

## Génétique de la sensibilité à la tremblante ovine : recherches en cours et perspectives

J.M. ELSEN(1), F. BARILLET (1), J. VU TIEN KHANG (1), F. SCHELCHER (2),  
Y. AMIGUES (3), J.L. LAPLANCHE (4), J.P. POIVEY (1), F. EYCHENNE (1).

(1)INRA, SAGA, BP27, 31326 Auzeville Cedex,

(2) Ecole Nationale Vétérinaire, 31076 Toulouse Cedex

(3) LABOGENA, 78352 Jouy en Josas

(4) Laboratoire de Biochimie, Hôpital Saint Lazare, 75475 Paris Cedex 10

### résumé

Dans plusieurs espèces (homme, souris, mouton), la sensibilité aux encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles (ESST) est largement contrôlée par le génotype de l'hôte. Une part majeure de la variabilité génétique observée vient d'un gène, dont plusieurs arguments permettent de penser qu'il s'agit du gène *Prn-p* codant pour la protéine prion PrP, qui pourrait être l'agent causal de ces pathologies. L'analyse moléculaire de la structure du gène *Prn-p* chez le mouton montre la ségrégation d'allèles différant les uns des autres par une mutation ponctuelle. Une sélection pour la résistance à la tremblante, basée sur des analyses en laboratoire du gène *Prn-p*, est donc envisageable dans cette espèce. La mise en place d'une telle sélection pose cependant plusieurs problèmes théoriques et pratiques : les animaux résistants pourraient-ils constituer un réservoir d'infection ? Les animaux résistants à une souche de tremblante pourraient-ils se révéler sensibles à une autre ? Le coût de cette sélection est-il acceptable ? Comment l'organiser au mieux ?

Mots clés : ESST, ovin, protéine prion, sélection

Annexe - 3R 1996

345-359

## Genetics of susceptibility to scrapie in sheep : current research and prospect

J.M. ELSEN(1), F. BARILLET (1), J. VU TIEN KHANG (1), F. SCHELCHER (2),  
Y. AMIGUES (3), J.L. LAPLANCHE (4), J.P. POIVEY (1), F. EYCHENNE (1).

(1)INRA, SAGA, BP27, 31326 Auzeville Cedex,

(2) Ecole Nationale Vétérinaire, 31076 Toulouse Cedex

(3) LABOGENA, 78352 Jouy en Josas

(4) Laboratoire de Biochimie, Hôpital Saint Lazare, 75475 Paris Cedex 10

### summary

In several species (man, mouse, sheep), the susceptibility to transmissible subacute spongiform encephalopathies is highly controlled by the host genotype. A major part of the observed genetic variability is under the dependence of one gene which is likely the *Prn-p* gene coding for the host prion protein PrP (considered to be the causal agent of these diseases according to an hypothesis supported by several authors). The molecular analysis of the structure of the *Prn-p* gene in sheep points out segregating alleles which differ each from others by a single mutation. Therefore it could be interesting to examine the possibility of controlling scrapie in sheep by selective breeding on the basis of laboratory analyses of the *Prn-p* gene polymorphism. Before selecting against this susceptibility, different questions must be addressed : could resistant animals act as a source of infection ? Could animals resistant to one scrapie strain be susceptible to another ? Is such a selection too expensive ? How to organize the selection in practice ?

Keywords : transmissible subacute spongiform encephalopathies, sheep, prion protein, selective breeding

346

## **Introduction**

Plusieurs espèces animales sont connues pour présenter des cas d'encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles (ESST). Les bovins avec l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) ou "maladie des vaches folles" et les ovins avec la tremblante (*scrapie* en anglais) sont les espèces les plus touchées. Ces maladies ont aussi été observées chez les chèvres, les chats et des animaux sauvages libres (cerfs, wapitis) ou en captivité (ruminants, visons et félidés). En outre, des cas d'ESST ont pu être reproduits expérimentalement dans d'autres espèces, notamment les primates, le porc et des petits rongeurs.

