



Evaluation des effets de la sélection sur la résistance au parasitisme par les strongles gastro-intestinaux en ovins viande

Stéphanie Coppin

► To cite this version:

Stéphanie Coppin. Evaluation des effets de la sélection sur la résistance au parasitisme par les strongles gastro-intestinaux en ovins viande. Sciences du Vivant [q-bio]. 2011. hal-02807333

HAL Id: hal-02807333

<https://hal.inrae.fr/hal-02807333>

Submitted on 6 Jun 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**ENSAT – Ecole Nationale Supérieure
Agronomique de Toulouse**
Avenue de l'Agrobiopole - 31326 Castanet-Tolosan

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche
Institut National Polytechnique de Toulouse

Présentation du projet de fin d'études
pour l'obtention du diplôme d'ingénieur agronome
Promotion 2008 – 2011

Évaluation des effets de la sélection sur la résistance au parasitisme par les strongles gastro-intestinaux en ovin viande
--

Stéphanie COPPIN

Option : Spécialité Productions animales

Encadrant : Dr Carole Moreno Romieux
INRA, Station d'Amélioration génétique des Animaux (SAGA)
Auzeville B.P. 52627, 31326 CASTANET TOLOSAN CEDEX

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier l'INRA et plus particulièrement la SAGA pour m'avoir acceptée comme stagiaire. Ce fut une expérience intéressante et riche en apprentissages.

Merci beaucoup à ma tutrice INRA, le Dr Carole Moreno-Romieux, pour sa patience, toutes ses explications en génétique, en statistiques ou en programmation SAS, et pour m'avoir conseillée et soutenue dans la rédaction de ce mémoire,

Un grand merci à la directrice de l'unité de recherche SAGA, le Dr Christèle Robert-Granié, pour sa gentillesse et ses conseils,

Merci à tous les chercheurs et techniciens de la SAGA pour leur aide et leurs conseils quand j'en ai eu besoin, Christèle Marie, Hervé Garreau, Hélène Larroque, Mohamed Kileh Wais et tous les autres,

Merci à mes tuteurs ENSAT, Zulma Vitezica, pour ses cours qui m'ont fait découvrir et apprécier la génétique quantitative et pour tous ses conseils, et Hervé Rémignon, pour avoir accepté de m'encadrer durant ce stage,

Je tiens aussi à remercier les personnes grâce à qui j'ai pu expérimenter une partie d'un protocole similaire à celui de mes jeux de données : Guillaume Salle, dont c'est la thèse, Julien Ruesche et tout le personnel de la station de Langlade, le personnel de l'ENVT, Philippe Jacquet, Françoise, Christèle, Jean Paul, pour leur sympathie,

Enfin, je tiens à remercier l'ENSAT pour m'avoir donné l'opportunité de réaliser ces 6 mois de stage et fourni l'occasion de découvrir de manière plus approfondie la recherche, le fonctionnement de l'INRA et la génétique quantitative animale.

RESUME

L'élevage ovin allaitant se caractérise souvent par une phase d'élevage à l'herbe. Il n'est alors pas rare que le milieu soit contaminé par une ou plusieurs espèces parasitaires. Parmi celles-ci, les vers gastro-intestinaux sont une cause majeure de perte de production voire de mortalité chez les ruminants à l'herbe. Pendant plus de 50 ans, le principal moyen de lutte contre ces parasites a été l'utilisation de molécules anthelminthiques, une solution très efficace et simple à mettre en œuvre qui a parfois été utilisée de manière abusive. Des phénomènes de multi résistance des vers à ces molécules sont alors apparus chez les ovins. Parmi les moyens de lutte alternatifs développés, la sélection génétique d'animaux naturellement résistants aux strongles gastro-intestinaux semble être une stratégie complémentaire efficace pour la maîtrise du parasitisme.

Depuis plusieurs années, l'INRA s'est penchée sur cette problématique de sélection, sa faisabilité et son efficacité. En collaboration avec les éleveurs plusieurs études ont été menées, notamment en ovin allaitant sur les races Blanche du Massif Central (BMC) et Romane, deux races communément menées à l'herbe et donc touchées par des infections dues à des parasites gastro-intestinaux.

Une première expérimentation a consisté en deux infestations successives de béliers BMC âgés de 3 mois par le parasite *Haemonchus contortus* pendant lesquelles leurs OPG, qui quantifient l'intensité d'excrétion d'œufs, et leur hématoците ont été mesurés. 7 des mâles les plus résistants et 7 des mâles les plus sensibles ont été sélectionnés et ont procréé. Leur progéniture a à son tour été infestée de la même manière et sa résistance étudiée. Les pères ont pu être séparés en groupes extrêmes aisément grâce à la création d'un index qui est une combinaison linéaire des estimations génétiques des deux caractères de résistance au parasitisme. Leurs descendants présentent des différences pour les OPG de 24% et 15% en 1^{ère} et 2^{ème} infestation (soit en moyenne 1250 et 650 OPG respectivement) et montrent une tendance à avoir le même statut de résistance que leur père. Cependant, très peu de descendants par père ont été obtenus et des problèmes dans les filiations font que cette tendance ne peut être confirmée de façon fiable. Une nouvelle expérimentation serait nécessaire avec plus de descendants par père.

La deuxième expérimentation est basée sur un protocole backcross. Deux races résistantes et sensibles au parasitisme sont croisées, la Martinik Blackbelly et la Romane, et leur F1 est croisée en retour sur des romanes, et ce sur plusieurs générations. Différents groupes de backcross et de backcross*backcross sont infestés selon le même protocole que précédemment. Une mesure représentative de la vitesse de croissance, le Gain Moyen Quotidien ou GMQ, a été effectuée entre le sevrage et l'infestation. On cherche à calculer les corrélations génétiques entre le GMQ en période de non infestation et les variables mesurant la résistance des animaux afin d'évaluer si une sélection sur la résistance sera opposée à une sélection sur le GMQ. Les informations du pedigree et/ou des génotypages par la puce ovine 60 000 SNP permettent ou non de calculer la matrice de parenté génomique, utilisée pour estimer les paramètres génétiques. Les héritabilités sont comprises entre 0.2 et 0.4 pour les GMQ et les OPG, et pour presque tous les caractères la prise en compte d'une matrice génomique permet d'améliorer la précision des estimations et d'estimer une héritabilité supérieure. Cependant, les précisions des estimations des corrélations génétiques entre les différents caractères sont très élevées, ne permettant pas de conclure sur le lien entre GMQ et caractères de résistance. Ces résultats sont très préliminaires d'autres données pourraient permettre d'obtenir des résultats plus concluants.

ABSTRACT

Sheep breeding often contains a grazing period. It is not rare at this time that the natural environment is contaminated by one or several parasitic species. Among them, gastrointestinal nematodes are a major cause of production losses and even mortality in grazing ruminants. More than 50 years long, the main way to fight these parasites has been the use of anthelmintics, a very simple and efficient solution that has sometimes been used in an abusive way. Multiresistant worms appeared toward these molecules in several ovine, bovine, caprine and equine species. Among the tools developed against gastrointestinal parasites, genetic selection of naturally resistant animals seems to be a viable and efficient alternative for the control of grazing parasitism.

For several years, the INRA has studied this problematic of selection, its feasibility and its efficiency. In association with animal breeders, different studies focus on meat ovine races from the French Massif Central that are commonly grazing and affected by infections due to gastrointestinal parasitism, the Blanche du Massif Central (BMC) and the Romane.

A first experiment consisted in two successive infestations of three month old BMC rams by the parasite *Haemonchus contortus*, with regular measures for the intensity of faecal egg excretion (FEC) and the hematocrit. Seven of the most resistant and seven of the less resistant rams were kept and used to procreate. Their descendants were also infested in the same way and their resistance studied. The fathers have been easily separated in extreme groups thanks to a index created that is a linear combination of genetic estimates of both traits. The descendants show differences in the number of OPG they excrete, 24% and 15% respectively for the 1st and 2nd infestation (the means are 1250 FEC and 650 FEC) and show a tendency to have the same status of resistance than their father. However, very few descendants per father have been obtained and problems in filiations do not allow us to consider this tendency as reliable. Another experiment should be realized and designed to obtain more descendants per father.

The second experiment is based on a backcross protocol. Two ovine races are crossed, one resistant, the Martinik Blackbelly, and the other one sensitive to parasitism, the Romane. Their F1 is also crossed to Romane female, and so for several generations. Different groups of backcross and backcross*backcross are infected following the same experimental plan as previously. A measure that represents the speed of growth, the GMQ (the weight that is daily gained), has been realized between weaning and infection. The goal is to calculate the genetic correlations between this GMQ of non infected animals and infection variables to evaluate if a selection on resistance will be the opposite of a selection on the GMQ. Information from pedigree and genotyped animals on the 60 000 SNP ovine chip allow us to calculate the genomic matrix that is used to estimate the genetic parameters. The heritabilities are comprised between 0.2 and 0.4 for GMQ and OPG, and for almost all traits the consideration of a genomic matrix improves the precision of estimations and allows to estimate a superior heritability. However, standard errors of estimation of these heritabilities are important. So, they do not allow to conclude on the relation between GMQ and infection variables. These results are preliminary and other data could give more conclusive results.

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Liste des figures

Figure 1: Cycle biologique du parasite <i>Haemonchus contortus</i> chez les ovins	3
Figure 2 : Classes d'anthelminthiques les plus utilisés pour le contrôle du parasitisme des nématodes chez les petits ruminants et les chevaux (KAPLAN, 2004).....	7
Figure 3 : Situation mondiale des niveaux de résistance	3
Figure 4 : Plan expérimental de 2007.....	19
Figure 5 : Répartition des béliers selon leur intensité d'excrétion lors des 2 infestations	21
Figure 6 : Comparaison des moyennes des hématocrites.....	22
Figure 7 : Comparaison des hématocrites moyens entre descendants de pères R et S	27
Figure 8 : Représentation par sensibilité au parasitisme croissante	29
Figure 9 : Plan expérimental du protocole backcross	35

Liste des tableaux

<u>Tableau 1</u> : Protocole expérimental de 2007	18
<u>Tableau 2</u> : Statistiques de centrage et dispersion pour les individus infestés.....	20
<u>Tableau 3</u> : Statistiques des tests de normalité sur les variables originales	21
<u>Tableau 4</u> : Statistiques des tests de normalité sur les variables transformées	21
<u>Tableau 5</u> : Effectifs des béliers infestés selon le mode de naissance.....	23
<u>Tableau 6</u> : Coefficients de corrélation phénotypiques de Pearson	24
<u>Tableau 7</u> : Résultats VCE pour les différents modèles.....	24
<u>Tableau 8</u> : Classement réalisé en 2011 pour les béliers extrêmes de 2007.....	27
<u>Tableau 9</u> : Statistiques d'infestation pour les descendants compatibles (N=91).....	27
<u>Tableau 10</u> : Résultats des tests de significativité des effets.....	28
<u>Tableau 11</u> : Comparaison des pères et des descendants	30
<u>Tableau 12</u> : Nombre de descendants compatibles par pères (N=91) et fréquence associée ...	27
<u>Tableau 13</u> : Effets significatifs sur les variables (p-values)	38
<u>Tableau 14</u> : Résultats des Analyse uni caractère sans SNP	31
<u>Tableau 15</u> : Résultats des Analyse uni caractère avec SNP.....	31
<u>Tableau 16</u> : Evolution des écart-types entre l'analyse avec et sans SNP	31
<u>Tableau 17</u> : Ecart-types d'estimation des corrélations génétiques entre caractères d'infestation.....	35

SOMMAIRE

RESUME/ABSTRACT	1
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	3
INTRODUCTION	1
I/ LE CONTEXTE BIBLIOGRAPHIQUE DU PARASITISME OVIN.....	3
1. LE PARASITISME GASTRO-INTESTINAL ET LA RESISTANCE CHEZ LES OVINS	3
1.1. Le parasite <i>Haemonchus contortus</i>	3
1.2. <i>La définition de la résistance</i>	4
2. LA MISE EN EVIDENCE DU DETERMINISME GENETIQUE DE LA RESISTANCE	5
2.1. La sélection interrassiale	5
2.2. La sélection interindividuelle.....	6
3. LES MECANISMES IMMUNOLOGIQUES IMPLIQUES DANS LA RESISTANCE.....	6
4. LE DEVELOPPEMENT DE LA RESISTANCE AUX ANTHELMINTHIQUES.....	7
4.1. <i>Un état des lieux préoccupant</i>	7
4.1.1 La situation mondiale	7
4.1.2. La situation européenne et française	8
4.2. <i>Les méthodes alternatives</i>	8
4.2.1. Raisonner l'utilisation des anthelminthiques dans le troupeau	9
4.2.2. L'alimentation pour réguler la population parasite	10
4.2.3. La vaccination	10
4.2.4. L'optimisation des pratiques de gestion des pâtures	10
4.2.5. La sélection génétique sur la résistance au parasitisme	11
5. LA VOIE DE LA SELECTION GENETIQUE ET SES LIMITES.....	11
5.1. <i>Une alternative réalisable et efficace ?</i>	11
5.2. <i>Quels caractères utiliser pour mesurer la résistance?</i>	12
5.3. <i>La résistance s'applique t'elle à plusieurs types de parasites ?</i>	12
5.4. <i>Le parasite peut-il évoluer aussi vite que l'hôte ?</i>	12
5.5. <i>La sélection sur la résistance impacte t'elle les caractères de production ?</i>	13
5.6. <i>Quels apports de l'information moléculaire ?</i>	14
II/ LE CONTEXTE DU STAGE.....	15
1. PRESENTATION DE L'ORGANISME D'ACCUEIL [2]	15
1.1. <i>L'INRA en quelques chiffres</i>	15
1.2. <i>La SAGA, Station d'Amélioration Génétique des Animaux</i>	15
2. LA PROBLEMATIQUE DU STAGE	16

III/ L'ETUDE DE LA TRANSMISSION DE LA RESISTANCE AUX DESCENDANTS PAR LE BIAIS D'UNE SELECTION DIVERGENTE.....	17
1. LE PROJET : LES ENJEUX ET LES PARTENAIRES	17
2. MATERIEL ET METHODES	18
2.1. POPULATION ET PLAN EXPERIMENTAL.....	18
2.2. <i>Les outils et méthodes de l'analyse</i>	19
3. RESULTATS	20
3.1. <i>Les variables d'étude</i>	20
3.2. <i>Les relations entre variables d'infestation</i>	22
3.3. <i>Le choix des critères de sélection les plus informatifs</i>	24
3.4. <i>Le classement des reproducteurs de 2007</i>	26
3.5. <i>Les descendants de 2008</i>	27
4. DISCUSSION.....	31
IV/ RELATIONS ENTRE LA CROISSANCE SANS INFESTATION ET LE NIVEAU DE RESISTANCE INTRINSEQUE.....	34
1. CONTEXTE ET ENJEUX.....	34
2. MATERIEL ET METHODE.....	35
2.1. <i>La population et le plan expérimental</i>	35
2.2. <i>Méthodes</i>	36
3. LES VARIABLES D'INFESTATION.....	36
4. LA CREATION DU PEDIGREE.....	37
5. LA CROISSANCE MESUREE PAR LE GMQ	37
6. LE CALCUL DES CORRELATIONS GENETIQUES ENTRE CARACTERES D'INFESTATION	38
6.1. <i>Le fichier de phénotypes</i>	38
6.2. <i>Le fichier de génotypes</i>	39
7. RESULTATS	39
V. CONCLUSION.....	41
ANNEXES.....	44
GLOSSAIRE ET DEFINITIONS.....	58
BIBLIOGRAPHIE.....	59

INTRODUCTION

En 2010, le cheptel ovin français comporte 7.528.000 têtes réparties en 57.997 exploitations dont 52.353 détiennent des brebis allaitantes. L'élevage ovin se concentre majoritairement dans les régions Midi-Pyrénées, Aquitaine, PACA et Poitou-Charentes qui représentent à elles seules 3.094.800 brebis soit quasiment la moitié du cheptel national. La filière allaitante constitue une part importante de l'élevage français avec 110.000 t de viande abattue, soit 48% de la viande ovine consommée en France. Les 52% restants sont importés majoritairement de Nouvelle Zélande, du Royaume Uni et d'Irlande [1]. Il est donc primordial pour les éleveurs de rester compétitifs aussi bien au niveau français qu'international, en ayant des élevages sains, productifs et économiquement rentables.

Or, un des postes les plus coûteux en élevage est le poste sanitaire, et en particulier le parasitisme par les strongles gastro-intestinaux qui est une cause majeure de pertes de production voire même de mortalité pour les ruminants à l'herbe. L'impact économique du parasitisme est important même s'il est difficile à chiffrer car de nombreux facteurs d'exploitation peuvent entrer en jeu dans le développement des pathologies. Miller et Horohov (2006) citent plusieurs études qui estiment les conséquences économiques du parasitisme à plusieurs millions de dollars par an dans divers grands pays producteurs (Etats-Unis, Australie, Nouvelle-Zélande). Mc Leod (1995) estime ainsi à 222 millions de dollars les pertes économiques dues aux vers dans les élevages australiens. Ce chiffre illustre les inconvénients du parasitisme à différents niveaux : il comporte pour 81 millions de contrôle (produits chimiques et travail) et pour 141 millions de pertes de production (viande, laine et mortalité). Windon (1990) définit ainsi ces pertes:

- Des pertes qualitatives et quantitatives de production (laine, lait, viande), ainsi que pour la croissance et la reproduction,
- Des coûts de production croissants dus aux traitements anthelminthiques utilisés comme moyen de lutte et au travail que cela induit,
- L'impossibilité durant une ou plusieurs années d'utiliser les pâtures fortement contaminées,
- Des pertes dues à la mortalité et au remplacement des animaux.

Ces coûts massifs pour les élevages ainsi que le prix du développement de nouvelles molécules anthelminthiques, la propagation des phénomènes de multi-résistance à travers le monde et les attentes sociétales de plus en plus attentives au respect de l'environnement et à la qualité des produits alimentaires, sont autant de facteurs qui font qu'aujourd'hui il devient nécessaire de développer des méthodes de lutte alternatives contre les parasites gastro-intestinaux. Plusieurs possibilités basées sur divers mécanismes biologiques sont à l'étude : l'alimentation, le raisonnement de l'usage des produits anthelminthiques, la gestion des pâtures, la vaccination et enfin la sélection génétique.

Ce rapport se concentre principalement sur l'alternative de la sélection génétique, qui consiste à exploiter la variabilité génétique déjà existante inter et intra populations afin de conserver des animaux naturellement plus résistants qui pourront transmettre cette capacité à leur descendance. Elle est envisagée comme une stratégie complémentaire efficace sur le long terme.

Dans un premier temps, une partie bibliographique fera le point sur les connaissances actuelles de la résistance au parasitisme, le contexte dans lequel elle s'inscrit, son déterminisme et les principaux mécanismes mis en jeu. Un intérêt particulier sera porté au ver hématophage *Haemonchus contortus* qui est un parasite d'importance majeure dans les élevages et sera utilisé dans les protocoles expérimentaux analysés ultérieurement.

Deux questionnements inclus dans la réflexion sur la résistance au parasitisme gastro-intestinal en ovins viande seront ensuite abordés sur la base de deux jeux de données et les résultats discutés en regard des connaissances déjà acquises dans d'autres races.

- Le premier objectif est de montrer la faisabilité d'une sélection sur la résistance. Pour cela, nous avons cherché à étudier la transmission de cette résistance aux descendants. Cette étude a été réalisée dans le cadre d'une sélection divergente chez des béliers de race BMC. Un premier classement d'individus extrêmes face à ce caractère, très résistants ou très sensibles, a permis de choisir plusieurs reproducteurs et au final d'étudier les caractères de parasitisme transmis à la descendance.
- Le second objectif replace cette sélection dans le contexte de production en s'intéressant à l'éventualité d'une contre sélection sur la croissance en voulant sélectionner sur la résistance au parasitisme. Plusieurs générations sont constituées, issues de croisements entre la race Martinik Blackbelly relativement résistante au parasitisme par *H. contortus*, et la race Romane (ou Inra401) relativement sensible au parasitisme. Nous disposerons de données de phénotypage fin de la résistance au parasitisme et de génotypage massif de leur génome avec une puce contenant 60 000 marqueurs SNP de l'ADN. Il est alors possible de calculer les corrélations génétiques entre la croissance et la résistance au parasitisme. L'utilisation de données SNP nous permet d'espérer une amélioration de la qualité des estimations malgré une structure de population inadaptée à de telles estimations. L'originalité de cette étude réside dans les données de croissance avant l'infestation des animaux qui permettent le calcul de corrélations génétiques avec une croissance en milieu non infesté.

I/ LE CONTEXTE BIBLIOGRAPHIQUE DU PARASITISME OVIN

1. Le parasitisme gastro-intestinal et la résistance chez les ovins

Chez les ruminants (bovins, caprins et ovins) on trouve communément des parasites externes qui se nourrissent de la peau et du sang de l'hôte (parasites de la peau, acariens, poux, tiques, ...) et des parasites internes qui vivent dans l'hôte. Des vers de petite taille peuvent être retrouvés dans différents organes des animaux : poumons, foie, intestin, caillette, sang,... Les plus répandus étant les nématodes (intestin, poumons), les ténias (intestins), les douves et les schistosomes (foie).

Il est aujourd'hui clairement établi que la présence de strongles gastro-intestinaux est un problème majeur en élevage ovin (LARSEN ET AL., 1995 ; PERRY ET RANDOLPH, 1999). Le plus concerné est l'élevage à l'herbe car les animaux sont confrontés aux milieux infestés lors des périodes de pâturage. L'impact est moindre, voir nul, dans les élevages où les animaux restent en bâtiment toute ou la majeure partie de leur vie et où les possibilités de contamination sont beaucoup plus faibles (on considère en général que les larves de parasites ne survivent pas dans la litière à cause de la concentration en ammoniac trop élevée).

On retrouve des parasites gastro-intestinaux, aussi appelés strongles, chez la plupart des ruminants d'élevage quelque soit la région du monde et le climat correspondant. Seuls varient le type et l'espèce de parasite. Deux strongles gastro-intestinaux des petits ruminants sont communément rencontrés dans les pays d'Europe tempérée, *Trichostrongylus colubriformis* et *Teladorsagia circumcincta*. D'autres espèces sont rencontrées dans les élevages ovins mais de façon plus irrégulière, comme *Haemonchus contortus*, d'origine tropicale mais qui s'est aujourd'hui répandu dans le monde entier par le biais de conditions climatiques ou de pratiques d'élevages opportunes (LACROUX, 2006).

Les animaux à l'intérieur d'un même troupeau ou dans des troupeaux différents peuvent présenter des signes cliniques plus ou moins marqués. Dans un même environnement, cela signifie que tous ne réagissent pas de la même façon à la présence du parasite et que certains le supportent mieux que d'autres. Les différences entre troupeaux peuvent aussi provenir de la race ou du pedigree et donc avoir une dimension génétique.

1.1. Le parasite *Haemonchus contortus*

Haemonchus contortus est un strongle gastro-intestinal appartenant à la famille des Trichostrongylidae et à la sous famille des Haemonchinae (LACROUX, 2006). Ce nématode parasite très pathogène peut infester un grand nombre d'espèces aussi bien domestiques que sauvages et en particulier les ovins et les caprins. Il a une portée économique très importante puisqu'il est d'origine tropicale et qu'on le retrouve maintenant partout dans le monde. Ce vers est un parasite de la caillette des petits ruminants. Il a la particularité d'être hématophage et de se nourrir de globules rouges directement dans le sang de son hôte, ce qui a pour résultat des anémies qui peuvent être sévères, notamment pour les agneaux au pâturage.

