

Utilisation de la génétique pour éradiquer la tremblante dans les élevages de brebis laitières des Pyrénées-Atlantiques.

S. MINERY (1), J.M. ARRANZ (1), X. AGUERRE (1), F. FIDELLE (1), C. GARRAIN (1), C. VIAL-NOVELA (1), C. SOULAS (1), I. PALHIERE (2), J.M. ASTRUC (3), O. ANDREOLETTI (4), F. SCHELCHER (4), F. BARILLET (2)
(1) CDEO d'Ordarp, Quartier Ahetzia, 64130 Ordarp
(2) INRA Station d'Amélioration Génétique des Animaux, BP 27, 31326 Castanet-Tolosan Cedex
(3) Institut de l'Élevage, INRA-SAGA, BP 27, 31326 Castanet-Tolosan Cedex
(4) UMR 959 INRA-ENVT, 23 Chemin des Capelles, 31076 Toulouse

RESUME - Compte-tenu du nombre d'élevages déclarants la tremblante en Pyrénées-Atlantiques, un dispositif de recherche-développement a été instauré dans les années 90 : il a permis dans un premier temps de conforter les données de la littérature sur la notion de résistance universelle des ovins ARR/ARR et l'absence de porteurs sains. L'idée d'utiliser le levier génétique pour éradiquer la tremblante dans des élevages atteints a donc fait son chemin en race Manech tête rousse (MTR). D'action de démonstration envisagée dans 2 ou 3 élevages, le projet est devenu départemental avec 34 élevages volontaires en suivis. Simultanément des modifications importantes du schéma de sélection sont intervenues à partir de 1999, incluant la création d'un cheptel « sanitaire » de béliers d'IA de génotype ARR/ARR, en plus du cheptel classique de béliers d'IA.

Les premiers résultats disponibles dans 4 élevages atteints de façon enzootique, avec un recul suffisant de 3 à 5 ans, depuis l'introduction de béliers résistants ARR/ARR, semblent indiquer qu'il serait possible d'éradiquer totalement la tremblante en 2 ou 3 ans, à condition de procréer des femelles de renouvellement au moins hétérozygotes ARR et d'éliminer les vieilles brebis ARQ/ARQ qui seraient encore présentes dans l'élevage à l'issue de ce processus de 2-3 ans. Il existe peut-être un effet de seuil, qui n'imposerait pas 100 % du renouvellement à partir de béliers ARR/ARR. Il importe donc de confirmer ces résultats dans les prochaines années à partir de l'ensemble des élevages actuellement en suivi.

A l'échelle de la population, le travail s'est intensifié en 2002 avec la mise en place du programme national de sélection pour la résistance à la tremblante. Les premiers résultats sont observés par exemple pour les béliers d'insémination artificielle (IA) du cheptel génétique classique en MTR, dont la fréquence de l'allèle ARR a augmenté de 0,19 à 0,52 du millésime 1999 au millésime 2002. Finalement l'objectif de l'Union pour la promotion de race (UPRA) est que tous les béliers du noyau de sélection ou du Centre d'insémination artificielle (CIA) soient porteurs de l'allèle ARR à partir de 2003 ou 2004.

Using genetics to eradicate scrapie in dairy sheep flocks of the Pyrenees-Atlantiques department.

S. MINERY (1), J.M. ARRANZ (1), X. AGUERRE (1), F. FIDELLE (1), C. GARRAIN (1), C. VIAL-NOVELA (1), C. SOULAS (1), I. PALHIERE (2), J.M. ASTRUC (3), O. ANDREOLETTI (4), F. SCHELCHER (4), F. BARILLET (2)
(1) CDEO d'Ordarp
(2) INRA Station d'Amélioration Génétique des Animaux, BP 27, 31326 Castanet-Tolosan Cede
(3) Institut de l'Élevage, INRA-SAGA, BP 27, 31326 Castanet-Tolosan Cedex
(4) UMR 959 INRA-ENVT, 23 Chemin des Capelles 31076 Toulouse

SUMMARY - To account for the number of scrapie affected flocks in the Pyrénées-Atlantiques department, a combined approach of research and extension service has been implemented in the 90s : in a first step it added evidence to the literature that ARR/ARR sheep appear as fully resistant without being healthy carriers. Therefore the idea to use genetics for eradicating scrapie in affected flocks of the Manech blond faced breed has been considered as an attractive solution. Starting as a demonstration action in 2 or 3 flocks, it has become a departemental project with the monitoring of 34 flocks. Simultaneously important modifications of the breeding scheme have been implemented since 1999, including the procreation of a new artificial insemination (AI) stock of ARR/ARR rams, called "sanitary AI stock", besides the usual AI stock of dairy selected rams.