La composante héréditaire de la sensibilité aux ESST est clairement démontrée pour certaines de ces pathologies chez l'homme et en conditions expérimentales chez la souris. La possibilité d'un tel contrôle génétique a été étudiée chez les ruminants. Alors qu'aucun argument solide ne permet à ce jour d'affirmer l'existence d'une variabilité génétique de la sensibilité à la "maladie des vaches folles", un contrôle génétique de la sensibilité à la tremblante ovine a été clairement mis en évidence.

Après un aperçu sur l'état des connaissances en la matière et notamment des résultats obtenus dans l'espèce ovine par des équipes françaises, nous tenterons de montrer comment ces informations pourraient contribuer à lutter contre cette maladie.

### **1. état des connaissances sur la génétique de la sensibilité à la tremblante ovine**

Une synthèse bibliographique sur le sujet avait fait l'objet d'une communication en 1995 (Vu Tien Khang et al, 1995). Nous en reprenons l'essentiel et présentons des résultats nouveaux.

#### **1.1. sensibilité génétique des ovins à la tremblante expérimentale**

A partir de 1961, des expériences de sélection intra-race pour la résistance à la tremblante expérimentale ont débuté dans les races Cheviot et Herdwick à Edimbourg (Neuropathogenesis Unit, NPU) puis, en 1973, à Compton, en race Swaledale. Ces expériences ont contribué très largement à l'analyse des mécanismes génétiques sous-jacents. Dans tous les cas, les animaux

subissaient une injection sous-cutanée d'un broyat infectieux : SSBP/1 (*Sheep Scrapie Brain Pool 1*) en Cheviot et Herdwick, d'une autre origine (SW73 et SW75) en Swaledale. Le critère de sélection était la durée d'incubation pour les expériences débutées en 1961, la survie dans le cas des ovins Swaledale. La sélection était organisée de façon divergente, avec dans chaque cas, une lignée dite sensible et une lignée dite résistante.

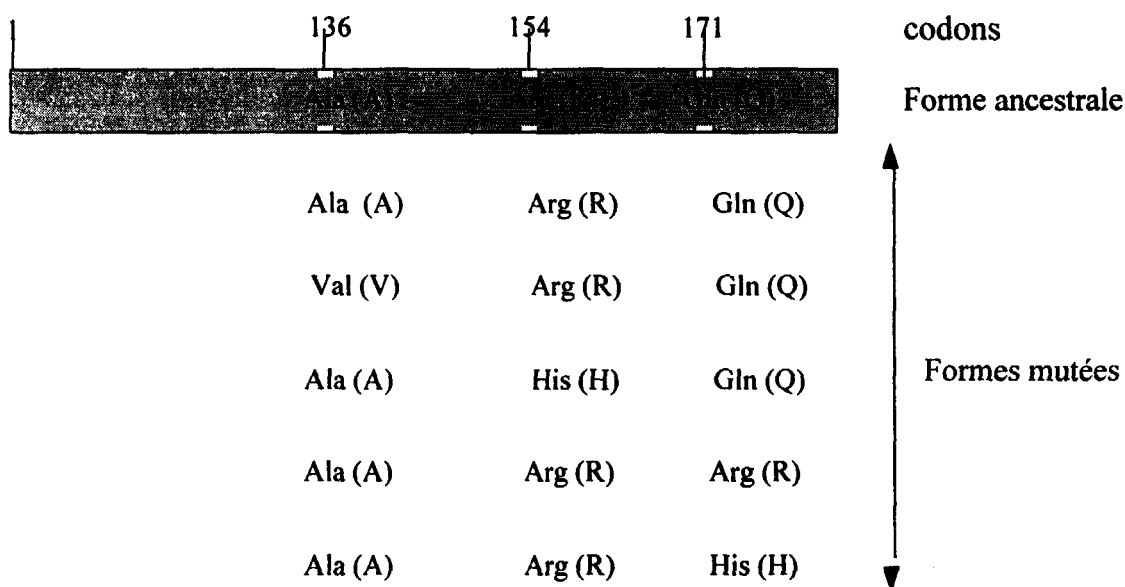
Dans la lignée résistante à la tremblante, les animaux ne présentent pas de signes de tremblante après injection sous-cutanée de l'extrait SSBP/1 (tableau 1). Toutefois, par voie intra-cérébrale, une tremblante finit par se déclencher, mais avec un délai d'incubation plus de quatre fois supérieur à celui de la lignée sensible. Ces résultats ont été obtenus avec des extraits provenant de plusieurs origines, à l'exception de l'isolat CH1641 (Foster et Dickinson, 1988), pour lequel une inversion de résistance apparaît entre les deux lignées Cheviot, avec toutefois une très grande variabilité pour la durée d'incubation de la lignée sensible. L'existence d'interactions entre génotype de l'hôte et souches de tremblante expérimentale a été confirmée par Goldman et al (1994) : des ovins de ces mêmes lignées Cheviot, inoculés avec une souche ESB, ont également montré une inversion partielle de résistance.

