

## La résistance génétique aux maladies animales

□ Il est maintenant parfaitement admis que la résistance ou la sensibilité de plantes, d'animaux ou d'insectes à certains agents pathogènes sont déterminées à la fois par des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux. Depuis des siècles, l'agriculteur ou l'éleveur a su agir, de façon plus ou moins empirique, sur les contraintes environnementales et pathologiques, par des pratiques de terrain souvent logiques et pragmatiques. Pendant des années, le contrôle ou l'éradication des maladies des animaux domestiques ont reposé sur la vaccination, la quarantaine, les traitements médicamenteux, l'abattage sanitaire ou la restriction des importations.

Cependant, ces mesures se sont souvent révélées insuffisantes pour lutter efficacement contre les maladies animales les plus graves. En effet, si les maladies bactériennes et virales sont en général contrôlées efficacement par l'immuno- et/ou la chimio-prophylaxie (vaccins, antibiothérapies), il en est différemment des maladies parasitaires beaucoup plus complexes à maîtriser. La diversité importante des parasites, de leurs cycles biologiques, de leurs tropismes tissulaires, des vecteurs qui les transmettent et de l'immense spectre des hôtes vertébrés, expliquent pourquoi nous maîtrisons encore assez mal ces pathologies. La grande variabilité antigénique qui les caractérise souvent induit une diversité remarquable qui, associée à des mécanismes biologiques plus ou moins spécifiques, permettent à ces parasites de mettre en œuvre des phénomènes d'échappement aux défenses naturelles des hôtes. Il en résulte une très grande difficulté à mettre au point des vaccins spécifiques efficaces et, à ce jour, il n'existe aucun vaccin antiparasitaire satisfaisant, ni chez l'homme ni chez l'animal domestique. Seuls les traitements antivectériels et antiparasitaires permettent de contrôler, en partie, ces parasitoses des vertébrés, mais ces moyens de lutte ne sont guère satisfaisants car certaines substances actives peuvent être dangereuses pour l'environnement ; des effets secondaires indésirables peuvent apparaître et surtout leur efficacité diminue par l'apparition de phénomènes de chimiorésistance développés aussi bien par les parasites que par leurs vecteurs.

Les moyens de lutte antivectériels et les différentes campagnes d'éradication ont souvent eu des effets limités géographiquement et dans le temps, avec des mesures de conservation qui se sont révélées parfois décevantes. A partir de ce constat, la lutte génétique est devenue une alternative très prometteuse pour l'avenir dans le cadre de programmes de lutte intégrée contre les maladies des espèces domestiques d'intérêt zootéchnique.

L'Office international des épizooties (OIE) vient de publier un numéro spécial de sa *Revue scientifique et technique* (1) qui est entièrement consacré à la « Résistance génétique aux maladies chez les animaux ».

La préface rédigée par le Docteur Jean Blancou, directeur général de l'OIE, présente les différents sujets traités et remercie les 59 auteurs et coauteurs, chacun éminent spécialiste dans son domaine, qui ont rédigé les 27 articles de synthèse et de mise à jour des dernières connaissances sur cette thématique et sur les nouvelles perspectives de contrôle. Dans un premier article général intitulé « Vers une compréhension de la résistance génétique aux maladies infectieuses », R.J. Hawken et coll. expliquent comment les nouvelles technologies moléculaires vont permettre d'élucider, d'une autre manière, les mécanismes génétiques de la réponse de l'hôte aux maladies infectieuses puis de sélectionner les gènes correspondants à la résistance. Les nouvelles connaissances sur les mécanismes de défense contre l'infection, et en particulier les différents mécanismes immunitaires, sont présentées. En plus des facteurs non spécifiques et spécifiques du système lymphoïde des vertébrés, S.N. Rumyantsev et coll. décrivent « l'immunité naturelle héréditaire », système plus efficace de résistance spécifique commun à toutes les formes de vie, qui s'oppose à l'infection et à l'invasion de l'organisme. La véritable explosion des connaissances sur les mécanismes de cette immunité naturelle est bien décrite et l'importance de cette immunité est illustrée par plusieurs exemples empruntés à la génétique et à la biologie moléculaire. La diversité des immunoglobulines, le développement des cellules B et du répertoire des anticorps chez les grands animaux d'élevage (bovins, ovins, équins, porcins) sont passés en revue (J.E. Butler) en montrant certaines divergences biologiques fonctionnelles par rapport aux modèles rongeurs ou primates. Il y a nécessité d'une véritable standardisation des nomenclatures et des titrages des immunoglobulines chez ces animaux. La sélection génétique pour une meilleure résistance aux maladies implique donc une connaissance plus approfondie du système immunitaire en général et plus spécialement des lymphocytes T. Les particularités des sous-populations CD4, CD8, TCRgd dans leurs interactions cellulaires spécifiques avec divers agents pathogènes ainsi que leur rôle au cours de l'infection sont développés dans le modèle porc (A. Saalmüller). L'orchestration de la réponse immune par les cytokines est décrite par J.K. Lunney qui fait remarquablement le point sur l'état actuel des connaissances concernant les principales cytokines de l'immunité, leurs diffé-