L'infestation par *Haemonchus contortus* se manifeste par la maladie de l'haemonchose ovine et divers signes cliniques qui peuvent être graves et parfois mortels : dégradation générale de l'état des animaux, perte de poids, anémies, troubles digestifs et reproductifs, diarrhées, déshydratation, état léthargique, mauvais état de la laine, œdèmes de l'auge

Muqueuse intestinale (caillette)

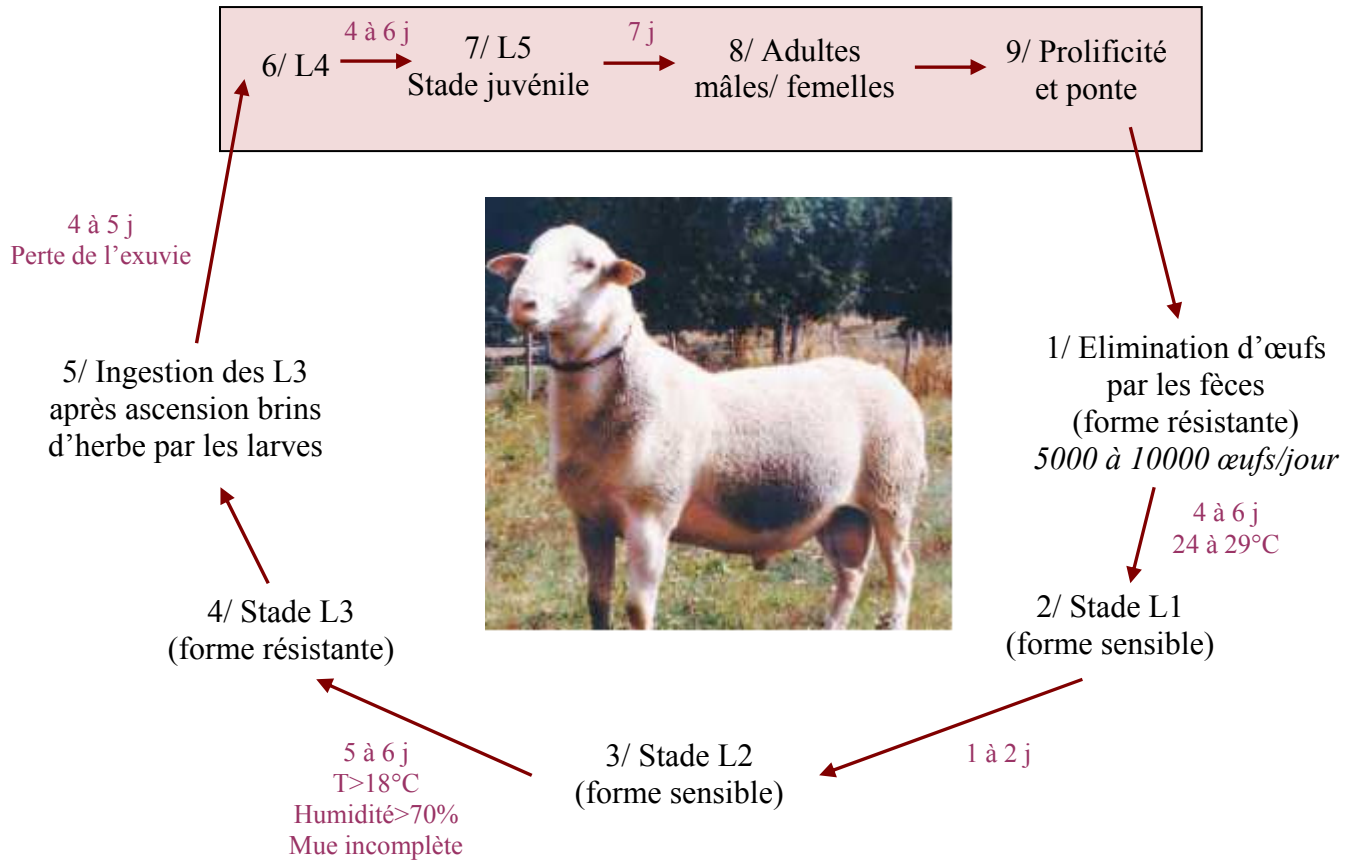


Figure 1: Cycle biologique du parasite *Haemonchus contortus* chez les ovins
(Adapté de LACROUX, 2006)

(« bottle jaw »), ... Ce parasite est souvent utilisé dans les expérimentations car est très répandu et que son caractère hématophage permet de visualiser facilement son influence sur l'hôte. Il est facile à manipuler et à faire se reproduire et la bibliographie indique que les animaux résistants à ce vers ont aussi tendance à résister aux autres espèces de vers.

Le cycle de vie de ce parasite est monoxène, ce qui signifie qu'il n'y a pas d'hôte intermédiaire. On peut distinguer 2 phases : une première phase libre dans le milieu extérieur et une deuxième phase parasitaire dans l'hôte. (cf. figure 1)

Le cycle démarre par l'excrétion d'œufs dans le milieu par un individu infesté. Au bout de quelques jours, les larves au stade L1 éclosent puis muent au stade L2. Non protégées, elles sont une forme fragile du parasite et présentent une mortalité élevée. Ce n'est pas le cas de la forme L3 qui lors de sa mue depuis le stade L2 conserve son exuvie et est donc une forme résistante du parasite qui peut survivre plusieurs mois dans les pâtures. Les L3 vont ensuite escalader les brins d'herbe et être ingérées par les animaux au pâturage. Elles migrent alors vers la muqueuse digestive de l'abomasum, perdent leur cuticule et muent en L4.

A ce stade, elles peuvent soit entrer en état d'hypobiose et retarder leur développement en restant accrochées à la muqueuse, soit commencer à se nourrir dans le sang de l'hôte. En quelques jours les larves évoluent en stade juvénile L5 puis en stade adulte. Après reproduction des vers, les femelles excrètent à leur tour des œufs et contaminent le pâturage, permettant au cycle de se perpétuer.

1.2. La définition de la résistance

Il existe une distinction nette entre les différents termes souvent utilisés en parlant de parasitisme et que l'on confond parfois (GRAY, 1995 ; RATTRAY, 2003).

La **résistance** au parasitisme qualifie la capacité de l'hôte à résister à l'infestation en contrôlant le nombre de parasites, en empêchant leur implantation, leur survie ou en perturbant leur reproduction dans l'hôte : c'est une notion reliée au système immunitaire.

La **résilience** qualifie la capacité de l'hôte à maintenir un état de santé acceptable et de bons niveaux de production tout en étant infesté : elle s'évalue par le nombre de traitements anthelminthiques nécessaires et par les niveaux de production.

Il faut bien faire la différence entre résistance et résilience. Le but principal des éleveurs étant de maintenir la rentabilité économique de leurs élevages, les animaux doivent être en bonne santé apparente et avec de bons niveaux de production. Il pourrait donc être intéressant de sélectionner sur la résilience et de conserver des animaux très productifs malgré la présence des vers. Cependant, la sélection sur cet objectif n'a aucun effet sur la population de vers en elle-même et ne permet pas réduire la contamination des pâtures. Le milieu reste toujours aussi contaminant pour les animaux, perpétuant ainsi le cycle d'infestation.

Au contraire, en sélectionnant sur la résistance on s'intéresse majoritairement à un critère qui quantifie l'intensité d'excrétion d'œufs : l'OPG (Œufs Par Gramme de matières fécales) et on cherche à obtenir sur le long terme des animaux capables de réduire la population de vers. Les études ont montré que l'OPG était un bon choix de critère de sélection car il est modérément héritable et répétable, ce qui lui permet d'avoir un effet évident sur la diminution de l'excrétion d'œufs pour les générations suivantes. Le nombre d'œufs excrétés

diminue au fur et à mesure des générations sélectionnées, ce qui permet d'assainir le milieu et de diminuer la contamination des animaux qui y pâturent (RATTRAY, 2003).

Des chercheurs australiens ont trouvé une corrélation génétique positive et moyennement élevée ($r=0.56$) entre la résilience et la résistance, mesurées respectivement par la baisse du taux de croissance et les OPG près infestation. En sélectionnant sur l'un des deux critères, on tend alors à sélectionner l'autre dans le même sens. La différence est que l'héritabilité des OPG est plus importante et donc qu'une sélection sur ce critère montrera des résultats plus rapidement ((ALBERS ET AL., 1987) d'après RATTRAY, 2003).

Une question importante pour les éleveurs est de savoir si le statut de résistance d'un animal jouera un rôle sur sa productivité. Avoir un troupeau d'animaux très résistants mais peu productifs et donc peu valorisables économiquement n'est pas rentable pour l'éleveur. Sykes et Coop (2001) ont montré que plus le système immunitaire est efficace et plus il réclame de ressources nutritionnelles, ce qui laisse à penser qu'un animal résistant sera moins productif. C'est une question délicate qui est encore étudiée aujourd'hui et dont la réponse diffère selon les études. Elle sera étudiée ultérieurement dans ce mémoire.

2. La mise en évidence du déterminisme génétique de la résistance

La variabilité des phénomènes de résistance aux strongles gastro-intestinaux a pu être mise en évidence grâce à des études inter races et entre individus au sein d'un même troupeau, ce qui laisse supposer un déterminisme génétique ((CABARET ET GRUNER, 1988 ; GRAY ET AL., 1987 ; BARGER, 1989) d'après WINDON, 1990). Gray et al. (1987) ont conclu dans une synthèse de la littérature existante que la variabilité intra races pouvait être aussi importante que la variabilité inter races et permettait d'envisager une sélection efficace sur la résistance au parasitisme à l'intérieur même d'une race. L'estimation de cette variabilité génétique a fait l'objet de nombreuses publications avec des exemples connus comme les races Mérinos, Romney, Scottish Blackface ou encore Soay sheep (WINDON, 2001).

2.1. La sélection interrassiale

L'observation de différentes races ovines montre qu'elles réagissent différemment à la présence de parasites. En général, les races locales sont les plus résistantes et donc les plus productives dans leur milieu. Des études ont en effet montré que les races tropicales pouvaient être très résistantes face à *Haemonchus contortus* qui est lui aussi d'origine tropicale. On peut citer parmi elles la Red Maasai, la Sainte Croix, la Florida Native et la Martinik Blackbelly. Toutefois, ces races ne répondent pas aux exigences des éleveurs des pays tempérés, que ce soit pour la production de viande (moins productives) ou la production de laine (couleur, texture). On observe donc dans les élevages des races qui remplissent ces critères de production, comme la race Mérinos, mais qui sont plus sensibles aux parasites.

Il y a tout de même des races non tropicales plus résistantes à certains parasites que d'autres comme la Scottish Blackface envers *Ostertagia circumcincta* (RATTRAY, 2003) ou la race Texel pour *Teladorsagia circumcincta* (STEAR ET AL., 2007). Le croisement pourrait être un moyen intéressant de conjuguer les caractères d'une race très productive et la résistance au parasitisme d'une race qui ne l'est pas. Gray et al. (2007) rapportent que peu d'études ont été menées sur les effets des croisements sur la résistance aux parasites gastro-intestinaux. Toutefois, des animaux Border Leicester x Mérinos ont montré plus de résistance que des

Mérinos en race pure, de même que des Texel x Romney en Nouvelle Zélande par rapport à des Romney en race pure. Si les tentatives de substitution de races avec les races tempérées, inadaptées au milieu, échouent généralement dans les milieux tropicaux, elles peuvent réussir en substituant une race tropicale par une autre. Par exemple, la Sainte Croix est résistante en Indonésie et aux Philippines et la Martinik Blackbelly est résistante en Indonésie (DE LA CHEVROTIERE, 2009).

2.2. La sélection interindividuelle

Un autre moyen de sélectionner de la variabilité génétique est de la rechercher à l'intérieur même d'une race. Chez le Mérinos australien, un certain nombre de lignées ont ainsi été développées en réponse à leur environnement. Windon (1996) relate une étude comparant plusieurs lignées de Mérinos représentatives des grandes variétés commerciales. Elles sont infestées expérimentalement par plusieurs parasites et dans des environnements différents. Le bilan de cette étude est que 85% de la variation génétique se situe à l'intérieur des troupeaux contre seulement 4 à 9% entre les différentes variétés et lignées. La sélection intra race semble donc être le terrain le plus avantageux de l'amélioration génétique. Pour la réaliser, on met en place un schéma de sélection en définissant l'objectif de sélection (augmenter la résistance au parasitisme), des critères de sélection (par exemple OPG) et des coefficients de pondération pour les différents caractères d'intérêt (index).

3. Les mécanismes immunologiques impliqués dans la résistance

La compréhension globale de la résistance aux strongles gastro-intestinaux nécessite la connaissance des mécanismes sous-jacents. Dès 1988, Presson et al. ont montré que des ovins résistants après plusieurs infestations ou provenant de lignées sélectionnées sur la résistance avaient des taux de leucocytes supérieurs à ceux d'animaux non résistants (d'après GRAY, 1997). D'autre part, des immunosuppressions à l'aide de dexaméthasone dans des lignées sélectionnées sur la résistance à *H. contortus* ont mené à une réversion de la résistance, leur permettant de conclure qu'une telle sélection était dépendante de processus immunitaires.

Durant le cycle de vie du parasite, les larves ingérées par l'hôte au stade L3 passent au stade L4 dans la muqueuse intestinale de ce dernier. Sa réponse à cette infestation se manifeste par des réactions du système immunitaire qui font intervenir diverses composantes qui éliminent les parasites. Des études ont régulièrement fait la synthèse des connaissances sur ces mécanismes immunitaires (STEAR ET AL., 1998 ; MILLER ET HOROHV, 2006).

Chez les vertébrés, le système immunitaire de l'hôte comprend deux parties distinctes mais liées : la réponse immunitaire innée, ou non spécifique, et la réponse immunitaire acquise, ou spécifique (RATTRAY, 2003).

La réponse immunitaire innée est en fait la première barrière contre tout agent pathogène menaçant l'hôte. On la qualifie de « non spécifique » puisqu'elle se compose de différents systèmes bloquant bactéries, virus ou parasites infectant l'hôte mais sans les reconnaître particulièrement : c'est une réponse générale. On distingue plusieurs types de barrières, anatomiques (peau, membranes), physiologiques (température, acidité), phagocytiques et inflammatoires. Suite à la mise en place de ces mécanismes de défense par

Table 1. Major anthelmintic classes used in the control of parasitic nematodes of small ruminants and horses

Drug	Host	Year of initial drug approval ^a	First published report of resistance ^b	Refs
Benzimidazoles				
Thiabendazole	Sheep	1961	1964	[7,8] ^c
	Horse	1962	1965	
Imidothiazoles-tetrahydropyrimidines				
Levamisole	Sheep	1970	1979	[57]
Pyrantel	Horse	1974	1996	[58]
Avermectin-milbemycins				
Ivermectin	Sheep	1981	1988	[59] [37]
	Horse	1983	2002 ^c	
Moxidectin	Sheep	1991	1995	[60, 61] ^d
	Horse	1995	2003 ^c	

^aThe exact approval date will vary between countries.

^bDates given are for publication of the first documented resistance. In many instances, there are earlier published reports of suspected resistance and/or unpublished reports of resistance.

^cSuspected resistance in *Parascaris equorum*, but not yet confirmed in a controlled efficacy study.

^dStolcombe, J.O.D. (2003) *Parascaris* resistance to macrocyclic lactones. In *Proceedings of the World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology 19th International Conference*, p. 180, held 10–14 August 2003, in New Orleans, LA, USA.

Figure 2 : Classes d'anthelminthiques les plus utilisés pour le contrôle du parasitisme des nématodes chez les petits ruminants et les chevaux (KAPLAN, 2004)

Table 2. General worldwide situation in levels of anthelmintic resistance among livestock hosts

Drug class	Hosts with high resistance ^{a,b}	Hosts with emerging resistance ^c	Major livestock-producing areas where drug is still highly effective in sheep, goats and horses
Benzimidazoles	Sheep, goats, horses	Cattle	None
Imidothiazoles-tetrahydropyrimidines			
Levamisole (ruminants)	Sheep, goats	Cattle	None
Pyrantel (horses)	Horses (USA only)	Horses	Unknown – few recent studies outside USA
Avermectin-milbemycins			
Ivermectin	Sheep, goats, cattle	Cattle, horses ^d	Horses – worldwide Sheep, goats – Europe, Canada
Moxidectin	Goats	Sheep, goats, cattle, horses ^d	Horses – worldwide Sheep – most regions

^aIn all cases, references to resistance relate to cyathostomin nematodes of horses and/or trichostrongylid nematodes of ruminants unless otherwise specified.

^bHigh resistance is defined as a level and prevalence of resistance that is sufficient to warrant general concern of using that drug on a particular property without prior testing for efficacy. It should be understood that many species of gastrointestinal nematodes infect ruminants and high resistance in any one species is sufficient for inclusion in this list. If high resistance is known to occur in only a single country and/or region, then it is specifically mentioned. If high resistance is known to occur in more than one region, then no reference is made, but this does not necessarily mean that there is high resistance everywhere.

^cEmerging resistance is defined as a situation where anthelmintic resistance is reported to occur, but prevalence is not known and the level and distribution of resistance is not recognized as a severe problem.

^dOnly in *Parascaris equorum*; presently, there is no evidence of resistance in cyathostomin or *Strongylus* spp. nematodes.

Figure 3 : Situation mondiale des niveaux de résistance aux anthelminthiques parmi les différentes espèces d'hôtes (KAPLAN, 2004)

l'organisme, si le pathogène réussit à les contourner le second type de réponse se met en place.

La réponse immunitaire acquise ou « spécifique », diffère de la première réponse dans le sens où elle reconnaît l'organisme infectant et réagit en conséquence. Ce système garde en mémoire les infections précédentes, reconnaît le pathogène et l'élimine spécifiquement. Généralement, on considère qu'un ovin doit avoir été en contact avec les différents stades de développement du parasite pendant environ 12 semaines pour développer cette immunité. Elle aussi comporte plusieurs mécanismes : spécificité antigénique, diversité, mémoire et reconnaissance du « non soi ». Les principales pistes étudiées reposent sur la réponse humorale (immunoglobulines A et anticorps) et les mécanismes cellulaires (lymphocytes T, éosinophiles, mastocytes, cytokines, cellules CD4⁺ T-helper Th2).

Enfin, l'âge est aussi un facteur déterminant de cette immunité. Bishop et al. (1996) ont étudié l'infestation d'agneaux Scottish Blackface de 1 à 6 mois. Ils ont ainsi trouvé des corrélations génétiques entre les mesures successives d'OPG très proches de 1 pour les agneaux de plus de 3 mois, ce qui montre que les OPG mesurés à des âges différents sont bien l'expression d'un même caractère. De plus, l'héritabilité estimée des OPG croît avec l'âge (de 0.01 à 1 mois à 0.22 à 6 mois) alors que les effets environnementaux maternels importants à la naissance diminuent (de 0.36 à 1 mois à 0.08 à 6 mois). Au moment de sa naissance, l'agneau est donc protégé par les anticorps de sa mère et n'a pas de mécanismes de résistance propres, il doit acquérir sa propre immunité au fil du temps.

4. Le développement de la résistance aux anthelminthiques

Contre les parasites gastro-intestinaux, le moyen de lutte privilégié des éleveurs a pendant longtemps été basé sur un panel de molécules anthelminthiques souvent utilisées de manière régulière et préventive (cf. figure 2). En réponse à ces traitements non raisonnés, la population parasitaire a réagi en développant des résistances (cf. figure 3). Ces phénomènes ponctuels en France pour le moment privent aujourd'hui les éleveurs de leur moyen de lutte le plus efficace et les obligent à revoir leurs pratiques actuelles sous peine de ne plus être en mesure de combattre la présence des parasites. Il faut ainsi prendre garde aux animaux aux caractéristiques de production intéressantes mais qui seraient éliminés sur le critère de résistance aux parasites : il est maintenant possible de les traiter facilement et à moindre coût mais ils conditionnent les fréquences de traitement de tout le troupeau. Les stratégies d'aujourd'hui prennent en compte le besoin global du troupeau plus que les besoins individuels des animaux (BISSET ET AL., 2001).

4.1. Un état des lieux préoccupant

4.1.1 La situation mondiale

Afin de répondre aux problèmes de parasitisme récurrents qui sont devenu un véritable enjeu économique, l'utilisation d'anthelminthiques s'est banalisée. C'est une méthode très efficace, peu coûteuse, à large spectre d'action et facile à appliquer. Sa mise en œuvre non raisonnée a eu pour effet l'apparition de phénomènes de résistance aux anthelminthiques chez

les vers. Des résistances à une molécule puis à plusieurs qui font qu'aujourd'hui certaines souches de parasites sont résistantes à tous les anthelminthiques présents sur le marché.

Ces résistances sont aujourd'hui fréquentes et toutes les espèces sont concernées bien que les plus durement atteints restent les petits ruminants. L'hémisphère sud est une zone très touchée par ce phénomène, dont en particulier la Nouvelle Zélande et l'Australie qui sont de grands pays d'élevage ovin. Des études ont aussi montré l'apparition de multi résistances dans plusieurs pays d'Afrique du sud (SHEFERAW ET ASHA, 2010 ; WANYANGU ET AL., 1996) et dans le sud des Etats-Unis (Amérique latine, Brésil, Argentine) (CABARET ET AL., 2009). Dans ces derniers pays, la situation devient même critique (Paraguay, Uruguay) avec des résistances tellement étendues et multiples que l'élevage ovin est en danger (WALLER, 1997).

4.1.2. La situation européenne et française

L'Europe et la France n'échappent pas à la résistance aux anthelminthiques, que ce soit en élevage bovin, caprin ou ovin (KERBOEUF ET AL., 1985 ; XU ET AL., 1998 ; CHARTIER ET AL., 2001 ; WOLSTENHOLME, 2004). La situation est toutefois moins grave que dans les pays du sud mais doit être rigoureusement contrôlée dès maintenant (DEMELETER ET AL., 2009).

Waller (1997) faisait un bilan de la situation sur les différents continents, mais le constat n'est pas simple. Dans certains pays, les études de parasitisme ne sont pas réalisées et la résistance n'est constatée qu'une fois déjà bien établie dans les troupeaux. En 1997 on pouvait déjà noter que ce phénomène de résistance se développait à travers toute l'Europe, principalement associé à la molécule anthelminthique du benzimidazole. Des résistances inquiétantes à l'ivermectine se sont développées chez les ovins et les caprins en Ecosse depuis 1992 ainsi qu'au Danemark. La dernière de ces molécules, le lévamisole, reste relativement efficace mais des résistances sont apparues chez les porcins au Danemark et en Allemagne. En France, des troupeaux ont été diagnostiqués à la fois résistants au benzimidazole, très utilisé comme anthelminthique, et au lévamisole (CHARTIER ET AL., 2001).

Les chercheurs et les éleveurs ont depuis plusieurs années pris la mesure des conséquences que pourraient avoir ces résistances et de la nécessité d'agir aujourd'hui pour bloquer cette évolution. De nombreux travaux sont donc menés à travers le monde sur les déterminismes de la résistance et les moyens de lutte.

4.2. Les méthodes alternatives

Ces phénomènes de résistance ont eu pour résultat une prise de conscience sur la nécessité de développer des moyens de lutte alternatifs contre les parasites gastro-intestinaux. Les consommateurs se préoccupent aussi de plus en plus de l'écologie et de l'impact des produits chimiques sur l'environnement, de la qualité des produits alimentaires et des résidus chimiques que l'on peut y trouver suite aux différents traitements qui auront eu lieu dans la vie de l'animal. Il est donc préconisé d'agir dans une optique de gestion durable du parasitisme et d'allier les différentes méthodes de lutte dans une approche intégrée. Les actions mises en œuvre seront différentes selon la partie du monde dans laquelle on se situe, le système et le type de production. Des études ont ainsi été menées aussi bien en élevage conventionnel qu'en élevage biologique (CABARET, 2004) et dans différentes situations climatiques.

Plusieurs domaines d'action ont ainsi été dégagés (HOSTE, 2005 ; STEAR ET AL., 2007) :

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">- Le raisonnement de l'utilisation des anthelminthiques,- Le développement de solutions nutritionnelles pour améliorer la réponse de l'hôte,- La vaccination des animaux,- Une meilleure gestion du pâturage,- La sélection génétique d'animaux plus résistants. |
|--|

4.2.1. Raisonner l'utilisation des anthelminthiques dans le troupeau

Il est primordial pour les éleveurs de maîtriser la propagation du parasitisme dans le troupeau et de limiter les phénomènes de résistance. L'utilisation non raisonnée d'anthelminthiques finira par entraîner des résistances à une molécule, puis à deux et ainsi de suite, ce qui aura pour résultat une population parasitaire de plus en plus difficile à éradiquer.

Plusieurs facteurs négatifs dans la gestion de ces molécules ont été identifiés. En particulier, il est important de ne pas utiliser la même molécule lors des traitements successifs sous peine d'accélérer l'apparition de la résistance. Il vaut mieux effectuer une rotation dans l'utilisation des produits et cibler les animaux les plus infestés sans traiter l'intégralité du troupeau par prévention. Des méthodes ont été développées qui permettent de repérer les signes cliniques du parasitisme ainsi que les niveaux d'infestation pour décider des animaux à traiter. Il existe aussi des stades plus risqués, des études sur les chèvres laitières françaises ayant par exemple montré que les femelles en première lactation ou à haut potentiel laitier étaient les plus sensibles à l'infestation.

Un des exemples les plus aboutis de lutte est la méthode famacha® développée en Afrique du sud contre *Haemonchus contortus* (VAN WYK ET BATH, 2002). Normalement, l'évaluation de l'infestation passe par des coproscopies régulières, dans lesquelles on analyse les fèces de tous les animaux et on recherche les œufs excrétés. Elle peut être affinée par des autopsies parasitaires, mais ces mesures sont coûteuses à l'échelle du troupeau si effectuées régulièrement. Avec 7 à 8 € par prélèvement individuel en France ou en Italie pour une coproscopie (ce qui équivaut à 15 traitements anthelminthiques à l'aide des molécules les moins coûteuses), 25 € pour une coproculture et 150 € pour une autopsie (CABARET, 2004), elles ne sont pas applicables en élevage. La méthode famacha® consiste en un examen de la couleur des muqueuses de la paupière inférieure des animaux. Le parasite étant hématophage, cette couleur est en relation directe avec l'hématocrite et donc l'état d'anémie des animaux.

