

Table des matières

Table des matières.....	1
Introduction.....	6
I.La tremblante ovine : aspects cliniques et diagnostiques.....	7
A. Etiologie et pathogénie de la tremblante ovine	7
1. Le prion, agent transmissible non conventionnel	7
a) La protéine prion.....	7
b) L'agent pathogène responsable de la tremblante ovine	7
2. Les différentes souches de l'agent de la tremblante	8
3. Devenir de la protéine prion dans l'organisme atteint	10
a) Distribution de la protéine prion lors de tremblante	10
b) Distribution de la protéine prion chez les ovins infectés par l'« ESB ».....	10
B. Etude clinique de la tremblante ovine	11
1. Incubation et animaux atteints	11
2. Evolution de la tremblante ovine.....	11
3. Symptômes de la tremblante ovine.....	12
a) Les modifications du comportement.....	12
b) Les troubles locomoteurs	12
c) Le prurit	12
d) Les mouvements anormaux	13
e) Autres signes cliniques	13
Les symptômes généraux.....	13
Les symptômes peu fréquents.....	13
Les troubles neurovégétatifs	13
4. Fréquence et ordre d'apparition des symptômes de la tremblante ovine	13
a) Fréquence des signes cliniques observés	13
b) Ordre d'apparition des symptômes	14
C. Lésions de la tremblante ovine	15
1. Lésions macroscopiques	15
2. Lésions microscopiques.....	15
a) Microscopie optique	15
b) Microscopie électronique.....	16

D.	Diagnostic de la tremblante ovine	16
1.	Suspicion épidémiologique-clinique	16
2.	Diagnostic différentiel de la tremblante ovine (hors ESB)	17
3.	Diagnostic expérimental de la tremblante ovine.....	17
a)	Histopathologie.....	18
b)	Immuno-histochimie	18
c)	Western-blot	19
d)	ELISA	19
4.	Tremblante et « ESB ovine ».....	20
a)	Cadre général	20
b)	Transmission expérimentale de l'ESB aux ovins.....	21
c)	Moyens de distinction tremblante / ESB.....	21
d)	Données actuellement disponibles concernant le passage de l'ESB aux ovins.....	21
II.	La tremblante ovine : aspects épidémiologiques et génétiques.....	23
A.	Epidémiologie de la tremblante ovine	23
1.	Répartition géographique de la tremblante ovine	23
a)	Dans le monde	23
b)	En France	24
2.	Sensibilité des ovins à la tremblante.....	25
3.	Incidence de la tremblante ovine	26
a)	Incidence de la tremblante ovine en France.....	26
b)	Incidence de la tremblante ovine à l'échelle d'un troupeau.....	26
4.	Sources de matériel infectieux et voie de pénétration.....	27
a)	Le placenta.....	27
b)	Autres sources possibles	27
c)	Voie de pénétration.....	28
5.	Transmission interindividuelle de la tremblante.....	28
a)	Horizontale	28
	Directe	28
	Indirecte.....	29
b)	Verticale.....	29
6.	Transmission de la tremblante entre élevages ovins.....	29
7.	Vecteurs de transmission de la tremblante chez les ovins	30
a)	Les acariens du foin	30
b)	Opérations de vaccination.....	30

B.	Apports de l'épidémiologie pour la lutte contre la tremblante ovine	31
1.	Mesures défensives : comment éviter l'apparition de la tremblante dans un élevage indemne ?	31
2.	Mesures offensives : comment éradiquer la tremblante dans un élevage atteint ?.....	31
C.	Aspects génétiques	32
1.	Historique	32
a)	Découverte d'un gène agissant sur la durée d'incubation de la tremblante chez le mouton : le gène Sip (<i>Scrapie incubation period</i>).....	32
b)	Lien entre le gène Sip et le gène PrP	33
c)	Protéine PrP	34
2.	Le gène PrP ovin.....	35
a)	Les allèles du gène PrP ovin	35
b)	Résistance ou sensibilité à la tremblante conférée par les différents génotypes possibles.....	37
3.	Les techniques de génotypage	38
a)	Discrimination allélique par sondes TaqMan®	38
b)	PCR-RFLP (Polymerase Chain Reaction – Restriction Fragment Length Polymorphism)	39
c)	Séquençage systématique.....	39
D.	Apports de la génétique pour la lutte contre la tremblante ovine	39
1.	Intérêt d'un programme national de sélection génétique contre la tremblante en France.....	40
2.	Conditions préalables à l'utilisation d'un plan de sélection génétique contre la tremblante chez les ovins ..	40
a)	Les individus résistants ont-ils une résistance absolue vis-à-vis des différentes souches de tremblante ?	40
b)	Les individus résistants ont-ils une résistance absolue vis-à-vis de l'ESB ?.....	41
c)	Résistance et portage sain	42
d)	Lien entre un génotype PrP et les performances zootechniques	42
3.	Aspects techniques	42
a)	Génotypes	42
b)	Infrastructures	43
4.	Principes d'un plan de sélection génétique pour la résistance à la tremblante ovine.....	44
a)	Augmenter la résistance à la tremblante dans toutes les populations ovines	44
	Éliminer l'allèle VRQ.....	44
	Sélectionner l'allèle ARR dans le noyau de sélection	45
	Diffuser l'allèle ARR hors du noyau de sélection	45
b)	Protection du consommateur.....	46
c)	Aider les élevages atteints.....	46
d)	Niveau génétique et variabilité génétique	46
5.	Le cas des races ovines à petits effectifs.....	47

III.Réglementation de la tremblante ovine.....	48
A. Surveillance de la tremblante ovine en France.....	48
1. Surveillance passive de la tremblante en France : le réseau national d'épidémiologie-surveillance.....	48
2. Surveillance active de la tremblante en France : tests de dépistage à l'abattoir et à l'équarrissage.....	50
B. Police sanitaire de la tremblante ovine.....	51
1. Définitions.....	51
a) Ovins suspects de tremblante.....	51
b) Ovins atteints de tremblante.....	51
c) Nomenclature des allèles du gène PrP.....	51
d) Ovins génétiquement très sensibles à la tremblante.....	52
e) Ovins génétiquement sensibles à la tremblante.....	52
2. Mesures applicables en cas de suspicion de tremblante ovine.....	52
3. Mesures applicables en cas de confirmation de tremblante ovine.....	53
a) Lorsque l'ovine atteinte de tremblante a séjourné dans la même exploitation depuis sa naissance et jusqu'à six mois au moins avant la suspicion de tremblante.....	53
b) Lorsque l'ovine atteinte de tremblante a séjourné dans des exploitations différentes depuis sa naissance..	54
4. Comparaison avec l'ancienne police sanitaire de la tremblante ovine.....	55
C. Autres mesures.....	56
1. Retrait des matériaux à risques spécifiés (M.R.S.).....	56
2. Alimentation des ovines.....	57
3. Qualification des cheptels.....	57
4. Programme national d'amélioration génétique des ovines pour la résistance à la tremblante.....	58
IV.Résultats des génotypages et stratégies de sélection.....	60
A. Les grandes races ovines françaises.....	60
1. Caractéristiques des échantillons génotypés pour les grandes races ovines françaises.....	60
2. Résultats des génotypages des grandes races ovines françaises (enquête européenne 2003).....	62
3. Bilan du génotypage.....	66
4. Exemples de stratégies de sélection.....	66
a) Exemple de la race Lacaune lait.....	66
b) Exemple de la race Manech Tête Rousse.....	67
B. Les races ovines françaises à petits effectifs.....	68
1. Les races ovines françaises à petits effectifs.....	68
2. Caractéristiques des échantillons génotypés pour les races ovines à petits effectifs.....	69
3. Résultats des génotypages des races ovines françaises à petits effectifs (enquête européenne 2003).....	71
a) Le gène PrP : fréquences alléliques des races ovines à petits effectifs.....	71
b) Le gène PrP : fréquences génotypiques des races ovines à petits effectifs.....	72
4. Bilan des génotypages.....	73

C.	Une mauvaise configuration : le cas de la race Landaise	75
1.	Présentation de la race Landaise	75
2.	Résultats des génotypages de la race Landaise (enquête 2003).....	76
3.	Stratégie de sélection mise en œuvre	77
a)	Objectif sanitaire.....	77
b)	Objectif génétique.....	79
D.	Une configuration plus favorable : le cas de la race Berrichon de l'Indre	79
1.	Présentation de la race Berrichon de l'Indre.....	79
2.	Résultats des génotypages de la race Berrichon de l'Indre (enquête 2003).....	80
3.	Stratégie mise en œuvre et résultats obtenus	81
Conclusion.....		83
Références bibliographiques.....		84
Liste des tableaux et figures.....		93
Annexe 1 : génotypes PRP des races ovines à grands effectifs françaises.....		95
Annexe 2 : génotypes PRP des races ovines à petits effectifs françaises.....		111
Annexe 3 : fréquences alléliques des races ovines à petits effectifs françaises.....		123
Annexe 4 : fréquences génotypiques des races ovines à petits effectifs françaises.....		123

Introduction

La tremblante ovine a été décrite pour la première fois en 1732 (PATTISON, 1988). Il s'agit d'une maladie dont l'expression dépend à la fois de la présence d'un agent pathogène (agent transmissible non conventionnel, ou prion) et du génotype de l'hôte (HUNTER *et al*, 1997a).

La tremblante appartient au groupe des encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles (ESST), tout comme la maladie de Creutzfeldt-Jakob chez l'homme et l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB, ou « maladie de la vache folle »). Si la tremblante, prototype des ESST, ne pose pas de problème de santé publique, la consommation de bovins atteints d'ESB serait à l'origine de cas « nouveaux variants » de Creutzfeldt-Jakob chez l'homme (BRUCE, 1997).

Or, dans des conditions expérimentales, il est possible de transmettre l'ESB aux ovins (FOSTER *et al*, 1993). Les symptômes observés sont similaires à ceux de la tremblante. Comme il est possible que les cheptels ovins aient été contaminés par l'ESB, les ovins présentant aujourd'hui des symptômes de tremblante pourraient être en réalité porteurs d'ESB. Leur consommation représenterait donc, *a priori*, un risque pour la santé humaine.

Dans ce contexte, les mesures de lutte contre la tremblante en France ont été renforcées et comportent dorénavant quatre volets :

- un réseau de surveillance clinique,
- une surveillance active avec des tests biochimiques rapides,
- des mesures de police sanitaire,
- un plan de sélection génétique concernant le gène PrP, déterminant la sensibilité à la tremblante.

Ces mesures peuvent présenter des difficultés d'application pour les races ovines à petits effectifs. En effet, l'abattage d'un grand nombre d'animaux ou une sélection à outrance sur le gène PrP peuvent diminuer rapidement et considérablement la variabilité génétique de telles races, voire dans certains cas les mettre en péril.

Nous étudierons tout d'abord la tremblante ovine sous ses aspects cliniques et diagnostiques, puis nous nous intéresserons à l'épidémiologie de la tremblante, en détaillant l'aspect génétique, ce qui nous amènera à exposer les mesures réglementaires concernant la tremblante ovine. Enfin, nous exposerons les résultats du génotypage des races ovines françaises, et plus particulièrement ceux des races ovines à petits effectifs. Les races Landaise et Berrichon de l'Indre ont des situations de départ très différentes en terme de génotype PrP : leurs stratégies de sélection génétique seront détaillées.

I. La tremblante ovine : aspects cliniques et diagnostiques

A. Etiologie et pathogénie de la tremblante ovine

La tremblante, ou « *scrapie* » en anglais, est une maladie transmissible, mais elle présente des originalités par rapport aux maladies infectieuses classiques.

1. Le prion, agent transmissible non conventionnel

a) La protéine prion

Chez un individu sain, le gène PrP code pour la protéine PrP^c (protéine prion cellulaire) (LAPLANCHE *et al*, 1995). Cette protéine est présente de façon prédominante à la surface des neurones. Son rôle exact n'est pas entièrement élucidé ; elle ne semble pas jouer un rôle vital puisque les souris expérimentalement dépourvues de gène PrP sont tout à fait viables (BUELER *et al*, 1993, cité par VU TIEN KHANG *et al*, 1995). Il semblerait toutefois que la protéine prion PrP^c ait une fonction neuro-protectrice, avec notamment une activité anti-oxydante (ROUCOU *et al*, 2004).

Chez un individu atteint de tremblante, la PrP^c subit des modifications de conformation. La protéine modifiée est nommée PrP^{sc} (sc pour *scrapie*) et présente des caractéristiques particulières.

In vivo, les caractéristiques physico-chimiques de la PrP^{sc} font qu'elle ne peut plus être dégradée par les protéases cellulaires : elle s'accumule donc dans les neurones, ce qui est à l'origine des troubles neurodégénératifs observés. Elle se polymérise facilement sous forme pseudo-fibrillaire.

In vitro, cette protéine modifiée a la particularité de présenter une résistance à la protéinase K et une insolubilité en présence de détergents.

b) L'agent pathogène responsable de la tremblante ovine

Il est prouvé que la tremblante est une maladie transmissible (CUILLE et CHELLE, 1936 cités par HUNTER *et al*, 1993), mais il reste de nombreuses inconnues quant à la nature exacte de l'agent pathogène responsable de la tremblante. Toutefois, il est bien établi que l'infectiosité est fortement corrélée à la présence de la protéine prion modifiée : PrP^{sc} (RACE *et al*, 1998). L'inoculation de la PrP^{sc} permettrait la transmission de la maladie. Il semblerait qu'au contact de la protéine prion normale de l'hôte (PrP^c), la PrP^{sc} entraîne la modification de conformation de la PrP^c

en PrP^{sc}. L'agent infectieux de la tremblante serait donc le prion, qui serait essentiellement (exclusivement ?) composé de cette protéine PrP^{sc} (LAPLANCHE *et al*, 1995). Le prion ne contiendrait pas d'acide nucléique et ne se multiplierait pas chez l'hôte, ce qui en fait un agent pathogène peu commun. Enfin, il ne provoque absolument aucune réaction sérologique de la part de l'hôte (GANIERE, 2002).

Une autre hypothèse serait qu'un agent infectieux « se cache » dans la PrP^{sc}. Toutefois, malgré de nombreuses recherches, aucun agent infectieux conventionnel n'a encore été isolé.

Enfin, la modification de conformation de la protéine prion pourrait être due à la réaction de l'organisme à la présence de l'agent infectieux (MANUELIDIS, 2003).

L'étude de la protéine prion a permis de mettre en évidence des différences notables entre plusieurs PrP^{sc}, d'où le concept de souches de tremblante.

2. Les différentes souches de l'agent de la tremblante

C'est la transmission de la maladie à des souris à partir de matière virulente ovine qui a permis la différenciation des souches de tremblante (BARON *et al*, 2000). Pour une même lignée de souris, la durée d'incubation, la répartition et l'intensité des lésions histologiques dans l'encéphale permettent de différencier les souches. Certaines de ces souches sont associées à une symptomatologie particulière. Une vingtaine de souches différentes d'agent de la tremblante sont actuellement connues chez les petits ruminants (GANIERE, 2002).

Nous pouvons citer par exemple les souches 22C, 80V, 79A etc... (BARON *et al*, 2000). Ces mêmes souches ont été identifiées à partir d'un pool de cerveaux d'ovins atteints de tremblante nommé «SSBP/1» (Sheep Scrapie Brain Pool 1), qui a eu une importance considérable dans les premiers travaux d'étude de la tremblante.

Une même souche de tremblante peut être isolée chez des ovins issus de foyers de tremblante différents. Inversement, il est possible d'isoler plusieurs souches de tremblante à partir d'un même ovin atteint (BARON *et al*, 2000).

Ce concept de « souches » est finalement très théorique puisqu'il ne résulte que de travaux d'inoculation à la souris. Les conséquences de ce concept sur le terrain ne sont pas claires. Le typage moléculaire de la protéine prion pourrait être une technique d'avenir permettant d'éclaircir ce point.

❖ *Agent de l' « ESB » (Encéphalopathie Spongiforme Bovine)*

L'origine de l'ESB reste actuellement inconnue. Une des hypothèses initialement avancées était la modification d'une souche d'agent de la tremblante ovine, transmise aux bovins par l'intermédiaire de farines de viandes et d'os (FVO) d'origine ovine. En effet, le début de l'épidémie de l'ESB (années 1980) coïncide avec une modification des techniques de traitement des farines de viandes (réduction de la température de chauffage), notamment en Grande-Bretagne, et avec une utilisation accrue de ces farines dans l'alimentation des bovins (BARON *et al*, 2000 et GANIERE, 2003). Toutefois, des cas d'ESB ont été confirmés après l'interdiction de l'utilisation des farines animales dans l'alimentation des bovins en 1990 (cas NAIF, « Né Après l'Interdiction des Farines ») et après le renforcement de cette mesure en 1996 (cas super-NAIF). L'origine de ces cas NAIF et super-NAIF n'est pas complètement élucidée mais elle pourrait être expliquée, au moins en partie, par les délais de mise en application des mesures sus-citées et par l'utilisation frauduleuse de stocks de FVO.

Il est également possible qu'une forme spontanée d'encéphalopathie spongiforme subaiguë, très rare, ait toujours existé chez les bovins. La forte utilisation des farines d'origine bovine et les modifications des techniques de traitement évoquées ci-dessus auraient permis une explosion de la fréquence de cette maladie. Certains auteurs avancent en outre l'hypothèse d'une mutation qui aurait exacerbé le pouvoir pathogène de l'agent infectieux (GANIERE, 2003).

L'étude des cas d'ESB a mis en évidence, dans un premier temps, une grande homogénéité de l'agent responsable. Cela laissait penser qu'une seule et même souche aurait infecté les bovins. Cependant, récemment des tests de dépistage des bovins à l'abattoir ont mis en évidence de nouveaux phénotypes, jusqu'alors inconnus, de l'agent responsable de l'ESB (l'image obtenue par Western-blot diffère de celle rencontrée habituellement lors d'ESB) (WILLERROIDER M., 2003). Il est possible que ces nouveaux phénotypes correspondent à une autre souche responsable de l'ESB, dont l'origine est pour l'instant inconnue.

Le problème est de savoir si la ou les souches « ESB » ont contaminé les cheptels ovins, ce qui d'un point de vue épidémiologique est tout à fait possible. Le diagnostic différentiel tremblante / ESB chez les ovins est donc primordial.

3. Devenir de la protéine prion dans l'organisme atteint

La détection de PrP^{Sc} par immuno-histochimie permet de connaître les tissus successivement infectés chez un ovine atteint de tremblante, en phase pré-clinique et clinique. La connaissance de ces tissus infectés a permis :

- de connaître certains éléments de la transmission et de la progression du prion dans l'organisme,
- de déterminer les prélèvements judicieux à réaliser pour le diagnostic,
- d'avoir une idée du risque potentiel des organes ovins pour la consommation humaine (retrait des matériels à risques spécifiés).

a) Distribution de la protéine prion lors de tremblante

Dans les conditions de contamination naturelle, la porte d'entrée de la protéine prion dans l'organisme est l'appareil digestif.

La PrP^{Sc} est détectable dans des organes lymphoïdes, avant toute expression clinique, et avant d'être détectée dans le système nerveux (O'ROURKE *et al*, 2000). La protéine prion est retrouvée avec une constance particulière dans le tissu lymphoïde des amygdales (VAN KEULEN *et al*, 1996). Ce résultat peut rendre envisageable un diagnostic pré-clinique par biopsie d'amygdale et immuno-histochimie. Le tissu lymphoïde de la troisième paupière pourrait également être candidat à ce type de diagnostic pré-clinique (O'ROURKE *et al*, 2000).

La protéine prion peut également être détectée dans le système nerveux intestinal (VAN KEULEN *et al*, 1999), et dans le placenta, la rate, les nœuds lymphatiques et l'encéphale des ovins atteints de tremblante (RACE *et al*, 1998).

La protéine prion n'est pas forcément retrouvée dans tous les tissus cités ci-dessus chez un même ovine, mais, à partir d'un certain stade d'évolution de la maladie, elle est retrouvée systématiquement dans deux organes : la rate et l'encéphale.

b) Distribution de la protéine prion chez les ovins infectés par l'« ESB »

Chez les bovins atteints d'ESB, la distribution du prion est très différente de celle observée chez les ovins atteints de tremblante. En effet, chez les bovins atteints d'ESB, le prion est détectable essentiellement dans le système nerveux central (GANIERE, 2003).

Après inoculation expérimentale de l'ESB à un ovine, le prion est retrouvé à des concentrations assez élevées dans les nœuds lymphatiques, puis dans les viscères (dont la rate), la moelle épinière, l'encéphale et également dans le système nerveux périphérique (FOSTER *et al*, 1996 ; FOSTER *et al*, 2001b ; JEFFREY *et al*, 2001).

Par ailleurs, HOUSTON *et al*, 2000, ont montré qu'il est possible de transmettre l'ESB d'un ovin à un autre par transfusion sanguine, ce qui laisse supposer la présence de PrP^{sc} dans le sang (ce qui n'a pas été démontré chez les bovins). Ces résultats n'ont toutefois été rapportés que pour un seul animal, ce qui limite, en l'attente d'autres résultats, leur crédibilité. Ils sont à mettre en parallèle avec la suspicion, chez l'homme, de la transmission inter-humaine par transfusion sanguine de l'agent du nouveau variant de la maladie Creutzfeldt-Jakob : un cas possible d'une telle transmission a été décrit en décembre 2003 (The vCJD Working Party of the Standing Advisory Committee on Transfusion Transmitted Infections).

La distribution de la protéine prion dans l'organisme des ovins inoculés avec l'« ESB » est donc large et similaire à celle observée lors de tremblante. Cette distribution est bien plus étendue que celle observée lors d'ESB chez les bovins.

Si l'ESB est effectivement passée chez le mouton, cette distribution large du prion aurait des conséquences en terme de santé publique relativement lourdes.

B. Etude clinique de la tremblante ovine

1. Incubation et animaux atteints

La durée d'incubation de la tremblante chez les ovins est très variable : de sept mois à plus de cinq ans, avec une durée moyenne de 18 mois (GANIERE, 2003).

Les individus des deux sexes sont atteints.

En France, d'après l'étude épidémiologique « Action tremblante grand sud », les classes d'âge les plus fréquemment atteintes sont (RUSSO *et al*, 1996) :

- les animaux d'un an, majoritairement,
- les animaux de deux ans et de trois ans.

Après trois ans, les cas de tremblante sont peu fréquents. Les cas de tremblante apparaissant sur des animaux de moins d'un an existent mais ils restent relativement rares.

⇒ Les animaux atteints sont donc en règle générale de **jeunes adultes**.

2. Evolution de la tremblante ovine

L'évolution de la tremblante ovine est chronique et dure de plusieurs semaines à plusieurs mois. La durée classique de la phase clinique est de deux à six mois (SCHELCHER *et al*, 1996). Les symptômes s'aggravent avec le temps ; mais il a été décrit des phases de stagnation, voire de régression des signes cliniques (SCHELCHER *et al*, 2002c). L'évolution est lente et aboutit

inexorablement à la mort de l'animal atteint. En phase terminale, l'animal reste en décubitus, devient cachectique, présente des convulsions et un état comateux (GANIERE, 2002).

3. Symptômes de la tremblante ovine

Les signes cliniques majeurs de la tremblante ovine peuvent être regroupés en quatre grands groupes (GANIERE, 2002 ; SCHELCHER *et al*, 2002c) :

- ◆ les modifications du comportement,
- ◆ les troubles locomoteurs,
- ◆ le prurit,
- ◆ les mouvements anormaux.

a) Les modifications du comportement

Les modifications du comportement se manifestent par des attitudes craintives, des fuites. Ces comportements anormaux sont plus facilement remarqués lors du rassemblement des animaux ou lors de la traite. La brebis atteinte de tremblante supporte difficilement la mise en place des manchons trayeurs et se laisse tomber.

b) Les troubles locomoteurs

Les troubles locomoteurs sont caractérisés par une démarche titubante. Les membres postérieurs de l'animal commencent par chalooper. L'ataxie s'accroît pour aboutir finalement à une quadriplégie.

Il arrive qu'un mouton atteint de tremblante lève très haut les antérieurs, ou encore qu'il trotte des antérieurs tout en galopant des postérieurs.

Avant la phase terminale, les troubles locomoteurs restent difficiles à observer en bergerie. La détection de ces troubles est plus aisée sur un animal en train de se lever, ou forcé à courir. Cela peut permettre de mettre en évidence des trébuchements, des chutes. L'animal qui est tombé ne se relève qu'après quelques secondes, voire quelques minutes.

c) Le prurit

Le prurit se manifeste par des frottements contre divers supports (barrières, murs, cornadis...), ou encore par le mordillement d'un membre. La toison du mouton en souffre et devient rapidement dépenaillée. Il est fréquent que le grattage manuel, par le clinicien, de la zone lombaire provoque un rictus.

d) Les mouvements anormaux

Les mouvements anormaux sont essentiellement représentés par des tremblements, qui apparaissent en règle générale relativement tardivement. Ils sont d'abord localisés à la tête et d'intensité assez faible, puis s'étendent à l'encolure et aux membres et deviennent peu à peu permanents.

Il est également possible d'observer des hochements ou des balancements de la tête.

Une hyperesthésie est parfois observée, elle se manifeste par une augmentation des tremblements, voire une chute et des convulsions lors de stimuli.

e) Autres signes cliniques

Outre les symptômes précédemment cités, d'autres signes cliniques peuvent être observés lors de tremblante ovine. Cependant, du fait de leur faible fréquence, ou de leur faible spécificité, ils n'ont que peu d'importance dans l'établissement d'une suspicion clinique de tremblante.

Les symptômes généraux

Un amaigrissement plus ou moins marqué peut être observé, mais il est inconstant. L'appétit et la température rectale ne sont pas modifiés lors de tremblante.

Les symptômes peu fréquents

Une cécité avec lésion rétinienne, une agressivité et des bêlements anormaux ont été rapportés.

Les troubles neurovégétatifs

Des troubles mictionnels, une réduction de la motricité ruminale, et des régurgitations peuvent être observés en cas de tremblante. Il s'agit toutefois de signes cliniques difficilement détectables en élevage.

4. Fréquence et ordre d'apparition des symptômes de la tremblante ovine

a) Fréquence des signes cliniques observés

Les symptômes que nous venons de décrire ne sont pas tous observés pour chaque cas clinique et peuvent être diversement associés chez un animal atteint de tremblante. Certains de ces symptômes sont tout de même retrouvés plus fréquemment que d'autres. Ainsi, l'étude des signes

cliniques observés pour 78 ovins atteints de tremblante par le réseau « Action Tremblante Grand Sud » a permis de déterminer les signes cliniques majeurs observés en France (RUSSO *et al*, 1996) :

- l'incoordination motrice est observée dans 90 % des cas,
- le prurit dans 88% des cas,
- les tremblements dans 71% des cas,
- l'hyperexcitabilité dans 31% des cas.

A l'échelle d'un élevage, le tableau clinique est souvent le même d'une brebis atteinte à l'autre (SCHELCHER *et al*, 1996).

Dans certains foyers de tremblante, les formes cliniques observées ne comportent jamais de prurit (par exemple en Islande) (SCHELCHER *et al*, 2002c). Dans d'autres formes, c'est le prurit qui est le signe clinique dominant.

Les hypothèses avancées pour tenter d'expliquer ce phénomène seraient (SCHELCHER *et al*, 2002c) :

- les différences de génotype individuelles,
- et / ou la diversité des souches de tremblante, une souche particulière pouvant toucher un élevage ou une région.

Ces signes cliniques, diversement associés, n'apparaissent pas forcément de façon concomitante chez l'animal atteint de tremblante.

b) Ordre d'apparition des symptômes

Certains symptômes apparaissent précocement dans le tableau clinique, alors que d'autres sont plus tardifs. D'après une enquête réalisée auprès d'éleveurs en France, le premier signe clinique de tremblante observé est le prurit dans plus de moitié des cas (TAMBOURIN, 1996 cité par SCHELCHER *et al*, 1996). Les résultats plus détaillés de l'enquête montrent que le premier symptôme observé est :

- le prurit dans plus de 70 % des cas,
- l'incoordination locomotrice dans 17 % des cas,
- les modifications du bêlement dans 8 % des cas,
- les tremblements et anomalies de la laine dans 5 % des cas.

Le tableau clinique de la tremblante ovine est donc relativement riche mais de nombreux diagnostics différentiels doivent être évoqués. Il est donc possible d'établir une suspicion clinique de tremblante ovine, mais elle doit être confirmée par des examens de laboratoire au cours desquels les lésions spécifiques de la tremblante ovine sont recherchées.

C. Lésions de la tremblante ovine

1. Lésions macroscopiques

La tremblante n'occasionne pas de lésions macroscopiques spécifiques. En revanche, elle peut être indirectement à l'origine de lésions provoquées par le grattage lors de prurit (alopécies, surinfections), et d'escarres de décubitus en phase terminale.

2. Lésions microscopiques

Les encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles sont caractérisées par des lésions microscopiques précises. L'une d'entre elles, la spongiose, est même à l'origine de la dénomination d'encéphalopathies « spongiformes ».

a) Microscopie optique

L'observation de coupes histologiques de l'encéphale d'un mouton atteint de tremblante permet d'observer une triade lésionnelle qui se caractérise par (SCHELCHER *et al.*, 2002a) :

- une vacuolisation des corps neuronaux,
- une spongiose du neuropile,
- une astrocytose.

