

## La résistance des ovins aux maladies infectieuses et parasitaires : un nouvel objectif d'amélioration génétique ?

J. VU TIEN KHANG (1), F. LANTIER (2), L. GRUNER (3), J. BOUIX (1), J.M. ELSEN (1)

(1) INRA, Station d'Amélioration Génétique des Animaux, BP 27, 31326 Castanet-Tolosan Cedex

(2) INRA, Pathologie Infectieuse et Immunologie, 37380 Nouzilly

(3) INRA, Pathologie Aviaire et Parasitologie, 37380 Nouzilly

**RÉSUMÉ** – Le terme de « résistance » a plusieurs sens correspondant aux diverses phases pathogéniques. La résistance est plus ou moins spécifique. Les animaux résistants sont parfois des « porteurs sains ». Dans le cas des strongyloses gastro-intestinales (SGI), on distingue trois concepts : la résistance, la résilience et le pouvoir contaminateur. L'évaluation de la résistance repose sur des critères directs (en conditions naturelles ou d'épreuve) ou indirects. Les stratégies d'amélioration génétique dépendent des caractéristiques propres à chaque situation : pertes de production, existence ou non de « porteurs sains », risques pour la santé humaine, efficacité et inconvénients des moyens de lutte alternatifs. L'addition d'un critère relatif à la résistance dans un plan de sélection nécessite de définir précisément l'objectif et de connaître la variabilité génétique du caractère de résistance, ainsi que ses relations avec les caractères de production. Cette communication présente des éléments de réflexion illustrés par des exemples concernant la salmonellose, la tremblante et les SGI.

## Resistance to infectious and parasitic diseases : a new objective in sheep breeding ?

J. VU TIEN KHANG (1), F. LANTIER, L. GRUNER, J. BOUIX, J.M. ELSEN

(1) INRA, Station d'Amélioration Génétique des Animaux, BP 27, 31326 Castanet-Tolosan Cedex

**SUMMARY** – The term "resistance" may have several meanings, corresponding to the successive steps of pathogenesis. The resistance may be more or less specific. Resistant animals are sometimes carriers of pathogen. In animals infected by gastro-intestinal nematodes, three main concepts are to be considered : resistance, resilience and contamination power. Evaluation of resistance is based on either direct criteria (recorded under field conditions or during a challenge) or indirect criteria. Breeding strategies have to be set up according to the characteristics of each situation : production losses, existence of carriers of pathogen without clinical signs, risks for human health, efficiency and drawbacks of alternative approaches... Inclusion of an additional selection criterion concerning resistance in a breeding program requires to define accurately the objective and to know, not only the genetic variability of the resistance trait, but also its relationships with production traits. This paper is based on examples related to salmonellosis, scrapie and gastro-intestinal strongylosis.

## INTRODUCTION

L'amélioration génétique repose généralement sur l'observation des performances zootechniques dans le milieu d'élevage : celles-ci résultent de l'expression combinée des aptitudes de production et des qualités d'adaptation au milieu. Cependant, cette démarche est souvent entravée par les fluctuations aléatoires des facteurs environnementaux. De plus, 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 de caractères d'adaptation tels que la résistance aux maladies (Bouix et al, 1992).

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

### 1. QU'APPELLE-T-ON « RÉSISTANCE » ?

#### 1.1. RÉSISTANCE EN FONCTION DU STADE D'INFECTION OU D'INFESTATION

Les mécanismes de virulence et de résistance, mis respectivement en œuvre par un agent infectieux et par l'hôte, varient en fonction du stade pathogénique (tableau 1). Par exemple, chez la souris, la multiplication précoce des salmonelles dans la rate et dans le foie est contrôlée par le gène *Nramp1* ou *Natural resistance-associated macrophage protein* (Plant et Glynn, 1979 ; Govoni et al, 1996), cloné par Vidal et al en 1993. D'autres phases relèvent de mécanismes différents, contrôlés par d'autres gènes.