Comme chez la souris (Dickinson et al, 1968b), des croisements entre lignées résistantes et sensibles ont montré que ces différences génétiques sont pour l'essentiel dues à la ségrégation d'un gène à effet majeur, noté dans cette espèce *Sip* (*Scrapie incubation period*), avec les allèles *sA* (*short incubation*) de sensibilité et *pA* (*prolongated incubation*) de résistance. L'allèle *sA* se montre dominant sur l'allèle *pA*.

Les travaux sur l'étiologie de la tremblante ont par ailleurs montré que la fraction infectieuse des isolats comprend toujours une protéine, dite prion. Il a aussi été établi que la protéine prion est une protéine constitutive de l'hôte, PrPc, à laquelle correspond donc un gène dont l'emplacement (locus) sur le génome a été appelé *Prn-p*. Il est le plus souvent supposé que l'agent des encéphalopathies est cette protéine prion ayant adopté une forme pathogène (PrPsc ou PrPres). A l'instar des résultats obtenus pour la souris, Hunter et al (1989) ont montré que le gène majeur de sensibilité à la tremblante du mouton est étroitement lié, et probablement confondu, avec ce gène *Prn-p*.

Tableau 1 : Durée d'incubation en jours de la tremblante artificielle provoquée par deux sources d'infection (SSBP/1 et CH1641) dans les lignées ovines Cheviot sélectionnées pour ou contre la résistance à cette pathologie (d'après Dickinson et al, 1968 et Foster et Dickinson, 1988).			
Source de tremblante	Voie d'injection	Durée d'incubation (en jours)	
		lignée sensible	lignée résistante
SSBP/1	intra-cérébrale	197 +/- 7	917 +/- 90
SSBP/1	sous-cutanée	313 +/- 9	-
CH1641	intra-cérébrale	595 +/- 122	360 +/- 15

**Figure 1**  
**Polymorphisme de PrP chez les ovins**  
**lié à des différences de sensibilité à la tremblante**



Données sur Romanov et Ile de France (Laplanche et al, 1993b), et sur Cheviot (Hunter, 1996)  
 (Ala=alanine, Arg=arginine, Leu=leucine, Met=méthionine, Gln=glutamine, Phe=phenylalanine, Thr=thréonine, Val=valine)

### 1.2. le gène *Prn-p* et la sensibilité des ovins à la tremblante naturelle

Des techniques de biologie moléculaire ont été utilisées pour identifier dans la séquence du gène de la protéine PrP les mutations pouvant affecter la sensibilité aux ESST. Chez les ovins, une dizaine de polymorphismes du gène *Prn-p* sont connus, avec des informations plus détaillées pour

5 codons parmi lesquels trois (codons 136, 154 et 171) (figure 1) ont une action sur la sensibilité de l'animal à la tremblante naturelle comme cela a été montré par Goldman et al (1990), Laplanche et al (1993a, 1993b), Westaway et al (1994), Clouscard et al (1995), Belt et al (1995), Hunter et al (1996), Elsen et al (1996).

