

La sélection génétique pour la maîtrise des strongyloses : cas particulier de la chèvre Créole de Guadeloupe

DE LA CHEVROTIERE C. (1), BAMBOU J.-C. (1), ARQUET R. (2), JAQUOT M. (1), MANDONNET N. (1)

(1) UR 143 – INRA–URZ, domaine Duclos, 97170 PETIT–BOURG

(2) UE 1294 – INRA–PTEA, site de Gardel, 97160 Le MOULE

RESUME - La durabilité des systèmes d'élevage tropicaux et tempérés extensifs est à rechercher dans l'équilibre entre le milieu (sol, faune, flore) et les productions, animales et végétales. Le rétablissement, ou la sauvegarde, d'un tel équilibre trophique et écologique passe par la mise en œuvre de techniques innovantes. Il est vain de soustraire les animaux aux contraintes du milieu d'élevage et plus judicieux de les choisir pour leur adaptation à ces contraintes. Dans ce contexte, les strongyloses gastro-intestinales représentent une contrainte pathologique majeure des petits ruminants (PR) particulièrement en zone tropicale. Depuis quelques années, on est passé d'une stratégie d'éradication des parasites à une logique de manipulation des équilibres hôtes-parasites dans les systèmes pâturés par combinaison de diverses stratégies. La résistance génétique des PR aux strongles digestifs s'inscrit dans cette nouvelle démarche et y tient un rôle majeur. L'objectif de cette révision est de souligner les apports de la génétique quantitative et de la génomique à la compréhension et l'exploitation de différences entre individus pour la résistance aux SGI. La résistance est entendue dans toutes ses acceptations (pouvoir contaminateur, résistance, tolérance, résilience). Les races locales se révèlent dans la plupart des cas les plus résistantes et donc les plus productives dans leur milieu. De la variabilité génétique exploitable en sélection intra population est connue en ovin comme en caprin avec un contrôle génétique comparable. Cependant, les mécanismes biologiques sous-jacents seraient plus élémentaires et moins efficaces en caprin. L'information génomique s'accumule mais reste encore difficilement valorisable par les professionnels.

Contribution of selection tools in the control of gastrointestinal parasitism in small ruminants: Case study of the Creole goat in Guadeloupe

De La CHEVROTIERE C.(1), BAMBOU J.-C., ARQUET R., JAQUOT M., MANDONNET N.

(1) UR 143 – INRA–URZ, domaine Duclos, 97170 PETIT–BOURG

The sustainability of tropical and extensive temperate farming systems is the key for balance between the environment (soil, fauna and flora) and animal and plant productions. The restoration or preservation of such a trophic and ecological balance requires the implementation of innovative techniques. It is vain to avoid constraints of animal rearing and wiser to choose animals for their adaptations to these constraints. In this context, gastrointestinal strongyles infections (GSI) are a major constraint in small ruminants (SR), particularly in the tropics. In recent years, the eradication strategy of the pest has evolved to a more logical manipulation of host-parasite equilibrium in grazed systems by implementation of various actions. The genetic resistance of SR to GSI is part of this new approach and plays a major role. The objective of this review was to highlight the contributions of quantitative genetics and genomics to the understanding and exploitation of differences between individuals for resistance to GSI. Local breeds are found to be, in most cases, the most resistant and thus more productive in their environment. Genetic variability exploitable in selection is known in sheep as in goats with a similar genetic control. However, the underlying biological mechanisms are more basic and less efficient in goats. The genomic information accumulates but remains difficult to exploit by professionals. The Creole goat is a good example of a local breed very well adapted to its harsh environment and serves as an example throughout this review.