Tableau 1

Notions de résistance/sensibilité en fonction des phases pathogéniques successives d'un processus infectieux (d'après 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	Élimination de l'agent pathogène	Infection chronique
Conséquences cliniques	Absence de signes cliniques	Expression de la maladie
Issue	Survie	Mort

De même, une infestation parasitaire se décompose en une succession d'étapes gouvernées par divers mécanismes. Dans le cas des SGI, l'animal ingère des larves infestantes dont une partie s'installe sur les muqueuses digestives, y entraînant des lésions. Les larves ainsi implantées passent par divers stades, avant de se transformer en vers adultes. Les vers femelles pondent des œufs qui sont excrétés dans les fèces. La résistance *sensu stricto* aboutit à une limitation de la taille de la population vermineuse hébergée par l'hôte en jouant sur l'ensemble des étapes préalables qui la conditionnent.

#### 1.2. RÉSILIENCE ET POUVOIR DE CONTAMINATION DANS LE CAS DES SGI

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

Le pouvoir de contamination dépend des espèces en présence, 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 sont soumis les animaux du troupeau, et notamment les plus jeunes qui, n'ayant pas encore atteint une maturité immunitaire suffisante, ne peuvent exprimer leur potentiel de résistance.

#### 1.3. LE PROBLÈME DES « PORTEURS SAINS »

Tout en n'exprimant pas la maladie, les « porteurs sains » constituent un réservoir de l'agent pathogène, représentant un danger potentiel pour leurs congénères et/ou d'autres espèces (homme éventuellement). Par exemple, dans le cas de la tremblante, il est essentiel de déterminer si un animal génétiquement résistant peut être ou non un porteur sain.

#### 1.4. SPÉCIFICITÉ DE LA RÉSISTANCE

Chez la souris, le gène *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. Lors d'inoculations artificielles par voie intra-cérébrale ou orale, certains génotypes résistants à une souche se révèlent sensibles à une autre (Goldmann et al, 1994). On se demande si de telles interactions peuvent se produire en tremblante naturelle.

La question de la spécificité de la résistance aux SGI revêt une importance particulière dans nos régions tempérées, où coexistent plusieurs espèces de strongyles. Les résultats publiés tendent à établir la polyvalence de ce type de résistance (Gray et al, 1991).

### 2. COMMENT MESURER LA RÉSISTANCE ?

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.

#### 2.1. MESURE DIRECTE

##### 2.1.1. Critères de mesure

Dans le cas d'ovins infectés par *Salmonella abortusovis*, nous utilisons comme critères les numérations bactériennes dans divers organes (qui permettent de suivre le processus pathogénique) et 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 de manière exclusive sur l'examen histologique de l'encéphale. Des recherches sont conduites pour mettre au point des outils diagnostiques *in vivo*, utilisables avant l'apparition des premiers signes cliniques.

Dans le cas des SGI, on peut classer les critères en plusieurs catégories : caractéristiques de la population vermineuse (résistance au sens strict), paramètres immunologiques (réponse de l'hôte), paramètres pathologiques, conséquences de l'infestation sur les performances (résilience) et nombre d'œufs excrétés (pouvoir contaminateur de l'hôte).

##### 2.1.2. Mesure directe en conditions naturelles

En l'absence de risques rédhitoires 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, qui dépend de nombreux facteurs environnementaux non contrôlés. Dans une perspective de sélection, le recueil de données sur le terrain peut se révéler inefficace lorsque l'incidence naturelle de la maladie est faible, la pression de sélection réalisable étant alors insuffisante. D'autres difficultés peuvent surgir quand la maladie s'exprime à un âge tardif ou dans un seul sexe. C'est pourquoi il peut être intéressant de recourir à une épreuve ou à des prédicteurs.

