

# Génétique et résistance aux maladies des lapins

M. GUNIA<sup>1</sup>, H. GARREAU<sup>1</sup>,

<sup>1</sup> INRA, UMR1388 Génétique, Physiologie et Systèmes d'Élevage, F-31326 Castanet-Tolosan, France

**Résumé** – Cette synthèse présente les travaux effectués en génétique du lapin sur la résistance aux maladies. Ces travaux s'intéressent à différentes maladies, de la myxomatose et la maladie hémorragique virale à la pasteurellose et à l'Entéropathie Epizootique du Lapin, en passant par des maladies moins spécifiques, telles que les troubles digestifs ou respiratoires. Il existe une composante génétique à la variabilité des caractères de résistance à ces maladies. Les caractères de résistance aux maladies étudiés jusqu'à présent chez les lapins sont la présence ou l'absence de signes cliniques de maladie, la mortalité ou la survie et la croissance (normale ou anormale). L'héritabilité des caractères de résistance aux maladies est faible à modérée, elle varie entre 0,02 et 0,40. Les corrélations génétiques estimées jusqu'ici entre résistance aux maladies et caractères de production sont soit nulles, soit favorables. L'utilisation de l'information provenant de l'ADN de l'animal est prometteuse, mais reste encore à développer chez le lapin. La sélection génétique est une alternative intéressante à l'utilisation d'intrants médicamenteux

**Abstract – Genetics and disease resistance in rabbits.** This review presents genetic studies in rabbits on disease resistance. The studied diseases are myxomatosis, Rabbit Hemorrhagic Disease, Epizootic Rabbit Enteropathy, pasteurellosis, and non-specific diseases such as digestive troubles and respiratory troubles. A genetic component of the variability of disease resistance traits exists for all of these diseases. The studied disease resistance traits in rabbits are: presence or absence of clinical signs of diseases, mortality or survival, and growth (normal or abnormal). The heritability of disease resistance traits is low to moderate and vary from 0.02 to 0.40. Genetic correlations that have been estimated until now between disease resistance and production traits are either null or favorable. Using DNA information is promising, but should still be developed in rabbits.

## Introduction

La sélection génétique permet d'améliorer la résistance des animaux aux maladies. Elle se base sur l'identification des animaux présentant une meilleure résistance à la maladie et à leur utilisation comme reproducteurs pour qu'ils transmettent leurs aptitudes à leurs descendants.

L'identification des animaux résistants est une des principales difficultés de la sélection pour la résistance aux maladies. Les animaux doivent en effet être en contact avec l'agent pathogène et la résistance à la maladie doit pouvoir être quantifiable. Le choix du caractère à mesurer (le phénotype) est donc très important : il doit permettre d'identifier les animaux résistants à la maladie considérée, et aussi être suffisamment simple pour pouvoir être enregistré sur un grand nombre d'animaux (idéalement quelques milliers). Les exemples de phénotype en liens avec la santé sont nombreux : mort/vivant, durée de survie, quantité de pathogène, présence de signes cliniques de maladie, taux d'anticorps, quantité de leucocytes (par exemple taux de cellules du lait chez les bovins laitiers)... Pour pouvoir être sélectionné, ce caractère doit être héritable, ce qui signifie qu'il doit y avoir une composante génétique expliquant une partie de la variabilité du caractère.

De nombreuses études de génétique sur les lapins ont montré l'existence de variabilité génétique de différents caractères de résistance aux maladies.

Nous allons détailler la sélection génétique pour la résistance aux maladies des lapins en nous intéressant plus particulièrement à quatre groupes de pathologies : la myxomatose, la VHD (maladie hémorragique virale), les troubles digestifs et les troubles respiratoires. Pour les deux premiers, nous montrerons comment la sélection naturelle a œuvré pour l'amélioration de la résistance des lapins à ces virus, et pour les deux suivants, nous montrerons comment l'homme peut sélectionner les lapins les plus résistants à ces troubles. Nous présenterons ensuite comment l'information provenant de l'ADN peut être utilisée en sélection. Les héritabilités des caractères présentés sont reportées au Tableau 1.

## 1. Résistance génétique à la myxomatose : sélection naturelle et imitation par l'homme

### 1.1. Origine de la myxomatose

Le virus de la myxomatose est un poxvirus originaire d'Amérique du Sud, et dont l'hôte est le tapeti (*Sylvilagus brasiliensis*), un léporidé, chez qui le virus ne cause qu'un fibrome cutané très localisé. Le virus est transmis par des mouches et moustiques.

Chez le lapin européen (*Oryctolagus cuniculus*), non résistant, les symptômes sont beaucoup plus importants dans la forme aiguë de la maladie, avec l'apparition de nodules et gonflements de la tête et de la région ano-génitale. Les animaux meurent généralement 9 à 12 jours après l'infection.

### *1.2. Introduction et évolution de la myxomatose en Australie et en Europe*

Le virus de la myxomatose a été introduit accidentellement en Australie en 1950, et en France en 1952, d'où il gagna le reste de l'Europe (Kerr, 2012).

En Australie, des lapins sauvages, introduits en 1859, sont considérés comme une espèce invasive et nuisible, fragilisant les écosystèmes et ravageant les cultures. De nombreux essais expérimentaux avaient été conduits pour tester l'utilisation du virus de la myxomatose pour réguler les populations de lapins, et bien qu'étant efficace en conditions contrôlées, le virus se disséminait mal lors des essais sur le terrain, vraisemblablement à cause de l'absence de vecteur efficace. En 1950, le virus réussit à s'échapper d'un site expérimental, et se répandit en Australie, porté par des moustiques le long des cours d'eau. En complément furent menées des campagnes d'inoculation massive de lapins sauvages. La mortalité des lapins atteignait jusqu'à 99,9% les premières années, ce qui diminua drastiquement la population de lapins australiens.