INTRODUCTION

La durabilité des systèmes d'élevage tropicaux et tempérés extensifs est à rechercher dans la mise en œuvre de techniques innovantes limitant l'investissement financier et l'apport d'intrants pour préserver l'équilibre entre le milieu et les productions animales et végétales. L'objectif n'est plus désormais de soustraire les animaux aux contraintes du milieu d'élevage mais de les choisir pour leur adaptation à ces contraintes. Dans ce contexte, les strongyloses gastro-intestinales (SGI) représentent une contrainte pathologique majeure des PR particulièrement en zone tropicale (Over *et al.*, 1992) du fait de pertes de production (lait, croissance) et mortalités induites. Depuis quelques années, la maîtrise de cette pathologie passe par la manipulation des équilibres hôtes-parasites dans les systèmes pâturés par combinaison de diverses stratégies (Mahieu *et al.*, 2009). La résistance génétique des PR aux strongles digestifs s'inscrit dans cette nouvelle démarche et y tient un rôle majeur. La mise en évidence d'une variabilité génétique de ce caractère remonte aux années 1940-1950 avec les travaux de Gregory (1937) et Emik (1949). Elle a fait ensuite l'objet de nombreux développements à partir des années 1980.

L'objectif de cette révision est de souligner l'apport des diverses approches de la génétique à la compréhension et à l'exploitation de différences entre individus pour la résistance aux SGI. Au préalable, il est nécessaire de rappeler quelques définitions car le terme de résistance peut prendre de nombreuses acceptions.

1. QU'EST CE QUE LA RESISTANCE AUX SGI ? COMMENT LA MESURE-T-ON ?

Jusqu'à il y a 8 à 10000 ans de cela, les parasites et leurs hôtes ont co-évolué en générant des structures génétiques de populations permettant le maintien des deux entités sauvages. La domestication des mammifères par l'Homme est venue rompre cet équilibre naturel (Mignon-Grasteau *et al.*, 2005). Les animaux ont été parqués sur des surfaces restreintes. Le détenteur d'animaux est entré petit à petit dans une logique d'augmentation de la productivité de son troupeau. L'équilibre dans l'allocation des ressources nutritionnelles de l'hôte, entre l'homéostasie (survie de l'individu) et l'homéorhèse (pérennité de l'espèce) a été déplacé vers cette dernière (Hoch *et al.*, 2004). Les fonctions régulant la pérennité de l'espèce (reproduction,

lactation, ...) ont été privilégiées aux dépens de celles régulant la survie de l'individu (adaptation, fitness,...) Le parasite s'est trouvé favorisé et les défenses des hôtes ont été diminuées. Toutefois, l'impact n'a pas été le même chez tous les hôtes. Il existe une variabilité individuelle dans la résistance des animaux d'un troupeau. Le parasite s'appuie sur un petit nombre d'animaux très sensibles pour réaliser rapidement son cycle et coloniser efficacement le milieu.

Le terme de résistance recouvre différents phénomènes biologiques. Au sens strict, la résistance se définit comme la capacité d'un animal à limiter la taille de la population vermineuse hébergée, c'est-à-dire à prévenir l'établissement de larves et / ou à provoquer leur élimination rapide ainsi que celles des adultes. Le nombre de vers installés est l'évaluation la plus juste et la plus directe de la résistance d'un animal, mais elle ne peut se mesurer qu'après abattage. Elle est donc difficilement envisageable dans un projet de sélection. De ce fait, le critère de sélection le plus fréquemment retenu comme indicateur phénotypique de résistance est l'excrétion d'œufs exprimée en nombre d'œufs par gramme de fèces (Baker, 1997). C'est une estimation indirecte de la charge parasitaire de l'animal et une évaluation de son pouvoir contaminateur, c'est-à-dire du nombre d'œufs émis sur le pâturage et susceptibles de réinfester un autre animal. La résistance / sensibilité d'un animal au sens strict ne préfigure pas systématiquement de sa tolérance, aptitude de l'animal à survivre aux effets pathogènes du parasitisme (Albers *et al.*, 1987), ni de sa résilience, aptitude de l'animal à maintenir sa production en niveau subclinique d'infestation. Or ces acceptations sont les plus « parlantes » en termes de productivité d'élevage.

Ainsi, la résistance aux SGI est un phénomène complexe par le nombre de mécanismes physiologiques impliqués. L'estimer par un seul paramètre phénotypique expliquant l'ensemble des processus inhérents est difficile (Dominik, 2005). On a donc recours à un ensemble de paramètres pour caractériser le statut résistant ou sensible d'un animal. La résilience s'évalue en perte de croissance par rapport à des animaux sains ou comme une fréquence de traitements anthelminthiques indispensables pour maintenir un bon niveau de croissance (infestation par *T. colubriformis*), ou contenir l'intensité de l'anémie lors d'infestation par *Haemonchus contortus* (méthode Famacha). La tolérance s'exprime quant à elle en terme de chance de survie à l'exposition à un stress parasitaire sévère (Mandonnet *et al.*, 2003).