The first results available in 4 heavy affected flocks, with a survey of at least 3 to 5 years since the introduction of resistant ARR/ARR rams suggest that it could be possible to eradicate scrapie in 2 or 3 years, provided that the ewes lambs kept for replacement are at least heterozygous ARR and the old ARQ/ARQ ewes always present at the end of this 2-3 years process are culled. May be a threshold exists, which does not oblige to keep one hundred per cent of the replacement from ARR/ARR sires. Therefore it is needed to accumulate, in the next years, the same results in the other monitored flocks to confirm or not these first results.

At the population level, Breeding for scrapie resistance has been intensified since 2002 with the starting of the French national program. The first results are successful, since for instance the ARR allelic frequency of the usual AI rams of the Manech blond faced breed has increased from 0.19 to 0.52 for the rams born between 1999 and 2002. Finally the goal of the managers of the Pyrenean dairy sheep breeds is that all the rams in the nucleus flocks and the AI centre are carriers of the ARR allele in 2003 or 2004.

INTRODUCTION

Dans les Pyrénées Atlantiques, des épisodes de tremblante, ont évolué de façon épizootique depuis une trentaine d'années. En France depuis juin 1996, la tremblante est devenue une maladie à déclaration obligatoire et un réseau national d'épidémiologie-surveillance de type passif a été mis en place. Parallèlement, les mesures de police sanitaires relatives à la tremblante ovine et caprine ont fortement évolué de 1996 à 2002. Dans ces conditions, la filière lait de brebis des Pyrénées Atlantiques a dû faire face à ce problème de santé animale, compliqué par le risque potentiel d'ESB ovine : ainsi dès 1995, les problèmes imputables à la tremblante ont été abordés collectivement dans le département, entre les éleveurs, leurs organisations sanitaires et techniques (ADMA, CDEO, UPRA), les autorités sanitaires (DSV), et des organismes de recherche et d'enseignement supérieur (ENVT, INRA). Un dispositif de recherche-développement a ainsi été instauré, dont les principaux résultats disponibles à ce jour sont présentés dans cet article.

1. LE CHEPTEL OVIN DES PYRENEES ATLANTIQUES ET SA SITUATION EPIDEMIOLOGIQUE VIS-A-VIS DE LA TREMBLANTE

1.1. TROIS RACES LOCALES DE BREBIS LAITIÈRES

Le recensement général agricole (RGA) de 2000 comptabilise 474 000 brebis laitières en Pyrénées Atlantiques, soit 34 % de l'effectif laitier national. Près de 96 % de l'effectif correspond à 3 races locales (tableau 1) : la Basco-Béarnaise (BB), la Manech tête noire (MTN) et la Manech tête rousse (MTR) qui prédomine (56 %).

Tableau 1
Nombre d'élevages et de brebis (population totale et noyau de sélection) en races ovines laitières Basco-Béarnaise et Manech en Pyrénées Atlantiques (2000).

Race	Nombre d'élevages	Population totale RGA 2000	Contrôle laitier officiel (noyau de sélection)	
			Nombre de brebis	Nombre d'élevages
BB	450	80 000	18 322	77
MTN	550	114 000	18 375	70
MTR	1300	275 000	65 060	213

Tableau 2
Nombre de cas de suspicion et d'élevages à tremblante confirmée depuis juin 1996 dans le cadre du réseau national d'épidémiologie-surveillance (Source AFSSA août 2002)

Localisation	Nombre de cas de suspicion	Nombre d'élevages à tremblante confirmée
France	452	308
Pyrénées Atlantiques	221	184

1.2. LA SITUATION EPIDEMIOLOGIQUE

De juin 1996 à août 2002, 60 % des élevages déclarants français sont localisés en Pyrénées Atlantiques (Calavas et al., 2002). Fin 2001, les 115 troupeaux actifs et déclarants en Pyrénées Atlantiques, se répartissaient en 104 MTR, 3 BB, 0 MTN et 8 autres races (à viande ou laitière), illustrant que la race MTR est nettement la plus affectée (source DSV 64).

