

# Variabilité génétique de la résistance à l'entéropathie épizootique du lapin : nouveaux résultats

H. GARREAU<sup>1</sup>, D. LICOIS<sup>2</sup>, R. RUPP<sup>1</sup>, H. DE ROCHAMBEAU<sup>1</sup>

<sup>1</sup>INRA, Station d'Amélioration Génétique des Animaux, BP 52627, 31326 Castanet-Tolosan cedex, France

<sup>2</sup>INRA, BioAgresseurs, Santé, Environnement, 37380 Nouzilly, France

**Résumé.** Pour étudier la variabilité génétique de la résistance à l'entéropathie épizootique du lapin (EEL), deux bandes de 330 lapereaux issus de 22 pères ont été inoculés expérimentalement après sevrage à l'aide de l'inoculum INRA TEC3. Quatre indices ont été définis – mortalité, diarrhée, croissance normale, résilience – pour caractériser la réponse des lapereaux du jour J5 au jour J33. L'application d'une régression logistique a permis de mettre en évidence un effet du père sur les indices diarrhée, croissance normale et résilience mais pas sur la mortalité. Les paramètres génétiques de trois de ces indices ont été estimés par la méthode du REML. Les héritabilités estimées pour la mortalité, l'indice de croissance normale et la résilience étaient respectivement de 0.05, 0.07 et 0.28. Les corrélations génétiques entre l'indice de mortalité, d'une part et les indices de croissance et de résilience, d'autre part, sont favorables (-0.45, -0.29). La résilience est plus liée génétiquement à l'indice de croissance qu'à l'indice de mortalité.

**Abstract. Genetic variability of the resistance for epizootic rabbit enteropathy (ERE) : new results.** To measure the genetic variability or resistance to epizootic rabbit enteropathy, two batches of 330 rabbits from 22 sires have been inoculated after weaning using the inoculum INRA TEC3. Four indexes were defined - mortality, diarrhoea, normal growth, resilience - to characterize the response of the rabbits from day D5 to day D33 day. The application of a logistic regression highlighted a significant effect of the sire on the indexes diarrhoea, normal growth and resilient but not on mortality. The genetic parameters of three of these indexes were estimated by the method of REML. The heritabilities estimated for mortality, the index of normal growth and resilient were respectively 0.05, 0.07 and 0.28. The genetic correlations between the index of mortality, on the one hand, and the indexes of growth and resilient, on the other hand, were favourable (-0.45, -0.29). Resilience is genetically more related to the index of growth than to the index of mortality.

## Introduction

La résistance génétique aux maladies chez les animaux reste un sujet de recherche très actif. Les caractères qui s'y réfèrent sont ceux qui sont le plus souvent évoqués pour une recherche de zones du génome expliquant une part significative de la variabilité génétique. L'apparition de l'entéropathie épizootique du lapin (EEL) en 1997 a provoqué le démarrage de nouveaux travaux de recherches sur les pathologies digestives. Dans un premier article (Rochambeau *et al.*, 2003), nous avons analysé la variabilité génétique pour la sensibilité aux troubles digestifs dans le cadre de trois modèles : l'infection expérimentale par des coccidies, une inoculation permettant de reproduire l'entéropathie épizootique, et enfin la distribution d'un aliment déficient en fibres. Nos résultats montrent qu'il existe chez le lapin une variabilité génétique pour la sensibilité à certaines entéropathies. Pour le modèle EEL, les résultats sont moins clairs et l'effet du père n'est significatif que pour l'un des 3 indices utilisés. L'objet de cet article est de présenter des analyses complémentaires sur variabilité génétique de la résistance à l'EEL, dans le cadre d'un nouvel essai d'inoculation expérimentale mettant à profit l'inoculum TEC3 qui permet de reproduire l'EEL.

