

F. BARILLET<sup>1</sup>, I. PALHIÈRE<sup>1</sup>,  
J.M. ASTRUC<sup>2</sup>, M. BROCHARD<sup>3</sup>,  
M. BAELDEN<sup>4</sup>, X. AGUERRE<sup>4</sup>,  
F. FIDELLE<sup>4</sup>, J.M. ARRANZ<sup>4</sup>,  
J.P. BELLOC<sup>5</sup>, M. BRIOIS<sup>6</sup>,  
G. FREGEAT<sup>7</sup>, C. SOULAS<sup>8</sup>,  
O. ANDREOLETTI<sup>8</sup>, F. CORBIÈRE<sup>8</sup>,  
F. SCHELCHER<sup>8</sup>

<sup>1</sup> INRA, Station d'Amélioration  
Génétique des Animaux, BP 27,  
F-31326 Castanet-Tolosan Cedex

<sup>2</sup> Institut de l'Élevage, INRA-SAGA, BP  
27, F-31326 Castanet-Tolosan Cedex

<sup>3</sup> France UPRA Sélection (FUS), 16 rue  
Claude Bernard, F-75231 Paris Cedex 05

<sup>4</sup> CDEO & UPRA des races ovines lai-  
tières des Pyrénées, Quartier Ahetzia,  
F-64130 Ordiarp

<sup>5</sup> Ovitest, Les Balquières, route  
d'Espalion, F-12850 Onet-le-Chateau

<sup>6</sup> Confédération Générale de Roquefort,  
BP 348, F-12103 Millau Cedex

<sup>7</sup> UPRA Lacaune, carrefour de  
l'Agriculture, F-12006 Rodez Cedex 9

<sup>8</sup> UMR INRA-ENVT, 23 Chemin des  
Capelles, F-31076 Toulouse

Courriel : barillet@germinal.toulouse.inra.fr

# Le programme français d'éradication de la tremblante du cheptel ovin fondé sur l'utilisation de la génétique

*Sont membres du Comité de suivi du  
programme national de sélection des  
ovins pour la résistance à la tremblante :*  
J.M. Astruc, F. Barillet, B. Bed'Hom,  
B. Bibé, J. Bouix, M. Brochard,  
O. Catrou, F. Dion, J.M. Elsen,  
D. François, L. Griffon, E. Jullien,  
M. Orlianges, I. Palhière, G. Perret,  
P. Tribon.

## Résumé

Les travaux conduits en ovins laitiers dès 1993 dans des élevages ovins atteints de tremblante ont permis de connaître la fréquence des allèles sensibles du gène PrP selon les races considérées, vérifier le risque accru de tremblante pour ces génotypes, et tester la faisabilité d'une sélection sur le gène PrP et son efficacité sur le risque de tremblante dans les troupeaux. Ils ont ainsi contribué à l'émergence de l'outil génétique pour éradiquer la tremblante dans les élevages atteints. Depuis 2002, le programme d'éradication de la tremblante mis en place en France par le Ministère de l'Agriculture, est fondé sur le génotypage du gène PrP : il vise à éradiquer à court et moyen terme la tremblante dans les élevages atteints, tout en renforçant la résistance génétique à moyen et long terme de l'ensemble du cheptel national, compte tenu des délais de renouvellement des cheptels femelles. Avoir choisi d'asseoir le programme national de sélection sur le dispositif existant d'amélioration génétique du cheptel national, organisé dans le cadre de la loi de l'Élevage de 1966, est manifestement un point clé pour expliquer la mise en œuvre rapide et efficace du programme dès la première année, confirmant la mobilisation massive de tous les maîtres d'œuvre des schémas de sélection des ovins en France : les évolutions conjointes constatées pour les fréquences alléliques en faveur de l'allèle ARR, les index de sélection pour les caractères de production et les indicateurs de gestion de la variabilité génétique sont une bonne illustration de l'application des objectifs assignés aux programmes de sélection. L'encadrement national, conduit par l'INRA, l'Institut de l'Élevage et France UPRA Sélection (Unité de Promotion et de sélection de Race), s'attachera, dans les prochaines années, à vérifier et à aider à la mise en œuvre des quatre objectifs du programme national de sélection, en particulier la fourniture de reproducteurs résistants pour les élevages atteints, la gestion de la variabilité génétique dans les noyaux de sélection et la diffusion vers les élevages de production. Ce programme repose sur les points clés d'universalité de la résistance génétique à la tremblante en situation de contamination naturelle et d'absence de porteurs sains, qu'il faudra en permanence continuer de valider.

## Introduction

A partir de juin 1996, la tremblante ovine est devenue une maladie à déclaration obligatoire en France et un réseau de type passif, fondé sur la surveillance clinique des ovins présentant des troubles nerveux, a été mis en place au plan national. Parallèlement, les mesures de police sanitaire relatives à la tremblante ovine ont fortement évolué depuis 1997 : le dispositif initial de police sanitaire, mis en place en mars 1997, reposait sur la mise sous surveillance de l'exploitation lors de suspicion de tremblante chez un animal de plus de 12 mois et, en cas de confirmation de la suspicion, sur l'euthanasie et la destruction par le service public d'équarissage de tous les animaux présentant des symptômes en situation de tremblante sporadique, ou de tout le cheptel en situation de tremblante enzootique.

Depuis 2002, le Ministère de l'Agriculture a mis en place un programme global d'éradication de la tremblante, fondé sur les quatre dispositifs complémentaires suivants :

### En matière de dépistage et surveillance

- le maintien du réseau de type passif fondé sur la surveillance clinique des ovins présentant des troubles cliniques évocateurs de tremblante.

- la mise en place, à l'initiative de l'Union Européenne, d'un programme de surveillance active, fondé sur des tests rapides à l'abattoir et à l'équarissage. Il s'agit pour l'instant de sondages dont l'objectif premier est de fournir une estimation de la prévalence nationale de la tremblante des petits ruminants.

#### En matière de lutte et de contrôle

- un nouveau dispositif de police sanitaire, qui prévoit, en cas de confirmation de la suspicion de la tremblante, de génotyper au gène PrP tous les ovins du cheptel atteint. Suite à ce génotypage, est prévu un abattage sélectif : les ovins de génotypes sensibles et très sensibles sont marqués, euthanasiés et détruits ; les ovins résistants (non marqués) sont conservés et le repeuplement du cheptel est effectué en utilisant des béliers homozygotes résistants ARR/ARR et des brebis au moins hétérozygotes ARR. De plus, les ovins marqués sensibles peuvent, sous certaines conditions, être conservés pendant deux ans pour contribuer au repeuplement, à la condition expresse de mettre en place un programme génétique dans l'élevage, fondé sur l'usage de béliers homozygotes résistants de génotype ARR/ARR.

- un programme de sélection sur le gène PrP de toutes les races ovines exploitées en France.

Il s'agit donc d'un programme global faisant largement appel à la stratégie génétique, tant pour éradiquer la tremblante dans les élevages atteints, que pour renforcer la résistance de l'ensemble du cheptel national.

Le dispositif de recherche-développement, qui avait été mis en place dès 1993 en ovins laitiers, en particulier en Pyrénées-Atlantiques, département français le plus touché par la tremblante ovine, a vraisemblablement contribué à l'évolution nationale de la réglementation de 1996 à 2002, sans oublier bien sûr la réglementation européenne. Le présent article décrira dans une première partie le dispositif et les principaux résultats du projet conduit en ovins laitiers. Puis la deuxième partie sera consacrée à la présentation du programme national de sélection sur le gène PrP, mis en place à partir de 2002 pour toutes les races ovines françaises.

## **1 / Le dispositif de recherche-développement en ovins laitiers (depuis 1993)**

Dans les Pyrénées-Atlantiques, des épisodes de tremblante ont évolué de façon enzootique depuis une trentaine d'années, alors que la situation épidémiologique du rayon de Roquefort correspondait plus à des formes sporadiques (quelques animaux touchés dans les troupeaux atteints). En outre, la prévalence de la tremblante dans les Pyrénées-Atlantiques apparaît comme particulièrement élevée, puisque, de juin 1996 à août 2002, 60 % des élevages français ayant été déclarés atteints de tremblante sont localisés dans ce département et que 90 % d'entre

eux exploitent des ovins de race Manech tête rousse (Calavas *et al* 2002). Compte-tenu de la situation, les responsables des unités de sélection des races Lacaune (lait) et pyrénéennes ont sollicité dès 1993 la station d'amélioration génétique des animaux de l'INRA de Toulouse et l'École Nationale Vétérinaire (ENV) de Toulouse pour étudier diverses modalités d'éradication de la tremblante. Un dispositif de recherche-développement a ainsi été instauré dès 1993, visant (i) à caractériser la structure génétique des races ovines laitières au gène PrP ; (ii) à conduire des études cas-témoin de génétique de la sensibilité à la tremblante ; (iii) à étudier le portage des ovins selon leur génotype PrP ; (iv) à réaliser des études épidémiologiques sur les facteurs de transmission de la tremblante intra-troupeau ; (v) à conduire enfin des actions d'utilisation de la génétique pour éradiquer la tremblante dans des élevages infectés.