2. LE GENE PrP ET LA SENSIBILITE A LA TREMBLANTE DES OVINS DE RACE MTR

Dès 1996, un typage systématique du gène PrP des béliers du centre d'insémination artificielle (CIA) a été pratiqué, afin de disposer d'une base de travail pour organiser la sélection pour

la résistance à la tremblante des races ovines laitières pyrénéennes. Simultanément une étude génétique cas-témoin était mise en place, afin de comparer le génotype PrP de brebis atteintes de tremblante avec celui d'un échantillon d'animaux sains.

2.1. FREQUENCES ALLELIQUES INITIALES AU GENE PrP DES RACES OVINES LAITIÈRES DES PYRENEES.

Les génotypages ont été réalisés par le laboratoire LABOGENA. Les résultats du tableau 3 concernent les béliers d'IA nés avant 1999 et les mères à béliers présentes en 1999 en race MTR ou 2001 pour les races BB et MTN. Ces millésimes reflètent bien la situation initiale, puisque la pression de sélection sur PrP n'est devenue importante dans les 3 noyaux de sélection qu'à partir de 2000-2001.

Tableau 3
Fréquences alléliques initiales au gène PrP pour les races ovines laitières des Pyrénées Atlantiques (source UPRA et INRA)

Race	Echantillon (béliers nés avant 1999)	Effectif	Fréquence allélique			
			ARR	AHQ	ARQ	VRQ
BB	Béliers d'IA	242	0,384	0	0,616	0
	Mères à béliers	1130	0,328	0,002	0,669	0,001
MTN	Béliers d'IA	195	0,508	0,008	0,482	0,003
	Mères à béliers	793	0,458	0,006	0,532	0,004
MTR	Béliers d'IA	631	0,169	0,003	0,810	0,018
	Mères à béliers	2123	0,173	0,004	0,794	0,029

Pour chaque race, les fréquences alléliques observées chez les béliers et brebis sont comparables. Il existe à la fois des similitudes et des différences entre les 3 races : dans tous les cas, les fréquences alléliques de l'allèle AHQ (plutôt résistant) et de l'allèle VRQ (hyper sensible) sont très faibles. En revanche, la distribution des allèles ARR (résistant) et ARQ (sensible) diffère nettement entre les 3 races : la race MTR est très sensible (80 % d'ARQ), la race BB assez sensible (62 % d'ARQ) et la race MTN un peu mieux protégée (48 % d'ARQ). Ces différences raciales apparaissent comme cohérentes avec la forte incidence de tremblante observée en race MTR.

2.2 ETUDE CAS-TEMOIN EN RACE MTR

368 brebis atteintes de tremblante issues de 32 élevages MTR ont fait l'objet d'une confirmation en laboratoire du diagnostic clinique. Les témoins correspondaient à 3149 mères à béliers de 152 élevages en sélection indemnes de tremblante (tableau 4).

Tableau 4
Etude cas-témoin : fréquences génotypiques aux codons 136, 154 et 171 du gène PrP d'animaux atteints de tremblante et sains en race Manech Tête Rousse (MTR)

Génotype PrP	Statut vis-à-vis de la tremblante		
	malades (n=368) 32 élevages	Sains (n=3149) 152 élevages	Odds ratio (OR)
ARR/ARR	0	3,1 %	0,02
ARR/AHQ	0	0,2 %	
ARR/ARQ	0,8 %	27,9 %	
ARR/VRQ	0	1,2 %	
ARQ/AHQ	0	0,4 %	1,00
ARQ/ARQ	78,3 %	62,8 %	
ARQ/VRQ	20,1 %	4,4 %	
VRQ/VRQ	0,8 %	0,1 %	
	P		0,0001

Comparativement aux ovins ARQ/ARQ (risque de 1), le risque de déclarer la tremblante est 3,78 fois plus élevé pour les ovins de génotype ARQ/VRQ ou VRQ/VRQ. En revanche, il apparaît comme extrêmement faible pour les hétérozygotes ARR/ARQ (0,02) dans un milieu contaminé et les homozygotes ARR/ARR ne sont jamais affectés. Ces résultats pyrénéens sont en accord avec la littérature (revue par Hunter (1997) et Smits *et al* (2000)), et les résultats d'une étude européenne portant sur plus de 2000 cas de tremblante confirmée (Elsen *et al.*, 2002).

