

La résistance génétique au parasitisme chez les petits ruminants : un enjeu de durabilité pour les productions à l'herbe

MORENO-ROMIEUX C. (1), SALLE G. (5, 6), JACQUIET P. (3), BLANCHARD A. (5, 6), CHYLINSKI C. (5, 6), CABARET J. (5, 6), FRANCOIS D. (1), SACCAREAU M. (1), ASTRUC J.M. (4), BAMBOU J.C. (2), MANDONNET N. (2)

(1) INRA UR1388, Génétique, Physiologie et Systèmes d'élevage, F- 31326 Castanet-Tolosan Cedex, France

(2) INRA UR0143, Unité de Recherches Zootechniques, F-97170 Petit-Bourg, France,

(3) INRA-ENVT UMR1225, Interaction hôte-agent pathogène, F-31076 Toulouse cedex, France

(4) IDELE, Institut de l'élevage, F- 31326 Castanet-Tolosan Cedex, France

(5) INRA UMR1282, infectiologie et santé publique, F-37380 – Nouzilly, France

(6) Université de Tours, UMR1282 Infectiologie et Santé Publique, F-37000 Tours,

RESUME

La sélection génétique des petits ruminants est une stratégie d'intérêt pour limiter les infestations par les nématodes gastro-intestinaux. La résistance à ces parasites peut être utilisée en sélection puisqu'elle est mesurable par le comptage d'œufs dans les fèces, héritable et génétiquement peu ou pas corrélée aux autres critères en sélection. Les évaluations génétiques de la résistance menées dans quelques races ont permis de montrer l'efficacité de la sélection. La mise en place de la sélection sur la résistance au parasitisme dans les schémas de sélection nécessitera la création de plateformes permettant de faire face au nombre de mesures à réaliser et le suivi de l'évolution de la population parasitaire afin de prévenir un potentiel contournement de la résistance de l'hôte par les parasites. Enfin la résistance est un levier d'action à intégrer avec d'autres (la nutrition, la gestion des prairies et les traitements anthelminthiques). Des modèles sont développés pour conseiller les éleveurs dans le choix d'une stratégie intégrée et optimale pour leur système d'élevage.

Genetic resistance to gastro-intestinal parasites of small ruminants: A challenge for sustainable production on pastures

MORENO-ROMIEUX C. (1), SALLE G. (5, 6), JACQUIET P. (3), BLANCHARD A. (5, 6), CHYLINSKI C. (5, 6), CABARET J. (5, 6), FRANCOIS D. (1), SACCAREAU M. (1), ASTRUC J.M. (4), BAMBOU J.C. (2), MANDONNET N. (2)

(1) INRA UR1388, Génétique, Physiologie et Systèmes d'élevage, F- 31326 Castanet-Tolosan Cedex, France

SUMMARY

The genetic selection of small ruminants can be used to limit infestation by gastro-intestinal parasites. In fact, resistance, as measured by fecal egg counts in feces can be implemented in selection schemes and it is under genetic control and lowly genetically correlated to other selected traits (production traits). In the breeds where it has been implemented, genetic evaluation of parasitism resistance shows that selection is efficient. Practically, to include parasitism resistance in selection schemes, a platform has to be created to collect and measure the large number of samples. Moreover, a control of the evolution of the parasite population during the selection of small ruminant populations will be recommended to control the putative resistance breakdown by the parasites. At the farm level, parasite resistance has to be combined with some other strategies like nutrition, pasture management and anthelmintic treatments. Some models are developed to advise farmers about the optimal and global strategy adapted to their farming system.

INTRODUCTION :

Les nématodes gastro-intestinaux (NGI) sont les principaux parasites internes des petits ruminants nourris à l'herbe. Ils représentent une contrainte sanitaire importante. Ces infestations engendrent des pertes économiques majeures, principalement dues aux pertes de production et aux coûts de traitement.

La gestion des infestations par les strongles gastro-intestinaux doit désormais s'appuyer sur la combinaison raisonnée de plusieurs stratégies: gestion du pâturage, traitements anthelminthiques sélectifs et raisonnés, utilisation de fourrages bioactifs comme les plantes à tanins, résistance de l'hôte aux parasites. La résistance génétique aux NGI s'inscrit dans cette démarche intégrée et y tient un rôle incontournable en complémentarité avec d'autres stratégies. C'est une voie pour rééquilibrer de façon graduelle les relations hôte/parasite, au profit de l'hôte. L'objectif de cette synthèse est de présenter les travaux menés sur la résistance aux strongles gastro-intestinaux chez les ovins et caprins et de faire le point sur les stratégies de sélection d'animaux résistants dans une démarche intégrée.

1. COMMENT MESURER LA RESISTANCE AU PARASITISME ?

Il faut commencer par signaler que le terme « nématodes gastro intestinaux », noté NGI par la suite, regroupe une dizaine d'espèces de vers localisés dans la caillette et les intestins des ovins et caprins. Les 3 espèces majeures observées et causant les pertes de production les plus importantes sont : *Teladorsagia circumcincta*, *Trichostrongylus colubriformis* et *Haemonchus contortus*.

1.1. MESURE DE LA RESISTANCE ET PROTOCOLE D'INFESTATION

Comme pour tout objectif de sélection, la première étape de prise en compte de la résistance aux NGI en sélection consiste à définir le caractère que l'on veut améliorer, ainsi que les conditions de réalisation des mesures.

La résistance, qui est définie comme la capacité de l'hôte à réduire le nombre de parasites qui le colonisent, est communément mesurée par des comptages d'œufs dans les fèces (OPG) lors d'une coproscopie (figure 1). Une variabilité

individuelle importante des OPG est observée et ce caractère obéit à un déterminisme génétique modéré.

Un autre critère souvent mesuré est l'hématocrite sanguin qui permet d'évaluer l'effet d'un vers hématophage comme *Haemonchus contortus*. Ce critère est une mesure de la résilience car il mesure la capacité de l'animal à maintenir ses constantes biologiques et son niveau de production malgré l'infestation.

La manière la plus simple est de mesurer ces caractères à partir de prélèvements réalisés sur des individus au pâturage. Cependant, lors d'infestations naturelles, on ne maîtrise ni l'espèce ni le nombre de vers ingérés par l'hôte.