### **1.1 / Le gène PrP et la sensibilité à la tremblante des ovins laitiers français**

L'impact de l'insémination animale (IA) est important en France en ovins laitiers, avec quelque 40 % des brebis inséminées et donc plus de 50 % du renouvellement issu de béliers d'IA. Ainsi dès 1995, un typage systématique du gène PrP des béliers d'IA a été pratiqué, afin de caractériser les races concernées et de disposer d'une base de travail pour organiser ensuite la sélection pour la résistance à la tremblante pour ces dernières. Simultanément, une étude génétique cas-témoin était mise en place, afin de comparer le génotype PrP de brebis atteintes de tremblante avec celui d'un échantillon d'animaux sains.

#### ***a / Fréquences alléliques initiales au gène PrP des races ovines laitières françaises***

Les génotypages ont été réalisés par le laboratoire LABOGENA. Les résultats du tableau 1, qui ne distinguent pas les allèles H et Q au codon 171, concernent les béliers d'IA nés avant 1999 et les mères à béliers (femelles élites des noyaux de sélection destinées à la procréation des mâles de la nouvelle génération) présentes en 1999 en race Manech tête rousse ou 2001 pour les races Basco-Béarnaise et Manech tête noire. Ces millésimes reflètent bien la situation initiale de chaque race, puisque la pression de sélection sur le gène PrP n'est devenue réellement effective qu'à partir de 2000 ou 2001 selon la race laitière considérée.

Pour chaque race, les fréquences alléliques observées chez les béliers et brebis sont comparables. Il existe à la fois des similitudes et des différences entre les cinq races : dans tous les cas, les fréquences alléliques de l'allèle AHQ (plutôt résistant) et de l'allèle VRQ (hyper sensible) sont très faibles. En revanche, la distribution des allèles ARR (résistant) et ARQ (sensible) diffère nettement entre les cinq races : la race Manech tête

**Tableau 1.** Fréquences alléliques initiales au gène PrP pour les races ovines laitières françaises (source UPRa (Unité de Promotion et de sélection de Race) et INRA) (pas de distinction entre H et Q au codon 171, noté Q dans le tableau).

Race	Echantillon (béliers nés avant 1999)	Effectif	Fréquence allélique			
			ARR	AHQ	ARQ	VRQ
Lacaune (lait)	Béliers d'IA	3394	0,603	0,016	0,368	0,013
Manech tête noire	Béliers d'IA	195	0,508	0,008	0,482	0,003
	Mères à béliers	793	0,458	0,006	0,532	0,004
Corse	Béliers d'IA	100	0,505	0,040	0,450	0,005
Basco-Béarnaise	Béliers d'IA	242	0,384	0	0,616	0
	Mères à béliers	1130	0,328	0,002	0,669	0,001
Manech tête rousse	Béliers d'IA	631	0,169	0,003	0,810	0,018
	Mères à béliers	2123	0,173	0,004	0,794	0,029

rousse est très sensible (80 % d'ARQ), la race Basco-Béarnaise assez sensible (62 % d'ARQ), les races Corse et Manech tête noire mieux protégées (45 et 50 % d'ARQ respectivement), et la race Lacaune la plus résistante (37 % d'allèle ARQ). Ces différences raciales apparaissent cohérentes avec la forte incidence de tremblante observée en race Manech tête rousse, dans le cadre du réseau national d'épidémiologie-surveillance.

#### **b / Etude cas-témoin en races Lacaune (lait) et Manech tête rousse**

Cinquante-huit brebis Lacaune et 368 brebis Manech tête rousse atteintes de tremblante, respectivement dans 10 et 32 élevages, ont fait l'objet d'une confirmation en laboratoire du diagnostic clinique par histopathologie et immunohistochimie. Les témoins correspondaient à 937 béliers des centres d'IA en race Lacaune (lait) et 3149 mères à béliers de 152 élevages en sélection indemnes de tremblante en race Manech tête rousse (tableau 2).

Comparativement aux ovins ARQ/ARQ pris comme référence (risque de 1), le risque de déclarer la tremblante est 3,90 à 3,78 fois plus élevé, en race Lacaune ou Manech tête rousse, pour les ovins de génotype ARQ/VRQ ou VRQ/VRQ. En revanche, il apparaît comme extrêmement faible pour les hétérozygotes ARR/ARQ (risque de 0,02) en race Manech et les homozygotes ARR/ARR ne sont jamais affectés. Malgré les différences marquées de fréquences alléliques au gène PrP, les risques pour les ovins ARQ/VRQ ou VRQ/VRQ sont donc très comparables dans les deux races (Barillet *et al* 2002). Ces résultats sont en accord avec la littérature, revue par Hunter (1997) et Smits *et al* (2000), et les résultats d'une étude européenne portant sur plus de 2000 cas de tremblante confirmée (Elsen *et al* 2002).

### **1.2 / Le portage des ovins en race Manech tête rousse selon leur génotype PrP**

Le suivi de 15 élevages Manech tête rousse atteints de tremblante a été mis en place dans

le cadre d'un contrat de recherche européen d'acronyme « sheeprion ». Tous les ovins de ces troupeaux ont été génotypés depuis 1999 (7346 animaux) et les suspicions cliniques de tremblante confirmées par histopathologie. L'étude du portage de tremblante lors de la mort ou de l'abattage (animal sans signe clinique dans lequel on trouve de la protéine prion pathogène) est fondée sur la recherche de l'accumulation de la forme anormale de la protéine « scrapie » ou PrP<sup>sc</sup> dans les tissus lymphoïdes ou nerveux, dont les amygdales explorables *in vivo* (Schreuder *et al* 1996).

Les résultats de 654 brebis adultes, réformées en 2000 ou 2001 et âgées de 2 à 6 ans, sont présentés dans le tableau 3 : seules des brebis de génotype ARQ/ARQ, ARQ/VRQ ou VRQ/VRQ ont été détectées comme porteuses, plus particulièrement dans les élevages qui présentaient une incidence de la tremblante supérieure à 2 % du troupeau durant les deux dernières années.

Inversement, en accord avec les études de cinétiques d'infection conduites en fermes expérimentales (van Keulen *et al* 1999, Andréoletti *et al* 2000), aucun ovin ARR/ARR n'a montré d'accumulation de PrP<sup>sc</sup> dans les amygdales, suggérant l'absence de porteurs sains.

### **1.3 / Analyse épidémiologique**

L'étude a porté sur 3531 brebis dans 8 des 15 élevages de race Manech tête rousse atteints de tremblante du projet européen « sheeprion », suivis pendant sept années. Les brebis appartenaient, soit à 3 millésimes (cohorte de naissance) nés avant l'apparition de la tremblante dans l'élevage, soit à 4 millésimes nés après, et toujours avant l'utilisation de béliers résistants ARR/ARR, tels que décrits dans le paragraphe suivant. L'incidence moyenne de la tremblante pour les cohortes considérées était de 18,8 % (663 cas) dans ces huit élevages, indiquant une situation épidémiologique enzootique. Les résultats d'une analyse de facteurs de risque intra-troupeau par régression logistique sont présentés dans le tableau 4 (Barillet *et al* 2003).

**Tableau 2.** Etude cas-témoin : fréquences génotypiques aux codons 136, 154 et 171 du gène PrP d'animaux atteints de tremblante et sains en races Lacaune et Manech tête rousse.

Genotype PrP	Race Lacaune (lait)			Manech tête rousse		
	malades (n = 58) 10 élevages	Sains (n = 937)	Odds Ratio (OR) <sup>b</sup>	malades (n = 368) 32 élevages	Sains (n = 3149) 152 élevages	Odds Ratio (OR) <sup>b</sup>
ARR/ARR	0	38,7 % (363)		0	3,1 % (96)	
ARR/AHQ	0	2,2 % (21)		0	0,2 % (5)	
ARR/ARQ	0	43,9 % (411)		0,8 % (3)	27,9 % (879)	0,02*
ARR/VRQ	0	1,2 % (11)		0	1,2 % (38)	
ARQ/AHQ	0	1,0 % (9)		0	0,4 % (14)	
ARQ/ARQ	86,2 % (50)	12,4 % (116)	1,00	78,3 % (288)	62,8 % (1977)	1,00
ARQ/VRQ	13,8 % (8)	0,6 % (6)	3,90*	20,1 % (74)	4,4 % (137)	3,78*
VRQ/VRQ	0	0		0,8 % (3)	0,1 % (3)	3,78*
			P <sup>a</sup> 0,0054			P <sup>a</sup> 0,0001

<sup>a</sup> P = signification globale (statistique de Wald)

<sup>b</sup> OR significativement différents de 1,00 (P < 0,01) sont identifiés par un astérisque

**Tableau 3.** Nombre de brebis porteuses (dans les amygdales) de la PrP<sup>Sc</sup> selon leur génotype PrP et l'incidence annuelle de la tremblante dans l'élevage.