## 1. Matériel et méthodes

### 1.1 Animaux

Les lapereaux expérimentaux sont issus de 22 mâles

de la souche 1077/1777. On a réalisé deux séries d'inséminations séparées de six semaines pour produire les bandes 1 et 2. Chaque mâle a inséminé 10 femelles. A la naissance, les lapereaux ont été pesés et identifiés. Le lendemain, les lapereaux ont été adoptés par une autre lapine. Une femelle reçoit *n* lapereaux issus de *n* mères génétiques. Les lapereaux ont été bouclés à 21 jours et sevrés à 31 jours. La descendance de chaque père a été séparée en deux : 15 lapereaux ont été inoculés et 8 lapereaux ont servi de témoin. Pour chaque bande, on a élevé 330 lapereaux expérimentaux et 176 lapereaux témoins. Les lapereaux inoculés ont reçu *per os*, 500µl de l'inoculum INRA TEC3 (Licois *et al.*, 2005). Le jour de l'inoculation constitue le point J0. On a pesé les lapereaux et on a observé les signes cliniques (ballonnement, diarrhée) à J5, J12, J19, J26 et J33. On a noté chaque jour, fin de semaine comprise, les numéros des lapins morts et la cause apparente de la mort. Les lapereaux témoins ont été élevés dans un autre bâtiment et ils ont été pesés à J12 et J33.

### 1.2 Caractères analysés

La réponse des lapereaux aux épreuves a été mesurée chaque stade (J5, J12, J19, J26 et J33) au travers de la mortalité, de la présence ou l'absence d'un signe clinique et des croissances. On a calculé une croissance journalière moyenne pour les périodes J0-J12 et J0-J33. Une croissance a été déclarée anormale lorsqu'elle était inférieure à la croissance moyenne des témoins diminuée de deux écarts types.

Quatre indices binaires permettant de caractériser la réponse individuelle des lapereaux aux épreuves ont été définis. Le premier indice concerne la mortalité: il prend la valeur 1 si le lapin est mort avant J32 et la valeur 0 sinon. L'indice diarrhée prend la valeur 1 si un lapin a présenté au moins une fois une diarrhée et la valeur 0 sinon. Un troisième indice caractérise les croissances normales à 12 jours, notées 1. Le dernier indice, l'indice de résilience, combine mortalité et la croissance normale à J32. Un lapin défini comme résilient est un lapin vivant à J32 qui a eu une croissance normale: il est noté 1. Une mauvaise résistance à l'inoculation se caractérise par des valeurs d'indice mortalité et diarrhée égales à 1 et par des valeurs d'indice croissance et résilience égales à 0.

### 1.3 Méthodes statistiques

L'existence d'une variabilité génétique de la résistance des lapins à l'EEL, a été évaluée par deux approches complémentaires: l'estimation d'une variabilité entre pères et l'estimation de paramètres génétiques.

L'effet du père sur chacun des quatre indices binaires - mortalité, diarrhée, croissance normale à 12 jours, résilience - a été évalué par régression logistique à l'aide de la procédure « logistic » de SAS®. En plus de l'effet du père, les effets de la bande, de la localisation géographique de la cage (secteur), du poids de naissance et de la présence de diarrhées (sauf pour le caractère diarrhée) ont également été testés. Pour chacun des indices, une analyse globale sur l'ensemble des données des 2 bandes a été réalisée ainsi qu'une analyse séparée pour chacune des bandes.

Les paramètres génétiques des caractères ont été estimés par la méthode du REML à l'aide du logiciel ASREML (Gilmour *et al.*, 2002). Un modèle à seuil (fonction probit) a été appliqué dans un premier temps pour estimer la variabilité génétique des caractères binaires (mortalité, indice de croissance normale à 12 jours, résilience). Un modèle linéaire a ensuite été appliqué pour estimer les corrélations entre les caractères. Cette simplification est justifiée par la distribution presque symétrique des indices binaires avec une proportion relativement forte des valeurs égales à 0. Les effets bande et valeur génétique additive (aléatoire) ont été retenus pour l'ensemble des caractères analysés. L'effet du poids de naissance a été ajouté en covariable pour l'indice de croissance normale à 12 jours.