3. LE PORTAGE DES OVINS EN RACE MTR SELON LEUR GENOTYPE PrP

Le suivi de 15 élevages MTR atteints de tremblante a été mis en place dans le cadre d'un contrat de recherche européen d'acronyme " sheeprion ". Tous les ovins de ces troupeaux sont génotypés depuis 1999 (7346 animaux) et les suspicions cliniques de tremblante sont confirmées par histopathologie. L'étude du portage est fondée sur la recherche de l'accumulation de la forme anormale de la protéine " scrapie " ou PrP^{sc} dans les tissus lymphoïdes ou nerveux, dont les amygdales explorables *in vivo* (Schreuder *et al.*, 1996). Les résultats de 654 brebis adultes, âgées de 2 à 6 ans, réformées en 2000 ou 2001, sont présentés dans le tableau 5 : seules des brebis de génotype ARQ/ARQ, ARQ/VRQ ou VRQ/VRQ sont détectées comme porteuses, plus particulièrement dans les élevages qui présentaient une incidence de la tremblante supérieure à 2% durant les deux dernières années. Inversement, en accord avec les études de cinétiques d'infection conduites en fermes expérimentales (van Keulen *et al.*, 1999 ; Andreoletti *et al.*, 2000), aucun ovin ARR/ARR ne montrait d'accumulation de PrP^{sc} dans les amygdales, suggérant l'absence de porteurs sains.

Tableau 5
Nombre de brebis porteuses (dans les amygdales) de la PrP^{sc} selon leur génotype PrP et l'incidence de la tremblante dans l'élevage

Génotype PrP	Incidence de la tremblante dans les élevages (nombre d'élevages)				
	< 1 % (4)	1-2 % (3)	2-3 % (4)	> 3 % (4)	Total
ARR/ARR	0/4	0/2	0/23	0/7	0/36
ARR/AHQ	0/1		0/2	0/3	0/6
ARR/ARQ	0/36	0/25	0/91	0/88	0/240
ARR/VRQ		0/2	0/7	0/9	0/18
ARQ/AHQ	0/1		0/4	0/3	0/8
ARQ/ARQ	1/69	0/53	0/95	2/82	3/299
ARQ/VRQ	0/7	0/3	2/15	2/21	4/46
VRQ/VRQ				1/1	1/1

4. UTILISATION DE LA GENETIQUE DANS DES ELE-VAGES INFECTES

Au fur et à mesure que les résultats en Pyrénées Atlantiques venaient conforter l'ensemble de la littérature sur la notion de résistance universelle des ovins ARR/ARR à toutes les souches de tremblante et à l'agent de l'ESB inoculé expérimentalement (Jeffrey *et al.*, 2001), ainsi que sur l'absence de porteurs sains, l'idée d'utiliser le levier génétique pour éradiquer la tremblante a fait son chemin. En alternative à l'abattage des animaux marqués, alors en vigueur dans le cadre de la police sanitaire de l'époque, un projet, fondé pour la modalité génétique sur l'utilisation de béliers ARR/ARR, a été proposé en 1999 à tous les éleveurs volontaires. Ce projet 64, soumis par la DSV à la DGAL pour autorisation de mise en œuvre (Barillet *et al.*, 1999), a débuté dans les 15 élevages de " sheeprion ". Il concerne 34 élevages à partir de 2000. Toutefois, vu la faible fréquence initiale de l'allèle ARR en race MTR (tableau 3), le nombre de béliers résistants disponibles en 1999 au CIA était insuffisant. Pour ne pas hypothéquer le travail de sélection laitière réalisé depuis 30 ans, les

quelques béliers ARR/ARR alors présents au CIA ont été multipliés sous forme d'un cheptel " sanitaire " de béliers résistants, en plus du cheptel classique de béliers d'IA dit cheptel génétique. Ce cheptel de béliers " sanitaires " est de plus en plus utilisé : 5800 IA en 2000, 9800 en 2001, plus de 20000 en 2002. Le suivi des élevages " sheeprion " montre que 80 % et 90 % des brebis exposées à l'agent infectieux dès la naissance et qui meurent de tremblante, meurent respectivement avant l'âge de 36 et 48 mois. Il faut donc disposer d'un recul d'au moins 3 à 4 ans, pour dresser un premier bilan. C'est pourquoi ne sont présentés que les résultats des 4 premiers élevages, ayant commencé à utiliser des béliers " sanitaires ", à partir de 1997 (élevage A), 1998 (élevage B), ou 1999 (élevages C et D). A titre d'illustration, on peut considérer l'élevage B dont quasi toutes les brebis (99 à 100%) sont nées de béliers ARR/ARR à partir du millésime 1999 (tableau 6).