En Europe, la réduction des effectifs de lapins de garenne a été dramatique (90 à 98%), alors que le lapin avait sa place dans l'écosystème. Les pertes dans les élevages commerciaux et familiaux ont été très importantes. Vaccinations et quarantaines sont devenues nécessaires au maintien des élevages.

### *1.3. Coévolution hôte-pathogène*

En Australie et en Europe, le virus a évolué. De nouvelles souches de virus atténué ont fait peu à peu leur apparition en milieu naturel, tandis que les souches les plus virulentes se firent moins présentes. Le taux de survie des lapins infectés par les souches atténuées était plus important que celui observé avec les souches originales (Kerr, 2012). Les souches moins virulentes tuaient moins rapidement les lapins et avaient une capacité de transmission plus importante, ce qui les favorisait.

Parallèlement à l'évolution du virus, les lapins ont aussi évolué. La prévalence et la mortalité très élevée du virus ont imposé très vite une forte pression de sélection sur les lapins. Seuls ceux qui survivaient se reproduisaient. Des lapins sauvages ont été capturés chaque année en Australie et inoculés expérimentalement avec la souche originale du virus. Leur taux de survie augmentait d'année en année (de 10% à 75% en 7 ans). Le différentiel de réponse (mortalité et symptômes) était de plus en plus marqué entre lapins de laboratoire et lapins sauvages inoculés, avec une meilleure résistance de ces derniers. L'impact de la maladie est aujourd'hui encore élevé, mais bien moindre qu'initialement. Les mécanismes de résistance à la myxomatose chez le lapin ainsi que les gènes associés à cette résistance ne sont pas connus. Ils semblent néanmoins être liés à la réponse immunitaire innée.

### *1.4. Sélection génétique du lapin domestique pour la résistance à la myxomatose*

En Australie, une expérience de sélection de lapins de laboratoire pour leur résistance à la myxomatose a été menée de 1954 à 1967, pour étudier les mécanismes génétiques de la résistance, et l'intérêt de nouvelles souches de virus plus virulentes (Sobey, 1969). A chaque génération, des groupes de lapins (de 24 à 578) étaient inoculés avec une des souches du virus (4 souches ont été testées durant toute la période) à l'âge de 16 semaines. Quand la mortalité était trop élevée les mâles survivants étaient accouplés avec des femelles non inoculées. Les années où la mortalité était la plus faible, les animaux survivants, mâles et femelles, présentant le moins de symptômes de myxomatose, étaient choisis comme reproducteurs. La sélection ne se basait pas sur un index de résistance, mais reproduisait la sélection naturelle, en se basant sur la survie des animaux. Cette sélection s'est traduite par l'augmentation du taux de survie (de 50 à 80% pour la souche la moins virulente, et de 10 à 20% pour la souche la plus virulente) et de la durée de survie. Les animaux sélectionnés les premières générations avec un virus peu virulent ont montré ensuite une plus grande résistance face à des virus plus virulents que des lapins non sélectionnés. L'auteur a estimé des héritabilités du nombre de jours de survie après inoculation et de la survie (index binaire) entre 0,35 et 0,40.

## **2. Résistance génétique à la maladie hémorragique virale (VHD) : sélection naturelle**

### *2.1. Introduction et évolution de la VHD*

La VHD fut observée pour la première fois en Chine, en 1984. La VHD est causée par un calicivirus, qui préexistait probablement sous des formes non pathogènes (Abrantes et al., 2012). Le virus de la VHD fut disséminé d'abord en Italie, en 1986, d'où il gagna le reste de l'Europe, puis le reste du monde. En Australie, des essais furent menés sur une petite île voisine pour tester l'utilité du virus pour contrôler la population de lapins sauvages et, en 1995, le virus s'échappa de l'île pour se répandre sur l'île principale. Une diminution de 95% des populations de lapins sauvages fut observée.

Le virus est maintenant endémique dans toutes les zones du monde où se trouvent des lapins européens sauvages. Les lapins atteints meurent en 12 à 36 h dans le cas de forme aiguë de la maladie. Le foie, les poumons et la rate sont les organes cibles du virus. Les cadavres peuvent conserver des virus viables pendant plusieurs semaines.

### *2.2. Résistance génétique des lapins*

Les mécanismes de résistance des lapins à la VHD sont partiellement connus (Abrantes et al., 2012). L'infection passe par la fixation du virus aux antigènes tissulaires de groupe sanguin.

Ces antigènes tissulaires de groupe sanguin sont des glycanes présents sur les cellules épithéliales des poumons et du tractus digestif. La synthèse de ces glycanes dépend du polymorphisme de plusieurs gènes. Des variations alléliques de ces gènes interviendraient dans la résistance à la VHD, en empêchant la synthèse du ligand sur lequel le virus s'attache pour entrer dans la cellule. De même, les animaux exprimant peu de ligands seraient moins sensibles à la VHD.

Cependant, ce n e sont sûrement pas les seuls mécanismes impliqués dans la résistance aux virus. Des gènes de la réponse immunitaire innée et acquise (en particulier humorale) participent certainement aussi.

### 2.3. Coévolution hôte-pathogène

La résistance génétique des lapins à la VHD s'est améliorée avec le temps. En Australie, les effectifs de lapins sauvages sont revenus à des niveaux antérieurs à l'apparition du virus (Abrantes et al., 2012). Les taux de mortalité de lapins sauvages australiens inoculés avec la souche d'origine de la VHD n'atteignent plus non plus leurs niveaux initiaux. (Abrantes et al., 2012) De plus en plus de lapins présentent des phénotypes qui expriment peu les antigènes tissulaires de groupes sanguins permettant la liaison du virus sur les cellules épithéliales.