##### 2.1.3. 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 résulte de la nécessité d'opérer dans des installations protégeant le milieu extérieur de toute contamination, lorsque l'agent pathogène présente un risque.

En outre, le caractère ainsi mesuré ne s'identifie pas toujours à 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 : est-il possible de

sélectionner des ovins résistants à une infestation naturelle par le strongle *T. circumcincta*, en utilisant comme critère la réponse à une série d'infestations artificielles ? Une telle épreuve 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, la résistance à l'infestation naturelle et la résistance à l'infestation artificielle ont une corrélation génétique proche de 1 (l'évaluation de la résistance étant fondée sur la mesure du nombre d'œufs excrétés). De plus, la variance individuelle s'identifie à la variance génétique, ce qui prouve l'efficacité du dispositif expérimental (reposant sur des infestations séparées par des vermifugations) pour évaluer la valeur génétique. L'estimation des répétabilité du nombre d'œufs excrétés, intra-infestation et entre infestations, montre qu'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 optimiser un protocole d'évaluation (Bouix et al, 1995 ; Gruner et al, 1995).

## 2.2. MESURE INDIRECTE : RECHERCHE DE PRÉDICTEURS

La mesure indirecte permet de faire l'économie de l'exposition à l'agent pathogène. Ci-après, sont évoqués quelques exemples de « candidats-prédicteurs » utilisés dans nos expérimentations.

### 2.2.1. Réponse spécifique à une souche vaccinale

La mesure directe de la résistance des ovins à *S. abortusovis* implique de fortes contraintes expérimentales (inoculations en bâtiment protégé, autopsies, numérations bactériennes et destruction des carcasses). D'où notre intérêt pour la réponse humorale à la souche vaccinale Rv6, mesurable *in vivo* 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.

### 2.2.2. Réponse humorale générale

Certains auteurs (Cuperlovic et al, 1978) ont avancé l'hypothèse selon laquelle la résistance à l'haemonchose serait génétiquement corrélée à l'aptitude générale à produire des anticorps en réponse à un antigène. Cette hypothèse a été infirmée par nos travaux (Luffau et al, 1990), ainsi que par diverses observations réalisées par d'autres équipes, dans les espèces murine (Wakélin, 1978) et ovine (Albers et al, 1984 ; Gill et al, 1993 ; Gray, 1995).

### 2.2.3. 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 d'une liaison génétique entre le gène hémoglobine et la résistance à l'haemonchose.

## 3. VARIABILITÉ GÉNÉTIQUE DES CARACTÈRES DE RÉSISTANCE

### 3.1. GÈNES MAJEURS

#### 3.1.2. Salmonellose ovine et gène *Nramp1*

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 ; Bussmann 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).

#### 3.1.3. Tremblante ovine et gène *Prn-p*

La sensibilité à la tremblante est 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 (cf. la revue bibliographique de Vu Tien Khang et al, 1995). Le rôle du polymorphisme observé au codon 154 a été récemment mis en évidence (Elsen et al, 1996a et b).

### 3.2. DÉTERMINISME POLYGÉNIQUE

Dans le cas des SGI, 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.

Dans les pathologies où l'hypothèse d'un gène majeur est avancée (salmonellose) ou validée (tremblante), les plans de recherche intègrent aussi l'analyse de la composante polygénique.

### 3.3. 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. Ainsi, notre programme « résistance des ovins aux salmonelles » comprend un volet destiné à détecter des QTL (*Quantitative Trait Loci*), fondé sur la recherche systématique de liaisons génétiques entre des gènes marqueurs et le caractère quantitatif de résistance considéré.

## 4. STRATÉGIES D'AMÉLIORATION GÉNÉTIQUE

### 4.1. CAS DE LA SALMONELLOSE

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 s'inscrit dans une démarche fondamentale visant à mieux comprendre les mécanismes de résistance et leur déterminisme génétique.