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

Comme attendu, le principal facteur de risque est associé au génotype PrP des ovins : les brebis de génotype inconnu devaient être principalement des ovins de génotype ARQ/VRQ ou VRQ/VRQ, mortes avant la mise en place des génotypages systématiques dans ces élevages en 1999 et présentant une période d'incubation plus courte (comme vérifiée par ailleurs dans l'étude cas-témoin présentée au paragraphe 1.2 ci-dessus). La référence (risque de 1) correspond aux ovins ARQ/ARQ, des quatre millésimes nés après l'apparition de la tremblante dans l'élevage, avec une pression d'infection supérieure à 9 %, une fréquence de l'allèle ARQ dans l'élevage supérieure à 0,62, dans l'élevage N°1.

Comparativement à cette référence, le risque des brebis de génotype ARQ/VRQ ou VRQ/VRQ, incluant aussi les brebis de génotype inconnu, est 3,6 fois plus élevé. Inversement, le risque des brebis de génotype ARR/ARQ ou ARR/VRQ est très faible (0,03), en accord avec les résultats de l'étude cas-témoin précédente (tableau 2).

Le risque des cohortes de naissance nées avant l'apparition de la tremblante dans l'éle-

vage est égal à 0,34 comparativement aux brebis des cohortes nées après l'apparition de la tremblante dans l'élevage (prises comme référence), qui apparaissent donc comme trois fois plus à risque de contracter la tremblante. La pression d'infection, définie comme la proportion de mères infectées durant la première année de vie de leurs filles gardées pour le renouvellement intra-troupeau, est également un facteur de risque hautement significatif (tableau 4). Ces résultats suggèrent donc une contamination précoce des filles dans leurs premiers mois de vie.

Enfin, même en tenant compte de la fréquence de l'allèle ARQ dans l'élevage (structure génétique moyenne du troupeau au gène PrP), qui constitue aussi un facteur de risque significatif, l'effet de l'élevage lui-même reste hautement significatif, illustrant indirectement l'existence de conduites d'élevage plus ou moins risquées, probablement en relation avec la gestion de l'agnelage que cette analyse pointe indirectement en relation avec les facteurs « cohortes de naissance » et « pression d'infection des mères lors de la première année de vie de leurs filles ». Au plan de la physio-pathologie, la présente analyse met en

**Tableau 4.** Facteurs de risque pour l'incidence de la tremblante exprimés en termes d'odds ratio (OR) (régression logistique).

Facteur	Niveau	P <sup>a</sup>	Odd-ratio <sup>b</sup>	Intervalle de confiance à 95 %
Génotype PrP	ARR/ARQ et ARR/VRQ (694)	< 0,0001	0,03*	0,01-0,08
	ARQ/ARQ (667)		1,00	-
	ARQ/VRQ et VRQ/VRQ (103)		2,34*	1,42-3,82
	Inconnu (2067)		4,22*	3,19-5,56
Cohortes de naissance	3 ans avant l'apparition de la tremblante (663)	< 0,0001	0,34*	0,26-0,45
	4 ans après (2868)		1,00	-
Pression d'infection (% de mères infectées)	< 1 % (239)	< 0,0001	0,69*	0,55-0,88
	1 à 9 % (1691)		0,45*	0,34-0,59
	> 9 % (1691)		1,0	-
Fréquence de l'allèle ARQ dans l'élevage	< 0,62 (1507)	< 0,0036	0,69*	0,55-0,88
	> = 0,62 (2024)		1,00	-
Effet élevage	Elevage N° 7	< 0,0001	5,31*	3,24-8,69
	Elevage N° 1		1,00	-

<sup>a</sup> Signification globale de la variable (statistique de Wald)

<sup>b</sup> OR significativement différents de 1,00 (P < 0,01) sont identifiés par un astérisque

évidence des facteurs de risque significatifs vraisemblablement liés aux facteurs maintenant identifiés de contamination des placenta, à savoir le statut infectieux de la mère et le génotype du fœtus au gène PrP (Andréoletti *et al* 2003).

#### 1.4 / Utilisation de la génétique dans les élevages infectés

Au fur et à mesure que les résultats en Pyrénées-Atlantiques venaient conforter l'ensemble de la littérature sur la notion de résistance universelle des ovins ARR/ARR à toutes les souches de tremblante en situation de contamination naturelle, ainsi que sur l'absence de porteurs sains, l'idée d'utiliser le levier génétique pour éradiquer la tremblante a fait son chemin dans ce département très concerné par la maladie.

En alternative à l'abattage des animaux marqués, alors en vigueur dans le cadre de la police sanitaire de l'époque, un projet, fondé sur l'utilisation de béliers ARR/ARR, a été proposé en 1999 à tous les éleveurs volontaires. Ce projet dit « 64 » soumis par la Direction des Services Vétérinaires (DSV) à la Direction Générale de l'Alimentation (DGAL) pour autorisation de mise en œuvre (Barillet *et al* 1999), a débuté dans les 15 élevages du contrat « sheeprion » atteints de tremblante. Il concerne 27 élevages à partir de 2000 et se poursuit actuellement dans le cadre d'un nouveau contrat européen « scrapiefreesheep ».

Toutefois, vu la faible fréquence initiale de l'allèle de résistance ARR en race Manech tête rousse (tableau 1), le nombre de béliers résistants disponibles en 1999 au Centre d'Insémination Animale (CIA) était insuffisant. Pour ne pas hypothéquer le travail de sélection laitière réalisé depuis 30 ans, les quelques béliers ARR/ARR alors présents au CIA ont été multipliés sous forme d'un cheptel « sanitaire » de béliers résistants, en plus

du cheptel classique de béliers d'insémination animale dit cheptel « génétique ». Ce cheptel de béliers « sanitaires » a été de plus en plus utilisé dans les élevages atteints du département : 5800 IA en 2000, 9800 en 2001, plus de 20000 en 2002. Mais ces béliers « sanitaires » disparaîtront à terme, quand la résistance génétique du cheptel « génétique » de béliers d'IA sera suffisante.

Le suivi des élevages du programme « sheeprion » montre que 80 % et 90 % des brebis exposées à l'agent infectieux dès la naissance et qui meurent de tremblante, meurent respectivement avant l'âge de 36 et 48 mois. Il faut donc disposer d'un recul d'au moins 3 à 4 ans, pour dresser un premier bilan. C'est pourquoi ne sont présentés que les résultats préliminaires des quatre premiers élevages, ayant commencé à utiliser des béliers « sanitaires », à partir de 1997 (élevage A), 1998 (élevage B), ou 1999 (élevages C et D).

A titre d'illustration, on peut considérer l'élevage B dont la quasi-totalité des brebis (99 à 100 %) sont nées de béliers ARR/ARR à partir du millésime 1999 (tableau 5).

Pour une race sensible telle la Manech tête rousse, le recours à des béliers ARR/ARR permet donc de remplacer des mères majoritairement sensibles ARQ/ARQ ou ARQ/VRQ (40 à 60 %), et pour partie hétérozygotes ARR (20 à 40 %), par des filles principalement hétérozygotes ARR (40 à 70 %), puis homozygotes résistantes (20 à 50 %) en proportion croissante au fil des nouvelles générations.

Pour les jeunes générations issues quasi uniquement de béliers ARR/ARR (par exemple à partir du millésime 1999 dans cet élevage B), il y a, pour l'instant, absence totale de cas de tremblante déclaré avec un recul de 4 à 5 ans (juin 2004). Or dans ces mêmes troupeaux, l'incidence de la tremblante était comprise entre 11,8 et 34,9 % pour les dernières générations sensibles (Minery *et al* 2002), avant l'introduction de la résistance (tableau 6).

**Tableau 5.** Utilisation de béliers d'IA de génotype ARR/ARR dans un élevage (élevage B) atteint de tremblante : conséquences sur la structure génotypique des brebis au gène PrP.