Ces réflexions sur la résistance aux SGI illustrent la plus grande complexité à inclure un caractère d'adaptation dans un schéma de sélection par rapport à un caractère de production classique. En effet, il faut à la fois comprendre les mécanismes d'adaptation sur lesquels le sélectionneur veut faire lever et s'assurer qu'ils ne sont pas antagonistes avec ceux régulant la production de l'animal.

2. APPORTS DE LA GENETIQUE QUANTITATIVE A LA MAITRISE DES SGI EXPERIENCES DE SELECTION

Les premiers travaux sur la résistance génétique aux SGI avaient pour objectif de mettre en évidence une variabilité inter et intra races exploitable en sélection et d'estimer les paramètres génétiques de la résistance, indicateurs de l'efficacité d'une telle sélection. Les Australiens (Woolaston *et al.*, 1991) et les Néo-Zélandais (Watson *et al.*, 1986) ont été pionniers en la matière, car confrontés intensément au problème du parasitisme. La majorité des

études concernent l'espèce ovine mais quelques données existent dans l'espèce caprine.

2.1. EXPLOITATION DE DIFFERENCES ENTRE RACES

Des différences de résistance entre populations de petits ruminants ont été observées dans tous les grands types de systèmes de production (tropical ou tempéré) et pour une grande variété d'espèces parasites (*H. contortus*, *T. colubriformis*, *T. circumcincta*, *O. columbianum*, *Nematodirus sp.*), en infestation artificielle ou naturelle. Les races identifiées comme résistantes sont souvent des races locales (revue de Baker et Gray, 2003), probablement parce qu'elles ont subi une plus forte pression de sélection naturelle par les parasites en l'absence de traitement et sont en équilibre avec leur milieu (moutons *Florida Native*, *Gulf Coast Native*, *Blackbelly* et Sainte Croix). Cela leur confère une meilleure résilience en milieu difficile et donc une meilleure productivité (*Red Massai* au Kenya - Baker *et al.*, 2003 ; *Garole* en Inde - Nimbkar *et al.*, 2003). Les races spécialisées plus sensibles ne parviennent pas à exprimer leur potentiel de production en présence d'un challenge sévère dans des systèmes d'élevage à faible niveau d'intrants.

Ces connaissances orientent le choix des races pour un croisement ou une conduite en race pure, voies rapides pour changer la structure génétique d'une population. Suivant le milieu et le degré de spécialisation des populations de petits ruminants, la démarche sera sensiblement différente.

En zone tempérée, la maîtrise du parasitisme GI par substitution ou croisement se heurte au niveau de productivité élevé des races exploitées et cette voie n'est pas privilégiée. A notre connaissance, aucune expérience commerciale n'a été tentée en ce sens, même en Afrique du Sud ou en Australie où l'élevage ovin peut être remis en cause par le parasitisme. Dans un futur plus ou moins proche, on pourra envisager l'introgession de gènes (allèles) de résistance identifiés dans une race locale vers une population tempérée spécialisée.

Dans les systèmes d'élevage tropicaux, en revanche les expériences de substitution de races locales par des races exotiques spécialisées ont été nombreuses mais ont invariablement échoué à court ou moyen terme. Les races tempérées ont un mauvais comportement dans les systèmes d'élevage à faible niveau d'intrant et fortes contraintes (Ayalew *et al.*, 2003, Rewe *et al.*, 2002). Cependant, il est possible de substituer une race locale par une race tropicale plus résistante (Ste Croix résistant en Indonésie et Philippines, *BlackBelly* résistant en Indonésie).

L'amélioration génétique par croisement ou substitution est globalement incertaine quant aux résultats et par ailleurs lourde et coûteuse à mettre en place (introduction de reproducteurs d'une nouvelle race, maintien de plusieurs noyaux de race pure en cas de croisement...) Elle ne correspond, pour le moment, ni aux niveaux de productivité de la zone tempérée, ni aux infrastructures présentes en zone tropicale (Alexandre et Mandonnet, 2005).