## 2. Résultats et discussion

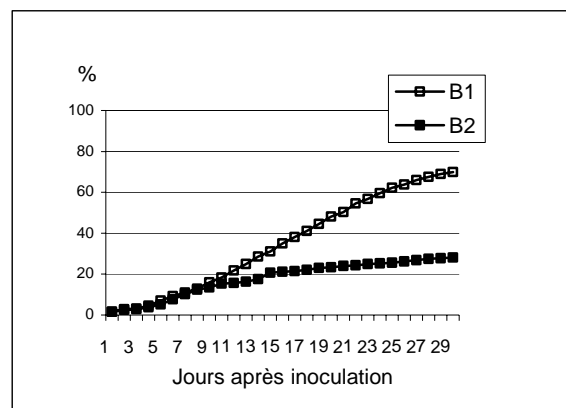
### 2.1 Description de la mortalité et de la morbidité

La figure 1 décrit l'évolution de la mortalité cumulée. La mortalité a été plus importante dans la bande 1 (76%) que dans la bande 2 (27%). Bien que moins nombreuses, les mortalités ont été légèrement plus précoces dans la bande 2 que dans la bande 1. L'évolution des signes de ballonnements et de

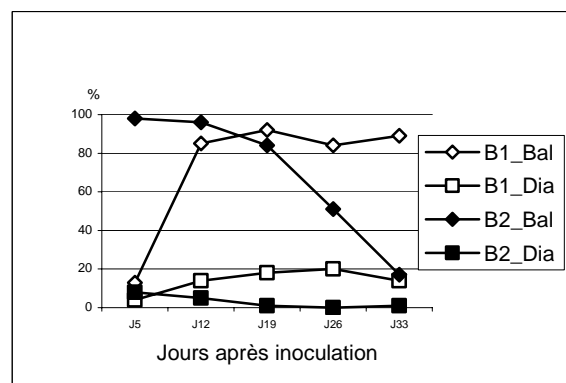
diarrhées est donnée dans la figure 2. En moyenne sur les 2 expériences, 83% des lapereaux ont présenté au moins une fois un ballonnement et 21% ont été affectés au moins une fois par une diarrhée. Les ballonnements ont été plus fréquents dans la bande 2 (94%) que dans la bande 1 (72%). On observe en fait des ballonnements plus sévères dans la bande 2 chez les lapins morts, alors qu'on observe plus de diarrhées chez des lapins vivants dans la bande 1. Les diarrhées ont été plus fréquentes dans la bande 1 (30%) que dans la bande 2 (13%).

Le profil de morbidité était différent dans les deux bandes: Dans la bande 2, la fréquence des diarrhées et ballonnements était maximum juste après inoculation, puis cette fréquence a diminué régulièrement. Dans la bande 1, les fréquences maxima de morbidité ont été observées en milieu de période de suivi, soit entre 2 et 4 semaines après inoculation.

**Figure 1:** Evolution de la mortalité journalière cumulée dans la bande 1 (B1) et la bande 2 (B2)



**Figure 2:** Evolution des signes de ballonnements (Bal) et de diarrhées (Dia) en proportion des lapins vivants dans la bande 1 (B1) et la bande 2 (B2)



### 2.2 Effet du père

Le tableau 1 présente les résultats des analyses de régression logistique.

L'effet du père n'est pas significatif sur l'indice de mortalité ce qui reflète une faible variabilité entre pères de la mortalité moyenne de leur descendance

**Tableau 1 :** Signification des effets du père, de la bande, du poids de naissance et de la présence de diarrhées sur les quatre indices de réponse à l'EEL.

Indice de réponse à l'EEL	Fréquence	Signification des effets testés				
		Père	Bande	Secteur	Poids de naissance	Présence de diarrhées
Mortalité (0/1)	52%	NS	***	NS	NS	*
Diarrhées (0/1)	21%	*	***	NS	NS	-
Croissance normale à J12 (0/1)	31%	**	***		*	***
Résilience (0/1)	27%	**	***	NS	NS	***

NS : non significatif (à 5%) ; \*\*\* :  $p \leq 0.0001$  ; \*\* :  $p \leq 0.01$  ; \* :  $p \leq 0.05$ .

( $\mu_{\text{père}}=52\%$ , erreur standard entre pères=8%). Ceci s'explique, en partie, par un classement différent des pères sur la mortalité, dans les 2 bandes. Licois *et al.* (2005) ont par ailleurs démontré que la mortalité ne répond à une logique de doses d'inoculum : Elle peut être plus importante avec une dose faible qu'avec une dose forte. Ces résultats semblent indiquer que la mortalité n'est pas le meilleur critère pour apprécier l'intensité de la pathologie liée à l'EEL.

