

La résistance génétique aux nématodes parasites chez les petits ruminants : un caractère de mieux en mieux connu

L. GRUNER(1), G. AUMONT(1), J. BOUIX(2), N. MANDONNET(3)

(1)INRA Pathologie Aviaire et Parasitologie, 37380 Nouzilly

(2)INRA SAGA, BP1, 61326 Castanet-Tolosan Cedex

(3)INRA Station de Recherches Zootechniques, 97170 Petit Bourg, Guadeloupe.

RESUMÉ - Des expériences sont engagées pour mesurer les paramètres génétiques de la résistance aux strongles gastrointestinaux dans 3 situations : ovins de race Romanov vis-à-vis de *Teladorsagia circumcincta* (Tc), des ovins Polish long-wool élevés sur prairies naturelles avec une communauté d'espèces dominée par *Haemonchus contortus* (Hc), Tc et *Trichostrongylus colubriformis* (Tco), des caprins de race Créole en Guadeloupe sur prairies infestées par Hc et Tco. L'héritabilité de la teneur en œufs des fèces mesure d'excrétion d'œufs (opg) varie entre une héritabilité de 0,3 et à 0,5. Elle est génétiquement corrélée à la croissance. Une expérience sur 4 ans de sélection sur un faible opg confirme une réduction de l'infestation des pâturages et du troupeau, avec une meilleure efficacité vis-à-vis de Tco comparé à Tc. Ces résultats sont discutés en termes d'intérêt d'une sélection sur ce caractère, des avantages et limites des connaissances actuelles, et des recherches de marqueurs moléculaires.

The genetic resistance to nematode parasites in small ruminants : a more and more well known trait

L. GRUNER(1), G. AUMONT(1), J. BOUIX(2), N. MANDONNET(3)

(1)INRA Pathologie Aviaire et Parasitologie, 37380 Nouzilly

SUMMARY - Experiments are were conducted to estimate the genetic parameters of resistance in three situations : Romanov sheep infected with *Teladorsagia circumcincta* (Tc), Polish long-wool sheep grazing natural pasture with a nematode community, predominantly *Haemonchus contortus* (Hc), Tc and *Trichostrongylus colubriformis* (Tco), and Creole goats in Guadeloupe naturally infected, predominantly Hc and Tco. The heritability of faecal egg counts (fec) had an heritability comprisedranges between 0.3 and 0.5. It is and are genetically correlated to growth in the lambs and kids growth. An experiment conducted during 4 years demonstrated that selection of with ram lambs selected with for low egg outputsfec demonstrated the reduced tion of pasture and flock infections, with a better efficiency for Tco compared to Tc. These results were are discussed in terms of to demonstrate the interest of including resistance trait in breeding program selection schemes, advantages and limits in the actual acquirementsknowledge, and investigations initiated to find molecular markers.

INTRODUCTION

Le parasitisme interne par les strongles gastro-intestinaux (SGI) est une contrainte majeure de l'élevage des petits ruminants. Cette contrainte va plutôt aller en croissant dans les années à venir : augmentation de la durée de pâturage, généralisation à terme des résistances aux principales familles d'anthelminthiques, demande croissante en modes de production utilisant moins d'intrants chimiques. L'utilisation d'animaux génétiquement résistants constitue une méthode complémentaire de choix pour lutter contre ces parasitoses. La résistance est l'aptitude d'un animal à réguler les populations de nématodes parasites ; elle s'acquiert en réponse aux stimulations antigéniques lors d'ingestion de larves infestantes et comprend une composante génétique. Si elle a fait l'objet de quelques travaux aux Pays Bas chez les bovins, c'est chez les ovins viande qu'elle est le plus étudiée, voire déjà intégrée dans la sélection des béliers dans certains systèmes d'élevage en Nouvelle Zélande et en Australie.

Depuis une dizaine d'années, des travaux sont engagés en France sur la résistance génétique des ovins à la salmonellose, la tremblante et aux strongyloses (Vu Tien Khang *et al*, 1997) ainsi que sur celle des caprins vis-à-vis des strongyloses aux Antilles (Mandonnet *et al*, 1997). Les résultats mettent en évidence l'intérêt de prendre en considération ce type de caractère dans des schémas de sélection, mais ce n'est que pour le contrôle de la tremblante qu'une action de démonstration en vraie grandeur se met en place. Notre objectif est de faire le point sur les données récentes acquises concernant la résistance aux strongyloses afin de discuter des intérêts et limites quant à son utilisation comme mesure complémentaire de contrôle des strongyloses.