En 2008, les éleveurs caprins de Guadeloupe ont opté pour l'exploitation de leur population locale, la chèvre Créole, issue du métissage de races africaines et européennes durant la colonisation. Ils la destinent à la production de chevreaux de race pure et de chevreaux terminaux Boer*Créole pour la boucherie. Pour ce faire, ils exploiteront la variabilité intra-race Créole, autre voie d'amélioration génétique de la résistance aux SGI.

2.2. EXPLOITATION DE LA VARIABILITE INTRA-RACE

La majorité des recherches se sont attachées à quantifier la variabilité génétique disponible intra populations ovines (de la Chevrotière, 2007) en vue d'inclure ce caractère dans les schémas de sélection. Les résultats suggèrent une héritabilité moyenne de la résistance (0,2 - 0,4), quel que soit le génotype de l'hôte, le mode d'infestation ou l'espèce de parasite. Les critères de mesure classiques de la résistance sont l'excrétion d'œufs (OPG) et l'hématocrite. Des gènes communs s'expriment à différents stades de production et des relations favorables entre résistance et poids ou production de laine sont généralement rapportées. La spécificité de la résistance ne semble pas si étroite avec la souche de parasite voire même avec l'espèce de parasite (Gruner *et al.*, 2004 ; Bambou *et al.*, 2009a). En Australie, ces recherches ont permis la mise en place d'un service nommé *WormBoss*, développé par l'*Australian Sheep Industry Cooperative Research Centre (Sheep CRC)* et l'*Australian Wool Innovation AWI*, pour aider les éleveurs à contrôler les populations vermineuses dans leurs élevages et à sélectionner les béliers résistants aux SGI.

Dans le cas des caprins, les études sont peu nombreuses et parfois contradictoires. Certaines concluent à l'absence de variabilité génétique (Woolaston *et al.*, 1992) et d'autres à la possibilité de sélectionner efficacement (Baker *et al.*, 2001). Dans ce cas, la variabilité génétique disponible pour la sélection paraît moins importante qu'en ovin avec une héritabilité voisine de 0,2. Par contre, les principaux facteurs de variations génétiques (influence maternelle, augmentation de la variabilité avec l'âge, ...) ainsi que les corrélations génétiques avec d'autres caractères comme la croissance sont comparables. Les résultats de l'INRA démontrent la possibilité de sélectionner efficacement sur la résistance aux SGI chez les chevreaux Créoles, notamment à 11 mois où le maximum de variabilité génétique a été estimé (Mandonnet *et al.*, 2006). Les conditions de sélection sont alors favorables en l'absence de composante génétique maternelle et du fait d'une corrélation nulle avec le poids et la croissance sous la mère (Jaquot, 2008). Par ailleurs, cette sélection diminue la sensibilité des chèvres autour du part, point épidémiologique clé pour la propagation des parasites aux jeunes. Le dimensionnement du schéma et son optimisation sont à l'étude (Jaquot *et al.*, 2009).

3. PEUT-ON ENVISAGER L'UTILISATION D'INFORMATIONS GENOMIQUES POUR AMELIORER LA RESISTANCE GENETIQUE AUX SGI ?

Dans les années 1990, l'essor des technologies de biologie moléculaire a fait naître de grands espoirs chez les sélectionneurs. L'information moléculaire est venue compléter l'information phénotypique et généalogique. Cette information, coûteuse rapportée à la valeur individuelle du petit ruminant, peut en théorie se justifier dans le cas de caractères difficiles à mesurer comme la résistance aux SGI.

De nombreux programmes de recherche à travers le monde ont donc concerné la détection de QTL (*Quantitative Trait Loci*) de résistance aux SGI chez les petits ruminants. La majorité des résultats publiés à ce jour concerne, une fois encore, l'espèce ovine (Bishop et Morris, 2007 ; Moreno *et al.*, 2006 ; Crawford *et al.*, 2006). Les QTL détectés en ovin semblent dispersés sur tout le génome avec des résultats

significatifs sur les chromosomes 1, 3, 8, 10, 12-14, 16, 19-21, et 23. Le QTL localisé sur le chromosome 3, près du locus de l'interféron gamma, est commun à plusieurs études. Ceci suggère que la résistance a fondamentalement un déterminisme polygénique.