### 4.2. CAS DE LA TREMBLANTE

La tremblante a une longue durée d'incubation 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 *Prnp* associés à la résistance, il est indispensable de vérifier que les ovins génétiquement résistants ne risquent pas de constituer un réservoir de l'agent transmissible de la maladie et que tel génotype résistant à une souche de tremblante naturelle ne se révélera pas sensible à une autre.

### 4.3. CAS DES STRONGYLOSES GASTRO-INTESTINALES

Les traitements anthelminthiques présentent divers inconvénients : coût, risques pour la santé humaine, pollution de l'environnement et résistance génétique des parasites aux traitements. Les perspectives de mise au point de vaccins paraissent encore incertaines, les seules alternatives envisageables sont la gestion raisonnée des pâturages et l'amélioration génétique de la résistance de l'hôte.

Les données bibliographiques, de même que les résultats de nos travaux (Gruner et al, 1995), démontrent l'existence d'une variabilité génétique de la résistance au parasitisme gastro-intestinal, ainsi que la polyvalence de ce type de résistance. Ce caractère pourrait donc être inclus parmi les objectifs de sélection de certaines races rustiques ou d'herbage. En effet, les stations de contrôle individuel rassemblent des petits effectifs d'animaux jouant un rôle stratégique dans la diffusion des gènes : on pourrait faire subir des tests parasitologiques aux animaux ainsi regroupés. Le risque de voir le parasite évoluer vers une pathogène

nicité 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 contrer l'amélioration génétique de la résistance de l'hôte, qui met en jeu de multiples mécanismes gouvernés par de nombreux gènes.

## CONCLUSION

Les exemples évoqués ici montrent la complexité de l'analyse des caractères de résistance et de leur prise en compte dans des stratégies d'amélioration génétique. La description des mécanismes alimente la recherche de critères de mesure. En retour, le calcul des paramètres génétiques relatifs à tel critère peut 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 travaux concernant la résistance aux maladies illustrent les échanges entre recherche fondamentale et

appliquée, ainsi que la nécessité d'une collaboration entre disciplines. Ils montrent aussi 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 des pertes de production imputables à la pathologie en cause, des risques pour la santé humaine, de l'efficacité et des inconvénients des moyens de lutte alternatifs... La question des porteurs sains occupe une place centrale dans cette réflexion. Par exemple, dans un plan d'éradication fondé sur l'abattage systématique des animaux atteints, il peut être souhaitable de disposer d'animaux sensibles utilisés comme révélateurs. En revanche, dans le cas des 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. Dans l'avenir, ces recherches devraient être renforcées, car elles touchent des thèmes d'actualité tels que la santé publique, la qualité des produits et la protection de l'environnement.