Vacuolisation des corps neuronaux

De nombreuses vacuoles sont observées dans le cytoplasme des neurones (SCHELCHER *et al.*, 1991). Elles sont optiquement vides, « en bulle de savon ». Elles repoussent le noyau et le corps de Nissl contre la membrane cytoplasmique. Ces vacuoles peuvent exister à l'état normal, chez un mouton sain, mais en très faible nombre.

Spongiose du neuropile

De nombreuses vacuoles optiquement vides, plus ou moins coalescentes, sont observées dans le neuropile, zone d'enchevêtrement des axones.

Astrocytose

Une hypertrophie et une hyperplasie des astrocytes sont observées.

Ces lésions sont toujours bilatérales, symétriques, et ne présentent pas de caractère inflammatoire. Aucune démyélinisation n'est observée. Ces lésions sont localisées à la substance grise des centres nerveux supérieurs. Elles sont essentiellement retrouvées dans le cortex cérébelleux, le bulbe, la protubérance annulaire, certains noyaux du thalamus et dans les cornes ventrales de la moelle épinière (SCHELCHER *et al*, 1991 et GANIERE, 2002).

Les lésions précédentes sont observées sur des coupes histologiques colorées classiquement à l'hémalun-éosine. Une coloration spéciale, la coloration au Rouge Congo peut permettre de mettre en évidence des plaques amyloïdes (SCHELCHER *et al*, 1991). Ces plaques correspondent à des agrégats paracrystallins de PrP^{sc}. Elles se situent en position interstitielle ou dans la paroi des vaisseaux sanguins. Elles sont toutefois peu fréquentes lors de tremblante ovine.

b) Microscopie électronique

La microscopie électronique à transmission permet d'observer des structures fibrillaires ou « scrapie associated fibrils ». Ces structures sont des agrégats de PrP^{sc} (SCHELCHER *et al*, 1991).

L'analyse histologique de l'encéphale permet donc d'observer des lésions caractéristiques de la tremblante ovine : c'est une méthode de diagnostic sûre. Toutefois, il s'agit d'une méthode lourde et peu rapide. De plus l'observation de ces lésions nécessite d'excellents prélèvements, conservés dans de bonnes conditions (prélèvement et fixation rapides). En effet, l'autolyse rend rapidement les prélèvements ininterprétables. D'autres outils de diagnostic, plus rapides et plus faciles à mettre en œuvre sont donc indispensables pour réaliser une étude à grande échelle de la tremblante ovine.

D. Diagnostic de la tremblante ovine

Face à certains symptômes évocateurs, le clinicien peut émettre une suspicion clinique de tremblante. Il doit ensuite vérifier que ces symptômes ne peuvent avoir une autre origine. Enfin, la confirmation du diagnostic ne peut être établie que par une analyse de laboratoire.

1. Suspicion épidémiologique-clinique

L'observation des éléments suivants doit amener le clinicien à suspecter une tremblante :

- une affection nerveuse apyrétique,
- évoluant lentement,
- chez un ovin « jeune adulte »,

- avec des troubles du comportement, des troubles locomoteurs, des tremblements, ou un prurit.

Toutefois, une certaine prudence doit être de rigueur car certains de ces signes cliniques peuvent avoir une étiologie différente.

2. Diagnostic différentiel de la tremblante ovine (hors ESB)

Certaines affections peuvent provoquer des troubles cutanés faisant penser à la tremblante : les gales ovines (par exemple à *Psoroptes ovis* ou *Sarcoptes scabiei ovis*) (SCHELCHER *et al*, 2002a). Lorsqu'un ovin ne répond pas à un traitement correct contre la gale, l'hypothèse de la tremblante doit être émise.

De très nombreuses affections peuvent provoquer des troubles nerveux faisant penser à la tremblante (GANIERE, 2002 et SCHELCHER *et al*, 2002a) :

- la cœnurose et l'œstrose (leur diagnostic est aisé lors de l'autopsie),
- les abcès cérébraux (le diagnostic est aisé lors de l'autopsie),
- certaines formes peu caractéristiques de listériose,
- certaines formes peu caractéristiques de toxémie de gestation,
- les intoxications (plomb, organochlorés...),
- les lésions post-traumatiques de la boîte crânienne,
- toutes les maladies cachectisantes.

Enfin, des affections rares peuvent provoquer des symptômes qui rappellent ceux de la tremblante : les formes nerveuses de Visna-maedi, la rage, la maladie d'Aujeszky, les tumeurs, les migrations erratiques de parasites, les myélo-encéphalopathies à protozoaires.

D'après l'étude de CLARK et MOAR, 1992, le diagnostic histologique de tremblante a été posé chez des ovins morts subitement. Ces mêmes ovins n'avaient présenté aucun symptôme avant leur décès. L'hypothèse de la tremblante devrait donc également faire partie du diagnostic différentiel des morts subites.

3. Diagnostic expérimental de la tremblante ovine

Le diagnostic expérimental est indispensable pour poser un diagnostic de certitude de tremblante. De nombreuses méthodes sont disponibles, à savoir (SCHELCHER *et al*, 2002a) :

- la détection des lésions microscopiques de l'encéphale par histopathologie,
- la détection de la PrP^{Sc} par immuno-histochimie,

- la détection de la PrP^{Sc} par Western-blot (test Prionics®),
- la détection de la PrP^{Sc} par ELISA (tests Enfer® et Biorad®).

a) Histopathologie

Pour confirmer une suspicion clinique, l'histologie est une excellente méthode, à condition que l'encéphale soit prélevé et fixé très rapidement après la mort de l'animal. En effet, l'autolyse rend les lésions ininterprétables. L'histologie permet également de diagnostiquer d'autres maladies nerveuses que la tremblante, comme la listériose ou la nécrose du cortex cérébral, ce qui est extrêmement intéressant pour le diagnostic différentiel. En revanche, les lésions apparaissent relativement tardivement dans l'évolution de la maladie. L'étude de HAMIR *et al*, 2001 montre qu'il est possible de détecter des lésions histologiques avant l'apparition de tout symptôme ; mais dans certains cas le diagnostic histopathologique est négatif alors que d'autres méthodes (immuno-histochimie et Western-blot) donnent un résultat positif. Ce n'est donc pas une méthode de diagnostic précoce.

b) Immuno-histochimie

L'immuno-histochimie consiste à détecter la PrP^{Sc} sur des coupes histologiques grâce à des anticorps anti-PrP^{Sc} marqués (MILLER *et al*, 1993). Les prélèvements peuvent être plus variés que pour le diagnostic histologique classique : encéphale, tissu lymphoïde... Ils sont fixés, inclus en paraffine et coupés au microtome de la même façon que les prélèvements pour examen histologique classique. Après révélation par les anticorps, les coupes doivent être observées au microscope pour être interprétées, ce qui empêche l'automatisation de la méthode.

En revanche, les gros avantages de cette technique sont :

- sa grande sensibilité (supérieure à l'histopathologie classique),
- son efficacité inchangée sur des prélèvements autolysés.

La PrP^{Sc} peut ainsi être détectée dans des biopsies d'amygdales plus d'un an et demi avant la date habituelle d'apparition des signes cliniques. Le délai à partir duquel la PrP^{Sc} peut être détectée dépend toutefois du génotype de l'animal (SCHREUDER *et al*, 1996).

L'immuno-histochimie peut donc non seulement être utilisée pour confirmer une suspicion clinique, mais également pour dépister les individus en phase pré-clinique. Les prélèvements qui ont l'avantage de pouvoir être réalisés sur animaux vivants consistent en une biopsie de la troisième paupière ou d'une amygdale (O'ROURKE *et al*, 2000 ; SCHREUDER *et al*, 1998).

c) Western-blot

Le Western-blot est une technique qui consiste à faire migrer des protéines dans un gel, sous l'action d'un champ électrique. Les protéines (par exemple la PrP^{Sc}), une fois séparées, sont révélées par des anticorps marqués. L'avantage est que cette technique est réalisable sur des tissus variés et non fixés. Un test rapide utilisant cette technique a été mis en place pour le dépistage de l'ESB : il s'agit du test Prionics®. Ce test peut détecter la PrP^{Sc} dans le cas de la tremblante.

d) ELISA

Les tests ELISA consistent à fixer la protéine recherchée sur des anticorps préalablement fixés sur une membrane. Après rinçage, les protéines sont révélées par des anticorps marqués. Les prélèvements peuvent être variés et ne doivent pas être fixés. Deux tests ELISA rapides ont été mis en place pour le dépistage de l'ESB : il s'agit des tests Enfer® et Biorad®. Ces tests peuvent détecter la PrP^{Sc} dans le cas de la tremblante.

Les performances des tests rapides (Western-blot ou ELISA) pour le dépistage de la tremblante ovine ne sont toutefois pas équivalentes. Il semblerait que le test Biorad® ait une meilleure sensibilité analytique que le test Prionics® ; il serait donc plus adapté à un dépistage à grande échelle de la tremblante (HIRSCH, 2003).

Les caractéristiques de ces différentes méthodes rendent chacune d'elles adaptée à un certain type d'utilisation (Tableau I).

Tableau I : Avantages et inconvénients des différentes méthodes de diagnostic de la tremblante (d'après SCHELCHER, 2002a)

Méthode	Contraintes de prélèvement	Avantage particulier	Utilisation
Histo-pathologie	Prélèvement et fixation rapides	Diagnostic alternatif possible	Confirmation des suspicions cliniques
Détection de la	-	Seuil de	Confirmation des

PrP^{res} par Immuno- histochimie		sensibilité très faible	suspicion clinique + Dépistage
Détection de la PrP^{res} par Western-blot	-	Automatisé (7 à 8 heures)	Dépistage
Détection de la PrP^{res} par ELISA	-	Automatisé (4 heures)	Dépistage

Les techniques de diagnostic de la tremblante ovine sont donc nombreuses et permettent de répondre à des indications variées. Cependant, aucune des techniques sus-citées ne permet de différencier la tremblante de l'éventuelle « ESB ovine ».

4. Tremblante et « ESB ovine »

a) Cadre général

L'encéphalopathie spongiforme bovine, ou ESB, est apparue dans les années 80. Elle est extrêmement bien connue du grand public à cause de la crise médiatique qu'elle a engendrée, entraînant par la même occasion un profond bouleversement de la filière bovine.

L'encéphalopathie spongiforme bovine présente des caractéristiques communes avec la tremblante ovine :

- ✓ c'est une maladie transmissible,
- ✓ l'incubation est très longue,
- ✓ l'évolution clinique est lente, apyrétique et inexorablement mortelle,
- ✓ les lésions microscopiques sont caractérisées par une spongiose de l'encéphale.

La différence notable entre les deux maladies est leur caractère transmissible ou non à l'homme. La consommation d'un bovin atteint d'ESB présente un caractère dangereux pour l'homme (nouveaux variants de la maladie de Creutzfeldt-Jakob) ; alors que la viande venant d'un ovin atteint de tremblante est d'une innocuité totale pour l'homme.

L'existence d'une « ESB ovine » aurait donc des conséquences graves en santé publique. De plus, la divulgation de cette information auprès du grand public aurait probablement pour conséquence une crise de confiance du consommateur : une crise économique de la filière viande ovine serait à craindre.

b) Transmission expérimentale de l'ESB aux ovins

Dès 1993, il a été prouvé que l'ESB pouvait se développer chez les ovins : l'inoculation expérimentale de l'ESB aux ovins par voie orale ou par injection intracérébrale provoque une encéphalopathie spongiforme subaiguë (FOSTER *et al*, 1993).

Les signes cliniques observés chez les ovins expérimentalement inoculés avec l'ESB sont une ataxie progressive, et occasionnellement un prurit ; aucun tremblement n'a pour l'instant été observé (FOSTER *et al*, 2001a). Ces symptômes sont donc similaires à ceux observés lors de tremblante chez les ovins. Ils ne sont en tout cas pas suffisamment différents pour qu'il soit possible de distinguer avec certitude un cas de tremblante d'un cas d'ESB sur la base des signes cliniques observés. Il est donc légitime de se demander, face à un ovine présentant des signes cliniques de tremblante, s'il n'est pas atteint par l'ESB.

c) Moyens de distinction tremblante / ESB

L'agent de l'ESB présente des caractéristiques remarquablement stables, même après le passage à d'autres espèces, comme le porc ou le mouton (BARON *et al*, 2000). Cependant, pour la distinguer des souches de tremblante, le seul moyen sûr actuellement disponible est l'inoculation à la souris et le typage lésionnel. Il s'agit d'une méthode longue et lourde, inapplicable sur de grands échantillons (BARON, 2002).

Actuellement, de nouvelles méthodes de diagnostic plus rapides se développent, comme des tests ELISA ou Western-Blot discriminants : ils permettent de distinguer tremblante et ESB.

d) Données actuellement disponibles concernant le passage de l'ESB aux ovins

L'interdiction d'utiliser des farines de viande dans l'alimentation des ruminants n'a été effective qu'en 1990 en France. La contamination des ovins par l'ESB via les farines de viande est donc plausible, même si elle n'a pas été démontrée (BARON *et al*, 2000).

Si la contamination a eu lieu, l'incidence de la « tremblante » devrait logiquement avoir augmenté. L'analyse de l'incidence de la tremblante depuis l'apparition de l'ESB en France pourrait donc permettre d'estimer si le passage de l'ESB chez les ovins a eu lieu. Les données disponibles en France en 2002 ne mettent *a priori* pas en évidence une augmentation de l'incidence de la tremblante attribuable au passage de l'ESB (CALAVAS *et al*, 2002). Toutefois, il convient de rester prudent car l'incidence de la tremblante en France n'est connue que par l'intermédiaire du réseau d'épidémiologie-surveillance, qui est loin d'être parfait et qui ne donne probablement pas l'incidence réelle.

Par ailleurs, pour tous les cas de tremblante ayant fait l'objet d'un typage lésionnel, les résultats indiquent que les ovins atteints de tremblante sont affectés par une souche classique de tremblante et non par l'ESB (SCHELCHER *et al*, 2003). Ces résultats, même s'ils sont peu nombreux, sont retrouvés aussi bien en France qu'en Grande-Bretagne.

Ces premiers résultats, bien qu'incomplets, sont donc rassurants.

II. La tremblante ovine : aspects épidémiologiques et génétiques

A. Epidémiologie de la tremblante ovine

1. Répartition géographique de la tremblante ovine

a) Dans le monde

La tremblante ovine touche presque tous les pays du monde (figure 1). Toutes les grandes zones d'élevage du mouton sont touchées, à l'exception de l'Australie et de la Nouvelle-Zélande (SCHELCHER *et al*, 2002c).

L'Europe est très touchée : la tremblante a été diagnostiquée en Autriche, à Chypre, en France, en Allemagne, en Grèce, en Islande, en Irlande, en Italie, aux Pays-Bas, en Norvège, en Espagne, et au Royaume-Uni (Office international des Epizooties).

Sur le continent américain, les Etats-Unis, le Canada et le Brésil sont atteints.

En Afrique, des cas certains de tremblante ont été diagnostiqués en Ethiopie.

Le Japon est également touché.

En fait, suite à l'importation de moutons anglais, quelques cas de tremblante ont été diagnostiqués en Australie et en Nouvelle-Zélande au début des années 50 (PATTISON, 1988). Ces pays ont immédiatement adopté une politique d'abattage rigoureuse, et ont également imposé un embargo sur les ovins anglais, à moins qu'ils puissent garantir l'absence de tremblante. Ces mesures leur ont permis de retrouver leur caractère indemne de tremblante.

Dans un contexte d'incertitude quant au passage de l'« ESB » chez les ovins, le caractère indemne de tremblante de l'Océanie pourrait être un argument de vente pour les agneaux australiens et néo-zélandais importés en Europe.

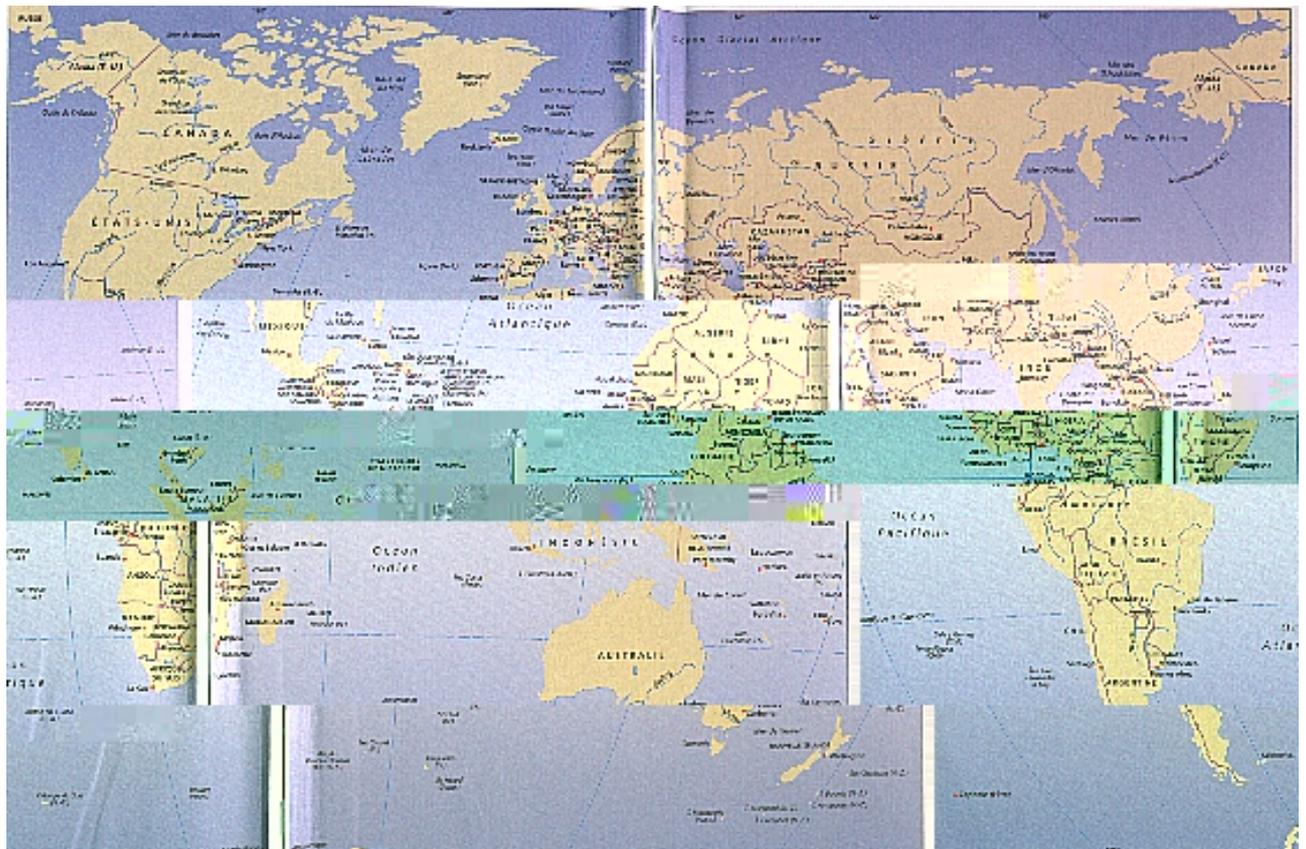


Figure 1 : Répartition géographique de la tremblante ovine dans le monde. Dans les zones entourées d'un trait continu des cas de tremblante ont été diagnostiqués avec certitude ; la zone entourée en pointillés est indemne de tremblante

b) En France

La distribution des foyers de tremblante en France est **large**, la maladie a été diagnostiquée dans toutes les régions d'élevage du mouton (CALAVAS *et al*, 1999 ; GANIÈRE, 2002 ; SCHELCHER *et al*, 1991). Cependant, la répartition des foyers de tremblante est très **hétérogène** (CALAVAS *et al*, 1999 et RUSSO *et al*

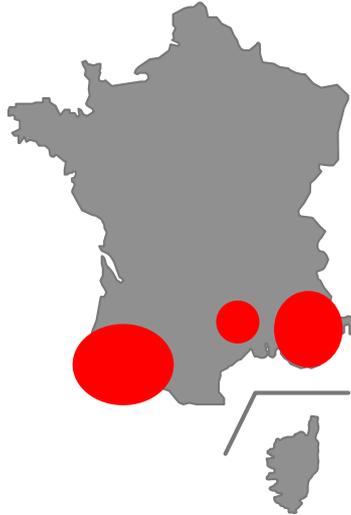


Figure 2 : Répartition géographique de la tremblante en France. Des cas de tremblante ont été diagnostiqués dans l'ensemble du territoire ; les zones indiquées sont particulièrement touchées (d'après SCHELCHER *et al*, 1991)

Le département des Pyrénées-Atlantiques rassemble à lui seul 70 % des foyers de tremblante identifiés (CALAVAS *et al*, 1999). Cette prévalence élevée peut être due à deux facteurs :

- soit il existe réellement un foyer de tremblante dense dans ce département,
- soit la politique d'indemnisation mise en place en Pyrénées-Atlantiques a favorisé les déclarations.

En effet, les données disponibles actuellement ne proviennent que d'un système de surveillance passif, basé sur la déclaration volontaire des éleveurs. Or, les structures professionnelles des Pyrénées-Atlantiques ont mis en place des modalités d'indemnisation des éleveurs en cas de tremblante. Cela a très probablement motivé la participation des éleveurs de Pyrénées-Atlantiques. Dans ce contexte, la comparaison avec les autres départements français est difficile. Il est probable qu'il existe un foyer de tremblante relativement dense en Pyrénées-Atlantiques, qui justifie la politique locale d'indemnisations. Cependant, la motivation des éleveurs pour les déclarations ayant été très probablement supérieure à la moyenne nationale, la différence Pyrénées-Atlantiques / autres départements a dû être amplifiée.

2. Sensibilité des ovins à la tremblante

Il existe des différences inter- raciales de sensibilité à la tremblante. Par exemple les races Vendéen et Manech Tête Rousse sont assez sensibles alors que d'autres, comme le Berrichon du Cher, sont très résistantes (GANIERE, 2002).

De plus, il existe des différences interindividuelles de sensibilité à la tremblante. En effet, les ovins ne répondent pas de façon uniforme à l'inoculation de matériel infectieux. Il est même possible de sélectionner, dans une même race, des lignées d'ovins résistantes à la tremblante et des lignées sensibles (HUNTER *et al*, 1989).

Ces différences de sensibilité seraient à mettre en relation avec le contrôle génétique de la tremblante ovine. Cet aspect sera largement détaillé ultérieurement (paragraphe II C).

3. Incidence de la tremblante ovine

a) Incidence de la tremblante ovine en France

Peu de chiffres concernant l'incidence de la tremblante avant 1996 sont disponibles. En effet, c'est en 1996 que, suite à la crainte du passage de l'ESB chez les ovins, la tremblante a été inscrite sur la liste des maladies réputées légalement contagieuses. Un réseau d'épidémiologie-surveillance, le « Réseau Tremblante » a alors été mis en place. Trente mois après le début de son fonctionnement, le bilan suivant a été obtenu (CALAVAS, 1999) :

- des suspicions de tremblante ont été émises dans 216 élevages, et confirmées dans 166 élevages (deux élevages caprins et 164 élevages ovins),
- en moyenne 5,8 suspicions nouvelles par mois sont rapportées.

En 2002, un dispositif de surveillance active de la tremblante (cf. paragraphe III A 2) a été mis en place pour compléter le Réseau Tremblante. Les deux systèmes de surveillance ont permis de confirmer depuis le premier janvier jusqu'au 19 septembre 2003, 65 foyers de tremblante, dont 59 nouveaux foyers et six résurgences (source : Agrisalon).

Ainsi, au 19 septembre 2003, 469 foyers de tremblante ovine ou caprine ont été confirmés en France depuis le 14 juin 1996.

Remarque : la population ovine étant considérée comme stable, nous pouvons considérer que les incidences brutes citées ci-dessus reflètent les taux d'incidence de la tremblante ovine.

b) Incidence de la tremblante ovine à l'échelle d'un troupeau

En France, l'incidence annuelle de la tremblante est extrêmement variable d'un troupeau à l'autre. Cette incidence permet de distinguer : (ELSEN *et al*, 1999 cité par SCHELCHER *et al*, 2003 ; SCHELCHER *et al*, 1996) :

- des troupeaux où l'évolution de la tremblante est sporadique, avec moins de deux pour cent des animaux atteints,
- des troupeaux où l'incidence de la tremblante est élevée : jusqu'à 20 à 30 % d'individus atteints.

En quelques années, un troupeau atteint de tremblante peut passer d'une incidence sporadique à une incidence élevée.

Ainsi, malgré une prévalence nationale relativement faible, la tremblante ovine peut avoir une importance économique considérable pour les élevages chez lesquels l'incidence de la tremblante est élevée.

4. Sources de matériel infectieux et voie de pénétration

a) Le placenta

Parmi les différents organes dans lesquels l'infectiosité a été détectée, le placenta est une source de matériel infectieux particulièrement importante dans la transmission de la tremblante. En effet, cet organe est extériorisé lors de la mise bas et ingéré par la brebis parturiente ou par une brebis voisine.

Si l'infectiosité du placenta a été bien démontrée (RACE *et al*, 1998 ; SCHELCHER *et al*, 2002b), elle n'est pourtant pas systématique : certains placentas issus de brebis reconnues infectées ne sont pas infectieux. Par ailleurs, le placenta d'une brebis peut être infectieux bien avant l'apparition des signes cliniques chez la brebis. Il s'agit donc d'une source particulièrement insidieuse...

Le statut génétique du fœtus vis-à-vis de la tremblante pourrait être à l'origine de ces observations (ANDREOLETTI *et al*, 2002, cité par SCHELCHER *et al*, 2003). En effet, il semblerait que ce soit les cellules placentaires d'origine fœtale qui soient le support de l'infectiosité. Le placenta d'un agneau « résistant » aurait donc peu de chances d'être infectieux ; alors que le placenta d'un agneau « sensible » aurait de fortes chances de l'être, et ce, quel que soit le statut des brebis.

b) Autres sources possibles

L'infectiosité a été recherchée dans de nombreuses sécrétions et excréments qui sont des sources « classiques » de matériel infectieux : fèces, urine, salive, colostrum, lait, sperme. Aucune

infectiosité n'a pour l'instant été mise en évidence dans ces sécrétions et excréments (GANIERE, 2002 ; SCHELCHER *et al*, 1991 ; SCHELCHER *et al*, 2002c).

Cependant, la présence de PrP^{sc} a été détectée dans différents organes, à des stades variés de l'évolution de la maladie : muqueuse nasale, système lymphatique avec notamment les amygdales, les plaques de Peyer et les nœuds lymphatiques du tube digestif (HADLOW *et al*, 1982). Cela pourrait laisser suggérer que le jetage, les fèces et la salive pourraient être infectieux (SCHELCHER *et al*, 2003). Cette infectiosité serait extrêmement faible et / ou irrégulière, ce qui expliquerait qu'elle n'ait pas encore été mise en évidence.

c) Voie de pénétration

La voie orale serait la voie de pénétration majeure dans les conditions naturelles (GANIERE, 2002).

5. Transmission interindividuelle de la tremblante

a) Horizontale

Directe

La transmission horizontale de la tremblante chez les ovins est bien démontrée. Elle peut se faire à partir d'animaux malades excréteurs, ou à partir d'animaux non malades excréteurs (DUCROT et CALAVAS, 1998).

Transmission de la brebis à l'agneau :

La modalité la plus facilement explicable, du fait de l'infectiosité du placenta, est la transmission de la tremblante à l'agneau lors des mise bas (RACE *et al*, 1998 et SCHELCHER *et al*, 2002b). En effet, le périnée et la mamelle de la brebis parturiente sont largement souillés par le placenta, potentiellement infectieux. L'agneau peut donc se contaminer très facilement lors de la tétée. Cette transmission maternelle semble fréquente puisque le retrait des agneaux de leur mère associé à l'allaitement artificiel contribue à diminuer l'incidence de la tremblante (par rapport à l'allaitement maternel) (ELSEN *et al*, 1999, cité par SCHELCHER *et al*, 2003). Dans cette expérience, il n'est toutefois pas possible de distinguer une transmission maternelle d'une éventuelle transmission environnementale.

Transmission entre ovins adultes :

La transmission entre ovins adultes est assurée lorsqu'une brebis ingère le placenta infecté d'une autre brebis qui vient d'agneler.

Remarque :

La distribution large du prion observée lors d'inoculation de l'ESB au mouton pourrait laisser imaginer que l'ESB se transmettrait chez le mouton de la même façon que la tremblante, et notamment de la brebis à l'agneau, ce qui faciliterait la propagation de la maladie (SCHELCHER *et al*, 2003).

Indirecte

Il est possible que l'environnement puisse assurer une contamination indirecte des ovins (SCHELCHER *et al*, 2002b). Cette hypothèse est étayée par l'extraordinaire résistance des prions aux agents physiques et chimiques. La contamination de l'environnement pourrait être assurée par :

- la persistance d'un placenta infectieux dans la zone d'agnelage,
- les fèces d'une brebis ayant ingéré un placenta infectieux.

b) Verticale

La transmission transplacentaire (transmission verticale *sensu stricto*) de la tremblante chez les ovins est mal connue. L'infectiosité du sperme n'a jamais été mise en évidence. L'infectiosité des ovaires et de l'utérus a été décrite une fois, mais n'a pas été retrouvée depuis. La transmission transplacentaire de la tremblante semble donc peu probable (SCHELCHER *et al*, 2002b et SCHELCHER *et al*, 2003).