Les mêmes observations ont été faites en France (Nyström et al., 2011).

Le virus a lui aussi évolué. En Australie, les souches récentes apparaissent plus virulentes que les souches d'origine. Les souches de virus semblent aussi évoluer en fonction des changements d'antigènes tissulaires de groupes sanguins des lapins.

### 2.4. Bilan de la résistance génétique à la myxomatose et à la VHD

Il existe donc un déterminisme génétique de la résistance à la myxomatose et la VHD. La sélection naturelle a fait que seuls les animaux porteurs de gènes de résistance ont survécu à l'arrivée de ces nouveaux virus. L'homme peut imiter cette sélection, comme le montre l'exemple pour la myxomatose. Néanmoins, cette méthode d'inoculation de lapins à chaque génération semble difficilement applicable à des lapins de chair. En Australie, l'introduction des virus de la myxomatose et de la VHD pour éliminer les populations de lapins a été un semi-échec. La régulation des populations de lapins n'a été que partielle, et se montre de moins en moins efficace. Même si parallèlement à l'amélioration de la résistance des lapins, le virus lui aussi évolue pour contourner la résistance de son hôte. Les mécanismes de résistance des lapins sont mal connus, même si l'on sait qu'ils font intervenir des gènes de de la réponse immunitaire et des gènes empêchant l'entrée du virus dans les cellules (dans le cas de la VHD).

Ces mécanismes de défenses semblent être communs à plusieurs souches de virus.

## 3. Résistance génétique aux infections bactériennes à dominante respiratoire

### 3.1. Lésion des poumons

De premiers travaux menés en Espagne (Baselga et al, 1988) ont mis en évidence le déterminisme génétique de la résistance aux troubles respiratoires causés par les bactéries *Pasteurella multocida* et *Bordetella bronchiseptica*. Le phénotype observé était une note de lésions des lobes des poumons de lapins abattus à 70 jours. Ce caractère a été mesuré dans 4 lignées espagnoles (maternelles et paternelles), sur des effectifs allant de 7487 à 2267 lapins par lignées. Les auteurs ont estimé une héritabilité variant de de  $0,12 \pm 0,05$  à  $0,28 \pm 0,14$  suivant la lignée. Même si les erreurs types de ces estimations étaient élevées (faible précision des estimations), ce travail démontrait pour la première fois la variabilité génétique d'un caractère de résistance aux troubles respiratoires des lapins de chair.

### 3.2. Infections bactériennes majoritairement respiratoires

Deux études (Eady et al., 2004, 2007), basées sur l'observation en routine de syndromes de maladies, ont montré qu'un caractère de résistance aux infections bactériennes, principalement respiratoires, était héritable. Ce phénotype était plus facilement mesurable que les notes de lésions des poumons, qui nécessitaient l'autopsie systématique des animaux.

La première étude (Eady et al., 2004) se basait sur deux populations commerciales françaises de lapin de chair sélectionnées sur leur poids vif à l'abattage et le rendement de carcasse. La première population comptait 17 000 animaux avec une incidence d'infections bactériennes de 6,9% à 10 semaines. La deuxième population comptait 47 000 animaux avec une incidence d'infections bactériennes de 3,9% à 9 semaines. Ce caractère d'infection bactérienne regroupait des syndromes respiratoires, des coryzas, otites, abcès, et d'autres signes d'infection (plaies, infections génitales, infections liées à des griffures). Les animaux morts n'étaient pas comptabilisés. L'héritabilité était estimée à  $0,04 \pm 0,01$  dans la première population et à  $0,03 \pm 0,01$  dans la deuxième avec un modèle linéaire ( $0,38 \pm 0,11$  et  $0,35 \pm 0,10$  avec un modèle à seuil). La corrélation génétique entre la résistance aux troubles infectieux et le poids vif en fin d'engraissement était de  $-0,13$  dans la première population, et n'était pas significative dans la seconde population. L'amélioration génétique de la croissance des animaux ne semblait donc pas avoir d'effet sur leur résistance aux maladies.

La deuxième étude, très similaire, avait été menée en Australie (Eady et al., 2007) sur une population expérimentale de lapins de chair sélectionnée pour la

croissance et la taille de portée. Elle portait sur 7458 lapins pour lesquels des signes d'infections bactériennes étaient enregistrés chaque semaine du sevrage (à 5 semaines) jusqu'à un âge de 10 semaines. Ces signes d'infection étaient principalement dus à *Pasteurella multocida* et *Staphylococcus aureus* ; ils comprenaient des abcès, des coryzas, des blessures infectées, et d'autres signes d'infections au niveau de la peau, des yeux, des oreilles, des pattes, et des infections génitales, urinaires, ou à l'oreille moyenne. A partir de ces signes, trois caractères ont été analysés : la présence de signes d'infection semaine par semaine, la présence totale de signes d'infection (présence ou absence sur toute la période d'enregistrement) et la mortalité totale (mortalité sur toute la période due à ces signes d'infections). L'incidence des infections passait de 1,9% à 5 semaines à 14% à 10 semaines. La mortalité variait entre 1 à 1,8% chaque semaine. Les lapins présentant des signes de maladie une semaine donnée avaient un risque de mourir de 10 à 50 fois plus élevé la semaine suivante. L'héritabilité de la présence de signes infectieux variait entre 0,01 à 0,07 suivant la semaine avec un modèle linéaire (0 à 0,12±0.05 avec un modèle à seuil). Elle était de 0,06±0.02 pour la présence totale de signes d'infection, et de 0,02±0.05 pour la mortalité totale avec des modèles linéaires. Les corrélations génétiques étaient très élevées entre les semaines. Par contre les corrélations génétiques entre signes d'infection et mortalité n'étaient pas significatives.