Les variants suivants ont été trouvés: au codon 136 Alanine (A) ou Valine (V), au codon 154 Arginine (R) ou Histidine (H), au codon 171 Arginine (R), Histidine (H) ou Glutamine (Q). De l'ensemble des combinaisons possibles pour les trois codons (2x2x3), seules 6 sont observées (figure 1). Il est vraisemblable que l'allèle ARQ (Alanine en 136/Arginine en 154/Glutamine en 171) soit l'allèle ancestral dont ont dérivé, chacun par une seule mutation, les allèles ARR, ARQ, AHQ, ARH et VRQ. L'analyse récente (Elsen et al, 1996) d'une épidémie importante de tremblante dans un troupeau Romanov (environ 250 cas de tremblante en moins de trois ans pour un troupeau d'un effectif initial de 600 têtes) illustre les rôles respectifs de ces allèles. Dans ce troupeau géré par l'INRA (enregistrement exhaustif des généalogies et des données zootechniques depuis sa création en 1971), il a été possible d'organiser, dès l'apparition de l'épidémie, des prises d'échantillons systématiques pour le typage du gène *Prn-p* ainsi qu'un diagnostic histologique de tous les individus cliniquement suspects de tremblante. Ceci constitue *a posteriori* un outil d'analyse exceptionnel de la sensibilité à la tremblante naturelle, dont les résultats sont résumés dans le tableau 2. Les codons 154 et 171 jouent un rôle majeur dans la sensibilité à la tremblante, avec une protection apportée par les allèles Histidine (154) et Arginine (171). Les individus qui, aux codons 154 et 171 (considérés simultanément), portent l'allèle RQ à l'état homozygote, sont très sensibles; ceux qui le portent à l'état hétérozygote sont peu sensibles; et ceux qui ne portent pas cet allèle RQ semblent protégés. De plus, dans le groupe des sensibles, le génotype en 136 joue un rôle modulateur, avec une sensibilité augmentant avec le nombre d'exemplaires de l'allèle Valine (0,1 ou 2).

Ces résultats doivent être interprétés en tenant compte de leurs limites : un seul type racial pour l'hôte, un seul lieu et donc peut-être une seule souche de tremblante pour l'agent pathogène. Ils sont cependant cohérents avec les résultats rapportés par d'autres auteurs dans des conditions variées. Notamment, le rôle protecteur de l'allèle Arginine (R) au codon 171 a été observé dans plusieurs races : Lacaune (Clouscard et al, 1995), Texel (Belt et al, 1995) et Romanov (Elsen et al,

1996). A ce jour, à l'exception d'un animal Suffolk observé au Japon (Ikeda et al, 1995), aucun mouton atteint n'a été typé RR au codon 171 de *Prn-p*.

Deux études "cas-témoin" réalisées en France (tableau 3) indiquent par ailleurs que l'allèle Histidine au codon 171 serait un allèle récessif de sensibilité, comme l'allèle Glutamine, mais avec semble-t-il un moindre effet.

### **1.3. existe-t-il d'autres gènes contrôlant la sensibilité à la tremblante ?**

Il n'en existe aucune preuve formelle à ce jour. Millot et al (1988) ont affirmé avoir trouvé une liaison entre le système majeur d'histocompatibilité OLA et la résistance à la tremblante. Leurs conclusions furent cependant très critiquées (Cullen, 1989). Des observations en cours sur des animaux tous identiques pour le gène *Prn-p* devraient apporter une nouvelle lumière sur ces résultats anciens. Les informations venant de la souris laissent à penser que d'autres gènes que *Prn-p* doivent intervenir dans le contrôle de cette sensibilité. Pour les mettre en évidence sans ambiguïté, il conviendrait d'éliminer l'effet considérable du gène *Prn-p* en comparant des animaux possédant tous le même génotype en ce locus. Dans ces conditions, la recherche d'autres gènes de résistance à la tremblante pourrait être basée sur une approche de type "détection de QTL" (*Quantitative Trait Loci*) dans laquelle seraient comparés les niveaux de résistance de groupes de descendants d'un même père différant par l'allèle qu'il leur a transmis pour un gène candidat ou un marqueur génétique (Soller et Genizi, 1978).

Tableau 2 : Fréquence d'animaux morts de tremblante naturelle, en pcent (effectif d'animaux présents) selon leur génotype au locus *Prn-p* (codons 136, 154 et 171), dans un troupeau fermé d'ovins de race Romanov (d'après Elsen et al, 1996).