Les avantages mis en avant de cette méthode sont une mise en application plus aisée, pas de compétences particulières nécessaires, un prix peu élevé et des traitements adaptés plus facilement. Elle est toutefois controversée, car il faut un certain temps et beaucoup d'expérience avant que l'opérateur ne soit assez expérimenté pour repérer sans faute les différents stades d'infestation et qu'il ne soit trop tard pour sauver un animal malade. Elle demande donc la présence du même examinateur, très qualifié pour ces observations, et nécessite beaucoup de temps, d'organisation et de répétition. Elle n'est donc pas si aisément applicable en élevage.

4.2.2. L'alimentation pour réguler la population parasite

La présence de nématodes gastro-intestinaux crée des troubles digestifs chez les animaux infestés, en particulier dans l'absorption des nutriments. Elle met aussi à contribution des processus métaboliques afin de conserver un taux de globules rouges suffisants puisque le parasite s'en nourrit et que l'hôte est anémié (HOSTE ET AL., 1997). L'alimentation semble donc être un levier d'action possible sur le parasite.

L'effet bénéfique d'une supplémentation de l'alimentation des animaux a déjà été mis en évidence (WALLACE ET AL., 1999). Les études de l'impact alimentaire sur les parasites portent en majorité sur la relation aux protéines puisqu'elles sont les premières concernées par l'action des parasites et qu'elles sont souvent le facteur limitant des régimes animaux (SYKES ET COOP., 2001).

Aussi bien chez les ovins que chez les caprins, l'effet des tanins présents dans certaines légumineuses (MARTINEZ-ORTIZ-DE-MONTELLANO, 2010) ainsi que de certaines cultures à effet anthelminthique ont été et continuent à être étudiés. Waller et Thamsborg (2005) ont montré que les animaux pâturent sur des prairies contenant certaines plantes comme la chicorée sauvage, *Cichorium intybus*, ou le lotier corniculé, *Lotus corniculatus*, excrétaient moins d'œufs que leurs congénères nourris sans ces plantes. Ces plantes contiennent des polyphénols et des tanins qui pourraient agir sur l'immunité de l'hôte.

4.2.3. La vaccination

Puisqu'une partie de la réponse immunitaire est spécifique du pathogène, l'efficacité d'un vaccin résidera dans le renforcement de l'immunité de protection de l'hôte ou dans le ciblage d'éléments nécessaires à la survie du parasite (produits de sécrétion, excrétion, protéines de la cuticule ou du tube digestif) (ENDERLEIN, 2002). Depuis les premiers essais dès 1961 des tentatives de vaccins ont été réalisées à partir de parasites faiblement irradiés en laboratoire ou encore d'antigènes exposés ou cachés. Dans certains cas de phénomènes d'hypersensibilité aux antigènes sont apparus et aucune molécule induisant des niveaux de résistance élevés n'a encore été identifiée (STEAR ET AL., 2007).

Enderlein (2002) recense les différents protocoles vaccinaux testés et leurs succès respectifs. Bien que les essais contre *H. contortus* montrent des résultats prometteurs, d'autres espèces comme *Ostertagia spp.* posent encore beaucoup de problèmes et aujourd'hui seuls des vaccins contre des vers pulmonaires des bovins et des ovins ont été commercialisés. Les laboratoires ne montrent en effet que peu d'intérêt pour développer des outils pour une filière d'une importance relative au regard des enjeux économiques portés par d'autres filières.

4.2.4. L'optimisation des pratiques de gestion des pâtures

Les pâtures sont les principaux milieux de contamination. C'est un cycle sans fin si l'on considère qu'un animal sain s'infeste en présence du milieu contaminé et qu'il contribue ensuite lui-même à l'infestation du milieu en excréant des œufs de parasite.

Plusieurs stratégies peuvent être mises en œuvre de façon complémentaire afin de réguler ces contaminations. D'abord, en tenant compte des rythmes biologiques naturels des larves dans la pâture et en mettant en place des rotations culturales le temps que le milieu redevienne sain. Ensuite, en sélectionnant des cultures qui auront un impact sur la population parasitaire ou en amenant dans le milieu des champignons nématophages, comme

Duddingtonia flagrans (STEAR et al., 2007), qui tue les larves et décontaminent ainsi le milieu. Des études ont déjà été réalisées pour évaluer l'effet de l'incorporation de ces champignons prédateurs dans la ration journalière des animaux. Enfin, il faut raisonner en termes de densité au pâturage et d'intensivité. Plus on met d'animaux sur une unique parcelle et plus cela dure, plus le niveau de contamination du milieu sera élevé.

Le partage des pâtures entre plusieurs espèces et les bénéfices possibles de ces associations ont aussi été considérés comme une solution possible. En effet, il n'est pas rare de voir des rotations entre bovins et ovins sur les mêmes pâtures, voir des modèles mixtes où les ovins et bovins pâturent en même temps. Plusieurs études ont montré qu'une saison de pâture par les bovins suivie d'une occupation par les moutons avait pour résultat une diminution significative de l'excrétion d'œufs chez les moutons. Cependant en système mixte, aucune différence nette dans les niveaux de parasitisme n'était visible si ce n'est un gain de poids plus rapide des animaux (FERNANDES ET AL., 2004, MARLEY ET AL., 2006).

4.2.5. La sélection génétique sur la résistance au parasitisme

Après avoir mis en évidence des différences dans la résistance au parasitisme entre espèces, entre races et à l'intérieur même de ces races, les études ont montré qu'il existait une composante génétique responsable de ces variations (GRAY, 1997). Les chercheurs ont ensuite cherché à définir des objectifs et des caractères de sélection afin d'évaluer la faisabilité de l'intégration de ce caractère dans des schémas de sélection. C'est sur cette méthode de lutte par la sélection génétique que se concentrera le reste de cette partie bibliographique.

5. La voie de la sélection génétique et ses limites

5.1. Une alternative réalisable et efficace ?

La question se pose de savoir si une sélection génétique sur le critère de résistance au parasitisme est vraiment réalisable. De nombreuses études ont pu établir l'existence d'une variabilité génétique à différents niveaux depuis plusieurs décennies ((Gregory, 1937 ; Emik, 1949) d'après DE LA CHEVROTIERE ET AL., 2009) et le succès d'une sélection sur la résistance au parasitisme des strongles a été démontré par les diverses applications pratiques sur des troupeaux australiens et néo zélandais (Windon, 1990; Woolaston and Piper, 1996).

Eady et al. (2003) comparent les effets d'un vaccin, d'une sélection génétique et d'une supplémentation en protéines avec une stratégie de traitements anthelminthiques raisonnés. Le bilan est net, la sélection génétique réduit significativement les FEC de 69% contre une baisse de 35% à 0% pour les autres traitements et les OPG sont inférieurs chez les animaux non traités mais sélectionnés génétiquement par rapport à ceux non sélectionnés mais traités. C'est aussi une stratégie gagnante sur le long terme puisque des animaux placés après l'expérimentation sur les pâtures ayant contenu des animaux sélectionnés, ont vu leur FEC diminuer de 46%.

Après 15 ans de sélection dans un troupeau de Mérinos à laine fine en Nouvelle Zélande à partir de lignées divergentes sur les OPG, Windon (1996) relève une moyenne des comptages d'OPG dans la lignée résistante équivalente à 20 - 30% de celle de la lignée sensible pour une héritabilité des OPG de 0,29 environ. Ces études confirment la faisabilité et l'efficacité d'une sélection à court et long terme.

5.2. Quels caractères utiliser pour mesurer la résistance?

Pour être réalisable sur le terrain la sélection doit s'appuyer sur des caractères qui seront des marqueurs de la résistance, permettant ainsi de prédire la réponse de l'animal face au parasite. Un lien génétique doit exister qui permettra d'intégrer ce caractère dans un index basé sur les performances individuelles des animaux.

Le paramètre le plus communément utilisé en tant que critère de sélection reste l'OPG, qui comptabilise le nombre d'œufs du parasite excrétés par gramme de fèces de l'hôte. C'est un marqueur indirect de la résistance qui permet d'évaluer la charge parasitaire de l'hôte et caractérise l'état du parasite (sa reproduction,...). Dans la bibliographie, de nombreuses études ont situé son héritabilité entre 0,2 et 0,4, ce qui en fait un caractère moyennement héritable et donc bon candidat à la sélection. C'est un caractère facilement mesuré en élevage, ce qui est primordial pour une sélection à grande échelle. Il faut toutefois le manier avec précaution car il met aussi en jeu le degré de contamination de la pâture lorsqu'il est mesuré sur des animaux infestés naturellement et peut être influencé par de nombreux facteurs.

D'autres caractères ont été testés, qui nécessitent de comprendre l'agencement des mécanismes responsables de la résistance de l'hôte. Ce sont généralement des paramètres immunologiques ou physiologiques contrôlés génétiquement. Parmi eux, on retrouve le type d'hémoglobine, les taux d'anticorps, les antigènes des lymphocytes ovins (OLA), la réponse blastogénique des lymphocytes ou la concentration en éosinophiles circulants (GRAY, 1997 ; WINDON, 1990 ; WINDON, 1996). Aujourd'hui, en Australie le dosage des anticorps est communément utilisé et permet de comparer la résistance des animaux infestés par plusieurs espèces de strongles. Ce n'est pas permis par l'OPG puisque les parasites n'ont pas tous la même intensité d'excrétion à moins d'un comptage spécifique de chaque espèce qui serait une démarche lourde à mettre en place (ENDERLEIN, 2002).

5.3. La résistance s'applique t'elle à plusieurs types de parasites ?

Si en conditions expérimentales l'infestation et le type de parasite peuvent être contrôlés, en conditions naturelles la réalité est différente et bien souvent plusieurs espèces de parasites sont présentes en même temps. Il n'y a aucun intérêt à rendre les animaux résistants à un parasite si cela les sensibilise à une autre espèce. Des études basées sur des infestations naturelles mettant en œuvre plusieurs espèces de nématodes ont montré qu'en général les animaux plus résistants à une espèce de parasite étaient aussi plus résistants aux autres espèces (WINDON, 1990). Ainsi, les animaux résistants à *T.circumcincta*, *T.colubriformis* ou *H.contortus* seront aussi résistants aux deux autres espèces, avec des corrélations génétiques importantes ce qui tend à prouver que les mécanismes de défense mis en œuvre sont globalement communs (JACQUIET ET AL., 2009).

5.4. Le parasite peut-il évoluer aussi vite que l'hôte ?

Il ne suffit pas d'augmenter la résistance de l'hôte et de négliger le parasite car une sélection trop drastique comporte des risques. En constituant un troupeau entièrement résistant à un parasite, les effectifs de ce dernier chuteront énormément dans un premier temps. Cela va toutefois imposer une pression de sélection très importante sur le parasite et

sélectionner naturellement les parasites les plus adaptés qui combattent mieux les nouvelles défenses des hôtes. Une nouvelle population parasitaire adaptée à l'hôte initialement résistant peut alors se développer, on appelle cela un contournement de résistance. Ce type de phénomène n'a jamais été observé chez les animaux quelque soit la maladie considérée. La seule observation de ce type a été faite chez le pommier infesté par la tavelure mais le déterminisme génétique sélectionné était monogénique (un seul gène).

L'élément crucial est donc la méthode de sélection qu'il est préférable de baser sur plusieurs gènes. Jacquet et al. (2009) citent plusieurs travaux qui constituent des lignées de parasites chez des hôtes résistants ou sensibles sur plusieurs générations et étudient la façon dont le parasite s'est adapté. Même après 30 générations parasitaires il ne semble pas y avoir d'évolution contre la résistance, ce qui pourrait être dû au grand nombre de gènes impliqués dans la résistance et qui rendent les mécanismes de défense plus difficiles à contourner. Les études se poursuivent pour avoir des indications sur une évolution à plus long terme mais aujourd'hui rien ne laisse présager des risques pour la sélection génétique.

5.5. La sélection sur la résistance impacte t'elle les caractères de production ?

Avant toute sélection sur la résistance au parasitisme, il est important pour les éleveurs de savoir si une résistance accrue aux strongles a un effet significatif ou non sur des caractères de production tels que le poids vif, la croissance, la production laitière ou la qualité de la laine,... Il semble donc logique de vérifier que la mobilisation des défenses immunitaires n'a pas de coût pour l'animal. Coop et al. (1985 (d'après DAVIES ET AL., 2005)) ont observé que chez des agneaux Suffolk en croissance menés à l'herbe et infestés par *Ostertagia circumcincta* l'infestation pouvait réduire le taux de croissance d'un tiers à un quart. Le même effet est relevé par Stear et al. (2003) lors d'une infestation par *Teladorsagia circumcincta* qui cause une déficience en protéines.

Chez des agneaux Scottish Blackface de plus de 3 mois menés à l'herbe et exposés à des infestations naturelles mixtes, Bishop et al. (1996) trouvent des corrélations génétiques négatives entre OPG et poids vif proches de -1 (de -0.63 à -1), ce qui met en évidence une forte liaison entre ces deux caractères et même une contre sélection sur le poids vif quand on sélectionne dans le même temps sur la résistance au parasitisme. Le résultat est similaire chez Stear et al. (1997) avec des corrélations génétiques fortes et négatives (-0.85 en moyenne).

Mais en 2004, quand Bishop et al. étudient des agneaux Texel infestés naturellement par des espèces de Strongyles et de Nematodirus, la moyenne des corrélations génétiques entre OPG et poids vif est de -0.13 pour les Strongyles et 0.17 pour Nematodirus. Les corrélations génétiques varient cependant beaucoup selon la période de l'année et un modèle de réputation voit la corrélation moyenne pour Nematodirus passer à -0.09.

Bishop et al. relèvent dans leurs deux études que les résultats varient beaucoup dans la bibliographie, certains articles notant même des corrélations génétiques non significativement différentes de 0. Il semble que dans les climats australiens et néo-zélandais, les corrélations génétiques tendent à être proches de 0 tandis qu'en climat européen elles semblent proches

de -1. Ces disparités pourraient s'expliquer par le fait que l'OPG reflète l'état de l'animal à un instant donné et pour une infestation particulière, tandis que le poids vif dépend d'une multitude de facteurs et de la vie passée de l'animal. Ce résultat peut aussi dépendre du comportement des animaux. Un animal en croissance rapide ingérera beaucoup d'herbe et donc beaucoup de vers, d'où les corrélations positives entre l'intensité de l'infestation et les taux de croissance. Au contraire, en infestation naturelle les animaux peuvent s'adapter en modifiant leur alimentation de manière à réguler l'infestation (STEAR ET AL., 2004).

Le bilan général montre une tendance à obtenir des corrélations génétiques négatives. Ces poids sont cependant mesurés lors des infestations et ne traduisent pas l'influence génétique de la résistance chez un animal non infesté, ce à quoi nous nous intéresserons dans la seconde expérimentation étudiée dans ce mémoire.

Il aussi garder à l'esprit qu'une sélection sur la résistance au parasitisme se répandra majoritairement par le biais de la voie mâle. Il est plus facile de réaliser les coprologies et autres mesures régulières sur des animaux en station de contrôle que sur des troupeaux entiers et souvent à l'herbe. Même si production et résistance ne sont pas génétiquement corrélées, toute sélection sur la résistance au parasitisme conduira à une sélection moins efficace sur les caractères de production. Des béliers avec de bonnes performances sur des critères autres que le parasitisme pourraient ainsi être écartés (JACQUIET ET AL., 2009).

5.6. Quels apports de l'information moléculaire ?

Les parties précédentes montrent que beaucoup de paramètres interviennent dans la manifestation de la résistance et qu'ils ne sont pas reconnaissables et quantifiables de façon évidente. Le déterminisme génétique mis en évidence a été étudié grâce à des modèles dits polygéniques dans lesquels l'effet génétique est la somme d'une multitude de gènes à effet faible qui influencent le caractère d'intérêt. L'objectif final en intégrant de l'information moléculaire est de gagner en précision par rapport à la seule information phénotypique et d'optimiser les méthodes de sélection pour gagner en rapidité et éviter des protocoles trop longs, coûteux et nécessitant un grand nombre d'animaux.

On cherche donc à identifier les gènes intervenant dans la résistance au parasitisme et à déterminer quelles sont les régions du génome qui auront un effet sur les caractères quantitatifs à variation continue tels que l'OPG ou la taille des vers. Ces régions sont appelées QTL ou Quantitative Trait Loci, et certaines ont déjà été identifiées sur une dizaine de chromosomes différents. ((JACQUIET ET AL., 2009 ; CHARON, 2003)).

Ces outils permettent de développer des méthodes plus fiables et efficaces. Par exemple, la sélection assistée par marqueurs (SAM) chez les bovins, utilise des marqueurs de l'ADN et des QTL afin de prévoir le potentiel génétique d'un animal grâce à l'étude de son ADN. En détectant les marqueurs, on prédit l'allèle au QTL et on peut calculer l'index de l'animal. Cette méthode permet de s'affranchir des variations environnementales et de prédire dès le plus jeune âge de l'animal ses futures capacités de production. C'est une aide précieuse pour des caractères difficiles, coûteux à mesurer à large échelle ou à faible héritabilité

Après cette revue bibliographique sur la sélection sur la résistance au parasitisme, passons à l'étude des deux jeux de données afin de répondre aux questionnements de l'introduction.

II/ LE CONTEXTE DU STAGE

1. Présentation de l'organisme d'accueil [2]

J'ai réalisé mon stage de fin d'études à l'INRA, l'Institut National de la Recherche Agronomique. Cet institut de recherche publique a pour vocation d'accompagner les filières agronomiques et les territoires à travers les mutations et les évolutions des contextes scientifiques et du monde agricole en prenant appui sur 3 grandes thématiques : **Agriculture, Alimentation et Environnement**, dans une perspective de développement durable.

1.1. L'INRA en quelques chiffres

- Le **1^{er}** institut de recherche agronomique européen dans les domaines de l'agriculture, de l'alimentation et de l'environnement,
- Le **2^{ème}** institut mondial pour ses publications scientifiques en sciences agricoles,
- Le **2^{ème}** institut de recherche publique française.

- **19** centres engagés dans **21** pôles thématiques et près de **150** sites de recherche et d'expérimentation (France et outre-mer),
- **14** départements scientifiques dans les domaines de l'agriculture, de l'alimentation et de l'environnement-
- **208** unités de recherche dont **137** unités mixtes de recherche (UMR) associant l'Inra à d'autres organismes de recherche ou d'enseignement supérieur.



- Des partenariats socio économiques et d'innovation ainsi que des partenariats académiques,
- **772,109** millions d'euros de ressources en 2009.

- **8 532** agents titulaires au 31/12/2009, **1 839** scientifiques, **2 572** ingénieurs, **4 121** techniciens et administratifs,
- **1 891** doctorants encadrés par l'Institut en 2008/09 et de nombreux pré-doc et post-doc.

Le centre INRA Toulouse Midi-Pyrénées développe 5 grands domaines de recherche :

- Génome et amélioration des productions,
- Sécurité sanitaire des aliments,
- Transformation des produits,
- Environnement, territoire et société,
- Economie de l'environnement et des marchés.

1.2. La SAGA, Station d'Amélioration Génétique des Animaux

Le département de Génétique animale met en place les méthodes et les outils d'amélioration et de conservation génétique des populations d'animaux d'élevage. L'objectif est d'étudier le déterminisme génétique de leurs caractères d'intérêt agronomique ainsi que d'élargir et affiner les connaissances en biologie intégrative animale.

Le département développe 3 thèmes contribuant aux axes globaux définis par l'INRA :

- L'analyse de la structure et du fonctionnement des génomes animaux,
- L'analyse de la variabilité génétique des caractères phénotypiques,
- Les méthodes de gestion des populations (diversité et amélioration génétique).

Les recherches à la SAGA concernent l'amélioration génétique des animaux d'élevage (en particulier petits ruminants, lapins et palmipèdes gras). Par la sélection, le but est d'adapter au mieux les animaux aux conditions de production actuelles en passant d'un objectif de productivité accrue à un contexte qui favorise de nouveaux critères tels que la qualité des produits, la maîtrise des coûts, la résistance aux maladies, ...

Les sujets de recherche se diversifient en profitant au mieux des avancées scientifiques et technologiques majeures, que ce soit en base de données, en génomique ou en traitement et circulation de l'information.

2. La problématique du stage

La résistance au parasitisme des strongles gastro-intestinaux fait l'objet de recherches depuis de nombreuses années en France et à travers le monde. Ce caractère n'est pas encore pris en compte dans les schémas de sélection ovins en France, mais face au développement de résistances aux produits de traitement dans plusieurs pays et aux problèmes que cela pourrait engendrer, l'INRA répond à la demande des éleveurs en proposant des stratégies de sélection.

Alors que les études et les tentatives de sélection à l'étranger ont montré la possibilité de sélectionner efficacement sur la résistance au parasitisme, certaines races s'intéressent à ce caractère qui peut fortement nuire à la bonne santé physique et économique d'un troupeau. Dans le Pays basque, qui est un terrain propice au parasitisme, les OS Basco Béarnaise et Manèche ont commencé des tests de mesure de la résistance après infestation expérimentale et envisagent une future intégration de ce caractère dans les schémas. Des expériences d'infestation expérimentale ou naturelle ont déjà été mises en place par l'INRA dès 2006 en partenariat avec diverses organisations, de manière à étudier le parasitisme sur un panel de races françaises : Blanche du Massif Central, Manèches tête noire ou tête rousse, Basco Béarnaise, Charmoise, Roussin, Romane ou encore Martinik Blackbelly.

Ainsi, les objectifs du stage sont multiples. Dans un premier temps, on cherche à vérifier l'efficacité de la sélection en étudiant la transmission de la résistance des parents aux descendants. C'est aussi l'occasion de tester les caractères choisis comme critères de la sélection, les OPG et l'hématocrite.

Dans un second temps, on s'intéresse aux liens génétiques entre les caractères de parasitisme et la croissance par le biais d'un caractère de production pris en compte dans les index et primordial pour les éleveurs : le Gain Moyen Quotidien ou GMQ. Le point innovant par rapport à la bibliographie existante est que les poids utilisés sont mesurés hors infestation. Enfin, les génotypages effectués sur la population permettront d'améliorer la précision des estimations en permettant une meilleure estimation des ressemblances entre individus.

Ces deux aspects conjugués permettront ainsi de réfléchir à la façon d'introduire ce caractère dans les schémas de sélection, d'estimer la pertinence des critères de sélection utilisés et la manière de les utiliser pour une efficacité optimale.

III/ L'ETUDE DE LA TRANSMISSION DE LA RESISTANCE AUX DESCENDANTS PAR LE BIAIS D'UNE SELECTION DIVERGENTE

1. Le projet : les enjeux et les partenaires

Fédatest est une station de testage de béliers de races rustiques à des fins génétiques qui se veut être un lieu de démonstration et d'innovation. Regroupant 18 organisations de producteurs du grand sud de la France, Fédatest est le lieu d'expérimentation de divers protocoles sur des objectifs tels que la résistance au parasitisme, l'adaptation des races rustiques au milieu, le comportement des animaux vis à vis de leur progéniture et des hommes, ainsi que les qualités bouchères des agneaux.

Fédatest présente à la fois une diversité de races, avec les Blanche du Massif Central (BMC), Lacaune (rameau ovitest) et Noire du Velay se situant sur les fermes de Laroue et de Paysat-bas, et une diversité d'installations d'évaluation, avec les Stations de Contrôle Individuel (SCI) des jeunes mâles de toutes les races du massif central et le Centre d'Insémination Artificielle des Races Ovines des Massifs. C'est un regroupement important de structures diversifiées mais complémentaires.

Le centre de Fédatest de Mazeyrat d'Allier s'est donc avéré être un partenaire privilégié et très intéressant pour la mise en place pratique d'une étude dès 2006. Cette suite d'expérimentations en parasitologie s'est déroulée sur 3 ans, de 2006 à 2008, et s'inscrit dans un dispositif de sélection destiné à améliorer la résistance aux nématodes gastro-intestinaux des races ovines allaitantes qui le souhaiteront. Les expérimentations précédentes sur le parasitisme s'étant exclusivement déroulées dans des stations expérimentales de l'INRA, c'est aussi un moyen de vérifier que les conclusions s'appliquent en exploitation.

Les essais préliminaires réalisés en 2006 avaient pour but d'évaluer la faisabilité de l'expérience et présentaient deux objectifs à des niveaux différents :

- **Scientifique, pour l'INRA** : Mettre en évidence une variabilité individuelle de résistance aux strongles gastro-intestinaux entre les animaux selon leur patrimoine génétique,
- **Economique, pour Fédatest** : Démontrer que l'on peut infester les animaux(avec une dose parasitaire raisonnable) et provoquer une réaction envers le parasite sans gêner le développement des jeunes mâles qui pourront être ultérieurement sélectionnés en tant que reproducteurs élite ou pour l'insémination artificielle, et donc sans pertes économique pour Fédatest.

Les résultats de 2006 ayant été concluants, l'expérimentation a pu être réalisée en 2007/2008 afin de démontrer son efficacité aux professionnels récalcitrants et envisager des travaux à plus grande échelle.