6. Transmission de la tremblante entre élevages ovins

Plusieurs études ont mis en évidence, dans des troupeaux nouvellement infectés par la tremblante, les facteurs de risque suivants (DUCROT et CALAVAS, 1998 ; HOPP *et al*, 2001 cité par SCHELCHER *et al*, 2003) :

- introduction de brebis,
- introduction ou prêts de béliers,
- contacts lors de la transhumance avec d'autres troupeaux (*a priori*, aucune brebis ne met bas lors des transhumances)
- voisinage avec un élevage infecté,
- utilisation de parcours communaux,
- partage d'un endoscope avec d'autres exploitations ovines.

Il ne s'agit que de facteurs de risque, et non de modalités de transmission démontrées. Il est aisé de comprendre que l'introduction d'une brebis puisse être à l'origine d'une contamination (rôle



du placenta lors de la mise bas). Cependant, cette modalité de transmission de la tremblante ne permet pas d'expliquer tous les cas d'apparition de tremblante dans un troupeau (DUCROT et CALAVAS, 1998). La contamination de l'environnement pourrait expliquer d'autres modalités de transmission de la tremblante entre troupeaux.

Même si quelques points commencent à être expliqués, de nombreuses inconnues subsistent encore dans la transmission de la tremblante entre élevages. L'extraordinaire résistance du prion et la possible contamination de l'environnement rendent l'approche épidémiologique relativement difficile.

7. Vecteurs de transmission de la tremblante chez les ovins

a) Les acariens du foin

WISNIEWSKI *et al*, 1996 ont détecté la PrP^{sc} dans une suspension réalisée à partir d'acariens du foin. L'injection intracérébrale de cette même suspension à des souris a provoqué des cas de tremblante clinique. Les acariens du foin pourraient donc servir de vecteurs pour la transmission de la tremblante. Il est possible d'imaginer que l'agent de la tremblante se réplique dans les acariens du foin, qui joueraient alors le rôle de réservoir.

b) Opérations de vaccination

La contamination accidentelle d'un vaccin contre *Mycoplasma agalactiae* par l'agent de la tremblante aurait permis la transmission iatrogène de la tremblante à plusieurs troupeaux ovins en Italie en 1997 et 1998 (CARAMELLI *et al*, 2001). Une incidence soudainement élevée de la tremblante, l'atteinte de toutes les classes d'âge, l'observation de lésions histo-pathologiques similaires chez tous les animaux atteints ayant été vaccinés par le vaccin incriminé confortent cette hypothèse.

Un autre vaccin, dirigé contre le « *looping ill* », aurait probablement été à l'origine d'une transmission accidentelle de la tremblante à des ovins en Grande-Bretagne (PATTISON, 1988 ; SCHELCHER *et al*, 2002b). Ce vaccin était préparé à partir d'encéphales d'ovins.

La transmission de la tremblante par des vaccins n'a qu'un caractère accidentel. En revanche, le rôle joué par les acariens du foin mériterait d'être approfondi et permettrait peut-être d'éclaircir, au moins en partie, le rôle de l'environnement dans la transmission de la tremblante ovine, qui reste pour l'instant relativement obscur. La connaissance de l'épidémiologie de la tremblante reste partielle, mais permet de préconiser certaines mesures de lutte contre la tremblante ovine.

B. Apports de l'épidémiologie pour la lutte contre la tremblante ovine

La connaissance de l'épidémiologie de la tremblante ovine, même si elle n'est que partielle, permet de préconiser des mesures à mettre en œuvre pour éviter la contamination d'un troupeau indemne ou pour diminuer l'incidence de la tremblante dans un élevage atteint.

1. Mesures défensives : comment éviter l'apparition de la tremblante dans un élevage indemne ?

L'apparition de la tremblante dans un élevage est souvent liée à l'introduction d'un animal atteint de tremblante, ou à un contact avec des animaux atteints. L'idéal est donc de maîtriser le statut des animaux introduits dans l'élevage. Cette maîtrise passe par l'acquisition d'animaux provenant d'élevages faisant partie du contrôle sanitaire officiel de la tremblante et par l'absence de contact avec des troupeaux voisins de statut inconnu.

2. Mesures offensives : comment éradiquer la tremblante dans un élevage atteint ?

Nous avons vu le rôle important joué par le placenta d'une brebis infectée dans la dissémination de l'infection. En cas de foyer de tremblante reconnu, la première mesure à mettre en œuvre est donc la destruction des placentas (SCHELCHER *et al*, 1991). L'utilisation de cases d'agnelage permet de récupérer les placentas plus facilement et d'éviter ainsi l'ingestion des placentas par d'autres brebis. Ce système facilite en outre les efforts d'hygiène nécessaires en période d'agnelage.

Les ovins en phase clinique de tremblante doivent être abattus, pour ne pas prolonger la contamination du reste du troupeau. L'éradication complète est toutefois difficile.

Aux Etats-Unis et en Islande, des essais d'éradication de la tremblante par abattage total et désinfection draconienne ont été pratiqués (PALHIÈRE *et al*, 2002). Ces essais se sont soldés par un échec aux Etats-Unis. En Islande, les efforts semblent aboutir, mais au prix d'un investissement extrêmement lourd (destruction du matériel d'élevage, interdiction de reprendre l'élevage pendant au moins trois ans...). L'extraordinaire résistance de la protéine prion, sa persistance possible dans les acariens du foin pourraient être à l'origine de ces difficultés.

C. Aspects génétiques

Nous avons vu qu'il existait de fortes variations interindividuelles de sensibilité à la tremblante, ce qui laisse suggérer qu'une composante génétique est impliquée dans le développement de cette maladie. Les chercheurs ont d'abord mis en évidence l'effet d'un gène sur la durée d'incubation de la tremblante. Ils ont baptisé ce gène « Sip », pour « *Scrapie incubation period* ». Ils ont ensuite découvert ce gène que Sip était en réalité confondu avec le gène PrP, qui code pour la protéine prion, cette même protéine qui est retrouvée polymérisée dans le cerveau des ovins malades.

1. Historique

a) Découverte d'un gène agissant sur la durée d'incubation de la tremblante chez le mouton : le gène Sip (*Scrapie incubation period*)

En Angleterre, les travaux concernant la tremblante ont débuté avant les années 80. Il a été rapidement mis en évidence que, suite à l'inoculation de l'agent de la tremblante, la maladie se déclarait après une période d'incubation très variable, soit relativement courte, soit très longue. Différents facteurs de variation peuvent être impliqués (DICKINSON *et al*, 1968) :

- la dose d'agent infectieux inoculée,
- la voie d'inoculation,
- la souche de tremblante utilisée,
- le génotype de l'animal inoculé.

De nombreuses expériences concernant la durée d'incubation de la tremblante ont été menées au Royaume-Uni, essentiellement sur trois races de moutons : les races Cheviot, Herdwick et Swaledale. Ces expériences ont énormément contribué aux premières connaissances du contrôle génétique de la tremblante chez les ovins. Les individus des races sus-citées étaient inoculés à l'aide d'un broyat infectieux d'une souche de tremblante donnée (souche SSBP/1 pour les races Cheviot et Herdwick, et souches SW 73 ou SW 75 pour la race Swaledale). Les individus étaient ensuite

sélectionnés selon le critère « durée d'incubation à la tremblante ». Une sélection divergente a permis de sélectionner des lignées très sensibles ou à l'inverse des lignées très peu sensibles à la tremblante. Ainsi, à Edimbourg, les travaux du NPU (Neuropathogenesis Unit) sur la race Cheviot ont permis de sélectionner une lignée dite « positive », c'est-à-dire sensible à la tremblante ; et une lignée dite « négative », c'est-à-dire résistante à la tremblante. Des expériences de croisements entre ces deux lignées d'ovins de race Cheviot ont mis en évidence l'action d'un gène à effet majeur qui a été nommé le gène « Sip », pour « *Scrapie incubation period* » (DICKINSON *et al*, 1968). Ce gène comporte deux allèles : sA (short incubation) et pA (prolonged incubation). L'allèle sA serait dominant. La majorité des moutons de la lignée positive ont pour génotype sA/sA, ou sA/pA. Les moutons appartenant à la lignée négative sont quant à eux pA/pA.

Par ailleurs, les travaux réalisés sur les troupeaux de race Herdwick (NUSSBAUM *et al*, 1975) et Suffolk (FOSTER et DICKINSON, 1988a) ont montré l'existence d'un déterminisme génétique similaire. Il est probable que le même gène Sip soit en cause, bien que cela ne soit pas formellement prouvé. Par ailleurs, les résultats concernant la dominance de l'allèle sA ont été controversés par FOSTER et HUNTER, 1991. Il semblerait que la dominance de sA ne soit que partielle.

Ainsi, il serait possible qu'un gène contrôle la sensibilité de la tremblante chez les ovins. A ce gène correspondraient deux allèles, dont l'un, partiellement dominant, conférerait la sensibilité à la tremblante, alors que l'autre conférerait la résistance à la tremblante. Cependant, de nombreux points restent à éclaircir, notamment en ce qui concerne les mécanismes génétiques précis impliqués.

b) Lien entre le gène Sip et le gène PrP

En 1989, les chercheurs ne connaissaient du gène PrP que le fait qu'il code pour la protéine retrouvée agglomérée en structures fibrillaires dans l'encéphale des individus atteints de tremblante. HUNTER *et al*, 1989 ont eu l'idée de comparer le gène PrP de la lignée positive de Cheviot du NPU d'Edimbourg avec celui de la lignée négative, grâce à la technique de RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism). Les fragments d'ADN obtenus après digestion par les enzymes Hind III ou Eco RI apparaissent comme des marqueurs des allèles pA et sA du gène Sip. Le gène PrP est donc clairement lié au gène Sip dans la race Cheviot, et il est possible que ces deux gènes soient en réalité confondus (HUNTER *et al*, 1989). Cette hypothèse a été confortée et élargie à

d'autres races ovines et est actuellement largement admise (FOSTER et HUNTER, 1991 ; GOLDMANN *et al*, 1991 et HUNTER *et al*, 1991).

c) Protéine PrP

Il aurait été intéressant de mettre en évidence un lien entre le polymorphisme du gène PrP et la structure de la protéine PrP : cela aurait pu donner des éléments sur la fonction de la protéine PrP, ou sur la pathogénie de la maladie. Malheureusement, les enzymes de restriction utilisées par HUNTER *et al*, 1989 n'affectent pas la région codante du gène PrP. Le polymorphisme mis en évidence n'a donc aucune influence sur la structure de la protéine.

Certains auteurs ont eu l'idée de séquencer la région codante du gène PrP chez des ovins de race Cheviot de génotypes Sip différents (GOLDMANN *et al*, 1991). Ils ont ainsi mis en évidence des différences de séquences. Ces différences se traduisent par des modifications de la composition en acides aminés de la protéine PrP à trois niveaux :

- à l'acide aminé 112 (ce qui correspond au codon 136) : alanine ou valine,
- à l'acide aminé 130 (ce qui correspond au codon 154) : arginine ou histidine,
- à l'acide aminé 147 (ce qui correspond au codon 171) : arginine ou glutamine.

Les auteurs ont mis en évidence un lien entre ce polymorphisme du gène PrP et la sensibilité à la tremblante : chez les ovins de lignée sensible à la tremblante, le codon 136 code fréquemment pour la valine (GOLDMANN *et al*, 1991). Cette observation a été confirmée chez les ovins de race Swaledale (HUNTER *et al*, 1993).

L'alanine au codon 136, quant à elle, semble associée à une incubation longue, et à l'absence de tremblante naturelle.

Il semble donc que le support génétique de la tremblante soit particulièrement lié au polymorphisme du gène PrP au codon 136 ; et que, à cette position, la valine confère une grande sensibilité à la tremblante. Cependant, chez certaines races, comme par exemple le Suffolk, il est extrêmement rare de trouver au codon 136 celui codant pour la valine. Pourtant, dans cette race, la sensibilité à la tremblante est forte !

Or, les travaux de HUNTER *et al*, 1997b ont montré qu'en Ecosse, les Suffolk homozygotes pour la glutamine au codon 171 sont fréquemment atteints de tremblante. En revanche, ce génotype est très rare chez les animaux sains. Le polymorphisme du gène PrP au codon 171 semble donc influencer également la sensibilité à la tremblante des ovins.

Il a été mis en évidence un polymorphisme du gène PrP à trois codons : 136, 154 et 171. Ce polymorphisme influence la sensibilité des ovins à la tremblante, mais il est difficile d'établir un lien clair et universel entre le polymorphisme d'un codon donné et la sensibilité à la tremblante des ovins. De nombreux autres travaux ont contribué à montrer que la sensibilité à la tremblante est en fait liée au polymorphisme global, intéressant les trois codons 136, 154 et 171 à la fois (PALHIÈRE *et al*, 2002) : c'est ce que nous allons détailler à présent.

2. Le gène PrP ovin

a) Les allèles du gène PrP ovin

Actuellement, une dizaine de polymorphismes sont connus dans la région codante du gène PrP ovin, aux codons 112, 136, 137, 138, 141, 151, 154, 171, 176 et 211 (PALHIÈRE *et al*, 2002). Toutefois, seulement trois de ces polymorphismes affectent clairement la sensibilité de l'animal à la tremblante (ELSEN *et al*, 1997). Il s'agit des polymorphismes observés aux codons 136, 154 et 171 (figure 3).

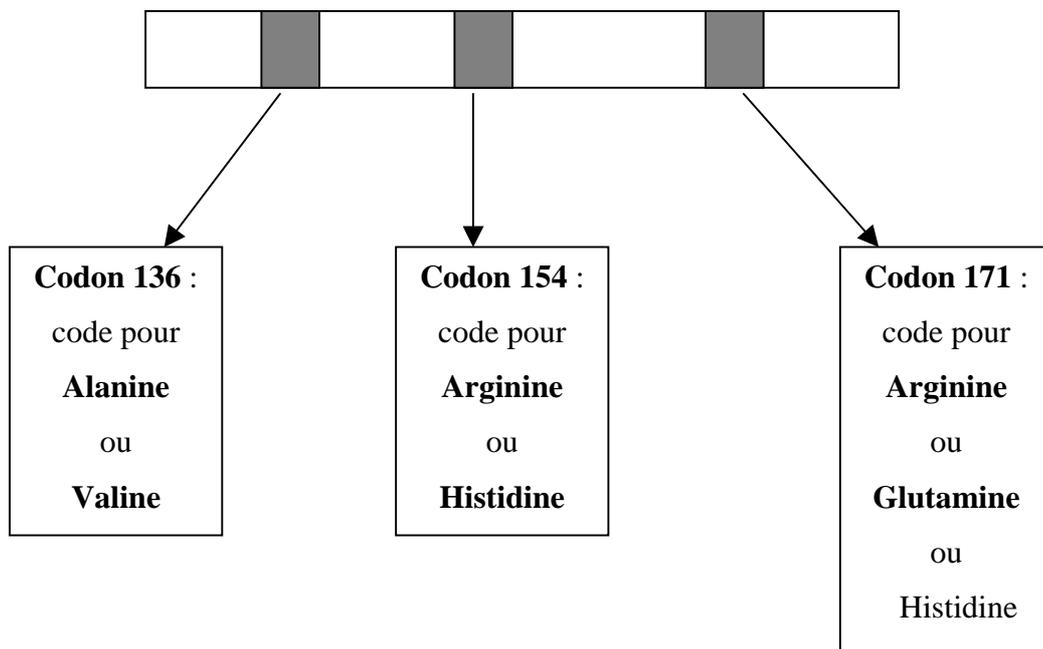


Figure 3 : Polymorphismes du gène PrP ovin influençant particulièrement la résistance à la tremblante (d'après PALHIÈRE *et al*, 2002)

Par souci de simplicité, les acides aminés sont représentés par une lettre majuscule (tableau II).

Tableau II : Correspondance des lettres et des acides aminés dans la nomenclature du gène PrP ovin

A	R	H	V	Q
Alanine	Arginine	Histidine	Valine	Glutamine

Un allèle du gène PrP est nommé successivement par les lettres correspondant aux acides aminés qu'il comporte aux codons 136, 154 et 171. Par exemple, l'allèle ARR correspond à l'allèle qui comporte l'alanine en position 136 ; l'arginine en position 154 et l'arginine en position 171 (cf. tableau III).

Parmi les 12 combinaisons d'acides aminés possibles ($2 \times 2 \times 3$), seuls cinq allèles du gène PrP sont retrouvés dans les populations ovines (ELSEN *et al*, 1997). Il s'agit des allèles suivants (tableau III) :

- ARR,
- AHQ,
- ARH,
- ARQ,
- VRQ.

Tableau III : Les allèles du gène PrP ovin

Codon 136	Codon 154	Codon 171	Allèle
Alanine (A)	Arginine (R)	Arginine (R)	ARR
Alanine (A)	Histidine (H)	Glutamine (Q)	AHQ
Alanine (A)	Arginine (R)	Histidine (H)	ARH
Alanine (A)	Arginine (R)	Glutamine (Q)	ARQ
Valine (V)	Arginine (R)	Glutamine (Q)	VRQ

L'allèle ancestral serait « ARQ » (ELSEN *et al*, 1997 ; PALHIÈRE *et al*, 2002). Tous les autres allèles dériveraient de celui-ci par mutations ponctuelles. Les caractères transmis par chacun de ces allèles sont les suivants (ELSEN *et al*, 1997 ; ELSEN *et al*, 2002 ; PALHIÈRE *et al*, 2002 ; VU TIEN KHANG *et al*, 1995) :

- ARR confère toujours une résistance à la tremblante,
- AHQ confère en général une résistance à la tremblante,
- ARH est intermédiaire,

- ARQ confère en général une sensibilité à la tremblante,
- VRQ confère toujours une grande sensibilité à la tremblante.

Remarque : la fréquence allélique des races ovines pyrénéennes (Manech tête rousse et Manech tête noire) présente une forte proportion de l'allèle ARQ ce qui peut expliquer, au moins en partie, l'incidence élevée de la tremblante dans cette région.

b) Résistance ou sensibilité à la tremblante conférée par les différents géotypes possibles

Les différentes combinaisons possibles entre les cinq allèles du gène PrP permettent de lister 15 géotypes :

- ARR / ARR,
- ARR / AHQ,
- ARR / ARH,
- ARR / ARQ,
- ARR / VRQ,
- AHQ / AHQ,
- AHQ / ARH,
- AHQ / ARQ,
- AHQ / VRQ,
- ARH / ARH,
- ARH / ARQ,
- ARH / VRQ,
- ARQ / ARQ,
- ARQ / VRQ,
- VRQ / VRQ.

Puisque les allèles ARR et AHQ confèrent la résistance, les ovins porteurs des géotypes ARR / ARR, ARR / AHQ, et AHQ / AHQ sont résistants à la tremblante.

Par ailleurs, les ovins hétérozygotes porteurs d'un allèle ARR sont en général également résistants (PALHIÈRE *et al.*, 2002). Cette observation est également valable pour les ovins ARR / VRQ.

L'allèle AHQ (allèle de résistance) serait, dans la majorité des cas, dominant par rapport aux allèles de sensibilité. Les hétérozygotes AHQ / X (X étant un allèle de sensibilité) sont donc en général résistants.

Les ovins non porteurs d'allèles de résistance, sont sensibles. La sensibilité la plus marquée (hypersensibilité) est trouvée chez les ovins homozygotes VRQ / VRQ.

L'ensemble des données disponibles actuellement, qui se chiffrent en milliers d'observations, montre que les ovins homozygotes ARR / ARR sont totalement résistants à la tremblante. Une seule observation contradictoire, de plus en plus controversée aujourd'hui, a été notée : il s'agit du cas d'un Suffolk japonais atteint de tremblante, de géotype ARR / ARR (IKEDA *et al.*, 1995).

Remarque :

Le génotype AHQ / ARH n'a jamais été identifié au cours de l'enquête française de génotypage dont nous présenterons les résultats dans la dernière partie de notre étude (cf. annexes 1 et 2). Il semble donc que ce génotype ne soit que très rarement, voire jamais rencontré.

⇒ L'analyse des génotypes PrP des ovins est complexe : il n'existe pas un génotype résistant et un génotype sensible, mais 15 génotypes conférant des niveaux de sensibilité différents : une résistance absolue ou une résistance « en général », une sensibilité moyenne ou une hypersensibilité... Malgré cette complexité, la connaissance des mécanismes génétiques contrôlant la sensibilité des ovins à la tremblante ouvre des perspectives intéressantes. En effet, s'il est possible de sélectionner les ovins sur le critère « résistance à la tremblante », un programme de sélection génétique pourrait aboutir à terme à l'éradication de la tremblante. Cette éradication serait d'autant plus appréciable que l'hypothèse du passage de l'ESB aux ovins est plausible et pose un problème de santé publique. Mais avant de concevoir un programme de sélection, il est nécessaire de s'assurer qu'il est possible de déterminer, relativement simplement, le génotype de nombreux individus.

3. Les techniques de génotypage

Trois techniques différentes sont actuellement disponibles, et réalisables à partir d'un prélèvement sanguin :

- la discrimination allélique par sondes TaqMan,
- la PCR-RFLP,
- le séquençage systématique.

a) Discrimination allélique par sondes TaqMan®

Cette technique a été mise au point par le laboratoire SCANELIS de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

Elle utilise sept sondes moléculaires spécifiques des différents allèles. Pour le codon 136, il existe deux sondes (sondes 136A et 136V), pour le codon 154 deux autres sondes sont disponibles (154R et 154H) et pour le codon 171, il existe trois sondes (171R, 171Q, 171H). Chaque sonde est marquée à l'aide d'un fluorophore différent.

L'ADN est extrait à partir des prélèvements sanguins. La séquence intéressante, c'est-à-dire celle du gène PrP, est ensuite répliquée en grand nombre par PCR (Polymerase Chain Reaction).

Puis, une hybridation entre la séquence répliquée et les sondes est réalisée. La révélation par lecture des signaux de fluorescence émis est réalisée par une caméra. La combinaison des signaux de fluorescence obtenus est caractéristique d'un génotype.

b) PCR-RFLP (Polymerase Chain Reaction – Restriction Fragment Length Polymorphism)

Comme pour la technique décrite ci-dessus, l'ADN est extrait à partir des prélèvements sanguins, et la séquence du gène PrP est ensuite répliquée en grand nombre par PCR (Polymerase Chain Reaction). Les produits de PCR sont alors digérés par différentes enzymes de restriction. Les différents fragments ainsi obtenus sont ensuite séparés par électrophorèse. La taille des fragments est caractéristique des allèles du gène PrP.

c) Séquençage systématique

Après extraction de l'ADN, la séquence du gène PrP est répliquée à l'aide d'une ADN polymérase, à partir d'un mélange de désoxyribonucléotides et de didésoxyribonucléotides (MARTIGNAT, 1998). L'incorporation d'un didésoxyribonucléotide lors de la synthèse du brin complémentaire bloque l'élongation de la chaîne. Une électrophorèse permet alors de séparer les fragments obtenus. L'analyse de la longueur des différents fragments permet de déterminer la séquence du brin d'ADN. Il est ensuite aisé de déterminer quels acides aminés sont codés, et donc quel est l'allèle.

L'automatisation des techniques de génotypage autorise leur réalisation à grande échelle. Il est donc techniquement envisageable d'organiser un programme de sélection pour augmenter la résistance à la tremblante. En effet, la connaissance des génotypes des reproducteurs peut permettre d'orienter les accouplements et les réformes des animaux en fonction du critère « résistance à la tremblante ».

D. Apports de la génétique pour la lutte contre la tremblante ovine

Au niveau national, l'impact économique de la tremblante ne justifie pas à lui seul la mise en œuvre d'un programme de sélection génétique, qui nécessite de gros moyens financiers. En revanche, la crainte du passage de l'ESB chez les ovins et de la crise économique de la filière ovine française qui pourrait en résulter justifie, en vertu du principe de précaution, la mise en place d'un programme national de sélection génétique contre la tremblante.

1. Intérêt d'un programme national de sélection génétique contre la tremblante en France

A l'échelle du cheptel ovin français, une sélection visant à favoriser les animaux porteurs de l'allèle ARR et à éliminer les porteurs de l'allèle VRQ pourrait laisser envisager d'obtenir une population ovine entièrement résistante à la tremblante. Il s'agit d'un objectif à long terme extrêmement attrayant.

Par ailleurs, il est envisageable d'obtenir relativement rapidement des béliers de génotype ARR / ARR. L'utilisation de ces béliers pour la production d'agneaux de boucherie permettrait d'obtenir des agneaux de génotype ARR / -, qui sont très peu sensibles à la tremblante. Cela permettrait donc d'assurer, à moyen terme, une protection du consommateur.

A court terme, pour les troupeaux atteints de tremblante, la connaissance des génotypes individuels serait extrêmement intéressante. Elle permettrait d'orienter prioritairement vers la réforme les individus génétiquement très sensibles à la tremblante. De plus, l'introduction de nouveaux animaux ne devrait se réaliser qu'à partir d'individus de génotype résistant à la tremblante, ce qui permettrait à terme d'envisager raisonnablement une disparition de la symptomatologie dans le troupeau.

La génétique peut donc apporter des outils et des perspectives extrêmement intéressants dans la lutte contre la tremblante ovine. Cependant, avant d'engager un programme de sélection, un certain nombre de vérifications s'imposent.

2. Conditions préalables à l'utilisation d'un plan de sélection génétique contre la tremblante chez les ovins

a) Les individus résistants ont-ils une résistance absolue vis-à-vis des différentes souches de tremblante ?

Les résultats présentés précédemment incitent à sélectionner l'allèle ARR puisqu'il confère une résistance à la tremblante. La première question à se poser est de savoir si le génotype ARR / ARR confère vraiment une résistance absolue contre la tremblante. Une étude épidémiologique menée en Europe, sur plus de 9000 ovins, n'a détecté aucun génotype ARR / ARR parmi plus de 2000 cas de tremblante confirmés par histopathologie, alors que le génotype ARR / ARR représente 15.5 % de la population témoin (ELSEN *et al* 2002). Une seule observation contradictoire, de plus en plus controversée aujourd'hui, a été publiée : il s'agit du cas d'un Suffolk japonais atteint de tremblante naturelle, et qui a été génotypé ARR / ARR (IKEDA *et al*, 1995). Le caractère isolé de cette observation ne lui donne que peu de crédit.

⇒ Il semble donc que le génotype ARR / ARR confère bien une résistance absolue contre la tremblante ovine.

Mais cette résistance concerne-t-elle vraiment toutes les souches de tremblante existantes ? Certaines études semblent montrer que ce n'est pas le cas. En effet, des inversions de résistance ont été observées : des ovins de même génotype répondent différemment à l'inoculation expérimentale de la tremblante en fonction de la souche employée, SSBP1 ou CH1641 (FOSTER et DICKINSON, 1988b ; GLODMANN *et al*, 1994). Une autre inversion de résistance a été notée, entre la souche SSBP1 et la souche ESB (GLODMANN *et al*, 1994). Toutefois, lors de ces observations, le mécanisme génétique précis de la résistance à la tremblante (influence simultanée de trois codons) n'était pas entièrement connu. Il est possible que des ovins que l'on croyait de même génotype (par exemple A136 et Q171) aient été en réalité porteurs d'allèles différents (par exemple AHQ qui confère une résistance et ARQ qui confère une sensibilité).

Aujourd'hui, la diversité des races ovines et des milieux de vie pour lesquels la résistance des ARR / ARR a été confirmée laisse aisément penser que cette résistance concerne toutes les souches de tremblante (ELSEN *et al*, 1997 ; ELSEN *et al*, 2002 ; PALHIÈRE *et al*, 2002).

b) Les individus résistants ont-ils une résistance absolue vis-à-vis de l'ESB ?

Après inoculation de l'ESB à des ovins, la recherche d'accumulation de PrP^{sc} dans différents tissus a été négative jusqu'à deux ans après l'inoculation pour tous les ovins typés ARR / ARR (JEFFREY *et al*, 2001). Les ovins génétiquement résistants à la tremblante semblent donc être également résistants à l'ESB.

Par ailleurs, l'Institut de santé animale anglais de Compton a communiqué en 2002 le fait suivant : un ovin de génotype ARR / ARR a développé une ESST après inoculation intracérébrale d'ESB (source : Agrisalon). Cette observation remet en cause toutes les connaissances acquises sur la résistance génétique des ovins à la tremblante. Cependant, la voie d'inoculation choisie est très éloignée des conditions de contamination naturelles : la signification biologique de cette expérience n'est pour le moment pas claire.

Cette information a été connue en 2002, date à laquelle le programme de sélection génétique contre la tremblante avait déjà commencé en France. Cette information n'a toutefois pas modifié le déroulement du programme de sélection génétique.

Même si cette notion de résistance absolue a été très étudiée, il est nécessaire de continuer à vérifier les génotypes des ovins atteints de tremblante pendant le déroulement d'un tel programme de sélection.

c) Résistance et portage sain

Les individus de génotype résistant pourraient-ils être résistants à la tremblante et à l'ESB, tout en étant porteurs du prion ?

Plusieurs études ont été réalisées dans des troupeaux ovins où il existe des cas cliniques de tremblante. Tous les ovins de ces troupeaux sont donc en situation de contamination naturelle. Des analyses d'immuno-histochimie ont été réalisées sur des individus de ces troupeaux. Les résultats ne font état d'aucune détection de PrP^{Sc} chez les ovins de génotype ARR / ARR ou ARR / VRQ, ni dans le système nerveux, ni dans le tissu lymphoïde. En revanche, chez des agneaux du même troupeau de génotype VRQ / VRQ (très sensibles), la PrP^{Sc} est détectable très tôt (dès l'âge de deux mois dans les plaques de Peyer) (ANDREOLETTI *et al*, 2000 et SCHREUDER *et al*, 1998).

