

Tremblante caprine : polymorphismes du gène *PRNP* de l'hôte et résistance à l'infection en races Alpine et Saanen

BARILLET F. (1), CAILLAT H. (1), MARIAT D. (2), AMIGUES Y. (3), BABILLIOT J.M. (3), FOUCRAS R. (3), BOUVIER F. (4), LACROUX C. (5), SCHELCHER F. (5), CHARTIER C. (6), ANDREOLETTI O. (5), PERRIN-CHAUVINEAU C. (6), CORBIERE F. (5)

(1) INRA - UR 631 - SAGA - BP 52627 - 31326 Castanet-Tolosan Cedex - France

(2) INRA - UR 339 - LGBC - 78252 Jouy-en-Josas Cedex - France

(3) GIE Labogena - domaine de Vilvert - 78352 Jouy-en-Josas Cedex - France

(4) INRA - UE 332 - Domaine expérimental de Bourges - 18390 Osmoy - France

(5) INRA - UMR 1225 - interactions hôtes agents pathogènes - ENVT - 23 chemin des Capelles - 31076 Toulouse Cedex - France

(6) AFSSA-Niort - laboratoire d'études et de recherches caprines - BP 3081 - 79012 Niort Cedex - France

RESUME - En ovins, la susceptibilité aux encéphalopathies spongiformes transmissibles est principalement influencée par le polymorphisme du gène *PRNP*, un haut degré de résistance à la tremblante classique étant associé à l'allèle A₁₃₆R₁₅₄R₁₇₁. En caprins, les données relatives à l'association du polymorphisme du gène *PRNP* et de la résistance à la tremblante sont beaucoup moins nombreuses.

Dans le cadre d'un programme de recherche français, nous avons séquencé la partie codante (exon 3) du gène *PRNP* de quatre cent quatre boucs d'insémination artificielle afin d'explorer le polymorphisme de ce gène en races Alpine et Saanen. Nous avons identifié six mutations responsables d'un changement d'acide aminé aux codons 127, 142, 154, 211, 222 et 240. Toutefois seuls sept haplotypes sont détectés : quatre (GIH₁₅₄RQS, GIRQ₂₁₁QS, GIRRK₂₂₂S, GIRRQP₂₄₀) dérivant de l'allèle sauvage (G₁₂₇I₁₄₂R₁₅₄R₂₁₁Q₂₂₂S₂₄₀) par une mutation à un seul codon, les deux derniers allèles (S₁₂₇IRRQP₂₄₀, GM₁₄₂RRQP₂₄₀) résultant d'une double mutation.

Une étude cas-témoin a ensuite été conduite, toujours fondée sur le séquençage de l'exon 3, dans un élevage Alpin-Saanen présentant une prévalence élevée de la tremblante (quatre-vingt-dix cas pour cent soixante-quinze témoins). Les mutations aux codons 142 (I/M), 154 (R/H), 211 (R/Q) et 222 (Q/K) confèrent un degré significatif de protection contre la tremblante classique. Comparés au génotype de référence homozygote sauvage I₁₄₂R₁₅₄R₂₁₁Q₂₂₂/IRRQ, les cas de tremblante sont significativement moins nombreux chez les caprins hétérozygotes M₁₄₂RRQ/IRRQ, IRQ₂₁₁Q/IRRQ, et IRRK₂₂₂/IRRQ (Odds ratio (OR) = 0,283, p = 0,0084, OR = 0,133, p < 0,0001, et OR = 0,048, p < 0,0001 respectivement).

Une deuxième analyse cas-témoin a été réalisée dans quatre autres élevages fortement atteints (cent soixante-neuf cas de tremblante et six cent quatre-vingt-quatorze témoins). Les caprins de ces quatre élevages ont été génotypés aux codons 142, 154, 211, 222 et 240 par une technique de capture des séquences d'intérêt (snapshot). Cette deuxième analyse confirme l'influence des allèles mutés M₁₄₂RRQ, IRQ₂₁₁Q, et IRRK₂₂₂ pour accroître significativement, dans cet ordre, la résistance à la tremblante classique. D'autre part, des résultats français et étrangers (non présentés ici) suggèrent que l'allèle muté IH₁₅₄RQ est partiellement protecteur vis-à-vis de la tremblante classique, mais confère aussi une sensibilité à la tremblante atypique en caprins comme déjà démontré en ovins.