La seule étude concernant l'espèce caprine a été menée en Guadeloupe sur la chèvre Créole (de la Chevrotière *et al.*, 2009). Sur l'ensemble des 10 QTL détectés pour des caractères de résistance, les QTL localisés sur les chromosomes 8, 22 et 26 sont significatifs au seuil chromosomique de 1 %. Un QTL associé avec l'hématocrite a été détecté sur le chromosome porteur de l'interféron gamma (chromosome 5). Les effets des QTL sont en moyenne de un écart-type phénotypique. Ces résultats originaux sont comparables à ceux obtenus dans l'espèce ovine et méritent d'être approfondis.

La sélection assistée par marqueurs ou par gènes n'est pas possible à l'heure actuelle pour le caractère de résistance aux SGI. Bien que certains QTL soient localisés près de gènes connus, les mutations causales ne sont pas identifiées. Une cartographie plus fine de ces régions est nécessaire pour isoler le ou les gènes responsables de la variation génétique. Des puces SNP (*Single Nucleotide Polymorphism*) dédiées à la résistance chez les ovins et les caprins seront développées à cet effet d'ici fin 2010. Ces nouveaux marqueurs génétiques pourront faciliter le génotypage pour le gène à introgresser et le recouvrement du génome receveur à l'image de ce qui fut réalisé chez le porc Piétrain pour introgresser l'allèle normal de sensibilité à l'halothane. Quant à la sélection génomique, sa mise en œuvre nécessite des investissements et des structures de population non disponibles dans les schémas de sélection des génotypes spécialisés et encore moins dans les génotypes tropicaux.

Cette approche génomique n'ouvre pas actuellement de réelles avancées dans la maîtrise du parasitisme, mais elle a permis une évolution notable dans la caractérisation de la résistance. En effet, les différents QTL trouvés amènent à analyser la composante immunitaire de la résistance. La réponse immune des ovins vis-à-vis des strongles est bien décrite (Terefe *et al.*, 2007). Leur résistance génétique induit la prolifération de mastocytes, de globules blancs et éosinophiles dans la muqueuse gastro-intestinale. Cette réponse produit des immunoglobulines A, G1 et E spécifiques. Malgré tout, les hypothèses restent nombreuses quant à l'enchaînement des mécanismes et l'identification du mécanisme dominant, décisif dans cette chaîne. Les travaux en caprin sont rares. Les premières hypothèses ont été avancées en chèvre Créole (Bambou *et al.*, 2009b).

CONCLUSION

Les nombreuses connaissances disponibles sur la résistance génétique aux SGI chez les petits ruminants militent pour la prise en compte de ce caractère d'adaptation dans les schémas de sélection. Cependant leur application est encore limitée à quelques cas comme en Australie. C'est également l'option choisie par les éleveurs caprins guadeloupéens.

Les auteurs remercient pour leur aide technique: H. Varo et L. Abine-Molza de l'URZ, T. Kandassamy et W. Troupe de la PTEA Gardel. Les travaux menés à l'URZ et à la PTEA bénéficient du soutien financier de la région Guadeloupe et de l'Europe dans le cadre des contrats de plan État-Région. Ils sont financés également par le programme européen EADGENE.

