

Sélection divergente pour les troubles digestifs dans deux lignées commerciales: Réponse de lapins "sensibles" ou "résistants" à une inoculation expérimentale de *Escherichia Coli* 0103.

H. GARREAU¹, S. BRARD¹, J. HURTAUD², E. GUITTON³, L. CAUQUIL⁴, D. LICOIS³, B. SCHWARTZ³, E. BALMISSE⁵, A. TIRCAZES¹, S. COMBES⁴, T. GIDENNE⁴

¹INRA, UR 631 SAGA Chemin de Borde Rouge, BP 52627, 31326, Castanet Tolosan, France

²Hypharm, La Corbière, 49450 Roussay, France

³INRA, UE 1277 Plateforme Expérimentale d'Infectiologie, Route de Crotelles, 37380, Nouzilly, France

⁴INRA, UMR 1289 TANDEM Chemin de Borde Rouge, BP 52627, 31326, Castanet Tolosan, France

⁵INRA, UE 1322 PECTOUL Chemin de Borde Rouge, BP 52627, 31326, Castanet Tolosan, France

Résumé: Une sélection divergente pour les troubles digestifs, R pour les animaux résistants et S pour les animaux sensibles, a été réalisée dans les lignées AGP39 et AGP59 du sélectionneur Hypharm. Un index de résistance aux troubles digestifs a été calculé à partir des mesures de fréquence de troubles digestifs réalisés en routine. Deux bandes successives (B1 et B2) de 178 animaux croisés, 89 R et 89 S, ont été produites respectivement par l'accouplement de mâles AGP39 R avec des femelles AGP59 R et l'accouplement de mâles AGP39 S avec des femelles AGP59 S. Dans chaque bande 62 animaux R (RI) et 62 animaux S (SI) ont été choisis pour une inoculation avec la souche LY265, *E. Coli* O103:H2:K-, rhamnose négative. Dans chaque bande, un lot RRI (très résistant n=31) a été constitué en retenant 31 animaux avec les valeurs d'index les plus fortes dans le lot RI, et un lot SSI très sensible, n=31) a été constitué en retenant 31 animaux avec les valeurs d'index les plus faibles dans le lot SI. La croissance et l'état sanitaire ont été suivis pendant 13 jours suivant l'inoculation. Bien que la mortalité tend à être plus forte chez les animaux sensibles (SI) que chez les animaux résistants, la différence n'est pas significative. La croissance ou le développement caecal sont similaires entre ces 2 groupes. Par rapport aux lapins "très sensibles" (SSI), les lapins "très résistants" (RRI) présentent toutefois une mortalité significativement plus faible (p=0.04) à j11, j12 et j13 après l'inoculation (-18 %).

Title and abstract: Divergent selection for digestive disorders in two commercial rabbit lines: response of resistant and sensitive crossbred young rabbits to an experimental inoculation of *Escherichia coli* 0103.

A divergent selection for digestive disorders, based on routine observational data of signs of enteropathy, was carried out in AGP39 and AGP59 commercial lines of the Hypharm breeding company. Two successive batches (B1 and B2) of 178 crossbred animals, 89 resistant (R) and 89 sensitive (S), were produced by mating AGP39 resistant bucks with AGP59 resistant does and AGP39 sensitive bucks with AGP59 sensitive does, respectively. In each batch, 62 resistant animals (RI) and 62 sensitive animals (SI) were chosen for inoculation with the strain LY265, *E. Coli* O103:H2:K-, rhamnose negative. In each batch, 31 animals with the lowest EBV in the RI group and 31 animals with the highest EBV in the SI group were selected to constitute a very resistant group (RRI) and a very sensitive group (SSI), respectively. Even if mortality tended to be higher in sensitive animals than in resistant animals, there was no significant difference between RI and SI for mortality, weight gain or caecum characteristics. Mortality was significantly lower (p=0.04) in RRI group than in SSI group at 11, 12 and 13 days after inoculation.

Introduction

La sélection pour la résistance aux maladies implique de trouver des caractères héréditaires et faciles à mesurer. Dans une étude précédente, Garreau *et al.* (2008) ont démontré que des observations en routine de troubles digestifs non spécifiques réalisées dans une lignée commerciale étaient héréditaires et utilisables en sélection. Ce caractère a été introduit dans l'objectif de sélection de deux lignées commerciales du sélectionneur Hypharm pour améliorer la résistance aux maladies digestives. Cette étude a pour but de comparer la réponse de lapins sélectionnés de façon divergente pour la résistance aux troubles digestifs non spécifiques, à une inoculation expérimentale avec une souche entéro pathogène *Escherichia. coli* O103 (EPEC).