rences d'expression, leurs récepteurs et leurs fonctions, en particulier leur rôle déterminant dans les manifestations pathologiques induites, dans la régulation de la réponse immune et dans la rapidité de guérison. Une revue des connaissances les plus récentes sur le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de différents modèles d'animaux d'élevage rappelle le rôle majeur central de ce CMH dans le contrôle des mécanismes de l'immunité. Des études fonctionnelles ont permis une bonne explication moléculaire de nombreuses associations observées entre les haplotypes CMH et différents caractères physiologiques comprenant aussi bien la qualité de la réponse immune à divers agents pathogènes que les performances zootechniques en matière de production et de reproduction. Certains des mécanismes immunogénétiques qui sous-tendent ces associations restent encore à élucider. Les CMH de quatre espèces d'intérêt zootechnique majeur sont passés en revue : le SLA du porc (M. Vaiman et coll.), le CMH des ruminants et le BoLA des bovins en particulier (M. Amills et coll.), le CMH des poissons (U. Grimholt et O. Lie) et le complexe B des volailles (S.J. Lamont). De nombreuses corrélations avec des pathologies y sont décrites.

Concernant les maladies parasitaires, prenant comme exemple des pathologies à ectoparasites (tiques) et à endoparasites (nématodes gastro-intestinaux), M.J. Stear et D. Wakelin expliquent comment l'aptitude des animaux à résister à ces parasitoses est liée à des facteurs génétiques. Cette aptitude dépend du type de parasite, des mécanismes immunitaires développés par l'hôte pour sa défense et varie donc d'un animal ou d'une race à l'autre au sein d'une espèce hôte donnée. Cette variabilité, qui peut s'expliquer par des mécanismes de résistance innée (non immunitaires) et acquise (immunitaire), est déterminée par des gènes liés, ou non, au CMH. M. Brossard donne un aperçu des travaux en cours sur des méthodes alternatives d'élimination des tiques, plus particulièrement par l'élaboration de vaccins anti-tiques et par l'utilisation d'animaux génétiquement résistants à ces parasites. Pour ce qui est de la trypanotolérance, G. d'Ieteren et coll. font un bilan des acquis des recherches depuis de nombreuses années pour caractériser cette capacité relative d'un animal à limiter le développement des trypanosomes et de leurs effets pathologiques. Ils décrivent les deux principaux indicateurs phénotypiques reconnus que sont l'hématocrite et la parasitémie, indicateurs fortement corrélés aux performances de l'animal. Les études de génétiques quantitatives continuent pour évaluer la variabilité globale de la trypanotolérance qui est non seulement une caractéristique raciale mais également un trait héritable au sein d'un cheptel.