Il existe par contre une variabilité entre pères pour l'occurrence de diarrhées dans leur descendance (effet significatif à 5%), mais surtout pour la fréquence de lapereau à croissance normale et pour la fréquence de lapereaux résilients (effet significatif à 1%). Le risque de diarrhée est 6.5 fois moins élevé chez le meilleur père que chez le moins bon. De même la différence de risque de croissances anormales est de 9 entre pères extrêmes. Enfin, en terme de résilience, le meilleur père a 9.5 fois plus de chance d'avoir des lapereaux résilients que le moins bon des pères.

Par ailleurs, l'effet de la bande était significatif sur chacun des quatre indices analysés, reflétant les réponses différentes aux deux inoculations. Enfin, la présence de diarrhées est associée à un risque accru de mortalité (risque relatif= 1.3), de croissance anormale (risque relatif= 1.3) et à une fréquence réduite de lapereaux résilients (risque relatif= 9.1).

### 2.3 Paramètres génétiques

Les estimées des paramètres génétiques sont donnés dans le tableau 2. Les faibles précisions de ces estimées s'expliquent par un effectif d'animaux mesuré réduit et nous invitent à la prudence pour l'interprétation de ces résultats. Les paramètres génétiques de l'indice diarrhée n'étaient pas estimables, probablement en raison de la faible incidence du symptôme. Les héritabilités de la mortalité et de la résilience sont faibles (0.05 et 0.07, respectivement). Ces valeurs sont toutefois conformes à celles obtenues pour la survie en élevage dans

d'autres espèces et notamment chez le porc (Rothschild and Bidanel, 1998 ; Kerr and Cameron, 1995). Les héritabilités de l'indice de croissance normale et de la croissance à 12 jours sont plus élevées (0.28 et 0.12 respectivement). Par construction l'indice de croissance anormale à 12 jours est fortement corrélé avec la croissance à 12 jours. Ils sont tous les deux corrélés favorablement et avec des valeurs très proches (-0.45 et -0.47, respectivement) avec la mortalité : La croissance du lapereau à 12 jours après inoculation, avec ou sans référence à des lapereaux témoins non inoculés, apporte une information prédictive de leur survie. La résilience, qui combine la survie et la croissance normale sur l'ensemble de la période, est génétiquement plus liée à l'indice de croissance normale à 12 jours qu'à la mortalité (0.80 vs -0.29). La liaison génétique entre la résilience et la vitesse de croissance à 12 jours est toutefois plus modérée (0.31).

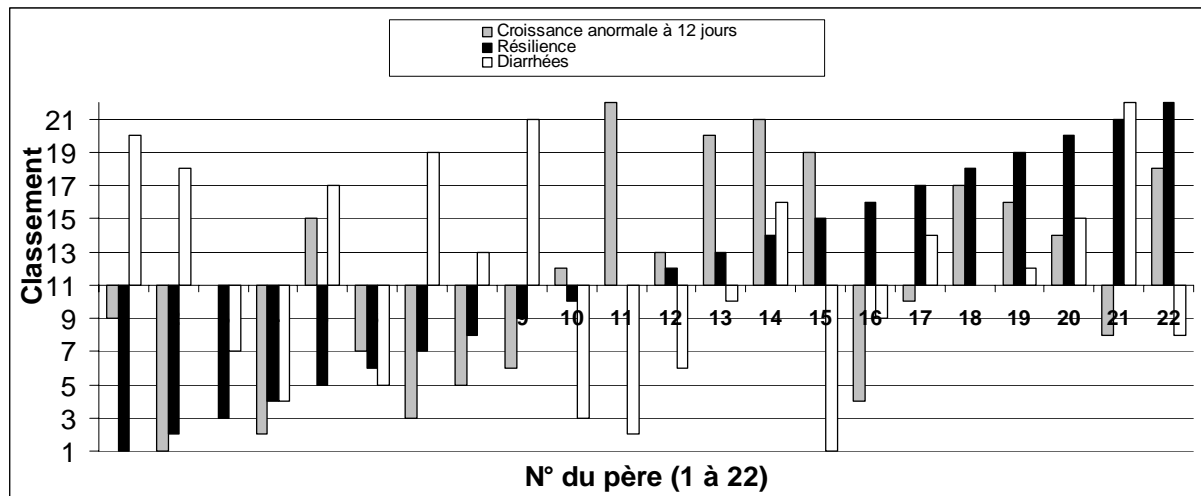
### 3.4 Synthèse des deux approches statistiques