Pour la sélection, les auteurs conseillent de choisir un caractère de présence de signes infectieux mesuré à 10 semaines, car l'héritabilité est la plus élevée à ce moment, et ce caractère est très corrélé avec les mesures des semaines précédentes.

### 3.3. Bilan de la résistance génétique aux troubles respiratoires

Ces études ont donc mis en évidence le déterminisme génétique de la résistance à des troubles infectieux autres que digestifs et d'origine bactérienne (*Pasteurella multocida*, *Bordetella bronchiseptica*, *Staphylococcus aureus*). Les caractères de présence de syndromes infectieux ou de lésions des poumons sont héréditaires. L'enregistrement de signes d'infection en fin d'engraissement constitue un phénotype particulièrement intéressant pour améliorer la santé des lapins sur toute la période post-sevrage.

## 4. Résistance génétique aux troubles digestifs

### 4.1. Variabilité génétique et troubles digestifs de plusieurs origines

Un essai expérimental de grande ampleur a été mené pour mettre en évidence une composante génétique de la résistance à divers troubles digestifs (Rochambeau et al., 2004). Lors de cette expérimentation, 3 bandes de 1440 lapins (issus de 48 pères de 4 lignées

différentes) ont subi un challenge juste après leur sevrage à 30 jours et ont été suivis jusqu'à 63 jours. Une bande a été inoculée oralement avec des coccidies (*Eimeria magna*), une a suivi un régime déficient en fibre (dans le but de provoquer des troubles digestifs non spécifiques), et la troisième a reçu l'inoculum TEC2 de l'Entéropathie Epizootique du Lapin (EEL). Les lapins étaient examinés chaque semaine et leur poids et les signes de maladies étaient enregistrés.

Les taux de mortalité observés étaient de 39% pour le challenge avec des coccidies, 25% pour le régime déficient en fibres, et 34% pour l'essai EEL. La mortalité élevée du challenge aux coccidies était inattendue et il est possible que les animaux aient été contaminés à l'EEL. La proportion d'animaux tolérants, c'est-à-dire vivants et ne présentant pas de signes cliniques sur la période s'élevait à 20% pour le challenge aux coccidies, 31% pour le régime déficient en fibres et 33% pour le challenge à l'EEL.

Les analyses ont montré des effets du père significatifs pour la mortalité et pour la tolérance, que ce soit avec le challenge aux coccidies ou avec le régime pauvre en fibre. L'effet du père était aussi significatif pour la tolérance lors du challenge à l'EEL, mais pas pour la mortalité. Cela montre donc l'existence d'un effet génétique de la résistance à ces trois types de troubles digestifs. Par contre, l'étude n'a pas mis en évidence d'effet majeur de protection croisée à ces différents troubles digestifs. Il n'y avait pas de corrélations fortes entre les classements des pères pour leur résistance à chaque type de challenge. Néanmoins, il y avait des corrélations modérées entre le classement des pères pour la tolérance et la résilience (animal vivant avec croissance normale mais pouvant présenter des signes cliniques) avec le challenge aux coccidies et avec le régime déficient en fibre (de 0,51 à 0,71). Il y avait aussi des corrélations modérées entre la résilience et la tolérance lors du challenge à l'EEL et la mortalité du régime déficient en fibre (0,49 à 0,62). Ces corrélations suggèrent tout de même des mécanismes de résistance partiellement communs aux différents troubles.

### 4.2. Résistance à l'EEL

Une étude complémentaire a confirmé l'effet génétique sur la résistance à l'EEL (Garreau et al., 2006). Deux bandes de 330 lapereaux de la lignée expérimentale INRA 1777 issus de 22 pères ont été inoculées à l'EEL (TEC3) après sevrage à 31 jours, et suivies jusqu'à 33 jours après l'inoculation.

Les réponses à l'infection ont été très différentes entre les 2 bandes, avec une mortalité très importante dans la bande 1 (76%) contre 27% dans la bande 2, plus de diarrhée en bande 1 (30%) contre 13% en bande 2, et moins de ballonnements en bande 1 (72%) versus 94% dans la bande 2. La bande 1 a en effet subi une infection naturelle imprévue à *E. coli* O103.

La présence de diarrhée était associée à un risque accru de mortalité et de croissance anormale.

L'effet du père était significatif sur des indices (0 ou 1) de présence de diarrhée, de croissance anormale et de résilience (animaux vivants avec croissance normale) mais pas sur la mortalité, ce que les auteurs expliquent par le classement différent des pères sur la mortalité entre les 2 bandes.

Les héritabilités estimées avec un modèle à seuil étaient de 0,05±0,05 pour la mortalité, 0,21±0,16 pour

les diarrhées, 0,08±0,06 pour la résilience, et 0,38±0,21 pour la croissance anormale après inoculation. Du fait des faibles effectifs, les erreurs standards étaient élevées.

Ces inoculations expérimentales à l'EEL et aux coccidies ont permis de mettre évidence l'existence d'une composante génétique à la résistance à ces maladies.