Parallèlement et de façon très complémentaire à cette approche quantitative, une approche génétique moléculaire de type marqueurs candidats, également développée depuis quelques années, est très porteuse d'espoir. En effet, chez la souris, l'identification de QTL appelés TIR (*trypanosomose infection response*) doit permettre l'identification de zones génomiques fonctionnelles homologues chez le bovin et ce grâce aux progrès des cartographies génomiques comparées. La disponibilité de très nombreux microsatellites identifiés chez les bovins ouvre de grandes possibilités de caractérisation de populations trypanotolérantes par étude de QTL. Enfin, la connaissance toujours meilleure des mécanismes biologiques impliqués aussi bien dans l'action des molécules de l'immunité spécifique et non spécifique que dans le contrôle de l'anémie et de la parasitémie permet de cibler plusieurs protéines. Il est alors possible de rechercher des marqueurs dans les polymorphismes des gènes codant ces molécules fonctionnelles. Toutes ces études sont développées parallèlement en intra race (N'Dama) et à partir d'un schéma de croisement bétail trypanorésistant X trypanosensible comme celui développé depuis plusieurs années par l'Ilri au Kenya entre N'Dama (*Bos taurus*) et Boran (*Bos indicus*). Dans le modèle de la leishmaniose murine, J. Lehmann et G. Alber décrivent le rôle protecteur joué par certaines cytokines (IL4, IL12) dans l'activation macrophagique et celle des lymphocytes T *helper* producteurs d'interféron gamma. Plusieurs études comparatives basées sur ce modèle sont développées pour l'étude de la résistance à la leishmaniose chez l'homme, les bovins et certains animaux de compagnie. La connaissance des cartographies génomiques permet de localiser les gènes codant ces protéines de l'immunité et d'en faire d'excellents candidats marqueurs potentiels.

Si l'intérêt de la résistance génétique est très grand pour les maladies parasitaires, certains succès ont été obtenus également dans la résistance génétique des animaux aux maladies bactériennes et virales, mais ces résultats restent moins connus, étant généralement concurrencés par les autres moyens de lutte antibactériens et antiviraux que sont l'antibiothérapie et les vaccins. L.G. Adams et J.W. Templeton décrivent des résistances innées à certaines maladies bactériennes. Des exemples de résistances à des virus à ARN sont décrits, comme le gène murin Flv qui confère une résistance aux flavivirus (G.R. Shellam et coll.), ou les gènes codant les protéines Mx induites par l'interféron et ayant une activité antivirale importante contre les

orthomyxovirus (v. influenza) et les bunyavirus pathogènes pour la souris et l'homme (O. Haller et coll.). N. Bumstead décrit les gènes spécifiques de la résistance aux virus aviaires (leucose, maladie de Marek...) identifiés dans le génome des volailles. P.J. Kerr et S.M. Best décrivent la résistance génétique de certains lapins américains au virus de la myxomatose. Enfin, J.P. Stoye décrit le gène Fv1 de résistance aux rétrovirus chez la souris.

Après cette première partie constituée d'articles faisant le bilan des derniers acquis en recherche fondamentale, plusieurs cas d'applications pratiques sont développés. Des souris transgéniques sont utilisées dans les recherches menées sur les encéphalopathies spongiformes transmissibles comme la tremblante du mouton ou l'ESB (C. Weissmann et coll.). Ces méthodes transgéniques sont également appliquées aux grands animaux d'élevage dans le cadre de l'amélioration de certains caractères de productivité (lait, viande...) mais aussi de la résistance à certaines maladies (M. Müller et G. Brem). Les différentes stratégies de transfert de gènes sont décrites. En Suède, des programmes de sélection classique appliqués à la résistance génétique aux maladies des bovins ont donné des résultats variables qui sont rapportés par B. Lindhé et J. Philipsson. La sélection expérimentale développée en Australie sur les moutons Mérinos résistants aux nématodes gastro-intestinaux, aux myases cutanées et au piétin est décrite par H.W. Raadsma.