Allèle maternel	Allèle paternel			
	ARR	AHQ	ARQ	VRQ
ARR	0 % (5)	0 % (9)	4 % (53)	2 % (46)
AHQ		0 % (5)	2 % (55)	3 % (38)
ARQ			31 % (122)	54 % (147)
VRQ				78 % (54)

Abréviations utilisées pour désigner les acides animés : A = Alanine, H = Histidine, Q = Glutamine, R = Arginine, V = Valine

Tableau 3 : Comparaison "cas-témoin" : fréquences génotypiques (en %) aux codons 136 et 171 du locus *Prn-p* pour des animaux malades et sains dans 2 races françaises.

Génotype au codon		Fréquence (%)			
		Race B		Race D	
136	171	malades	sains	malades	sains
AA	RR		24,8 %		3,7 %
AA	RH		3,8 %		4,9 %
AA	RQ		46,7 %		21,7 %
AV	RQ				0,3 %
AA	HH			2,2 %	5,4 %
AA	QH	10,3 %	1,8 %	18,8 %	21,1 %
AA	QQ	75,9 %	22,9 %	43,6 %	39,7 %
AV	QH			4,3 %	0,6 %
AV	QQ	13,8 %		30,4 %	2,6 %
VV	QQ			0,7 %	
Effectif typé		58	105	138	350

Abréviations utilisées pour désigner les acides animés : A = Alanine, H = Histidine, Q = Glutamine, R = Arginine, V = Valine

352



## **2. perspectives de sélection contre la sensibilité à la tremblante ovine**

Les résultats obtenus par divers auteurs pour plusieurs races ovines élevées dans différents milieux montrent de façon encourageante qu'il existe une variabilité génétique de la sensibilité à la tremblante et suggèrent donc qu'une sélection en faveur de la résistance pourrait être mise en place. Des actions de ce type sont d'ailleurs en cours dans plusieurs pays dont le Royaume-Uni (Dawson M., comm. pers.) et les Pays-Bas (Visscher A., comm. pers.). Compte tenu de nos connaissances actuelles, ce type de sélection au niveau d'une population consisterait en l'élimination des animaux porteurs de l'allèle de sensibilité (Arginine en 154/Glutamine en 171). La mise en place d'une telle sélection pose toutefois plusieurs problèmes d'ordres théoriques et pratiques.

### **2.1. la sélection pour la résistance à la tremblante d'après le génotype en *Prn-p* est-elle une solution générale et durable ?**

Les connaissances sont encore partielles et doivent être renforcées avant de conclure sur cette questions. Deux questions se posent notamment :

#### *2.1.1. universalité de la résistance ?*

Les allèles de résistance décrits à ce jour sont-ils universels, ou existe-t-il des interactions entre génotype de l'hôte et agent pathogène pouvant conduire à une inversion de la résistance ? L'argument positif en faveur de l'universalité de la résistance est la convergence de résultats obtenus pour des races variées élevées dans des milieux variés. On se souviendra cependant de l'observation japonaise d'un homozygote RR en 171 atteint de tremblante (Ikeda et al,1995) et des inversions de résistance obtenues en tremblante expérimentale avec les isolat CH1641 et ESB (Foster et Dickinson, 1988; Goldman et al, 1994). On peut aussi imaginer que l'ensemble des cas étudiés à ce jour ne concernait qu'un nombre restreint de souches de tremblante naturelle, d'autres souches (dont la BSE) pouvant se comporter différemment. Le réseau d'épidémio-surveillance français qui se met en place à la fin de 1996 prévoit la collecte systématique d'échantillons d'ADN en vue d'un typage du gène *Prn-p* chez les animaux déclarés atteints de tremblante. Ce dispositif

devrait nous permettre d'identifier d'éventuelles discordances entre la survenue de la maladie et le génotype déterminé au locus *Prn-p*.