**Tableau 1: Héritabilité de différents caractères de résistances aux maladies chez le lapin.**

Infection ou syndromes	Caractère observé	Héritabilité	Référence
Myxomatose	Nombre de jours de survie, survie (0/1) après infection expérimentale	0,35 à 0,40**	Sobey, 1969
Infection respiratoire (pasteurelles, bordetelles)	Note de lésion des poumons à 70 jours	0,12 à 0,28*	Baselga <i>et al.</i> , 1988
Infection bactérienne (pasteurelles, staphylocoques)	Présence de troubles infectieux (syndromes respiratoires, abcès, et autres signes d'infection) à 9 ou 10 semaines d'âge	0,03* à 0,38**	Eady <i>et al.</i> , 2004
Infection bactérienne (pasteurelles, staphylocoques)	Présence de troubles infectieux (abcès, coryza, lésion des poumons et autres signes d'infection) semaine par semaine de 5 à 10 semaines d'âge	0,02* à 0,12**	Eady <i>et al.</i> , 2007
	Présence totale de troubles infectieux entre 5 et 10 semaines d'âge	0,06*	
	Mortalité totale entre 5 à 10 semaines d'âge	0,02*	
Entéropathie Epizootique du Lapin (EEL)	Mortalité	0,05**	Garreau <i>et al.</i> , 2006
	Résilience (survie et croissance normale),	0,08**	
	Diarrhée mesurée durant les 33 jours suivant l'infection expérimentale	0,21**	
	Croissance anormale mesurée durant les 12 jours après l'infection expérimentale	0,38**	
Troubles digestifs	Présence de diarrhée ou troubles digestifs à 63 jours, ou mortalité causée par des troubles digestifs	0,08**	Garreau <i>et al.</i> , 2008
Troubles digestifs	Diarrhée	0,02*	Gunia <i>et al.</i> , 2015
	Troubles digestifs	0,03*	
	Mortalité causée par des troubles digestifs à 9 ou 10 semaines d'âge	0,04*	
Troubles respiratoires	Présence de troubles respiratoires ou mortalité causée par des troubles respiratoires à 9 ou 10 semaines d'âge	0,04*	Gunia <i>et al.</i> , 2015

Résultats des analyses statistiques obtenus avec un modèle linéaire \* ou modèle à seuil\*\*

Résultats en infection naturelle sauf mention contraire

#### 4.3. Résistance aux troubles digestifs non spécifiques

En infection naturelle, une première étude a montré la faisabilité de l'utilisation d'un indice de troubles digestifs non spécifique pour la sélection (Garreau *et al.*, 2008). Cette étude se basait sur des

enregistrements de syndromes digestifs effectués sur une population commerciale grand-parentale paternelle de 53 200 lapins de 1999 à 2007. L'indice de troubles digestifs était un indice binaire, noté 0 pour un lapin vivant ne présentant pas de symptômes

digestifs, et 1 pour un lapin malade de diarrhée ou d'autres troubles digestifs à 63 jours ou mort de ces symptômes durant la période post sevrage. La proportion des troubles digestifs observés sur la période d'étude était de 8% dans la population. L'héritabilité avec un modèle à s euil était de  $0,08 \pm 0,02$ , la corrélation génétique avec le poids vif à 63 jours de  $-0,19 \pm 0,10$  et la corrélation génétique avec le poids carcasse  $-0,34 \pm 0,17$ . Cette étude a donc montré qu'il était possible de sélectionner les lapins en utilisant cette mesure faite en routine en infection naturelle. Les corrélations étaient favorables avec les poids vifs et poids de carcasse en fin d'engraissement. Le caractère de résistance aux troubles digestifs non spécifiques a été introduit dans l'objectif de sélection de deux lignées commerciales (Garreau et al., 2013).

#### 4.4. Effet de la sélection sur les troubles digestifs non spécifiques contre *Escherichia coli* O103

Dans les deux lignées commerciales pour lesquelles une sélection sur les troubles digestifs a été entreprise, des animaux ayant des valeurs génétiques extrêmes pour leur résistance aux troubles digestifs ont été choisis (Garreau et al., 2013). Les 6 mâles les plus résistants de la première lignée ont été croisés avec les 22 femelles résistantes de l'autre lignée pour produire des lapereaux croisés résistants. Les 6 mâles les plus résistants de la première lignée ont été croisés avec les 22 femelles les plus sensibles de l'autre lignée pour produire des lapereaux croisés sensibles. Les animaux issus de ce croisement, 124 lapereaux sensibles et 124 lapereaux résistants ont été inoculés 7 jours après leur sevrage (à l'âge de 30 jours) avec *Escherichia coli* O103. Dans chacun des 2 groupes, les animaux ont été classés en fonction de leur valeur génétique, et la moitié la plus sensible du groupe sensible a été identifiée comme très sensible, et la moitié la plus résistante du groupe résistant a été identifiée comme très résistante.

Les animaux ont été suivis pour leur croissance et leur mortalité sur les 13 jours suivant l'inoculation, et une partie d'entre eux ont été autopsiés pour mesurer le poids et le pH du caecum.

La mortalité fut de 45% pendant l'essai, et les animaux perdaient en moyenne 369g. Aucune différence significative n'a été observée sur la croissance, la mortalité et les caractères mesurés sur le caecum entre les groupes sensibles ou résistants. Cependant, une différence significative était observée entre les animaux très sensibles et les animaux très résistants (avec 54,7% de mortalité contre 36,6% de mortalité le 13ème jour après inoculation).

La résistance à des troubles digestifs non spécifiques est un caractère différent de la réponse à une inoculation à *E. coli*, et les animaux n'étaient pas sélectionnés de façon divergente assez longtemps pour mettre en avant des différences marquées, comme le suggère le fait que les différences de mortalité ne soient significatives qu'entre les très

résistants et les très sensibles. Ces résultats suggèrent toutefois qu'il est possible de protéger les animaux contre une infection d'*E. coli* moyennant une intensité de sélection suffisamment forte.