1. Matériel et méthode

1.1 Sélection des pères et des mères.

Les pères et mères des animaux expérimentaux ont été sélectionnés respectivement dans les lignées AGP39 et AGP59, utilisées pour produire le mâle terminal croisé PS40 du sélectionneur Hypharm. Un indice binaire de présence ou absence de maladie digestive (1/0) pendant la période de croissance est calculé depuis 1999 dans chaque lignée (Garreau *et al.*, 2008).

Les pères et mères ont été sélectionnés selon leur valeur génétique pour l'indice de résistance estimé par un BLUP modèle animal. Les effets retenus dans le modèle étaient le sexe, la bande d'élevage, le rang de portée de naissance en tant qu'effets fixes, l'environnement commun de portée et l'effet

génétique additif en tant qu'effets aléatoires. Parmi 156 mâles AGP39 disponibles, 6 mâles avec les valeurs génétiques les plus fortes ont été choisis pour constituer le groupe sensible (S) tandis que 6 mâles avec les valeurs génétiques les plus faibles ont été retenus pour constituer le groupe résistant (R). Parmi 214 femelles AGP59, 22 femelles avec les valeurs génétiques les plus faibles ont été retenues pour constituer le groupe résistant (R) et 22 femelles avec les valeurs génétiques les plus fortes ont été retenues pour constituer le groupe sensible (S).

1.2 Conduite et mesures des animaux

Deux bandes successives (B1 et B2) de 178 animaux croisés, 89 résistants (R) et 89 sensibles (S), ont été produits par l'insémination de mâles résistants avec des femelles résistantes et par l'insémination de mâles sensibles avec des femelles sensibles. Dans chaque bande, 27 animaux résistants (RT) et 27 animaux sensibles (ST) ont été choisis pour constituer un lot témoin (non inoculés), tandis que 62 animaux résistants (RI) et 62 animaux sensibles (SI) ont été choisis pour l'inoculation. Les valeurs génétiques individuelles des animaux du groupe RI et du groupe SI ont été calculées comme la moyenne des valeurs génétiques de leurs parents. Pour chaque bande, 31 animaux avec les plus faibles valeurs génétiques dans le groupe RI et 31 animaux avec les plus fortes valeurs génétiques dans le groupe SI ont été classés comme très résistant (RRI) ou très sensible (SSI). Les lapereaux ont été transportés des bâtiments de Hypharm à la Plateforme d'Infectiologie Expérimentale de l'INRA de Nouzilly (PFIE) juste après le sevrage à 30 jours d'âge. Ils ont été placés dans des bâtiments protégés A2 et nourris *ad libitum* avec un aliment granulé commercial sans antibiotique. Les lapereaux inoculés ont reçu 10^5 bactéries de la souche LY265, *E. Coli* O103:H2:K-, rhamnose négative (Licois *et al.*, 1992), par administration orale, 7 jours après leur arrivée à la PFIE. Les animaux témoins ont reçu un placebo. Les animaux témoins et inoculés ont été élevés dans des bâtiments différents à raison de 2 animaux par cage. Tous les animaux ont été pesés et contrôlés visuellement avant l'inoculation, 2 jours, 6 jours, 9 jours et 13 jours après l'inoculation. Le gain moyen quotidien a été calculé pour chaque intervalle. La mortalité a été enregistrée quotidiennement. Treize jours après l'inoculation, 9 lapins de chaque sous-groupe ont été sacrifiés pour peser le caecum et l'appendice caecal. Le poids relatif du caecum et de l'appendice caecal ont été calculés en divisant le poids de chaque organe par le poids vif de l'animal le jour du sacrifice. Le pH du contenu caecal a été mesuré immédiatement après sacrifice grâce à un pH mètre à électrode de verre.

1.3 Analyses statistiques

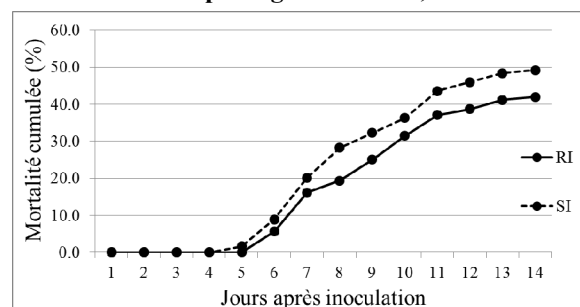
Les analyses ont été réalisées avec le logiciel SAS. Une analyse de variance (procédure GLM) a été appliquée pour le gain moyen quotidien et les mesures du caecum. La procédure CATMOD a été utilisée pour la mortalité cumulée, traitée comme variable binaire (mort/vivant) pour chaque individu. Les effets

inclus dans le modèle étaient le traitement (inoculé, témoin), le groupe génétique (résistant, sensible), et la bande (B1,B2) pour tous les caractères. Dans le cas de l'analyse de la mortalité cumulée à 11, 12 et 13 jours des animaux RRI et SSI, le modèle n'incluait que le groupe génétique (RRI, SSI) et la bande (B1,B2).