## RÉFÉRENCES

- ALBERS G.A.A., BURGESS S.E., ADAMS D.B., BARKER J.S.F., LE JAMBRE L.F., PIPER L.R., 1984. In Immunogenetic Approaches to the Control of Endoparasites with particular Reference to Parasites of Sheep, Proceedings of a workshop held at Sydney University, October 22-23 1983, CSIRO, 41-52
- BERNARD S., GUILLOTEAUX L., BUZONI-GATEL D., PEPIN M., BERNARD F., LANTIER I., LANTIER F., 1992. In NATO Advanced Workshop "The Biology of Salmonella", Messine, 2-5 May 1992
- BOUIX J., GRUNER L., VU TIEN KHANG J., LUFFAU G., YVORE P., 1992. Bull. Group. Tech. Vét., 5, 91-99
- BOUIX J., VU TIEN KHANG J., MANDONNET N., GRUNER L., 1995. In International Conference on Novel Approaches to the Control of Helminth Parasites of Livestock, Armidale, 18-21 April 1995. p. 33 (Abstr.)
- BUSSMANN V., LANTIER I., PITEL F., PATRI S., NAU F., GROS P., ELSSEN J.M., LANTIER F., 1996. In Première Conférence Louis Pasteur sur les Maladies Infectieuses, « Génétique de la Sensibilité aux Maladies Infectieuses », Paris, 21-22 octobre 1996 (résumé)
- CUPERLOVIC K., ALTAIF K.I., DARGIE J.D., 1978. Res. Vet. Sci., 25, 125-126
- ELSEN J.M., BARILLET F., VU TIEN KHANG J., SCHELCHER F., AMIGUES Y., LAPLANCHE J.L., POIVEY J.P., EYCHENNE F., 1996. Renc. Rech. Ruminants, 3 (annexe)
- ELSEN J.M., SCHELCHER F., AMIGUES Y., LAPLANCHE J.L., CLOUSCARD C., POIVEY J.P., VU TIEN KHANG J., EYCHENNE F., SARRADIN P., LANTIER F., 1996b. In 47th Annu. Meet. Eur. Assoc. Anim. Prod., Genet. Comm., Sess. I, Lillehammer, 26-29 August, 1996
- GILL H.S., COLDITZ I.G., WATSON D.L., 1993. Res. Vet. Sci., 54, 361-365
- GOLDMANN W., HUNTER N., SMITH G., FOSTER J., HOPE J., 1994. J. Gen. Virol., 75, 989-995
- GOVONI G., VIDAL S., GAUTHIER S., SKAMENE E., MALO D., GROS P., 1996. Inf. Immun., 64, 2923-2929
- GRAY G.D., 1995. In GRAY G.D., WOOLASTON R.R., EATON B.T. (Eds), Breeding for Resistance to Infectious Diseases in Small Ruminants, ACIAR, Canberra, 43-52.
- GRAY G.D., GILL H.S., WOOLASTON R.R., 1991. In GRAY G.D., WOOLASTON R.R. (Eds), Breeding for Disease Resistance in Sheep, Aust. Wool Corp., Melbourne, 57-65
- GRUNER L., MANDONNET N., BOUIX J., VU TIEN KHANG J., 1995. Renc. Rech. Ruminants, 2, 275-278
- LANTIER F., VU TIEN KHANG J., 1988. In Third Congress on Sheep and Beef Cattle Breeding, Paris, 19-23 June 1988, 1, 531-552. INRA Publications, Paris
- LANTIER F., PITEL F., BERTHON P., LANTIER I., GAUTIER A., BOIVIN R., WEISBECKER J.L., BRUNEL J.C., FRANCOIS D., GELLIN J., VU TIEN KHANG J., ELSSEN J.M., 1995. Renc. Rech. Ruminants, 2, 311-316
- LUFFAU G., VU TIEN KHANG J., BOUIX J., NGUYEN T.C., CULLEN P., RICORDEAU G., 1990. Genet. Sel. Evol., 22, 205-229
- PITEL F., CRIBIU E.P., YERLE M., LAHBIB-MANSAIS Y., LANNELUC I., LANTIER F., GELLIN J., 1995. Cytogenet. Cell. Genet., 1-2, 116-118
- PLANT J., GLYNN A.A., 1979. Clin. Exp. Immunol., 37, 1-6
- TABET-AOUL K., PITEL F., LANTIER I., GROS P., SAIDI-MEHTAR, LANTIER F., 1992. Anim. Genet., 23 (Sup. 1), 96
- VIDAL S.M., MALO D., VOGAN K., SKAMENE E., GROS P., 1993. Cell, 73, 469-485
- VU TIEN KHANG J., ELSSEN J.M., BARILLET F., POIVEY J.P., CLOUSCARD C., LAPLANCHE J.L., MILAN D., SCHELCHER F., LANTIER F., 1995. Renc. Rech. Ruminants, 2, 457-460
- WAKELIN D., 1978. Adv. Parasitol., 16, 219-308
- WOOLASTON R.R., ELWIN R.L., BARGER I.A., 1992. Int. J. Parasitol., 22, 377-380