#### 4.5. Mesures de la résistance aux troubles digestifs non spécifiques, corrélation avec les troubles respiratoires et les caractères de production

Dans une étude récente (Gunja et al., 2015) sur les deux lignées paternelles commerciales précédemment décrites, étudiées conjointement, les paramètres génétiques ont été estimés sur 150 000 animaux entre 1998 à 2014. Cette étude reprenait l'indice de troubles digestifs non spécifiques : animaux malades de diarrhée et autres troubles digestifs à 63 ou 70 jours ou morts de ces symptômes durant la période post-sevrage. D'autres indices ont été étudiés : un indice de diarrhée (ne comptabilisant que les animaux présentant des diarrhées à 63 ou 70 jours ou morts de diarrhée), et la mortalité digestive. Un indice de troubles respiratoires, prenant en compte la présence d'abcès, de coryza, d'otite a aussi été étudié. Les héritabilités, estimées avec un modèle linéaire, étaient faibles pour les caractères de santé (de  $0,02$  à  $0,04 \pm 0,004$ ). Les 3 caractères de troubles digestifs étaient génétiquement très corrélés entre eux (corrélations  $> 0,90 \pm 0,02$ ), et étaient corrélés négativement aux troubles respiratoires (corrélations génétiques autour de  $-0,20 \pm 0,07$ ). Les corrélations génétiques entre les caractères de santé et de production étaient soit nulles, soit favorables.

#### 4.6. Effet de la lignée sur la résistance aux troubles digestifs

Des comparaisons de 2904 animaux de trois lignées espagnoles ont montré l'importance du choix de la lignée sur la résistance aux troubles digestifs (García-Quiro et al., 2014). Les trois lignées comparées étaient la lignée H (fondée à partir d'un critère de taille de portée à la naissance et sélectionnée pour la taille de portée au sevrage durant 17 générations), la lignée R (fondée et sélectionnée sur la croissance post sevrage pendant 25 générations) et la lignée LP (fondée sur la durée de sa vie reproductive et sélectionnée pour la taille de portée au sevrage pendant 7 générations). Les lapins en croissance étaient suivis du sevrage à 30 jours jusqu'à 58 jours. Les lapins de la lignée LP présentaient une moindre mortalité due aux troubles digestifs (8 points en moins) et une moindre morbidité (4 points en moins) que les animaux des autres lignées. Les animaux de lignée LP produisaient une quantité plus importantes de lymphocyte totaux, B, T CD4+ et T CD8+. La résistance aux maladies semble donc différer suivant les lignées, et ce, même si aucune n'a été directement sélectionnée sur la résistance aux maladies. La lignée LP a été fondée sur des animaux qui présentaient une forte longévité, et donc qui devaient être plus résistants aux maladies présentes en élevage.

#### 4.7. Bilan de la résistance génétique aux troubles digestifs

Il existe donc une composante génétique à la résistance aux troubles digestifs spécifiques (causés par l'EEL ou les coccidies) et aussi aux troubles digestifs non spécifiques. Il semble aussi exister une certaine protection croisée aux différents troubles digestifs. Les animaux plus résistants à l'EEL, ou à la coccidiose, ou à certains types de troubles digestifs non spécifiques semblent être aussi plus résistants aux troubles digestifs d'une autre origine.

Comme pour la sélection sur la résistance aux troubles infectieux majoritairement respiratoires, le caractère de présence de symptômes (ici digestifs) en fin d'engraissement est héritable. Les corrélations génétiques entre caractère de santé digestive et de production de viande sont plutôt favorables.

Des différences entre lignées espagnoles pour la résistance aux troubles digestifs ont également été mises en évidence.

### 5. Vers l'analyse de l'ADN

#### 5.1. Gènes de résistances aux troubles digestifs

Des équipes chinoises de l'université agricole du Sichuan, à Chengdu (Chen et al., 2013 ; Fu et al., 2014 ; Liu et al., 2013 ; Yang et al., 2013 ; Zhang et al., 2011, 2013, 2014), ont mis en évidence plusieurs gènes intervenant dans la résistance aux troubles digestifs non spécifiques. Les chercheurs ont séquencé des gènes de la réponse immunitaire et ont mis en évidence des différences significatives de fréquences de certains allèles de ces gènes pour des lapins exprimant des troubles digestifs non spécifiques en comparaison avec des lapins sains (en infection naturelle, avec des effectifs allant de 102 à 272 animaux par groupe). Les chercheurs ont ensuite observé une différence significative d'expression de ces gènes lors de l'induction de troubles digestifs par un régime pauvre en fibres (sur 41 à 60 lapins indépendants de l'étude précédente). Les gènes concernés sont des gènes liés à la réponse immunitaire : TLR4, Dectin-1, NLRP12, NLRP3, MyD88 et NOD2.

Ces découvertes prouvent le rôle de polymorphisme des gènes de la réponse immunitaire dans la résistance aux troubles digestifs non spécifiques. Cependant, cette résistance aux maladies semble plus faire appel à de nombreux gènes à faible effet, plutôt qu'à un faible nombre de gènes à fort effet, ce qui rend difficile l'utilisation de cette information en tant que telle pour la sélection des lapins. La sélection sur les syndromes de troubles digestifs non-spécifiques, telle qu'elle est pratiquée sur certaines lignées françaises, capte probablement déjà ces gènes.

#### 5.2. Vers la détection de régions du génome associées à la résistance à la pasteurellose

Un nouveau projet de recherche débutant en 2016, porté par l'INRA et les sélectionneurs français, vise à identifier des marqueurs génétiques et des régions des génomes associées à la résistance à la pasteurellose. Des lapins issus des lignées des 3 sélectionneurs français seront inoculés par une souche *Pasteurella multocida*. Leur croissance, les signes de maladie, leur température, leur taux d'anticorps, la présence d'abcès seront enregistrés, et ces animaux seront génotypés (analyse des variations génétiques d'un certain nombre de bases de l'ADN de l'animal). Le but est de proposer des méthodes de sélection pour la résistance à la pasteurellose, en identifiant des caractères de résistance, et des gènes ou des segments d'ADN associés avec ces caractères de résistance à la maladie. L'utilisation de cette information génomique devrait faciliter la sélection d'animaux génétiquement plus résistants à la pasteurellose.