1. MATERIEL ET METHODES

La résistance est mesurée par l'excrétion d'œufs en réponse à une ou plusieurs infestations expérimentales, ou en infestation naturelle, généralement plurispécifique en général. Exprimée via la teneur en œufs des fèces (en œufs par gramme de fèces ou (opg), sa mesure est répétable et simple ; elle permet de classer les individus du plus résistant au plus sensible. L'évaluation des paramètres génétiques nécessite des protocoles prenant en compte les liens de parenté entre les individus. Les résultats sont d'autant plus représentatifs de la population ovine ou caprine considérée que les effectifs sont nombreux. Nos données sont issues d'expériences menées sur ovins Romanov infestés par l'espèce *Teladorsagia circumcincta* (Gruner *et al*, 1998a), sur ovin INRA 401 (données originales), sur ovins « Polish Long Wool » élevés sur prairie naturelle (Bouix *et al*, 1998) et sur caprins Créole au pâturage (Mandonnet *et al*, 2001). Les méthodes d'estimation de l'héritabilité et des corrélations génétiques y sont décrites.

2. RESULTATS

2.1 HÉRITABILITÉ DE L'EXCRÉTION D'ŒUFS : L'héritabilité d'une mesure unique d'opg par agneau avoisine 0,20 mais atteint des valeurs de 0,50 (Tableau 1) si elle est répétée 6 fois pour mieux caractériser chaque individu, ceci pour des infestations monospécifiques (Tableau 1). Dans la station de testage des béliers Polish Long Wool, en condition naturelle plurispécifique, l'héritabilité d'une seule mesure en fin de saison

chez les agneaux est une héritabilité de 0,34, celle de leurs mères est de 0,31. En Guadeloupe, les chevreaux expriment leur résistance de façon plus tardive, avec une héritabilité maximale à l'âge de 10 mois, de 0,14 pour une mesure unique et de 0,33 pour la moyenne de 2 mesures. Ces valeurs d'héritabilité obtenues sont concordantes avec celles estimées dans d'autres situations d'ovins viande et de communautés de parasites. Les données sur les caprins sont moins nombreuses et pas toujours significatives.

2.2 Résistance et facteurs de production : Dans les situations où la croissance des jeunes est mesurée, il est possible d'estimer les corrélations phénotypiques et génétiques (tenant compte de l'effet bélier paternel) (Tableau 2). Ainsi dans l'élevage polonais, la corrélation phénotypique entre opg et croissance sevrage-6mois est pratiquement nulle alors que la corrélation génétique est très significative, élevée et négative : (les agneaux issus de pères résistants, à faible opg, ont une croissance plus élevée que les autres). En Guadeloupe, la corrélation génétique entre opg et poids des chevreaux à l'âge de 10 mois est pratiquement nulle. L'espèce parasite dominante est *H. contortus* qui induit un certain taux de mortalité ; aussi, si l'on en tient compte en terme de poids d'agneau produit à 10 mois (poids nul pour les morts), la corrélation rejoint la valeur observée sur les agneaux Polish Long Wool (-0,60).

2.3 SÉLECTION SUR L'OPG ET RÉGULATION DES POPULATIONS DE VERS : Afin de vérifier qu'une sélection sur l'opg permet un bon contrôle de la population vermineuse hébergée par les hôtes, 200 agneaux mâles de race INRA 401 ont été classés sur leur opg après deux séries d'infestation par un mélange de *T. circumcincta* (Tc) et de *T. colubriformis* (Tco). Trente résistants R (à opg faible) et 30 sensibles S (à opg élevé) ont été sélectionnés et chaque groupe élevé sur sa propre prairie, ceci pendant 4 années consécutives. Une 3^{ème} espèce *H. contortus* (Hc) était introduite la 3^{ème} année. La contamination (nombre d'œufs excrétés sur la prairie), est diminuée de moitié chez les R pour Tc, de 75% pour Tco et de 80% pour Hc (Tableau 3). La conséquence en terme de population de larves infestantes sur les pâturages et en terme de nombre de vers par mouton est une réduction plus importante et rapide pour l'espèce Tco que Tc et Hc chez les R comparés aux S.