Millésime de naissance des brebis (nombre)	1997 (98)	1998 (92)	1999 (92)	2000 (73)	2001 (124)	2002 (125)
Brebis nées de béliers ARR/ARR (%)	3	4	99	100	100	100
Génotype des brebis (%) ARR/ARR	2	7,6	22,8	26,1	39,7	54,2
ARR/AHQ	0	0	0	4,1	2,6	1,4
ARR/ARQ	35,7	30,4	69,6	64,4	57,7	43,8
ARR/VRQ	2,0	1,0	6,5	5,4	0	0,6
ARQ/AHQ	0	2,2	0	0	0	0
ARQ/ARQ	48,0	43,5	0	0	0	0
ARQ/VRQ	2,0	7,6	0	0	0	0
VRQ/VRQ	0	0	0	0	0	0
inconnu	10,3	7,7	1,1	0	0	0

**Tableau 6.** Utilisation de béliers d'IA de génotype ARR/ARR dans quatre élevages atteints de tremblante : conséquences sur la structure génotypique des brebis au gène PrP et sur l'incidence de la tremblante selon le millésime.

Elevage	Millésime de naissance	1997	1998	1999	2000	2001	2002
A	Brebis nées de béliers ARR/ARR (%)	16	51	98	97	100	96
	Incidence de la tremblante (%)	27,8	1,3	0	0	0	0
B	Brebis nées de béliers ARR/ARR (%)	3	4	99	100	100	100
	Incidence de la tremblante (%)	29,6	21,7	0	0	0	0
C	Brebis nées de béliers ARR/ARR (%)	0	2	2	99	96	94
	Incidence de la tremblante (%)	34,9	18,2	11,8	0	0	0
D	Brebis nées de béliers ARR/ARR (%)	1	0	1	58	100	99
	Incidence de la tremblante (%)	32,7	28,8	32,9	5,7	0	0

**Tableau 7.** Utilisation de béliers d'IA de génotype ARR/ARR dans 4 élevages atteints de tremblante : conséquences sur l'incidence annuelle de la tremblante

Première année d'utilisation de béliers ARR/ARR	Elevage A (1997)/1998	Elevage B 1998	Elevage C 1999	Elevage D (1999)/2000
Campagne	Incidence annuelle de la tremblante (%)			
1997	10,2	15,2	8,4	16,4
1998	6,7	9,1	8,9	10,7
1999	4,2	10,4	10,7	5,6
2000	5,4	3,3	5,3	8,6
2001	1,4	0,9	2,9	4,5
2002	0	0,6	0,3	5,0
2003	0	0	0	3,6

Si l'introduction de la résistance n'est que partielle (51 à 58 % de filles nées de pères ARR/ARR, respectivement pour la génération 1998 chez l'éleveur A et 2000 chez l'éleveur D), l'incidence de la tremblante, avec un recul de 4 à 5 ans, pour ces générations semi-résistantes est plutôt faible (1,3 à 5,7% selon la cohorte) et concerne uniquement des brebis sensibles ARQ/ARQ ou ARQ/VRQ (tableau 6).

Si on considère maintenant les élevages à une campagne donnée (description transversale, toutes générations présentes confondues), on note le statut enzootique des quatre élevages, avec des incidences annuelles comprises entre 8,4 et 16,4 % avant l'introduction de la résistance (tableau 7). Puis, l'incidence annuelle diminue fortement deux ans après l'introduction de béliers ARR/ARR dans le

troupeau (entre 2,9 et 3,6 % pour les élevages A, B, C et D), et passe en dessous de 1 % à partir de la troisième année, pour tomber à 0 % à partir de la quatrième année (élevages A, B et C). Pour l'élevage D ayant utilisé le plus tardivement des béliers résistants, il faudra attendre 2005, pour confirmation des tendances constatées dans les trois autres élevages. Trois ans après l'introduction de la résistance, la mortalité résiduelle était imputable uniquement à des brebis sensibles ARQ/ARQ et ARQ/VRQ de vieilles générations nées avant l'introduction des béliers homozygotes résistants et qui n'avaient pas été éliminées dans ces élevages à statut dérogatoire depuis 1999, au titre du projet d'étude 64.

On peut donc penser que, dans ces élevages, l'application des nouvelles règles de police sanitaire (mises en œuvre depuis 2002), imposant l'utilisation de béliers ARR/ARR, l'élimination immédiate des ovins du troupeau porteurs de l'allèle VRQ et l'élimination des vieilles brebis ARQ/ARQ au plus tard deux ans après la mise sous surveillance officielle aurait permis de faire totalement disparaître la tremblante 2 ou 3 ans après l'introduction des béliers homozygotes résistants. La fin du suivi expérimental, programmé jusqu'en 2006 pour ces élevages, dans le cadre du projet européen « scrapie-freesheep », constitue donc un enjeu essentiel pour confirmer ces résultats partiels.

### 1.5 / La sélection des races ovines laitières des Pyrénées

Le typage PrP des béliers d'IA a débuté en 1995. L'année 1999 a marqué un tournant avec trois décisions déterminantes : la création du cheptel de béliers d'IA « sanitaire » pour protéger les élevages atteints et ne pas hypothéquer 30 ans de sélection laitière ; le début du typage PrP des mères à béliers pour accroître la sélection en faveur de l'allèle ARR en préservant la variabilité génétique, c'est-à-dire le nombre de familles sélectionnées ; le doublement de la taille du centre d'élevage de jeunes béliers pour augmenter la pression de sélection sur le gène PrP. La mise en place en 2002, par le Ministère de l'Agriculture, d'un plan national de sélection du cheptel ovine français sur le gène PrP (Palhière *et al* 2002) conforte le travail réalisé auparavant en Pyrénées-Atlantiques. Le nombre de typages PrP pour le programme de sélection a concerné en 2002 quelque 6200 brebis élites et béliers des noyaux de sélection des races ovines laitières pyrénéennes. Ainsi, des résultats très significatifs sont obtenus pour le cheptel génétique classique : la fréquence de l'allèle ARR des béliers d'IA Manech tête rousse s'est accrue de 19 % pour le millésime 1999 à 66 % pour le millésime 2003. Finalement l'objectif de l'UPRa est que tous les béliers du noyau de sélection ou du centre d'insémination artificielle soient porteurs de l'allèle ARR à partir de 2004.

L'ensemble des travaux conduits en ovins laitiers dès 1993 a contribué à l'émergence de l'outil génétique pour éradiquer la tremblante

dans les élevages atteints. Ils ont montré les différences de fréquence des allèles sensibles selon les races, vérifié le risque accru de tremblante pour ces génotypes, et testé la faisabilité d'une sélection sur le gène PrP et son efficacité sur le risque de tremblante dans les troupeaux. Les résultats actuellement disponibles confirment l'intérêt des mesures prises en 2002 en France en matière de lutte contre la tremblante ovine, dont le programme national de sélection pour la résistance à la tremblante, qui représente un investissement à moyen et long terme pour protéger tout le cheptel national.

## 2 / Le programme national de sélection des ovins pour la résistance à la tremblante (2002-2006)

Le programme d'amélioration génétique pour la résistance à la tremblante des populations ovines constitue un volet essentiel, partie prenante du nouveau dispositif de police sanitaire, contribuant au programme global de lutte contre la tremblante en France. Le principe général est que l'utilisation de béliers ARR/ARR donnerait rapidement une protection importante des élevages vis-à-vis de la tremblante, à l'instar des résultats présentés dans la première partie. Il protégerait aussi du portage tous les agneaux jusqu'à l'âge de l'abattage et, par conséquent, protégerait les consommateurs d'un risque potentiel de transmission d'une Encéphalopathie Spongiforme Transmissible (EST) qu'ils pourraient subir en consommant de la viande ovine. Ce principe a également été retenu par le Royaume-Uni (Dawson 2003), les Pays-Bas (Vellema 2003), ainsi que l'Union Européenne, qui envisagent de généraliser l'utilisation de béliers ARR/ARR dans les élevages ovins.

Pour l'instant, le programme français d'amélioration génétique pour la résistance à la tremblante est planifié pour cinq ans (2002-2006). Son financement est assuré par le Ministère de l'Agriculture, de l'Alimentation, de la Pêche et des Affaires Rurales (MAAPAR). La coordination générale est réalisée par un comité de pilotage, groupe technique du comité ovine et caprin de la Commission Nationale d'Amélioration Génétique (CNAG). Présidé par le MAAPAR, le comité de pilotage regroupe les différents représentants de la filière ovine (FUS, FNCBV, FNO, FNGDS, ANIO, CNBL...), le laboratoire de référence (LABOGENA) et les organismes scientifiques et techniques (INRA, Institut de l'Élevage) responsables de la conception et de l'encadrement national du dit programme (Palhière *et al* 2002).

### 2.1 / Cadre des applications

Le choix déterminant a consisté à asseoir ce programme d'amélioration génétique pour la résistance à la tremblante sur le dispositif national d'amélioration génétique des ani-

maux, organisé dans le cadre de la loi de l'Élevage de 1966. Ce dispositif fait appel à un ensemble de structures dont les UPRA ou les Unités de sélection, qui jouent un rôle moteur dans l'évolution génétique des races ovines françaises. Même si l'objectif final du programme est d'améliorer la résistance aux EST de l'ensemble de la population ovine française, la focalisation du programme chez les éleveurs sélectionneurs constituant les noyaux de sélection se justifie pour les raisons suivantes : bénéficier de la technicité de ces éleveurs (maîtrise des filiations, qualité de l'identification, enregistrement des performances, sélection de reproducteurs de qualité), capitaliser les efforts de sélection réalisés (le génotypage PrP pouvant être restreint au fil du temps), ne pas casser les circuits classiques de diffusion du progrès génétique, des noyaux de sélection vers les élevages de production.