Enfin plusieurs articles généraux concluent cet ouvrage : les principes biologiques de la transmission héréditaire aussi bien mendélienne que non-mendélienne (multifactorielle) aux maladies sont synthétisés et discutés par P. Horin. Les méthodes classiques de sélection des phénotypes s'étant avérées insatisfaisantes à plusieurs égards, la recherche s'oriente désormais vers la mise au point de la sélection génotypique qui est devenue l'une des principales applications de l'étude des génomes. Cette méthode a cependant une contrainte qui est la nécessité de tenir un registre sanitaire permanent des populations, afin de repérer les loci de résistance dans les généalogies. M. Soller et L. Andersson décrivent les principes de l'identification des loci de résistance qui reposent sur l'analyse des associations et des liaisons. Quand une liaison est mise en évidence, les loci de résistance peuvent être localisés avec plus de précision, ce qui peut conduire à la caractérisation moléculaire du ou des gène(s) et mutation(s) impliqués dans la résistance. La sélection assistée par marqueurs concerne l'utilisation des marqueurs

associés pour sélectionner les populations, tandis que l'introgession assistée par marqueurs est utilisée si des allèles à des loci de résistance sont introduits à partir d'une population donneuse du caractère favorable.

Une information actualisée sur les maladies et troubles héréditaires des animaux domestiques est disponible sur Internet. Il existe actuellement deux bases de données génétiques : OMIA (*online mendelian inheritance in animals*) et MIS (*mendelian inheritance in sheep*) ; mais des informations sur d'autres espèces comme les caprins et les bovins seront bientôt disponibles dans COGNOSAG. Les différentes adresses d'accès au Web sont données dans l'article de F.W. Nicholas.

En conclusion, on peut dire que la compréhension des principes biologiques de la transmission héréditaire des maladies et de la résistance est une condition préalable à l'intégration de ces facteurs dans les programmes de sélection portant sur plusieurs caractères. Les inter-

actions hôtes-agents pathogènes induisent la variabilité génétique en matière de résistance aux maladies. Les agents pathogènes infectieux, dotés d'un important potentiel d'adaptation, utilisent ce dernier pour déjouer les divers mécanismes de défense de l'hôte. Cette interaction peut revêtir un caractère compétitif ou co-évolutif. Le système immunitaire de l'hôte s'oppose à la variabilité des agents pathogènes en utilisant la diversité génétique potentielle exprimée par les polymorphismes importants des gènes codant pour les immunoglobulines, les récepteurs des lymphocytes T et les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité.

Les progrès considérables de nos connaissances aussi bien sur les mécanismes physiologiques inhérents aux relations hôtes/parasites que sur les mécanismes immunitaires non spécifiques et spécifiques de ces hôtes vont faire progresser très rapidement et très efficacement la lutte génétique, cette nouvelle forme de lutte intégrée. L'étude des génomes est devenue un outil très perfor-

mant aussi bien pour la caractérisation génétique des populations que pour l'approche marqueurs génomiques de résistance ou de sensibilité aux maladies. En effet, associées aux mécanismes biologiques fonctionnels, ces cartes génomiques offrent un choix très large de candidats marqueurs potentiels. Les méthodes transgéniques, appliquées à l'amélioration de la résistance aux maladies par transfert de gènes, donnent de bons résultats sur le modèle murin et ouvrent également des perspectives très intéressantes pour les autres modèles animaux. La sélection génotypique assistée par marqueurs devrait donc supplanter progressivement la méthode classique de sélection phénotypique qui n'a pas toujours donné les résultats espérés.

Jean-Charles MAILLARD  
Cirad-emvt

1. *Revue sci. tech. Off. int. Epizoot.*, 17, n° spécial, avril 1998, 392 p.



ISBN 92-9044-466-5, ISSN 0253-1933  
21 x 29,7 ; prix : 270 FF/45 USD  
Office international des épizooties  
12, rue de Prony, 75017 Paris, France  
Tél. : +33 (0)1 44 15 18 88  
Fax : +33 (0)1 42 67 09 87  
E-mail : 100765.546@compuserve.com  
<http://www.oie.int>