Je ne développerais pas le protocole ici car je n'ai pas traité ces données. En effet, elles avaient déjà été en partie étudiées par Mr Jacques Bouix, ancien chercheur de

l'INRA. Il s'agit ici de confirmer la pertinence des méthodes choisies et d'intégrer de nouvelles informations, en particulier l'information moléculaire fournie par les filiations qui n'avait pas pu être prise en compte à l'époque et poursuivre l'analyse.

L'objectif de la première année d'expérimentation est d'abord d'étudier la **variabilité individuelle** de l'excrétion d'œufs et d'un paramètre sanguin chez des béliers BMC infestés expérimentalement par *Haemonchus contortus* à 2 reprises (cf. tableau 1). Une **sélection divergente** est ensuite effectuée en conservant les animaux extrêmes, c'est-à-dire les béliers les plus résistants et les plus sensibles à ce parasite. Cela permettra d'étudier la transmission de la résistance dans la descendance en 2008.

2. Matériel et méthodes

2.1. Population et plan expérimental

Le protocole mis en place à la station de Fédatest porte sur un groupe de 115 jeunes mâles de race Blanche du Massif Central en fin de période de contrôle. La BMC est une race allaitante qui se caractérise par sa rusticité et de bonnes qualités maternelles : c'est une bonne laitière, avec une bonne prolificité et un agnelage précoce. Cette race constitue le premier schéma ovin allaitant français et fait partie des races mesurées à Fédatest.

Deux groupes sont constitués et infestés vers 6 mois, 108 animaux sur les 115 ont des mesures. Un premier lot infesté comporte 87 têtes, contre 21 pour le lot témoin. Le protocole expérimental est détaillé dans le tableau 1. La souche parasitaire Humeau utilisée est sensible à tout type d'anthelminthique. Les animaux du lot témoin ne sont pas infestés mais reçoivent le traitement anthelminthique aux mêmes moments que les animaux du lot infesté.

Tableau 1 : Protocole expérimental de 2007

Béliers, race BMC, fin de période de contrôle, centre Fédatest	
Lot 1 = Infesté (N=87)	Lot 2= Témoin (N=21)
<u>Infestation n°1 :</u> 5 000 larves d' <i>Haemonchus contortus</i> , souche Humeau Période d'infestation= 34j	Pas d'infestation
Traitement anthelminthique à l'ivermectine orale (ORAMEC ND, 0,2 mg/kg de poids vif)	
<i>Période de repos= 15j</i>	Pas d'infestation
<u>Infestation n°2 :</u> 4 000 larves d' <i>Haemonchus contortus</i> , souche Humeau Période d'infestation= 30j	
Traitement anthelminthique à l'ivermectine orale (ORAMEC ND, 0,2 mg/kg de poids vif)	
A J0, J30 et J0, J34, prélèvement sanguin et analyses coproscopiques	

Au début (J0) et à la fin (J34 et J30) de chaque période d'infestation, des mesures sur les paramètres d'infestation sont réalisées et analysées à l'école vétérinaire de Toulouse. Des prélèvements de sang sur EDTA et de fèces sont réalisés dans les deux lots. Les analyses coproscopiques sont réalisées selon la méthode de Mac Master modifiée (Raynaud, 1970). L'hématocrite est mesuré avec la méthode de concentration sanguine en tube microhématocrite.

On étudie l'intensité d'excrétion d'œufs à J0 (opg1) et J30 (opg2) de 1^{ère} infestation, puis à J0 (opg3) et J34 (opg4) de 2^{ème} infestation. De même, les mesures d'hématocrite s'effectuent à J0 (hem1) et à J30 (hem2), puis à J0 (hem3) et J34 (hem4). Le déroulement des mesures est indiqué sur la figure 4.

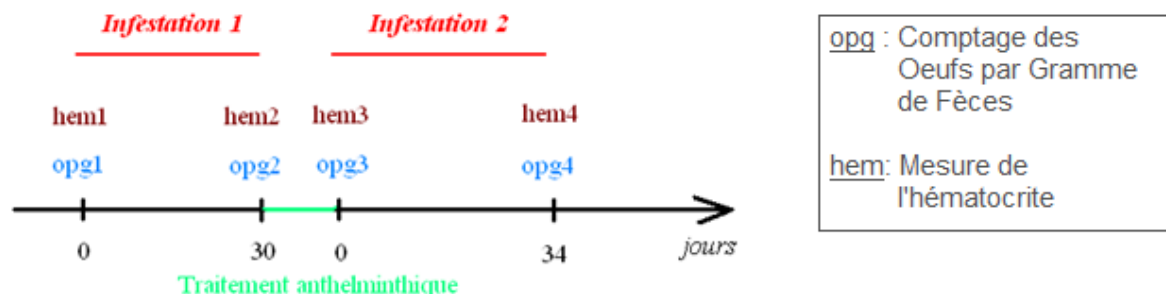


Figure 4 : Plan expérimental de 2007

Au final, après les deux infestations, une dizaine d'individus infestés extrêmes sont conservés : la moitié très sensible au parasite et l'autre très résistante. Ils sont utilisés comme reproducteurs sur des femelles de Fédatest et sont séparés en 2 enclos selon leur statut de résistance. **107 descendants sont obtenus, 37 de père résistant (R) et 70 de père sensible (S).** Ils subissent à leur tour deux infestations par 5000 L3 d'*H. contortus* de 33 et 35 jours respectivement, selon un plan expérimental similaire au précédent. Des mesures d'OPG et d'hématocrite sont effectuées à J0 et J33, puis à J0 et J35.

2.2. Les outils et méthodes de l'analyse

Un tri est effectué pour effacer les doublons présents dans les données de coprologie et d'hématologie puis récupérer d'une part les individus témoins et d'autre part les individus infestés. Au final, il y a **21 témoins et 87 infestés**.

Dans la bibliographie du parasitisme gastro-intestinal, les distributions des OPG sont souvent asymétriques et s'apparentent à une loi négative binomiale (BARGER, 1985 D'APRES WINDON, 1990 ; GABA ET AL., 2005) : cette distribution est qualifiée de surdispersée ou agrégée. Cela implique qu'une faible partie des hôtes porte une grande partie des parasites. Afin de traiter cette distribution asymétrique des mesures d'OPG une étape de transformation pour normaliser les mesures a été nécessaire. Usuellement, des transformations logarithme ou racine x-ième sont utilisées. Le choix de la transformation la plus normalisante a été effectuée grâce à la procédure univariée du logiciel SAS® version 9.2. Les variances des OPG ont ensuite été homogénéisées pour permettre de considérer correctement les deux mesures OPG dans un modèle à données répétées.

Les différents effets fixes du modèle pour 2007 ont été testés grâce à la procédure GLM de SAS®, aucun effet environnemental significatif n'a été mis en évidence. Puis en 2008, la procédure MIXED permet de considérer des effets aléatoires dans le modèle. Elle a été utilisée pour considérer à nouveau un modèle répété pour les 2 mesures d'OPG et d'hématocrite.

Le calcul des valeurs individuelles a été effectué avec le logiciel VCE4 version 4.2.5 selon un modèle de données répétées pour les caractères OPG, hématicrite et différence d'hématocrite, avec un effet animal aléatoire et un effet numéro d'infestation fixe. Enfin, une ACP a été réalisée grâce à la procédure ANOVA de SAS.

3. Résultats

3.1. Les variables d'étude

Tableau 2: Statistiques de centrage et dispersion pour les individus infestés

Coprologies (OPG)	Première infestation		Deuxième infestation	
	opg1	opg2	opg3	opg4
Moyenne (Ecart-Type)	0 (0)	3449 (1486)	0 (0)	2891 (1849)
Hématologie des infestés (HT en %)	Première infestation		Deuxième infestation	
	hem1	hem2	hem3	hem4
Moyenne (Ecart-Type)	34.17 (3.08)	25.48 (3.51)	31.55 (2.60)	27.32 (3.01)
Hématologie des témoins (HT en %)	Première infestation		Deuxième infestation	
	hem1	hem2	hem3	hem4
Moyenne (Ecart-Type)	35.20 (2.67)	35.04 (2.94)	35.90 (2.60)	33.35 (3.18)

3.1.1. Les OPG

Les données OPG indiquent que la mesure à J0 en 1^{ère} infestation est toujours nulle : les animaux étaient bien tous sains avant le début de l'expérience. De même, qu'ils soient infestés ou témoins, la mesure à J0 en 2^{ème} infestation est elle aussi nulle : le traitement anthelminthique a donc été très efficace, les animaux n'excrètent plus d'œufs. On s'intéressera maintenant tout particulièrement à opg2 et opg4 ainsi qu'aux hématocrites correspondants hem2 et hem4, qui fournissent des informations sur la situation des animaux à la fin des périodes d'infestation.

Les moyennes et écart-types des différentes variables sont présentées dans le tableau2. Pour les animaux infestés, l'excrétion d'œufs est nulle à J0 puis s'étale de **900 à 8200 OPG** à J30 avec une moyenne de **3349 OPG** et un maximum situé dans la classe [2501-3000] OPG en 1^{ère} infestation. En 2^{ème} infestation elle s'étale de **0 à 8050 OPG** à J34, avec une moyenne de **2891 OPG**. On ne retrouve plus une seule classe présentant un maximum mais 3 classes présentant des valeurs supérieures similaires. La répartition des béliers représentée sur la figure 5 selon l'intensité d'excrétion a évoluée entre les deux infestations et n'est plus unimodale en 2^{ème} infestation. L'écart-type augmente en 2^{ème} infestation, ce qui montre une plus grande variabilité des variables d'infestation entre les animaux et donc une dispersion accrue des valeurs.

Tous les animaux infestés ne sont pas représentés pour tous les OPG car il arrive que le prélèvement ne puisse être réalisé, l'animal ayant déjà déféqué ou étant trop stressé.

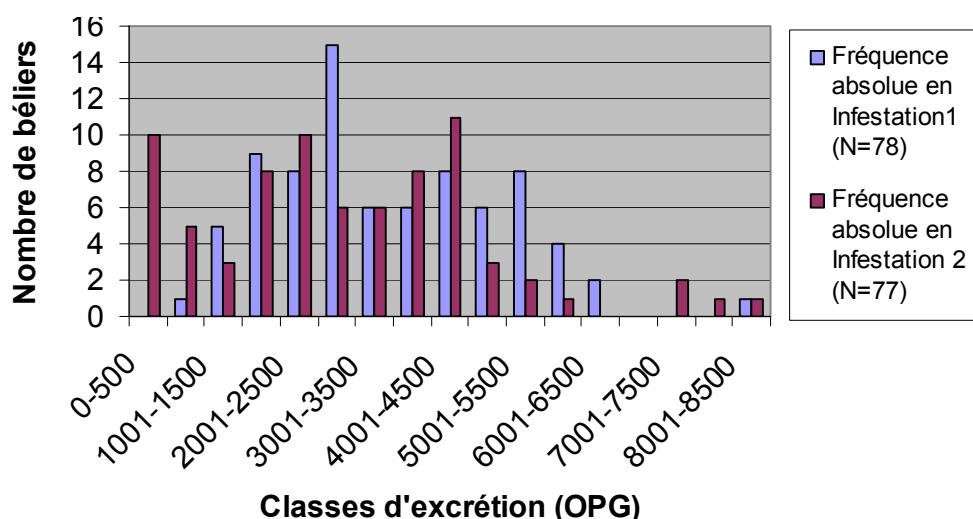


Figure 5 : Répartition des béliers selon leur intensité d'excrétion lors des 2 infestations

En génétique animale, la plupart des modèles statistiques se basent sur l'hypothèse de normalité afin de pouvoir appliquer les tests les plus appropriés. Le test de Shapiro-Wilks fournit les principales statistiques des variables ainsi que la p-value du test. Si la statistique est supérieure à 95% et la p-value inférieure au risque α de 5%, on rejette H_0 , l'hypothèse nulle du test qui suppose la normalité des valeurs.

Les statistiques de départ présentées dans le tableau 3 indiquent que les mesures d'OPG ne sont pas normales ce qui se confirme car la distribution des variables ne suit pas la courbe en cloche caractéristique de la loi normale. Après plusieurs essais, la transformation racine carrée semble être la plus appropriée pour normaliser les OPG (p-value>5%). Les nouvelles statistiques présentées dans le tableau 4 montrent une amélioration: On peut considérer que les valeurs d'OPG sont maintenant normales.

Une vérification a aussi notamment été effectuée afin de contrôler qu'aucune mesure aberrante ne figurait dans les données. Pour les OPG et hématokrite, les valeurs s'écartant de la moyenne de plus de trois écart-types sont trop éloignées et donc éliminées.

Tableau 3 : Statistiques des tests de normalité sur les variables originales

Caractère mesuré	Observations	Statistique	Moyenne / Ecart-type
opg2	78	0.9641	$\mu=3349$ $\sigma=1486$
opg4	77	0.9549	$\mu=2891$ $\sigma=1849$
hem2	87	0.9536	$\mu=25.48$ $\sigma=3.51$
hem4	87	0.9732	$\mu=27.32$ $\sigma=3.01$

Tableau 4 : Statistiques des tests de normalité sur les variables transformées

Caractère	Observations	Statistique	Moyenne / Ecart-type
sqrt(opg2)	78	0.9854	$\mu=57.35$ $\sigma=12.73$
sqrt(opg4)	77	0.9708	$\mu=50.20$ $\sigma=19.38$

3.1.2. L'hématocrite

Chez les individus infestés, l'hématocrite diminue lors de la 1^{ère} infestation, remonte à un niveau inférieur au niveau de départ puis subit à nouveau une baisse moins importante que la première fois. On note en effet que l'amplitude de diminution en 2^{ème} infestation (égale à 4%) est nettement inférieure à celle de la 1^{ère} infestation (égale à 9%). Les écart-types sur la figure 6 indiquent que ces évolutions sont significatives par rapport aux valeurs des témoins qui ne varient presque pas. L'hématocrite est donc affecté par la présence du parasite.

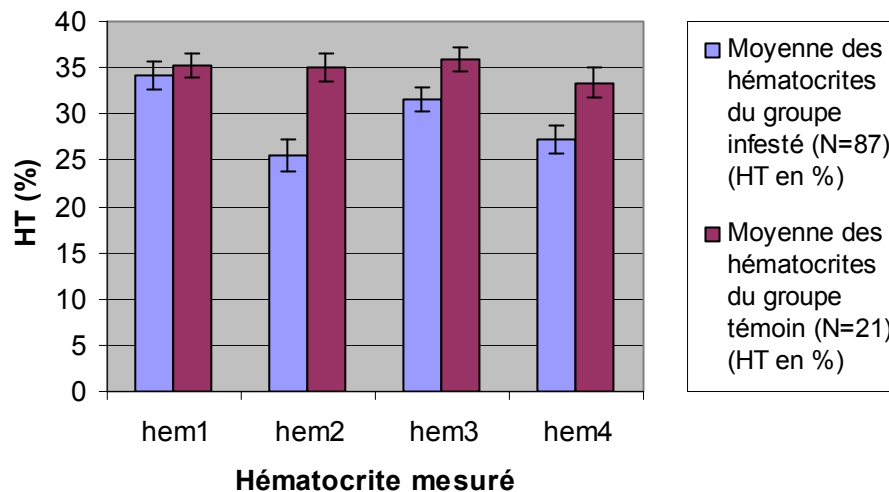


Figure 6 : Comparaison des moyennes des hématocrites des individus témoins et infestés au cours des deux infestations

La p-value de hem4 est supérieure à 5% : hem4 est normale mais hem 2 ne l'est pas tout à fait. En appliquant la même transformation que sur les OPG, les statistiques de test ne sont pas modifiées. Aucune des autres transformations normalisantes testées ne montre réellement d'amélioration. Puisque les statistiques sont déjà supérieures à 95%, on considère que les hématocrites comme normaux et on ne leur applique pas de transformation. Cela correspond au choix qui avait été fait en 2007. On peut supposer par la suite que les valeurs d'hématocrite suivent la loi normale (cf. tableaux 3 et 4).

3.2. Les relations entre variables d'infestation

✓ On cherche dans un premier temps à vérifier que les valeurs mesurées pour les individus infestés sont réellement différentes de celles des témoins grâce à un test de comparaison des moyennes. On réalise un test de Student.

Le test indique que les variances des deux mesures d'hématocrite ne sont pas significativement différentes entre infestés et témoins mais leurs p-values montrent que les valeurs sont significativement différentes (<0.0001). Pour les OPG, les valeurs des témoins sont toutes nulles, ce qui n'est pas forcément le cas pour les infestés, les différences sont donc forcément significatives. On a bien $P<0.0001$.

✓ La question se pose ensuite de déterminer quels facteurs influencent les valeurs des variables d'étude. L'expérimentation ne concerne que les mâles (pas d'effet sexe) et tous les béliers sont élevés de la même manière (pas d'effet lot). Au final, on s'intéresse à un effet temporel, avec la date de naissance des animaux, et à un effet mode de naissance.

La date de naissance (variable « groupe »)

Les dates de naissance des agneaux s'échelonnant sur la fin de l'année 2006, on peut supposer que la date de naissance influe sur les valeurs des variables. On observe donc tout d'abord la distribution de la variable « date ». Trois groupes équilibrés sont alors constitués, chacun contenant les agneaux nés dans un intervalle de 11 jours du 01 Novembre 2006 au 31 Décembre 2006. L'effet de la date de naissance est donc représenté par la variable « groupe ».

Le mode de naissance (variable « mnais »)

On indique pour chaque animal si la mise bas dont il est issu était simple, double ou triple (mnais=1, 2 ou 3). On cherche à savoir si un effet « mode de naissance » s'applique au modèle. Le tableau 5 indique que le mode 3 est nettement moins représenté que les deux autres avec 11% des effectifs totaux. Les classes 2 et 3 sont donc regroupées en un seul mode de naissance. L'effet mode de naissance est représenté par la variable « mnais ».

Tableau 5: Effectifs des béliers infestés selon le mode de naissance

	Tous animaux		Béliers infestés	
	Effectifs	Pourcentages	Effectifs	Pourcentages
mnais=1	46	41%	33	40%
mnais=2	53	48%	42	51%
mnais=3	12	11%	8	11%

L'interaction groupe*mnais

On vérifie qu'un des paramètres n'est pas conditionné par l'autre et que par exemple toutes les mises-bas doubles n'ont pas lieu sur un seul groupe de dates de naissance proches.

Pour « groupe » et « mnais », on regarde la répartition des valeurs des variables d'étude, originales et normalisées, respectivement selon le mode de naissance et le groupe afin de voir si elles sont responsables de la non normalité des variables. Ce n'est pas le cas ici.

On cherche maintenant à mettre en évidence quels sont les facteurs explicatifs du modèle et leur influence sur les variables d'étude.

Les facteurs explicatifs du modèle

La procédure GLM permet de réaliser des analyses de variance afin d'évaluer les effets de variables catégorielles (groupe et mnais) sur des variables continues (OPG et HT) dans le but de tester plusieurs modèles et déterminer la part de variance expliquée par les différents effets:

- Modèle sans interaction : les effets sont mnais et groupe,
- Modèle avec interaction : les effets sont mnais, groupe et mnais * groupe,
- Modèle avec un seul effet : mnais ou groupe.

Les résultats ne sont concluants pour aucun des modèles. Les p-values des modèles sont toutes supérieures au risque α de 5%, de même que les p-values des effets à l'intérieur des modèles, indiquant ainsi que les moyennes pour les différentes modalités des effets testés ne sont pas significativement différentes.

✓ On s'intéresse ensuite aux relations entre les variables d'étude. Pour cela, des régressions linéaires sont réalisées à l'aide de la procédure REG de SAS (cf tableau 6.).

Tableau 6 : Coefficients de corrélation phénotypiques de Pearson pour les variables d'étude

	opg2	opg4	hem2	hem4
opg2	1.00000 78	0.38022 0.0011 71	-0.35325 0.0015 78	-0.29076 0.0103 77
opg4	0.38022 0.0011 71	1.00000 77	-0.32988 0.0034 77	-0.44416 <.0001 77
hem2	-0.35325 0.0015 78	-0.32988 0.0034 77	1.00000 86	0.22378 0.0407 84
hem4	-0.29076 0.0103 77	-0.44416 <.0001 77	0.22378 0.0407 84	1.00000 84

Les coefficients les plus importants sont $\rho(\text{opg4}/\text{hem4}) = -0.44416$ ($p < 0.0001$), $\rho(\text{opg4}/\text{opg2}) = 0.38022$ ($p = 0.0011$) et $\rho(\text{opg2}/\text{hem2}) = -0.35325$ ($p = 0.0015$). Ces corrélations phénotypiques sont toutes significatives au seuil de 5%.

$\rho(\text{opg4}/\text{hem4})$ indique que hem4 et opg4 sont les plus fortement liées. En 2ème infestation, OPG et hématocrite sont donc liées négativement et quand l'un augmente, l'autre a tendance à diminuer. Ceci est lié au fait que *H. contortus* est un vers hématophage et que plus il est actif et se reproduit, et plus il se nourrit chez l'hôte et donc dans son sang.

On note la même relation négative pour $\rho(\text{opg2}/\text{hem2})$ que pour $\rho(\text{opg4}/\text{hem4})$, la tendance est identique en 1ère infestation mais elle est moins marquée. Les effets semblent prendre de l'ampleur au fur et à mesure des infestations.

Enfin, $\rho(\text{opg4}/\text{opg2})$ montre que les deux valeurs d'OPG sont corrélées positivement entre elles, ce qui signifie qu'un animal qui excrétera beaucoup d'œufs en première infestation aura tendance à beaucoup excréter en deuxième infestation.

Aucun effet environnemental significatif n'expliquant la variabilité des mesures parmi les individus, examinons maintenant les effets individus et la variance environnementale résiduelle.

3.3. Le choix des critères de sélection les plus informatifs

A ce niveau de l'analyse, on cherche à connaître les critères qui permettront de sélectionner au mieux les animaux sur leur degré de résistance au parasitisme. Plusieurs modèles sont testés, associant différemment un ou plusieurs critères parmi OPG, HT et la

différence d'hématocrite ΔHT entre la fin et le début d'infestation. En 2007, le modèle alliant OPG et hématocrite avait été retenu, vérifions sa pertinence.

On travaille avec **84 individus** ayant des valeurs d'opg2 et opg4 simultanément non vides et pour lesquels on prend en compte deux observations d'OPG et deux d'HT. On cherche à évaluer la variabilité expliquée par la partie « individu », qui comporte les effets propre à l'animal et les effets environnementaux communs aux 2 infestations, et par la partie résiduelle qui comprend les effets environnementaux et autres qu'on ne peut pas expliciter.

Pour cela, on considère les mesures d'opg2, opg4 et hem2, hem4 comme des mesures répétées du même caractère : on les synthétise donc en deux variables OPG et HT. Avec deux observations par animal on obtiendrait 168 mesures, mais une valeur d'opg2 ou opg4 peut-être vide pour un individu, il y a donc **155 mesures**. Les écart-types des OPG normés sont différents ($\sigma_{opg2}=17.79$, $\sigma_{opg4}=19.38$), on transforme donc opg2 de manière à ce que son écart-type se rapproche d'opg4 (une fois transformé, $\sigma_{opg2}=19.99$) afin de considérer correctement les deux mesures OPG dans ce modèle à données répétées.

Le modèle général est le suivant :

$$\boxed{X^j_i = I_i + \varepsilon^j_i} \quad (1)$$

- X , la variable mesurée, OPG ou HT,
- X^j_i , la mesure de l'individu $n^o i$ à l'infestation $n^o j$; $i \in [1 ; 84]$ et $j \in \{1 ; 2\}$,
- I , l'effet individu qui est un mélange d'effets environnementaux communs entre les 2 mesures et de la part génétique propre à chaque animal,
- ε^j_i , la résiduelle du modèle qui comprend tout ce qui n'est pas expliqué par l'effet individu.

Ce modèle permet d'extraire d'une part l'influence de la partie « individu » sur les performances de l'animal et d'autre part l'influence de tout le reste.

Le logiciel VCE, déjà utilisé pour ces calculs en 2007, permet d'estimer les matrices de covariance des variables selon la méthode REML (Restricted Maximum Likelihood) du maximum de vraisemblance qui est effectuée ici sur la base des gradients analytiques. La notation matricielle du modèle complet par VCE est la suivante :

$$\boxed{y = X\beta + Zu \quad u + e} \quad (2)$$

- y , le vecteur des observations,- X , Zu , les matrices d'incidences respectivement pour les effets fixés ou l'effet animal,
- β , u , les vecteurs des paramètres inconnus respectivement pour les effets fixés ou l'effet animal,
- e , le vecteur des résidus.