Des résultats similaires ont été obtenus après infection expérimentale, par voie orale, avec l'ESB (JEFFREY *et al*, 2001).

Ces résultats indiquent que chez les individus de génotype résistant, même s'ils sont en contact avec une souche de tremblante ou d'ESB, la PrP^{Sc} n'est pas détectable. Les individus résistants ne seraient donc pas porteurs du prion.

d) Lien entre un génotype PrP et les performances zootechniques

Il est nécessaire de vérifier que l'allèle ARR, que l'on cherche à promouvoir, n'est pas lié à un caractère de production défavorable. De même, il faut vérifier que l'allèle VRQ, que l'on cherche à éliminer, n'est pas lié à un caractère de production favorable.

Aucun élément connu à ce jour ne penche en faveur d'une telle hypothèse (ELSEN *et al*, 2002). Les premiers travaux mis en place pour étudier cette hypothèse n'ont pas mis en évidence de lien entre caractères de reproduction, caractères laitiers et génotype PrP (PALHIÈRE *et al*, 2002).

En conclusion, même si les réponses à certaines questions mériteraient d'être complétées, aucun obstacle sérieux ne s'oppose à la mise en œuvre d'un plan de sélection génétique concernant la tremblante.

3. Aspects techniques

a) Génotypes

Avant de commencer la sélection des individus au sein de chaque race, il est nécessaire de :

- connaître les reproducteurs résistants et les reproducteurs sensibles,
- avoir une idée des fréquences des différents génotypes dans chaque race.

La première étape est donc d'organiser une campagne de génotypage pour chaque race ovine.

En France, le laboratoire de référence pour le génotypage du gène PrP est le GIE (Groupe d'Intérêt Economique) LABOGENA, à Jouy-en-Josas. Actuellement, cinq nouveaux laboratoires ont été agréés, ce qui permet de typer 6000 à 7000 échantillons par semaine (PALHIÈRE *et al*, 2002). Ce haut rendement permet d'organiser des campagnes de génotypage à grande échelle.

Les analyses de génotypage ayant un certain coût (une analyse de génotypage est facturée entre 15 et 25 € environ, le prix varie avec le laboratoire et avec le nombre d'analyses effectuées), il est judicieux de les réaliser sur les animaux qui vont avoir le plus d'impact sur l'avenir de la race. Les mâles élites et les mâles de monte naturelle des élevages sélectionneurs doivent donc être génotypés en priorité (de préférence avant leur mise en testage).

Dans les races qui sont naturellement peu résistantes à la tremblante, le typage des femelles élites peut être une solution pour optimiser les accouplements raisonnés et obtenir relativement rapidement des reproducteurs résistants (PALHIÈRE *et al*, 2002). C'est le choix qui a été fait pour les races Manech Tête Rousse, Blanc du Massif Central et Mouton Vendéen.

Le génotypage des agnelles de renouvellement peut éventuellement être réalisé, afin de ne mettre à la reproduction que celles qui ont un génotype intéressant.

Lorsque le génotype du père et / ou de la mère d'un ovin est connu, il est aisé de déduire le génotype (au moins partiel) de l'individu considéré. L'utilisation des génotypes déduits permet d'augmenter le nombre des ovins de génotype connu sans augmenter le coût des analyses de génotypage.

b) Infrastructures

La mise en œuvre d'un plan de sélection pour la résistance à la tremblante ovine sera évidemment plus ou moins facile à mettre en œuvre selon le degré d'organisation du système de sélection des races considérées. L'utilisation plus ou moins importante de l'insémination artificielle (surtout chez les races laitières), les infrastructures existantes (centres de sélection, stations de contrôle) et leur capacité d'accueil sont autant de facteurs qui vont conditionner le bon déroulement

des plans de sélection. A ce niveau, de grandes différences existent entre les races à grands effectifs et les races à petits effectifs ; ces dernières étant, évidemment, moins bien organisées.

4. Principes d'un plan de sélection génétique pour la résistance à la tremblante ovine

Un plan de sélection génétique pour la résistance à la tremblante ovine peut permettre d'atteindre des objectifs très différents (ELSEN *et al*, 2002 ; PALHIÈRE *et al*, 2002) :

- l'augmentation progressive de la résistance dans toutes les populations ovines,
- la protection du consommateur du risque potentiel de l'ESB, en utilisant des béliers ARR / ARR pour la production d'agneaux de boucherie,
- l'aide aux élevages atteints de tremblante clinique.

Par ailleurs, il est primordial que le programme de sélection génétique permette de garder la variabilité génétique et le niveau génétique moyen de chaque race.

a) Augmenter la résistance à la tremblante dans toutes les populations ovines

Éliminer l'allèle VRQ

L'élimination de l'allèle d'hypersensibilité est un objectif à atteindre le plus rapidement possible. Pour cela, il est nécessaire d'éliminer, dans la mesure du possible, les reproducteurs porteurs de l'allèle VRQ. Cette élimination ne doit se faire que s'il est possible de remplacer les ovins éliminés par des reproducteurs non porteurs de VRQ et de niveau génétique sensiblement équivalent. Dans le cas contraire, il faut essayer d'organiser des accouplements raisonnés afin d'obtenir de futurs reproducteurs non porteurs de VRQ.

En fonction de la situation initiale en terme de génotype, les décisions à prendre peuvent varier énormément d'une race à l'autre.

Par ailleurs, pour les élevages atteints de tremblante clinique, compte tenu des modalités de transmission de la tremblante et du portage très précoce des individus hypersensibles, il paraît souhaitable d'éliminer immédiatement les individus de génotype VRQ / VRQ, ainsi que, dans la

mesure du possible, tous les ovins porteurs de l'allèle VRQ. Cela suppose que l'ensemble des individus du troupeau soient génotypés.

Sélectionner l'allèle ARR dans le noyau de sélection

L'allèle à promouvoir est l'allèle ARR qui, chez les homozygotes, confère une résistance totale. L'objectif final est que 100 % des reproducteurs ovins, mâles et femelles, soient de génotype ARR / ARR (PALHIÈRE *et al*, 2002). Le délai de réalisation de cet objectif est variable en fonction de la situation de départ de la race considérée.

Pour augmenter la fréquence de l'allèle ARR dans le noyau de sélection, il faut que les centres d'insémination artificielle et les éleveurs sélectionneurs éliminent leurs reproducteurs sensibles et les remplacent par des reproducteurs résistants. Il faut donc pouvoir leur fournir des béliers résistants. Les futurs reproducteurs seront donc choisis uniquement parmi des agneaux résistants. Pour cela, il est nécessaire qu'un grand nombre d'agneaux soient génotypés. Il peut donc être nécessaire d'augmenter les capacités d'accueil des centres d'élevage et des stations de contrôle.

Chez les sélectionneurs, l'utilisation de béliers ARR / ARR orientera la structure génétique des agnelles de renouvellement vers une augmentation de la fréquence de l'allèle ARR.

La forte utilisation des mâles d'insémination artificielle élites ARR / ARR permettra de transmettre l'allèle ARR aux futures brebis et aux futurs reproducteurs mâles.

Diffuser l'allèle ARR hors du noyau de sélection

Une fois que l'allèle ARR est bien implanté dans le noyau de sélection, l'objectif est de le faire diffuser dans toute la population. Pour cela, il est nécessaire d'utiliser au maximum tous les béliers ARR / ARR (sans les sur-utiliser, et sans mettre en péril la variabilité génétique et le niveau génétique). De plus, il faut continuer à génotyper tous les agneaux destinés à être diffusés dans les élevages sélectionneurs, pour ne diffuser que ceux qui sont résistants. Il est donc nécessaire d'en génotyper un grand nombre.

Il peut également être intéressant, pour les races qui ont une base de sélection faible par rapport à leurs effectifs, de faire des élevages « multiplicateurs de béliers ARR / ARR », pour augmenter le pouvoir de diffusion en béliers des UPRa (PALHIÈRE *et al*, 2002).

b) Protection du consommateur

Grâce à ces efforts, il devrait être possible de produire suffisamment de béliers ARR / ARR pour que tous les agneaux de boucherie aient un père ARR / ARR. Tous les agneaux seraient hétérozygotes résistants, la protection du consommateur contre un risque potentiel d'ESB serait donc, en principe, assurée. Les races de croisement terminal, qui fournissent une bonne partie des pères des agneaux de boucherie doivent donc fournir un nombre élevé de béliers résistants.

c) Aider les élevages atteints

Les élevages touchés par la tremblante doivent éliminer les individus sensibles. Il est ensuite nécessaire de pouvoir les repeupler avec des individus résistants. Il faut donc pouvoir leur fournir très rapidement des individus résistants. Chaque race doit s'organiser pour pouvoir subvenir à la demande. Si les individus résistants sont rares, il est envisageable de créer des cheptels sanitaires. Ces cheptels sont constitués uniquement de béliers résistants (ARR / ARR), mais de niveau génétique inférieur à la moyenne de la race, qui ne sont pas retenus dans les centres de sélection. Ce cheptel doit donc être utilisé uniquement en cas d'urgence, pour limiter rapidement l'incidence de la tremblante clinique. A long terme, l'idéal est que les centres de sélection puissent fournir suffisamment de béliers résistants à la tremblante et de bon niveau génétique.

d) Niveau génétique et variabilité génétique

Le risque d'une sélection sur un critère sanitaire est de négliger la sélection des caractères de production, ce qui induirait rapidement une diminution du niveau génétique moyen de la race. Il faut continuer à sélectionner pour les caractères de production, tout en étant conscient que l'intégration d'un critère de sélection supplémentaire (la résistance à la tremblante) engendrera une perte de pression de sélection sur les caractères principaux (ELSEN *et al*, 1997).

De plus, il est nécessaire d'être attentif à la variabilité génétique de chaque race. Il faut donc sélectionner des animaux résistants dans chaque famille génétique, et non pas uniquement dans la famille initialement la mieux dotée en terme de génotype PrP.

Remarque :

Pour certaines races, la tremblante ne touche qu'une partie limitée des élevages. Une solution consisterait à sélectionner sur le critère « résistance à la tremblante » uniquement dans les élevages atteints (ELSEN *et al*, 1997). Les autres élevages de la race ne tiendraient pas compte du

caractère « résistance à la tremblante ». Cette mesure aurait pour conséquence de ne pas modifier la variabilité génétique des élevages non touchés par la tremblante.

5. Le cas des races ovines à petits effectifs

La mise en œuvre d'un programme de sélection génétique pose des problèmes particuliers pour les races ovines à petits effectifs. En effet, le maintien de la variabilité génétique et du niveau moyen de la race sont des objectifs particulièrement cruciaux. Il est nécessaire d'inventorier avec précision les différentes lignées qui composent la race, ainsi que les mâles à haute valeur génétique (indépendamment du génotype PrP). Ces derniers doivent être conservés même s'ils sont de génotype très sensible. Il faut introduire la résistance dans leur descendance en pratiquant des accouplements raisonnés : la connaissance des génotypes femelles est alors intéressante.

La génétique est un excellent outil, qui, s'il est bien utilisé, permettra d'augmenter progressivement la proportion d'individus résistants à la tremblante dans le cheptel ovin français. Elle permet d'ores et déjà de mettre en œuvre des mesures de police sanitaire plus ciblées dans les élevages atteints de tremblante ovine.

III. Réglementation de la tremblante ovine

La tremblante a été ajoutée sur la liste des **maladies réputées légalement contagieuses** le 14 juin 1996, par le décret n° 96-528, suite à l'hypothèse - non confirmée – du passage de l'ESB, chez les ovins. La tremblante figure également sur la liste B de l'OIE (Office International des Epizooties). Nous allons voir quelles sont les mesures réglementaires concernant la tremblante ovine qui permettent d'organiser une lutte raisonnée contre cette maladie.

A. Surveillance de la tremblante ovine en France

1. Surveillance passive de la tremblante en France : le réseau national d'épidémiologie-surveillance

En France, deux réseaux de surveillance épidémiologique de la tremblante des petits ruminants ont été mis en place successivement et ont permis de connaître certains éléments de l'épidémiologie de la tremblante.

L'AFSSA-Sophia-Antipolis (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments, ex-CNEVA-Sophia Antipolis ou Centre National d'Etudes Vétérinaires et Alimentaires) a organisé la première étude épidémiologique, nommée « **Action tremblante grand sud** » dès 1991 (RUSSO *et al*, 1996). Elle était basée uniquement sur le volontariat et se limitait à la moitié sud de la France, où se trouve la plus forte densité d'élevages ovins. Lors d'une suspicion de tremblante, la procédure consistait à remplir un questionnaire simple et à envoyer une moitié de l'encéphale dans du formol à 10 %, et l'autre moitié sous couvert du froid. Les héli-encéphales formolés permettaient d'établir un diagnostic histologique. Les autres héli-encéphales, conservées à – 80°C à l'AFSSA-Sophia Antipolis, constituaient une banque de matériel virulent et une collection de différentes souches de tremblante.

Cette étude a permis de :

- confirmer des cas de tremblante grâce au diagnostic histologique,
- définir les classes d'âge atteintes,
- réunir des données cliniques.

Cependant, la portée de cette étude est limitée car :

- elle est localisée géographiquement,

- le financement est limité,
- les différents acteurs ne sont pas tous motivés,
- le nombre de prélèvements analysés est faible.

Depuis 1996, date à laquelle la tremblante a été inscrite sur la liste des maladies réputées légalement contagieuses, le « **Réseau Tremblante** », réseau national d'épidémiologie-surveillance de la tremblante, a succédé à « Action tremblante grand sud ». Il s'agit d'un réseau de type passif, qui couvre l'ensemble du territoire français (CALAVAS *et al*, 1999). L'objectif du Réseau Tremblante est de « connaître et de suivre l'évolution de la situation épidémiologique de la tremblante dans le temps et dans l'espace en France » (DUFOUR *et al*, 2002).

Au niveau départemental, le Réseau Tremblante est sous la responsabilité du directeur des Services Vétérinaires. Au niveau national, le Réseau Tremblante est sous l'autorité administrative de la DGAI (Direction Générale de l'alimentation) et sous l'autorité scientifique de L'AFSSA Lyon (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments), laboratoire national de référence pour la tremblante.

Le Réseau Tremblante fonctionne de la façon suivante :

Lors d'une suspicion de tremblante, l'éleveur et / ou son vétérinaire sanitaire doivent la déclarer aux Services Vétérinaires. Un questionnaire permet de recueillir, puis de centraliser les informations épidémiologiques relatives à cette suspicion. Le diagnostic est ensuite confirmé ou infirmé par une analyse histologique ou immuno-histochimique.

Le point faible du Réseau Tremblante est la déclaration des suspicions. En effet, bien qu'obligatoire, il semblerait que la déclaration ne soit pas toujours systématique. Une meilleure sensibilisation des différents acteurs permettrait probablement d'améliorer ce point (DUFOUR *et al*, 2002).

A cette surveillance passive, basée sur la déclaration des suspicions de tremblante par les éleveurs et leur vétérinaire sanitaire, s'ajoute depuis peu un système de dépistage des cas de tremblante ovine.

2. Surveillance active de la tremblante en France : tests de dépistage à l'abattoir et à l'équarrissage

Un programme d'estimation de la prévalence de la tremblante chez les ovins et caprins à l'abattoir et à l'équarrissage a été mis en place par la Direction Générale de l'Alimentation en 2002 (GESLAIN-LANEELLE C., 2002).

Ce programme consiste à prélever des troncs cérébraux d'ovins (et de caprins) de plus de 18 mois abattus pour la consommation, morts ou euthanasiés. Le prélèvement doit comprendre l'obex. Les prélèvements sont ensuite analysés par un test de dépistage rapide : soit par le test Biorad®, soit par le test Prionics®, qui sont tous deux adaptés au dépistage de l'ESB. Cependant, pour le dépistage de la tremblante, il semblerait que le test Biorad® ait une meilleure sensibilité analytique : son utilisation serait préférable à l'utilisation simultanée de deux tests de caractéristiques différentes (HIRSCH, 2003).

Les résultats des analyses doivent être connus au maximum 24 heures après le prélèvement (ou 48 heures si le prélèvement provient d'un équarrissage). En effet, un résultat positif modifie le devenir des carcasses.

En cas de résultat non négatif, le Laboratoire National de Référence de la tremblante (AFSSA Lyon) met en œuvre une analyse de confirmation par Western-Blot :

- en cas de discordance entre le test rapide et le Western-Blot, une analyse complémentaire par immuno-histochimie est réalisée,
- en cas de confirmation du diagnostic, des analyses sont mises en œuvre pour distinguer tremblante et ESB (ELISA ou Western-Blot discriminantes, ou, en dernier recours, inoculation à la souris).

Un résultat positif entraîne, bien sûr, l'application des mesures de police sanitaire dans les élevages concernés.

Entre avril et novembre 2002, environ 59 900 ovins ont été testés, soit approximativement 10 % des ovins qui ont été abattus ou collectés à l'équarrissage.

Ces deux systèmes de surveillance, passif et actif, permettent :

- de mieux connaître l'incidence réelle de la tremblante en France, très mal connue auparavant,
- de détecter un maximum des cas de tremblante afin d'appliquer les mesures de police sanitaire dans les élevages concernés.

B. Police sanitaire de la tremblante ovine

Dès 2002, il a été décidé de tenir compte des différences de sensibilité génétique des ovins à la tremblante pour l'application des mesures de police sanitaire (arrêté du 15 mars 2002). Cet arrêté a été précisé et abrogé par l'arrêté du 27 janvier 2003, paru au journal officiel n°26 du 31 janvier 2003, que nous détaillons ici.

1. Définitions

a) Ovins suspects de tremblante

« Les ovins vivants, abattus ou morts qui présentent ou ont présenté des troubles neurologiques ou comportementaux ou une détérioration progressive de l'état général liée à une atteinte du système nerveux central et pour lesquels les informations recueillies sur la base d'un examen clinique, de la réponse à un traitement, d'un examen post mortem ou d'une analyse de laboratoire ante ou post mortem ne permettent pas d'établir un autre diagnostic » sont suspects de tremblante.

« Les ovins abattus, euthanasiés ou morts présentant un résultat non négatif à un test rapide spécifique à la tremblante » sont également suspects de tremblante.

b) Ovins atteints de tremblante

Sont considérés atteints de tremblante :

- les ovins pour lesquels des lésions histologiques de l'encéphale confirment la nature de la maladie,
- les ovins pour lesquels l'analyse d'un fragment du système nerveux central donne un résultat positif avec la technique de Western-Blot ou d'immuno-histochimie.

c) Nomenclature des allèles du gène PrP

- ✓ L'allèle du gène PrP codant pour les acides aminés Alanine (A) en position 136, Arginine (R) en position 154 et Arginine (R) en position 171 est dénommé **ARR**.
- ✓ L'allèle du gène PrP codant pour les acides aminés Alanine (A) en position 136, Histidine (H) en position 154 et Glutamine (Q) en position 171 est dénommé **AHQ**.
- ✓ L'allèle du gène PrP codant pour les acides aminés Alanine (A) en position 136, Arginine (R) en position 154 et Glutamine (Q) en position 171 est dénommé **ARQ**.
- ✓ L'allèle du gène PrP codant pour les acides aminés Alanine (A) en position 136, Arginine (R) en position 154 et Histidine (H) en position 171 est dénommé **ARH**.
- ✓ L'allèle du gène PrP codant pour les acides aminés Valine (V) en position 136, Arginine (R) en position 154 et Glutamine (Q) en position 171 est dénommé **VRQ**.

d) Ovins génétiquement très sensibles à la tremblante

Les ovins dont le génotype par rapport au gène PrP comporte au moins un allèle VRQ sont considérés comme génétiquement très sensibles à la tremblante.

Remarque :

Un ovin de génotype ARR / VRQ est biologiquement très peu sensible à la tremblante, mais est considéré légalement comme très sensible. Il est vrai que d'un point de vue épidémiologique, il est préférable qu'il soit éliminé car il est porteur d'un allèle d'hypersensibilité.

Il existe donc une discordance entre la législation et la réalité biologique.

e) Ovins génétiquement sensibles à la tremblante

Les ovins dont le génotype par rapport au gène PrP appartient à l'un des génotypes suivants sont considérés comme génétiquement sensibles à la tremblante :

ARQ / ARQ, ARH / ARH, AHQ / AHQ, ARQ / AHQ, ARQ / ARH.

Remarques :

- L'allèle AHQ confère en général une résistance à la tremblante. Les ovins de génotype AHQ / AHQ sont donc plutôt résistants d'un point de vue biologique. Mais d'un point de vue législatif, ils sont « sensibles ».
- Le génotype AHQ / ARH n'est pas mentionné dans l'arrêté. Il n'a pour l'instant pas été identifié chez les races ovines françaises.

Cas particulier des mâles destinés à la reproduction

Les mâles destinés à la reproduction ayant les génotypes ARR / AHQ, ARR / ARQ et ARR / ARH sont également considérés comme génétiquement sensibles à la tremblante.

Remarque :

Ces trois derniers génotypes sont pourtant, d'un point de vue biologique, très peu sensibles à la tremblante. Pour les mâles reproducteurs, le seul génotype qui ne soit pas classé en « sensible » ou en « très sensible » est le génotype ARR / ARR. En effet, l'objectif génétique pour les mâles reproducteurs est qu'ils ne transmettent que des allèles ARR, ce qui justifie une réglementation plus sévère à leur égard.

2. Mesures applicables en cas de suspicion de tremblante ovine

Lors de suspicion de tremblante, l'exploitation est placée sous arrêté préfectoral de mise sous surveillance (APMS). L'ovin suspect est isolé puis abattu, ou euthanasié sur place. Les

prélèvements nécessaires au diagnostic (encéphale) et au génotypage (prélèvement de sang) sont réalisés, puis le cadavre est détruit par le service d'équarrissage.

S'il s'agit d'une femelle laitière, son lait est détruit.

Les ovins de l'exploitation sont recensés, leur identification est contrôlée et mise à jour. Il est temporairement interdit de vendre, déplacer ou d'exposer les ovins, ainsi que d'introduire de nouveaux ovins dans l'exploitation. Les ovins ne doivent pas sortir de l'exploitation.

De plus, les exploitations où l'ovin suspect est né et toutes celles où il a mis bas sont considérées à risque ; elles sont également placées sous arrêté préfectoral de mise sous surveillance.

3. Mesures applicables en cas de confirmation de tremblante ovine

Lorsque la suspicion de tremblante est confirmée par l'analyse, deux cas de figure sont distingués :

- l'ovin atteint de tremblante a séjourné dans la même exploitation depuis sa naissance et jusqu'à six mois au moins avant la suspicion de tremblante,
- l'ovin atteint de tremblante a séjourné dans des exploitations différentes depuis sa naissance.

a) Lorsque l'ovin atteint de tremblante a séjourné dans la même exploitation depuis sa naissance et jusqu'à six mois au moins avant la suspicion de tremblante

Dans ce cas, l'exploitation est placée sous arrêté préfectoral portant déclaration d'infection (APDI). Tous les ovins de l'exploitation présentant des signes cliniques de tremblante sont euthanasiés et leurs carcasses détruites.

Un prélèvement sanguin est réalisé sur l'ensemble des ovins de l'exploitation afin de réaliser un génotypage du gène PrP.

Après les résultats des génotypages, les ovins appartenant aux catégories génétiquement sensibles et très sensibles à la tremblante sont isolés et marqués. Ces ovins doivent être euthanasiés dans un délai d'un mois, leurs cadavres sont détruits à l'équarrissage. Les femelles gestantes marquées doivent être euthanasiées avant leur mise-bas, afin d'éviter une contamination possible d'autres animaux par leur placenta.

Les agneaux nés des femelles considérées génétiquement résistantes à la tremblante font l'objet d'un génotypage dans les cinq mois suivant la prise de l'APDI. Ceux qui s'avèrent génétiquement sensibles et très sensibles à la tremblante sont marqués, euthanasiés et détruits.

Par ailleurs, il est interdit de faire sortir de l'exploitation des ovins appartenant aux catégories génétiquement sensibles et très sensibles à la tremblante, et d'introduire dans l'exploitation des ovins appartenant aux mêmes catégories. Le repeuplement et le renouvellement du cheptel doivent se faire uniquement à partir d'animaux n'appartenant pas aux catégories génétiquement sensibles et très sensibles, et ce pendant au moins trois ans après la levée de l'APDI.

L'APDI est levé après l'élimination de tous les animaux marqués. Un suivi sanitaire et technique approfondi est réalisé par un vétérinaire sanitaire pendant les trois années suivant la levée de l'APDI.

Il existe toutefois des dérogations :

- ⇒ Tous les agneaux âgés de moins de deux mois peuvent être envoyés à l'abattoir sans génotypage. Les intestins et la tête de ces animaux sont néanmoins retirés de la consommation humaine et détruits. En effet, le premier lieu où l'infectiosité est retrouvée est l'intestin (plaques de Peyer). Chez les animaux les plus sensibles (VRQ / VRQ), cette infectiosité peut être détectée très tôt.
- ⇒ Les agneaux ayant entre deux et six mois, et pour lesquels il est établi avec certitude qu'au moins un des deux parents est de génotype ARR / ARR, peuvent être envoyés à l'abattoir sans génotypage. En effet, étant au moins hétérozygotes ARR, ils sont très peu sensibles à la tremblante et, à leur âge, peuvent être consommés sans risque.
- ⇒ L'éleveur peut être autorisé, sous couvert d'un nouvel APDI, à conserver des femelles reproductrices appartenant à la catégorie génétiquement sensible pendant deux campagnes d'agnelages. Cette autorisation est donnée si, après le génotypage, il apparaît que le taux d'animaux reproducteurs génétiquement sensibles et très sensibles est important. Cela permet à l'éleveur de ne pas perdre brutalement les qualités génétiques de son troupeau, tout en sélectionnant pour la résistance à la tremblante.

b) Lorsque l'ovin atteint de tremblante a séjourné dans des exploitations différentes depuis sa naissance

Dans ce cas, l'exploitation de naissance de l'ovin atteint ainsi que toutes les exploitations où il a mis bas sont mises sous arrêté préfectoral de mise sous surveillance (APMS). En effet, en raison de l'importance de la transmission horizontale, l'identification de l'exploitation où la brebis atteinte

a été contaminée, ainsi que celle(s) dans laquelle (lesquelles) elle a pu contaminer d'autres ovins passe par la mise en évidence ultérieure de nouveaux cas cliniques.

Les exploitations sous APMS sont soumises aux obligations suivantes :

- elles doivent déclarer tous les mouvements d'ovins au directeur départemental des services vétérinaires (lors d'introductions : nombre, âge, identification, provenance et date d'introduction ; lors de sortie d'animaux vivants de moins de 12 mois : âge, nombre, destination, date de sortie). Les ovins vivants de plus de 12 mois qui sortent de l'exploitation pour abattage et consommation doivent être accompagnés d'un laissez-passer délivré par le directeur départemental des services vétérinaires,
- elles doivent déclarer toutes les mortalités d'ovins de plus de 12 mois au directeur départemental des services vétérinaires,
- tous les ovins de plus de 12 mois euthanasiés, morts, mis à la réforme ou abattus pour la consommation humaine doivent faire l'objet d'un test de dépistage rapide de la tremblante.

Si l'un de ces tests se révèle positif, une suspicion de tremblante est émise, et les mesures visées au paragraphe III.B.2. sont prises.

Ces mesures permettent d'identifier, parmi les exploitations où l'ovin atteint a séjourné, celles où il existe effectivement une transmission de la tremblante. Cela permet d'éviter de soumettre toutes les exploitations où l'ovin atteint a séjourné aux mesures lourdes d'un arrêté préfectoral portant déclaration d'infection.

4. Comparaison avec l'ancienne police sanitaire de la tremblante ovine

L'arrêté du 28 mars 1997 fixait les anciennes mesures de police sanitaire relatives à la tremblante ovine et caprine (PLANTADY, 2002). La principale différence avec l'actuelle police sanitaire concerne les animaux du troupeau qui ne présentaient pas de symptômes : ils ne subissaient pas de génotypage. En revanche, une enquête épidémiologique était mise en place pour déterminer si l'évolution de la tremblante dans le troupeau concerné était sporadique ou enzootique.

Si plus de 10 % des animaux du troupeau ou d'une même classe d'âge ou d'un même lot étaient atteints de tremblante en un an, l'évolution de la tremblante était dite enzootique. Dans tous les autres cas, l'évolution de la tremblante était sporadique.

L'euthanasie et la destruction des animaux atteints cliniquement représentaient les seules mesures de police sanitaire en cas d'évolution sporadique.

En revanche, lors d'évolution enzootique, les animaux appartenant au lot ou à la classe d'âge concerné, ainsi que les derniers-nés de ces animaux et les derniers-nés des brebis présentant des symptômes étaient marqués puis abattus. La tête, la moelle épinière et les viscères abdominaux et thoraciques étaient saisis.

La possibilité de connaître le degré de sensibilité génétique des ovins à la tremblante permet donc de mieux cibler les ovins à abattre et autorise une lutte mieux organisée et plus efficace.

C. Autres mesures

En plus de la police sanitaire de la tremblante, diverses mesures ont été adoptées afin :

- de protéger le consommateur,
- de limiter la transmission de la tremblante,
- d'aider des éleveurs à avoir les meilleurs troupeaux possible.