L'alternative est de mesurer ces caractères comme l'OPG et l'hématocrite dans un protocole incluant deux infestations expérimentales successives avec une dose déterminée de larves infestantes d'un NGI (généralement *Haemonchus contortus*) (Gruner et al, 2004a). Ce protocole est suivi par des animaux immunitairement naïfs de plus de 3 mois n'ayant jamais pâture et donc n'ayant jamais rencontré le parasite. La primo-infestation permet de mettre en place une réponse immunitaire adaptative qui mime la résistance des jeunes lors de leur première mise à l'herbe. La seconde infestation permet d'observer la résistance de l'hôte lors d'un second contact avec le parasite et ainsi l'efficacité de la réponse adaptative. Le nombre de larves infestantes ingérées par les animaux est choisi pour provoquer une réponse de l'hôte, sans pour autant causer un impact négatif sur la santé et la croissance des animaux. Le protocole d'infestation expérimentale est désormais bien décrit. La dose de larves infestantes doit être suffisante (pour observer une variabilité de l'OPG dans les fèces et donc de la résistance des hôtes) et limité (de manière à ne pas impacter les caractères de production et de reproduction mesurés simultanément chez les béliers en station). Après plusieurs essais en situation expérimentale à l'INRA et Fédatest (races Romane et Blanc du Massif Central) et en stations de contrôle des races Romane et Manech Tête Rousse, des doses d'environ 3 500 et 5 000 larves en première et deuxième infestations respectivement par infestation ont été choisies. Le protocole d'infestations expérimentales est efficace pour exhiber la variabilité individuelle, mais sa mise en œuvre n'est pas simple (production et entretien des larves infestantes, infestation des animaux, prélèvement des fèces et prise de sang, comptage des OPG et mesure de l'hématocrite dans un laboratoire d'analyse) et nécessite une main d'œuvre spécialisée. Il est donc indispensable, pour des mesures à grande échelle de mettre en place une plateforme de phénotypage spécialisée, et la filière génétique ovine travaille en ce sens.

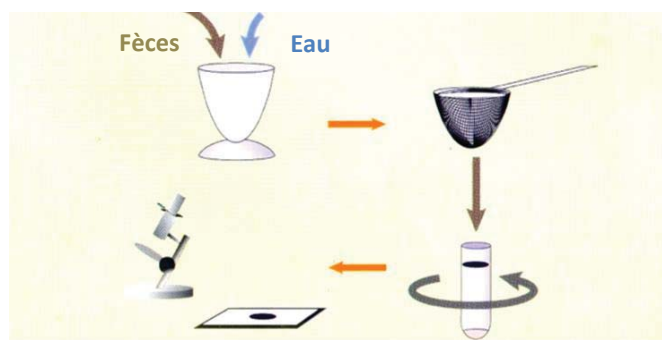


Figure1 : Etapes de réalisation d'une coproscopie pour identifier le nombre d'œufs de nématodes par gramme de fèces ('OPG) à partir d'un prélèvement de fèces (Source : <http://www.memoireonline.com/09/12/6102/>)

Chez les ovins en France métropolitaine, en raison de la lourdeur de réalisation des protocoles d'infestation expérimentale permettant de mesurer de manière standardisée la résistance au parasitisme, il n'est pas envisageable à ce jour de réaliser le phénotypage d'animaux en ferme. La population cible est donc constituée des mâles

regroupés dans le même environnement en station, c'est à dire des mâles importants au plan génétique, qui vont diffuser dans la population raciale.

Par ailleurs, pour les races ovines d'herbage dont les béliers regroupés en station sont conduits au pâturage, la mise en œuvre du phénotypage est délicate en France métropolitaine: l'infestation naturelle ou les essais de contamination des prairies se sont avérés peu concluants car très dépendants des conditions météorologiques (peu de contamination sur les pâtures lors de périodes très sèches et au contraire nécessité de traiter les animaux lors de périodes très humides). Il faut noter que dans des régions plus humides et chaudes (par exemple en Guadeloupe, Uruguay ou certaines zones d'Australie) où la pression parasitaire naturelle est constante et forte, des mesures en infestation naturelle sont réalisées à grande échelle pour la sélection d'animaux résistants.

Le frein principal actuel à la diffusion à grande échelle de la mesure de la résistance au parasitisme est la lourdeur et le coût d'obtention du phénotype du nombre d'œufs dans les fèces. Un protocole d'infestation expérimentale avec mesure du nombre d'œufs dans les fèces et de l'hématocrite a un coût d'environ 50 € par candidat testé en France. Il s'agit d'un investissement non négligeable pour les structures de sélection, même si le bénéfice attendu, qui reste à chiffrer, d'une évolution génétique à moyen/long terme à l'échelle de la population raciale (diminution des coûts de traitements, diminution de la résistance aux anthelminthiques, moindre réforme et moindre perte de production liées au parasitisme) est sans doute positif.

1.2. D'AUTRES MESURES DE LA RESISTANCE DANS L'AVENIR

Pour pallier la lourdeur des protocoles de phénotypage, liée à des modes opératoires peu ou pas automatisés, différents axes d'étude sont actuellement envisagés.

A ce jour, l'automatisation de la coproscopie par analyse d'image reste expérimentale (Mes et al., 2007). Cependant, une méthode basée sur le marquage des œufs de strongles à l'aide d'une lectine fluorescente est désormais disponible en Australie et semble faciliter substantiellement la coproscopie tout en permettant de distinguer les espèces présentes (Hillrichs et al., 2012).

Une autre façon de compter le nombre d'œufs dans les fèces a récemment été proposée : c'est la coproscopie moléculaire (Demeler et al., 2013; Roeber et al., 2012). Cette technique permet de quantifier l'excrétion d'œufs sur la base de l'ADN des NGI par PCR en temps réel, au lieu d'un comptage au microscope et d'identifier les espèces de NGI présentes dans les fèces. Les premiers résultats sont encourageants mais présentent des résultats contradictoires avec la méthode de référence de comptage d'œufs au microscope dans environ 5% des cas (peut-être du fait d'inhibiteur de la PCR lié à la méthode d'extraction de l'ADN à partir des fèces). Cette approche moléculaire permettrait d'automatiser les mesures et pourrait être réalisée sur des échantillons de fèces congelés, ce qui faciliterait la réalisation des mesures dans le temps.