Tableau 7: Résultats VCE pour les différents modèles

		OPG	HT	OPG + HT	OPG + Δ HT
variance directe (individu)	opg	146.904	-	148.188	144.626
	hem	-	2.749	2.951	-
	Δhem	-	-	-	7.509
variance résiduelle (environnementale)	opg	241.382	-	239.144	242.708
	hem	-	8.341	8.142	-
	Δhem	-	-	-	8.235
variance totale	opg	388.286	-	387.332	387.334
	hem	-	11.09	11.093	-
	Δhem	-	-	-	15.744

		OPG	HT	OPG + HT	OPG + Δ HT
Variabilité expliquée par la partie individu	opg	0.378	-	0.383	0.373
	hem	-	0.248	0.266	-
	Δhem	-	-	-	0.477
corrélations individu	opg/hem	-	-	-1	-
	opg/ Δhem	-	-	-	-0.471
corrélations résiduelles	opg/hem	-	-	-0.106	-
	opg/ Δhem	-	-	-	-0.086

Pour notre analyse, l'effet animal (A) est considéré comme effet aléatoire et le numéro de l'infestation (I = Xβ de (2)) comme effet fixe. Les modèles testés peuvent s'écrire :

$$\mathbf{P} = \boldsymbol{\mu} + \mathbf{A} + \mathbf{I} + \mathbf{e} \quad (3)$$

- **P**, la valeur phénotypique,
- **μ**, la moyenne des mesures pour le critère concerné.

On teste plusieurs modèles : **OPG seules**, **HT seules**, **OPG + HT**, **OPG + ΔHT**. VCE fournit les valeurs de la variabilité expliquée par la partie « individu » ou la partie résiduelle et donne en sortie un fichier contenant les **estimations $\hat{a}$ des valeurs génétiques** pour chaque individu et selon l'infestation.

Ainsi, selon (3), la valeur phénotypique pour le critère OPG de l'animal **i** à l'infestation **j** est :

$$\mathbf{P}_{\text{OPG}} = \boldsymbol{\mu}_{\text{OPG}} + \hat{\mathbf{a}}_{\text{animal } i} + \hat{\mathbf{a}}_{\text{infestation } j} + \mathbf{e} \quad (4)$$

La synthèse des résultats de VCE est indiquée dans le tableau 7. En considérant OPG ou HT seuls, la partie individu explique respectivement **37.8%** et **24.8%** de la variabilité des mesures. Si on considère deux critères ensemble, cette part augmente à **38%** et **27%** ce qui peut être dû au plus grand nombre de mesures disponibles qui augmente la précision des valeurs. Le critère Δhem du modèle OPG + ΔHT semble expliquer une plus grande part de la variance due à l'animal que hem seul, cependant, les corrélations individu et résiduelle sont plus significatives dans le modèle OPG + HT.

Afin d'identifier quelle combinaison linéaire est utilisée par VCE, on réalise une Analyse en Composantes Principales, ou ACP, à l'aide du logiciel SAS pour résumer au mieux l'information contenue dans les différents modèles.

L'ACP est réalisée à partir des estimations génétiques des OPG ($\hat{\mathbf{a}}_{\text{OPG}}$) et des hématocrites ($\hat{\mathbf{a}}_{\text{HT}}$) dans les modèles où elles sont analysées seules. Ces données étant déjà centrées ($\mu=0$), on réduit $\hat{\mathbf{a}}_{\text{OPG}}$ qui ne l'est pas, contrairement à $\hat{\mathbf{a}}_{\text{HT}}$ ($\sigma=0$). Les valeurs des vecteurs propres fournissent l'équation de la combinaison linéaire de la première composante principale qui explique un maximum de variance et contient le plus d'information.

Cette équation est
$$\mathbf{Y} = -0.698 * \hat{\mathbf{a}}_{\text{OPG}} + 0.716 * \hat{\mathbf{a}}_{\text{HT}} \quad (5)$$

On compare ensuite les coefficients de corrélations entre le résultat de cette équation et les valeurs génétiques trouvées dans le modèle OPG + HT. On obtient $\rho_{\text{OPG/Y}} = -0.9899$ et $\rho_{\text{HT/Y}} = 0.9899$: Ces corrélations sont très proches de 1 et donc très élevées, ce qui signifie que le modèle OPG + HT utilise bien la combinaison linéaire optimale des valeurs génétiques des deux critères OPG et hématocrite.

3.4. Le classement des reproducteurs de 2007

Le modèle choisi pour classer les animaux selon leur degré de résistance est donc le modèle combinant OPG et hématocrite.

Tableau 8 : Classement réalisé en 2011 pour les béliers extrêmes de 2007

nagn	animal	ordopgm	pere	coph	opgm	hemm
Résistants						
237	15187111070149	9	43249043050044	-20.2353	1525	34.0
278	43234193070433	1	46165022040285	-19.5880	725	29.5
320	48107200070374	2	43261011050457	-17.8991	800	29.0
243	15187111070183	.	71123051040127	-16.8628	.	27.0
	24535021070276	6	48107200040049	-16.1055	1350	30.5
	43234193070430	7	48010067030231	-15.2942	2275	31.5
	48107200070253	3	43067044040004	-14.5687	1075	28.5
	15187035070082	15	48107200030358	-14.0141	1875	31.0
	46189076070354	4	48107200030043	-12.9252	1700	29.0
342	46189076070365	8	43033035040031	-12.7460	1525	29.5
346	46213027070313	16	15187111020036	-11.8964	1975	29.5
Sensibles						
347	46213027070333	69	46173053040016	8.9325	6000	27.5
	42055083070126	64	48107200040105	9.9150	5050	26.0
	43014018070067	47	24535021030372	10.4265	3600	21.0
339	46189076070345	.	43249043040184	10.7873	.	23.0
	46317039070329	63	46173053040016	11.0399	5000	25.0
	15187111070153	54	46317026050085	11.3534	4100	22.5
287	43238072070294	70	24535021050222	11.7068	6425	27.0
263	42055083070116	58	7096111050017	12.0553	4475	23.5
260	24535021070309	65	48107200040049	12.1048	5075	24.5
249	15187111070239	67	48121010050253	15.9012	5425	23.0
	71123051070083	68	63036013040286	16.7887	5675	23.0
229	15055177070112	66	48072001020081	21.1978	5225	19.5

- Nagn : Le numéro de boucle,
- Opgm : Moyenne de opg2 et opg4,
- Hemm : Moyenne de hem2 et hem4,
- Ordopgm : Classement sur le variable opgm, les animaux n'ayant qu'une coproscopie ne sont pas classés sur cette variable,
- Coph : Effet individu prenant en compte OPG et hématocrite

: Surlignés en bleu, les béliers extrêmes sélectionnés en 2007 comme reproducteurs.

Le but est de retenir des animaux extrêmes, très résistants ou très sensibles, pour la sélection divergente. Ce choix est réalisé grâce à un index **coph** qui représente l'effet individu et tient compte des informations du modèle OPG et HT : il est calculé selon la combinaison linéaire précédemment identifiée.

Le classement ainsi réalisé est affiné en fonction d'opgm, la moyenne des valeurs d'OPG (opg2 et opg4), puisque c'est le critère le plus représentatif du niveau d'infestation de l'animal. Ainsi dans le tableau 8, on vérifie que coph et opgm sont extrêmes. La variable ordopgm indique en effet le rang de l'animal selon son intensité moyenne d'excrétion. L'hématocrite peut être influencé par de nombreux paramètres environnementaux autres que l'infestation par le parasite, la moyenne hemm des hématocrites apporte donc un complément d'information intéressant mais ne doit pas être considérée seule.

Au final, au moins 10 animaux extrêmes sont retenus sur les critères coph et opgm. Une présélection de 14 mâles a été fournie aux responsables de la race afin de choisir lesquels garder sur des critères de fonctionnalité. On les utilisera ensuite comme reproducteurs afin d'étudier la résistance de leurs descendants et ils pourront réintégrer le circuit des reproducteurs d'élite.

Le classement final obtenu par mes programmes ne correspond pas exactement à celui qui avait été fait en 2007, les valeurs génétiques obtenues sont légèrement différentes mais gardent les mêmes tendances. Cependant, les pères choisis en 2007 (en bleu dans le tableau 8) figurent dans les extrêmes du classement de 2011, cette différence n'a donc pas d'impact important. Au final, les pères résistants ont un index coph très négatif et une moyenne d'opg basse, tandis que les sensibles ont un index coph très positif et une moyenne d'opg élevée.

3.5. Les descendants de 2008

A partir de ces 13 pères, **107 descendants** sont produits, 37 de pères résistants (R) et 70 de pères sensibles (S). Les descendants excréant à J0, les morts durant le protocole et ceux dont les mesures se situent à plus de trois écart-types de la moyenne sont exclus des données.

Une incompréhension entre les chercheurs de l'INRA et les techniciens de Fédatest a menée à une erreur lors du protocole. Le but était d'accoupler tous les pères à plusieurs brebis par insémination artificielle et ainsi contrôler les paternités. Or, en pratique deux enclos ont été mis en place, l'un avec les pères sensibles et l'autre avec les pères résistants, et les brebis y ont été introduites pour procréer. Il est donc impossible de connaître le vrai père d'un agneau parmi tous ceux de l'enclos. Afin d'y remédier, des tests de filiation a posteriori ont été effectués grâce à de l'ADN conservé au laboratoire d'analyses Labogena. Après de multiples échanges avec Labogena, pour certains animaux aucune compatibilité n'a pu être établie avec un père et pour d'autres deux pères étaient possibles à un marqueur près. Une fois ces animaux éliminés des données, il reste **91 individus**.

Le tableau 9 donne les statistiques des deux groupes de descendants. Pour les descendants de père R, la moyenne des OPG baisse de **6%** entre les 2 infestations et voit son écart-type augmenter, alors que pour les descendants de père S, elle baisse de **16%** et voit son écart-type diminuer presque de moitié. Il semble donc que dans les deux groupes l'intensité d'excrétion diminue entre les deux infestations, mais de façon plus importante pour le groupe S qui présente aussi une variabilité des mesures moins importante.

Tableau 9 : Statistiques d'infestation pour les descendants compatibles (N=91)

Coprologie (OPG)	Première infestation		Deuxième infestation	
	opg1 (N=29)	opg2 (N=29)	opg3 (N=27)	opg4 (N=27)
Moyenne des descendants de bélier R (Ecart-Type)	0 (0)	4020 (1957)	0 (0)	3793 (2417)
	Première infestation		Deuxième infestation	
	opg1 (N=54)	opg2 (N=51)	opg3 (N=54)	opg4 (N=51)
Moyenne des descendants de bélier S (Ecart-Type)	0 (0)	5270 (3276)	0 (0)	4446 (1858)
Hématologie (HT en %)	Première infestation		Deuxième infestation	
	hem1 (N=34)	hem2 (N=34)	hem3 (N=30)	hem4 (N=30)
Moyenne des descendants de bélier R (Ecart-Type)	33.59 (2.05)	25.18 (2.85)	31.17 (2.96)	26.83 (3.0)
	Première infestation		Deuxième infestation	
	hem1 (N=56)	hem2 (N=56)	hem3 (N=53)	hem4 (N=53)
Moyenne des descendants de bélier S (Ecart-Type)	33.05 (2.51)	24.23 (3.15)	30.66 (2.99)	25.22 (3.21)

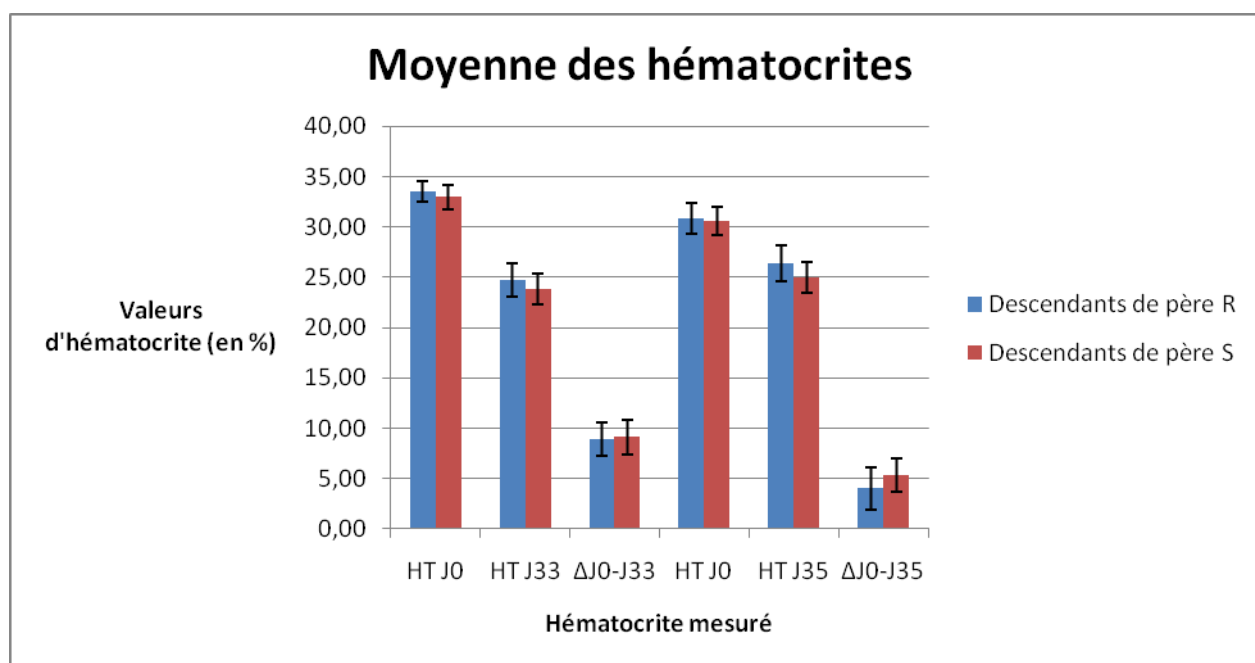


Figure 7 : Comparaison des hématocrites moyens entre descendants de pères R et S

En 1^{ère} infestation, les descendants de père R ont en moyenne des OPG inférieurs de **24%** à ceux des descendants de père S. En 2^{ème} infestation, ce pourcentage passe à **15%** : pour les deux groupes les moyennes d'OPG diminuent en 2^{ème} infestation. Les descendants de père sensible semblent excréter plus que les descendants de père résistant, ce qui confirmerait l'hypothèse que le statut de résistance du père a tendance à être transmis à sa progéniture. Cependant, en 2^{ème} infestation les OPG des descendants de père S reviennent au même niveau que ceux de père R et le statut du père ne semble plus avoir d'influence.

Pour ce qui est des hématocrites, la figure 7 montre une baisse entre le début et la fin de l'infestation dans les 2 cas. En 1^{ère} et 2^{ème} infestation respectivement, cette baisse est de **25%** et **15%** pour les descendants de père R, et de **27%** et **18%** pour les descendants de père S. Les moyennes sont plus basses en 2^{ème} infestation. Cependant, les écart-types représentés montrent qu'il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes de descendants : leur hématocrite varie de la même manière, cela ne semble pas être un critère judicieux de comparaison pour ces données.

Une procédure GLM est réalisée sur les données afin de voir si le statut de résistance du père ou le choix du père ont un effet significatif sur les données. Les résultats sont présentés dans le tableau 10. L'effet statut du père est significatif pour opg35 et ht35, jamais pour l'effet père. Toutefois, les R² sont nettement supérieurs pour l'effet père. Le R² représente la part de la mesure expliquée par cet effet. L'effet père explique de **12 à 22%** de la variabilité contre 0 à 10% pour l'effet du statut de résistance du père.

Tableau 10 : Résultats des tests de significativité des effets

	Effet statut de résistance du père		Effet père	
	p-value	R ²	p-value	R ²
Opg33	0.1020	0.037	0.5976	0.15
Opg35	0.0244 *	0.069	0.1857	0.22
Ht01	0.6394	0.003	0.6859	0.13
Ht33	0.0966	0.038	0.1859	0.22
Ht02	0.4208	0.009	0.7908	0.12
Ht35	0.0065*	0.099	0.3056	0.19

* : Résultat significatif au seuil de 5%

Le statut de résistance du père semble être le critère le plus déterminant, bien que le père en lui-même explique plus de variabilité dans les résultats des fils, ce qui est logique puisqu'au sein d'un groupe il existe encore une variabilité importante, avec des écart-types variant entre 1800 et 3200 OPG entre les descendants et des écart-types de 400 à 800 OPG chez les pères sélectionnés.

On peut tout de même s'interroger sur la possibilité d'un classement sur descendance des pères. Pour cela, la procédure mixed de SAS est utilisée sur les 146 observations répétées en incluant l'effet père et l'effet de l'infestation. L'option lsmeans permet d'obtenir les

estimates, c'est-à-dire la valeur corrigée de la variable pour cet effet. On calcule donc les estimates pour l'OPG d'une part et pour l'hématocrite d'autre part. On reprend ensuite l'équation de la combinaison linéaire utilisée en 2007 pour constituer la variable coph et on l'applique aux valeurs des estimates, ce qui donne :

$$Y = -0.698 * \text{estimates}_{\text{OPG}} + 0.716 * \text{estimates}_{\text{HT}}$$

Ces valeurs sont représentées avec leurs écart-types sur la figure 8. L'axe des abscisses représente le numéro de boucle des animaux, il est ordonné depuis les pères les plus résistants (de 237 à 346) aux plus sensibles (347 à 229).

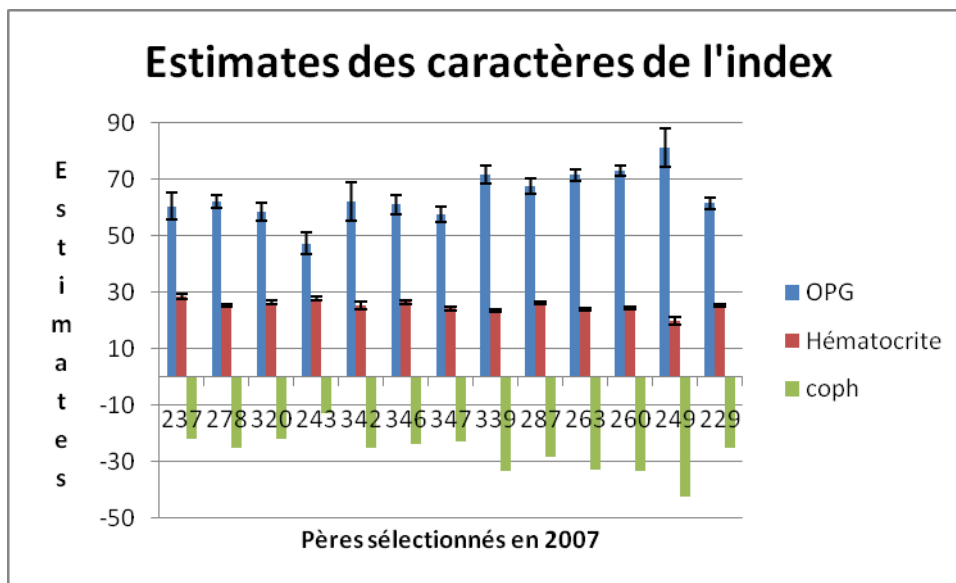


Figure 8 : Représentation par sensibilité au parasitisme croissante des estimates des caractères d'infestation et de l'index des pères sélectionnés en 2007

Sur le graphique, les estimates des OPG pour les pères S semblent être supérieurs à ceux des pères R. La moyenne des estimates des OPG est de **58.61** avec un écart-type de **5.68** pour les pères R, et de **69.24** avec un écart-type de **7.78** pour les pères S : les moyennes sont différentes mais les écart-types se chevauchent, la différence n'est pas significative.

De même, les valeurs d'hématocrite ne sont pas significativement différents entre les descendants, avec des moyennes de **5.68** et un écart-type de **1.27**, et une moyenne de **7.78** et un écart-type de **1.96** respectivement pour les descendants de pères R et S

En 2007, les pères sélectionnés comme résistants avaient des valeurs de coph très négatives. Ici, on retrouve les pères R avec les valeurs de coph les plus élevées (**-21.81** en moyenne et un écart-type de **4.51**), supérieures à celle des pères sensibles (**-31.18** en moyenne. et un écart-type de **6.48**). Ces différences ne sont pas significatives et le classement intra groupe est modifié.

Tableau 11 : Comparaison des pères et des descendants

Moyenne des Opgm (Ecart-type)	
2007 (108 données)	
Toute la population (N=108)	2546 (1815)
Infestés (N=87)	3192 (1432)
Pères sélectionnés R (N=6)	1310 (533)
Pères sélectionnés S (N=7)	5438 (692)
2008 (91 données)	
Toute la population (N=91)	4624 (1989)
R (N=34)	3958 (1626)
S (N=56)	4950 (2082)

Regardons finalement les valeurs des descendants par rapport de celles de leurs pères. Le tableau 11 donne les comparaisons entre les pères et leurs descendants sur les variables d'infestation. Pour les OPG, la moyenne des pères R est inférieure de **76%** à celle des pères S. Pour les descendants, la différence est de **20%** sur la moyenne des deux infestations. Les descendants de père R ont des valeurs d'opgm (égale à $(\text{opg2}+\text{opg4})/2$) supérieures de **67%** à celles de leurs pères, et les descendants de pères S ont des valeurs d'opgm inférieures de **9%** à celles de leurs pères.

On peut aussi calculer l'écart entre les descendants de pères R et S, en nombre d'écart-types de la population. Sur la variable opgm, il y a **0,5 écart-types** entre eux. Pour les parents, la différence était de **2,9 écart-types**. Si on regarde le détail des deux infestations des descendants, cette différence est du même ordre.

Tableau 12 : Nombre de descendants compatibles par pères (N=91) et fréquence associée

Identifiant père	Nombre de descendants	Fréquence (%)
18500270112	14	15.56
18500770149	2	2.22
18500770183	5	5.56
18500770239	1	1.11
23176870309	15	16.67
32019670116	10	11.11
32503070433	9	10.00
32621370294	7	7.78
34508770313	7	7.78
34508770333	6	6.67
34517370345	6	6.67
34517370365	2	2.22
35570570374	6	6.67

4. Discussion

Ce travail a permis de vérifier et d'approfondir le précédent travail réalisé il y a quelques années sur la base des informations disponibles à l'époque. Des données de filiation ont pu être intégrées et ont permis de finaliser l'analyse.

Les problèmes du protocole

Plusieurs problèmes sont survenus lors de l'analyse des données, dus à des erreurs dans la réalisation du protocole. Le premier s'est manifesté par une erreur d'identifiant des béliers de 2007 qui n'avait pas été relevée à l'époque. En l'occurrence, des feuilles Excel avaient été fournies contenant les données de tous les animaux par Fédatest. Une erreur dans le recopiage des informations avait été faite, décalant ainsi une partie des informations d'une ligne. L'identifiant national en 14 chiffres d'une partie des animaux (combinant le numéro d'élevage et le numéro de boucle de l'animal) ne correspondait donc plus à l'animal en question mais au suivant dans le tableau. Or, le choix des reproducteurs pour la sélection divergente s'est effectué sur le terrain en fonction de ces numéros. Les numéros des pères fournis pour les tests de filiation ne correspondaient donc pas aux bons animaux, ce qui explique le premier nombre élevé d'incompatibles. De plus, une autre erreur de la part de l'élevage de Fédatest a fait qu'un animal qui n'avait pas été sélectionné pour ce protocole a été mis à la lutte en tant que résistant. Heureusement, après observation du jeu de données et classement des animaux, tous les béliers choisis comme pères se sont avérés être classés dans les extrêmes. Il n'y a donc pas eu d'impact trop négatif.

La deuxième erreur déjà mentionnée dans les résultats, a donné lieu à des problèmes de filiation, nous empêchant de connaître l'influence de chaque père. Les tests de filiation réalisés par Labogena ont permis de préciser les paternités avec les numéros corrects des pères. Sur les 109 animaux, 27 étaient incompatibles avec les pères testés en absence de prélèvement sur la mère, 1 était inexploitable et 3 avaient 2 pères possibles à un marqueur près. Un tiers des données était donc inutilisable. Après plusieurs échanges avec le laboratoire, 91 paternités au total ont pu être vérifiées.

Une nouvelle question a ensuite surgie puisque nous avons constaté que certains agneaux mis au monde dans l'enclos des résistants, et donc de facto issus de pères résistants, ont été déterminés comme fils d'animaux sensibles par les tests de filiation. Or, étant donné que la lutte a été menée en 2 lots résistants/sensibles et que les béliers et femelles ne doivent pas changer de groupe, ça ne devrait pas être possible. Ces résultats restent inexpliqués par Fédatest aujourd'hui, la seule hypothèse étant qu'une erreur ait été faite en mettant un animal sensible dans l'enclos des résistants.

Toutes ces erreurs ont réduit le nombre déjà peu élevé de données disponibles et ont augmenté leur imprécision. Le nombre de descendants de chaque groupe était déjà déséquilibré au départ (37 descendants de père R et 70 de père S) mais les éliminations nécessaires pour ne pas garder de données erronées font qu'au final certains pères sont très mal représentés par leur descendance. Le tableau 12 donne le nombre de descendants par père et montre que certains n'ont qu'1 ou 2 descendants contre 15 pour d'autres. Etant donné qu'on s'intéresse à l'effet père, il est difficile d'envisager des conclusions précises et fiables avec si peu d'individus. Voilà pourquoi le statut de résistance semble être le critère le plus significatif : il englobe les pères et représente leur effet général, il y a ainsi assez d'effectifs pour voir une réelle différence entre les deux modalités.