#### 5.3. Bilan de l'analyse de l'ADN

La connaissance de gènes ou de régions du génome associés à la résistance aux maladies pourrait permettre de sélectionner plus facilement les animaux résistants. Il suffirait d'utiliser l'information de leur ADN, sans nécessairement les exposer à la maladie. Si un ou quelques gènes à forts effets sont impliqués, la sélection des animaux porteurs de ces gènes est rapide. Si de nombreux gènes sont impliqués, la prise en compte de cette information et la sélection d'animaux porteurs d'au moins une partie de ces gènes sera plus longue. Il faudra réestimer régulièrement les effets des régions du génome détectées initialement sur le caractère de résistance aux maladies, et donc réinfecter les animaux. L'utilisation de l'information moléculaire est très prometteuse, mais elle ne remplace pas le phénotypage des animaux (c'est-à-dire l'enregistrement de caractères de résistance aux maladies sur des lapins infectés).

### 6. Comment sélectionner les lapins pour la résistance aux maladies ?

#### 6.1. Enregistrement des phénotypes

Les caractères de résistance aux maladies sont basés sur l'observation de signes cliniques (abcès, coryza, diarrhée, signes d'infection externes, maigreur...) et dans certains cas, sur l'autopsie des animaux pour identifier des lésions sur différents organes. La morbidité, la mortalité et les croissances anormales constituent autant de phénotypes utilisables pour la sélection.

L'utilisation d'infection expérimentale a permis de mettre en évidence le déterminisme génétique de la résistance à certaines maladies bien identifiées.

L'identification de résistance à des maladies spécifiques est plus difficile en infection naturelle, où les animaux sont en contact avec un grand nombre de

pathogènes différents. Cette identification nécessite généralement l'autopsie de l'animal et des analyses plus poussées pour identifier l'agent pathogène. Pour cette raison, la majorité des études en infection naturelle se base sur l'observation de symptômes généraux pouvant être causés par plusieurs agents pathogènes.

L'utilisation de l'infection expérimentale pour la sélection des animaux est très efficace, comme le montre l'exemple de la myxomatose (Sobey, 1969), mais comporte de nombreux inconvénients, d'ordre pratique, financier et éthique. Il faut trouver un équilibre entre la sélection pour la résistance aux maladies et les autres caractères en sélection (poids, prolificité, etc...). L'inoculation de candidats à la sélection pose aussi problème (pertes de reproducteurs, impossibilité d'utiliser des animaux infectés pour la reproduction), et l'inoculation de collatéraux (par exemple des demi-frères) des candidats à la sélection apporte une précision beaucoup moins importante.

#### 6.2. Limites et avantages de la sélection pour la résistance aux maladies

Les mesures d'héritabilité des caractères de résistance aux maladies sont faibles à modérées (tableau 1), ce qui limite le progrès génétique réalisé pour ces caractères. Cependant, comme l'ont démontré Bishop et Woolliams (2014), l'héritabilité des caractères de résistance aux maladies est souvent faible, car sous-estimée. Lors de mesures en infection naturelle, tous les animaux ne sont pas exposés au pathogène. De plus, la spécificité et la sensibilité du test permettant le diagnostic (sain/malade) n'atteignent jamais 100%. Ceci signifie que le phénotype mesuré est imparfait, et donc les analyses statistiques ne peuvent pas détecter toute la variabilité génétique existante. L'héritabilité « réelle » des caractères de résistance aux maladies est donc souvent plus élevée que celle estimée.

Parallèlement à l'amélioration de la résistance des lapins, les pathogènes évoluent, et chercheront à contourner les mécanismes de défense mis en place. Cette problématique se retrouve aussi lors de l'utilisation d'antibiotiques ou de vaccins. Cependant, si ces mécanismes de résistance font intervenir un grand nombre de gènes très différents, le pathogène mettra plus de temps à les contourner.

Se pose aussi la question du choix de la maladie sur laquelle l'effort de sélection doit se porter. Les problèmes de la myxomatose et de la VHD peuvent être résolus par la vaccination, mais ce n'est pas le cas des autres maladies. Il semble y avoir une protection croisée modérée entre les différents troubles digestifs, mais pas de fortes corrélations génétiques entre la résistance aux troubles digestifs et respiratoires. La sélection ne peut porter que sur la résistance à des maladies pour lesquelles les lapins sont en contact (par infection naturelle ou expérimentale).

La sélection offre néanmoins une réponse sur le long terme. Le progrès génétique est régulier et cumulatif. Améliorer la résistance aux maladies des lapins permet d'améliorer leur bien-être. C'est une alternative intéressante à l'utilisation d'intrants médicamenteux comme les antibiotiques.

#### Conclusions

Il est possible de sélectionner les lapins pour leur résistance aux maladies. Une composante génétique a été mise en évidence pour de nombreux caractères de résistance aux maladies, que ce soit des maladies spécifiques (coccidiose, pasteurellose, myxomatose, VHD) ou non (troubles digestifs, troubles respiratoires). L'apparition des outils de génomique du lapin ouvre des perspectives prometteuses pour l'amélioration de la résistance. L'enregistrement et l'analyse des caractères de résistance mesurés sur les animaux resteront toutefois d'une importance cruciale.

#### Remerciements

Les auteurs remercient Alain Jaquot pour la relecture du texte et les corrections apportées.