En considérant que l'allèle IRRQ en caprins est équivalent à l'allèle ARQ en ovins, il apparaît que les odds ratio des caprins hétérozygotes IRRK₂₂₂/IRRQ, comparativement aux caprins IRRQ/IRRQ, sont du même ordre de grandeur que ceux estimés en ovins pour les hétérozygotes ARR/ARQ comparés aux homozygotes ARQ/ARQ. Cependant les fréquences observées des allèles mutés en caprins (0,5 % à 18,5 %) sont faibles, limitant les possibilités d'évaluer, en contaminations naturelles, d'éventuels effets de dominance entre allèles. En absence de caprins homozygotes mutés dans notre échantillon, la comparaison entre l'allèle IRRK en caprins et l'allèle ARR en ovins nécessite des données complémentaires. Ainsi des études sont en cours fondées sur des contaminations expérimentales de caprins hétérozygotes et homozygotes mutés au gène *PRNP*, afin d'étudier à la fois la résistance à la tremblante classique et à la BSE.

Scrapie in goats : polymorphisms of the caprine PrP gene and resistance to disease in Alpine and Saanen breeds

BARILLET F. (1), CAILLAT H. (1), MARIAT D. (2), AMIGUES Y. (3), BABILLIOT J.M. (3), FOUCRAS R. (3), BOUVIER F. (4), LACROUX C. (5), SCHELCHER F. (5), CHARTIER C. (6), ANDREOLETTI O. (5), PERRIN-CHAUVINEAU C. (6), CORBIERE F. (5)

SUMMARY - Sheep susceptibility to transmissible spongiform encephalopathies is mainly influenced by polymorphisms of the *PRNP* gene, a high level of resistance toward classical scrapie infection being associated to the A₁₃₆R₁₅₄R₁₇₁ allele. In goats, to date there are sparse data related to scrapie susceptibility association with the *PRNP* gene polymorphisms.

In a French research programme, we first determined the *PRNP* gene polymorphisms of the French Alpine and Saanen breeds. Based on *PRNP* gene open reading frame sequencing of artificial insemination bucks (n=404), six encoding mutations were identified at codons 127, 142, 154, 211, 222 and 240. However only 7 haplotypes could be detected: four (GIH₁₅₄RQS, GIRQ₂₁₁QS, GIRRK₂₂₂S, GIRRQP₂₄₀) deriving from the wild type allele (G₁₂₇I₁₄₂R₁₅₄R₂₁₁Q₂₂₂S₂₄₀) by a single codon mutation, the last two alleles (S₁₂₇IRRQP₂₄₀, GM₁₄₂RRQP₂₄₀) resulting from a double codon mutation.

A case-control study was then implemented in an Alpine-Saanen breed flock with a high scrapie prevalence (90 scrapie cases and 174 control goats). Mutations at codon 142 (I/M), 154 (R/H), 211 (R/Q) and 222 (Q/K) were found to induce a significant degree of protection towards natural scrapie infection. Compared to the baseline homozygote wild genotype I₁₄₂R₁₅₄R₂₁₁Q₂₂₂/IRRQ goats, the odds of scrapie cases in heterozygote M₁₄₂RRQ/IRRQ, IRQ₂₁₁Q/IRRQ, and IRRK₂₂₂/IRRQ animals were significantly lowered (Odds ratio (OR)=0.283, p=0.0084; OR=0.133, p < 0.0001; and OR=0.048, p < 0.0001 respectively).