D'autres pistes de recherche sont actuellement explorées pour identifier des méthodes à la fois moins coûteuses et plus simples à mettre en œuvre, qui maintiendraient le niveau de sensibilité et de spécificité requis pour le phénotypage.

Ainsi, la méthode Famacha® consiste à évaluer l'anémie des animaux en observant la couleur de leur muqueuse oculaire. C'est une mesure approximative de l'hématocrite qui consiste à noter la couleur de la muqueuse oculaire dont la décoloration traduit une anémie. Cependant seul le niveau d'infestation par des NGI hématophages est approché par cette méthode.

En étudiant la réponse immunitaire contre les trichostrongles (*T. colubriformis* et *H. contortus*), des travaux ont mis en évidence un antigène spécifique des larves des nématodes trichostrongles, appelé Carla, reconnu par le système immunitaire (Harrison et al, 2008). Cette réaction entraîne notamment la production d'IgA anti-Carla, dont la

concentration peut facilement être quantifiée par un test salivaire (Shaw et al., 2012). Cependant la corrélation génétique avec les OPG n'est que de 0,50, ce qui s'explique par le fait que ce critère ne semble affecter que l'installation des larves et pas les vers adultes.

D'autres travaux se focalisent sur la recherche de mesures de la résistance qui soient plus génériques et moins coûteuses : des biomarqueurs. L'idée est d'étudier le profil métabolomique des individus qui donne accès à l'ensemble des métabolites d'un individu, et donc à des variations biochimiques associées à l'infestation ou non par des nématodes. A ce jour, seul un nombre limité de travaux se sont intéressés aux perturbations des profils métabolomiques associés aux infestations par des nématodes mais aucun n'a été réalisé chez les petits ruminants (Wang et al., 2010). Par exemple, des marqueurs urinaires d'infestation par des nématodes ont ainsi pu être mis en évidence chez l'Homme et le Hamster. Cette approche est actuellement à l'étude dans le cadre du projet ICSEA GEMANEMA (coordonné par G Salle) pour identifier des biomarqueurs d'infestation chez les ovins.



Photo 1 : Manech Tête Rousse au pâturage dans les Pyrénées Atlantiques (Crédit JM Astruc, IDELE)

2. GENETIQUE DE LA RESISTANCE AU PARASITISME

2.1. LA RESISTANCE AU PARASITISME EST-ELLE SOUS CONTROLE GENETIQUE ?

Les résultats de la recherche démontrent la possibilité de sélectionner efficacement sur la résistance aux NGI chez les ovins et les caprins en mesurant les OPG. En effet, l'héritabilité de ce caractère est modérée (0,2-0,4) avec une composante génétique maternelle (anticorps de la mère) qui disparaît avec la maturation du système immunitaire des chevreaux (après l'âge de 6 mois) et agneaux (après l'âge de 3 mois) (Assenza et al., 2014 ; De la Chevrotière et al., 2012). La résistance est fortement corrélée génétiquement entre infestations artificielle et naturelle (la corrélation est de 0,87 en ovin, 0,53 en caprin) et entre les infestations par différents parasites (la corrélation est de 1 entre les deux parasites majeurs des ovins : *T. colubriformis* et *H. contortus*) (Gruner et al., 2004a, 2004b). Les corrélations entre stades de production sont élevées et favorables (la corrélation est supérieure à 0,7 en caprin). Ainsi, une sélection sur les chevreaux en engraissement permettra de limiter l'intensité et la persistance du pic d'excrétion des mères autour du part. Les corrélations génétiques avec la fertilité, la prolificité, la valeur laitière sont proches de zéro (Gunia et al, 2011). En revanche, les corrélations génétiques entre résistance et poids vif varient de valeurs négatives favorables (lorsque les animaux sont infestés) à des valeurs légèrement positives défavorables (lorsque les animaux ne sont pas infestés) (Assenza et al., 2014 ; Gunia et al., 2011). L'héritabilité des OPG, estimée en race Manech tête rousse, (sur des béliers de 2 à 3 ans en centre d'élevage) est de l'ordre de ce que l'on obtient classiquement en deuxième infestation (0,24) mais cette héritabilité est beaucoup plus faible en 1ère

infestation (0,06). Cette héritabilité est certainement due à la faible dose d'infestation utilisée en première infestation en station. Du coup, comme la mesure d'OPG en deuxième infestation a une héritabilité modérée et qu'elle permet d'apprécier la résistance à des infestations successives, on pourrait se limiter à la mesure d'OPG à cette dernière infestation. Cette simplification permettrait de diviser par deux le nombre de mesures d'OPG et donc le coût du phénotypage. Ces résultats sont à confirmer dans d'autres races et notamment sur de jeunes béliers en station de contrôle individuelle (SCI) dans d'autres races allaitantes.

Le protocole d'infestations expérimentales fournit également des mesures de la résilience des béliers, au travers de l'hématocrite. Ces mesures ont des héritabilités faibles à modérées (estimées entre 0,10 et 0,25 en races Manech Tête Rousse et Romane, respectivement) et sont négativement corrélées modérément aux OPG (-0,40 en Romane) (Assenza et al., 2014 ; Salle et al., 2012). Un index combiné global pourrait être pris en compte en considérant un critère global rassemblant résistance (OPG) et résilience (hématocrite).

Les mesures indirectes concernent essentiellement l'effet du parasitisme sur la production (gains de poids, condition corporelle) ou la pathologie (Famacha®, hématocrite indice d'anémie qui concerne surtout *Haemonchus contortus*). Ces mesures ne sont pas toujours bien reliées avec l'infestation (Chylinski et al, 2015). Ceci explique que l'estimation d'héritabilité du score Famacha® reste modeste et varie de 0,06 à 0,24 selon les expériences (Riley et Van Wyk, 2009).

En conclusion, la résistance/résilience aux NGI présente une grande variabilité génétique qui se traduit par des traits d'histoire de vie différents, tels qu'une plus ou moins grande capacité à envahir l'hôte, à être fertile (IgA, OPG) ou à produire des effets pathologiques (anémie mesurée par l'hématocrite, le Famacha...). L'ensemble de ces paramètres sont sélectionnables. Cependant, la sélection pour la résistance (via la mesure d'OPG) est la stratégie la plus efficace car elle permet de sélectionner à la fois des animaux moins malades mais aussi moins contaminants pour leurs congénères.