1. Retrait des matériaux à risques spécifiés (M.R.S.).

La distribution de la protéine prion dans l'organisme des ovins étant large, et le passage de l'ESB aux ovins possible, il a été décidé de retirer systématiquement de la consommation humaine certains organes des ovins. En France, l'arrêté ministériel du 17 mars 1992 modifié par l'arrêté du 19 juillet 2001 donne la liste des M.R.S. chez les ovins (GANIERE, 2002).

Pour tous les ovins, et ce, quel que soit leur âge, les organes suivants doivent être retirés de la consommation humaine :

- la rate,
- la tête entière, comprenant les yeux et les amygdales, mais à l'exclusion de l'encéphale, de la langue et des muscles masséters.

Pour les ovins de six mois et plus, deux organes doivent être retirés en plus des organes sus-cités :

- la moelle épinière,
- l'encéphale.

Le nombre et le type d'organes retirés varient avec l'âge des ovins abattus car l'infectiosité est présente dans un nombre d'organes variable selon l'âge de l'individu : l'infectiosité est retrouvée relativement précocement dans la rate et les amygdales, alors que le système nerveux central est atteint plus tardivement.

Tous les matériaux à risque spécifiés sont détruits par incinération.

2. Alimentation des ovins

La tremblante étant transmissible par voie orale, l'utilisation de farines de viandes contaminées pour l'alimentation des ovins pourrait être impliquée dans la transmission de la tremblante ou de l'ESB entre élevages. L'utilisation des farines de viandes ou d'os dans l'alimentation et la fabrication d'aliments destinés aux ovins est par conséquent interdite (GANIERE, 2002).

3. Qualification des cheptels

L'arrêté du trois avril 1998, paru au Journal Officiel de la République Française du cinq mai 1998, organise un contrôle sanitaire officiel des ventes de reproducteurs ovins et caprins vis-à-vis de la tremblante (CSO-Tremblante).

Le CSO-Tremblante est dirigé dans chaque département par le Directeur des Services Vétérinaires. Les éleveurs commercialisant des ovins reproducteurs qui désirent être qualifiés vis-à-vis de la tremblante doivent :

- posséder un cheptel correctement identifié et régulièrement qualifié vis-à-vis de la brucellose,
- n'avoir eu aucun cas clinique de tremblante dans les deux ans précédant la demande.

Les éleveurs inscrits au CSO-Tremblante doivent fournir chaque année un certain nombre de femelles reproductrices de réforme en vue de l'analyse histo-pathologique de l'encéphale. La qualification n'est maintenue que si les analyses sont favorables.

Le vétérinaire sanitaire réalise des visites régulières pour vérifier l'absence de cas cliniques de tremblante.

De plus, les animaux introduits dans un cheptel inscrit au CSO-Tremblante ne doivent provenir que de cheptels eux-mêmes inscrits au CSO-Tremblante.

Ce dispositif permet aux éleveurs non sélectionneurs d'acheter des reproducteurs indemnes de tremblante, mais pas forcément génétiquement résistants à la tremblante.

4. Programme national d'amélioration génétique des ovins pour la résistance à la tremblante

Compte tenu des connaissances acquises sur la résistance génétique des ovins à la tremblante, et du risque du passage de l'ESB chez les ovins, le Ministère de l'Agriculture et de la Pêche a décidé en 2002 de mettre en œuvre un programme d'amélioration génétique des races ovines françaises (PALHIÈRE *et al.*, 2002). De nombreuses races ovines avaient déjà commencé à utiliser l'outil génétique dans la lutte contre la tremblante, leurs actions sont désormais centralisées. Les modalités de ce programme ont été validées par la CNAG (Commission Nationale pour l'Amélioration Génétique). Ce programme est mis en place pour cinq ans, sous la direction scientifique de l'INRA (Institut National de la Recherche Agronomique). Les maîtres d'œuvre sont les UPRa (Unités nationales de sélection et de Promotion de Race) ou, à défaut, les unités de sélection de chaque race ovine. Ces organismes doivent établir un programme de sélection adapté à la race qui les concerne. Les mesures techniques et financières relatives au programme national d'amélioration génétique pour la résistance à la tremblante sont décrites dans l'arrêté du 27 mars 2003. Cet arrêté donne notamment la définition des animaux résistants et sensibles :

- individus résistants : tout individu de génotype ARR / ARR ou ARR / AHQ ou ARR / ARQ,
- individus sensibles : tout individu porteur de l'allèle VRQ, ainsi que les béliers de génotype ARQ / ARQ.

Cette définition diffère légèrement de celle donnée par la police sanitaire de la tremblante ovine.

Les actions financées par l'Etat dans le cadre du programme d'amélioration génétique sont les suivantes :

- le génotypage des reproducteurs ovins de race pure (les individus à génotyper sont définis par chaque programme racial), leur élimination et leur remplacement s'ils sont sensibles (l'Etat prend en charge l'exécution de l'analyse de génotypage et l'encadrement technique associé à hauteur de 22 €par analyse),
- la collecte et la conservation de la semence de béliers résistants ARR / ARR dans un but sanitaire si cela est nécessaire et prévu par le programme de sélection racial (8 € par paille),
- la collecte et la conservation à la cryobanque nationale de la semence de béliers sensibles, afin de conserver le patrimoine génétique (8 €par paille).

Ce programme national d'amélioration génétique donne donc à chaque race ovine les moyens de sélectionner pour la résistance à la tremblante, tout en tenant compte des particularités de la race.

En résumé, les principaux dispositifs mis en œuvre en France dans le cadre du programme national d'éradication de la tremblante ovine sont :

- un réseau de surveillance épidémiologique et un système de dépistage des élevages atteints par tests rapides sur des ovins abattus ou euthanasiés,
- des mesures de police sanitaire tenant compte du génotype des animaux pour éradiquer la tremblante dans les troupeaux atteints,
- un programme d'amélioration génétique basé sur le polymorphisme du gène PrP qui a pour but d'augmenter la résistance des animaux dans tous les élevages.

IV. Resultats des genotypages et strategies de selection

A. Les grandes races ovines françaises

1. Caractéristiques des échantillons génotypés pour les grandes races ovines françaises

Nous avons les résultats de l'enquête européenne 2003 pour 31 grandes races ovines françaises. Pour chaque race, un nombre variable d'individus a été génotypé (tableau IV). De plus, le type d'individus génotypé varie en fonction de la race (tableau IV) : pour certaines races, ce sont les béliers qui ont été génotypés ; pour d'autres, ce sont les mères à béliers...

Tableau IV : Caractéristiques des échantillons génotypés pour les grandes races ovines françaises

Races	Taille de l'échantillon génotypé	Nombre de brebis de la race*	Taille de l'échantillon / nombre de brebis	Composition de l'échantillon
Races allaitantes				
Berrichon du Cher	1068	141000	0,8 %	Agneaux nés en 2002 + béliers actifs en 2002
Bizet	100	7000	1,4 %	
Blanc du Massif Central	2761	400000	0,7 %	
Causses du Lot	1129	150000	0,8 %	
Charmoise	710	20000	3,6 %	
Est à laine Mérinos	103	50000	0,2 %	
Grivette	157	15000	1,0 %	
Hampshire	156	4000	3,9 %	
Ile de France	2618	260000	1,0 %	
INRA 401	546	44500	1,2 %	
Lacaune viande	853	443500	0,2 %	
Limousine	333	150000	0,2 %	
Mérinos d'Arles	739	250000	0,3 %	
Mouton Charollais	3198	374000	0,9 %	
Mouton Vendéen	1302	225000	0,6 %	
Noire du Velay	216	25000	0,9 %	
Préalpes du Sud	814	263000	0,3 %	
Rava	259	40000	0,6 %	
Rouge de l'Ouest	943	240000	0,4 %	
Suffolk	798	38000	2,1 %	
Tarasconnaise	284	2500	11,36 %	
Texel	1855	300000	0,6 %	
Clun-Forest	97	300	32,3 %	Indéterminé
Dorset-Down	46	2000	2,3 %	
Finnois	76	255	29,8 %	
Romanov	366	5000	7,3 %	
Races laitières				
Lacaune lait	1361	840000	0,2 %	Béliers nés en 2001
Basco-Béarnaise	1131	76000	1,5 %	Mères à béliers
Corse	1598	90000	1,8 %	
Manech Tête Noire	760	122000	0,6 %	
Manech Tête Rousse	1234	214000	0,6 %	

* d'après les évaluations de la base de données du Bureau des Ressources Génétiques

La taille des échantillons varie de 46 individus (pour la race Dorset-Down) à 3198 individus (pour la race Charollaise). Nous l'avons comparée au nombre de brebis de chaque race. En effet, l'effectif de brebis est une donnée plus facilement accessible que l'effectif total d'une race, et il permet de donner une bonne indication de l'importance numérique de la race considérée.

Pour toutes les grandes races ovines françaises, le rapport nombre d'individus génotypés / nombre de brebis est inférieur à quatre pour cent (à l'exception de quatre races : la Tarasconnaise, la Clun-Forest, la Finnoise et la Romanov). De plus, pour plus de la moitié des grandes races, ce même rapport est inférieur à un pour cent. Les tailles des échantillons sont donc globalement faibles par rapport aux effectifs de brebis des races correspondantes.

De plus, les individus génotypés appartiennent à des catégories de sexe et d'âge précises (mères à béliers, ou agneaux nés en 2002...).

Pour ces deux raisons, il est légitime se demander si les fréquences génotypiques calculées à partir de ces échantillons sont représentatives des génotypes de la population entière.

Les fréquences génotypiques présentées ici résument, avec les limites précisées ci-dessus, la situation de chaque race en 2003. Pour les races ayant commencé une sélection pour la résistance à la tremblante depuis plusieurs années, les fréquences génotypiques connues aujourd'hui sont le résultat de plusieurs années de sélection. C'est le cas pour la race Lacaune lait qui a commencé une sélection pour la résistance à la tremblante en 1995, ou pour la race Corse qui a commencé en 1999. Les fréquences génotypiques présentées dans notre travail ne correspondent donc pas aux situations initiales de chaque race.

2. Résultats des génotypages des grandes races ovines françaises (enquête européenne 2003)

Notre objectif est d'avoir un aperçu clair des fréquences génotypiques des grandes races ovines françaises. L'ensemble des résultats bruts (nombre d'individus de chacun des 15 génotypes pour chaque race) est présenté en annexe 1.

Pour simplifier la lecture des résultats, nous avons regroupé les 15 génotypes PrP en trois catégories : résistant, sensible ou très sensible, en nous inspirant à la fois du classement défini par la

police sanitaire de la tremblante et du classement défini par le programme national d'amélioration génétique (tableau V).

Tableau V : Différentes classifications des géotypes PrP ovins en catégories résistant, sensible et très sensible (d'après les arrêtés ministériels du 27 janvier 2003 fixant les mesures de police sanitaire relatives à la tremblante ovine et du 27 mars 2003 fixant les mesures techniques et financières relatives au programme national d'amélioration génétique pour la résistance à la tremblante)

Géotype	Classification de la police sanitaire de la tremblante *	Classification du programme national d'amélioration génétique pour la résistance à la tremblante*	Classification utilisée pour la suite de notre travail
ARR / ARR	-	Résistant	Résistant
ARR / AHQ	-	Résistant	Résistant
ARR / ARH	-	-	Résistant
ARR / ARQ	-	Résistant	Résistant
AHQ / AHQ	Sensible	-	Sensible
AHQ / ARH	-	-	Sensible
AHQ / ARQ	Sensible	-	Sensible
ARH / ARH	Sensible	-	Sensible
ARH / ARQ	Sensible	-	Sensible
ARQ / ARQ	Sensible	-	Sensible
ARR / VRQ	Très sensible	Sensible	Très sensible
AHQ / VRQ	Très sensible	Sensible	Très sensible
ARH / VRQ	Très sensible	Sensible	Très sensible
ARQ / VRQ	Très sensible	Sensible	Très sensible
VRQ / VRQ	Très sensible	Sensible	Très sensible

*La classification est différente pour les béliers reproducteurs

La catégorie que nous intitulons « géotypes résistants » regroupe tous les animaux dont le géotype comporte un allèle ARR, à l'exception des individus ARR / VRQ.

La catégorie que nous intitulons « géotypes sensibles » regroupe tous les animaux dont le géotype ne comporte ni un allèle VRQ, ni un allèle ARR.

La catégorie que nous intitulons « géotypes très sensibles » regroupe tous les animaux dont le géotype comporte au moins un allèle VRQ, y compris les individus ARR / VRQ.

La police sanitaire de la tremblante et le programme national d'amélioration génétique prévoient une distinction entre les mâles destinés à la reproduction et tous les autres individus pour la détermination de la catégorie de géotype. Nous avons choisi de nous inspirer de la classification

proposée pour les individus autres que les mâles reproducteurs (tableau V). Ce choix est discutable puisque, pour la majorité des grandes races, les individus génotypés sont des mâles reproducteurs. Cependant, la classification choisie est plus proche de la réalité biologique que la classification concernant les mâles reproducteurs : elle nous paraît donc plus adaptée à notre objectif.

Nous avons décidé de classer les grandes races ovines françaises en cinq grands groupes, en fonction de leurs fréquences génotypiques (tableau VI). Les races appartenant au groupe 1 ont les fréquences génotypiques les plus favorables ; les races appartenant au groupe 5 ont les fréquences génotypiques les moins favorables.

Tableau VI : Définition de cinq groupes de races ovines en fonction du pourcentage d'individus de génotype très sensible et du pourcentage d'individus de génotype résistant

	Pourcentage d'individus de génotype très sensible	Pourcentage d'individus de génotype résistant
Groupe 1	< 10%	> 50 %
Groupe 2	< 10%	< 50 %
Groupe 3	10 à 50 %	> 50 %
Groupe 4	10 à 50 %	< 50 %
Groupe 5	> 50 %	❖

Les résultats des génotypages 2003 des races ovines françaises sont résumés dans le tableau VII.

Tableau VII : Comparaison du pourcentage d'individus présents dans chaque catégorie de génotypes « PrP » en 2003 chez les grandes races ovines françaises (d'après les résultats de l'enquête européenne de génotypage des ovins 2003, aimablement fournis par Mr. Brochard, de l'Institut de l'Élevage). Dans chaque groupe, les races sont classées par ordre croissant de pourcentage d'individus de génotype très sensible

Groupe	Races	Génotypes résistants*	Génotypes sensibles**	Génotypes très sensibles***
Groupe 1	Bizet	81	19	0
	Dorset-Down	76	24	0
	Corse	67	33	0.2
	Basco-Béarnaise	56	44	0.2
	Lacaune lait	87	12	1
	Manech Tête Noire	72	27	1
	Limousine	70	29	1
	Clun-Forest	87	11	2
	Hampshire	81	16	3
	Grivette	67	30	3
	Rava	67	30	3
	Préalpes du Sud	65	32	3
	Tarasconnaise	64	33	3
	Mérinos d'Arles	61	36	3
	Berrichon du Cher	91	2	7
Suffolk	81	12	7	
INRA 401	81	12	7	
Lacaune viande	81	11	8	
Groupe 2	Finnois	11	89	0
	Est à laine Mérinos	31	68	1
	Manech Tête Rousse	38	58	4
	Mouton Vendéen	34	62	4
	Noire du Velay	39	53	8
Groupe 3	Causses du Lot	77	9	14
	Rouge de l'Ouest	72	8	20
	Ile de France	74	1	25
	Mouton Charollais	51	19	30
Groupe 4	Blanc du Massif Central	41	44	15
	Texel	49	35	16
	Romanov	29	46	25
	Charmoise	48	24	28

*Génotypes résistants = tous les génotypes comprenant au moins un allèle ARR, à l'exception du génotype ARR / VRQ

**Génotypes sensibles = tous les génotypes ne comprenant ni un allèle VRQ, ni un allèle ARR

***Génotypes très sensibles = tous les génotypes comprenant au moins un allèle VRQ

3. Bilan du génotypage

La majorité des grandes races ovines françaises est relativement bien placée en terme de génotype PrP : 18 d'entre elles appartiennent au « groupe 1 », donc ont un profil de génotype PrP favorable. Seulement cinq races font partie du « groupe 2 » ; quatre du « groupe 3 » et quatre du « groupe 4 ». Le « groupe 5 », le plus défavorable, n'est pas représenté.

Il serait extrêmement intéressant de comparer ces résultats avec la fréquence de la tremblante clinique dans chaque race ovine. En effet, les travaux concernant la résistance génétique à la tremblante ovine ont été réalisées sur plusieurs races, mais pas sur toutes les races ovines : la comparaison du profil génotypique avec la fréquence de la tremblante clinique race par race permettrait de renforcer (ou non) l'idée de l'universalité de la résistance génétique. Malheureusement, il n'existe pas, du moins à notre connaissance, de fichier regroupant ces données.

La résistance à la tremblante des races ovines françaises est donc très variable. Pour mettre en place un programme de sélection, il est donc nécessaire de raisonner race par race. Nous allons maintenant détailler les stratégies de sélection mises en œuvre pour deux grandes races ovines ayant une situation initiale très différente en terme de résistance génétique à la tremblante.

4. Exemples de stratégies de sélection

a) Exemple de la race Lacaune lait

Dans la race Lacaune lait, les premiers génotypages PrP ont été réalisés en 1995 (ELSEN *et al*, 2002). Depuis 1996, les pères à béliers ont été choisis uniquement parmi les béliers qui avaient au moins un allèle ARR. Les résultats de cette sélection sont résumés dans le tableau VIII.

Tableau VIII : Evolution du génotype PrP avant et après cinq ans de sélection chez les béliers d'insémination artificielle (IA) de race Lacaune lait (d'après ELSEN *et al*, 2002)

	1996	2001
Proportion de béliers d'IA homozygotes sensibles	24 %	7 %
Proportion de béliers d'IA homozygotes résistants (ARR / ARR)	28 %	46 %
Fréquence de l'allèle ARR pour les béliers d'IA	0.53	0.68

En 1996, les génotypes PrP étaient relativement favorables, avec déjà 28 % de béliers ARR / ARR. En cinq ans, la proportion de béliers ARR / ARR a presque atteint les 50 %, alors que la proportion de béliers homozygotes sensibles a été divisée par trois. En 2001, la situation était donc nettement améliorée. Suite à ces résultats, il a été décidé qu'à partir de 2002, les béliers sélectionnés par les centres d'élevage seront tous homozygotes ARR / ARR.

Ces résultats montrent que pour une race initialement relativement bien placée en terme de génotype PrP, il est possible d'améliorer assez rapidement la structure génétique de la population en faveur de la résistance à la tremblante.

b) Exemple de la race Manech Tête Rousse

La situation de la race Manech Tête Rousse est bien différente : elle était initialement très touchée par la tremblante. En 1999, seulement quatre pour cent des béliers d'insémination artificielle étaient homozygotes ARR / ARR (ELSEN *et al*, 2002).

Face à cette situation, il a été décidé de créer rapidement un « cheptel sanitaire », constitué de béliers ARR / ARR, mais de valeur génétique inférieure à celle des béliers à haute valeur laitière du « cheptel génétique ». Les béliers du cheptel sanitaire sont utilisés par insémination artificielle dans les élevages touchés par la tremblante. D'après les premiers résultats, l'incidence de la tremblante clinique a remarquablement diminué dans ces élevages.

En parallèle, un programme de sélection a été mis en place dans le cheptel génétique pour augmenter la résistance à la tremblante. Les béliers sont testés lors de leur entrée en centre

d'élevage. Les mères à béliers sont également testées afin d'optimiser les accouplements raisonnés. Les résultats de cette sélection sont résumés dans le tableau IX.

Tableau IX : Evolution du génotype PrP avant et après quatre ans de sélection chez les béliers d'insémination artificielle de race Manech Tête Rousse (d'après ELSEN *et al*, 2002)

	1998	2001
Proportion de béliers d'IA homozygotes résistants (ARR / ARR)	4 %	15 %
Proportion de béliers d'IA hétérozygotes ARR / ARQ	24 %	44 %
Fréquence de l'allèle ARR pour les béliers d'IA	0.20	0.39

En 1998, l'allèle ARR était peu représenté chez les béliers d'insémination artificielle. En trois ans de sélection, sa fréquence a presque doublé. La proportion de béliers ARR / ARR a été multipliée par trois, mais elle n'atteint que 15 %. Il est donc nécessaire de poursuivre les efforts de sélection.

Pour les races initialement très sensibles à la tremblante, la sélection pour la résistance à la tremblante est un travail de longue haleine. Il est judicieux de créer un cheptel sanitaire de béliers résistants pour pouvoir venir en aide rapidement aux élevages atteints qui subissent des pertes économiques à cause des cas cliniquement exprimés.

B. Les races ovines françaises à petits effectifs

1. Les races ovines françaises à petits effectifs

L'arrêté du 30 août 2002 fixant les mesures techniques et financières relatives au programme national d'amélioration génétique à la tremblante donne en annexe la liste des races ovines françaises à petits effectifs. Il s'agit des 24 races représentées sur la figure 4.

Il s'agit le plus souvent de races qui ont été plus ou moins délaissées au profit de races plus productives et / ou plus dynamiques sur le plan de la sélection ou de la commercialisation des

reproducteurs. Les races ovines à petits effectifs sont généralement attachées à un terroir. Les berceaux de ces races sont présentés dans la figure 4.

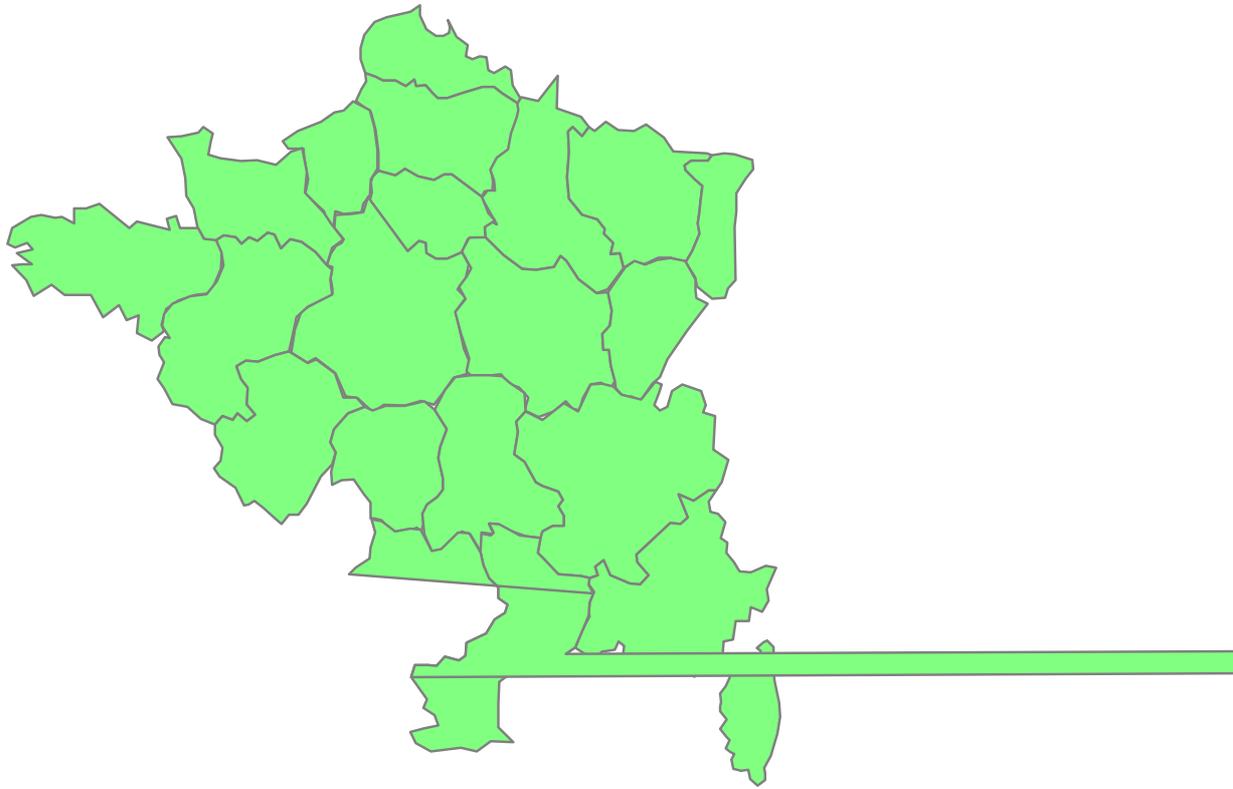


Figure 4 : Localisation des berceaux des races ovines à petits effectifs françaises (d'après BABO, 2000)

2. Caractéristiques des échantillons génotypés pour les races ovines à petits effectifs

Nous avons à notre disposition les résultats de 22 races ovines à petits effectifs. En effet, nous n'avons pas pu obtenir de résultat pour la race Mérinos précoce car il n'existe plus d'association la défendant, elle se retrouve donc en dehors du programme national d'amélioration génétique. En ce qui concerne la race Brigasque, les éleveurs ont fait opposition à la diffusion des résultats.

Les caractéristiques des échantillons d'individus génotypés sont variables (tableau X). Pour la majorité des races à petits effectifs, les individus génotypés appartiennent à des catégories de sexe et d'âge non connues.

Tableau X : Caractéristiques des échantillons génotypés pour les races ovines françaises à petits effectifs

Race	Taille de l'échantillon génotypé	Nombre de brebis de la race*	Taille de l'échantillon / nombre de brebis	Composition de l'échantillon
Aure et Campan	33	10000	0,3 %	Indéterminé
Avranchin	246	537	45,8 %	
Barégeoise	10	3000	0,3 %	
Belle Ile	71	150	47,3 %	
Berrichon de l'Indre	97	1000	9,7 %	
Boulonnaise	104	3000	3,5 %	
Castillonnaise	49	1400	3,5 %	
Caussearde des Garrigues	55	2200	2,5 %	
Cotentin	199	2000	1,0 %	
Landaise	477	850	56,1 %	
Landes de Bretagne	83	475	17,5 %	
Lourdaise	27	900	3,0 %	
Mérinos de Rambouillet	239	130	183,8 %	
Ouessant	108	3904	2,8 %	
Raïole	59	2101	2,8 %	
Rouge du Roussillon	206	3200	6,4 %	
Roussin de la Hague	243	3000	8,1 %	
Solognote	120	2500	4,8 %	
Southdown	81	2000	4,1 %	
Thônes et Marthod	53	4500	1,2 %	
Bleu du Maine	129	3000	4,3 %	Agneaux nés en 2002 + béliers actifs en 2002
Mourérous	107	10000	1,1 %	

*d'après les évaluations de la base de données du Bureau des Ressources Génétiques

La taille des échantillons est très variable : de dix individus (pour la race Barégeoise) à 477 individus (pour la race Landaise). Comme pour les races à grands effectifs, nous avons comparé la taille des échantillons avec le nombre de brebis de chaque race.

Le cas de la race Mérinos de Rambouillet est un peu particulier : le nombre d'individus génotypés est supérieur au nombre de brebis. Il est probable que l'ensemble des individus de la race ait été génotypé.

D'une façon générale, le rapport nombre d'individus génotypés / nombre de brebis de la race est supérieur à celui des grandes races. En effet, pour seulement deux races (l'Aure et Campan et la Barégeoise), le rapport est inférieur à un pour cent et pour la moitié des races à petits effectifs, le rapport est supérieur à 4 %.

La représentativité des échantillons est donc meilleure pour les races à petits effectifs que pour les grandes races ; elle est même bonne pour les races Avranchin, Belle-Ile, Landaise et Mérinos de Rambouillet, pour lesquelles le rapport est supérieur à 45 %.

Les fréquences génotypiques que nous présentons dans notre travail résument donc, avec les quelques limites précisées ci-dessus, la situation des races ovines à petits effectifs en 2003.

3. Résultats des génotypages des races ovines françaises à petits effectifs (enquête européenne 2003)

Notre objectif est d'avoir un aperçu clair de l'état de résistance génétique à la tremblante en 2003 des races ovines à petits effectifs françaises. Pour cela, nous nous sommes d'abord intéressé aux fréquences alléliques (cf. diagrammes en annexe 3), puis aux fréquences génotypiques du gène PrP (cf. histogrammes en annexe 4). L'ensemble des résultats bruts (nombre d'individus de chacun des 15 génotypes pour chaque race) est présenté en annexe 2.

a) Le gène PrP : fréquences alléliques des races ovines à petits effectifs

La comparaison des fréquences des différents allèles du gène PrP entre les races ovines à petits effectifs amène quelques réflexions :

- ◆ Toutes les races ovines à petits effectifs possèdent l'allèle ARQ (allèle ancestral), et l'allèle ARR. Certaines races présentent uniquement ces deux allèles du gène PrP. Il s'agit des races suivantes :
 - Belle-Ile,
 - Landes de Bretagne,
 - Ouessant,
 - Raïole,
 - Solognote.

- ◆ En revanche, l'allèle ARH n'a été retrouvé dans aucun des échantillons testés pour les races ovines à petits effectifs.
- ◆ L'allèle AHQ est absent chez dix races ovines à petits effectifs.
- ◆ Neuf races ovines à petits effectifs ne possèdent pas d'allèle VRQ, du moins dans l'échantillon testé. Elles n'ont donc pas d'allèle d'hypersensibilité à la tremblante.

Il existe donc une grande variabilité inter-races des fréquences alléliques du gène PrP. Les allèles ARQ et ARR sont les plus fréquents, les allèles VRQ et AHQ sont un peu moins présents et l'allèle ARH semble absent. Les différences en terme de gestion de la tremblante peuvent être énormes entre une race qui n'a pas d'allèle d'hypersensibilité (comme la race Ouessant, figure 5) et une race pour laquelle la fréquence de l'allèle VRQ est supérieure à 30 % (comme la race Roussin de la Hague, figure 6).