Le tableau 8 montre l'importance des schémas de sélection ovins : 5 races laitières et 21 races allaitantes regroupent près de 600 000 brebis en bases de sélection, soient 9 % de l'ensemble des brebis de race pure. Des agneaux (7400), issus des meilleurs reproducteurs, entrent en centres d'élevage ou stations de contrôle individuel chaque année, et sont destinés à renouveler les béliers des centres d'insémination animale, les béliers de monte naturelle des élevages sélectionneurs, mais aussi des élevages de production. Ces reproducteurs mâles constituent donc le cœur du schéma de sélection. La diffusion vers les élevages de production est assurée par 680 000 IA et près de 10 000 béliers dont une partie est issue de centres d'élevage ou de stations de contrôle individuel, l'autre provenant directement des élevages sélectionneurs.

Ces chiffres globaux cachent une grande diversité des schémas de sélection ovins. Les principales différences concernent les objectifs de sélection (caractères laitiers pour les races laitières, caractères de reproduction et d'aptitudes maternelles pour les races allaitantes rustiques, caractères de reproduction et d'aptitudes bouchères pour les races à viande), l'organisation du schéma de sélection (par exemple, le taux d'IA varie de 90 % en race Lacaune à 0 % dans certaines races allaitantes), la taille relative du noyau de

sélection par rapport à la population à améliorer (de 5 % à 25 %) qui conditionne la capacité de diffusion hors base de sélection.

Le programme d'amélioration génétique pour la résistance à la tremblante a donc bénéficié d'outils déjà en place, primordiaux pour son efficacité : la capacité de génotypage à grande échelle était assurée, au démarrage du programme, par LABOGENA, puis aujourd'hui par neuf laboratoires supplémentaires agréés ; la qualité et la circulation des informations sont liées à l'existence d'un système fiable d'identification des animaux, d'une base de données génétiques nationale au Centre de Traitement de l'Information Génétique (CTIG) de l'INRA de Jouy-en-Josas, permettant d'organiser le stockage des données de typages PrP, et d'un dispositif de circulation rapide des informations génétiques entre les différents acteurs des programmes de sélection.

## 2.2 / Objectifs du programme

Le programme d'amélioration génétique pour la résistance à la tremblante vise quatre objectifs généraux, qui doivent être mis en œuvre de façon concomitante dans les UPRA ou unités de sélection :

- éliminer l'allèle VRQ, qui représente un facteur de risque important pour les animaux porteurs ;
- diffuser des béliers ARR/ARR dans les élevages atteints, en priorité, conformément aux exigences de la nouvelle police sanitaire ;
- sélectionner l'allèle ARR tout en maintenant la sélection pour les caractères de production et la gestion de la variabilité génétique des noyaux de sélection ;
- diffuser des béliers ARR/ARR dans les élevages de production.

Compte-tenu de la grande diversité des schémas de sélection, la mise en place de ces quatre objectifs a impliqué la définition de programmes raciaux spécifiques et adaptés à la situation de chaque race. Les principaux facteurs d'ajustement pris en compte sont les suivants :

- les fréquences alléliques initiales au gène PrP : la figure 1 montre les résultats d'une enquête européenne réalisée en 1999-2000 sur des échantillons représentatifs d'une

**Tableau 8.** Les schémas de sélection des ovins en France.

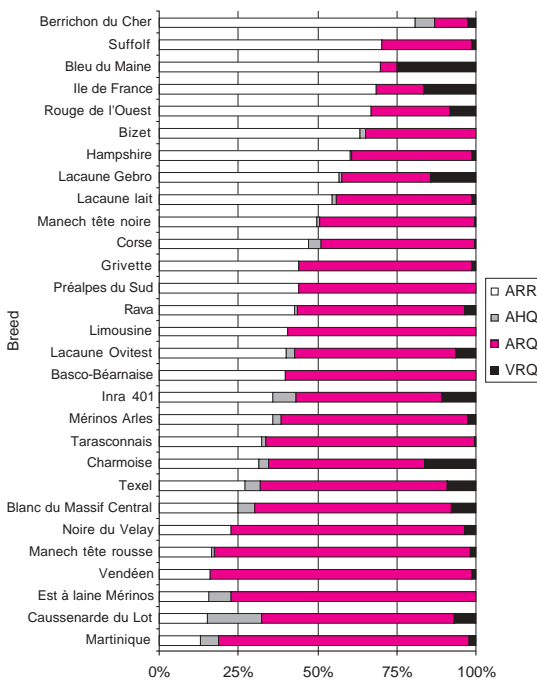
	Ovins laitiers	Ovins allaitants
Femelles de la population (élevages)	1 395 000 (5 250) <sup>a</sup>	8 000 000 <sup>b</sup> (87 900)
Femelles en base de sélection (élevages)	299 000 (821)	290 000 (1 217)
Races avec schéma de sélection	5	21
Béliers entrés en centres d'élevage ou stations	2 500	4 900
Béliers diffusés hors base de sélection	1 500	8 000
IA réalisées dans la base de sélection	200 000	68 000
IA diffusées hors base de sélection	360 000	320 000

<sup>a</sup> en race pure

<sup>b</sup> dont 5 200 000 en race pure



**Figure 1.** Fréquences alléliques initiales au gène PrP des races ovines françaises (ARQ = ARH).



trentaine de races ovines françaises. Les fréquences des allèles ARR, AHQ, ARQ, et VRQ sont très variables selon les races puisqu'elles sont comprises respectivement entre 0 et 80 %, 5 et 82 %, 0 et 25 %, 0 et 17 %. Les races ovines françaises présentent donc une situation de départ très variée avant toute sélection en faveur de la résistance à la tremblante, à l'instar du constat décrit auparavant en races ovines laitières.

- l'incidence de la tremblante dans chaque race : le fait que les cas de tremblante soient concentrés dans quelques bassins de production implique de mettre en place des actions particulières pour proposer des animaux résistants aux élevages atteints dans les races concernées (cf. section 1).
- le poids des schémas de sélection par rapport à l'ensemble de la population : celui-ci varie selon (i) le mode de diffusion des gènes : l'IA représente un moyen efficace et rapide de diffusion hors noyau de sélection alors que l'approvisionnement en mâles de monte naturelle est plus progressif ; (ii) l'importance de la population cible, permettant de distinguer les races « femelles » pour lesquelles la diffusion concerne les élevages de production en race pure, et les races qui sont utilisées en croisement terminal et devant fournir à la fois les élevages en race pure, mais aussi les élevages en croisement.
- les caractéristiques des schémas de sélection : utilisation de l'IA, type d'évaluation génétique,...

### 2.3 / Les animaux à génotyper

La principale action du programme d'amélioration génétique pour la résistance à la tremblante consiste à génotyper des animaux ciblés au sein des élevages sélectionneurs des noyaux de sélection. En outre, l'élimination et

le remplacement des animaux sensibles sont également financés, ainsi que l'augmentation de la taille des centres d'élevage et des stations de contrôle individuel, outils clés pour le renouvellement des béliers d'IA et de monte naturelle de toute la population.

La stratégie de génotypage, c'est-à-dire les catégories décrites ci-dessous d'animaux à génotyper dans les noyaux de sélection, a été adaptée aux grands ensembles (races ovines laitières, races bouchères allaitantes, races rustiques allaitantes), et race par race, en privilégiant le rapport qualité-prix, à nombre total de typages PrP fixé. Dans tous les cas, l'option a été prise de concentrer les actions sur la voie mâle qui est au cœur de la création et de la diffusion du progrès génétique.

#### a / Mâles adultes

Les mâles d'IA ont été génotypés très tôt, dès les années 95 en ovins laitiers (cf. section 1), en 2001 ou 2002 en ovins allaitants, afin de connaître la structure génétique des meilleurs reproducteurs de la race et ainsi programmer leur renouvellement en alliant amélioration de la résistance, maintien de la sélection pour les caractères de production et de la variabilité génétique. Le génotypage des mâles adultes de monte naturelle est utile pour identifier et éliminer les béliers les plus sensibles (porteurs de VRQ). Il permet également d'améliorer plus rapidement la structure PrP des femelles si le renouvellement est issu de pères plus résistants. Il a donc été entrepris systématiquement en 2002 lors de la première année de mise en œuvre du programme national (tableau 7).