Then a second case-control analysis was carried out based on 4 other goat flocks exhibiting a high scrapie incidence (169 scrapie cases and 694 control goats), in which the PrP genotypes were assessed on 5 codons (142, 154, 211, 222 and 240) by a snapshot method. This second case-control study confirmed the influence of the mutated alleles M₁₄₂RRQ, IRQ₂₁₁Q and IRRK₂₂₂ to increase significantly in this order the scrapie resistance against classical scrapie strains. On the contrary, French and foreign results (not presented in this paper) suggest that the mutated IH₁₅₄RQ allele is partially protective towards classical scrapie infection, but also more susceptible to atypical scrapie in goats as already demonstrated in sheep.

Assuming that the goat IRRQ allele is equivalent to the sheep ARQ allele, odds ratio of the heterozygote IRRK₂₂₂/IRRQ goats, compared to homozygote IRRQ/IRRQ goats, are similar to those of the heterozygote ARR/ARQ sheep compared to the ARQ/ARQ sheep. However, mutated allele frequencies were low (0.5 % to 18.5 %) in goats, preventing an efficient evaluation of potential dominance effects between these alleles in natural exposure conditions. In the absence of homozygote resistant goats in our sample, the comparison between IRRK allele in goats and the ARR allele in sheep needs further studies. Thus experimental challenges are in progress to assess more accurately the influence of identified mutations towards scrapie and BSE strains.

INTRODUCTION

On connaît l'importance du polymorphisme au gène *PRNP* et les applications qui en découlent en ovins pour la sélection pour la résistance à la tremblante classique et à l'ESB, et en conséquence la réduction du risque de zoonose dans cette espèce. Les ovins et caprins sont deux espèces proches et susceptibles aux mêmes souches de l'agent infectieux des encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST). Il était donc important de s'intéresser au déterminisme génétique de la résistance des caprins aux EST selon le génotype PrP (Goldmann, 2008).

Les recherches sur la physiopathologie de la tremblante caprine et le déterminisme génétique de l'hôte résultent de collaborations entre l'INRA et l'AFSSA depuis 2003 avec des financements nationaux (contrats MAPAR, Gis Prion, AIP INRA et transversalité AFSSA-INRA). Depuis 2007, ces recherches connaissent une extension européenne dans le cadre du STREP *GoatBSE* (Bossler, 2006).

Au plan génétique, notre objectif vise à mesurer les effets du polymorphisme du gène *PRNP* caprin sur la susceptibilité aux EST, dans un contexte où la prévalence de la tremblante caprine est dix fois plus faible que celle de la tremblante ovine. C'est pourquoi nous avons choisi de combiner une double approche, d'une part des analyses cas-témoin en contaminations naturelles, d'autre part des inoculations expérimentales intracrâniennes ou orales avec des agents de la tremblante classique ou de l'ESB. Seuls des résultats du premier volet sont présentés ici.

1. MATERIEL

L'analyse du polymorphisme du gène *PRNP* caprin a été conduite en races Alpine et Saanen, à partir de quatre cent quatre boucs d'insémination artificielle (IA), deux cent vingt Alpines et cent quatre-vingt-quatre Saanen, représentatifs des séries de testage 1999 à 2006. L'accès à l'ADN de ces boucs a été possible grâce à la fourniture par Capri-IA de paillettes de semence congelée.

Parallèlement deux études cas-témoins ont été réalisées, tout d'abord dans un premier élevage (A) fortement contaminé (quatre-vingt-dix cas de tremblante pour cent soixante-quatorze témoins), puis dans une deuxième étape dans quatre autres élevages (B à E) également fortement atteints (cent soixante-neuf cas de tremblante pour six cent quatre-vingt-quatorze témoins). Les caprins de ces cinq troupeaux sont de race Alpine, Saanen ou croisées Alpine x Saanen. Le premier élevage a fait l'objet d'un suivi longitudinal de 2000 à 2003 avant abattage total, autorisant un choix précis des cas et des témoins intra cohortes de naissance dans l'élevage garantissant des durées d'exposition comparables.