### 2.1.2. portage d'animaux génétiquement résistants ?

Les mécanismes créant la "résistance" de certains génotypes aux ESST sont inconnus. La résistance pourrait consister en un simple allongement de la durée d'incubation. Il n'est donc pas exclu que les animaux dits résistants se révèlent être des "porteurs sains" qui seraient alors des réservoirs d'agents pathogènes. Dans ce cas, une sélection en faveur de ces génotypes résistants aurait à terme des effets pervers sur l'évolution de la maladie dans les élevages. Des expérimentations sont nécessaires pour éprouver cette hypothèse : elles ne devraient donner de résultats définitifs qu'à échéance de 4 ou 5 ans. Nous envisageons dans un premier temps à l'INRA de tester l'infectiosité de tissus de brebis résistantes élevées dans un milieu contaminé. Le test qui consiste en l'inoculation intra-cérébrale à des souris standard d'un broyat de ces tissus et à observer l'apparition éventuelle d'une ESST ne devrait pas donner de réponse avant 1 an. A plus long terme, la mise en contact, dans des conditions contrôlées, de brebis résistantes issues d'un milieu contaminé avec des brebis sensibles issues d'un milieu sain devrait apporter une réponse sur la possibilité de portage et de transmission en conditions naturelles.

## 2.2. comment organiser une telle sélection ?

### 2.2.1. Coûts de la sélection sur la résistance à la tremblante

Cette sélection a un *coût direct* important, avec la détermination des génotypes au locus *Prn-p* en laboratoire. L'ordre de grandeur est actuellement de 100 à 200 francs par analyse selon le nombre de codons testés et les économies d'échelle envisageables. Appliquée à toute une race (ou pour le moins à sa fraction soumise au contrôle de performances), cette mesure de la sensibilité génétique aurait un coût considérable. Elle doit donc être limitée aux reproducteurs ayant un impact maximum sur l'avenir de la race, tels que les béliers avant leur mise en contrôle ou avant leur diffusion par exemple.

354

Cette sélection a aussi un *coût indirect* mesurable en terme de perte de pression de sélection sur les caractères principaux détournée au profit de l'amélioration de la résistance à la tremblante. En effet, pour un effectif constant (fixé par la taille de la population femelle) de béliers sélectionnés après le testage sur performances propres ou sur descendance, la mise en place d'une présélection sur les génotypes *Prn-p* implique, soit de tester moins de jeunes béliers, soit d'augmenter le nombre de jeunes mâles issus d'accouplements raisonnés. Dans les deux cas, ceci se traduit par une moindre valeur des reproducteurs retenus pour les caractères principaux. Le coût serait encore supérieur dans l'hypothèse du contrôle de la sensibilité des brebis « élite » et de la mise en place d'accouplements raisonnés d'après les génotypes *Prn-p*.

Enfin, il conviendra de vérifier que le locus *Prn-p* n'est pas *lié génétiquement* à des locus de gènes contrôlant les caractères d'intérêt zootechnique, ce qui pourrait augmenter les conséquences économiques induites par une sélection sur la résistance à la tremblante. Les expériences de détection de QTL qui se mettent en place en ruminants devraient apporter des réponses à cette question.

### 2.2.2. premières étapes

Compte tenu de l'ensemble des remarques qui viennent d'être formulées, une sélection massive sur les allèles de résistance à la tremblante ne saurait aujourd'hui être préconisée. Avant toute décision, il est souhaitable de mettre en place une épidémio-surveillance de chaque race pour la tremblante et d'estimer les fréquences génotypiques qui lui sont propres au locus *Prn-p*. En effet, les fréquences des allèles peuvent être très différentes d'une race à l'autre. Le tableau 4, dans lequel sont comparées 5 populations françaises (à partir des typages d'un échantillon d'animaux sains), illustre bien ce phénomène. L'efficacité de la sélection pour augmenter la fréquence d'un allèle de résistance est en effet très dépendante de sa fréquence. Dans une population à faible fréquence de départ, son coût peut être jugé prohibitif si l'incidence globale de la tremblante est faible (malheureusement, les populations les plus touchées sont probablement les populations génétiquement les plus sensibles). Cette première étape de description du polymorphisme au locus *Prn-p* permettrait par ailleurs de décider, pour la race étudiée, les codons à typer en routine parmi les 3 (codons 136, 154 et 171).