#### b / Jeunes béliers candidats pour les centres d'élevages et stations de contrôle individuel

Les centres d'élevage de jeunes mâles ou stations de contrôle individuel regroupent des jeunes béliers au sevrage, à l'âge de un mois (ovins laitiers) à deux-trois mois (ovins allaitants), nés d'accouplements raisonnés entre mères à béliers et pères élites. Ils jouent un rôle clé pour la maîtrise génétique et sanitaire de chaque race. En effet, à la sortie de ces centres ou stations, les jeunes béliers sélectionnés approvisionnent les centres d'insémination animale pour le testage sur descendance ou la diffusion directe par IA (après sélection en station), ou contribuent au renouvellement des mâles de monte naturelle des noyaux de sélection et des élevages de production. Bref, ces centres ou stations sont au cœur à la fois de la création et de la diffusion du progrès génétique.

Par rapport à la situation *ante* sans sélection sur le gène PrP, si on veut à la fois sélectionner des jeunes mâles au moins hétérozygotes ARR tout en maintenant la sélection habituelle sur les caractères de production, il faut augmenter le nombre de candidats à l'entrée en centres d'élevages ou stations d'un facteur 2 à 4 dès que la fréquence initiale de l'allèle ARR est faible et comprise entre 0,2 et 0,3 (figure 2). Ainsi un nombre important de jeunes béliers est génotypé afin

de sélectionner des futurs reproducteurs de plus en plus résistants, à bon potentiel génétique pour les caractères de production, tout en préservant la variabilité génétique de la race. La plupart des races a fait le choix de génotyper précocément dans les élevages (avant l'entrée en centres d'élevage ou stations tout en augmentant le nombre de candidats génotypés), afin d'être plus efficace pour la sélection de ces jeunes béliers : en 2003, toutes races confondues, le facteur de multiplication pratiqué était de 4,3 illustrant l'effort important de sélection sur PrP tout en préservant la sélection sur les caractères de production.

### **c / Jeunes béliers pour les élevages atteints et pour les élevages de production**

Si les jeunes béliers entrés en centres d'élevage ou stations de contrôle individuel ne suffisent pas à approvisionner les élevages atteints et les élevages de production, des jeunes béliers supplémentaires peuvent être génotypés dans les élevages de sélection avant d'être diffusés directement depuis ces élevages.

### **d / Mères à béliers**

Le génotypage des mères à béliers permet d'organiser des accouplements raisonnés avec les mâles élites selon la résistance à la tremblante, afin d'accélérer la fixation de l'allèle ARR pour les futurs béliers élites. C'est un génotypage coûteux (15 à 20 % des femelles d'un noyau de sélection sont mères à béliers), car nécessitant beaucoup de travail (elles sont réparties dans tous les élevages). Il est donc déconseillé dans les situations suivantes : si la fréquence de l'allèle ARR est élevée dans la population femelle, si l'IA et donc les accouplements raisonnés sont peu utilisés, si le génotype d'un grand nombre de femelles peut être prédit (d'après les informations connues de leurs parents et/ou de leurs descendants). En revanche, si la pratique de l'IA est importante et la fréquence initiale de l'allèle ARR défavorable, le génotypage au gène PrP des mères à béliers s'avère particulièrement intéressant, pour organiser des

accouplements raisonnés permettant de remplacer les pères élites homozygotes sensibles par des fils hétérozygotes ARR, étape indispensable pour préserver la variabilité génétique de la race. On comprend dès lors pourquoi le typage des mères à béliers a été privilégié pour les races ovines laitières (tableau 1) hormis la race Lacaune (lait) initialement assez résistante pour éviter d'y recourir : un raisonnement rapport qualité-prix a ainsi été conduit pour chaque race.

### **e / Agnelles de renouvellement**

Le génotypage des agnelles de renouvellement est un moyen pour éliminer l'allèle VRQ des bases de sélection. Il permet également de sélectionner les femelles résistantes. A terme, c'est un moyen pour connaître le génotype de l'ensemble des femelles des bases de sélection et donc de réduire le nombre de génotypages de jeunes béliers à réaliser. Comme pour les mères à béliers, le génotypage des agnelles est coûteux à mettre en œuvre, d'autant qu'il suppose une réalisation pluriannuelle pour son efficacité. En revanche, il est efficace dans toutes les configurations de schémas de sélection, puisqu'il fait appel uniquement à la sélection des femelles intra-troupeau pour le renouvellement. Ce typage des agnelles a donc été réservé aux races allaitantes, qui peuvent présenter une fréquence initiale de l'allèle VRQ élevée, outre le fait que leurs noyaux de sélection sont souvent de plus petite taille que ceux des races ovines laitières.

## **2.4 / Premiers résultats**

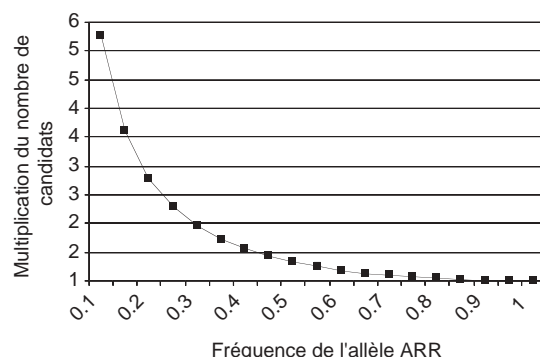
### **a / Nombre de génotypages**

Depuis la mise en place du programme national, environ 80 à 90 000 animaux ont été génotypés chaque année (tableau 9), ce qui représente autour de 15 % des animaux présents dans les noyaux de sélection et 1 % de l'ensemble des ovins en France. En comparaison, le National Scrapie Plan au Royaume-Uni génotype, chaque année, environ 2 % des brebis présentes (Dawson 2003) et le plan hollandais, 7 % (Vellema 2003). Les moyens en typages du gène PrP sont donc plus limités en France. Le travail d'optimisation race par race est donc indispensable : ainsi, le comité de suivi alloue un quota annuel de typages à chaque race, en fonction de ses besoins et de la capacité nationale de typage. Les besoins sont définis selon les spécificités et le degré d'organisation du schéma de sélection de chaque race : en tendance, 7 % des ovins laitières présents dans les noyaux de sélection sont typés au gène PrP, contre 38 % pour les races à viande allaitantes et 17 % pour les races rustiques allaitantes.

A l'échelle du programme global d'éradication de la tremblante en France, 133 000 génotypages ont été réalisés en 2002, si on ajoute les quelque 50 000 typages réalisés dans le cadre de la police sanitaire pour les élevages atteints.

Lors de la première année du programme

**Figure 2.** Facteur de multiplication du nombre de candidats pour ne retenir que des reproducteurs au moins hétérozygotes ARR avant la sélection sur les caractères de production.



**Tableau 9.** Nombre de typages PrP dans le cadre du programme national de sélection.

Catégorie d'animaux	2002		2003	
	ovins laitiers	ovins allaitants	ovins laitiers	ovins allaitants
Béliers d'IA (adultes)	0	500	0	0
Béliers de monte naturelle (adultes)	3 590	5 910	0	0
Jeunes béliers	5 300	23 300	14 430	26 470
Mères à béliers	4 800	10 700	5 670	2 030
Agnelles	0	29 100	0	41 300
Total	83 200		89 900	

**Tableau 10.** Evolution des fréquences génotypiques en ovins allaitants.

Génotype PrP (simplifié)	Béliers actifs 2002 (adultes)	Béliers de millésime 2002		Béliers de millésime 2003	
		nés	entrés en station	nés	entrés en station
	Races à viande n = 4124	n = 11803	n = 1521	n = 16427	n = 1726
RR	26 %	29 %	52 %	44 %	77 %
RS	32 %	31 %	43 %	35 %	21 %
SS	24 %	20 %	0 %	11 %	0 %
VX	19 %	20 %	0 %	11 %	0 %
	Races rustiques n = 1568	n = 11803		n = 10949	
RR	17 %	16 %	28 %	22 %	52 %
RS	46 %	43 %	55 %	47 %	46 %
SS	32 %	34 %	16 %	25 %	2 %
VX	5 %	7 %	1 %	6 %	0 %

Nomenclature :

R = ARR ; S = ARQ ou ARH ou AHQ ; V = VRQ ; X = allèle indifférent

en 2002, des béliers adultes d'IA et de monte naturelle ont été typés. Puis à partir de 2003, le régime de croisière des typages ne porte que sur des jeunes béliers, des mères à béliers (surtout en ovins laitiers), et des agnelles (en ovins allaitants).

Le nombre de génotypages de chaque race peut varier ainsi de moins de 1000 à plus de 10 000, selon son importance et sa situation génétique. L'objectif est de donner proportionnellement plus de moyens de typages aux races présentant une situation initiale plus défavorable (en particulier selon les fréquences alléliques), pour offrir des chances équitables à toutes de progresser aussi rapidement que possible sur la sélection au gène PrP.