2. METHODES

L'analyse du polymorphisme du gène *PRNP* a porté pour l'instant uniquement sur la partie codante (exon 3 du gène). Les quatre cent quatre boucs d'IA et les deux cent soixante-quatre caprins de l'élevage A ont fait l'objet par Labogena d'un séquençage complet de l'exon 3 en choisissant des amorces à partir de la séquence publiée du gène *PRNP* caprin (Genbank X74758). Les huit cent soixante-trois caprins des quatre élevages B à E ont fait l'objet d'un génotypage sélectif aux cinq codons 142, 154, 211, 222 et 240 par une méthode de *snapshot* (capture des séquences d'intérêt) développée par Labogena.

Pour les 1127 caprins des cinq élevages A à E, le statut vis-à-vis de la tremblante (sain ou infecté) a été établi par détection de la PrPsc à la fois par immunohistochimie (Andreoletti *et al.*, 2002) et ELISA (*TeSe sheep and goat-Biorad*) sur les prélèvements de tissus réalisés par l'AFSSA et l'ENVV sur chaque animal (rate, ileum, nœud lymphatique mésentérique, amygdale et obex). Un animal était considéré comme infecté si au moins un de ses tissus présentait de la PrPsc, sachant que les routes de contamination sont comparables en caprins et ovins (à paraître). Les haplotypes au gène *PRNP* ont été estimés par l'algorithme EM en utilisant le logiciel Arlequin d'Excoffier *et al.* (2006). Ces haplotypes ont été confirmés par clonage et séquençage de trente-cinq caprins portant les mutations identifiées.

Les fréquences des variants ou haplotypes de différentes populations (races ou cas-témoin) ont été comparées par tests de χ^2 ou test exact de Fisher si nécessaire. Les analyses d'association entre le statut sanitaire tremblante et les génotypes *PRNP* ont fait appel à des modèles de régression logistique (SAS, version 9.1).

3. RESULTATS

3.1. POLYMORPHISMES DU GÈNE *PRNP* CAPRIN EN RACES ALPINE ET SAANEN

A partir du séquençage de l'exon 3 des quatre cent quatre boucs d'IA (confirmé par celui des deux cent soixante-quatre caprins de l'élevage A), huit polymorphismes ont été identifiés (tableau 1) : deux mutations silencieuses aux codons 42 et 138 et six mutations responsables d'un changement d'acide aminé au codon 127 (G ou S), codon 142 (I ou M), codon 154 (R ou H), codon 211 (R ou Q), codon 222 (Q ou K), et codon 240 (S ou P). Bien que les fréquences soient significativement différentes entre les races Alpine et Saanen sauf pour le codon 222, il est plus important de constater les faibles fréquences des allèles mutés : entre 1,1 % et 18,5 % selon le codon et la race, à l'exception du codon 240 (tableau 1).

Tableau 1 : fréquences des variants alléliques en race Alpine et Saanen (220 et 184 boucs d'IA respectivement)

Codon	Variant (fréquence allélique)	Fréquences		χ^2	P
		Boucs Alpins	Boucs Saanen		
42 (1)	a (0,518)	0,552	0,477	4,3	0,0375
	g (0,482)	0,448	0,523		
127 (2)	G (0,942)	0,902	0,989	27,6	<0,0001
	S (0,058)	0,098	0,011		
138 (1)	c (0,506)	0,550	0,454	7,4	0,0065
	t (0,494)	0,450	0,546		
142 (2)	I (0,939)	0,961	0,913	8,2	0,0042
	M (0,061)	0,039	0,087		
154 (2)	R (0,968)	0,946	0,995	15,5	< 0,0001
	H (0,032)	0,054	0,005		
211 (2)	R (0,878)	0,929	0,951	24,4	< 0,0001
	Q (0,122)	0,071	0,049		
222 (2)	Q (0,937)	0,925	0,951	2,3	0,1289
	K (0,063)	0,075	0,049		
240 (2)	S (0,505)	0,555	0,451	7,8	0,0051
	P (0,495)	0,450	0,549		

(1) mutation silencieuse

(2) mutation responsable d'un polymorphisme de l'acide aminé

3.2. ASSOCIATION DES POLYMORPHISMES A CHAQUE CODON AVEC LA SUSCEPTIBILITE A LA TREMBLANTE

Une analyse d'association, conduite codon par codon à partir des données de l'élevage A, fournit des relations significatives uniquement pour les mutations H au codon 154, Q au codon 211 et K au codon 222 (tableau 2).