2.2. QUELS SONT LES MECANISMES BIOLOGIQUES DE LA RESISTANCE GENETIQUE AU PARASITISME ?

La résistance vis-à-vis des infestations par les NGI chez les ruminants se traduit entre autres par une diminution du nombre d'œufs de nématodes excrétés par l'animal. Cette mesure reste actuellement la plus utilisée pour mesurer les niveaux d'infestation chez des animaux vivants, et par conséquent la résistance de l'hôte. La réponse immunitaire contre les NGI, en relation avec une baisse de l'OPG est bien étudiée chez les ovins (Miller and Horohov, 2006). Il a été montré que la résistance, à la fois contre l'installation des larves infestantes et contre les nématodes adultes, est liée à la mise en place d'une réponse immunitaire adaptative. De nombreuses zones du génome (QTL) associées à la résistance ont été identifiées dans plus de 20 régions chromosomiques dans différentes races ovines (Bishop and Morris, 2007 ; Kemper et al., 2011 ; Riggio et al., 2013 ; Sallé et al., 2012, McRae et al, 2014). Des gènes candidats situés dans des zones du génome identifiées tels que l'interféron gamma et le complexe majeur d'histocompatibilité ont été suggérés probablement pour leur rôle connu dans la réponse immunitaire. L'étude fine de la région QTL du chromosome 12 réalisé par Salle et al (2014) a permis de démontrer que les animaux porteurs des allèles de résistance dans cette région avaient une réponse immunitaire quantitativement plus importante, et une fécondité des vers réduite. Mais de manière générale, aucun gène à effet majeur n'a pu être identifié dans toutes ces études. A partir de lignées ovines sélectionnées de manière divergente pour la résistance au parasitisme à partir de mesures OPG, une région a été identifiée sur le chromosome 19, à proximité du gène HRH1, associé à une réponse immune de type TH-1 (McRae et al., 2014).

Il est donc fort probable que l'héritabilité de la résistance au parasitisme soit due à plusieurs gènes, chacun ayant un effet limité. De plus, une analyse conjointe menée dans trois populations européennes d'ovins issues d'Ecosse, de France et d'Espagne, a permis de mettre en évidence des régions chromosomiques communes entre plusieurs races sur les chromosomes 4, 12, 14, 19 et 20 (Riggio et al., 2014).

Chez les caprins, une dizaine de QTL associés à la résistance et à la résilience ainsi qu'à la réponse humorale anti-*H. contortus* ont été identifiés dans la seule étude menée à ce jour (De la Chevrotière et al., 2012).

Malgré le nombre croissant d'études comparant des animaux résistants et sensibles entre races ou au sein d'une même race, il n'existe pas de consensus clair sur les mécanismes clés à l'origine de la résistance génétique. Des travaux récents montrent qu'étudier la cinétique de la réponse protectrice pourrait être plus pertinent que de se focaliser uniquement sur son intensité (Robinson et al., 2010a; Robinson et al., 2010b). Des études longitudinales couplant l'utilisation de modèles animaux originaux (lignées divergentes) et des approches "omics" (transcriptomiques, métabolomiques) apparaissent comme une perspective très prometteuse.

2.3 COMMENT GERER LE RISQUE DE CONTOURNEMENT DE LA RESISTANCE PAR LE PARASITE ?

La sélection d'hôtes résistants aux NGI est une perspective intéressante pour l'élevage. Mais le parasite dispose d'une multitude de gènes lui permettant de s'adapter à son milieu (dont l'hôte fait partie). Des études ont montré que la diversité génétique chez *H. contortus* est extrêmement élevée, même à l'échelle individuelle (Osten et al., 2001). Les travaux en cours visent donc à comprendre les régulations transcriptomiques qui interviennent dans différents contextes de pression de sélection, dont la résistance génétique de l'hôte. De cette façon, il sera envisageable d'élaborer des modèles prédictifs pour déterminer les pratiques qui risquent de conduire à une évolution vers des populations de nématodes plus virulentes. Un des moyens de prendre en compte l'aspect évolutif du couple hôte-parasite est la mesure de la fitness (nombre de larves infestantes produites par l'hôte/nombre de larves infestantes données par l'expérimentateur). Le NGI *H. contortus*, quel que soit l'isolat (sensible, résistant ou multi-résistant aux anthelminthiques), possède une grande capacité d'adaptation lui permettant d'ajuster ses traits de vie pour maintenir une fitness lorsqu'il se développe sur fond génétique hôte sensible ou résistant (Chylinski, 2014). La fitness des NGI est donc la mesure adéquate pour évaluer l'évolution au cours du temps des NGI face à des petits ruminants résistants. Schmidt (1998) a mesuré l'évolution de *T. circumcincta* et montré que les nématodes issus d'une sélection chez des ovins résistants avaient une meilleure fitness que ceux qui étaient issus d'ovins sensibles. Cette adaptation n'a pas été remarquée par Saulai et al. (2001) chez *H. contortus*. L'évolution de la fitness est donc variable et des études complémentaires s'avèrent nécessaires.

Le triangle nématode-hôte-environnement doit être considéré dans le cadre d'approches d'écologie évolutive pour déterminer le risque de contournement associé à chaque pratique mise en place pour contraindre le parasite. D'une manière générale, la durabilité des stratégies de contrôle des NGI repose sur la combinaison de différentes méthodes de manière à éviter la pression de sélection sur un facteur et diminuer les risques de contournement : le pyramidage des résistances de l'hôte, la gestion du pâturage, la complémentation alimentaire, le timing des traitements anthelminthiques... La combinaison des méthodes doit être étudiée pour évaluer l'impact sur le parasite des différentes méthodes, seules, alternées ou simultanées. L'objectif est de définir la stratégie optimale qui soit contraindra le parasite sur plusieurs aspects de telle manière que le coût associé à la mise en place de stratégies de contournement soit trop élevé ou alors de relâcher la pression en raisonnant l'utilisation des

stratégies de contrôle pour conserver un réservoir de parasite pas ou peu contraints et ainsi diminuer la pression sur le parasite qui le contraint à évoluer et devenir plus virulent. Actuellement nous n'avons pas trop de recul ni de données sur ces aspects. Ce que l'on sait c'est que les meilleures stratégies pour éviter l'évolution vers des populations plus agressives/virulentes, c'est qu'il ne faut pas employer une seule stratégie, au risque de voir apparaître à chaque fois des populations capables de contourner. Cela a été montré très clairement chez les nématodes de plantes sur lesquels il est plus facile de suivre les générations et leur évolution (Djian-Caporalino et al., 2014 ; McDonald et al., 2002).