3. DISCUSSION

3.1 PEUT-ON ENVISAGER UNE SÉLECTION SUR UN CARACTÈRE DE RÉSISTANCE ? On sait désormais mesurer la résistance à partir de l'opg ; cette mesure classique est faisable sur des nombres élevés d'animaux ; il y a intérêt à répéter les mesures pour mieux caractériser chaque individu, de préférence lorsque les niveaux d'infestation au pâturage sont suffisants ou en répétant des infestations expérimentales en condition hors sol. La corrélation génétique entre la réponse à des infestations en bergerie et celle au pâturage est d'ailleurs proche de l'unité (Gruner *et al*, 1998a). Les valeurs d'héritabilité obtenues (Tableau 1) sont concordantes avec celles estimées dans d'autres situations d'ovins viande et de communautés de parasites. Les données sur les caprins sont moins nombreuses et pas toujours significatives. Sélectionner sur l'opg ne va pas à l'encontre d'objectifs de production, les corrélations géné-

Tableau 1
Valeur de l'héritabilité de l'excrétion d'œufs de nématodes gastrointestinaux mesurée dans diverses situations

Race	Hôte	Infestation	Espèces	Mesure	Héritabilité	Auteurs
Romanov	agneaux	expérimentale	Tc	moy 6 opg	0.50	Gruner et al 1998
		semi-naturelle	Tc	moy 6 opg	0.55	-
Polish Long Wool	agneaux	naturelle	Tc Hc Tco	1 opg à 6 mois	0.34±0.06	Bouix et al 1998
	brebis	-	-	3 opg	0.31± 0.06	-
Créole	chevreaux	naturelle	Hc Tco	2 opg à 10 mois	0.33± 0,06	Mandonnet et al 2001

Tableau 2
Corrélations génétiques (r_G) et phénotypiques (r_P) entre l'excrétion d'œufs et des facteurs de production
(GMQ= Gain Moyen Quotidien)

Hôte	Mesures	r_G	r_P	Auteurs
Polish Long Wool	opg-GMQ 70j-6mois	- 0,61±0,12	- 0,15	Bouix <i>et al</i> 1998
Caprin Créole	opg 10mois –poids vif 10m	- 0,09±0,14	- 0,11	Mandonnet <i>et al</i> 2001
	opg 10m – poids vif produits	- 0,60		

Tableau 3

Effet d'une sélection sur une faible excrétion d'œufs sur la contamination du pâturage (nombre d'œufs déposés au cours de la saison de pâture), sur sa charge en larves infestantes et sur la population de vers hébergée par le troupeau.

	<i>T. circumcincta</i>	<i>T. colubriformis</i>	<i>H. contortus</i>
Sélection avec un opg diminué de	50 %	75%	non déterminé
Contamination diminuée de	50 %	75 %	80 %
Le nombre de L3 sur la prairie est diminuée de	25 % chaque année	65% en 1an 96 % en 2 ans	50 % en 1 an
Le nombre de vers /mouton a diminué de	50 % en 2 ans 75 % en 3 ans	99 % en 1 an	60 % en 1 an

tiques étant négatives (Tableau 2), elles sont dans un sens favorable. Des résultats similaires sont obtenus sur la croissance des agneaux Scottish Black Face, Mérinos australien mais sont moins évidents sur le Romney de Nouvelle Zélande. Peu de données existent sur les ovins et caprins laitiers ; les chèvres les plus fortes productrices seraient par contre plus sensibles aux strongles gastrointestinaux et excrèteraient plus d'œufs (Chartier et Hoste, 1997) mais il s'agit d'une liaison phénotypique, les données ne permettant pas encore d'estimer des relations génétiques.

Nous avons montré qu'une sélection sur un opg faible diminue fortement la contamination du pâturage ainsi que l'infestation du troupeau, avec une efficacité variable selon l'espèce de parasite (Tableau 3). La réduction est très rapide pour *T. colubriformis*, plus lente pour *T. circumcincta*. L'estimation de ces réductions a été réalisée par excès dans la mesure où nous avons comparé un groupe sélectionné sur des opg faibles à un groupe ayant des opg élevés et non pas à un groupe non sélectionné. Néanmoins il démontre de façon accélérée l'intérêt de cette sélection. Peu de données comparables existent dans la littérature, bien que les Néozélandais estiment bénéfique la prise en compte de l'excrétion d'œufs réalisée dans le choix des béliers dans de grands élevages.

3.2 GARANTIES ET LIMITES D'UNE SÉLECTION SUR UN TEL CARACTÈRE DE RÉSISTANCE ?

Quelle est l'étendue de la résistance ? Les agneaux Polish Long Wool issus de pères résistants ont deux fois moins de vers que ceux issus de pères sensibles mais la proportion des diverses espèces de parasites est la même (Gruner *et al*, 1998b). La résistance s'étend donc à un ensemble d'espèces de nématodes du tractus digestif bien que, des différences spécifiques existent. Dans l'expérience sur les INRA 401, la sélection vis-à-vis de *T. colubriformis* s'est avérée plus efficace que celle vis-à-vis de *T. circumcincta*. Elle a néanmoins une certaine efficacité vis-à-vis d'*H. contortus*. Ces résultats confirment ceux acquis par ailleurs en Australie et Nouvelle Zélande. Les ovins sélectionnés pour résister à *H. contortus* résistent bien à des doses d'épreuve de cette espèce et, à un moindre degré, à celle d'autres espèces. Toutefois, une limite réside dans la méconnaissance des interactions avec la sensibilité vis-à-vis d'autres pathogènes parasitaires ou infectieux.