2. Résultats

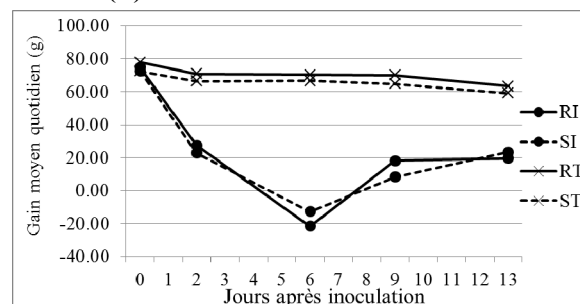
La différence de valeurs génétiques parentales entre les groupes R et S était de 4,1 écarts-types génétiques. L'évolution de la mortalité cumulée est donnée dans la figure 1. Il n'y a eu aucune mortalité chez les animaux non inoculés que ce soit dans le groupe ST ou RT, durant les 13 jours d'expérimentation (30 à 43 jours d'âge). Les 2 groupes inoculés présentaient une mortalité à 13 jours élevée et très similaire entre les deux bandes (44,7 % contre 46,6%), ce qui confirme la pathogénicité de la souche d'*E. coli* utilisée. Bien que la mortalité tendait à être plus forte chez les animaux SI que chez les animaux RI il n'y avait pas de différence significative entre ces deux groupes génétiques.

Figure 1 : Mortalité cumulée des animaux résistants (R) et sensibles (S) inoculés avec un colibacille entéropathogène : LY265, *E. Coli* O103.



L'effet de l'inoculation d'*E. coli* était significatif pour la croissance entre 2 et 13 jours (figure 2), avec une perte moyenne de poids de 369 grammes. Cependant il n'y a pas eu de différence significative de croissance entre les animaux résistants et les animaux sensibles (GMQ moyen = 23 grammes).

Figure 2. Gain moyen quotidien des lapins résistants (R) et sensibles (S), inoculés (I) ou témoins (T).

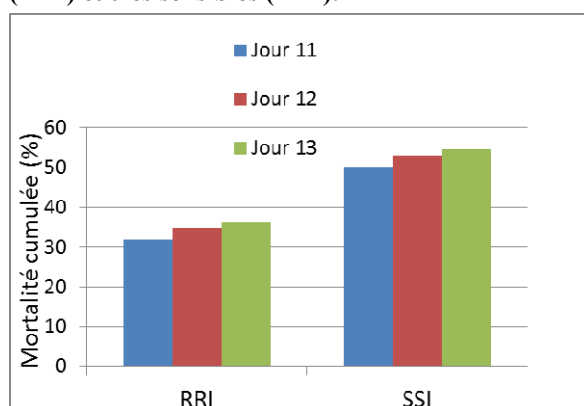


Concernant les mesures du caecum l'effet de l'inoculation n'était significatif que pour le poids relatif du caecum (tableau 1). Le pH tendait seulement à être plus élevé chez les animaux inoculés que chez les animaux témoins ($p=0.09$). Il n'y avait aucune différence significative entre animaux résistants et sensibles pour l'ensemble des caractères du caecum.

Tableau 1. Caractéristiques du caecum chez les lapins témoins et inoculés, résistants et sensibles.

	Traitement				Effet inoculation	Effet groupe génétique
	Témoin		Inoculé			
	Résistant	Sensible	Résistant	Sensible		
Poids relatif caecum (%)	6.80	7.33	9.82	10.33	***	NS
Poids relatif appendice (%)	0.53	0.51	0.57	0.49	NS	NS
pH	6.07	6.22	6.40	6.38	NS	NS

La mortalité cumulée des animaux inoculés, classés très résistants (RRI) et des animaux très sensibles (SSI) est donnée dans la figure 3. La mortalité était significativement plus faible ($p=0.04$) chez les animaux très résistants que chez les animaux très sensibles à 11, 12 et 13 jours (31.8 %, 34.8 % et 36.6 % contre 50%, 51 % et 54.7 % respectivement). Cette différence correspondait à 11 cas de mortalité (sur 31 lapins au départ par groupe) à chaque âge.

Figure 3. Mortalité cumulée à 11, 12 et 13 jours après inoculation des animaux très résistants (RRI) et très sensibles (SSI).