355

Si la tremblante ne concerne qu'une partie limitée des élevages de la race, une solution pourrait être de concentrer les efforts sur les seuls troupeaux infectés et non de raisonner au niveau global de la population. Dans cette optique, seuls des béliers de génotypes résistants seraient utilisés dans ces élevages, les troupeaux non atteints pouvant se servir de tous les types de mâles et donc bénéficier pleinement du progrès génétique obtenu au niveau de la population dans son ensemble. L'utilisation de mâles homozygotes pour un allèle de résistance devrait assurer la quasi-protection de l'ensemble de ses filles, ce qui permettrait d'envisager une éradication rapide de la maladie dans ces troupeaux atteints, à conditions toutefois que l'universalité de la résistance soit confirmée et que l'absence de risques inhérents à d'éventuels "porteurs sains" soit vérifiée. Cette solution impliquerait l'identification, pour chaque génération de béliers « élite », d'un ensemble suffisant de béliers de "génotype résistant", ce qui serait obtenu en typant le locus *Prn-p* d'une partie seulement de la génération (jusqu'à obtention de l'effectif souhaité).

Tableau 4 : Fréquences génotypiques aux codons 136 et 171 du locus *Prn-p* pour diverses populations ou troupeaux en France (nombre d'animaux typés > 100 intra-race)

Génotype au codon						
136	171	Race A	Race B	Race C	Race D	Race E
AA	RR	14,3 %	24,8 %	25,0 %	3,7 %	0,9%
AA	RH	2,1 %	3,8 %		4,9 %	
AA	RQ	50,7 %	46,7 %	49,2 %	21,7 %	11,4%
AV	RQ				0,3 %	9,2%
AA	HH				5,4 %	
AA	QH	3,6 %	1,8 %		21,1 %	
AA	QQ	29,3 %	22,9 %	25,0 %	39,7 %	33,0%
AV	QH				0,6 %	
AV	QQ			0,8 %	2,6 %	35,1%
VV	QQ					10,4%

Abréviations utilisées pour désigner les acides animés : A = Alanine, H = Histidine, Q = Glutamine, R = Arginine, V = Valine

356

En l'état actuel de nos connaissances, cette stratégie de sélection limitée aux élevages atteints présenterait l'avantage de maintenir, au niveau global de la race, un polymorphisme au locus *Prn-p* qui laisserait la possibilité de modifier les fréquences alléliques, dans les générations futures, en fonction de données nouvelles.

### **conclusion**

Compte tenu de l'accumulation des arguments en faveur de l'hypothèse d'une transmission possible de l'ESB à l'homme et de l'impossibilité d'écarter l'éventualité d'une contamination de certains ovins par l'agent transmissible de l'ESB, il convient d'étudier attentivement les moyens de réduire l'incidence de la tremblante dans les élevages ovins. Les efforts conventionnels réalisés pour éradiquer cette maladie se sont pour le moment révélés peu efficaces, comme en témoigne l'expérience américaine dans laquelle, après 45 ans d'efforts, le problème reste entier (Detwiler, 1996). Parmi les approches envisageables dans l'avenir, figure l'exploitation de la variabilité génétique de la sensibilité à la tremblante. La mise en évidence du rôle majeur que joue le polymorphisme du gène *Prn-p*, confortée par les résultats récemment acquis en France concernant la sensibilité à la tremblante naturelle, ouvre des perspectives nouvelles très encourageantes en matière de sélection.

Cependant, en raison des incertitudes scientifiques relatives à l'universalité de la résistance et surtout aux risques potentiels que pourraient représenter les « porteurs sains » (tant pour la santé animale que pour la santé humaine), il paraît prématuré de mettre en place dès maintenant une sélection d'animaux génétiquement « résistants » à l'échelle de toute une population. A ce stade de nos connaissances, il importe de conforter le processus de recherche-développement: ainsi, nous pourrions enrichir, pour chaque race ou population ovine concernée, les connaissances sur l'incidence de la tremblante et sur la structure génétique de chaque population au locus *Prn-p*. Ensuite, dans une approche raisonnée tenant compte des résultats scientifiques et de la structure génétique de chaque race au locus *Prn-p*, nous pourrions définir une (des) stratégie(s) de sélection spécifique(s), compte tenu par ailleurs des coûts directs et indirects et des délais inhérents à la mise en oeuvre d'une telle sélection. En attendant, des opérations de sélection limitées aux troupeaux atteints (utilisation de béliers de génotype résistant) peuvent présenter un double intérêt pour l'éleveur individuellement et pour la recherche, sans hypothéquer la variabilité génétique de la race au locus *Prn-p*.