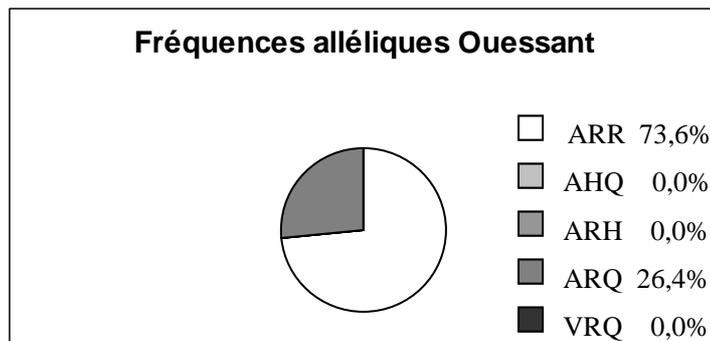


Figure 5 : Fréquences alléliques du gène PrP de la race ovine Ouessant

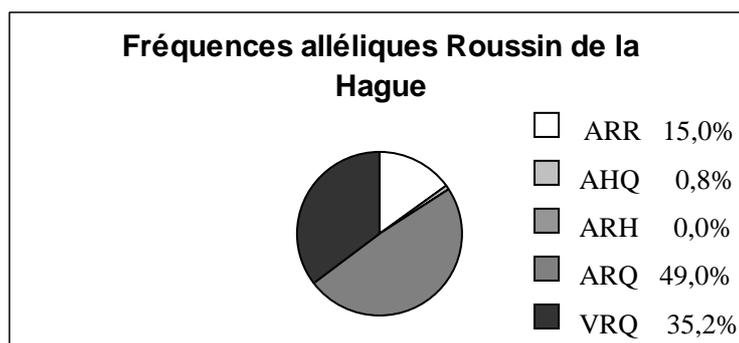


Figure 6 : Fréquences alléliques du gène PrP de la race ovine Roussin de la Hague

b) Le gène PrP : fréquences génotypiques des races ovines à petits effectifs

Nous avons regroupé les génotypes et les races selon le même classement que pour les races ovines à grands effectifs (tableau XI).

Tableau XI : Comparaison du pourcentage d'individus présents dans chaque catégorie de génotypes « PrP » en 2003 chez les races ovines françaises à petits effectifs (d'après les résultats de l'enquête européenne de génotypage des ovins 2003, aimablement fournis par Mr. Brochard, de l'Institut de l'Élevage). Dans chaque groupe, les races sont classées par ordre croissant de pourcentage d'individus de génotype très sensible

Groupe	Race	Génotypes résistants*	Génotypes sensibles**	Génotypes très sensibles***
Groupe 1	Ouessant	94	6	0
	Belle-Ile	83	17	0
	Landes de Bretagne	77	23	0
	Raïole	63	37	0
	Causse de Garrigues	55	45	0
	Solognote	53	47	0
	Southdown	54	46	0
	Avranchin	98	1	1
	Rouge du Roussillon	56	42	2
	Boulonnaise	75	22	3
	Lourdaise	52	44	4
	Mérinos de Rambouillet	76	15	9
Groupe 2	Barégeoise	40	60	0
	Thônes et Marthod	28	72	0
	Castillonnaise	49	49	2
	Mourérous	47	51	2
	Aure et Campan	45	46	9
Groupe 3	Berrichon de l'Indre	59	24	17
	Cotentin	58	1	41
	Bleu du Maine	58	0	42
Groupe 4	Landaise	31	42	27
Groupe 5	Roussin de la Hague	18	24	58

*Génotypes résistants = tous les génotypes comprenant au moins un allèle ARR, à l'exception du génotype ARR / VRQ

**Génotypes sensibles = tous les génotypes ne comprenant ni un allèle VRQ, ni un allèle ARR

***Génotypes très sensibles = tous les génotypes comprenant au moins un allèle VRQ

4. Bilan des génotypages

D'une manière générale, la moitié des races ovines françaises à petits effectifs est relativement bien placée en terme de génotype PrP puisque 12 d'entre elles appartiennent au « groupe 1 », donc ont un profil de génotype PrP plutôt favorable. Cinq races font partie du

« groupe 2 » ; trois du « groupe 3 » et une du « groupe 4 ». Une race, la Roussin de la Hague, appartient au « groupe 5 », le plus défavorable.

De la même façon que pour les grandes races ovines, il aurait été extrêmement intéressant de pouvoir comparer ces résultats à la fréquence de la tremblante clinique dans chaque race ; mais nous n'avons malheureusement pas pu obtenir ces données.

La résistance génétique à la tremblante des races ovines à petits effectifs françaises est donc très variable. Par exemple, les génotypes des races Avranchin et Ouessant sont remarquablement favorables, avec plus de 90 % de génotypes « autres » et moins de 2 % de génotypes « très sensibles » (figure 7). Pour ces races, la sélection pour la résistance à la tremblante consiste uniquement à favoriser les individus ARR / ARR (les plus nombreux) par rapport aux individus ARR / ARQ.

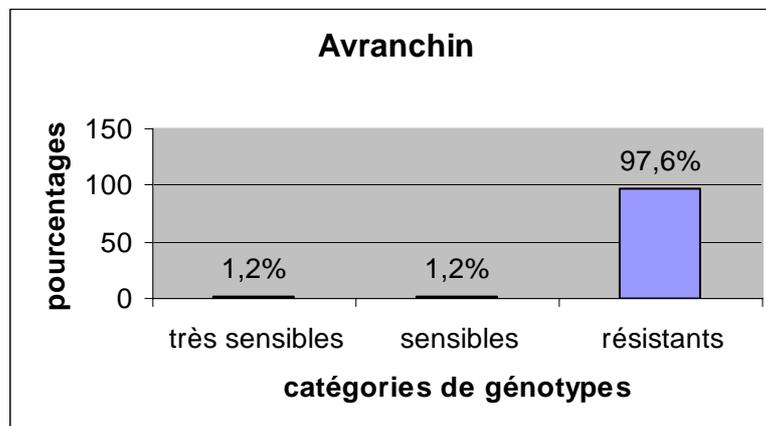


Figure 7 : Répartition des génotypes PrP de la race ovine Avranchin

Génotypes très sensibles = tous les génotypes comprenant au moins un allèle VRQ

Génotypes sensibles = tous les génotypes ne comprenant ni un allèle VRQ, ni un allèle ARR

Génotypes résistants = tous les génotypes comprenant au moins un allèle ARR, à l'exception du génotype ARR / VRQ

En revanche, les races Roussin de la Hague et Landaise sont particulièrement mal placées en terme de génotype PrP avec plus de 25 % d'individus de génotype « très sensible », et moins de 40 % d'individus de génotype « résistant » (figure 8). Dans ce cas, la proportion d'individus qu'il faudrait théoriquement éliminer est élevée, ce qui pose un problème de variabilité génétique et de maintien de la race. Il est nécessaire que le programme de sélection soit mûrement réfléchi et que les éleveurs soient bien encadrés ; en effet, certains éleveurs peuvent se sentir découragés à la vue

des résultats du génotypage de leur troupeau. Certains pourraient aller jusqu'à vouloir changer de race.

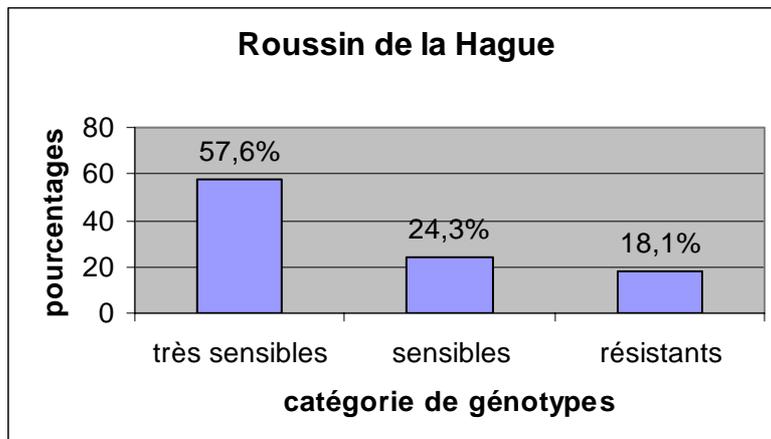


Figure 8 : Répartition des génotypes PrP de la race ovine Roussin de la Hague
Génotypes très sensibles = tous les génotypes comprenant au moins un allèle VRQ
Génotypes sensibles = tous les génotypes ne comprenant ni un allèle VRQ, ni un allèle ARR
Génotypes résistants = tous les génotypes comprenant au moins un allèle ARR, à l'exception du génotype ARR / VRQ

Les programmes de sélection doivent donc absolument être gérés race par race. Nous allons maintenant détailler les programmes de sélection mis en place dans deux races ovines à petits effectifs qui ont une situation initiale différente vis-à-vis du gène PrP.

C. Une mauvaise configuration : le cas de la race Landaise

1. Présentation de la race Landaise

La race Landaise, également nommée « des Landes de Gascogne » est gérée par le Conservatoire des races d'Aquitaine. Les moutons landais sont bien proportionnés ; la tête, l'encolure et les membres sont fins (BABO, 2000). Il s'agit d'une race légère : les béliers pèsent au plus 55 kg et les brebis 35 kg. La laine est très grossière et la toison, faite de longues mèches, ne couvre ni la tête ni les membres. Mâles et femelles peuvent porter des cornes ; celles des mâles sont en général plus longues (ROSSET *et al*, 2002). La robe la plus fréquemment rencontrée est blanche, avec des taches brunes, situées notamment sur la tête. Les moutons landais sont très rustiques et bien adaptés à la nourriture pauvre des Landes.

Il y a une vingtaine d'années, la race Landaise avait quasiment disparu (ROSSET *et al*, 2002). Quarante-vingt animaux ont été regroupés dans l'écomusée de Marquèze. Cet élevage a servi à

repeupler peu à peu d'autres élevages. Actuellement, la race Landaise paraît sauvée : elle comprend environ 850 brebis réparties dans une quinzaine d'élevages (Bureau des Ressources Génétiques).

La situation actuelle des élevages de brebis landaise vis-à-vis de la tremblante est la suivante :

- deux élevages sont fortement suspects,
- un élevage (l'écomusée de Marquèze) est sous arrêté préfectoral portant déclaration d'infection.

2. Résultats des génotypages de la race Landaise (enquête 2003)

Dans la race Landaise, 477 moutons ont été génotypés, ce qui représente plus de 50 % de la population. Les résultats (figures 9 et 10) sont donc particulièrement fiables. Comme l'écomusée de Marquèze est sous arrêté préfectoral portant déclaration d'infection, l'ensemble du troupeau a été génotypé pour l'application des mesures de police sanitaire. Cela explique probablement la proportion importante d'individus génotypés pour cette race.

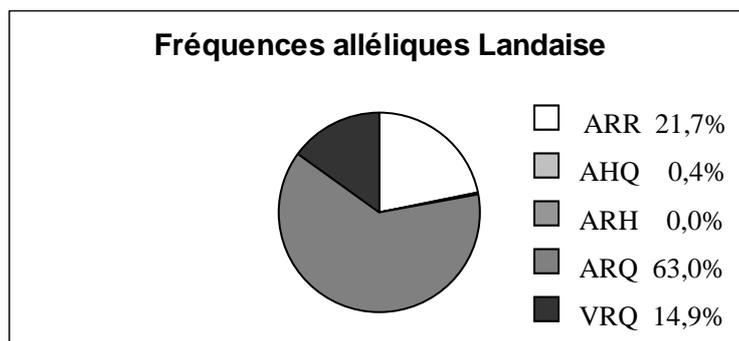


Figure 9 : Fréquences alléliques du gène PrP de la race ovine Landaise (enquête européenne 2003)

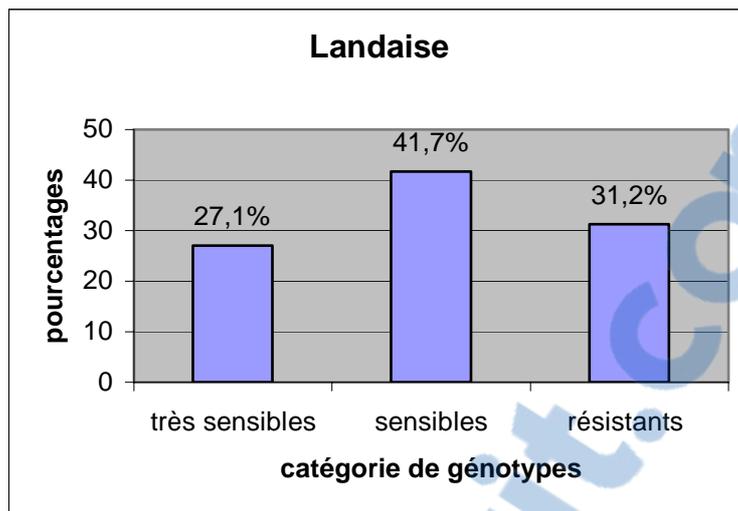


Figure 10 : Répartition des génotypes PrP de la race ovine Landaise (enquête européenne 2003)

Génotypes très sensibles = tous les génotypes comprenant au moins un allèle VRQ

Génotypes sensibles = tous les génotypes ne comprenant ni un allèle VRQ, ni un allèle ARR

Génotypes résistants = tous les génotypes comprenant au moins un allèle ARR, à l'exception du génotype ARR / VRQ

Le génotype prédominant dans la population Landaise est ARQ / ARQ : la majorité des individus est donc sensible à la tremblante. L'allèle d'hypersensibilité VRQ est bien représenté : 27 % des individus en sont porteurs ! Les individus résistants représentent quant à eux moins d'un tiers de la population.

Par ailleurs, parmi les 75 béliers typés, seuls cinq sont de génotype ARR / ARR. Ils sont répartis dans trois élevages. Parmi ces cinq béliers, un est probablement stérile, et trois sont de conformation médiocre à mauvaise. Un seul est donc utilisable de suite pour la reproduction.

La résistance génétique à la tremblante de la race Landaise est donc faible, et la sélection pour la résistance à la tremblante se présente comme un exercice difficile.

3. Stratégie de sélection mise en œuvre

France Upa Sélection a mis à jour en mars 2003 le « Programme tremblante Landaise » que nous détaillons ci-dessous.

a) Objectif sanitaire

France Upa Sélection prévoit de congeler un certain nombre de paillettes de sperme provenant de béliers ARR / ARR.

Par ailleurs, il a été décidé de réaliser des accouplements raisonnés pour obtenir des agneaux mâles de génotype ARR / ARR, qui formeront une « pépinière » de mâles résistants.

Pour cela, l'unique mâle ARR / ARR de conformation acceptable sera utilisé sur une trentaine de femelles de génotype ARR / X, X étant différent de VRQ. Il est évidemment difficile de réunir trente brebis ARR / X dans un même lieu : la lutte sera donc organisée sur trois élevages différents ayant chacun un lot d'une dizaine de brebis ARR / X (ou éventuellement, le bélier sera prélevé et les brebis inséminées en frais).

Une trentaine d'agneaux (une quinzaine de mâles et une quinzaine d'agnelles) devraient être obtenus de cette façon. La moitié devrait être de génotype ARR / ARR. Donc, environ sept mâles ARR / ARR devraient être obtenus en une génération, sous réserve que les problèmes tels qu'avortements ou mortalité néonatale ne soient pas trop importants. Pour identifier ces agneaux ARR / ARR, il sera nécessaire de génotyper tous les agneaux mâles obtenus. Ces futurs béliers formeront le cheptel sanitaire de mâles ARR / ARR qui permettra d'aider les élevages atteints.

Les agnelles obtenues seront ARR / ARR ou ARR / X et pourront servir au renouvellement des élevages atteints.

Remarque :

L'utilisation des trois béliers de mauvaise conformation pour la création du cheptel sanitaire est à l'étude. En effet, l'utilisation d'un unique bélier entraînerait une diminution drastique de la variabilité génétique. Or, vu l'historique de la race Landaise, le maintien de la variabilité génétique semble un objectif primordial. Compte tenu de ces éléments, il nous semblerait très intéressant d'utiliser les béliers ARR / ARR de conformation moyenne pour l'objectif sanitaire.

Cas de l'écomusée de Marquèze :

L'écomusée de Marquèze détient environ 120 brebis et trois à quatre béliers de monte naturelle. Il est soumis aux mesures de police sanitaire de la tremblante : le repeuplement et le renouvellement du cheptel doivent donc se faire uniquement à partir d'animaux n'appartenant pas aux catégories génétiquement sensibles et très sensibles. Il va donc falloir que les autres élevages de moutons Landais, ou, une fois constitué, le cheptel sanitaire, fournissent à l'écomusée de Marquèze trois à quatre béliers ARR / ARR et environ 80 agnelles de renouvellement ARR / X (X étant différent de VRQ) sur deux ans.

France Upa Sélection envisage d'introduire le bélier ARR / ARR correctement conformé dans le troupeau de l'écomusée de Marquèze pour le renouvellement. Ce bélier pourrait

éventuellement être prélevé pour inséminer d'autres brebis, ou même sortir du troupeau et être utilisé ailleurs. En effet, d'après les mesures de police sanitaire, il n'est pas interdit de faire entrer ou sortir de l'exploitation un bélier s'il est de génotype ARR / ARR.

Il nous semble toutefois que la question de la sur-utilisation de cet unique bélier ARR / ARR correctement conformé pourrait alors être posée...

b) Objectif génétique

Le but est d'augmenter progressivement la résistance dans toute la population ovine Landaise. Etant donné le faible nombre d'élevages, chacun des élevages est considéré comme une lignée. Afin de maintenir la variabilité génétique, l'idéal serait donc que chacun des élevages produise des individus résistants. Pour cela, il faut que chaque éleveur favorise les béliers ARR / ARR ou ARR / ARQ. En ce qui concerne les béliers porteurs d'un allèle VRQ, ils devraient, dans la mesure du possible, être éliminés en tant que reproducteurs. Toutefois, si des béliers porteurs de l'allèle VRQ présentent des caractéristiques zootechniques intéressantes, l'idéal serait de les accoupler avec des brebis ARR / ARR ou ARR / ARQ. Il serait ainsi possible d'obtenir des agneaux résistants, et possédant les caractéristiques zootechniques intéressantes.

Pour la race Landaise qui vient d'être sauvée de l'oubli, le programme de sélection génétique pour la résistance à la tremblante est un véritable casse-tête, compte tenu de la forte sensibilité de la race. Il est nécessaire de faire particulièrement attention à la variabilité génétique de la race. L'objectif « 100 % de reproducteurs résistants » ne sera probablement pas atteint rapidement.

Mais heureusement, toutes les races à petits effectifs ne sont pas dans des situations aussi critiques que celle que nous venons de décrire.

D. Une configuration plus favorable : le cas de la race Berrichon de l'Indre

1. Présentation de la race Berrichon de l'Indre

Les moutons de race Berrichon de l'Indre ont un format assez grand, les béliers pèsent jusqu'à 110 kg, les brebis jusqu'à 70 kg (BABO, 2000). Leur corps est relativement long, ainsi que l'encolure et les membres ; la tête est allongée. La laine est blanche, à mèches courtes, la toison est

peu fournie et ne couvre ni le ventre, ni les membres, ni la tête. Les gigots sont longs et volumineux. Ni mâles ni femelles ne portent de cornes.

Il s'agit d'une race rustique, peu exigeante. Elle est utilisée en croisement avec des béliers de races bouchères. Le berceau de la race correspond globalement au département de l'Indre, mais suite à la mise en culture de cette région, la plupart des moutons Berrichon de l'Indre sont actuellement élevés dans le Loir-et-Cher. L'effectif de la race s'élève à environ 1000 brebis (Bureau des Ressources Génétiques).

2. Résultats des génotypages de la race Berrichon de l'Indre (enquête 2003)

Dans la race Berrichon de l'Indre, 97 individus ont été génotypés, ce qui représente une bonne partie de la population. Les résultats sont présentés dans les figures 11 et 12.

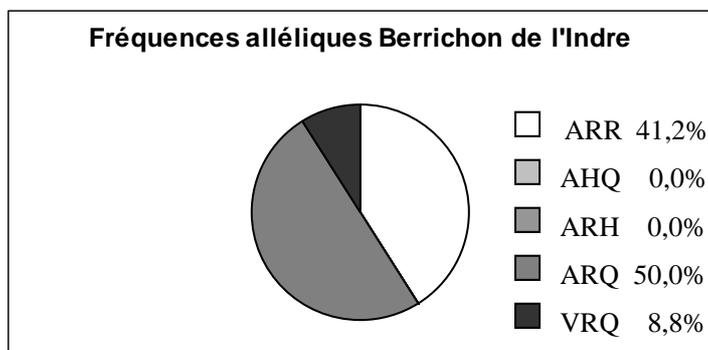


Figure 11 : Fréquences alléliques du gène PrP de la race ovine Berrichon de l'Indre (campagne de génotypage 2002, parue dans l'enquête européenne 2003)

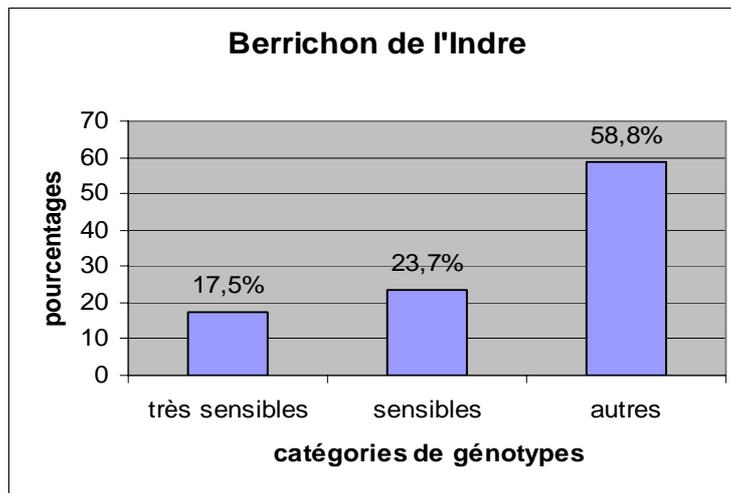


Figure 12 : Répartition des génotypes PrP de la race ovine Berrichon de l'Indre (campagne de génotypage 2002, parue dans l'enquête européenne 2003)
 Génotypes très sensibles = tous les génotypes comprenant au moins un allèle VRQ
 Génotypes sensibles = tous les génotypes ne comprenant ni un allèle VRQ, ni un allèle ARR
 Génotypes résistants = tous les génotypes comprenant au moins un allèle ARR, à l'exception du génotype ARR / VRQ

L'allèle ARR est très bien représenté dans la race Berrichon de l'Indre : plus de la moitié des individus ont un génotype résistant. L'allèle VRQ est présent en proportion non négligeable ; mais les individus très sensibles ne représentent qu'un cinquième de la population.

La résistance génétique à la tremblante de la race Berrichon de l'Indre est donc assez bonne.

3. Stratégie mise en œuvre et résultats obtenus

Compte tenu de la situation relativement favorable des génotypes PrP de la race Berrichon de l'Indre, il a été décidé d'organiser la sélection pour la résistance à la tremblante par la voie mâle uniquement.

Les génotypages concernent donc les mâles reproducteurs. Les mâles porteurs de VRQ doivent être éliminés en priorité ; ceux qui sont porteurs d'ARR sont favorisés. Les résultats après un an de sélection sont concluants (figures 13 et 14).

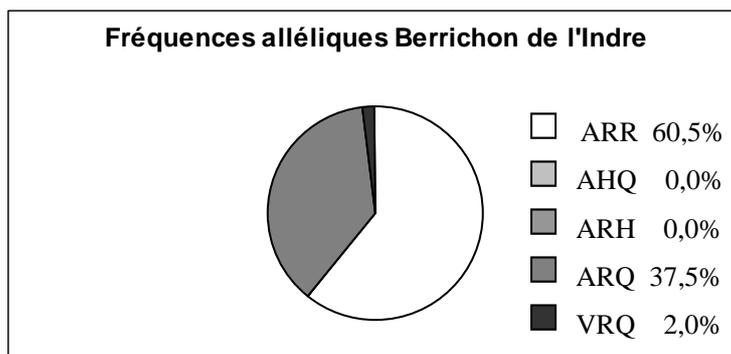


Figure 13 : Fréquences alléliques du gène PrP de la race ovine Berrichon de l'Indre après un an de sélection (campagne de génotypage 2003)

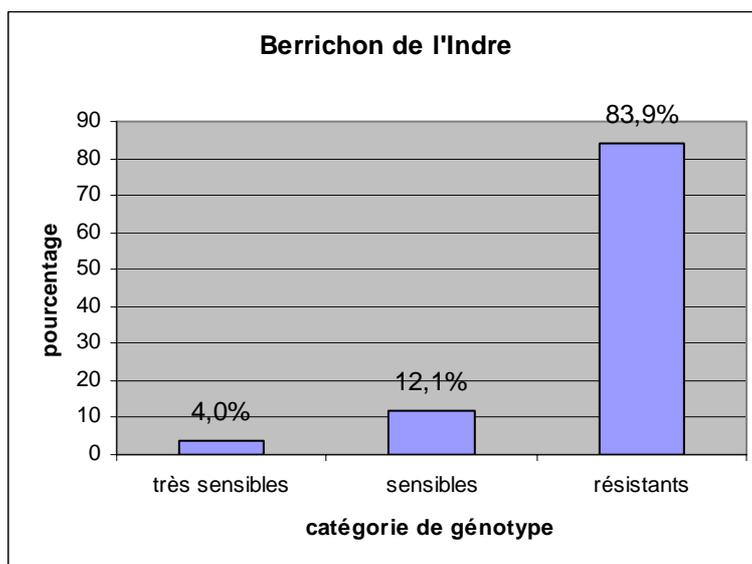


Figure 14 : Répartition des génotypes PrP de la race ovine Berrichon de l'Indre après un an de sélection (campagne de génotypage 2003)

Génotypes très sensibles = tous les génotypes comprenant au moins un allèle VRQ

Génotypes sensibles = tous les génotypes ne comprenant ni un allèle VRQ, ni un allèle ARR

Génotypes résistants = tous les génotypes comprenant au moins un allèle ARR, à l'exception du génotype ARR / VRQ

En un an, la fréquence de l'allèle VRQ a été divisée par quatre ; et celle de l'allèle ARR a dépassé les 50 % chez les individus génotypés : les individus résistants sont devenus très largement majoritaires.

La sélection pour la résistance à la tremblante dans la race Berrichon de l'Indre ne pose pas de problème particulier. Les résultats montrent qu'il est possible d'augmenter assez rapidement la proportion d'individus résistants.

Conclusion

L'existence d'une résistance génétique à la tremblante ovine ouvre des perspectives très intéressantes pour la lutte contre la maladie. Cependant, c'est la crainte du passage de l'ESB chez les ovins qui a motivé la mise en place d'un programme national de sélection génétique pour la résistance à la tremblante. Ce programme de sélection correspond à une politique de protection du consommateur très poussée puisque l'objectif final est d'étendre la résistance à toutes les populations ovines.

En 2003, le bilan des génotypages montre que la résistance génétique à la tremblante des différentes races ovines françaises est extrêmement variable. Pour une grande majorité des races, la situation est plutôt favorable, avec moins de 10 % de génotypes très sensibles (c'est-à-dire comprenant au moins un allèle d'hypersensibilité : VRQ) et plus de 50 % de génotypes résistants (c'est-à-dire comprenant au moins un allèle de résistance : ARR, à l'exception du génotype ARR / VRQ).

Pour les races à petits effectifs ayant des fréquences génotypiques défavorables (comme la Landaise), il est parfois difficile de concilier le programme de sélection génétique et le maintien de la variabilité génétique. Pour d'autres races à petits effectifs mieux placées en terme de résistance génétique à la tremblante (comme le Berrichon de l'Indre), la mise en place du programme de sélection génétique pose moins de problèmes et la proportion d'individus résistants augmente rapidement dans la population.

Il sera très intéressant de suivre dans chaque race ovine l'évolution de plusieurs paramètres au cours des prochaines années :

- le progrès génétique sur le caractère « résistance à la tremblante »,
- le progrès génétique sur les caractères économiques (sera-t-il ralenti, détérioré, non modifié ?),
- la variabilité génétique, particulièrement pour les races à petits effectifs (sera-t-elle conservée ou diminuée ?),
- l'apparition éventuelle de problèmes héréditaires (liaison entre l'allèle ARR sélectionné et un allèle conférant une anomalie ?).