3.3. HAPLOTYPES DU GENE PRNP CAPRIN AUX CODONS 127, 142, 154, 211, 222 ET 240

L'analyse de vraisemblance, confirmée par les clonages et séquençages de trente cinq caprins mutés, conduit à décrire uniquement sept allèles à partir des six codons polymorphes (127, 142, 154, 211, 222 et 240) responsables d'un changement d'acide aminé : quatre allèles (GIH₁₅₄RQS, GIRQ₂₁₁QS, GIRRK₂₂₂S, GIRRQP₂₄₀) dérivent de l'allèle sauvage (G₁₂₇I₁₄₂R₁₅₄R₂₁₁Q₂₂₂S₂₄₀) par une mutation à un seul codon, les deux derniers allèles (S₁₂₇IRRQP₂₄₀, GM₁₄₂RRQP₂₄₀) résultant d'une double mutation (tableau 3).

3.4. ASSOCIATION DES GENOTYPES PRNP AVEC LA SUSCEPTIBILITE A LA TREMBLANTE DES CAPRINS DE L'ELEVAGE A

Une première analyse d'association a été conduite à partir des génotypes déduits des trois codons 154, 211 et 222 significatifs à l'étape 3.2 précédente, définissant ainsi quatre haplotypes (tableau 3) et confirmant l'effet protecteur des mutations Q₂₁₁ et K₂₂₂ (résultats non présentés).

Tableau 2 : fréquences des variants alléliques pour les caprins atteints de tremblante (cas) et les caprins indemnes (contrôle) dans le troupeau A.

Codon	Variant (fréquence allélique)	Fréquences		P du test exact de Fisher
		Caprins infectés (cas)	Caprins indemnes (contrôle)	
42 (1)	a (0,517)	0,489	0,532	0,3598
	g (0,483)	0,511	0,468	
127 (2)	G (0,890)	0,900	0,885	0,6614
	S (0,110)	0,100	0,115	
138 (1)	c (0,500)	0,472	0,514	0,4087
	t (0,500)	0,528	0,486	
142 (2)	I (0,947)	0,961	0,940	0,4127
	M (0,053)	0,039	0,060	
154 (2)	R (0,968)	1,000	0,951	0,0011
	H (0,032)	0,000	0,049	
211 (2)	R (0,896)	0,961	0,862	0,0002
	Q (0,104)	0,039	0,138	
222 (2)	Q (0,922)	0,983	0,891	0,0005
	K (0,078)	0,017	0,109	
240 (2)	S (0,496)	0,555	0,520	0,1419
	P (0,504)	0,450	0,480	

(1) mutation silencieuse

(2) mutation responsable d'un polymorphisme de l'acide aminé

Tableau 3 : haplotypes du gène PrP caprin aux codons 127, 142, 154, 211, 222 et 240

Haplotype	Position de l'acide aminé (codon)					
	127	142	154	211	222	240
1	G	I	R	R	Q	S
2	-	-	-	-	-	P
3	S	-	-	-	-	P
4	-	M	-	-	-	P
5	-	-	H	-	-	-
6	-	-	-	Q	-	-
7	-	-	-	-	K	-