#### Références

- ABRANTES J., VAN DE LOO W., LE PENDU J., ESTEVES P.J., 2012. Rabbit haemorrhagic disease (RHD) and rabbit haemorrhagic disease virus (RHDV) : a review. *Veterinary Res* 43:12.
- BASELGA M., DELTORO J., CAMACHO J., BLASCO A. Genetic analysis on lung injury in four strains of meat rabbit. 4ème World Rabbit Congress, Budapest, Hongrie, 1988.
- BISHOP, S. C., WOOLLIAMS J. A.. 2014. Genomics and disease resistance studies in livestock. *Livest. Sci.* 166:190-198.
- CHEN S.Y., ZHANG W.X., ZHANG G.W., PENG J., ZHAO X.B., LAI S.J., 2013. Case-control study and mRNA expression analysis reveal the MyD88 gene is associated with digestive disorders in rabbit. *Anim. Genet.* 44:703-10.
- EADY S. J., GARREAU H., GILMOUR A. R., 2007. Heritability of resistance to bacterial infection in meat rabbits. *Livestock Science*, 112, 90-98.
- EADY S. J., GARREAU H., HURTAUD J., Heritability of resistance to bacterial infection in commercial meat rabbit populations. 8ème World Rabbit Congress, Puebla, Mexico, 2004.
- FU L., YANG Z.J., CHEN S.Y., WANG J., LAI S.J., 2014. Investigation of JAK1 and STAT3 polymorphisms and their gene-gene interactions in nonspecific digestive disorder of rabbits. *Gene* 543:8-14.
- GARCIA-QUIROS A., ARNAU-BONACHERA A., PENADES M., CERVERA C, MARTINEZ-PAREDES E., RODENAS L., SELVA L., VIANA D., CORPA J.M., PASCUAL J.J. 2014. A robust rabbit line increases leucocyte counts at weaning and reduces mortality by digestive disorder during fattening. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 161, 123-131.
- GARREAU H., BRAD S., HURTAUD J., GUITTON E., CAUQUIL L., LICOIS D., SCHWARTZ B., BALMISSE E., TIRCAZES A., COMBES S., GIDENNE T. Sélection divergente pour les troubles digestifs dans deux lignées commerciales: Réponse de lapins "sensibles" ou "résistants" à une inoculation expérimentale de *Escherichia Coli* 0103. 15èmes Journ. De Rech. Cunicoles Fr, Le Mans 2013.
- GARREAU H., EADY S.J., HURTAUD J., LEGARRA A. Genetic parameters of production traits and resistance to digestive

- disorders in a commercial rabbit population. 9ème World Rabbit Congress, Vérone, Italie 2008.
- GARREAU H., LICOIS D., RUPP R., ROCHAMBEAU H. DE. Genetic variability of the resistance to epizootic rabbit enteropathy (ERE): new results. 8ème World Rabbit Congress, Puebla, Mexique, 2004.
- GUNIA M., DAVID I., HURTAUD J., MAUPIN M., GILBERT H., GARREAU H. Utilisation de signes cliniques pour la sélection sur la résistance aux maladies : paramètres génétiques en lignées paternelles. 15èmes Journ. De Rech. Cunicoles Fr, Le Mans 2015.
- KERR P.J., 2012. Myxomatosis in Australia and Europe: A model for emerging infectious diseases. *Antiviral Research* 93 : 387-415.
- LIU Y.F., ZHANG G.W., XIAO Z.L., YANG Y., DENG X.S., CHEN S.Y., WANG J., LAI S.J., 2013. Single Nucleotide Polymorphisms of NLRP12 Gene and Association with Non-specific Digestive Disorder in Rabbit. *Asian-Australasian J. Anim. Sci.* 26:1072-9.
- NYSTRÖM, K., LE GALL-RECULE G., GRASSI P., ABRANTES J., RUVOËN-CLOUET N., LE MOULLAC-VAIDYE B., LOPES A. M., ESTEVES P. J., STRIVE T., MARCHANDEAU S., DELL A., HASLAM S. M., LE PENDU J.. 2011. Histo-Blood Group Antigens Act as Attachment Factors of Rabbit Hemorrhagic Disease Virus Infection in a Virus Strain-Dependent Manner. *PLoS Pathog.* 7:e1002188.
- ROCHAMBEAU H. DE, LICOIS D., GIDENNE T., VERDELHAN S., COUDERT P., ELSÉN J.M. Genetic variability of the resistance for three types of enteropathy in the growing rabbit. 8ème World Rabbit Congress, Puebla, Mexique, 2004.
- SOBEY W.R., 1969. Selection for resistance to myxomatosis in domestic rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *Journal of Hygiene* 67:743-754.
- YANG Y., ZHANG G.W., CHEN S.Y., PENG J., LAI S.J., 2013. Polymorphism of NLRP3 Gene and Association with Susceptibility to Digestive Disorders in Rabbit. *Asian-Australasian J. Anim. Sci.* 26:455-62.
- ZHANG G.W., WANG H.Z., CHEN S.Y., LI Z.C., ZHANG W.X., LAI S.J., 2011. A reduced incidence of digestive disorders in rabbits is associated with allelic diversity at the TLR4 locus. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 144:482-6.
- ZHANG G. W., ZHANG W. X., CHEN S. Y., YOSHIMURA Y., ISOBE N., LAI S. J., 2014. Dectin-1 gene polymorphism is associated with susceptibility to nonspecific digestive disorders and cytokine expression in rabbits. *J. Anim. Sci.* 91:4051-4059.
- ZHANG W.X., ZHANG G.W., PENG J., ZHANG J.L., YANG Y., LAI S.J., 2013. A synonymous mutation in NOD2 gene was significantly associated with non-specific digestive disorder in rabbit. *Gene* 516:193-7.