Ces paramètres permettront d'une part d'évaluer l'efficacité des différents programmes de sélection génétique pour la résistance à la tremblante, et d'autre part de vérifier que l'application de ces programmes n'a pas entraîné de désavantages pour les éleveurs ou d'effets délétères pour la race.

references bibliographiques

- ◆ ANDREOLETTI O., BERTHON P., MARC D., SARRADIN P., GROSCLAUDE J., KEULEN L. *et al*, 2000. Early accumulation of PrPsc in gut-associated lymphoid and nervous tissues of susceptibles sheep from a Romanov flock with natural scrapie. *J. Gen. Virol.*, 81 : 3115-3126.
- ◆ Agrisalon. *Dossier Tremblante* [en ligne]. Mise à jour le 19 septembre 2003 [<http://www.agrisalon.com>] (consulté le 29 septembre 2003).
- ◆ Arrêté du 3 avril 1998 relatif au contrôle sanitaire officiel des ventes de reproducteurs ovins et caprins vis à vis de la tremblante, paru au Journal Officiel de la République Française n°104 du 5 mai 1998 à la page 6831.
- ◆ Arrêté du 30 août 2002 fixant les mesures techniques et financières relatives au programme national d'amélioration génétique à la tremblante, paru au Journal Officiel de la République Française n°212 du 11 septembre 2002 à la page 15051.
- ◆ Arrêté du 27 janvier 2003 fixant les mesures de police sanitaire relatives à la tremblante ovine, paru au Journal Officiel de la République Française n°26 du 31 janvier 2003 à la page 1946.
- ◆ Arrêté du 27 mars 2003 fixant les mesures techniques et financières relatives au programme national d'amélioration génétique pour la résistance à la tremblante, paru au Journal Officiel de la République Française n°92 du 18 avril 2003 à la page 6928.
- ◆ BABO D., 2000. *Races ovines et caprines françaises*. ed France Agricole : Paris, France, 302p.
- ◆ BARON T., 2002. Identification de la souche d'encéphalopathie bovine au travers des espèces. *Bull. GTV*, 13 : 33-38.

- ◆ BARON T., MADEC J.-Y., BIACABE A.-G., 2000. Les souches d'agents infectieux dans les encéphalopathies spongiformes des ruminants. *Bull. GTV*, 9 : 25-30.
- ◆ Bureau des Ressources Génétiques. *BRG ressources génétiques animales - base de données - ovins* [en-ligne]. Mise à jour en 2002 [<http://www.brg.prd.fr/brg/pages/rga/ovins>] (consulté le 28 décembre 2003).
- ◆ BRUCE M.E., WILL R.G., IRONSIDE J.W., MCCONNELL I., DRUMMOND D., SUTTIE A. *et al*, 1997. Transmission to mice indicate that « new variant » CJD is caused by the BSE agent. *Nature*, 389 : 498-501.
- ◆ CALAVAS D., PHILIPPE S., DUCROT C., SCHELCHER F., ANDREOLETTI O., BELLI P. *et al*, 1999. Bilan et analyse de trente mois de fonctionnement du réseau français d'épidémiologie de la tremblante des petits ruminants. *Epidémiol. Santé anim.*, 35 : 43-50.
- ◆ 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. *Bull. GTV*, 13 : 25-31.
- ◆ CARAMELLI M., RU G., CASALONE C., BOZZETTA E., ACUTIS P.L., CALELLA A. *et al*, 2001. Evidence of the transmission of scrapie to sheep and goats from a vaccine against *Mycoplasma agalactiae*. *Vet. Rec.*, 148 : 531-536.
- ◆ CLARK A.M. et MOAR J.A.E., 1992. Scrapie : a clinical assessment. *Vet. Rec.*, 130 : 377-378.
- ◆ DICKINSON A.G., STAMP J.T., RENWICK C.C., RENNIE J.C., 1968. Some factors controlling the incidence of scrapie in Cheviot sheep injected with a Cheviot-passaged scrapie agent. *J. Comp. Pathol.*, 78 : 313-321.
- ◆ DUCROT C.H. et CALAVAS D., 1998. Hypothèses sur la transmission de la tremblante à partir de l'analyse épidémiologique de 15 élevages ovins atteints. *Rev. Méd. Vét.*, 149, 8-9 : 831-840.

- ◆ DUFOUR B., CALAVAS D., GAUCHARD F., PLANTADY M., 2002. Evaluation du fonctionnement du Réseau Tremblante. *Bulletin épidémiologique-AFSSA*, 3-5.
- ◆ ELSEN J.-M., BARILLET F., VU TIEN KHANG J., SCHELCHER F., AMIGUES Y., LAPLANCHE J.L. *et al*, 1997. Génétique de la sensibilité à la tremblante ovine : recherches en cours et perspectives. *INRA Prod. Anim.*, 10 (2) : 133-140.
- ◆ ELSEN J.-M., BARILLET F., FRANCOIS D., BOUIX J., BIBE B., PALHIÈRE I., 2002. Génétique de la sensibilité à la tremblante des ovins. *Bull. GTV*, 13 : 49-54.
- ◆ FOSTER J.D. et DICKINSON A.G., 1988a. Genetic control of scrapie in Cheviot and Suffolk sheep. *Vet. Rec.*, 123 : 159.
- ◆ FOSTER J.D. et DICKINSON A.G., 1988b. The unusual properties of CH1641, a sheep passages isolate of scrapie. *Vet. Rec.*, 123 : 5-8.
- ◆ FOSTER J.D. et HUNTER N., 1991. Partial dominance of the Sip gene in the contrôle of experimental scrapie in Cheviot sheep. *Vet. Rec.*, 128 : 548-549.
- ◆ FOSTER J.D., HOPE J., FRASER H., 1993. Transmission of bovine spongiform encephalopathy to sheep and goats. *Vet. Rec.*, 133 : 339-341.
- ◆ FOSTER J.-D., BRUCE M., McCONNELL I., CHREE A., FRASER H., 1996. Detection of BSE infectivity in brain and spleen of experimentally infected sheep. *Vet. Rec.*, 138 : 546-548.
- ◆ FOSTER J.D., PARNHAM D., CHONG A., GOLDMANN W., HUNTER N., 2001a. Clinical signs, histopathology and genetics of experimental transmission of BSE and natural scrapie to sheep and goats. *Vet. Rec.*, 148 : 165-171.
- ◆ FOSTER J.D., PARNHAM D., HUNTER N., BRUCE M., 2001b. Distribution of the prion protein in sheep terminally affected with BSE following experimental oral transmission. *J. Gen. Virol.*, 82 : 2319-2326.

- ◆ GANIERE J.P., 2002. Cours de maladies réputées contagieuses. Ecole Nationale Vétérinaire de Nantes, 2002-2003.
- ◆ GANIERE J.P., 2003. Cours de maladies réputées contagieuses. Ecole Nationale Vétérinaire de Nantes, 2003-2004.
- ◆ GESLAIN-LANEELLE C., 2002. Note de service DGAL/SDSPA/SDSSA/SDRRCC/N2002 de mars 2002 relative au programme d'estimation de la prévalence de la tremblante chez les ovins et les caprins à l'abattoir et à l'équarrissage.
- ◆ GOLDMANN W., HUNTER N., BENSON G., FOSTER J.D., HOPE J., 1991. Different scrapie-associated fibril proteins (PrP) are encoded by lines of sheep selected for different alleles of the Sip gene. *J. Gen. Virol.*, 72 : 2411-2417.
- ◆ GOLDMANN W., HUNTER N., SMITH G., FOSTER J., HOPE J., 1994. PrP Génotype and agent effects in scrapie : change in allelic interaction with different isolates of agent in sheep, a natural host of scrapie. *J.Gen. Virol.*, 75 : 989-995.
- ◆ HADLOW W.J., KENNEDY R.C., RACE R.E., 1982. Natural infection of Suffolk Sheep with Scrapie Virus. *J. infect. Dis.*, 146 (5) : 657-664.
- ◆ HAMIR A.N., MILLER J.M., SCHMERR M.J., STACK M.J., CHAPLIN M.J., CUTLIP R.C., 2001. Diagnosis of preclinical and subclinical scrapie in a naturally infected sheep flock utilizing currently available postmortem diagnostic techniques. *J. Vet. Diagn. Invest.*, 13 : 152-154.
- ◆ HIRSCH M., 2003. Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments concernant le dépistage rapide des ESST chez les petits ruminants. Saisine n° 2002-SA-301.
- ◆ HOUSTON F., FOSTER J.D., CHONG A., HUNTER N., BOSTOCK C.J., 2000. Transmission of BSE by blood transfusion in sheep. *Lancet*, 356 : 999-1000.

- ◆ HUNTER N., FOSTER J.D., DICKISON A.G., HOPE J., 1989. Linkage of the gene for the scrapie-associated fibril protein (PrP) to the *Sip* gene in Cheviot sheep. *Vet. Rec.*, 124 : 364-366.
- ◆ HUNTER N., FOSTER J.D., BENSON G., HOPE J., 1991. Restriction fragment polymorphisms of the scrapie-associated fibril protein (PrP) gene and their association with susceptibility to natural scrapie in British sheep. *J. Gen. Virol.*, 72 : 1287-1292.
- ◆ HUNTER N., GOLDMANN W., BENSON G., FOSTER J.D., HOPE J., 1993. Swaledale sheep affected by natural scrapie differ significantly in PrP Génotype frequencies from healthy sheep and those selected for reduced incidence in scrapie. *J.Gen.Virol.*, 74 : 1025-1031.
- ◆ HUNTER N., CAIRNS D., FOSTER J.D., SMITH G., GOLDMANN W., DONNELLY K., 1997a. Is scrapie solely a genetic disease ? *Nature*, 386 : 137.
- ◆ HUNTER N, MOORE L., HOSIE B.D., DINGWALL W.S., GREIG A., 1997b. Association between natural scrapie and PrP Génotype in a flock of Suffolk sheep in Scotland. *Vet. Rec.*, 140 : 59-63.
- ◆ IKEDA T., HORIUCHI M., ISHIGURO N., MURAMATSU Y., KAI-UWE G.D., SHINAGAWA M., 1995. Amino acid polymorphisms of PrP with reference to onset of scrapie in Suffolk and Corriedale sheep in Japan. *J. Gen. Virol.*, 76 : 2577-2581.
- ◆ JEFFREY M., RYDER S., MARTIN S., HAWKINS S.A.C., TERRY L., BERTHELIN-BAKER C. *et al*, 2001. Oral Inoculation of Sheep with the Agent of Bovine Spongiform Encephalopathy (BSE). 1. Onset and Distribution of Disease-specific PrP Accumulation in Brain and Viscera. *J. comp. Pathol.*, 124 : 280-289.
- ◆ LAPLANCHE J.L., BEAUDRY P., RIPOLL L., LAUNAY J.M., 1995. Protéine prion : structure, fonctions et polymorphismes associés aux encéphalopathies spongiformes humaines. *Path. Biol.*, 43 (2) : 104-113.

- ◆ MANUELIDIS L., 2003. Transmissible encephalopathies : speculation and realities. *Viral Immunol.*, 16 (2) : 123-139.

- ◆ MARTIGNAT L., 1998. Cours de biologie moléculaire. Ecole Nationale Vétérinaire de Nantes, 1998-1999.

- ◆ MILLER J.M., JENNY A.L., TAYLOR W.D., MARSH R.F., RUBENSTEIN R., RACE R.E 1993. Immunohistochemical detection of prion protein in sheep with scrapie. *J. Vet. Diagn. Invest.*, 5 : 309-316.

- ◆ NUSSBAUM R.E., HENDERSON W.M., PATTISON I.H., ELCOK N.V., DAVIES D.C., 1975. The establishment of sheep flocks of predictable susceptibility to experimental scrapie. *Res. Vet. Sci.*, 18 : 49-58.

- ◆ Office International des Epizooties. *HandiSTATUS* [en ligne]. Mise à jour le 25 avril 2003 [http://www.oie.int] (consulté le 12 mai 2003).

- ◆ O'ROURKE K.I., BASZLER T.V., BESSER T.E., MILLER J.M., CUTLIP R.C., WELLS G.A.H. *et al*, 2000. Preclinical Diagnosis of Scrapie by Immunochimistry of Third Eyelid Lymphoid Tissue. *J. clin. Microbiol.*, 38 (9) : 3254-3259.

- ◆ PALHIERE I., ELSSEN J.M., BARILLET F., ASTRUC J.M., BIBE B., BOUIX J. *et al*, 2002. Génétique de la résistance à la tremblante des ovins : état des connaissances et application pour l'amélioration des populations ovines françaises. *Renc. Rech. Ruminants*, 9 : 3-9.

- ◆ PATTISON I.H., 1988. Fifty years with scrapie : a personal reminiscence. *Vet. Rec.*, 123 : 661-666.

- ◆ PLANTADY M., 2002. Police sanitaire de la tremblante des petits ruminants : état des lieux et perspectives. *Bull. GTV*, 13 : 55-56.

- ◆ RACE R., JENNY A., SUTTON D., 1998. Scrapie Infectivity and Proteinase K-Resistant Prion Protein in Sheep Placenta, Brain, Spleen and Lymph Node : Implications for Transmission and Antemortem Diagnosis. *J. infect. Dis.*, 178 : 949-953.

- ◆ ROSSET O., REVELEAU L., GUINTARD C., 2002. Population ovine landaise : historique, situation actuelle et caractérisation morpho-biométrique. *Ethnozootecnie*, 69 : 75-142.

- ◆ ROUCOU X., GAINS M., LEBLANC A.C., 2004. Neuroprotective functions of prion protein. *J.Neurosci.Res.*, 75 (2) : 153-161.

- ◆ RUSSO P., DUCROT C., BELLI P., FONTAINE J.-J., PEYROUSE C., 1996. Tremblante ovine : bilan de six années d'épidémiologie-surveillance dans le sud de la France. *Point. Vét.*, 28 (179) : 667-670.

- ◆ SCHELCHER F., DELVERDIER M., CABANIE P., VALARCHER J.F., ESPINASSE J., 1991. La tremblante des ovins et des caprins : diagnostic-contrôle en élevage. *Point. Vét.*, 22 (133) : 713-719.

- ◆ SCHELCHER F., ANDREOLETTI O., CABANIE P., 1996. La tremblante des ovins. *Point. Vét.*, 28 (179) : 661-666.

- ◆ SCHELCHER F., ANDREOLETTI O., TABOURET G., CABANIE P., 2002a. La tremblante des petits ruminants : diagnostic. *Bull. GTV*, 13 : 39-44.

- ◆ SCHELCHER F., ANDREOLETTI O., TABOURET G., CABANIE P., 2002b. La tremblante des petits ruminants : modalités de transmission chez les ovins. *Bull. GTV* : 45-48.

- ◆ SCHELCHER F., LACROUX C., TABOURET G., ANDREOLETTI O., 2002c. La tremblante des petits ruminants. Numéro spécial pathologie ovine et caprine. *Point. Vét.*, 33 : 58-62.

- ◆ SCHELCHER F., FOUCRAS G., CORBIERE F., LACROUX C., TABOURET G., ANDREOLETTI O., 2003. Les Encéphalopathies Spongiformes Subaiguës Transmissibles du mouton et de la chèvre. *In : Comptes rendus du Congrès des GTV*. Nantes, 14-16 mai 2003. Yvetot : S.N.G.T.V. : 535-541.

- ◆ SCHREUDER B.E.C., VAN KEULEN L.J.M., VROMANS M.E.W., LANGEVELD J.P.M., SMITS M.A., 1996. Preclinical test for prion diseases. *Nature*, 381 : 563.

- ◆ SCHREUDER B.E.C., VAN KEULEN L.J.M., VROMANS M.E.W., LANGEVELD J.P.M., SMITS M.A., 1998. Tonsillar biopsy and PrP^{Sc} detection in the preclinical diagnosis of scrapie. *Vet. Rec.*, 142 : 564-568.

- ◆ The vCJD Working Party of the Standing Advisory Committee on Transfusion Transmitted Infections *Creutzfeldt-Jakob Disease United Kingdom Blood Transfusion Services Position Statement* [en-ligne]. Mise à jour en décembre 2003 [http://www.transfusionguidelines.org.uk/document_library/resource/position_statement_01_2003_12.pdf] (consulté le 20 janvier 2004).

- ◆ VAN KEULEN L.J.M., SCHREUDER B.E.C., MELOEN R.H., MOOIJ- HARKES G., VROMANS M.E.W., LANGEVELD J.P.M., 1996. Immunohistochemical detection of prion protein in lymphoid tissues of sheep with natural scrapie. *J. clin. Microbiol.*, 34 : 1228-1231.

- ◆ 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. *J. comp. Pathol.*, 121 : 55-63.

- ◆ VU TIEN KHANG J., ELSEN J.M., BARILLET F., POIVEY J.P., CLOUSCARD C., LAPLANCHE J.L. *et al*, 1995. Génétique de la susceptibilité à la tremblante ovine. *Renc. Rech. Ruminants*, 2 : 457-460.

- ◆ WILLEROIDER M., 2003. Routine tests reveal unknown strains of BSE prions. *Nature*, 42 : 648.

- ◆ WISNIEWSKI H.M., SIGURDARSON S., RUBENSTEIN R., KASCSAK R.J., CARP R.I., 1996. Mites as vectors for scrapie. *Lancet*, 347 : 1114.

Liste des tableaux et figures

Tableaux

- **Tableau I** : Avantages et inconvénients des différentes méthodes de diagnostic de la tremblante (d'après SCHELCHER, 2002a)
- **Tableau II** : Correspondance des lettres et des acides aminés dans la nomenclature du gène PrP ovin
- **Tableau III** : Les allèles du gène PrP ovin
- **Tableau IV** : Caractéristiques des échantillons génotypés pour les grandes races ovines françaises
- **Tableau V** : Différentes classifications des génotypes PrP ovins en catégories résistant, sensible et très sensible (d'après les arrêtés ministériels du 27 janvier 2003 fixant les mesures de police sanitaire relatives à la tremblante ovine et du 27 mars 2003 fixant les mesures techniques et financières relatives au programme national d'amélioration génétique pour la résistance à la tremblante)
- **Tableau VI** : Définition de cinq groupes de races ovines en fonction du pourcentage d'individus de génotype très sensible et du pourcentage d'individus de génotype résistant
- **Tableau VII** : Comparaison du pourcentage d'individus présents dans chaque catégorie de génotypes « PrP » en 2003 chez les grandes races ovines françaises (d'après les résultats de l'enquête européenne de génotypage des ovins 2003, aimablement fournis par Mr. Brochard, de l'Institut de l'Élevage). Dans chaque groupe, les races sont classées par ordre croissant de pourcentage d'individus de génotype très sensible
- **Tableau VIII** : Evolution du génotype PrP avant et après cinq ans de sélection chez les béliers d'insémination artificielle (IA) de race Lacaune lait (d'après ELSEN *et al*, 2002)
- **Tableau IX** : Evolution du génotype PrP avant et après quatre ans de sélection chez les béliers d'insémination artificielle de race Manech Tête Rousse (d'après ELSEN *et al*, 2002)
- **Tableau X** : Caractéristiques des échantillons génotypés pour les races ovines françaises à petits effectifs

- **Tableau XI** : Comparaison du pourcentage d'individus présents dans chaque catégorie de génotypes « PrP » en 2003 chez les races ovines françaises à petits effectifs (d'après les résultats de l'enquête européenne de génotypage des ovins 2003, aimablement fournis par Mr. Brochard, de l'Institut de l'Élevage). Dans chaque groupe, les races sont classées par ordre croissant de pourcentage d'individus de génotype très sensible

Figures

- **Figure 1** : Répartition géographique de la tremblante ovine dans le monde. Dans les zones entourées d'un trait continu des cas de tremblante ont été diagnostiqués avec certitude ; la zone entourée en pointillés est indemne de tremblante
- **Figure 2** : Répartition géographique de la tremblante en France. Des cas de tremblante ont été diagnostiqués dans l'ensemble du territoire ; les zones indiquées sont particulièrement touchées (d'après SCHELCHER *et al*, 1991)
- **Figure 3** : Polymorphismes du gène PrP ovin influençant particulièrement la résistance à la tremblante (d'après PALHIÈRE *et al*, 2002)
- **Figure 4** : Localisation des berceaux des races ovines à petits effectifs françaises (d'après BABO, 2000)
- **Figure 5** : Fréquences alléliques du gène PrP de la race ovine Ouessant
- **Figure 6** : Fréquences alléliques du gène PrP de la race ovine Roussin de la Hague
- **Figure 7** : Répartition des génotypes PrP de la race ovine Avranchin
- **Figure 8** : Répartition des génotypes PrP de la race ovine Roussin de la Hague
- **Figure 9** : Fréquences alléliques du gène PrP de la race ovine Landaise (enquête européenne 2003)
- **Figure 10** : Répartition des génotypes PrP de la race ovine Landaise (enquête européenne 2003)
- **Figure 11** : Fréquences alléliques du gène PrP de la race ovine Berrichon de l'Indre (campagne de génotypage 2002, parue dans l'enquête européenne 2003)
- **Figure 12** : Répartition des génotypes PrP de la race ovine Berrichon de l'Indre (campagne de génotypage 2002, parue dans l'enquête européenne 2003)
- **Figure 13** : Fréquences alléliques du gène PrP de la race ovine Berrichon de l'Indre après un an de sélection (campagne de génotypage 2003)
- **Figure 14** : Répartition des génotypes PrP de la race ovine Berrichon de l'Indre après un an de sélection (campagne de génotypage 2003)

Annexe 1 : géotypes PRP des races ovines à grands effectifs françaises

(d'après l'enquête européenne de géotypage des ovins 2003, dont les résultats ont été aimablement fournis par Mr. Brochard, de l'Institut de l'Élevage)

Basco-Béarnaise	
Géotype	Nombre d'individus
ARR/ARR	107
ARR/AHQ	0
ARR/ARH	0
ARR/ARQ	527
ARR/VRQ	1
AHQ/AHQ	0
AHQ/ARH	0
AHQ/ARQ	4
AHQ/VRQ	0
ARH/ARH	0
ARH/ARQ	0
ARH/VRQ	0
ARQ/ARQ	491
ARQ/VRQ	1
VRQ/VRQ	0
Total	1131

Berrichon du Cher	
Géotype	Nombre d'individus
ARR/ARR	547
ARR/AHQ	154
ARR/ARH	0
ARR/ARQ	257
ARR/VRQ	50
AHQ/AHQ	5
AHQ/ARH	0
AHQ/ARQ	0
AHQ/VRQ	10
ARH/ARH	0
ARH/ARQ	0
ARH/VRQ	0
ARQ/ARQ	20
ARQ/VRQ	13
VRQ/VRQ	2
Total	1068

Bizet	
Génotype	Nombre d'individus
ARR/ARR	35
ARR/AHQ	0
ARR/ARH	0
ARR/ARQ	46
ARR/VRQ	0
AHQ/AHQ	0
AHQ/ARH	0
AHQ/ARQ	0
AHQ/VRQ	0
ARH/ARH	0
ARH/ARQ	0
ARH/VRQ	0
ARQ/ARQ	19
ARQ/VRQ	0
VRQ/VRQ	0
Total	100

Blanche du Massif Central	
Génotype	Nombre d'individus
ARR/ARR	163
ARR/AHQ	46
ARR/ARH	0
ARR/ARQ	938
ARR/VRQ	94
AHQ/AHQ	1
AHQ/ARH	0
AHQ/ARQ	0
AHQ/VRQ	9
ARH/ARH	0
ARH/ARQ	0
ARH/VRQ	0
ARQ/ARQ	1210
ARQ/VRQ	285
VRQ/VRQ	15
Total	2761

Causes du Lot	
Génotype	Nombre d'individus
ARR/ARR	139
ARR/AHQ	234
ARR/ARH	0
ARR/ARQ	495
ARR/VRQ	102
AHQ/AHQ	93
AHQ/ARH	0
AHQ/ARQ	0
AHQ/VRQ	52
ARH/ARH	0
ARH/ARQ	0
ARH/VRQ	0
ARQ/ARQ	13
ARQ/VRQ	1
VRQ/VRQ	0
Total	1129

Charmoise	
Génotype	Nombre d'individus
ARR/ARR	87
ARR/AHQ	12
ARR/ARH	0
ARR/ARQ	243
ARR/VRQ	65
AHQ/AHQ	2
AHQ/ARH	0
AHQ/ARQ	0
AHQ/VRQ	4
ARH/ARH	0
ARH/ARQ	0
ARH/VRQ	0
ARQ/ARQ	169
ARQ/VRQ	119
VRQ/VRQ	9
Total	710

Clun-Forest	
Génotype	Nombre d'individus
ARR/ARR	42
ARR/AHQ	23
ARR/ARH	0
ARR/ARQ	19
ARR/VRQ	2
AHQ/AHQ	3
AHQ/ARH	0
AHQ/ARQ	6
AHQ/VRQ	0
ARH/ARH	0
ARH/ARQ	0
ARH/VRQ	0
ARQ/ARQ	2
ARQ/VRQ	0
VRQ/VRQ	0
Total	97

Corse	
Génotype	Nombre d'individus
ARR/ARR	253
ARR/AHQ	102
ARR/ARH	0
ARR/ARQ	709
ARR/VRQ	1
AHQ/AHQ	7
AHQ/ARH	0
AHQ/ARQ	107
AHQ/VRQ	1
ARH/ARH	0
ARH/ARQ	0
ARH/VRQ	0
ARQ/ARQ	416
ARQ/VRQ	2
VRQ/VRQ	0
Total	1598

Dorset-Down	
Génotype	Nombre d'individus
ARR/ARR	9
ARR/AHQ	0
ARR/ARH	0
ARR/ARQ	26
ARR/VRQ	0
AHQ/AHQ	0
AHQ/ARH	0
AHQ/ARQ	1
AHQ/VRQ	0
ARH/ARH	0
ARH/ARQ	0
ARH/VRQ	0
ARQ/ARQ	10
ARQ/VRQ	0
VRQ/VRQ	0
Total	46

Est à Laine Mérinos	
Génotype	Nombre d'individus
ARR/ARR	3
ARR/AHQ	0
ARR/ARH	0
ARR/ARQ	29
ARR/VRQ	0
AHQ/AHQ	1
AHQ/ARH	0
AHQ/ARQ	0
AHQ/VRQ	0
ARH/ARH	0
ARH/ARQ	0
ARH/VRQ	0
ARQ/ARQ	69
ARQ/VRQ	1
VRQ/VRQ	0
Total	103

Finnoise	
Génotype	Nombre d'individus
ARR/ARR	0
ARR/AHQ	0
ARR/ARH	0
ARR/ARQ	8
ARR/VRQ	0
AHQ/AHQ	0
AHQ/ARH	0
AHQ/ARQ	0
AHQ/VRQ	0
ARH/ARH	0
ARH/ARQ	0
ARH/VRQ	0
ARQ/ARQ	68
ARQ/VRQ	0
VRQ/VRQ	0
Total	76

Grivette	
Génotype	Nombre d'individus
ARR/ARR	24
ARR/AHQ	0
ARR/ARH	0
ARR/ARQ	81
ARR/VRQ	1
AHQ/AHQ	0
AHQ/ARH	0
AHQ/ARQ	0
AHQ/VRQ	0
ARH/ARH	0
ARH/ARQ	0
ARH/VRQ	0
ARQ/ARQ	47
ARQ/VRQ	4
VRQ/VRQ	0
Total	157

Hampshire	
Génotype	Nombre d'individus
ARR/ARR	43
ARR/AHQ	0
ARR/ARH	0
ARR/ARQ	83
ARR/VRQ	2
AHQ/AHQ	0
AHQ/ARH	0
AHQ/ARQ	0
AHQ/VRQ	0
ARH/ARH	0
ARH/ARQ	0
ARH/VRQ	0
ARQ/ARQ	25
ARQ/VRQ	3
VRQ/VRQ	0
Total	156

Ile de France	
Génotype	Nombre d'individus
ARR/ARR	1568
ARR/AHQ	0
ARR/ARH	0
ARR/ARQ	361
ARR/VRQ	550
AHQ/AHQ	0
AHQ/ARH	0
AHQ/ARQ	0
AHQ/VRQ	0
ARH/ARH	0
ARH/ARQ	0
ARH/VRQ	0
ARQ/ARQ	24
ARQ/VRQ	73
VRQ/VRQ	42
Total	2618

Inra 401	
Génotype	Nombre d'individus
ARR/ARR	174
ARR/AHQ	49
ARR/ARH	0
ARR/ARQ	218
ARR/VRQ	24
AHQ/AHQ	5
AHQ/ARH	0
AHQ/ARQ	0
AHQ/VRQ	0
ARH/ARH	0
ARH/ARQ	0
ARH/VRQ	0
ARQ/ARQ	62
ARQ/VRQ	13
VRQ/VRQ	1
Total	546

Lacaune Viande	
Génotype	Nombre d'individus
ARR/ARR	292
ARR/AHQ	39
ARR/ARH	0
ARR/ARQ	359
ARR/VRQ	37
AHQ/AHQ	1
AHQ/ARH	0
AHQ/ARQ	0
AHQ/VRQ	3
ARH/ARH	0
ARH/ARQ	0
ARH/VRQ	0
ARQ/ARQ	93
ARQ/VRQ	29
VRQ/VRQ	0
Total	853

Lacaune Lait	
Génotype	Nombre d'individus
ARR/ARR	555
ARR/AHQ	23
ARR/ARH	0
ARR/ARQ	603
ARR/VRQ	9
AHQ/AHQ	0
AHQ/ARH	0
AHQ/ARQ	9
AHQ/VRQ	0
ARH/ARH	0
ARH/ARQ	0
ARH/VRQ	0
ARQ/ARQ	155
ARQ/VRQ	7
VRQ/VRQ	0
Total	1361

Limousine	
Génotype	Nombre d'individus
ARR/ARR	56
ARR/AHQ	0
ARR/ARH	0
ARR/ARQ	177
ARR/VRQ	1
AHQ/AHQ	0
AHQ/ARH	0
AHQ/ARQ	0
AHQ/VRQ	0
ARH/ARH	0
ARH/ARQ	0
ARH/VRQ	0
ARQ/ARQ	98
ARQ/VRQ	1
VRQ/VRQ	0
Total	333