3. Discussion

L'effet d'une infection expérimentale avec une souche de *E. coli* O103 a déjà été décrit dans la littérature. Avec le même enthéropathogène *Escherichia coli* (EPEC), Gidenne et Licois (2005) et Licois *et al.* (1992) ont observé des taux de mortalité inférieurs chez des lapins conventionnels (26 %) et chez des lapins exempts d'organismes pathogènes spécifiques (EOPS) (10%) inoculés à 6 semaines d'âge. Toutefois Licois *et al.* (1992) ont rapporté une mortalité beaucoup plus élevée (70 %) chez des lapins EOPS inoculés avant 5 semaines d'âge. Dans notre étude l'âge à l'inoculation était de 37 jours et le taux de mortalité était intermédiaire (46 %). Le taux élevé de mortalité montre qu'il s'agit d'un modèle puissant de reproduction d'une colibacillose. Nous avons utilisé un modèle de régression logistique pour l'analyse des mortalités. Une analyse de survie conviendrait également pour cette étude.

Utilisant la même méthode d'enregistrement de signes cliniques (présence/absence) dans une lignée commerciale, Eady *et al.* (2004) ont estimés l'héritabilité de l'incidence de maladies bactériennes. Les valeurs rapportées (0,04 avec un modèle linéaire et 0,13 pour un modèle à seuil) sont proches de la

valeur estimée pour l'incidence des troubles digestifs utilisée dans notre expérience de sélection divergente, soit 0.08 (Garreau *et al.*, 2008).

Face à un EPEC très pathogène, et compte tenu de l'effectif relativement restreint d'animaux utilisés, nous détectons une tendance à moindre mortalité chez les lapins R qui n'est toutefois pas significative. Plusieurs raisons peuvent expliquer ce résultat : les pères et mères des animaux expérimentaux ont été sélectionnés pour des troubles digestifs non spécifiques en infection naturelle, donc avec un modèle "moins agressif" qu'une inoculation avec un EPEC très pathogène. Ce critère de sélection est donc différent de celui étudié dans notre expérience, la réponse à une inoculation de la souche LY265, *E. coli* O103. En d'autres termes la sélection pour la résistance à une infection naturelle et non spécifique n'est peut-être pas suffisante pour obtenir une réponse significative avec un modèle EPEC. La résistance peut également dépendre de la souche *E. coli*. Cependant, avec une seule génération de sélection et un caractère peu héritable la divergence attendue est faible. Ceci peut également expliquer l'absence de différence significative entre les groupes RI et SI. Si l'on accroît la pression de sélection a priori, en ne retenant que les lapins les plus résistants (RRI) et les plus sensibles (SSI), alors nous détectons que la mortalité des RRI est significativement plus faible que celle des SSI. Ces résultats confortent l'idée de sélectionner le caractère incidence de troubles digestifs en continu sur plusieurs générations.

Conclusion

Cette étude a permis d'illustrer la réponse à une inoculation avec *E. coli* de lapereaux sélectionnés de façon divergente pour la résistance aux troubles digestifs non spécifiques. Une différence de mortalité significative a été obtenue avec les animaux les plus divergents. Ces résultats suggèrent qu'il est possible de protéger les animaux contre une infection d'*E. coli* moyennant une intensité de sélection suffisamment forte.

Remerciements

Nous remercions l'ensemble des personnels des élevages de Hypharm et de la Plateforme d'Infectiologie Expérimentale de l'INRA de Nouzilly.

Références

EADY S.J., GARREAU H., HURTAUD J. 2004. Heritability of resistance to bacterial infection in commercial meat rabbit populations. In Proc. 8th World Rabbit Congress, Puebla, Mexico, vol. 1, 51–56.

- LICOIS D., GUILLOT J.F., MOULINE C., REYNAUD A., 1992. Susceptibility of the rabbit to an enteropathogenic strain of *Escherichia coli* O103: effects of animals' age. *Ann. Rech. Vet.* 23 : 225-232.
- GARREAU H., EADY S.J., HURTAUD J., LEGARRA A., 2008. Genetic parameters of production traits and resistance to digestive disorders in a commercial rabbit population. *Proc. 8th World. Cong. Appl. Livest. Prod.*, Verona, Italy.
- GIDENNE T., LICOIS D., 2005. Effect of a high fibre intake on the resistance of the growing rabbit to an experimental inoculation with an enteropathogenic strain of *Escherichia coli* *Animal Science*. 80 (3) : 281-288
- MARTIGNON MH, LICOIS D, CAUQUIL L, AMELOT M, COMBES S, REPERANT E, POSTOLLEC G, GIDENNE T, VALAT C 2011. Digestive response of young rabbit to an experimental inoculation of *E. coli* (O128:C6) according to feed intake level. In *13^{ème} J. Rech. Cunicoles*, Le Mans, France, pp. 161-164.