En Australie il a été vérifié que les lignées résistantes et sensibles aux strongles avaient des réactions antigéniques similaires vis-à-vis des différents vaccins pratiqués dans les élevages.

Le parasite peut-il contourner la résistance sélectionnée ? Malgré la complexité des modèles d'étude de la co-évolution de l'hôte et de son parasite, un essai a été conduit sur des ovins vaccinés (par une primo-infestation) et des ovins immunodéprimés : après dix cycles parasitaires, pratiquement aucun trait de vie d'*H. contortus* n'a été modifié par une multiplication sur des hôtes résistants ou sensibles (Saulai *et al*, 2001). Ce résultat confirme de rares observations faites sur des ovins sélectionnés pour leur résistance. Il semblerait donc que le parasite évolue très lentement ou de façon non mesurable à l'échelle de la sélection des animaux.

Ne dispose-t-on pas d'autre critère de mesure de la résistance ? L'excrétion fécale d'œufs n'est qu'un reflet de la population vermineuse adulte ; elle est modulée par les espèces présentes dont la fécondité diffère, par la densité de vers, par l'immunité qu'acquiert l'individu selon son âge et les contacts répétés avec les larves infestantes ingérées. Des connaissances récentes montrent que la stratégie de défense varie selon l'espèce parasite et l'âge de l'hôte. L'utilisation de réactions immunitaires antigéniques a été testée comme outil pour la sélection mais l'héritabilité de ces caractères est inférieure à celle des opg. Des mesures phénotypiques liées aux réactions de l'hôte (taux de pepsinogène plasmatique, éosinophilie) ont aussi été réalisées dans diverses situations mais s'avèrent peu fiables comme indicateurs de statut de résistance. Ainsi, l'hématocrite est très corrélé au niveau d'infestation par *H. contortus*, mais il est soumis à de nombreux autres facteurs de variation. De nombreux auteurs se sont engagés dans la recherche de marqueurs moléculaires selon une démarche « Quantitative Trait Loci » (QTL) ou bien gène marqueur lié à un effet important. Ces recherches de QTL requièrent des protocoles lourds et coûteux quant à la constitution de populations animales informatives et à leur génotypage. Des résultats commencent à être publiés ; le tableau 4 recense les données actuelles disponibles chez les petits ruminants. Dans la majorité des cas le complexe majeur d'histocompatibilité et l'interféron gamma sont mis en relation avec diverses composantes de la résistance que sont l'installation des vers, leur

Tableau 4
Gènes candidats ou marqueurs moléculaires de la résistance recensés jusqu'à présent chez les ovins.

Hôte	Espèce parasite *	Gène	Locus	Allèles	Caractère	Auteurs
Ovin	<i>Tco</i>	ND**	OLA cl I	R=SY1a, SY1b	opg, nb de vers	Outteridge <i>et al</i> 1985
Ovin	<i>Tco</i>	Cé	IgE	3 allèles	opg, expulsion	Clarke <i>et al</i> 2001
Ovin	<i>Hc</i>	ND	DRB cl II	?	opg, nb de vers	Woolaston <i>et al</i> 1990
Ovin	<i>Hc</i>		DRB cl III	C4, A2	opg	Wetherall <i>et al</i> 1991
Ovin	<i>Tc, Tco, Nematodirus</i>	ND	INFγ		opg	McEwan, Kerr, 1998
Ovin	<i>Tc</i>	ND	DRB1	R=G2, S=I	opg, croissance	Schwaiger <i>et al</i> , 1995 Buitkamp <i>et al</i> 1999
Ovin Soay	divers	ND	oINFγ BL4, VH34	2 allèles, R=B	opg	Coltman <i>et al</i> 2001

* voir Tableau 1. ** ND = non déterminé.

croissance, leur expulsion et la ponte des femelles. Des progrès sont encore à réaliser pour comprendre les mécanismes immunitaires en jeu, et obtenir des marqueurs génétiques permettant d'assister la sélection.