#### **b / Evolution des fréquences génotypiques au gène PrP en ovins allaitants**

Pour les races bouchères, la comparaison de l'évolution des fréquences génotypiques des 16 427 béliers à haut potentiel génétique nés en 2003 et des 4124 mâles adultes actifs en 2002 dans les noyaux de sélection montre que les maîtres d'œuvre des schémas de sélection ont éliminé ou fait fortement diminuer l'allèle VRQ (tableau 10). En même temps, la proportion de béliers résistants (RR

et RS selon la nomenclature simplifiée du tableau 10) a augmenté de 58 % à 79 %, et même à 100 % pour les béliers 2003 entrés en station.

Parallèlement, dans les noyaux de sélection de ces races bouchères fournissant des béliers de croisement terminal, le nombre de béliers qualifiés au moins hétérozygotes ARR a augmenté de 4425 pour les béliers nés en 2002 à 8225 pour les béliers nés en 2003, soit une augmentation de 86 % du nombre de béliers porteurs de l'allèle ARR, destinés à la diffusion vers les élevages de production.

Pour les races rustiques, en comparant les béliers adultes actifs en 2002 et les béliers nés en 2003 dans les noyaux de sélection, la proportion de béliers résistants a augmenté de 63 à 69 % ; et elle atteint 98 % pour la fraction des mâles entrés en station en 2003.

Globalement, pour l'ensemble des races allaitantes (bouchères et rustiques), pratiquement tous les béliers entrés en station, qui fourniront les béliers élites des prochaines années, sont au moins hétérozygotes ARR en 2003, dont 77 % et 52 % sont homozygotes ARR/ARR respectivement en races bouchères et races rustiques (tableau 10). La sélection pour la résistance à la tremblante peut donc être rapidement efficace au bout de deux

années, quand elle s'appuie sur des schémas de sélection existants.

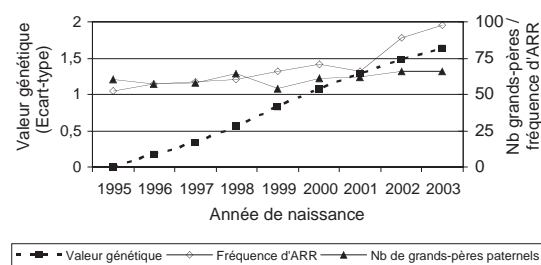
### c / Evolution des fréquences génotypiques au gène PrP en ovins laitiers

Compte-tenu des différences de fréquences alléliques initiales, il y a lieu de distinguer la race Lacaune (lait), qui bénéficiait d'une structure initiale plus favorable au gène PrP (tableau 1), des autres races ovines laitières. La présentation concerne les béliers d'insémination animale qui procréent environ 85 % du renouvellement du noyau de sélection Lacaune et 70 % pour les races pyrénéennes. En Lacaune (lait), l'objectif que tous les béliers soient homozygotes résistants est quasi atteint pour la mise en testage (par insémination animale) des béliers de la génération 2003 (tableau 11). En revanche, pour les autres races ovines laitières, l'objectif intermédiaire obtenu est que tous les béliers d'IA du millésime 2003 soient porteurs de l'allèle ARR, dont 32 % d'homozygotes résistants et 68 % d'hétérozygotes, alors que la structure des béliers adultes actifs de 2002 était de 17 % de béliers ARR/ARR et 46 % de béliers hétérozygotes (tableau 11). Si l'allèle ARR est donc quasi fixé pour les béliers d'IA de la race Lacaune nés en 2003, toutefois la progression la plus spectaculaire est à l'actif de la race Manech tête rousse, dont la fréquence de l'allèle ARR s'est accrue, pour les béliers d'IA, de 19 % pour le millésime 1999 à 66 % pour le millésime 2003.

### d / Evolution conjointe de la fréquence de l'allèle ARR, du niveau génétique pour les caractères de production et de la variabilité génétique.

La figure 3 présente la situation de la race Lacaune (lait) qui a démarré la sélection pour la résistance à la tremblante dans les années 95. L'évolution de la fréquence de l'allèle ARR reflète les modifications de stratégie pour cette race au fil du temps : dans les années

**Figure 3.** Evolution conjointe de la fréquence d'ARR, du niveau génétique moyen pour la production laitière et de la variabilité génétique en race Lacaune lait.



1995-2001, seuls les béliers entrant dans les centres d'IA (environ 500 par an) pour mise en testage étaient génotypés au gène PrP; l'objectif était plus d'éliminer les porteurs de l'allèle VRQ et d'utiliser des béliers ARR/ARR dans les élevages infectés que de sélectionner fortement à l'échelle de la population, conformément à la phase expérimentale de l'époque. En conséquence, dans cette période, la fréquence de l'allèle ARR a augmenté progressivement de 52 à 66 % pour les béliers d'IA des millésimes 1995 à 2001.

A partir de 2002, dans le cadre du programme national, quelque 3800 jeunes béliers nés d'accouplements raisonnés sont typés chaque année chez les sélectionneurs naisseurs avant même l'entrée en centres d'élevage, puis en centres d'insémination animale (tableau 11) : ainsi en deux ans, la fréquence de l'allèle ARR des béliers d'IA a augmenté de 66 à 98 % (millésime 2003), avec une réduction temporaire d'environ 15 % du gain génétique pour les caractères laitiers, qui a par ailleurs toujours progressé régulièrement pendant toute la période 1995-2003, tandis que le nombre de grands-pères paternels différents reste stable, témoin du maintien de la variabilité génétique. La fixation de l'allèle ARR est donc quasi acquise à partir du millésime 2003 pour les béliers Lacaune (lait) des deux centres d'insémination animale, sans perte de variabi-

**Tableau 11.** Evolution des fréquences génotypiques en ovins laitiers pour les béliers d'insémination animale.

Génotype PrP (simplifié)	Béliers actifs 2002 (adultes)	Béliers de millésime 2002		Béliers de millésime 2003	
		nés	mis en testage	nés	mis en testage
	Race Lacaune (lait)	n = 3755	n = 505	n = 3825	n = 529
RR	47 %	47 %	79 %	57 %	96 %
RS	53 %	44 %	21 %	38 %	4 %
SS	0 %	8 %	0 %	4 %	0 %
VX	0 %	1 %	0 %	1 %	0 %
	Autres races laitières	n = 1211	n = 206	n = 1626	n = 208
RR	17 %	32 %	20 %	25 %	32 %
RS	46 %	43 %	66 %	56 %	68 %
SS	32 %	21 %	14 %	18 %	0 %
VX	5 %	4 %	0 %	1 %	0 %

Nomenclature :

R = ARR ; S = ARQ ou ARH ou AHQ ; V = VRQ ; X = allèle indifférent

lité génétique ni réduction notable du gain génétique laitier. En race Lacaune (lait), 85 % du renouvellement du noyau de sélection est procréé à partir des béliers d'IA, qui assurent aussi près de 50 % du renouvellement des élevages de production. La diffusion de l'allèle ARR à toute la population femelle sera donc assez rapide dans la décennie à venir.

## Conclusion

Le programme d'éradication de la tremblante mis en place en France depuis 2002 par le Ministère de l'Agriculture est global, puisqu'il vise à la fois à éradiquer à court et moyen terme la tremblante dans les élevages atteints, tout en renforçant la résistance génétique à moyen et long terme de l'ensemble du cheptel national, compte tenu des délais de renouvellement des cheptels femelles. Autrement dit, la nouvelle police sanitaire et le programme national de sélection des ovins pour la résistance à la tremblante sont liés et font tous les deux largement appel à la stratégie génétique fondée sur le génotypage du gène PrP pour éradiquer la tremblante. Un point important est d'avoir choisi d'asseoir le programme national de sélection sur le dispositif existant d'amélioration génétique du cheptel national, organisé dans le cadre de la loi de l'Élevage de 1966. Le fait de s'appuyer sur les schémas et outils de sélection existants est manifestement un point clé pour expliquer à la fois une mise en œuvre rapide et efficace dès la première année, confirmant la mobilisation massive de tous les maîtres d'œuvre des schémas de sélection des ovins en France : les évolutions conjointes constatées pour les fréquences alléliques en faveur de l'allèle ARR, les index de sélection pour les caractères de production et les indicateurs de gestion de la variabilité génétique sont une bonne illustration de l'application des objectifs assignés aux programmes de sélection. L'encadrement national, conduit par l'INRA, l'Institut de l'Élevage et France UPRA Sélection, s'attachera, dans les prochaines années, à vérifier et à aider à la mise en œuvre des quatre objectifs du programme national de sélection, en particulier la fourniture de reproducteurs résistants pour les élevages atteints de tremblante, la gestion de la variabilité génétique dans les noyaux de

sélection et la diffusion vers les élevages de production. Pour ce dernier point, il faut mentionner les initiatives locales ou régionales qui se mettent actuellement en place à destination des élevages de production, le plus souvent pour typer les béliers présents dans ces élevages, ce qui fournit l'opportunité de renforcer les liens entre noyaux de sélection et reste de la population.