La liaison OPG/hématocrite

Une simple observation des mesures semblait dès le début indiquer une tendance entre 1^{ère} et 2^{ème} infestation, pour les OPG à diminuer et pour les hématocrites à diminuer puis se stabiliser et limiter la chute entre début et fin d'infestation. Cependant, dans les deux générations l'OPG semble distinguer les deux groupes alors que l'hématocrite a tendance à indiquer le même résultat mais sans être vraiment significatif.

Au sein d'une même infestation, OPG et hématocrite sont modérément mais significativement liés, avec des corrélations phénotypiques $r_p = -0.35$ ($P < 0.0015$) et $r_p = -0.444$ ($P < 0.0001$) en 1^{ère} et 2^{nde} infestation respectivement. Ils évoluent en sens inverse lors d'une infestation.

D'une infestation à l'autre, la corrélation phénotypique pour les OPG reste significative, $r_p = 0.38$ ($P < 0.0011$), ce qui est moins évident pour les hématocrites qui sont plus faiblement liés et à la limite de la significativité, $r_p = 0.22$ ($P < 0.0407$). Cette observation va dans le sens de la bibliographie qui montre que les OPG d'une infestation sur l'autre sont bien l'expression d'un même caractère, tandis que les hématocrites sont plus difficiles à appréhender car ils dépendent de très nombreux facteurs. Dans ce jeu de données, aucun effet environnemental n'a pu être identifié pour aucun caractère, mais les faibles effectifs de la population sont peut être responsables de la puissance limitée de l'analyse de variance.

Le modèle final, prenant en compte un effet aléatoire individu et un effet fixe numéro d'infestation, est bien représentatif de ces conclusions. L'information conjuguée de ces deux paramètres explique plus de variabilité que chacun d'entre eux pris seul, le nombre de données étant supérieur de même que la précision des résultats. De plus, l'OPG a un impact plus important, avec 38% de la variabilité expliquée, contre 27% pour l'hématocrite. Au final, la combinaison linéaire des OPG et des hématocrites identifiée comme la plus informative est fortement corrélée avec le modèle combinant OPG et hématocrites, avec $\rho = 0.9899$ quelque soit le caractère.

L'index coph défini par cette combinaison linéaire semble être efficacement relié aux deux variables représentant le mieux la résistance face à l'infestation. Son classement se superpose à celui sur l'OPG, c'est donc un bon indicateur du statut de résistance des animaux. Ce travail pourra constituer les prémices de la création d'un index utilisable en exploitation et mènera à des travaux plus poussés et une population d'étude plus adaptée.

La différence d'hématocrite au cours de l'infestation a été testée comme paramètre de la résistance. Les hématocrites n'étant déjà pas de bons indicateurs, cette mesure n'est effectivement pas indicative sur les aspects de la résistance. Les estimations des valeurs génétiques des paramètres ont mis en évidence que l'hématocrite en fin d'infestation considéré en même temps que l'OPG, était plus informatif que la différence d'hématocrite. De plus, la corrélation sur l'effet individu entre OPG/ht est de **-1** contre **-0.4** pour OPG/dht, ces deux derniers paramètres sont donc peu liés l'un à l'autre quand on considère l'animal.

L'évolution parents/descendants

Les premières observations brutes montraient qu'en première infestation les OPG des descendants de pères sensibles étaient supérieurs aux OPG des descendants de pères résistants (**24%** de différence) mais de façon non significative. En seconde infestation, la différence est

moins nette (**15%**) et les écart-types aussi importants. La moyenne sur les deux infestations montre au final un écart de **950 OPG** environ, ce qui reste modéré.

Les OPG des descendants de père R diminuent de **6%** entre les deux infestations contre **16%** pour les descendants de père S, ramenant les deux moyennes au même niveau. Pour les hématocrites, il ne semble pas y avoir de différence entre les valeurs des deux groupes de descendants. Le statut de résistance du père semble donc avoir une influence surtout en 1^{ère} infestation. Ensuite, les mécanismes de la résistance se mettent en place et ici, les descendants de père S descendent rapidement au niveau d'excrétion des R.

Les pères S excrètent **4 fois plus** que les pères R. Comparés à leurs pères, les descendants de père R excrètent **67% plus** que leur père et les descendants de père S **9% moins** que les leurs. L'écart de départ entre les pères était significatif (~3 écart-types) mais chez les descendants la différence entre les 2 groupes est plus réduite et les écart-types importants, d'où une différence de moins d'1 écart-type. La sélection des pères R semble avoir été peu efficace, peut être à cause du faible nombre de descendants produits ou parce que plusieurs générations seraient nécessaires pour voir un effet. Les expériences de sélection des australiens et des néo zélandais portent souvent sur des infestations naturelles et leur effet est évalué après un certain nombre d'années.

Les effets père ou statut de résistance du père

On s'interroge aussi sur la part du père dans la résistance de sa descendance. Les effets du statut de père (R ou S) ou du père choisi (parmi les 13) indiquent que sur ces données, le statut du père semble avoir un effet en 2^{ème} infestation mais expliquer une faible part de la variabilité des caractères. C'est contraire aux observations précédentes sur les moyennes.

Les valeurs moyennes d'OPG ou d'hématocrite des descendants, corrigées pour l'effet père, n'ont pas permis de retrouver le classement des pères en 2007. La variable synthétique similaire à l'index coph de 2007 ne permet pas non plus de classement précis ni ne donne différences significatives entre les pères. On ne travaille pas avec les valeurs génétiques et de plus seuls l'effet père et le numéro d'infestation ont été pris en compte sans autres effets environnementaux, ce qui pourrait expliquer cette différence.

L'effet père ne semble pas être assez fort pour que l'on puisse classer tous les pères sur les valeurs de leurs descendants. La taille de la population et la qualité des données jouent aussi très certainement un grand rôle dans ces résultats et dans leur absence de précision.

La conclusion finale de la partie 2008 est que les informations sont trop peu nombreuses pour avoir des résultats fiables. Il y a trop peu de descendants par père et trop d'incohérences entre les données et les résultats des filiations pour en tirer des conclusions valables.

Les observations sur l'ensemble des descendants montrent une tendance à ce qu'un père transmette sa capacité à résister aux parasites gastro-intestinaux à sa descendance. Pour préciser et confirmer ce résultat, il faudrait mener une nouvelle expérience en prévoyant un nombre plus élevé de descendants par père et en procédant à des inséminations artificielles de manière à contrôler rigoureusement les filiations.

IV/ Relations entre la croissance sans infestation et le niveau de résistance intrinsèque

1. Contexte et enjeux

Classiquement, pour étudier les mécanismes génétiques gouvernant les caractères d'intérêt agronomique les performances phénotypiques des animaux et leur généalogie sont recensées et combinées. Elles interviennent dans l'amélioration animale qui s'appuie sur un modèle polygénique postulant que les caractères quantitatifs étudiés sont gouvernés par une infinité de gènes ayant globalement un effet plus ou moins important sur l'expression de ces caractères : c'est cet effet global qu'on cherche à estimer. Ces mesures, qui doivent porter sur un nombre suffisamment élevé d'animaux pour dégager des conclusions significatives, sont parfois longues, coûteuses à mettre en place et peuvent porter sur des caractères difficiles à mesurer dans toute une population (mesure tardive ou chez un seul sexe).

L'étude et la connaissance du génome visent aujourd'hui à permettre une sélection directe sur la valeur génétique de l'animal, sans contrôle de performances. A ce titre, la biologie moléculaire est un outil privilégié, en particulier pour identifier les zones chromosomiques qui portent les gènes influençant les caractères quantitatifs et qu'on nomme les QTL (Quantitative Trait Loci). La précision amenée par ces informations, les marqueurs développés pour ces applications et leurs relations avec les données phénotypiques sont des enjeux importants dans les recherches mondiales et les avancées de la sélection animale.

Les données traitées ici font partie d'un projet de thèse actuellement en cours à la SAGA. Inscrit dans un projet international 3SR, il vise à exploiter l'information génomique des petits ruminants de manière à comprendre les bases génétiques des phénotypes déterminants pour une production durable et la bonne santé du troupeau. Cela concerne en particulier les caractères de sensibilité aux mammites, la résistance aux nématodes et les taux d'ovulation chez les ovins. Des ressources ont déjà été déployées par le Consortium International du Génome Ovin (ISGC) et par ses membres dont l'Australie, la Nouvelle Zélande et des acteurs européens et américains, pour ces petits ruminants qui restent malgré tout à la traîne dans les applications génomiques. Ce projet utilise aussi des outils de séquençage et d'analyse et cherche à en développer de nouveaux par l'annotation du génome ovin, l'utilisation de marqueurs SNP (Single Nucleotide Polymorphism) et de cartographie fine des polymorphismes et l'amélioration de la résolution des cartes du génome.

L'objectif de cette expérimentation est d'étudier les relations entre la croissance et la résistance au parasitisme sous un jour innovant par rapport à la bibliographie existante puisque la croissance mesurée l'a été avant infestation. On n'étudie alors pas l'influence d'une infestation sur la croissance de l'animal durant celle-ci, mais la liaison entre la croissance d'un animal non infesté et son niveau de résistance. De plus l'ensemble des animaux utilisés dans cette étude a été génotypé avec une puce 60 000 SNP, ce qui nous a permis d'utiliser des méthodes novatrices d'estimations de paramètres génétiques.

2. Matériel et méthode

2.1. La population et le plan expérimental

Les données proviennent d'un protocole backcross entre les races Romane et Blackbelly mis en place dans une optique de détection de QTL sur la résistance au parasitisme (figure 9). Pour mener à bien cette étude, des croisements entre individus backcross ont aussi été produits.

Les races parentales

La Martinik Blackbelly est rustique et adaptée aux climats tropicaux. Elle possède de bonnes aptitudes maternelles et présente une résistance accrue à plusieurs pathologies dont le parasitisme. Ces qualités sont souvent exploitées par des croisements avec des races laineuses pour donner des descendants à la fois productifs et plus résistants au milieu.

La Romane, anciennement nommée INRA401, est une race française créée pour renforcer la productivité du troupeau ovin français. C'est une race bouchère et rustique, qui présente une prolificité de 200 à 230%, une bonne valeur laitière et un comportement maternel développé. A l'inverse de la Blackbelly, c'est une race plutôt sensible au parasitisme gastro-intestinal.

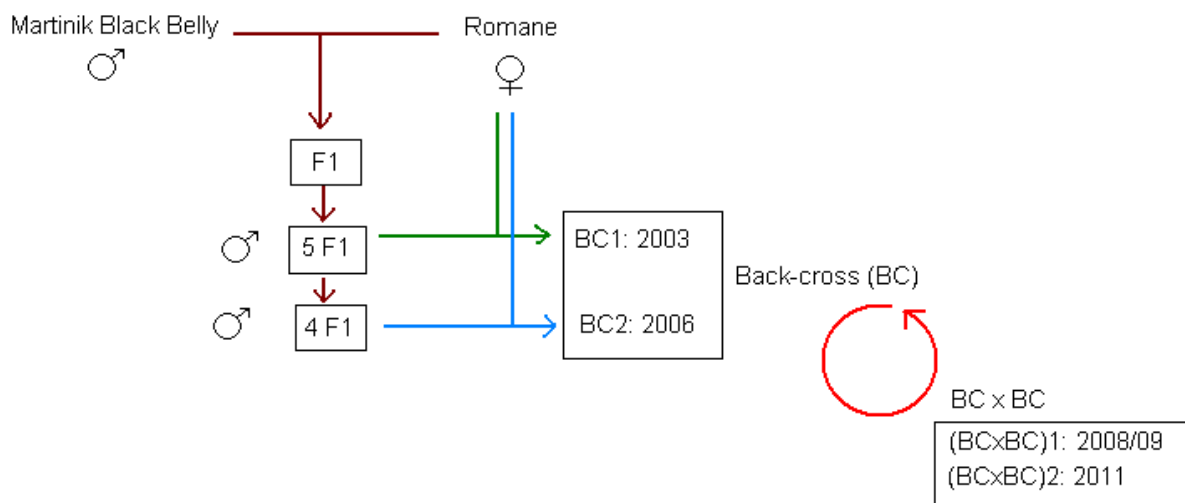


Figure 9 : Plan expérimental du protocole backcross

Les accouplements

Des parents de chaque race, considérés comme assez éloignés, sont accouplés afin d'obtenir une première génération F1 qui possède donc une partie du matériel génétique de chacune des races. Cinq mâles F1 sont conservés et accouplés à des femelles romanes tout venant dans un premier backcross (BC1) en retour sur les romanes. Parmi ces F1, un mâle a été écarté par la suite car il n'était pas intéressant d'un point de vue détection de QTL. Un nouveau backcross (BC2) est effectué avec ces 4 mâles et vient compléter les effectifs du premier backcross. Finalement, ces descendants sont accouplés entre eux, une première fois en 2008/2009 (BCxBC1) et encore une fois en 2011 (BCxBC2). Le plan expérimental est présenté sur la figure 9.

Les infestations

Chacune des générations est infestée expérimentalement par *H. contortus* selon un protocole similaire à la première expérimentation présentée dans ce mémoire. Généralement, plusieurs infestations sont réalisées par génération durant lesquelles des mesures d'OPG et d'hématocrite sont effectuées régulièrement afin de suivre l'évolution de ces paramètres. La bibliographie et les parasitologues admettent que les effets de l'infestation sont visibles à partir de 16 jours après ingestion des larves et que l'étude de plusieurs infestations permet de prendre en compte la mise en place de l'immunité.

En général des prélèvements sont effectués au 1^{er} jour et à la fin de l'infestation et plusieurs sont encore effectués entre les deux. Tous les animaux ont été infestés sur l'unité expérimentale de l'INRA à Bourges, la Sapinière. Seuls 44 BCBC2 ont été transférés en 2001 à l'unité de l'INRA d'Auzeville, Langlade, afin d'y être abattus. On travaille avec les données des deux premières infestations : deux mesures d'OPG sont effectuées à 25 et 35 jours lors des deux infestations et l'hématocrite est mesuré à J0 et en fin d'infestation.

2.2. Méthodes

La base de données «GEEDOC» de l'INRA (Gestion des Elevages Expérimentaux Ovins Caprins) regroupe les données de l'ensemble des unités expérimentales INRA Ovins et Caprins. Elle est implantée sur un serveur Oracle du CTIG de Jouy-en-Josas.

Les scripts et logiciels sont écrits et lancés depuis la plateforme SNP, qui appartient elle-même à la plateforme bioinformatique genotoul centrée sur l'analyse de séquence. Ses serveurs et ses clusters offrent une puissance de calcul nécessaire pour faire tourner des scripts et des logiciels comme pour le calcul de matrices génomiques de taille importante (Plus de détails sur <http://bioinfo.genotoul.fr/>).

La matrice des relations génomiques est un outil qui permet de calculer le pourcentage de ressemblance entre individus en fonction des informations apportées par le pedigree et les génotypes sur la puce 60K SNP. Elle permet le calcul des corrélations génétiques qui nous intéressent grâce au programme airemlf90 développé par Andrès Legarra et Ignacy Myszal (annexe 4) qui fournit les estimations des paramètres génétiques.

3. Les variables d'infestation

Les données d'infestation étant similaires à la 1^{ère} expérimentation, le cheminement est le même. A l'aide des mêmes méthodes que précédemment, les OPG sont normalisés par la transformation racine 4^{ème} et les hématocrites laissés tels quels. Les hématocrites inférieurs à 26 ou supérieurs à 55 sont éliminés car ce sont des valeurs aberrantes (supérieures à 3 écarts-types) et les animaux morts au cours du protocole sont éliminés.

On travaille avec les deux premières séries d'infestation et on réunit toutes ces informations en 3 variables représentatives de chaque infestation.

- ✓ La variable **moyopg** : Moyenne entre les mesures d'OPG en fin d'infestation (~J35) et au cours de l'infestation (~J25) pour chaque infestation,
- ✓ La variable **ht** : Mesure de l'hématocrite en fin d'infestation,
- ✓ La variable **dht1** : Différence d'hématocrite en première infestation, entre ht en fin d'infestation et la mesure de ht à J0.

4. La création du pedigree

Le fichier pedigree des animaux est réalisé sur 5 générations. Il comprend les individus phénotypés mais aussi génotypés. Les deux groupes ne sont pas parfaitement identiques car on retrouve par exemple parmi les animaux génotypés les 4 F1, des animaux éliminés sur leurs valeurs d'hématocrite, d'autres morts au cours du protocole,... Toutes les données pedigree sur ces 5 générations des animaux génotypés sont extraites de GEEDOC. Les parents des ancêtres sont mis à 0. Le pedigree contient **3437 animaux** au final.

5. La croissance mesurée par le GMQ

On récupère depuis la base de données GEEDOC de l'INRA toutes les données des animaux infestés ainsi que celles de leurs parents. On cherche dans un premier temps à calculer leur GMQ et on souhaite considérer un modèle génétique simple qui ne comprend pas les effets maternels. Pour cela, on calcule le GMQ entre le sevrage et l'infestation.

Deux animaux inutilisables sont éliminés, restent **1288 animaux backcross infestés**. On attribue à chaque groupe d'infestation un numéro de série d'infestation (variable *serie_inf*). Chaque animal est pesé à la naissance puis une ou plusieurs fois au cours de sa vie. Chacune de ces pesées est caractérisée par un code de pesée, *cd_pesee*, une date de pesée, *d_pesee*, un âge à la pesée, *age_pesee*, un lot de pesée, *lot_pesee*, et le poids correspondant, *poids*. Les effectifs par série d'infestation sont les suivants :

- ✓ 850 BC1 en 2003, *serie_inf*=1
- ✓ 228 BC2 en 2004, *serie_inf*=2
- ✓ 30 BCxBC1 en 2008, *serie_inf*=3
- ✓ 79 BCxBC1 en 2009, *serie_inf*=4
- ✓ 101 BCxBC2 en 2011, *serie_inf*=5
- ✓ 586 parents non infestés, *serie_inf*= 6

L'âge au sevrage a évolué avec la campagne de naissance des animaux. Chaque pesée étant caractérisée par un poids et un code de pesée qui traduit la nature de la pesée, des échanges avec les techniciens de Bourges ont permis de se repérer dans les différents codes pesée existants répartis différemment selon les séries d'infestation. Sachant que tous les animaux sont pesés au sevrage, on récupère ces pesées de sevrage qui s'effectuent aux alentours d'1 mois et demi.

Pour les BCxBC1 de 2009, aucun animal ne présente de code sevrage. Une pesée a bien été effectuée à 30 jours, mais elle est avant le sevrage. De plus, il n'y a plus de pesées après celle-ci avant les 11 ou 12 mois de l'animal et donc pas de pesée d'infestation. Etant donné que nous sommes dans l'impossibilité de calculer un GMQ, ces données sont éliminées. Il reste **1209 backcross infestés et 586 parents**.

Pour choisir le poids d'infestation, on observe la répartition des données dans le temps selon les codes pesée. On choisit les pesées aux alentours de 3 mois les plus proches de la date d'infestation, assez regroupées et effectuées sur un maximum d'animaux en tant que

pesées d'infestation. On peut alors calculer le GMQ pour tous les animaux ayant les deux pesées :

$$\text{GMQ} = \frac{(\text{poids à l'infestation} - \text{poids au sevrage})}{(\text{âge à l'infestation} - \text{âge au sevrage})}$$

6. Le calcul des corrélations génétiques entre caractères d'infestation

6.1. Le fichier de phénotypes

Parmi les fichiers nécessaires au déroulement du programme, un fichier phénotype contenant toutes les performances mesurées ainsi que les valeurs des effets qu'on veut tester sur elles est nécessaire.

Les modes de naissance 3 et 4 ont été regroupés en une classe 3 et plus, et les individus ayant une différence d'âge trop faible entre les deux pesées d'infestation et de sevrage sont éliminés (< 10jours). Un effet 'allaite' combinant le mode d'allaitement (maternel ou artificiel) et le nombre de petits allaités est défini, et des classes d'âge pour l'infestation et le sevrage sont définies. Les effets testés sont différents pour le GMQ et les variables d'infestation, ils sont les suivants :

- ✓ GMQ : sexe, série d'infestation, lot de pesée d'infestation, lot de pesée de sevrage, mode de naissance et allaite. Comme covariables: âge au sevrage et diff_age.
- ✓ Variables d'infestation : lot d'infestation, sexe, âge à l'infestation et allaite.

Au final, seuls les effets **sexe**, **allaite**, **class_age_sevr** et **lot_inf** sont significatifs pour le GMQ, et **sexe**, **lot d'infestation**, **allaite** et **class_age_inf** pour les variables d'infestation. Ils sont recensés dans le tableau 13 ainsi que leur p-value, les effets sont significatifs si p<5% et sont signalés par une étoile.

Tableau 13 : Effets significatifs sur les variables (p-values)

	gmq	Moyopg1	Moyopg2	Ht1	Ht2	Dht1
sexe	<.0001 *	0.0660	<.0001 *	<.0001 *	<.0001 *	0.1751
allaite	<.0001 *	<.0001 *	0.0074 *	<.0001 *	0.1662	0.0720
lot	-	<.0001 *	<.0001 *	<.0001 *	<.0001 *	<.0001 *
lot_inf	<.0001 *	-	-	-	-	-
class_age_sevr	0.0250 *	-	-	-	-	-
class_age_inf	-	0.0034 *	0.0452 *	0.5197	0.7839	0.4439
R²	0.396716	0.171893	0.251649	0.483139	0.183886	0.323323

* : Effet significatif

Pour le programme, on renumérote les valeurs des effets de 1 à n et si une performance est égale à 0 on la met à 0.0001, si elle est vide on la met à 0.

Tableau 14 : Résultats des Analyse uni caractère sans SNP

		gmq	moyopg1	moyopg2	ht1	ht2	dht1	gmq sans parents
sans SNP	variance génétique = a	0,110	1,887	3,814	5,259	7,922	3,454	0,131
	variance résiduelle = e	0,284	4,208	4,258	32,924	40,708	46,414	0,268
	$h^2=a/(a+e)$	0,278	0,310	0,473	0,138	0,163	0,069	0,328
	Ecart-types pour l'effet génétique	0,024	0,622	1,121	3,648	5,011	2,768	0,052
	Ecart-types pour la résiduelle	0,019	0,471	0,794	3,058	4,118	2,926	0,038
	var(a)	0,001	0,387	1,257	13,311	25,109	7,663	0,003
	var(e)	0,000	0,222	0,631	9,350	16,959	8,559	0,001
	cov (a,e)	0,000	-0,255	-0,822	-9,537	-17,842	-5,554	-0,002
	Var (h ²)	0,003	0,008	0,014	0,008	0,010	0,003	0,014

Tableau 15 : Résultats des Analyse uni caractère avec SNP

		gmq	moyopg1	moyopg2	ht1	ht2	dht1	gmq sans parents
avec SNP	variance génétique = a	0,098	1,978	3,528	7,029	7,848	6,714	0,086
	variance résiduelle = e	0,291	4,058	4,355	31,348	40,527	43,591	0,298
	$h^2=a/(a+e)$	0,251	0,328	0,448	0,183	0,162	0,133	0,223
	Ecart-types pour l'effet génétique	0,020	0,441	0,684	2,758	3,524	3,213	0,028
	Ecart-types pour la résiduelle	0,017	0,335	0,468	2,393	3,136	3,038	0,023
	var(a)	0,000	0,194	0,468	7,604	12,417	10,325	0,001
	var(e)	0,000	0,112	0,219	5,728	9,836	9,228	0,001
	cov (a,e)	0,000	-0,110	-0,253	-5,001	-8,362	-7,049	0,000
	Var (h ²)	0,002	0,004	0,005	0,005	0,005	0,004	0,005

Tableau 16 : Evolution des écart-types d'estimation entre l'analyse avec et sans SNP

	gmq	moyopg1	moyopg2	ht1	ht2	dht1	gmq sans parents
% diminution des écart-types pour l'effet génétique	0,180	0,291	0,390	0,244	0,297	-0,161	0,458
% diminution des Ecart-types pour l'effet résiduel	0,137	0,290	0,411	0,217	0,238	-0,038	0,394

6.2. Le fichier de génotypes

1263 animaux sur différentes générations ont été génotypés sur la puce 60 000 SNP. Ces informations moléculaires sont utilisées par le logiciel pour améliorer le calcul des coefficients de parenté entre les individus

6.3. Le fichier pedigree

Le pedigree créé est recodifié grâce à un script sur la plateforme SNP, de manière à faire le lien entre le fichier de génotypage existant et les divers codes utilisés dans des fichiers intermédiaires.

7. Résultats

Le programme est lancé pour toutes les données, une fois sans prendre en compte l'information des SNP et l'autre fois en les considérant. Les performances sont modélisées en tenant compte des effets fixes et les effets génétiques. On analyse chaque caractère séparément, puis deux à deux. Les données sont présentées dans les tableaux des pages suivantes.