Etant donné les résultats de la littérature pointant l'influence de la mutation M₁₄₂ sur la durée d'incubation de la tremblante (Goldmann *et al.*, 1996) et sachant par ailleurs que la mutation M au codon 142 est en déséquilibre de liaison avec la mutation P au codon 240 (tableau 3), une deuxième analyse d'association a été réalisée en considérant les cinq codons 142, 154, 211, 222 et 240, définissant alors six haplotypes. Enfin, pour être exhaustif dans l'analyse des données de l'élevage A, tenant compte également d'un déséquilibre de liaison entre les mutations S au codon 127 et P au codon 240, une troisième analyse d'association a été entreprise impliquant les codons 127, 154, 211, 222 et 240. Dans cette troisième analyse, aucun effet de l'allèle S₁₂₇RRQP₂₄₀ n'a été mis en évidence sur la résistance à la tremblante (résultats non présentés). En revanche, la deuxième analyse d'association a permis de détecter un effet

significatif de la mutation M142 sur la susceptibilité à la tremblante, mais pas de la mutation P240 (résultats non présentés), permettant *in fine* de ne considérer que les quatre codons 142, 154, 211 et 222 : ainsi, cinq haplotypes sont pris en compte dans l'analyse finale, l'allèle sauvage IRRQ et quatre allèles mutés (M₁₄₂RRQ, IH₁₅₄RQ, IRQ₂₁₁Q, IRRK₂₂₂). L'analyse d'association correspondante est présentée dans le tableau 4.

Tableau 4 : association entre les génotypes *PRNP* aux codons 142, 154, 211 et 222 et le statut infection par la tremblante des caprins de l'élevage A, en référence au génotype IRRQ/IRRQ

Génotype PrP	Cas/total	Odds ratio (IC 95 %) (1)	P
IH ₁₅₄ RQ/IRRQ	0/15	ne (2)	< 0,0001
IH ₁₅₄ RQ/IRRK ₂₂₂	0/1	(3)	
IRQ ₂₁₁ Q/IRQ ₂₁₁ Q	0/2	(3)	
IRQ ₂₁₁ Q/IRRK ₂₂₂	1/6	0,158 (0,018-1,407)	0,0981
IRQ ₂₁₁ Q/IRRQ	6/45	0,133 (0,052-0,338)	< 0,0001
IRRK ₂₂₂ /IRRQ	2/33	0,048 (0,011-0,211)	< 0,0001
M ₁₄₂ RRQ/IH ₁₅₄ RQ	0/1	(3)	
M ₁₄₂ RRQ/IRRK ₂₂₂	0/1	(3)	
M ₁₄₂ RRQ/IRRQ	7/26	0,283 (0,111-0,723)	0,0084
IRRQ/IRRQ	74/134	1,000	-

(1) Odds ratio (OR) par rapport au génotype IRRQ/IRRQ et intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %)

(2) OR non estimable (ne), car absence de cas de tremblante, la comparaison au génotype de référence IRRQ/IRRQ repose sur un test exact de Fisher

(3) données insuffisantes

Comparés au génotype de référence homozygote sauvage I₁₄₂R₁₅₄R₂₁₁Q₂₂₂/IRRQ, les cas de tremblante sont significativement moins nombreux chez les caprins hétérozygotes M₁₄₂RRQ/IRRQ, IRQ₂₁₁Q/IRRQ, et IRRK₂₂₂/IRRQ (Odds ratio (OR) = 0,283, p = 0,0084, OR = 0,133, p < 0,0001, et OR = 0,048, p < 0,0001 respectivement). Les caprins porteurs à l'état hétérozygote des allèles M₁₄₂RRQ, IRQ₂₁₁Q, et IRRK₂₂₂ apparaissent donc respectivement quatre, huit et vingt fois moins à risque que les témoins homozygotes sauvages IRRQ.

3.5. ASSOCIATION DES GENOTYPES PRNP AVEC LA SUSCEPTIBILITE A LA TREMBLANTE DES CAPRINS DES ELEVAGES B A E

La deuxième analyse portant sur les huit cent soixante-trois caprins des élevages B à E confirme les résultats de l'élevage A : les caprins hétérozygotes M₁₄₂RRQ/IRRQ (treize cas sur soixante-sept) et IRQ₂₁₁Q/IRRQ (six cas sur cent quatre-vingt-seize) sont respectivement et significativement deux et vingt-cinq fois moins à risque que les témoins homozygotes sauvages, tandis qu'aucun cas de tremblante sur cinquante-huit individus n'est observé pour les hétérozygotes IRRK₂₂₂/IRRQ (p < 0,0001 pour le test exact de Fisher ; résultats non présentés).