Le risque de contournement suite à une sélection génétique reste limité en pratique chez les petits ruminants. Premièrement parce que la pression de sélection sur les populations de petits ruminants sera faible (l'index prend aussi en compte d'autres objectifs de production) mais aussi parce que cette résistance est déterminée par plusieurs gènes (polygénique) et donc repose sur plusieurs mécanismes. D'autre part, nous ne sommes pas intéressés par une pression de sélection trop forte puisqu'on recherche un équilibre entre l'hôte et le pathogène et pas une éradication. Il est toutefois nécessaire de contrôler l'évolution des aptitudes des populations de vers afin de vérifier, voire d'anticiper ce phénomène de contournement.

3. COMMENT UTILISER LA RESISTANCE GENETIQUE AU PARASITISME EN ELEVAGE ?

Nous avons vu dans le paragraphe précédent que la résistance au parasitisme gastro-intestinal chez les petits ruminants était sous contrôle génétique et faiblement corrélée génétiquement aux autres caractères en sélection. C'est donc une situation favorable pour mettre en place une sélection sur ce caractère.

3.1. DEMONSTRATION DE L'EFFICACITE DE LA SELECTION

La première étape des travaux vise à vérifier la stratégie de mise en œuvre et la pertinence d'une sélection sur la résistance aux strongles.

Chez les races ovines laitières des Pyrénées, une sélection de béliers ayant des résistances extrêmes (30% plus résistants versus 30% plus sensibles) a été réalisée pour produire des filles en élevage. Des mesures d'OPG réalisées chez les filles en infestation naturelle ont permis de montrer que les brebis issues des béliers résistants avaient 30 à 70% d'œufs en moins dans les fèces que les brebis issues des béliers sensibles (Figure 2 ; Jacquet et al., 2015). Ces résultats restent préliminaires et doivent être confirmés en considérant plusieurs lactations, mais permettent de valider l'intérêt et l'efficacité de la sélection sur les béliers en station pour améliorer la résistance des brebis dans les élevages.

Chez des caprins Créole, l'efficacité d'une indexation sur le caractère de résistance a été testée à l'élevage expérimental de l'unité expérimentale INRA de Guadeloupe. Il ressort de cette étude qu'une différence d'index relativement modeste sur l'excrétion d'œufs à l'âge de 11 mois (0,53 écart-type génétique en moyenne) entre deux troupeaux de chèvres mères s'est traduite par une diminution de 32 % de l'excrétion des OPG autour du part pour les mères sélectionnées (Blaes et al., 2010).

En ovins ou en caprin, la sélection opérée sur le critère d'OPG en période d'engraissement est donc réellement efficace à différents stades de production. De plus, un gain de production a pu être observé. En caprin Créole. En effet, le poids de chevreaux sevrés est 16% plus élevé lorsqu'ils sont élevés par une mère résistante.

En conclusion l'animal résistant présente deux avantages : premièrement, il est moins infesté et donc maintient mieux son niveau de production ; deuxièmement il excrète moins d'œufs dans son environnement et donc limite la contamination du reste du troupeau.

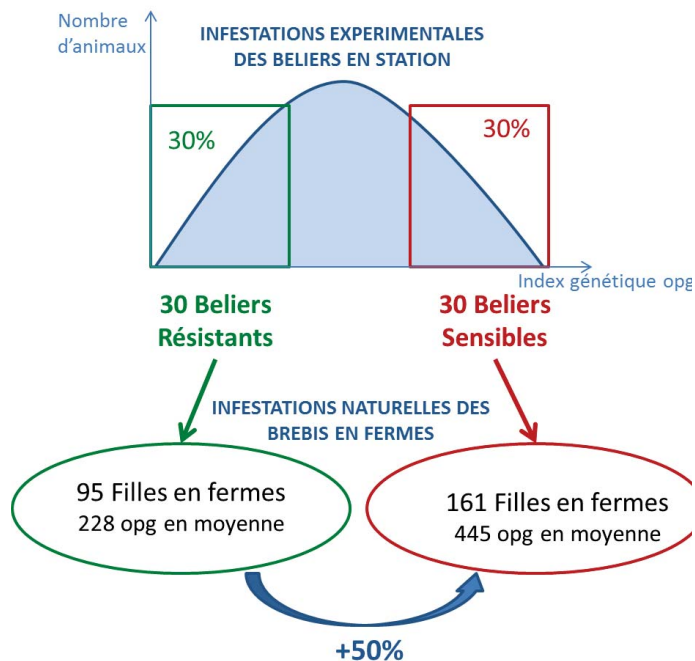


Figure 2 : Impact en fermes de la sélection sur la résistance au parasitisme chez les béliers en station

3.2. L'INTEGRATION DE LA RESISTANCE AU PARASITISME DANS LES SCHEMAS DE SELECTION

La seconde étape consiste à combiner ce caractère de résistance avec les autres caractères d'intérêt pour les éleveurs, dans un objectif d'optimisation du profit de l'atelier d'élevage.

Chez les caprins, une démarche de recherche participative avec les éleveurs de la coopérative Cabricoop, a permis de concevoir un schéma de sélection adapté à l'élevage des caprins Créoles au pâturage en Guadeloupe. A partir du modèle bioéconomique déterministe établi à cette occasion (Gunia et al., 2013a), un objectif de sélection a été construit intégrant la résistance au parasitisme (OPG et hématocrite) et des caractères de production (poids vif rendement carcasse à l'âge de 11 mois, de reproduction, fertilité) (Gunia et al, 2013b). Les poids économiques optimums ont été estimés. L'inclusion de la résistance au parasitisme induit une perte de progrès génétique modeste sur les autres caractères de production en sélection (-2% et -6% de progrès génétique en moins pour le poids vif et le rendement carcasse respectivement). Cependant les caprins Créoles évoluant dans un milieu fortement parasité, l'utilisation d'animaux plus résistants engendre un gain de productivité pour l'éleveur en limitant les pertes de production liées aux NGI. La sélection ainsi proposée aux éleveurs rend compatible une production accrue avec une amélioration significative de la résistance à long terme.