- Albers G.A.A., Gray G.D., Piper L.R., Barker J.S.F., Le Jambre L.F. et Barger I.A., 1987. *Int J Parasitol*, 17, 1355-1363
- Ayalew W., Rischkowsky B., King J.M. et Bruns E., 2003. *Agric. Sys.* 76: 1137-1156.
- Alexandre G. et Mandonnet N., 2005. *Small Rum Res*, 60: 53-66.
- Baker R.L., 1997. *INRA Prod Anim*, 10, 99-110
- Baker R.L., Audho, J. O. et Aduda, E. O., 2001. *Anim Sci* 73: 61-70
- Baker R.L. et Gray G.D., 2003. In: Sani, R.A., Gray, G.D., Baker, R.L. (Eds.), *Worm Control for Small Ruminants in Tropical Asia, Monograph 113. Australian Centre for International Agricultural Research (ACIAR)*, pp. 63-95.
- Baker R.L., Rodrigez-Zas S.L., Southey B.R., Audho J.O., Aduda E.O. et Thorpe W., 2003. *Anim Sci* 76: 119-136
- Bambou J.C., Arquet R., Archimède H., Alexandre G., Mandonnet N. et Gonzalez-Garcia E., 2009. *J Anim Sci* 87: 2367-2375.
- Bambou J.C., Gonzalez-Garcia E., de la Chevrotière C., Arquet R., Vachieri N. et Mandonnet N., 2009. *Small Rum Res* 82: 34-39.
- Bishop S.C. et Morris C.A., 2007. *Small Rum Res*, 70, 48-59
- 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. et McEwan J.C., 2006. *BMC Genomics* 7, 178-187
- de la Chevrotière C. 2007. *Maîtrise ès Sciences*, 108 pages
- de la Chevrotière C., Bishop S., Moreno C., Arquet R., Bambou J.C., Schibler L., Amigues Y. et Mandonnet N., 2009. *EAAP 60th Annual meeting, 24-27 August 2009, Barcelona, Spain*
- Dominik S., 2005. *Genet Sel Evol*, 37, 83-96.
- Emik L.O., 1949. *J Anim Sci*, 8: 73-80
- Gregory P.W., 1937. *Proc American Soc Anim Prod*, 316-324
- Gruner L., Bouix J. et Brunel J.C., 2004. *Vet Parasitol*, 119, 51-58
- Hoch T., Pradel P. et Agabriel J., 2004. *INRA Prod Anim*, 17: 303-314
- Jaquot M., 2008. *Mémoire d'Ingénieur en Agronomie Approfondie de l'AgroParisTech*, 75pp.
- Mahieu M., Arquet R., Fleury J., Coppry O., Marie-Magdeleine C., Boval M., Archimède H., Alexandre G., Bambou J.-C. et Mandonnet N., 2009. *Rencontres Rech Rum*
- Mandonnet N., Ducrocq V., Arquet R. et Aumont G., 2003. *J Anim Sci*, 81, 2401-2408
- Mandonnet N., Menendez-Buxadera A., Arquet R., Mahieu M., Bachand M. et Aumont G., 2006. *Anim Sci*; 82: 283-287
- Mignon-Grasteau S., Boissy A., Bouix J., Faure J.M., Fisher A.D., Hinch G.N., Jensen P., Le Neindre P., Mormède P., Prunet P., Vandeputte M. et Beaumont C., 2005, *Livest Anim Sci*, 93, 3-14
- Moreno C.R., Gruner L., Scala A., Mura L., Schibler L., Amigues Y., Sechi T., Jacquet P., François D., Sechi S., Roig A., Casu S., Barillet F., Brunel J.C., Bouix J., Carta A. et Rupp R., 2006. *8th World Cong. Genet. Appl. To Livest. Prod. Belo Horizonte, Brazil*
- Nimbkar C., Ghalsasi P.M., Swan A.A., Walkden-Brown S.W. Et Khan L.P., 2003. *Anim SCI*, 76: 503-515
- Over H.J., Jansen J. et Olm P.W.V., 1992. *FAO Anim Prod Health Pap*, 96, 221
- Rewe T.O., Ogore P.B. et Kahi A.K., 2002. *Proc 7th World Congress Genet Applied Livest Prod*, Montpellier, France, 19-23 August 2002, 33 :. 385-387.
- Terefe G., Lacroux C., Androletti O., Grisez C., Prevot F., Bergeaud J.P., Penicaud J., Rouillon V., Gruner L., Brunel J.C., François D., Bouix J., Dorchies P. et Jacquet P., 2007. *Parasite Immunol*, 29: 415-424
- Watson T.G., Baker R.L. et Harvey T.G., 1986. *Proc NZ Soc Anim Prod*, 52: 61-64
- Woolaston R.R., Windon R.G. et Gray G.D., 1991. in *Breeding for disease resistance in sheep* (eds Gray G.D. And Woolaston R.R. Australian Wool Corporation, Melbourne, 1-9
- Woolaston R.R., Singh R., Tabunakawai N., Le Jambre L.F., Banks D.J.P. et Barger I.A., 1992. *Proc Austral Assoc Anim Breed Genet*, 10:147-150