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Aucun cas de tremblante n'est observé pour les caprins hétérozygotes IH₁₅₄RQ/IRRQ aussi bien dans l'élevage A que dans les élevages E à F (respectivement quinze et

quarante et un caprins). La mutation H en 154 apparaît donc protectrice vis-à-vis de la tremblante classique, mais pourrait être aussi responsable d'une sensibilité à la tremblante atypique en caprins (Seuberlich *et al.*, 2007), comme déjà démontré en ovins (Moum *et al.*, 2005). Etant donné la fréquence très faible de cette mutation H154 en races Alpine et Saanen (tableau 1), elle ne présente donc aucun intérêt opérationnel pour diminuer les risques liés aux EST en caprins.

Vis-à-vis de la tremblante classique, la mutation M142 (allèle M₁₄₂RRQ) confère une protection modérée dans les élevages A et E à F, en accord avec les résultats de Goldman *et al.* (1996). Les mutations Q211 et K222 sont les plus « protectrices », avec une diminution du risque toujours supérieure pour la mutation K222 (allèle IRRK₂₂₂) et du même ordre de grandeur que celle observée en ovins pour l'allèle ARR à l'état hétérozygote (Elsen *et al.*, 1999, Corbière *et al.*, 2007). La comparaison entre les allèles IRRK en caprins et ARR en ovins ne peut toutefois être conduite complètement en situation de contaminations naturelles, en absence d'observation de caprins homozygotes IRRK en effectifs suffisants, à cause de la faible fréquence de cet allèle (5 à 7 % selon la race). Il est donc nécessaire de réaliser des expériences de contaminations expérimentales de caprins hétérozygotes et homozygotes mutés au gène *PRNP*, permettant d'étudier à la fois la résistance à la tremblante classique et à l'ESB : ces travaux sont en cours, l'INRA ayant procréé les caprins de génotypes requis pour les équipes concernées (Bossers *et al.*, 2006), en se basant sur les présents résultats avec dans l'ordre croissant de protection attendue les mutations M142, Q211 et K222.

Signalons enfin que tous les boucs d'IA mis en testage en France depuis 2005 font l'objet d'un génotypage par Labogena aux codons 142, 154, 211, 222 et 240. Dans les quelques élevages infectés détectés chaque année, on pourrait choisir d'orienter les IA en privilégiant des boucs porteurs des allèles IRQ₂₁₁Q et IRRK₂₂₂.

Les présents travaux ont été conduits grâce à des financements français (31B06134 du GIS Prion, AIP P00297 INRA, MAPAR, 04/RCP-A-103 et 05/RPC-A-13 de la région Poitou-Charentes) et européens (Strep GoatBSE). Les auteurs remercient également CAPRI-IA pour la fourniture de paillettes de semence congelée des boucs d'IA pour extraction d'ADN.

Andreolletti O., Berthon P., Levavasseur et al., 2002. *J. Histochem Cytochem* 50, 1357-1370

Bossers A., (2006). *Proposal of the STREP goatBSE, European contract FOOD-CT-2006-36353*, 4p

Corbière F., Barillet F., Andreolletti et al., 2007. *J. Gen. Virol.* 88,696-705

Elsen J.M., Amigues Y., Schelcher et al., 1999. *Arch. Virol.* 144, 431-445

Excoffier L., Laval G., Scheider S., 2006. [url://cmpg.unibe.ch/software/arlequin3](http://cmpg.unibe.ch/software/arlequin3)

Goldmann W., Martin T., Foster et al., 1996. *J. Gen. Virol* 77, 2885-2891

Goldmann W., 2008. *Vet Res* 39:30

Moum T., Olsaker I., Hopp et al., 2005. *J. Gen. Virol* 86, 231-235

Seuberlich T., Botteron C., Benestad S.L., et al., 2007. *J. Vet. Diagn. Invest.* 19, 2-8.