En tout état de cause, l'ensemble du programme repose sur les points clés d'universalité de la résistance en situation de contamination naturelle et d'absence de porteurs sains, illustrés dans la première partie de cet article, et qu'il faudra en permanence continuer de valider. La conduite du programme doit donc tenir compte des nouvelles connaissances scientifiques qui pourraient émerger en ce domaine. D'autres questions moins cruciales doivent aussi être abordées, telles que les relations génétiques éventuelles entre PrP et les autres caractères d'intérêt, qui font l'objet actuellement d'investigations systématiques (Barillet *et al* 2002, Prokopova *et al* 2002, Brandsma *et al* 2004) pour l'instant toutes favorables, c'est-à-dire d'absence de relations. Enfin, la poursuite du suivi épidémiologique d'élevages atteints en Pyrénées-Atlantiques et dans le Lot est prévu jusqu'en 2006, ce qui peut contribuer à valider le nouveau dispositif de police sanitaire adopté en 2002, tout en vérifiant l'existence ou non d'un effet de seuil sur la proportion nécessaire de géniteurs résistants, ce qui pourrait à terme infléchir à la fois le dispositif sanitaire et les objectifs de sélection finaux.

## Remerciements

La démarche de recherche-développement en ovins laitiers a bénéficié du soutien de l'Union Européenne [contrats FAIR 97-3305 et CT98-7023 (sheeprion), CT01-01733 (scrapie-freesheep)], du MAAPAR, ONILAIT et OFIVAL, et du Conseil Régional d'Aquitaine. Nous remercions les éleveurs, leurs techniciens et vétérinaires, et tout particulièrement la DDSV 64.

Le programme national de sélection des ovins pour la résistance à la tremblante est financé par le MAAPAR, via l'OFIVAL et l'ONILAIT.

## Références

- Andréoletti O., Berthon P., Marc D., Sarradin P., Grosclaude J., van Keulen L.J.M., Schelcher F., Elsen J.M., Lantier F., 2000. Early accumulation of PrP<sup>Sc</sup> in gut associated lymphoid and nervous tissues of susceptible lambs from a Romanov flock with natural scrapie. *Journal of General Virology*, 81, 3115-3126.
- Andréoletti O., Lacroux C., Chabert A., Monnereau L., Tabouret G., Lantier F., Berthon P., Eychenne F., Lafond-Benestad S., Elsen J.M., Schelcher F., 2003. PrP<sup>Sc</sup> accumulation in placentas of ewes exposed to natural scrapie: influence of foetal PrP genotype and effect on ewe-to-lamb transmission. *Journal of General Virology*, 83, 2607-2616.
- Barillet F., Elsen J.M., Arranz J.M., Soulas C., Vial-Novella C., Astruc J.M., Andréoletti O., Schelcher F., Laphitz N., Grenouillat D., 1999. Projet d'étude de diverses modalités d'éradication de la tremblante dans des élevages de brebis laitières des Pyrénées-Atlantiques, 26 p.
- Barillet F., Andréoletti O., Palhière I., Aguerre X., Arranz J.M., Minery S., Soulas C., Belloc J.P., Briois M., Frégeat G., Teinturier P., Amigues Y., Astruc J.M., Boscher M.Y., Schelcher F., 2002. Breeding for scrapie resistance using PrP genotyping in the French dairy sheep breeds. *Proceeding 7th WCGALP*, Montpellier, France, Session 13-20.
- Barillet F., Schelcher F., Andréoletti O., Aguerre X., Arranz J.M., Duboucher C., Corbière F., Fidèle F., Soulas C., 2003. Scrapie epidemic in eight PrP-genotyped pedigree flocks of Manech red faced sheep and consequence of subsequent use of resistant ARR/ARR rams. *Conference on methods for control of scrapie*, 15-16 May 2003, Oslo, Norway, 37.
- Brandsma J.H., Janss L.L.G., Visscher A.H., 2004. Association between PrP genotypes and litter size and 135 days weight in Texel sheep. *Livestock Production Science*, 85, 59-64.

Calavas D., Ducrot C., Savey M., 2002. L'incidence de la tremblante des petits ruminants a-t-elle augmenté en France depuis l'apparition de l'ESB ? Analyse à partir du réseau de surveillance clinique. Bulletin des GTV, 13, 99-105.

Dawson M., 2003. The National Scrapie Plan: progress to date and future developments. State Veterinay Journal, 13, 40-46.

Elsen J.M., Barillet F., François D., Bouix J., Bibé B., Palhière I., 2002. Génétique de la sensibilité à la tremblante des ovins. Bulletin des GTV, 13, 123-128.

Hunter N., 1997. Molecular Biology and Genetics of Scrapie in Sheep. In : Piper L., Ruvinsky A. (Eds), The Genetics of Sheep, pp. 225-240. CAB International, Oxon, UK.

Minery S., Arranz J.M., Aguerre X., Fidelle F., Garrain C., Vial-Novela C., Soulas C., Palhière I., Astruc J.M., Andréoletti O., Schelcher F., Barillet F., 2002. Utilisation de la génétique pour éradiquer la tremblante dans les élevages de brebis laitières des Pyrénées-Atlantiques. Rencontres Recherches Ruminants, 9, 93-96.

Palhière I., Elsen J.M., Barillet F., Astruc J.M., Bibé B., Bouix J., Boscher M.Y., Catrou O., Dion F., François D., Griffon L., Jullien E., Orlianges M., Perret G., Valognes R., 2002. Génétique de la résistance à la tremblante des ovins :

état des connaissances et application pour l'amélioration génétique des populations ovines françaises. Rencontres Recherches Ruminants, 9, 3-9.

Prokopova L.R.M., Lewis W.S., Dingwall W.S., Simm G., 2002. Scrapie genotype: a correlation with lean growth rate? Proceeding 7th WCGALP, Montpellier, France, Session 13-44.

Schreuder B.C., van Keulen L.J.M., Vromans M.E.W., Langeveld J.P.M., Smits M.A., 1998. Tonsillar biopsy and PrPsc detection in the preclinical diagnosis of scrapie. Veterinary Record, 142, 564-568.

Smits M.A., Barillet F., Harders F., Boscher M., Vellema P., Aguerre X., Hellinga M., McLean A.R., Baylis M., Elsen J.M., 2000. Genetics of scrapie susceptibility and selection for resistance. 51th Annual Meeting of the European Association for Animal Production, Book of Abstracts, EAAP N° 6, 295.

Van Keulen L.J.M., Schreuder B.E.C., Vromans M.E.W., Langeveld J.P.M., Smits M.A., 1999. Scrapie-associated prion protein in the gastro-intestinal tract of sheep with natural scrapie. Journal of Comparative Pathology, 121, 55-63.

Vellema P., 2003. Breeding for scrapie resistance in the Netherlands. Conference on methods for control of scrapie, 15-16 May 2003, Oslo, Norway, 32.

## Abstract

### *The French scrapie eradication programme for the entire national sheep flock based on a genetic strategy.*

Studies carried out since 1993 on scrapie infected flocks, have allowed to describe the frequency of susceptible alleles of the PrP gene in French dairy sheep breeds, to verify the greater risk of susceptible animals, and to test the selection feasibility and efficiency based on PrP genotyping. The idea of using a genetic strategy to eradicate scrapie in infected flocks was born as a result. Since 2002, the programme to eradicate scrapie in French sheep livestock, implemented by the Ministry of Agriculture, is rooted in a genetic strategy based on the genotyping of the PrP gene: its objective is aimed both at eradicating scrapie in infected flocks and reinforcing the resistance of the entire national flock. The fact that it was launched within the framework of the livestock selection organisation, defined in 1966 by a French law, is obviously a key point to explain its efficient and rapid implementation from the

starting year. Moreover, it illustrates the mobilisation of all the people in charge of the sheep breeding programmes in France: the jointed evolutions observed for the ARR allelic frequency, the genetic merit for production traits and the maintenance of criteria describing the genetic variability are evidence of a good application of the objectives defined for the breeding programmes. The national supervision, carried out by INRA, the Institut de l'Élevage and France UPra selection, will set out, in the next years, to reach all the objectives of this national programme, particularly by supplying scrapie infected flocks with resistant sheep, managing the genetic variability of the selection flocks and diffusing resistant germplasm towards the commercial flocks. This plan is based on the following crucial points: resistance of ARR/ARR is universal to natural infections and ARR/ARR sheep are not healthy carriers. It will be necessary to always check these crucial points and include any new scientific knowledge in the breeding programmes.