Par ailleurs, dans plusieurs races ovines de métropole (Manech Tête Rousse et Romane), des travaux sont en cours pour affecter une pondération économique à la résistance au parasitisme. Des approches sont possibles pour donner une valeur économique à un gain de résistance au parasitisme selon différentes contraintes acceptables par l'éleveur (par exemple le nombre de traitements anthelminthiques visés). Néanmoins, au-delà des seules considérations économiques, il faudra ne pas négliger que la sélection pour la résistance au parasitisme est une alternative vertueuse à la lutte chimique contre le parasitisme, parfaitement dans le concept de l'agroécologie, avec sa double performance économique et environnementale. L'objectif de réduction des résidus chimiques dans les prairies et de préservation de la microfaune du sol doivent être intégrés.

Aujourd'hui, la sélection pour la résistance au parasitisme n'est pas effective en routine, même si quelques races (Manech Tête Rousse et Romane) disposent de mesures non

systématiques. La genèse en cours d'une plate-forme de phénotypage qui devrait s'appuyer sur l'école vétérinaire de Toulouse, pionnière en la matière, est une étape incontournable pour la mise en place d'un transfert de connaissances et de technologies aux éleveurs et organismes de sélection. La mise en place d'évaluation génétique va fournir aux organismes de sélection (OS) et aux entreprises de sélection (ES) les outils nécessaires à la prise en compte en sélection de la résistance au parasitisme. En Manech Tête Rousse, des évaluations génomiques vont être réalisées puisque les béliers évalués sur la résistance au parasitisme sont aussi génotypés avec des puces 54 000 SNP. Les indicateurs génétiques pourront être valorisés, soit (i) de manière ponctuelle, en utilisant des mâles résistants (d'IA de préférence) chez des éleveurs où la résistance aux anthelminthiques est avérée, soit (ii) pour réaliser une sélection, via une pression de sélection sur un critère global incluant la résistance au parasitisme.



Photo 2 : Pâturage mixte caprin-bovins pour réduire la contamination parasitaire chez les deux espèces.

3.3. COMMENT OPTIMISER L'UTILISATION DE BELIERS RESISTANTS DANS LES TROUPEAUX ?

La situation optimale et durable pour un élevage n'est pas la constitution d'un troupeau complètement indemne de parasites que ce soit à l'aide d'une lutte chimique ou par l'utilisation d'animaux résistants.

L'objectif est d'utiliser la résistance afin d'aboutir à un équilibre qui permette aux hôtes de maintenir leur production tout en soumettant les parasites à une pression de sélection raisonnable (en limitant l'installation et la multiplication des parasites). L'objectif ultime pour l'éleveur est que le troupeau contrôle suffisamment le parasite pour limiter la pression infectieuse et ainsi maintenir une bonne production sans traitement. Pour cela l'éleveur peut jouer sur plusieurs leviers, parmi lesquels ont été considérés les traitements, la nutrition (quantité et qualité), la surface pâturée et la génétique de son troupeau.

A partir d'un modèle existant pour l'agneau en croissance (Laurenson et al., 2012), un modèle « épidémiogénétique » a été développé pour prendre en compte ces leviers et ainsi modéliser l'évolution de l'infection au sein d'un troupeau constitué d'agneaux et de brebis en production (laitières ou allaitantes) (Saccareau et al, 2015 cf poster 3R). Ce modèle peut être paramétré de manière à prendre en compte les conditions d'élevage (taille du troupeau, qualité nutritive de l'aliment, taille de pâture, plein air intégral/partiel, ...), les caractéristiques des animaux (résistance génétique, ovins laitiers/allaitants) et du nématode (isolat de vers, statut de résistance aux anthelminthiques, fréquence des traitements chimiques...). L'ensemble de ces paramètres permet d'ajuster le modèle à des données réelles. Le modèle peut ensuite être utilisé pour tester in silico l'impact à plus ou moins long termes

de différentes combinaisons de stratégies lutte : pression de sélection sur les béliers génétiquement résistants, nombre des traitements chimiques de synthèse, nutrition, gestion des pâtures. L'évaluation expérimentale de ces stratégies et combinaisons de stratégies seraient impossibles car extrêmement coûteuses et longues à mettre en œuvre. Le modèle permet ainsi d'orienter le choix des stratégies à mettre en œuvre en fonction de l'objectif à atteindre pour l'éleveur. Une étude va être menée dans les Pyrénées atlantiques dans la race Manech Tête Rousse dans les années à venir pour tester l'impact de la sélection génétique sur les conduites d'élevage (diminution de la fréquence des traitements par exemple).

3.4 QUELLE(S) STRATEGIE(S) DE GESTION INTEGREE ?

A partir des résultats présentés ici, la sélection pour la résistance aux NGI paraît une alternative possible au seul emploi des anthelminthiques. Cependant, elle ne sera pleinement efficace qu'en complémentarité avec d'autres pratiques d'élevage. Les travaux sur la génétique sont réfléchis dans une perspective agro-écologique de gestion de l'équilibre entre l'animal et son système d'élevage.