CONCLUSION

La résistance aux strongles gastrointestinaux est un caractère sélectionnable chez les ovins et peut-être dans une moindre mesure chez les caprins. L'obtention d'animaux résistants, en limitant la charge parasitaire des pâturages constitue en tant que tel un premier moyen d'amélioration des productions, notamment chez des jeunes. Les relations favorables entre résistance et production, dites de résilience, observées de surcroît dans plusieurs situations chez les ovins constituent un second levier d'amélioration. Des travaux doivent être poursuivis pour déterminer l'impact de ces deux effets dans différentes situations d'élevage. Une telle sélection reposerait sur un contrôle d'opg à priori simple et peu coûteux.

Les traitements anthelminthiques restent un des moyens de choix pour maîtriser les strongles gastrointestinaux. Toutefois, les nouvelles stratégies de traitements pour maintenir la sensibilité des parasites aux anthelminthiques sont basées sur le maintien d'une population de parasites sensibles sur les prairies ou chez les animaux. De telles populations ne peuvent être obtenues qu'en ne traitant qu'une partie des animaux ou en diminuant la fréquence des traitements. L'intégration d'animaux plus résistants dans les troupeaux est donc un atout déterminant pour la mise en œuvre de telles stratégies. Ainsi, la sélection sur la résistance peut à la fois permettre une augmentation de la production tout en diminuant le nombre de traitements.

Chez les ovins, l'intégration de la résistance dans les itinéraires techniques permet de répondre aux contraintes nouvelles qui s'appliqueront à terme à l'élevage des petits ruminants en Europe. Sa prise en considération en terme d'objectif de sélection

tenant compte du bénéfice économique escompté dépend maintenant d'un engagement des partenaires des filières.

Bouix, J., Krupinski, J., Rzepecki, R., Nowosad, B., Skrzyszala, I., Roborzynski, M., Fudalewicz-Niemczyk, W., Skalska, M., Malczewski, A., Gruner, L. 1998. *Int. J. Parasitol.*, 28, 1797-1804.
Buitkamp, J., Feichtlbauer-Huber, P., Stear, M.J. 1999. *Arch. Tierz., Dummerstorf* 42, special issue, 11-21.
Chartier, C., Hoste, H. 1997. *Vet. Parasitol.*, 73, 267-276.
Clarke, R.A., Burn, A.L., Lenane, I., Windon, R.G., Beh, K.J. 2001. *Vet. Immunol. Immunopat.*, 79, 15-29.
Coltman, D.W., Wilson, K., Pilkington, J.G., Stear, M.J., Pemberton, J.M. 2001. *Parasitology*, 122, 571-582.
Gruner, L., Bouix, J., Vu Tien Khang, J. 1998a. *Point Vét.* 29 (195), 1129-1136.
Gruner, L., Malczewski, A., Gawor, J., Nowosad, B., Krupinski, J., Bouix, J., 1998b. *Acta Parasitol.*, 43, 154-161.
Mandonnet, N., Aumont, G., Fleury, J., Gruner, L., Bouix, J., Vu Tien Khang, J., Varo, H. 1997. *INRA Prod. Anim.*, 10, 91-98.
Mandonnet, N., Aumont, G., Fleury, J., Arquet, R., Varo, H., Gruner, L., Bouix, J., Vu Tien Khang, J. 2001. *J. Anim. Sci.*, 79, 1706-1712.
McEwan, J.C., Kerr, R.J. 1998. *Proc. 6th Wld Cong. Gen. Applied Livestock Prod.*, vol 27, 335-338.
Outteridge, P.M., Windon, R.G., Dineen, J.K. 1985. *Int. J. Parasitol.*, 15, 121-127.
Sulai, M., Cabaret, J., Hostache, G., Mandonnet, N., Aumont, G. 2001. *Génét. Sélec. AniEvol.*, 33 (sous presse).
Schwaiger, F.W., Gostomski, D., Stear, M.J., Duncan, J.L., McKellar, Q.A., Epplen, J.T., Buitkamp, J. 1995. *Int. J. Parasitol.*, 25, 815-822.
Vu Tien Khang, J., Lantier, F., Gruner, L., Bouix, J., Elsen, J.M. 1997. *Renc. Rech. Ruminants*, 4, 207-210.
Wetherall, J.D., Groth, D.M., Karlsson, L.J.E. 1991. In GRAY, G.D., WOOLASTON, R.R. (editors). *Breeding for Disease Resistance in Sheep*. Australian Wool Corporation, Melbourne, 109-114.
Woolaston, R.R., Gray, G.D., Albers, G.A.A., Piper, L.R., Barker, J.S. 1990. *Proc. 4th Wld. Cong. Gen. Applied Livestock Prod.*, 131-134.