Tableau 6
Utilisation de béliers d'IA de génotype ARR/ARR dans l'élevage B atteint de tremblante : conséquences sur la structure génotypique des brebis au gène PrP

Millésime de naissance des brebis (nombre)	1997 (98)	1998 (92)	1999 (92)	2000 (73)
% de brebis nées de béliers ARR/ARR	3 %	4 %	99 %	100 %
Génotype des brebis				
ARR/ARR	2 %	7,6 %	22,8 %	26,1 %
ARR/AHQ	0 %	0 %	0 %	4,1 %
ARR/ARQ	35,7 %	30,4 %	69,6 %	64,4 %
ARR/VRQ	2,0 %	1,0 %	6,5 %	5,4 %
ARQ/AHQ	0 %	2,2 %	0 %	0 %
ARQ/ARQ	48,0 %	43,5 %	0 %	0 %
ARQ/VRQ	2,0 %	7,6 %	0 %	0 %
VRQ/VRQ	0 %	0 %	0 %	0 %
inconnu	10,3 %	7,7 %	1,1 %	0 %

Pour une race sensible telle la MTR, le recours à des béliers ARR/ARR permet donc de remplacer des mères majoritairement sensibles ARQ/ARQ ou ARQ/VRQ (40 à 60 %), et pour partie hétérozygotes ARR (20 à 40 %), par des filles principalement hétérozygotes ARR (60 à 70 %), voire homozygotes résistantes (20 à 30 %). Pour les jeunes générations issues quasi uniquement de béliers ARR/ARR (97 à 100 % des brebis), il y a absence totale de cas de tremblante déclaré avec un recul de 3 à 4 ans (été 2002). Or dans ces mêmes troupeaux l'incidence de la tremblante était comprise entre 18,2 et 34,9 % pour les deux dernières générations sensibles avant l'introduction de la résistance (tableau 7).

Tableau 7
Utilisation de béliers d'IA de génotype ARR/ARR dans 4 élevages atteints de tremblante : conséquences sur la structure génotypique des brebis au gène PrP et sur l'incidence de la tremblante selon le millésime

Elevage	Millésime naissance	1997	1998	1999	2000
A	% brebis nées de béliers ARR/ARR	16 %	51 %	98 %	97 %
	Incidence tremblante	27.8 %	1.3 %	0 %	0 %
B	% brebis nées de béliers ARR/ARR	3 %	4 %	99 %	100 %
	Incidence tremblante	27.6 %	21.7 %	0 %	0 %
C	% brebis nées de béliers ARR/ARR	0 %	2 %	2 %	99 %
	Incidence tremblante	34.9 %	18.2 %	11.8 %	0 %
D	% brebis nées de béliers ARR/ARR	1 %	0 %	1 %	58 %
	Incidence tremblante	27.4 %	23.7 %	27.1 %	2.0 %

Si l'introduction de la résistance n'est que partielle (51 à 58 % de filles nées de pères ARR/ARR, respectivement pour la génération 1998 chez A et 2000 chez D), l'incidence de la tremblante, avec un recul de 5 à 3 ans, pour ces générations semi-résistantes est très faible (1,3 à 2 %) et elle ne touche que des brebis sensibles ARQ/ARQ ou ARQ/VRQ (tableau 7). Ces premiers résultats, qui méritent d'être confirmés sur plus d'élevages, suggèrent en outre l'existence éventuelle d'un effet de seuil, qui serait compris entre 50 et 100 % de brebis nées de pères ARR/ARR pour obtenir une protection totale. Si on considère maintenant les élevages à une campagne donnée (description transversale, toutes générations présentes confondues), on note le statut enzootique des 4 élevages, avec des incidences annuelles comprises entre 8,4 et 16,4 % avant l'introduction de la résistance (tableau 8).

Tableau 8
Utilisation de béliers d'IA de génotype ARR/ARR dans
4 élevages atteints de tremblante : conséquences sur
l'incidence annuelle de la tremblante.