La corrélation génétique élevée ( $rg=0.80$ ) entre l'indice de croissance normale à J12 et celui de résilience s'illustre par un classement globalement comparable des pères sur les deux indices ( $r=0.46$  ( $p=0.03$ )). La résilience semble être un critère plus pertinent que la mortalité pour apprécier la résistance à l'inoculation car, en associant un critère de croissance à la survie, il permet de mieux discriminer les pères. Le classement des pères sur la fréquence des diarrhées semble indépendant de ces deux derniers indices. Néanmoins il est possible de trouver des pères réunissant un ensemble de caractéristiques favorables dans leur descendance : peu de croissance anormale à 12 jours, peu de diarrhée et bonne résilience, comme par exemple les pères n°4, et 6 de la figure 3. A l'inverse, d'autre père cumulent les caractéristiques défavorables, comme les pères n°14, 19 et 20, par exemple.

**Tableau 2:** paramètres génétiques de la mortalité, de la croissance normale à 12 jours, de la croissance journalière moyenne à 12 jours (GMQ12), et de la résilience. Héritabilités sur la diagonale ( $\pm$  erreur standard). Corrélations génétiques au-dessus de la diagonale ( $\pm$  erreur standard).

	Mortalité	Croissance normale à j12	GMQ12	Résilience
Mortalité	0.05 $\pm$ 0.05	-0.45 $\pm$ 0.34	-0.47 $\pm$ 0.43	-0.29 $\pm$ 0.60
Croissance normale à J12		0.28 $\pm$ 0.10	0.73 $\pm$ 0.19	0.80 $\pm$ 0.65
GMQ12			0.12 $\pm$ 0.08	0.31 $\pm$ 0.59
Résilience				0.07 $\pm$ 0.06

**Figure 3** : Classement des pères pour les 3 indices : diarrhées, croissance anormale à 12 jours, et résilience. Le meilleur classement correspond à la situation favorable : peu de diarrhée et de croissance anormales à J12, et beaucoup de lapereaux résilients. (Classement réalisé sur les estimations de risque de la régression logistique)



### Conclusion

Dans ce protocole destiné à mesurer la variabilité génétique de la résistance à l'entérococolite, la réponse à l'inoculation a été très différente entre les 2 bandes, en particulier pour les mortalités. Les fortes mortalités de la bande 1 affectent probablement les résultats de l'analyse de ce critère pour lequel nous n'avons pas mis en évidence d'effet père. Les indices croissance normale et résilience permettent de mieux discriminer les pères et présentent une variabilité génétique plus forte.

### Remerciements

Ce protocole a bénéficié d'un financement accordé par le ministère de l'agriculture et l'ITAVI. Les auteurs remercient chaleureusement les techniciens des installations expérimentales d'Auzeville et de Langlade, ainsi que les techniciens du laboratoire INRA BASE pour leur participation à ce protocole.

### Références

- GILMOUR A. R., THOMPSON R., CULIS B. R., WELHAM S. J., 2002. ASREML estimates variance matrices from multivariate data using the animal model *7th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production*, August 19-23, Montpellier
- KERR J.C., CAMERON N.D., 1995. Reproductive performance of pigs selected for components of efficient lean growth. *Anim. Sci.*, 60, 281-290.
- LICOIS D., WYERS M., COUDERT P. 2005. Epizootic Rabbit Enteropathy : experimental transmission and clinical characterization. *Vet. Res.* 36, 601-613.
- ROCHAMBEAU H. DE, LICOIS D., GIDENNE T., VERDELHAN S., COUDERT P., ELSSEN J. M., 2003. Variabilité génétique de la sensibilité à trois types d'entéropathies expérimentales chez le lapin. *10èmes Journ. Rech. Cunicole*, Paris. 263-266.
- ROTHSCHILD, M. F., BIDANEL, J.P., 1998. Biology and genetics of reproduction. In: Rothschild, M. F., RUVINSKY, A. (Eds), *The genetics of the Pig*. CAB International, Oxon, pp. 313-343.
- SAS (1999) SAS Institute Inc, SAS OnlineDoc®, Version 8, Cary, NC, USA.