Ainsi, depuis quelques années, la stratégie de maîtrise du parasitisme a évolué d'une logique d'éradication des parasites vers une logique de manipulation des équilibres hôtes-parasites dans les systèmes pâturés (Hoste et al, 2010). La gestion du parasitisme en élevage à l'herbe doit désormais reposer sur un panel d'outils combinant 3 stratégies (Figure 3). La première est une stratégie immédiate de réduction de la probabilité de rencontre entre l'hôte et le parasite, grâce à la gestion du pâturage (rotation, mixité des espèces ou stades physiologiques, fauche...). Le risque parasitaire est alors dilué pour les animaux les plus sensibles. La deuxième stratégie, à moyen terme, vise à prolonger l'efficacité des molécules de synthèse en pratiquant des traitements sélectifs et en valorisant les effets anthelminthiques des métabolites secondaires présents dans les ressources végétales natives. Enfin, à plus ou moins long terme, la capacité de résistance de l'hôte peut être stimulée, augmentée par une complémentation alimentaire et la sélection des génotypes les mieux adaptés au risque parasitaire. La résistance génétique aux strongles gastro-intestinaux s'inscrit ainsi dans cette nouvelle démarche de gestion intégrée de la santé et y tient un rôle incontournable en complémentarité avec les stratégies à moins long terme. C'est la voie pour rééquilibrer de façon graduelle les relations hôte-parasite, au profit de l'élevage des petits ruminants.

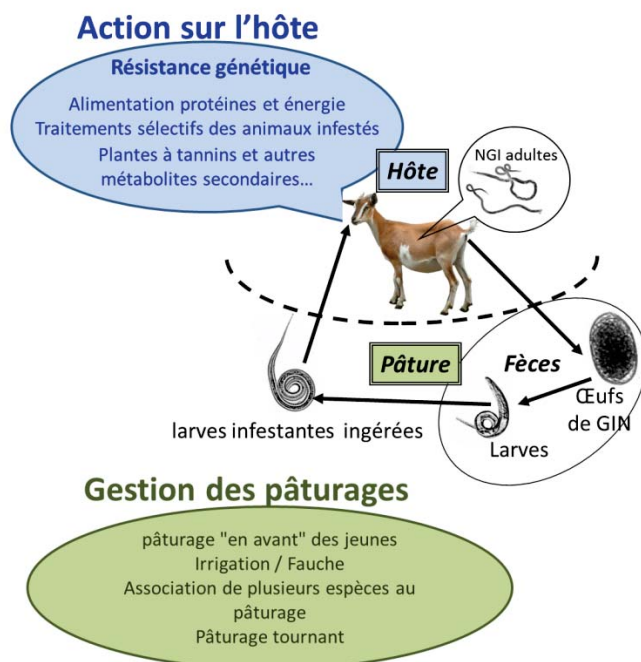


Figure 3: Représentation des différents leviers d'action pour un contrôle intégré des NGI (Source : N Mandonnet, INRA)

Cette nouvelle façon d'appréhender la gestion du parasitisme, et plus généralement la santé des animaux, réintroduit plus de complexité dans la conduite d'élevage et considère chaque élevage comme un écosystème particulier. Mahieu (2014) recommande que chaque éleveur puisse, avec un encadrement technique repensé, « choisir parmi la palette d'options possibles dans son contexte épidémiologique, celles qui seront adaptées à sa situation particulière, en considérant les contraintes économiques et organisationnelles aussi bien que les bénéfiques en termes de santé animale et en termes de production ».

CONCLUSION

Dans cette synthèse, nous avons pu mettre en évidence que la résistance aux NGI pouvait être utilisée en sélection et qu'elle s'intégrait parfaitement dans une stratégie de lutte intégrée respectueuse de l'environnement et permettant un avantage économique chez les petits ruminants élevés au pâturage. Cependant l'évaluation de la résistance au parasitisme reste une mesure coûteuse, des pistes sont en cours d'exploration pour trouver de bons marqueurs prédictifs (fiables, répétables et bon marché).

L'éleveur redevient premier décisionnaire au sein de son exploitation en s'affranchissant d'un modèle simplifié universel. Ces travaux sont en complète adéquation avec les concepts de l'agroécologie.

Les auteurs ont bénéficié de financements INRA dans le cadre du projet d'envergure STReP du MétaProgramme Gestion Intégrée de la Santé des Animaux (GISA), de financements FEDER-Région Guadeloupe dans le cadre du projet Agroecotrop (2007-2013), de financement FGE dans le cadre de l'action innovante FENOPAR et OSIRIS et du financement du projet GEMANEMA de l'Institut Carnot Santé animale.

Lexique :

- **Héritabilité** : part génétique transmissible de la variabilité observée pour un caractère.
- **NGI** : Nématodes Gastro-intestinaux
- **OPG** : nombre d'œufs de nématodes par gramme de fèces
- **QTL** : zone du génome déterminant un caractère quantitatif, telle que les OPG.

- **Agroécologie** : elle permet de développer des systèmes agricoles productifs et durables. Elle s'inspire du fonctionnement des écosystèmes naturels, en valorisant au mieux l'ensemble des ressources disponibles dans le milieu (sols, eau, air, végétaux, animaux), en préservant la biodiversité et en favorisant le bouclage des cycles biologiques et géo-chimiques pour limiter les intrants et réduire les émissions polluantes.

- **Résistance** : correspond à la capacité d'un animal non précédemment exposé à un agent pathogène, de résister à la maladie normalement causée par cet agent.

- **Résilience** : l'aptitude de l'animal à maintenir son niveau de production. Ces animaux sont généralement qualifiés de 'porteurs sains'.

- **Contournement de la résistance** : capacité d'un pathogène à faire évoluer son génome afin d'infester un hôte résistant.

- **FGE** : France Génétique Elevage

- **Index génétique (de synthèse)** : il combine, pour un ou plusieurs caractères, les valeurs génétiques et leurs poids économiques relatifs. Il permet de prioriser les caractères à sélectionner.

- **ADN** : L'acide désoxyribonucléique est une macromolécule biologique présente dans toutes les cellules d'un organisme. Elle est le support de l'information génétique : les gènes.

- **PCR** : Réaction en chaîne par polymérase (de l'anglais polymerase chain reaction), méthode de biologie moléculaire d'amplification d'ADN in vitro

- **SCI** : station de contrôle individuel, lieu où les jeunes mâles sont évalués avant sélection.

Assenza F., Elsen J.M., Legarra A., Carré C., Sallé G., Robert-Granié C., Moreno C., 2014. *Genetics Selection Evolution*, 46:13.

Blaes J.-L., Mandonnet N., Arquet R., Mahieu M. 2010. *Advances in Animal Biosciences*, 1, 413-414.

Chylinski C. 2014. What makes a gastrointestinal nematode successful in their sheep host? Exploring the role of the nematode, the sheep host and the farmer. Thèse Sciences de la vie et de la santé, Tours. 377 p.

