguyen, T.H.C., Andreoletti, O., Prévot, F., Grisez, C., Bergeaud, J.P., Gruner, L., Brunel, J.C., Francois, D., Dorchie, P., Jacquiet P. 2006. *Haemonchus contortus* (Nematoda: Trichostrongylidae) infection in lambs elicits an unequivocal Th2 immune response. *Veterinary Research* 37: 607–622.
- Lambrechts, L., Fellous, S., Koella, J.C. 2006. Coevolutionary interactions between host and parasite genotypes. *Trends in Parasitology* 22(1): 12–16.
- Lumaret, J.P. & Errouissi, F. 2002. Use of anthelmintics in herbivores and evaluation of risks for the non target fauna of pastures. *Veterinary Research* 33: 547–562.
- Moreno, C., Gruner, L., Scala, A., Mura, L., Schibler, L., Amigues, Y., Sechi, T., Jacquiet, P., François, D., Sechi, S. et al. 2006. QTL for resistance to internal parasites in two designs based on natural and experimental conditions of infection. In *Proceedings of the 8th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production*, Brazil. 13-18 août, Belo Horizonte.
- Saulai, M., Cabaret, J., Hostache, G., Mandonnet, N., Aumont, G. 2001. 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.
- Sayers, G., Good, B., Hanrahan, J.P., Ryan, M., Sweeney, T. 2005a. Intron 1 of the interferon Λ gene: its role in nematode resistance in Suffolk and Texel sheep breeds. *Research in Veterinary Science* 79: 191–196.
- Sayers, G., Good, B., Hanrahan, J.P., Ryan, M., Angles, J.M., Sweeney, T. 2005b. Major Histocompatibility Complex DRB1 gene: its role in nematode resistance in Suffolk and Texel sheep breeds. *Parasitology* 131: 403–409.
- Stear, M.J., Bishop, S.C., Doligalska, M., Duncan, J.L., Holmes, P.H., Irvine, J., McCririe, L., McKellar, Q.A., Sinski, E., Murray, M. 1995. Regulation of egg production, worm burden, worm length and worm fecundity by host responses in sheep infected with *Ostertagia circumcincta*. *Parasite Immunology* 17: 643–652.
- Stear, M.J., Fitton, L., Innocent, G.T., Murphy, L., Rennie, K., Matthews, L. 2007. The dynamic influence of genetic variation on the susceptibility of sheep to gastrointestinal nematode infection. *Journal of the Royal Society Interface* 4: 767–776.
- Stear, M.J., Innocent, G.T., Buitkamp, J. 2005. The evolution and maintenance of polymorphism in the major histocompatibility complex. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 108: 53–57.
- Terefe, G., Dorchie, P., Jacquiet, P. 2007a. Trends and challenges in the effective and sustainable control of *Haemonchus contortus* infection in sheep. *Review. Parasite* 14: 3–14.
- Terefe, G., Grisez, C., Prévot, F., Bergeaud, J.P., Dorchie, P., Brunel, J.C., François, D., Fourqueaux, I., Jacquiet, P. 2007b. *In vitro* pre-exposure of *Haemonchus contortus* L3 to blood eosinophils reduces their establishment potential in sheep. *Veterinary Research* 38: 1–7.
- Terefe, G., Lacroux, C., Andreoletti, O., Grisez, C., Prevot, F., Bergeaud, J.P., Penicaud, J., Rouillon, V., Gruner, L., Brunel, J.C., Francois, D., Bouix, J., Dorchie, P., Jacquiet, P. 2007c. Immune response to *Haemonchus contortus* infection in susceptible (INRA 401) and resistant (Barbados Black Belly) breeds of lambs. *Parasite Immunology* 29(8): 415–424.
- Traore, I., Pfeiffer, H., Prévot, F., Grisez, C., Bergeaud, J.P., Rupp, R., Aurel, M.R., Foucras, G., Jacquiet, P. 2008. Effect of genetic selection for mastitis resistance in the Lacaune breed of sheep on the response to *Haemonchus contortus* infection. In *Proceedings of the Xth European Multicollloquium of Parasitology*, Paris. 24–28 août, p. 88.
- Wolstenholme, A.J., Fairweather, I., Prichard, R., von Samson-Himmelstjerna, G., Sangster, N.C., 2004. Drug resistance in veterinary helminths. *Trends in Parasitology* 20(10): 469–476.
- Woolaston, R.R., Barger, I.A., Piper, L.R. 1990. Response to helminths infection of sheep selected for resistance to *Haemonchus contortus*. *International Journal for Parasitology* 20: 1015–1018.
- Woolaston, R.R., Elwin, R.L., Barger, I.A. 1992. No adaptation of *Haemonchus contortus* to genetically resistant sheep. *International Journal for Parasitology* 22: 377–380.
- Woolaston, R.R. & Piper, L.R. 1996. Selection of Merino sheep for resistance to *Haemonchus contortus*: genetic variation. *Animal Science* 62: 451–460.