Première année d'utilisation des béliers ARR/ARR	Elevage A	Elevage B	Elevage C	Elevage D
	1997	1998	1999	1999
Campagne	Incidence annuelle de la tremblante			
1997	10, 2 %	15,2 %	8,4 %	16,4 %
1998	6,7 %	9,1 %	8,9 %	10,7 %
1999	4,2 %	9,8 %	10,7 %	5,3 %
2000	3,4 %	3,3 %	5,1 %	8,6 %
2001	0,7 %	0,9 %	2,9 %	5,7 %

Puis, l'incidence annuelle diminue fortement 2 ans après l'introduction de béliers ARR/ARR dans le troupeau (entre 2,9 et 3,4 % pour les élevages A, B et C), et passe en dessous de 1 % à partir de la troisième année (élevages A et B). Trois ans après l'introduction de la résistance, cette mortalité résiduelle était imputable uniquement à des brebis sensibles ARQ/ARQ et ARQ/VRQ de générations nées avant l'introduction des béliers homozygotes résistants. Dans ces élevages, l'application des nouvelles règles de police sanitaire de mars 2002, imposant l'utilisation de béliers ARR/ARR, l'élimination immédiate des ovins du troupeau porteurs de l'allèle VRQ et l'élimination des vieilles brebis ARQ/ARQ au plus tard 2 ans après la mise en APDI (et après les typages), devrait donc normalement permettre de faire totalement disparaître la tremblante 2 à 3 ans après l'introduction des béliers homozygotes résistants.

5. SELECTION DES RACES OVINES LAITIÈRES DES PYRÉNÉES

Le typage PrP des béliers d'IA a débuté en 1996. L'année 1999 a marqué un tournant avec 3 décisions déterminantes : la création du cheptel de béliers d'IA " sanitaire " pour protéger les

élevages atteints et ne pas hypothéquer 30 ans de sélection laitière; le début du typage PrP des mères à béliers pour accroître la sélection en faveur de ARR en préservant les familles élites; le doublement de la taille du centre d'élevage de jeunes béliers pour augmenter la pression de sélection sur PrP. La mise en place en 2002, par le Ministère de l'Agriculture, d'un plan national de sélection du cheptel ovin français sur PrP (Palhière *et al.*, 2002) conforte le travail réalisé auparavant en Pyrénées Atlantiques. Le nombre de typages PrP concerne en 2002 quelque 6200 brebis élites et béliers des noyaux de sélection des races ovines laitières pyrénéennes. Les premiers résultats sont obtenus pour le cheptel génétique classique : la fréquence de l'allèle ARR des béliers d'IA MTR s'est accru de 0,19 pour le millésime 1999 à 0,52 pour le millésime 2002. Finalement l'objectif de l'UPRA est que tous les béliers du noyau de sélection ou du CIA soient porteurs de l'allèle ARR à partir de 2003 ou 2004.

CONCLUSION

L'ensemble des travaux conduits en Pyrénées Atlantiques a contribué à l'émergence de l'outil génétique pour éradiquer la tremblante dans les élevages du département. Les premiers résultats disponibles confirment l'intérêt des mesures prises en 2002 en France en matière de lutte contre la tremblante ovine. Compte-tenu des délais d'incubation, et des questions critiques toujours posées sur l'universalité de la résistance, l'absence de porteurs sains, et les relations génétiques éventuelles entre PrP et les autres caractères d'intérêt (Barillet *et al.*, 2002), il importe de maintenir l'outil de surveillance mis en place ces dernières années chez un nombre significatif d'éleveurs, pour conforter ou infléchir les choix actuels. La poursuite de ces suivis est prévue en Pyrénées Atlantiques dans le cadre d'un nouveau contrat de recherche européen d'acronyme " scrapie-freesheep ".

Cette démarche de recherche-développement a bénéficié du soutien de l'Union Européenne (contrats FAIR 97-3305 et CT98-7023), du Ministère de l'Agriculture et de la Pêche, ONILAIT et OFIVAL, et du Conseil Régional d'Aquitaine. Nous remercions les éleveurs, leurs techniciens et vétérinaires, et tout particulièrement la DSV 64 et son Directeur.

Andreoletti O. *et al.*, 2000. J. Gen. Virol, 81 :3115.
 Barillet F., *et al.*, 1999. Projet 64, dossier 26 p.
 Barillet F., *et al.*, 2002, 7 WCGALP, Montpellier.
 Calavas D. *et al.*, 2002. Bull. GTV 13 :99-105.
 Elsen J.M, *et al.*, 2002. Bull. GTV 13:123-128.
 Hunter, N. 1997 In " The Genetics of Sheep", p225-240, Editors L. Piper and A. Ruvinsky, CAB International, UK.
 Jeffrey M *et al.*, 2001. J. Comp. Pathol. 125 (4):271.
 Palhière I., 2002. 9èmes Journées 3R, Paris.
 Schreuder *et al.*, 1996. Nature 381., 563.
 Smits, M.A *et al.*, 2000. Proc. 51st EAAP, Sheep and Goat Production, Session IV.