Dans le tableau 14, pour chaque estimation sans utiliser l'information SNP on obtient les variances génétiques et résiduelles qui permettent de calculer l'héritabilité du caractère. Elle est plutôt faible pour les mesures d'hématocrite, de l'ordre de **0.15**, et les écart-types d'estimation de l'héritabilité sont eux aussi plutôt faibles (**<0.015**). L'héritabilité des OPG est plus élevée avec des écart-types d'estimations qui sont aussi faibles. Enfin, le GMQ présente l'écart-type d'estimation le plus réduit, si on ne considère pas les données des parents son héritabilité passe de 0.28 à 0.33 mais perd en précision d'estimation. Un caractère est jugé moyennement héritable si **0.2 < h² < 0.4**, ce qui serait le cas pour le GMQ et les OPG.

Dans le tableau 15, les résultats prennent en compte l'information des SNP. L'héritabilité varie un peu, elle augmente pour les valeurs de la 1^{ère} infestation et diminue pour les autres. Pour ce qui est des écart-types d'estimation de l'héritabilité, ils diminuent systématiquement sauf pour dht1, ce qui confirme que l'information supplémentaire amène de la précision, même si ce gain est limité.

Une formule énoncée par le Dr Bert Klei permet à partir des sorties du logiciel airemlf90, de calculer la variance des estimations de l'héritabilité. L'équation est la suivante : (Détail à http://nce.ads.uga.edu/html/projects/AI_SE.pdf)

$$\text{Var}(f(h^2)) = (h^2/a)^2 * ((1-h^2)^2 * \text{var}(a)) - (2*(1-h^2)*h^2 * \text{cov}(a,e)) + ((h^2)^2 * \text{var}(e))$$

- **a**, l'estimation de la variance génétique additive, et dont la variance est **var(a)**,
- **e**, l'estimation environnementale, ou résiduelle, et dont la variance est **var(e)**,
- **p**, l'estimation de la variance phénotypique, avec $p=a+e$,
- **h²**, l'héritabilité, avec $h^2 = a/(a+e)$,
- **cov(a,e)**, la covariance entre les estimations a et e,
- **f(h²)**, l'estimation de l'héritabilité.

Sans SNP, le tableau 16 montre que les écart-types d'estimation génétiques et résiduels diminuent avec l'apport de l'information des SNP, et la suite indique que la variance d'estimation est très faible et l'est encore plus avec les SNP, ce qui signifie que l'héritabilité est estimée avec une bonne précision quelque soit le caractère considéré et que les SNP permette un gain de précision, ici modéré.

On passe maintenant à l'analyse bi caractères. Les performances sont corrigées pour chacun des effets qui s'appliquent sur elles. Pour chaque association de performances, on obtient la variance génétique et résiduelle de chacune, les corrélations génétiques, résiduelles et les héritabilités.

Les héritabilités calculées sont bien du même ordre de grandeur que celles calculées en uni-caractère. Pour moyopg1, ht1 ht2 et dht1, h^2 augmente avec l'information des SNP, et pour moyopg2 elle diminue. On obtient les corrélations génétiques entre caractères.

Une deuxième formule permet cette fois ci de calculer la variance et les écart-types d'estimation des corrélations génétiques. Elle est égale à :

$$\text{Var}(r) = r^2 * (((\text{var}(x1))/((4 * x1^2))) + (\text{var}(x2)/(4x2^2)) + (\text{var}x1,2/(x1,2)^2))$$

- **xi** : Estimation de la variance pour le caractère i,
- **xj** : Estimation de la variance pour le caractère j,
- **xij** : Estimation de la covariance entre les caractères i et j,
- **r** : La corrélation ; peut être additive, environnementale ou phénotypique.

Les données sont représentées dans les annexes 1 et 2 par association de caractères. Le tableau 17 en fournit un récapitulatif. Que ce soit avec ou sans SNP, pour le GMQ les écart-types d'estimation des corrélations génétiques sont très élevés et même parfois supérieurs à 1. Ces estimations de précisions ne permettent pas d'avoir une grande confiance dans les estimations de corrélations réalisées.

Tableau 17 : Ecart-types d'estimation des corrélations génétiques entre caractères d'infestation

		gmq-moyopg1	gmq-moyopg2	gmq-ht1	gmq-ht2	gmq-dht1	moyopg1-moyopg2	moyopg1-ht1	moyopg1-ht2	moyopg1-dht1
Sans SNP	rg	-0,2929	0,0806	0,3103	-0,0689	-0,0010	0,4791	-0,9141	0,1940	-0,9325
	var (rg)	1,8895	3,0862	24,5812	29,2720	23,2848	0,1626	0,7880	1,5837	0,7978
	E.T	1,3746	1,7567	4,9579	5,4104	4,8254	0,4032	0,8877	1,2584	0,8932
Avec SNP	rg	-0,0487	0,2363	0,1765	0,0094	-0,1546	0,6158	-0,5235	-0,2545	-0,6101
	var (rg)	1,0026	1,3446	10,9742	16,1685	14,7184	0,0616	0,5665	0,8037	0,7553
	E.T	1,0013	1,1596	3,3127	4,0210	3,8365	0,2481	0,7527	0,8965	0,8691

	gmq- moyopg1	moyopg2- ht1	moyopg2- ht2	moyopg2- dht1	ht1-ht2	ht1-dht1	ht2-dht1
Sans SNP	rg	-0,7682	-0,9849	-0,6005	0,7802	0,9999	0,6134
	var (rg)	0,3703	0,4882	0,4260	0,5359	0,0054	0,26478671
	ET	0,6085	0,6987	0,6527	0,7321	0,0733	0,5146
Avec SNP	rg	-0,5035	-0,9258	-0,5744	0,4968	1,0000	0,6521
	var (rg)	0,3126	0,2645	0,3992	0,2116	0,0064	0,2026
	ET	0,5591	0,5143	0,6318	0,4601	0,0798	0,4501

Avec E.T : Ecart-type d'estimation de la corrélation génétique

8. Discussion

Le but de cette expérimentation était de calculer les corrélations génétiques entre le GMQ d'animaux non infestés et leurs variables d'infestation une fois qu'ils le sont. Les variances fournies par le logiciel permettent de calculer les héritabilités de chaque caractère et leurs variances d'estimation qui sont faibles. A priori, les héritabilités sont donc estimées avec peu d'erreur.

L'analyse bi caractères permet elle aussi de calculer les héritabilités de chaque caractère, des valeurs cohérentes avec celles trouvées précédemment. C'est aussi le moyen d'obtenir les corrélations génétiques qui nous intéressent. Entre le GMQ et les variables d'infestation, cette corrélation s'échelonne de -0.001 avec dht1 à 0.31 et -0.29 pour ht1 et la moyenne des OPG de 1^{ère} infestation. Cependant, le calcul des écart-types des estimations des corrélations montre que ceux ci sont importants. Elles sont même maximales pour le GMQ et pour ce caractère, **supérieures à 1**. Cela pose considérablement problème puisque ces corrélations varient de -1 à 1. Au final, les résultats obtenus ne sont pas assez précis pour conclure sur le lien entre croissance et résistance. Il faudrait tenter une approche par des méthodes différentes ou avec un autre type de population.

Toutefois, un autre bilan à tirer de cette expérience est l'apport de l'information des marqueurs SNP. Les résultats montrent que cette information supplémentaire permet de calculer des valeurs d'héritabilité supérieures. Les écart-types d'estimation, que ce soit pour les héritabilités ou les corrélations, sont aussi plus faibles et donc leur précision est plus grande. Cela montre l'intérêt de travailler avec des marqueurs qui balisent tout le génome et sont les plus informatifs possible.

Enfin, la bibliographie traite cette approche GMQ/paramètres d'infestation en considérant les GMQ des animaux infestés et donc impactés par la présence du parasite. Bishop et al. (1996) par exemple, ont calculé des estimations des héritabilités chez de jeunes agneaux de 1 à 6 mois. Ils trouvent une héritabilité pour les OPG log transformés, qui évolue avec l'âge et augmente jusqu'à 0,22 à 6 mois. L'héritabilité de la moyenne des OPG mesurés de 3 à 6 mois est elle de **0.33**. Enfin, ils trouvent des corrélations génétiques entre poids vif et OPG très proches de **-1** avec des écart-types qui restent important. En général dans la bibliographie, l'héritabilité des OPG est comprise entre **0,2 et 0,3**. Cela se rapproche des valeurs trouvées ici et qui se situent plutôt entre **0,3 et 0,4**. Il semblerait que les héritabilités varient chez les jeunes animaux et tout particulièrement entre 0 et 6 mois. Nos valeurs sont donc réalistes et en accord avec la bibliographie.

Le bilan de cette expérience est que cette analyse ne permet pas d'explicitier la relation entre GMQ hors période d'infestation et les paramètres d'infestation. C'est un paramètre compliqué et de nouvelles méthodes permettant plus de précision devront être testées afin d'avoir des valeurs de corrélations fiables. Toutefois, les marqueurs SNP et les génotypages sont un moyen efficace d'augmenter la précision des résultats et des estimations.

V/ Conclusion

La recherche sur la résistance au parasitisme est un réel enjeu pour l'élevage ovin, aussi bien au niveau européen qu'au niveau mondial. De nombreuses études ont déjà été réalisées et s'intéressent à des races et des conditions naturelles différentes et des infestations expérimentales ou naturelles. Toutes ces observations et ces résultats ont pour but de comprendre les mécanismes qui interviennent dans le développement de la résistance, comment la développer, comment la prévoir et comment la sélectionner. Des expérimentations telles que la première de ce rapport ont mis en évidence des tendances selon lesquelles le statut des descendants envers la résistance au parasitisme dépendrait de celle de leur père. Des comparaisons de lignées sélectionnées ou non en Nouvelle Zélande ont aussi montré que la sélection était possible et efficace sur le terrain. Il reste maintenant aux chercheurs et aux professionnels à quantifier ces progrès, définir les paramètres de cette sélection et comment la mettre en place.

Les mesures en exploitation qui reflètent le niveau d'infestation du troupeau et de ses individus ou encore les informations de la génomique, seront autant d'outils qui permettront la mise en place d'une sélection efficace dans les grands pays d'élevage ovin. Aujourd'hui, en France le but est de montrer aux professionnels de la filière tout l'intérêt d'une telle démarche. La recherche progresse sur la connaissance des parties du génome et les mécanismes qui contrôlent la résistance. Elle intègre aussi les relations avec les caractères de production indispensables aux éleveurs et cherche les meilleures méthodes pour garantir un progrès génétique significatif et durable sans pour autant trop dégrader le progrès sur les autres caractères d'intérêt économique.

Pour envisager la création d'un index qui permettra le progrès et synthétisera ces résultats, le choix des caractères à y intégrer est primordial. La bibliographie et les résultats de ce mémoire montrent clairement que parmi les caractères caractéristiques de l'infestation, l'OPG et l'hématocrite sont les plus intéressants à étudier. L'hématocrite doit cependant être pris avec précaution car il reflète de multiples aspects de la vie de l'animal et est influencé par des caractères qui ne sont pas toujours pris en compte. Une telle démarche sera sûrement l'objet de nouvelles études. En effet, l'OPG implique des mesures régulières : prélèvements de fèces et comptages d'œufs, et l'hématocrite des prélèvements sanguins. Selon la taille troupeau et la main d'œuvre disponible, cela peut être une démarche lourde à mettre en place. Des études économiques seront donc nécessaires. Il faudra aussi réfléchir cette démarche en fonction des autres caractères du schéma de sélection, comme ce qui a été fait dans la deuxième partie du rapport. La collaboration des professionnels et des organismes de testage et de sélection comme Fédatest sera un atout précieux pour mettre en places de telles réflexions dans le futur et peut être faire de ce caractère un paramètre de sélection évident comme le sont des caractères de production aujourd'hui.

ANNEXES

Annexe 1 : Comparaison des résultats des analyses bi-caractères avec ou sans inclure l'information SNP

		gmq-moyopg1	gmq-moyopg2	gmq-ht1	gmq-ht2	gmq-dht1
sans SNP	var gén cara 1	0,1074	0,1079	0,1077	0,1091	0,1081
	var gén cara 2	1,9524	3,7668	4,0313	7,9958	3,5590
	Corr gen cara1 cara2	-0,2928	0,0806	0,3103	-0,0689	-0,0010
	var res car1	0,2839	0,2836	0,2847	0,2838	0,2844
	var res car2	4,1239	4,2938	33,5580	40,6720	45,8950
	corr res car1 car2	-0,0440	0,0074	0,0683	0,0555	-0,0083
	h ² car1	0,2744	0,2755	0,2744	0,2776	0,2755
	h ² car2	0,3213	0,4673	0,1072	0,1643	0,0720
avec SNP	var gén cara 1	0,0972	0,0981	0,0977	0,0980	0,0989
	var gén cara 2	1,9967	3,5032	7,0330	8,0517	7,6678
	Corr gen cara1 cara2	-0,0487	0,2363	0,1765	0,0094	-0,1546
	var res car1	0,2895	0,2888	0,2901	0,2899	0,2893
	var res car2	4,0288	4,3748	31,0490	40,3750	42,4250
	corr res car1 car2	-0,1265	-0,0639	0,0854	0,0407	0,0211
	h ² car1	0,2514	0,2536	0,2519	0,2526	0,2548
	h ² car2	0,3314	0,4447	0,1847	0,1663	0,1531

		moyopg1-moyopg2	moyopg1-ht1	moyopg1-ht2	moyopg1-dht1
sans SNP	var gén cara 1	1,7952	1,8124	1,8849	1,7777
	var gén cara 2	4,1191	4,8632	8,0115	5,3271
	cor cara1 cara2	0,4791	-0,9141	0,1940	-0,9325
	var res car1	4,2688	4,2593	4,2042	4,2860
	var res car2	4,0647	33,3150	40,6870	44,8920
	corr res car1 car2	0,1978	-0,2711	-0,1819	-0,1835
	h ² car1	0,2960	0,2985	0,3096	0,2932
	h ² car2	0,5033	0,1274	0,1645	0,1061
avec SNP	var gén cara 1	1,9201	1,9182	1,9342	1,9421
	var gén cara 2	3,6345	6,8881	8,2896	6,2565
	cor cara1 cara2	0,6158	-0,5235	-0,2545	-0,6101
	var res car1	4,0923	4,0984	4,0836	4,0833
	var res car2	4,2988	31,5520	40,2280	43,8100
	corr res car1 car2	0,1189	-0,3326	-0,0785	-0,2249
	h ² car1	0,3194	0,3188	0,3214	0,3223
	h ² car2	0,4581	0,1792	0,1709	0,1250

		moyopg2-ht1	moyopg2-ht2	moyopg2-dht1
sans SNP	var gén cara 1	3,6514	3,7112	3,7695
	var gén cara 2	3,8489	11,9290	3,6911
	Corr gen cara1 cara2	-0,7682	-0,9849	-0,6006
	var res car1	4,3740	4,3359	4,2905
	var res car2	34,0220	37,9480	45,9930
	corr res car1 car2	-0,0353	-0,2165	-0,0806
	h ² car1	0,4550	0,4612	0,4677
	h ² car2	0,1016	0,2392	0,0743
avec SNP	var gén cara 1	3,5186	3,5115	3,5076
	var gén cara 2	6,3542	8,7741	6,5994
	Corr gen cara1 cara2	-0,5035	-0,9259	-0,5745
	var res car1	4,3628	4,3710	4,3697
	var res car2	31,8600	39,9560	43,4120
	corr res car1 car2	-0,0620	-0,2774	-0,0437
	h ² car1	0,4464	0,4455	0,4453
	h ² car2	0,1663	0,1801	0,1320

		ht1-ht2	ht1-dht1
sans SNP	var gén cara 1	4,3537	3,2504
	var gén cara 2	7,8555	4,4217
	Corr gen cara1 cara2	0,7802	0,9999
	var res car1	33,6030	34,4380
	var res car2	40,7310	46,0560
	corr res car1 car2	0,0403	0,7879
	h ² car1	0,1147	0,0862
	h ² car2	0,1617	0,0876
avec SNP	var gén cara 1	6,3643	5,7726
	var gén cara 2	8,1315	7,4771
	Corr gen cara1 cara2	0,7048	1,0000
	var res car1	31,8350	32,2790
	var res car2	40,2850	43,4380
	corr res car1 car2	0,0275	0,7744
	h ² car1	0,1666	0,1517
	h ² car2	0,1679	0,1469

		ht2-dht1
sans SNP	var gén cara 1	6,9725
	var gén cara 2	3,1854
	Corr gen cara1 cara2	0,6134
	var res car1	41,4200
	var res car2	46,5930
	corr res car1 car2	0,0568
	h ² car1	0,1441
	h ² car2	0,0640
avec SNP	var gén cara 1	7,4836
	var gén cara 2	5,8722
	Corr gen cara1 cara2	0,6521
	var res car1	40,8090
	var res car2	44,2020
	corr res car1 car2	0,0297
	h ² car1	0,1550
	h ² car2	0,1173

Annexe 2 : Résultats des analyses bi-caractères sans inclure l'information SNP

gmq-moyopg1		gmq-moyopg2		gmq-ht1		gmq-ht2		gmq-dht1	
x1=var(g1)	0,1074	x1=var(g1)	0,1079	x1=var(g1)	0,1077	x1=var(g1)	0,1091	x1=var(g1)	0,1081
x2=var(g2)	1,9524	x2=var(g2)	3,7668	x2=var(g2)	4,0313	x2=var(g2)	7,9958	x2=var(g2)	3,5590
x1,2=cov(g1,g2)	-0,1341	x1,2=cov(g1,g2)	0,0514	x1,2=cov(g1,g2)	0,2044	x1,2=cov(g1,g2)	-0,0643	x1,2=cov(g1,g2)	-0,0006
var(x1)=	0,0006	var(x1)=	0,0006	var(x1)=	0,0006	var(x1)=	0,0006	var(x1)=	0,0006
var(x2)=	0,0074	var(x2)=	0,0112	var(x2)=	0,0412	var(x2)=	0,0602	var(x2)=	0,0515
var(x1,2)=	0,3962	var(x1,2)=	1,2538	var(x1,2)=	10,6750	var(x1,2)=	25,5250	var(x1,2)=	8,9608
cov(x1,x2)=	-0,0004	cov(x1,x2)=	0,0001	cov(x1,x2)=	0,0007	cov(x1,x2)=	-0,0002	cov(x1,x2)=	-0,0004
cov(x1,x12)=	0,0003	cov(x1,x12)=	0,0000	cov(x1,x12)=	0,0013	cov(x1,x12)=	-0,0003	cov(x1,x12)=	0,0009
cov(x2,x12)=	-0,0107	cov(x2,x12)=	0,0055	cov(x2,x12)=	0,0717	cov(x2,x12)=	-0,1762	cov(x2,x12)=	-0,1260
r	0,2929	r	0,0806	r	0,3103	r	0,0689	r	0,0010
var (rg)	1,8895	var (rg)	3,0862	var (rg)	24,5812	var (rg)	29,2720	var (rg)	23,2848
ET	1,3746	ET	1,7567	ET	4,9579	ET	5,4104	ET	4,8254

opg1-opg2		opg1-ht1		opg1-ht2		opg1-dht1	
x1=var(g1)	1,7952	x1=var(g1)	1,8124	x1=var(g1)	1,8849	x1=var(g1)	1,7777
x2=var(g2)	4,1191	x2=var(g2)	4,8632	x2=var(g2)	8,0115	x2=var(g2)	5,3271
x1,2=cov(g1,g2)	1,3029	x1,2=cov(g1,g2)	-2,7139	x1,2=cov(g1,g2)	0,7540	x1,2=cov(g1,g2)	-2,8697
var(x1)=	0,3683	var(x1)=	0,3628	var(x1)=	0,3744	var(x1)=	0,3556
var(x2)=	0,3760	var(x2)=	1,1869	var(x2)=	1,7601	var(x2)=	1,2582
var(x1,2)=	1,2544	var(x1,2)=	7,3121	var(x1,2)=	24,0980	var(x1,2)=	7,9500
cov(x1,x2)=	0,1451	cov(x1,x2)=	-0,4695	cov(x1,x2)=	0,0237	cov(x1,x2)=	-0,4556
cov(x1,x12)=	0,0497	cov(x1,x12)=	0,5933	cov(x1,x12)=	0,5224	cov(x1,x12)=	0,5750
cov(x2,x12)=	0,2863	cov(x2,x12)=	-2,4281	cov(x2,x12)=	-0,0705	cov(x2,x12)=	-2,6885
r	0,4791	r	0,9141	r	0,1940	r	0,9325
var (rg)	0,1626	var (rg)	0,7880	var (rg)	1,5837	var (rg)	0,7978
ET	0,4032	ET	0,8877	ET	1,2584	ET	0,8932

opg2-ht1		opg2-ht2		opg2-dht1	
x1=var(g1)	3,6514	x1=var(g1)	3,7112	x1=var(g1)	3,7695
x2=var(g2)	3,8489	x2=var(g2)	11,9290	x2=var(g2)	3,6911
x1,2=cov(g1,g2)	-2,8799	x1,2=cov(g1,g2)	-6,5530	x1,2=cov(g1,g2)	-2,2401
var(x1)=	1,1952	var(x1)=	1,2181	var(x1)=	1,2480
var(x2)=	1,7857	var(x2)=	4,0510	var(x2)=	2,1888
var(x1,2)=	6,1781	var(x1,2)=	21,1190	var(x1,2)=	6,6729
cov(x1,x2)=	-0,5776	cov(x1,x2)=	-1,8084	cov(x1,x2)=	-0,4803
cov(x1,x12)=	0,2557	cov(x1,x12)=	2,6782	cov(x1,x12)=	0,1894
cov(x2,x12)=	-1,9255	cov(x2,x12)=	-8,3951	cov(x2,x12)=	-1,7851
r	0,7682	r	0,9849	r	0,6005
var (rg)	0,3703	var (rg)	0,4882	var (rg)	0,4260
ET	0,6085	ET	0,6987	ET	0,6527

ht1-ht2		ht1-dht1		ht2-dht1	
x1=var(g1)	4,3537	x1=var(g1)	3,2504	x1=var(g1)	6,9725
x2=var(g2)	7,8555	x2=var(g2)	4,4217	x2=var(g2)	3,1854
x1,2=cov(g1,g2)	4,5627	x1,2=cov(g1,g2)	3,7907	x1,2=cov(g1,g2)	2,8909
var(x1)=	9,0887	var(x1)=	0,9974	var(x1)=	20,6590
var(x2)=	7,9641	var(x2)=	1,3566	var(x2)=	6,5597
var(x1,2)=	20,7120	var(x1,2)=	1,8456	var(x1,2)=	6,0808
cov(x1,x2)=	5,2663	cov(x1,x2)=	1,1631	cov(x1,x2)=	5,0735
cov(x1,x12)=	2,2866	cov(x1,x12)=	1,3564	cov(x1,x12)=	1,2708
cov(x2,x12)=	8,1895	cov(x2,x12)=	1,5822	cov(x2,x12)=	3,1580
r	0,7802	r	0,9999	r	0,6134
var (rg)	0,5359	var (rg)	0,0054	var (rg)	0,2648
ET	0,7321	ET	0,0733	ET	0,5146