Manech Tête Noire	
Génotype	Nombre d'individus
ARR/ARR	145
ARR/AHQ	7
ARR/ARH	0
ARR/ARQ	392
ARR/VRQ	3
AHQ/AHQ	0
AHQ/ARH	0
AHQ/ARQ	1
AHQ/VRQ	0
ARH/ARH	0
ARH/ARQ	0
ARH/VRQ	0
ARQ/ARQ	208
ARQ/VRQ	4
VRQ/VRQ	0
Total	760

Manech Tête Rousse	
Génotype	Nombre d'individus
ARR/ARR	56
ARR/AHQ	0
ARR/ARH	0
ARR/ARQ	412
ARR/VRQ	9
AHQ/AHQ	0
AHQ/ARH	0
AHQ/ARQ	5
AHQ/VRQ	0
ARH/ARH	0
ARH/ARQ	0
ARH/VRQ	0
ARQ/ARQ	708
ARQ/VRQ	44
VRQ/VRQ	0
Total	1234

Mérinos d'Arles	
Génotype	Nombre d'individus
ARR/ARR	99
ARR/AHQ	27
ARR/ARH	0
ARR/ARQ	322
ARR/VRQ	7
AHQ/AHQ	1
AHQ/ARH	0
AHQ/ARQ	0
AHQ/VRQ	0
ARH/ARH	0
ARH/ARQ	0
ARH/VRQ	0
ARQ/ARQ	269
ARQ/VRQ	11
VRQ/VRQ	3
Total	739

Mouton Charollais	
Génotype	Nombre d'individus
ARR/ARR	454
ARR/AHQ	0
ARR/ARH	0
ARR/ARQ	1163
ARR/VRQ	394
AHQ/AHQ	0
AHQ/ARH	0
AHQ/ARQ	0
AHQ/VRQ	2
ARH/ARH	0
ARH/ARQ	0
ARH/VRQ	0
ARQ/ARQ	613
ARQ/VRQ	485
VRQ/VRQ	87
Total	3198

Mouton Vendéen	
Génotype	Nombre d'individus
ARR/ARR	55
ARR/AHQ	0
ARR/ARH	0
ARR/ARQ	383
ARR/VRQ	11
AHQ/AHQ	0
AHQ/ARH	0
AHQ/ARQ	0
AHQ/VRQ	0
ARH/ARH	0
ARH/ARQ	0
ARH/VRQ	0
ARQ/ARQ	808
ARQ/VRQ	45
VRQ/VRQ	0
Total	1302

Noire du Velay	
Génotype	Nombre d'individus
ARR/ARR	10
ARR/AHQ	0
ARR/ARH	0
ARR/ARQ	74
ARR/VRQ	2
AHQ/AHQ	0
AHQ/ARH	0
AHQ/ARQ	0
AHQ/VRQ	0
ARH/ARH	0
ARH/ARQ	0
ARH/VRQ	0
ARQ/ARQ	115
ARQ/VRQ	15
VRQ/VRQ	0
Total	216

Préalpes du Sud	
Génotype	Nombre d'individus
ARR/ARR	129
ARR/AHQ	10
ARR/ARH	0
ARR/ARQ	392
ARR/VRQ	9
AHQ/AHQ	0
AHQ/ARH	0
AHQ/ARQ	0
AHQ/VRQ	1
ARH/ARH	0
ARH/ARQ	0
ARH/VRQ	0
ARQ/ARQ	262
ARQ/VRQ	11
VRQ/VRQ	0
Total	814

Rava	
Génotype	Nombre d'individus
ARR/ARR	46
ARR/AHQ	1
ARR/ARH	0
ARR/ARQ	126
ARR/VRQ	2
AHQ/AHQ	0
AHQ/ARH	0
AHQ/ARQ	0
AHQ/VRQ	0
ARH/ARH	0
ARH/ARQ	0
ARH/VRQ	0
ARQ/ARQ	78
ARQ/VRQ	6
VRQ/VRQ	0
Total	259

Romanov	
Génotype	Nombre d'individus
ARR/ARR	12
ARR/AHQ	29
ARR/ARH	0
ARR/ARQ	65
ARR/VRQ	16
AHQ/AHQ	14
AHQ/ARH	0
AHQ/ARQ	0
AHQ/VRQ	15
ARH/ARH	0
ARH/ARQ	0
ARH/VRQ	0
ARQ/ARQ	153
ARQ/VRQ	59
VRQ/VRQ	3
Total	366

Rouge de l'Ouest	
Génotype	Nombre d'individus
ARR/ARR	352
ARR/AHQ	1
ARR/ARH	0
ARR/ARQ	328
ARR/VRQ	129
AHQ/AHQ	0
AHQ/ARH	0
AHQ/ARQ	0
AHQ/VRQ	0
ARH/ARH	0
ARH/ARQ	0
ARH/VRQ	0
ARQ/ARQ	73
ARQ/VRQ	51
VRQ/VRQ	9
Total	943

Suffolk	
Génotype	Nombre d'individus
ARR/ARR	359
ARR/AHQ	8
ARR/ARH	0
ARR/ARQ	282
ARR/VRQ	30
AHQ/AHQ	0
AHQ/ARH	0
AHQ/ARQ	0
AHQ/VRQ	0
ARH/ARH	0
ARH/ARQ	0
ARH/VRQ	0
ARQ/ARQ	94
ARQ/VRQ	24
VRQ/VRQ	1
Total	798

Tarasconnaise	
Génotype	Nombre d'individus
ARR/ARR	45
ARR/AHQ	5
ARR/ARH	0
ARR/ARQ	131
ARR/VRQ	0
AHQ/AHQ	0
AHQ/ARH	0
AHQ/ARQ	0
AHQ/VRQ	0
ARH/ARH	0
ARH/ARQ	0
ARH/VRQ	0
ARQ/ARQ	95
ARQ/VRQ	8
VRQ/VRQ	0
Total	284

Texel	
Génotype	Nombre d'individus
ARR/ARR	171
ARR/AHQ	74
ARR/ARH	0
ARR/ARQ	659
ARR/VRQ	88
AHQ/AHQ	4
AHQ/ARH	0
AHQ/ARQ	0
AHQ/VRQ	16
ARH/ARH	0
ARH/ARQ	0
ARH/VRQ	0
ARQ/ARQ	651
ARQ/VRQ	175
VRQ/VRQ	17
Total	1855

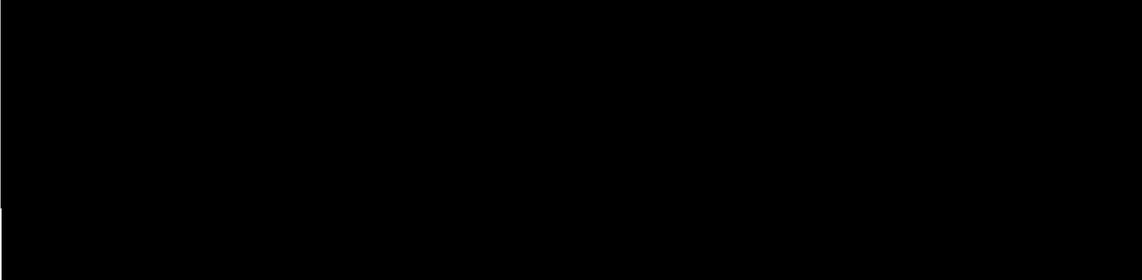
Annexe 2 : génotypes PRP des races ovines à petits effectifs françaises

(d'après l'enquête européenne de génotypage des ovins 2003, dont les résultats ont été aimablement fournis par Mr. Brochard, de l'Institut de l'Elevage et d'après les évaluations de la base de données du Bureau des Ressources Génétiques pour les effectifs)

Aure et Campan	
Génotype	Nombre d'individus
ARR/ARR	3
ARR/AHQ	1
ARR/ARH	0
ARR/ARQ	11
ARR/VRQ	1
AHQ/AHQ	0
AHQ/ARH	0
AHQ/ARQ	2
AHQ/VRQ	1
ARH/ARH	0
ARH/ARQ	0
ARH/VRQ	0
ARQ/ARQ	13
ARQ/VRQ	1
VRQ/VRQ	0
Total	33
Nombre de brebis	10000
Nombre de troupeaux	145

Avranchin	
Génotype	Nombre d'individus
ARR/ARR	216
ARR/AHQ	2
ARR/ARH	0
ARR/ARQ	22
ARR/VRQ	3
AHQ/AHQ	0
AHQ/ARH	0
AHQ/ARQ	0
AHQ/VRQ	0
ARH/ARH	0
ARH/ARQ	0
ARH/VRQ	0
ARQ/ARQ	3
ARQ/VRQ	0
VRQ/VRQ	0
Total	246
Nombre de brebis	537
Nombre de troupeaux	27

Barégeoise	
Génotype	Nombre d'individus
ARR/ARR	2
ARR/AHQ	1
ARR/ARH	0
ARR/ARQ	1
ARR/VRQ	0
AHQ/AHQ	0
AHQ/ARH	0
AHQ/ARQ	0
AHQ/VRQ	0
ARH/ARH	0
ARH/ARQ	0
ARH/VRQ	0
ARQ/ARQ	6
ARQ/VRQ	0
VRQ/VRQ	0
Total	10
Nombre de brebis	3000
Nombre de troupeaux	35



ARR/ARR

24

Bleu du Maine	
Génotype	Nombre d'individus
ARR/ARR	60
ARR/AHQ	0
ARR/ARH	0
ARR/ARQ	15
ARR/VRQ	42
AHQ/AHQ	0
AHQ/ARH	0
AHQ/ARQ	0
AHQ/VRQ	0
ARH/ARH	0
ARH/ARQ	0
ARH/VRQ	0
ARQ/ARQ	0
ARQ/VRQ	7
VRQ/VRQ	5
Total	129
Nombre de brebis	3000
Nombre de troupeaux	> 19

Boulonnaise	
Génotype	Nombre d'individus
ARR/ARR	11
ARR/AHQ	0
ARR/ARH	0
ARR/ARQ	67
ARR/VRQ	1
AHQ/AHQ	0
AHQ/ARH	0
AHQ/ARQ	0
AHQ/VRQ	0
ARH/ARH	0
ARH/ARQ	0
ARH/VRQ	0
ARQ/ARQ	23
ARQ/VRQ	2
VRQ/VRQ	0
Total	104
Nombre de brebis	3000
Nombre de troupeaux	30

Castillonnaise	
Génotype	Nombre d'individus
ARR/ARR	4
ARR/AHQ	0
ARR/ARH	0
ARR/ARQ	20
ARR/VRQ	0
AHQ/AHQ	0
AHQ/ARH	0
AHQ/ARQ	0
AHQ/VRQ	0
ARH/ARH	0
ARH/ARQ	0
ARH/VRQ	0
ARQ/ARQ	24
ARQ/VRQ	1
VRQ/VRQ	0
Total	50
Nombre de brebis	1400
Nombre de troupeaux	15

Caussearde des Garrigues	
Génotype	Nombre d'individus
ARR/ARR	6
ARR/AHQ	3
ARR/ARH	0
ARR/ARQ	21
ARR/VRQ	0
AHQ/AHQ	0
AHQ/ARH	0
AHQ/ARQ	7
AHQ/VRQ	0
ARH/ARH	0
ARH/ARQ	0
ARH/VRQ	0
ARQ/ARQ	18
ARQ/VRQ	0
VRQ/VRQ	0
Total	55
Nombre de brebis	2200
Nombre de troupeaux	10

Cotentin	
Génotype	Nombre d'individus
ARR/ARR	113
ARR/AHQ	0
ARR/ARH	0
ARR/ARQ	2
ARR/VRQ	76
AHQ/AHQ	0
AHQ/ARH	0
AHQ/ARQ	0
AHQ/VRQ	0
ARH/ARH	0
ARH/ARQ	0
ARH/VRQ	0
ARQ/ARQ	2
ARQ/VRQ	1
VRQ/VRQ	5
Total	199
Nombre de brebis	2000
Nombre de troupeaux	400

Landaise	
Génotype	Nombre d'individus
ARR/ARR	22
ARR/AHQ	0
ARR/ARH	0
ARR/ARQ	127
ARR/VRQ	36
AHQ/AHQ	1
AHQ/ARH	0
AHQ/ARQ	2
AHQ/VRQ	0
ARH/ARH	0
ARH/ARQ	0
ARH/VRQ	0
ARQ/ARQ	196
ARQ/VRQ	80
VRQ/VRQ	13
Total	477
Nombre de brebis	850
Nombre de troupeaux	16

Landes de Bretagne	
Génotype	Nombre d'individus
ARR/ARR	25
ARR/AHQ	0
ARR/ARH	0
ARR/ARQ	39
ARR/VRQ	0
AHQ/AHQ	0
AHQ/ARH	0
AHQ/ARQ	0
AHQ/VRQ	0
ARH/ARH	0
ARH/ARQ	0
ARH/VRQ	0
ARQ/ARQ	19
ARQ/VRQ	0
VRQ/VRQ	0
Total	83
Nombre de brebis	475
Nombre de troupeaux	59

Lourdaise	
Génotype	Nombre d'individus
ARR/ARR	1
ARR/AHQ	1
ARR/ARH	0
ARR/ARQ	12
ARR/VRQ	0
AHQ/AHQ	0
AHQ/ARH	0
AHQ/ARQ	0
AHQ/VRQ	0
ARH/ARH	0
ARH/ARQ	0
ARH/VRQ	0
ARQ/ARQ	12
ARQ/VRQ	1
VRQ/VRQ	0
Total	27
Nombre de brebis	900
Nombre de troupeaux	20

Mérinos de Rambouillet	
Génotype	Nombre d'individus
ARR/ARR	70
ARR/AHQ	102
ARR/ARH	0
ARR/ARQ	9
ARR/VRQ	14
AHQ/AHQ	28
AHQ/ARH	0
AHQ/ARQ	9
AHQ/VRQ	7
ARH/ARH	0
ARH/ARQ	0
ARH/VRQ	0
ARQ/ARQ	0
ARQ/VRQ	0
VRQ/VRQ	0
Total	239
Nombre de brebis	130
Nombre de troupeaux	1

Mourérous	
Génotype	Nombre d'individus
ARR/ARR	4
ARR/AHQ	4
ARR/ARH	0
ARR/ARQ	42
ARR/VRQ	0
AHQ/AHQ	0
AHQ/ARH	0
AHQ/ARQ	0
AHQ/VRQ	0
ARH/ARH	0
ARH/ARQ	0
ARH/VRQ	0
ARQ/ARQ	55
ARQ/VRQ	1
VRQ/VRQ	1
Total	107
Nombre de brebis	10000
Nombre de troupeaux	62

Ouessant	
Génotype	Nombre d'individus
ARR/ARR	57
ARR/AHQ	0
ARR/ARH	0
ARR/ARQ	45
ARR/VRQ	0
AHQ/AHQ	0
AHQ/ARH	0
AHQ/ARQ	0
AHQ/VRQ	0
ARH/ARH	0
ARH/ARQ	0
ARH/VRQ	0
ARQ/ARQ	6
ARQ/VRQ	0
VRQ/VRQ	0
Total	108
Nombre de brebis	3904
Nombre de troupeaux	307

Raïole	
Génotype	Nombre d'individus
ARR/ARR	9
ARR/AHQ	0
ARR/ARH	0
ARR/ARQ	28
ARR/VRQ	0
AHQ/AHQ	0
AHQ/ARH	0
AHQ/ARQ	0
AHQ/VRQ	0
ARH/ARH	0
ARH/ARQ	0
ARH/VRQ	0
ARQ/ARQ	22
ARQ/VRQ	0
VRQ/VRQ	0
Total	59
Nombre de brebis	2101
Nombre de troupeaux	> 15

Rouge du Roussillon	
Génotype	Nombre d'individus
ARR/ARR	25
ARR/AHQ	9
ARR/ARH	0
ARR/ARQ	81
ARR/VRQ	1
AHQ/AHQ	1
AHQ/ARH	0
AHQ/ARQ	14
AHQ/VRQ	0
ARH/ARH	0
ARH/ARQ	0
ARH/VRQ	0
ARQ/ARQ	72
ARQ/VRQ	3
VRQ/VRQ	0
Total	206
Nombre de brebis	3200
Nombre de troupeaux	30

Roussin de la Hague	
Génotype	Nombre d'individus
ARR/ARR	8
ARR/AHQ	2
ARR/ARH	0
ARR/ARQ	34
ARR/VRQ	21
AHQ/AHQ	0
AHQ/ARH	0
AHQ/ARQ	2
AHQ/VRQ	0
ARH/ARH	0
ARH/ARQ	0
ARH/VRQ	0
ARQ/ARQ	57
ARQ/VRQ	88
VRQ/VRQ	31
Total	243
Nombre de brebis	3000
Nombre de troupeaux	30

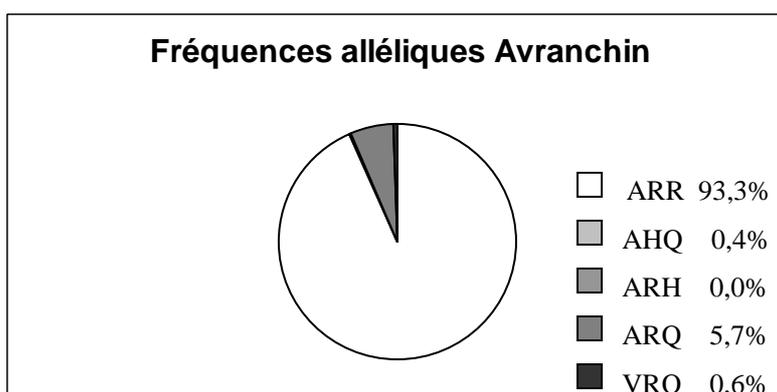
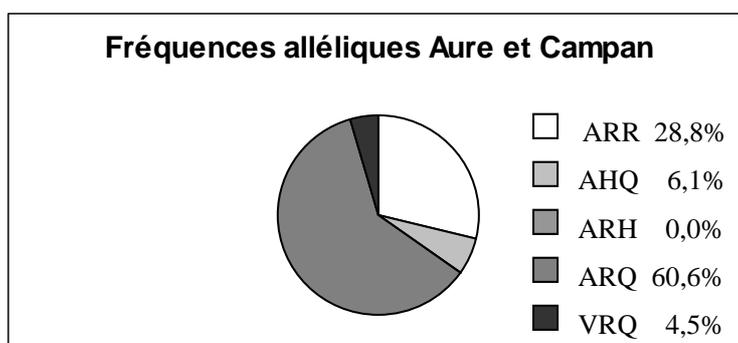
Solognote	
Génotype	Nombre d'individus
ARR/ARR	20
ARR/AHQ	0
ARR/ARH	0
ARR/ARQ	44
ARR/VRQ	0
AHQ/AHQ	0
AHQ/ARH	0
AHQ/ARQ	0
AHQ/VRQ	0
ARH/ARH	0
ARH/ARQ	0
ARH/VRQ	0
ARQ/ARQ	56
ARQ/VRQ	0
VRQ/VRQ	0
Total	120
Nombre de brebis	2500
Nombre de troupeaux	50

Southdown	
Génotype	Nombre d'individus
ARR/ARR	8
ARR/AHQ	10
ARR/ARH	0
ARR/ARQ	26
ARR/VRQ	0
AHQ/AHQ	3
AHQ/ARH	0
AHQ/ARQ	15
AHQ/VRQ	0
ARH/ARH	0
ARH/ARQ	0
ARH/VRQ	0
ARQ/ARQ	19
ARQ/VRQ	0
VRQ/VRQ	0
Total	81
Nombre de brebis	2000
Nombre de troupeaux	> 5

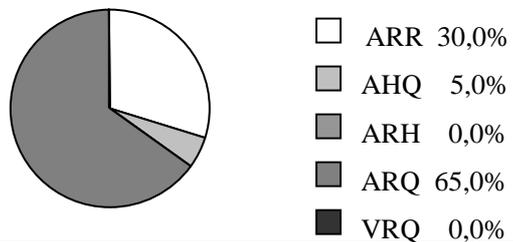
Thônes et Marthod	
Génotype	Nombre d'individus
ARR/ARR	0
ARR/AHQ	0
ARR/ARH	0
ARR/ARQ	15
ARR/VRQ	0
AHQ/AHQ	0
AHQ/ARH	0
AHQ/ARQ	1
AHQ/VRQ	0
ARH/ARH	0
ARH/ARQ	0
ARH/VRQ	0
ARQ/ARQ	37
ARQ/VRQ	0
VRQ/VRQ	0
Total	53
Nombre de brebis	4500
Nombre de troupeaux	55

Annexe 3 : fréquences alléliques des races ovines à petits effectifs françaises

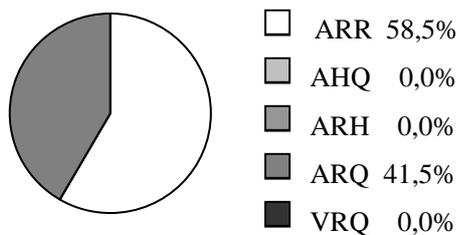
(d'après l'enquête européenne de génotypage des ovins 2003, dont les résultats ont été aimablement fournis par Mr. Brochard, de l'Institut de l'Élevage)



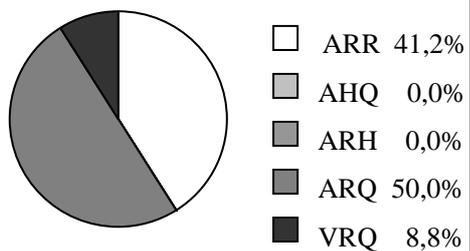
Fréquences alléliques Barégeoise



Fréquences alléliques Belle-Ile



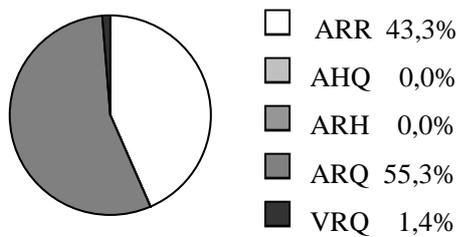
Fréquences alléliques Berrichon de l'Indre



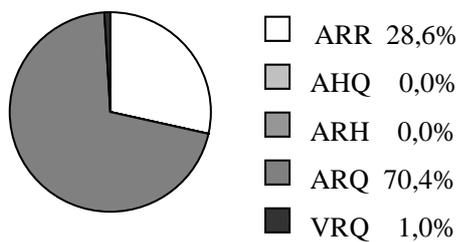
Fréquences alléliques Bleu du Maine



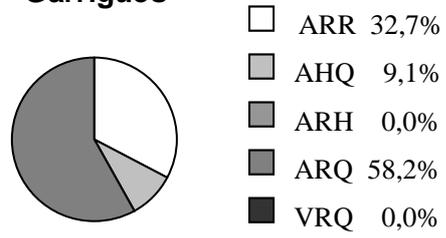
Fréquences alléliques Boulonnaise



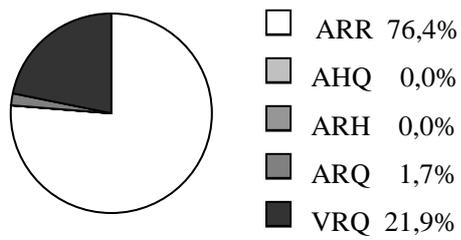
Fréquences alléliques Castillonnaise



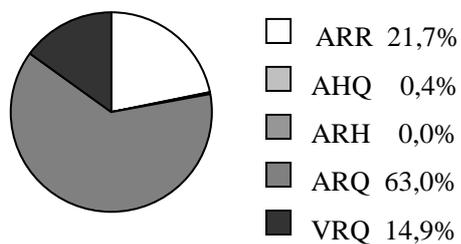
Fréquences alléliques Caussegarde des Garrigues

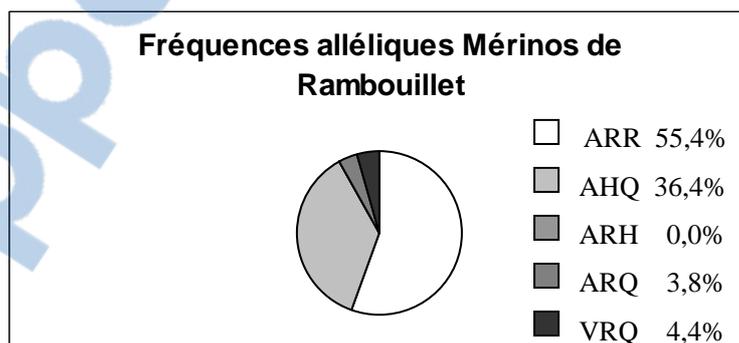
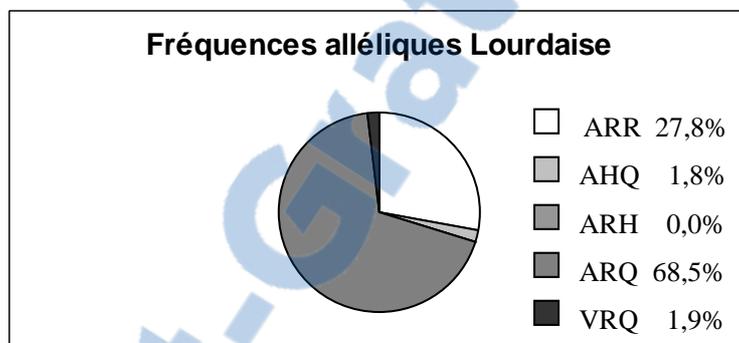
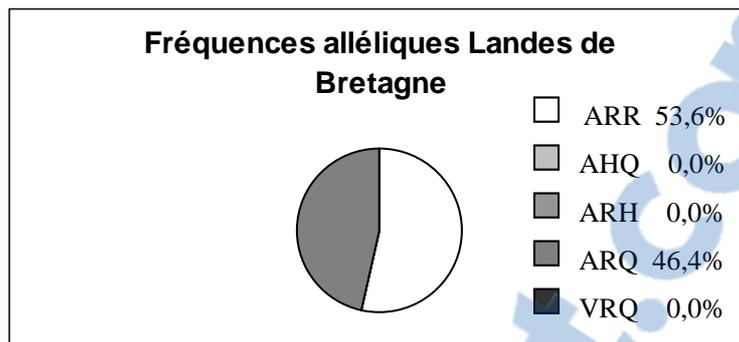


Fréquences alléliques Cotentin

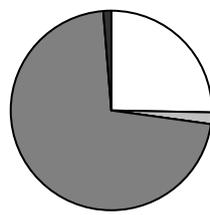


Fréquences alléliques Landaise



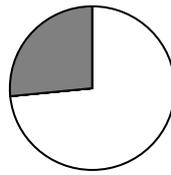


Fréquences alléliques Mourérous



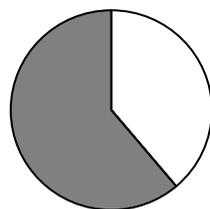
□	ARR	25,2%
□	AHQ	1,9%
□	ARH	0,0%
■	ARQ	71,5%
■	VRQ	1,4%

Fréquences alléliques Ouessant



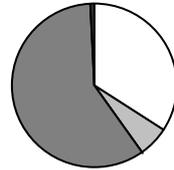
□	ARR	73,6%
□	AHQ	0,0%
□	ARH	0,0%
■	ARQ	26,4%
■	VRQ	0,0%

Fréquences alléliques Ralole



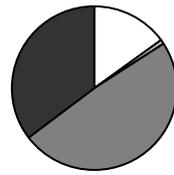
□	ARR	39,0%
□	AHQ	0,0%
□	ARH	0,0%
■	ARQ	61,0%
■	VRQ	0,0%

Fréquences alléliques Rouge du Roussillon



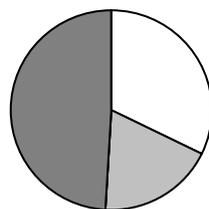
ARR	34,2%
AHQ	6,1%
ARH	0,0%
ARQ	58,7%
VRQ	1,0%

Fréquences alléliques Roussin de la Hague



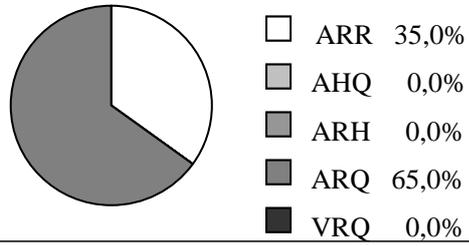
ARR	15,0%
AHQ	0,8%
ARH	0,0%
ARQ	49,0%
VRQ	35,2%

Fréquences alléliques Southdown

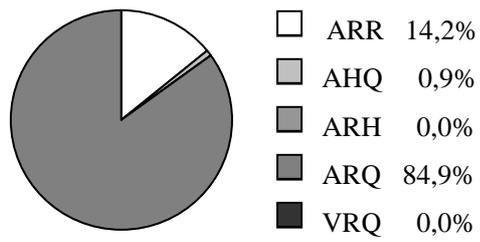


ARR	32,1%
AHQ	19,1%
ARH	0,0%
ARQ	48,8%
VRQ	0,0%

Fréquences alléliques Solognote



Fréquences alléliques Thônes et Marthod



Annexe 4 : fréquences génotypiques des races ovines à petits effectifs françaises

(d'après l'enquête européenne de génotypage des ovins 2003, dont les résultats ont été aimablement fournis par Mr. Brochard, de l'Institut de l'Élevage)

- Génotypes très sensibles = tous les génotypes comprenant au moins un allèle VRQ
- Génotypes sensibles = tous les génotypes ne comprenant ni un allèle VRQ, ni un allèle ARR
- Génotypes résistants = tous les génotypes comprenant au moins un allèle ARR, à l'exception du génotype ARR / VRQ