357

## **bibliographie**

BELT P.B.G.M., MUILEMAN I.H., SCHREUDER B.E.C., RUITJER J. BOS-DE, GIELKENS A.L.J., SMITS M.A., 1995. *J. Gen. Vir.*, 76, 509-517.

CLOUSCARD C., BEAUDRY P., ELSEN J.M., MILAN D., DUSSAUCY M., BOUNNEAU C., SCHELCHER F., CHATELAIN J., LAUNAY J.M., LAPLANCHE J.L., 1995. *J. Gen. Virol.*, 76, 2097-2101.

CULLEN P.R. , 1989. *Immunogenetics*, 29, 414-416.

DETWILER L.A., 1996. Scrapie in sheep and goats : an overview of the disease with an emphasis on control efforts in the United States. Proc 47ème Congrès de la Fédération Européenne de Zootechnie. Lillehammer, Norvège. 26-29 août 1996.

DICKINSON A.G., STAMP J.T., RENWICK C.C., RENNIE J.C., 1968a. *J. Comp. Path.*, 78, 313-321.

DICKINSON A.G., MEIKLE V.M.H., FRASER H.G. , 1968b. *J. Comp. Pathol.*, 78, 293-299.

ELSEN J.M., SCHELCHER F., AMIGUES Y., LAPLANCHE J.L., CLOUSCARD C., POIVEY J.P., VU TIEN KHANG J., EYCHENNE F., SARRADIN P., LANTIER F., 1996. Preliminary analyses of a scrapie epidemic in a closed flock of Romanov. Proc 47ème Congrès de la Fédération Européenne de Zootechnie. Lillehammer, Norvège. 26-29 août 1996.

FOSTER J.D., DICKINSON A.G., 1988. *Vet. Rec.*, 123, 5-8.

GOLDMAN W., HUNTER N., FOSTER J., SALBAUM J.M., BEYREUTHER K., HOPE J., 1990. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 87, 2476-2480.

GOLDMAN W, HUNTER N, SMITH G, FOSTER J, HOPE J., 1994. *J. Gen. Virol.*, 75, 989-995.

358

HUNTER N., 1996. In BAKER H. et RIDLEY R.M. (Editors), *Methods in Molecular Medicine : Prion diseases*. Humana Pres Inc., Totowa, N.J., 211-221.

HUNTER N., FOSTER J.D., DICKINSON A.G., HOPE J., 1989. *Vet. Rec.*, 124, 364-366.

HUNTER N., FOSTER J.D., GOLDMAN W., STEAR M.J., HOPE J., BOSTOCK C., 1996. *Arch. Virol.*, 141, 809-824.

IKEDA T., HORIUCHI M., ISHIGURO N., MURAMATSU Y., KAI-UWE G.G., SHINAGAWA M., 1995. *J. Gen. Virol.*, 76, 2577-2581.

LAPLANCHE J.L., CHATELAIN J., BEAUDRY P., DUSSAUCY M., LAUNAY J.L., 1993a. *Mamm. Genome*, 4, 463-464.

LAPLANCHE J.L., CHATELAIN J., WESTAWAY D., THOMAS S., DUSSAUCY M., BRUGERE-PICOUX J., LAUNAY J.L., 1993b. *Genomics*, 15, 30-37.

MILLOT P., CHATELAIN J., DAUTHEVILLE C., SALMON D., CATHALA F., 1988. *Immunogenetics*, 27, 1-11.

SOLLER M., GENIZI A., 1978. *Biometrics*, 34, 47-55.

VU TIEN KHANG J., ELSSEN J.M., BARILLET F., POIVEY J.P., CLOUSCARD C., LAPLANCHE J.L., MILAN D., SCHELCHER F., LANTIER K., 1995. *Génétique de la susceptibilité à la tremblante ovine*. 2èmes Rencontres Recherches Ruminants, Paris, 13-14 déc. 1996, p 457-460.

WESTAWAY D., ZULIANI V., COOPER C.M., DA COSTA M., NEUMAN S., JENNY A.L., DETWILLER L., PRUSINER S.B., 1994. *Genes and Development*, 8, 959-969.

359