Chylinski C., Cortet J., Neveu C., Cabaret J. 2015. *Veterinary Parasitology* 207, 85-93.

de la Chevrotière C., Bambou J.C., Arquet R., Jacquiet P., Mandonnet N. 2012. *Veterinary Parasitology* 186, 337-343.

Demeler, J., Ramünke, S., Wolken, S., Ianiello, D., Rinaldi, L., Gahutu, J.B., Cringoli, G., von Samson-Himmelstjerna, G., Krücken, J., 2013. *PLoS One* 8, :e61285

Djian-Caporalino, Caroline, Palloix, Alain, Fazari, Ariane, Marteu, Nathalie, Barbary, Arnaud, Abad, Pierre, Sage-Palloix A.M., Mateille T., Risso S., Lanza R., Taussig C., Castagnone-Sereno P. 2014. *BMC Plant Biology* 14, 53.

Gruner L., Bouix J., Brunel J.C. 2004a. *Veterinary Parasitology* 119, 51–58

Gruner, L., Bouix, J., Vu Tien Khang, J., Mandonnet, N., Eychenne, F., Cortet, J., Sauve, C., and Limouzin, C., 2004b. *Genetics Selection Evolution* , 36, 217-242.

Gunia M., Phocas F., Arquet R., Alexandre G., Mandonnet, N. 2011. *Journal of Animal Science*, 89, 3443-3451.

Gunia M., Mandonnet N., Arquet R., Alexandre G., Gourdine J.-L., Naves M., Angeon V., Phocas F. 2013a. *Animal*, 7, 22-33.

Gunia M., Phocas F., Gourdine J.-L., Bijma P., Mandonnet N., 2013b. *Journal of Animal Science*, 91, 572-581.

Harrison G.B.L., Pulford H.D., Doolin E.E., Pernthaner A., Shoemaker C.B., Hein W.R., 2008. *Parasite Immunol.* 30, 577–584.

Hillrichs K., Schnieder T., Forbes A.B., Simcock D.C., Pedley K.C., Simpson H.V. 2012. *Parasitol. Res.* 110, 449–458.

Hoste H., Sotiraki S., Landau S. Y., Jackson F. et Beveridge I. 2010. Goat–Nematode interactions: think differently. *Trends Parasitol.* 26, 376-381.

Jacquiet P., Sallé G., Grisez C., Prévot F., Liénard E., Astruc J.M., Lagrifoul G., François D., Moreno C., 2015.

25th International Conference of the WAAVP, Liverpool, UK, 16-20 august.

Kemper K.E., Emery D.L., Bishop S.C., Oddy H., Hayes B.J., Dominik S., Henshall J.M., Goddard M.E., 2011. *Genet Res* 93, 203–219.

Laurenson Y.C.S.M, Kyriazakis I., and Bishop S.C.. 2012. *Journal of Animal Science*, 90, 2167–2180.

Mahieu M., 2014. Gestion du parasitisme gastro-intestinal des petits ruminants en zone tropicale humide. Thèse de doctorat de l'Université de Lorraine, 177 pp.

McDonald B. A. and Linde C. 2002. *Euphytica* 124, 163-180.

McRae K.M., McEwan J.C., Dodds K.G., Gemmell N.J., 2014. *BMC Genomics* 15, 637.

Mes T.H.M., Eysker M., Ploeger H.W., 2007. *Nat. Protoc.* 2, 486–489.

Miller J.E., Horohov D.W. 2006. *Journal of Animal Science*, 84, 124-132.

Otsen M., Hoekstra R., Plas M. E., Buntjer J.B., Lenstra J. A., and Roos M.H. 2001. *International Journal for Parasitology* 31, 1138-1143.

Riggio V., Matika O., Pong-Wong R., Stear M.J., Bishop S.C., 2013. *Heredity* 110, 420–429.

Riggio V., Pong-Wong R., Sallé G., Usai M.G., Casu S., Moreno C.R., Matika O., Bishop S.C., 2014. *J. Anim. Breed. Genet.* 131:426-36.

Robinson N., Piedrafita D., Snibson K., Harrison P., Meeusen E.N., 2010a. *Vet. Res.* 41, 37.

Robinson N., Pleasance J., Piedrafita D., Meeusen E.N., 2010b. *Int. J. Parasitol.* 41, 487-493.

Roeder F., Larsen J.W.A., Anderson N., Campbell A.J.D., Anderson G.A., Gasser R.B., Jex A.R., 2012. *PLoS One* 7, e37327.

Saccareau M., Moreno C., Ciappesoni G., Goffinet B., Faivre R., Brun F., Bishop S., 2015. 22° journées des 3R 2-3 décembre 2015.

Sallé G., Jacquiet P., Gruner L., Cortet J., Sauvé C., Prévot F., Grisez C., Bergeaud J.P., Schibler L., Tircazes A., François D., Pery C., Bouvier F., Thouly J.C., Brunel J.C., Legarra A., Elsen J.M., Bouix J., Rupp R., Moreno C.R., 2012. *J. Anim. Sci.* 90, 4690–4705.

Sallé G., Moreno C., Boitard S., Ruesche J., Tircazes-Secula A., Bouvier F., Aletru M., Weisbecker J.-L., Prévot F., Bergeaud J.-P., Trumel C., Grisez C., Liénard E., Jacquiet P., 2014. *Vet. Res.* 45, 68.

Sulai M., Cabaret J., Hostache G., Mandonnet N., Aumont G. 2001. *Genetics, Selection Evolution*, 33, S25-S44.

Schmidt E.E. 1998. La fitness du nématode *Teladorsagia circumcincta* chez des ovins sensibles et résistants au parasitisme. Master 2 Parasitologie, Créteil Paris XII.

Shaw R.J., Morris C.A., Wheeler M., Tate M., Sutherland I.A., 2012. *Vet. Parasitol.* 186, 109–117.

Wang Y., Li J.V., Saric J., Keiser J., Wu J., Utzinger J., Holmes E., 2010. *Adv. Parasitol.* 73, 373–404.

Warzecha Z., Dembinski A., 2012. *Curr. Med. Chem.* 19, 118–125.