Annexe 3 : Résultats des analyses bi-caractères en incluant l'information SNP

gmq-moyopg1		gmq-moyopg2		gmq-ht1		gmq-ht2		gmq-dht1	
x1=var(g1)	0,0972	x1=var(g1)	0,0981	x1=var(g1)	0,0977	x1=var(g1)	0,0980	x1=var(g1)	0,0989
x2=var(g2)	1,9967	x2=var(g2)	3,5032	x2=var(g2)	7,0330	x2=var(g2)	8,0517	x2=var(g2)	7,6678
x1,2=cov(g1,g2)	-0,0214	x1,2=cov(g1,g2)	0,1386	x1,2=cov(g1,g2)	0,1463	x1,2=cov(g1,g2)	0,0084	x1,2=cov(g1,g2)	-0,1347
var(x1)=	0,0004	var(x1)=	0,0004	var(x1)=	0,0004	var(x1)=	0,0004	var(x1)=	0,0004
var(x2)=	0,0045	var(x2)=	0,0066	var(x2)=	0,0274	var(x2)=	0,0356	var(x2)=	0,0349
var(x1,2)=	0,1946	var(x1,2)=	0,4624	var(x1,2)=	7,5427	var(x1,2)=	12,7580	var(x1,2)=	11,1650
cov(x1,x2)=	-0,0001	cov(x1,x2)=	0,0002	cov(x1,x2)=	0,0004	cov(x1,x2)=	0,0001	cov(x1,x2)=	-0,0004
cov(x1,x12)=	0,0000	cov(x1,x12)=	0,0001	cov(x1,x12)=	0,0005	cov(x1,x12)=	-0,0001	cov(x1,x12)=	0,0000
cov(x2,x12)=	-0,0029	cov(x2,x12)=	0,0065	cov(x2,x12)=	0,0566	cov(x2,x12)=	-0,0096	cov(x2,x12)=	-0,0849
r	0,0487	r	0,2363	r	0,1765	r	0,0094	r	0,1546
var (rg)	1,0026	var (rg)	1,3446	var (rg)	10,9742	var (rg)	16,1685	var (rg)	14,7184
ET	1,0013	ET	1,1596	ET	3,3127	ET	4,0210	ET	3,8365

opg1-opg2		opg1-ht1		opg1-ht2		opg1-dht1	
x1=var(g1)	1,9201	x1=var(g1)	1,9182	x1=var(g1)	1,9342	x1=var(g1)	1,9421
x2=var(g2)	3,6345	x2=var(g2)	6,8881	x2=var(g2)	8,2896	x2=var(g2)	6,2565
x1,2=cov(g1,g2)	1,6268	x1,2=cov(g1,g2)	-1,9029	x1,2=cov(g1,g2)	-1,0192	x1,2=cov(g1,g2)	-2,1266
var(x1)=	0,1865	var(x1)=	0,1909	var(x1)=	0,1925	var(x1)=	0,1925
var(x2)=	0,1648	var(x2)=	0,6838	var(x2)=	0,8442	var(x2)=	0,7844
var(x1,2)=	0,4605	var(x1,2)=	7,5843	var(x1,2)=	12,9450	var(x1,2)=	9,3439
cov(x1,x2)=	0,0846	cov(x1,x2)=	-0,1804	cov(x1,x2)=	-0,0667	cov(x1,x2)=	-0,1631
cov(x1,x12)=	0,0345	cov(x1,x12)=	0,1711	cov(x1,x12)=	0,0242	cov(x1,x12)=	0,1499
cov(x2,x12)=	0,1329	cov(x2,x12)=	-1,0996	cov(x2,x12)=	-0,7040	cov(x2,x12)=	-1,1189
r	0,6158	r	0,5235	r	0,2545	r	0,6101
var (rg)	0,0616	var (rg)	0,5665	var (rg)	0,8037	var (rg)	0,7553
ET	0,2481	ET	0,7527	ET	0,8965	ET	0,8691

opg2-ht1		opg2-ht2		opg2-dht1	
x1=var(g1)	3,5186	x1=var(g1)	3,5115	x1=var(g1)	3,5076
x2=var(g2)	6,3542	x2=var(g2)	8,7741	x2=var(g2)	6,5994
x1,2=cov(g1,g2)	-2,3809	x1,2=cov(g1,g2)	-5,1391	x1,2=cov(g1,g2)	-2,7638
var(x1)=	0,4645	var(x1)=	0,4677	var(x1)=	0,4640
var(x2)=	0,9554	var(x2)=	1,5359	var(x2)=	1,1748
var(x1,2)=	7,1646	var(x1,2)=	8,7169	var(x1,2)=	9,5449
cov(x1,x2)=	-0,2021	cov(x1,x2)=	-0,5719	cov(x1,x2)=	-0,2276
cov(x1,x12)=	0,0889	cov(x1,x12)=	0,7110	cov(x1,x12)=	0,1139
cov(x2,x12)=	-0,7951	cov(x2,x12)=	-2,9779	cov(x2,x12)=	-1,1459
r	0,5035	r	0,9258	r	0,5744
var (rg)	0,3126	var (rg)	0,2645	var (rg)	0,3992
ET	0,5591	ET	0,5143	ET	0,6318

ht1-ht2		ht1-dht1	
x1=var(g1)	6,3643	x1=var(g1)	5,7726
x2=var(g2)	8,1315	x2=var(g2)	7,4771
x1,2=cov(g1,g2)	5,0704	x1,2=cov(g1,g2)	6,5696
var(x1)=	6,9379	var(x1)=	5,1364
var(x2)=	4,6012	var(x2)=	6,6445
var(x1,2)=	11,2860	var(x1,2)=	8,6080
cov(x1,x2)=	2,1569	cov(x1,x2)=	5,8397
cov(x1,x12)=	0,4279	cov(x1,x12)=	6,6396
cov(x2,x12)=	3,3293	cov(x2,x12)=	7,5599
r	0,4968	r	1,0000
var (rg)	0,2116	var (rg)	0,0064
ET	0,4601	ET	0,0798

ht2-dht1	
x1=var(g1)	7,4836
x2=var(g2)	5,8722
x1,2=cov(g1,g2)	4,3227
var(x1)=	10,9390
var(x2)=	4,9791
var(x1,2)=	8,6819
cov(x1,x2)=	2,8482
cov(x1,x12)=	0,3716
cov(x2,x12)=	2,3850
r	0,6521
var (rg)	0,2026
ET	0,4501

Annexe 4 : Documentation sur le programme airemlf90 **(similaire à remlf90)**

Use of blupf90, preGSf90, remlf90, gibbs1f90, with genomic data at snp.toulouse.inra.fr

Andrés Legarra, andres.legarra@toulouse.inra.fr , 16/06/11

This is version of 16/6/2011; there are changes from previous versions, in particular, the form of the genotype file.

Programs are stored at /save/alegarra/f90-05. Examples at /save/alegarra/ex_ssGBLUP_14062011. The two examples are:

- Estimation of EBVs: GBLUP_1trait
- Estimation of genomic parameters by G-REML or G-Gibbs: GREML_multiple_trait

Please acknowledge Aguilar et al. 2010 (JDS) in publications.

These programs compute BLUP estimates and estimations of genetic parameters using REML or Gibbs Sampling. For a general documentation, see <http://nce.ads.uga.edu/~ignacy> . This note is about use of genomic data. This is done computing a matrix of genomic relationships, **G**, and its extension to include non-genotyped animals, **H**. Matrix **G** is, in this software,

created by default as $\mathbf{G} = 0.95 \frac{\mathbf{ZZ}'}{2 \sum p_i q_i} + 0.05 \mathbf{A}_{22}$ where **Z** is a centered incidence matrix of

genotypes (VanRaden, 2008, JDS), and **A**₂₂ is pedigree relationships (an identity matrix if unrelated pedigree is used). This allows inversion of **G** which might be singular otherwise. Theory and computations are described in references. Other (many) options for computing **G** exist (see below). The method of Yang et al. (2010) which uses a slightly different **G** can also be computed but we found it to be numerically more unstable for related animals (their correction was derived for “unrelated” individuals).

All programs can use genomic data using an option at the end of the parameter file:

OPTION SNP_file file_with_genotypes

This will start computation of matrix **G** and its inverse. Computation is slow and take lots of memory; it is better to run it at qlogin or qsub .

Formats & files

Pedigree and data file have to be prepared as usual for blupf90: columns separated by spaces, no headers. Pedigree needs to be reordered, with parent numbers < numbers of their offspring. This can be done using an awk script /save/alegarra/progs/renum_order.awk .

If there is no pedigree or we do not want to use it, create a “fake” pedigree with unrelated animals (unidentified parents are 0).

The format of the genotype file is the same as for GS3 (<http://snp.toulouse.inra.fr/~alegarra>): This has to be in fixed format, i.e. id from column i to j and SNPs from column k to l. The format is detected by reading the 1st line. The SNP effects have to be in one single column, coded as 0/1/2 for AA/Aa/aa (i.e., no letters, no triallelic SNP); a value of 5 implies a missing value. No space is allowed among SNPs. An example (6 SNP loci) follows:

```
345 1111212
346 1121111
347 2022222
348 1111111
349 2022222
350 1111212
```

Note that if your SNP column is buggy (less or more SNP than expected, format changing across lines) you might have unpredictable results.

Format converters can be found in the web page for Rules&Tools.

XrefID

A file with equivalences between id's in the genotype file and the pedigree file has to be created, with the name `file_with_genotypes_XrefID`. If pedigree has been recodified and new id's have been used in the genotype file, then this looks like:

```
345 345
346 346
347 347
348 348
```

Documentation

Defaults are usually fine. There are many options for constructing, tuning, checking and storing **G**. More documentation can be found on the readme at `/save/alegarra/f90-05/preGS/Readme.preGS`

Other

- Storing **G** is difficult. Hence, for many analysis it is better to use `Gibbs1f90` (which stores **G** once) than `Remlf90` (which stores $n \text{ trait}^2$ times **G**).
- PEV to compute CD can be computed by `Blupf90`, with `OPTION sol se` which estimates $\sqrt{\text{PEV}}$.
- **G** can be stored using `preGSf90` and read using `OPTION readGimA22i`.

References

A. Legarra, I. Aguilar, I. Misztal. 2009. A relationship matrix including full pedigree and genomic information. *Journal of Dairy Science*, 92:4656-4663.

I. Misztal, A. Legarra, I. Aguilar. 2009. Computing procedures for genetic evaluation including phenotypic, full pedigree and genomic information. *Journal of Dairy Science*, 92:4648-4655.

I. Aguilar, I. Misztal, D. Johnson, A. Legarra, S. Tsuruta, T. Lawlor, 2010. A unified approach to utilize phenotypic, full pedigree, and genomic information for genetic evaluation of Holstein final score. *Journal of Dairy Science*, 93 :743–752.

A. Legarra, F. Calenge, P. Mariani, P. Velge, C. Beaumont. Use of a reduced set of SNP for genetic evaluation of resistance to Salmonella carrier state in laying hens. *Poultry Science*, 2011, 90:731-736.

Aguilar, I., Misztal, I., Legarra, S. Tsuruta 2011. Efficient computations of genomic relationship matrix and other matrices used in the single-step evaluation. *Journal of Animal Breeding and Genetics*, in press

C. Y. Chen, I. Misztal, I. Aguilar, A. Legarra, and W. M. Muir. Effect of different genomic relationship matrices on accuracy and scale. *Journal of Animal Science*, in press.

Z. G. Vitezica, I. Aguilar, I. Misztal and A. Legarra. Bias in Genomic Predictions for Populations Under Selection. *Genetics Research*, in press.

And also:

VanRaden, P. M., 2008, Efficient Methods to Compute Genomic Predictions, *J. Dairy Sci.*, 91, 4414-4423

Mike Goddard, 2009, Genomic selection: prediction of accuracy and maximisation of long term response., *Genetica*, 136, 245--257

Ole F Christensen and Mogens S Lund, 2010, Genomic prediction when some animals are not genotyped., *Genet Sel Evol*, 42, 2

B. J. Hayes and P. M. Visscher and M. E. Goddard, 2009, Increased accuracy of artificial selection by using the realized relationship matrix., *Genet Res*, 91, 47--60

Yang J, Benyamin B, McEvoy BP, Gordon S, Henders AK, Nyholt DR, Madden PA, Heath AC, Martin NG, Montgomery GW, Goddard ME, Visscher PM: Common SNPs explain a large proportion of the heritability for human height. *Nat Genet* 2010, 42:565–569.

Annexe 5 : Exemple de fichier paramètre pour une analyse unicaractère avec airemlf90

(L'utilisation de l'information SNP dépend de l'option « OPTION SNP_file typ_reml »)

```
# genetic evaluation with mp  
DATAFILE  
PHENO_NON_CORR
```

```
NUMBER_OF_TRAITS  
1
```

```
NUMBER_OF_EFFECTS  
6
```

```
OBSERVATION(S)  
9
```

```
WEIGHT(S)
```

```
EFFECTS:          POSITIONS_IN_DATAFILE          NUMBER_OF_LEVELS  
TYPE_OF_EFFECT[EFFECT NESTED]  
# moyenne  
1    1    cross
```

```
# Additive Genetic  
2    3437 cross
```

```
#sexe  
3    2    cross
```

```
#mode allaitement  
4    4    cross
```

```
#lot infestation  
# 5    21    cross
```

```
#lot pesée 2  
6    28    cross
```

```
# cat age sevrage  
7    4    cross
```

```
# cat age infestation  
# 8    3    cross
```

RANDOM_RESIDUAL_VALUES
0.500000

RANDOM_GROUP
genetic
2

RANDOM_TYPE
add_animal
FILE
pedigree file
ped_recod

(CO)VARIANCES
0.500000

OPTION SNP_file typ_reml
OPTION thrWarnCorAG -10d0
OPTION thrStopCorAG -10d0
OPTION tunedG 0

GLOSSAIRE ET DEFINITIONS

- ACP : Analyse en Composantes Principales
- ANOVA : Analyse de la Variance
- BMC : Blanche du Massif Central
- CIA : Centre d'Insémination Artificielle
- cM : centiMorgan
- FEC : Faecal Egg Count
- HT ou hem : Hématocrite
- IFNG : Interféron Gamma
- Ig : Immunoglobuline
- IL : Interleukine
- OPG : Œufs Par Gramme de fèces
- QTL : Quantitative Trait Loci
- Reml : Restricted Maximum Likelihood
- SCI : Station de Contrôle individuel
- SGI : Strongles Gastro-Intestinaux
- SNP : Single Nucleotide Polymorphism

Strongles gastro-intestinaux : Nématodes parasites du tractus digestif des ruminants.

Anthelminthique : Médicament utilisé dans le traitement des maladies dues aux parasites. Couramment appelés vermifuges, ils sont actifs sur les cestodes (vers plats segmentés : ténias, échinocoque), les trématodes (vers plats non segmentés : douves, bilharzies ou schistosomes) et les nématodes (vers ronds non segmentés : anisakis, ascaris, ankylostome, anguillule, filaires, oxyure, trichine, trichocéphale). (SOURCE : LAROUSSE)

OPG : Paramètre quantifiant l'intensité d'excrétion d'œufs par les parasites qui infestent l'hôte. Il représente le nombre d'œufs comptés par gramme de fèces récoltés.

Hématocrite : Mesure du volume occupé par les globules rouges dans un échantillon de sang par rapport au volume de celui-ci, exprimé en pourcentage. (SOURCE : LAROUSSE)

SNP : Les SNP sont des marqueurs moléculaires de l'ADN. Ils sont basés sur un polymorphisme mononucléotidique, c'est-à-dire que les segments d'ADN diffèrent d'une seule base.

BIBLIOGRAPHIE

Sources d'information :

[1] Chambre d'agriculture du Gers,

http://www.gers-chambagri.com/fileadmin/documents/volontepaysanne/Elevage/Ovins_Caprins/Annee_2009/Les_chiffres_cles_de_la_filiere_ovine_VP_1173.pdf

Institut de l'élevage,

http://www.inst-elevage.asso.fr/IMG/pdf_Chiffres_cles_ovins_2010-ver.pdf

[2] Site internet de l'INRA,

www.inra.fr

BARGER, I.A., 1989. Genetic resistance of hosts and its influence on epidemiology. *Veterinary Parasitology*, 32, p21-35.

Bishop, S.C., Bairden, K., McKellar, Q.A., Park, M., Stear, M.J., 1996. Genetic parameters for faecal egg count following mixed, natural, predominantly *Ostertagia circumcincta* infection and relationships with live weight in young lambs. *Animal Science*, 63, p423-428.

Bishop, S. C., Jackson, F., Coop, R. L., Stear, M. J., 2004. Genetic parameters for resistance to nematode infections in Texel lambs and their utility in breeding programmes. *Animal Science*, 78, p185-194.

Bisset, S.A., Morris, C.A., McEwan, J.C., Vlassoff, A., 2001. Breeding sheep in NZ that are less reliant on anthelmintics to maintain health and productivity. *New Zealand Veterinary Journal*, 49, p236-246.

Cabaret, J., Gruner, L., 1988. Genetic variability of resistance to parasites. In *Proceedings of the 3rd world congress sheep and beef cattle breeding*, Paris, 19-23 June, Vol. 1, p577-592.

Cabaret, J., Charvet, C., Fauvin, A., Silvestre, A., Sauve, C., Cortet, J., Neveu, C., 2009. Strongles du tractus digestif des ruminants : mécanismes de résistance aux anthelminthiques et conséquences sur leur gestion. *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France*, 162, 1, p33-38.

Chartier, C., Soubirac, F., Pors, I., Silvestre, A., Hubert, J., Couquet, C., Cabaret, J., 2001. Prevalence of anthelmintic resistance in gastrointestinal nematodes of dairy goats under extensive management conditions in southwestern France. *Journal of Helminthology*, 75, p325-330.

Davies, G., Stear, M.J., Bishop, S.C., 2005. Genetic relationships between indicator traits and nematode parasite infection levels in 6-month-old lambs. *Animal Science*, 80, p143-150.

De la Chevrotière, C, Bambou, J.-C., Arquet, R., Jaquot, M., Mandonnet, N., 2009. La sélection génétique pour la maîtrise des strongyloses : cas particulier de la chèvre Créole de Guadeloupe. 16^{ème} rencontres autour des recherches sur les ruminants (3R), p269-272.

Demeler, J., Van Zeveren, AM., Kleinschmidt, N., Vercruysse, J., Höglund, J., Koopmann, R., Cabaret, J., Claerebout, E., Areskog, M., von Samson-Himmelstjerna, G., 2009. Monitoring the efficacy of ivermectin and albendazole against gastro intestinal nematodes of cattle in Northern Europe. *Veterinary Parasitology*, 160, p109-115.

Durette-Desset, M.C., Chabaud, A.G., 1993. Nomenclature of Strongylidae above the family group. *Annales de Parasitologie Humaine et Comparée*, 68, p111-112.

Eady, S.J., Woolaston, R.R., Barger, I.A., 2003. Comparison of genetic and nongenetic strategies for control of gastrointestinal nematodes of sheep. *Livestock Production Science*, 81, p11–23.

Enderlein C. L'immunité au cours des strongyloses gastro-intestinales des ruminants : Etude bibliographique. Thèse vétérinaire. Toulouse : ENVT, 2002, 102p.

Fernandes, L.H., Seno, M.C.Z., Amarante, A.F.T., Souza, H., Belluzzo, C.E.C., 2004. Effect of rotational and alternate grazing with adult cattle on the control of nematode parasites in sheep. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinaria E Zootecnia*, 56, p733–740

Gaba, S., Ginot, V., Cabaret, J., 2005. Modelling macroparasite aggregation using a nematode-sheep system: the Weibull distribution as an alternative to the negative binomial distribution? *Parasitology*, 131, p393–401.

Gray, G.D., Presson, B.L., Albers, G.A.A., Le Jambre, L.F., Piper, L.R., Barker, J.S.F., 1987. Comparison of within and between-breed variation in resistance to haemonchosis in sheep. In *Merino improvement programs in Australia* (B.J. McGuirk, ed.). Australian Wool Corporation, Melbourne, p365-369.

Gray, G. D., 1995. Genetic variation in resistance to parasites. In: G. D. Gray, R. R. Woolaston, and B. T. Eaton ed., *Breeding for resistance to infectious diseases in small ruminants*. Canberra, ACIAR, p43-52.

Hoste, H., 2005. Alternative methods for the sustainable control of gastrointestinal nematodes in small ruminants. *Options Méditerranéennes, series A*, 67, p431-436.

Jacquiet, P., Barillet, F., Bouix, J., François, D., Moreno, C., Terefe, G., 2008. La résistance génétique des ovins aux strongles gastro-intestinaux. *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France* 2009, 162, p39-46.

Kaplan, R.M., 2004. Drug resistance in nematodes of veterinary importance: a status report. *Trends in Parasitology*, 20, 10, p477-481.

Kerboeuf, D., Hubert, J., 1985, Benzimidazole resistance in field strains of nematodes from goats in France. *Veterinary Research*, 116, p133.

Lacroux, C. Régulation des populations de Nématodes gastro-intestinaux (*Haemonchus contortus* et *Trichostrongylus colubriformis*) dans deux races ovines, INRA 401 et Barbados Black Belly. Thèse de doctorat en qualité et sécurité des aliments. Toulouse : INPT (Institut National Polytechnique de Toulouse), 2006, 234p.

Larsen, J. W., Vizard, A. L., Anderson, N., 1995. Production losses in Merino ewes and financial penalties caused by trichostrongylid infections during winter and spring. *Australian Veterinary Journal*, 72, p58-63.

Marley, C.L., Fraser, M.D., Davies, D.A., Rees, M.E., Vale, J.E., Forbes, A.B., 2006. The effect of mixed or sequential grazing of cattle and sheep on the faecal egg counts and growth rates of weaned lambs when treated with anthelmintics. *Veterinary Parasitology*, 142, p134–141.

Martinez-ortiz-de-montellano, C. . Mécanismes d'action de plantes riches en tanins sur les nématodes gastro-intestinaux adultes chez les petits ruminants. Thèse de doctorat en pathologie, toxicologie, génétique et nutrition (PATOGEN). Toulouse : Université de Toulouse, 2010, 145p.

McLeod, R. S., 1995. Costs of major parasites to the Australian livestock industries. *International Journal for Parasitology*, 25, p1363-1367.

Pautric-Thomas, S. Données récentes sur la résistance aux anthelminthiques des stongles gastro-intestinaux des ruminants. Thèse de doctorat vétérinaire. Toulouse : ENVT (Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse), 2003, 100p.

Perry, B.D., Randolph, T.F., 1999. Improving the assessment of the economic impact of parasitic diseases and of their control in production animals. *Veterinary Parasitology*, 84, p145-168.

Rattray, P.V., 2003. Helminth Parasites in the New Zealand Meat & Wool Pastoral Industries: A Review of Current Issues, Final report commissioned by meat & wool innovation LTD., 228p.

Sangster, N.C., 1999. Anthelmintic resistance: past, present and future. *International Journal for Parasitology*, 29, 115-124; discussion 137-118.

Sheferaw, D., Asha, A., 2010. Efficacy of selected anthelmintics against gastrointestinal nematodes of sheep owned by smallholder farmers in Wolaita, Southern Ethiopia. *Ethiopian Veterinary Journal*, 14, 2, p31-38.

Stear, M.J., Bairden, K., Bishop, S. C., Buitkaivip, .J., Duncan, J. L., Gettinby, G., McKellar, Q. A., M.Park, J.J. P, Reid, S.,w.J., Strain, S., Muilray, M., 1997a. The Genetic Basis of Resistance to *Ostertagia circumcincta* in Lambs. *The Veterinary Journal*, 154, p111-119.

- Stear, M. J., Bairden, K., Duncan, J. L., Holmes, P. H., McKellar, Q. A., Park, M., Strain, S. A. J. & Murray, M., 1997b. How hosts control worms. *Nature*, 389, p27.
- Stear, M.J., Bishop, S.C., Henderson, N.G., Scott, I, 2003. A key mechanism of pathogenesis in sheep infected with the nematode *Teladorsagia circumcincta*. *Animal Health Research Reviews*, 4(1), p45-52.
- Stear, M.J., Doligalska, M., Donskow-schmelter, K., 2007. Alternatives to anthelmintics for the control of nematodes in livestock. *Parasitology*, 134, p139–151.
- Stear, M.J., Fitton, L., Innocent, G.T., Murphy, L., Rennie, K., Matthews, L., 2007. The dynamic influence of genetic variation on the susceptibility of sheep to gastrointestinal nematode infection. *Journal of the royal society Interface*, 4, p767-776.
- Sykes, A.R., Coop, R.L., 2001. Interaction between nutrition and gastrointestinal parasitism in sheep. *New Zealand Veterinary Journal*, 49, 6, p222–226.
- Vanimisetti, H. B. Genetics of Resistance to *Haemonchus contortus* infections in sheep. Thesis for the degree of Master of Science in Animal Science. Blacksburg, Faculty of the Virginia Polytechnic Institute and State University, 2003, 82p.
- Van Wyk, J., Bath, G., 2002. The Famacha© system for managing haemonchosis in sheep and goats by clinically identifying individual animals for treatment. *Veterinary Research*, 33, p509-529.
- Watson, T.G., Baker, R.L., Harvey, T.G. (1986). Genetic variation in resistance or tolerance to internal nematode parasites in strains of sheep at Rotomaha. *Proceedings of the New Zealand Society of Animal Production*, 46: 23-26.
- Wallace, D. S., Bairden, K., Duncan, J. L., Eckersall, P. D., Fishwick, G., Holmes, P. H., McKellar, Q. A., Mitchell, S., Murray, M., Parkins, J. J., Stear, M. J., 1999. The influence of increased feeding on the susceptibility of sheep to infection with *Haemonchus contortus*. *Animal Science*, 69, p457–463.
- Waller, P. J., Thamsborg, S. M., 2005. Nematode control in ‘green’ ruminant production systems. *Trends in Parasitology*, 20, p493–497.
- Waller, P.J., 1997. Anthelmintic resistance. *Veterinary Parasitology*, 72, p391-405, discussion p405-312.
- Wanyangu, S.W., Bain, R.K., Rugutt, M.K., Nginyi, J.M. and Mugambi, J.M., 1996. Anthelmintic resistance amongst sheep and goats in Kenya. *Preventive Veterinary Medicine*, 25, p285-90.
- Windon, R.G., 1990. Selective breeding for the control of nematodiasis in sheep. *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.*, 9 (2), p555-576.

Wondon, R.G., 1996. Genetic control of resistance to helminths in sheep. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 54, p245-254.

Wolstenholme, A., Fairweather, I., Prichard, R., Von Samson-Himmelstjerna, G., Sangster, N.C., 2004. Drug resistance in veterinary helminths. *Trends in Parasitology*, 20, 10, p469-476.

Woolaston, R.R., Piper, L.R., 1996. Selection of Merino sheep for resistance to *Haemonchus contortus*: genetic variation. *Animal Science*, 62 , p451-460.

Xu, Z., Tuo, W., Clark, K.I., Woode, G.N., Chartier, C., Pors, I., Hubert, J., Rocheteau, D., Benoit, C., Bernard, N., 1998. Prevalence of anthelmintic resistant nematodes in sheep and goats in Western France. *Small Ruminant Research*, 29, 1, p.33-41.