

Décryptage du contrôle génétique des réponses immunitaires innées et adaptatives chez le porc Large White : une étude combinant des approches génétiques et fonctionnelles

Claire ROGEL-GAILLARD (1, 2, 3), Laurence FLORI (1, 2), Yu GAO (1, 2), Isabelle OSWALD (4), François LEFEVRE (5), Marcel BOUFFAUD (6), Marie-José MERCAT (7), Jean-Pierre BIDANEL (1, 2)

(1) INRA, UMR de Génétique Animale et Biologie Intégrative, Jouy-en-Josas, France

(2) AgroParisTech, UMR de Génétique Animale et Biologie Intégrative, Jouy-en-Josas, France

(3) CEA, DSV, iRCM, Laboratoire de Radiobiologie et Etude du Génome, Jouy-en-Josas, France

(4) INRA, Laboratoire de Pharmacologie Toxicologie, Toulouse, France

(5) INRA, Laboratoire de Virologie et Immunologie Moléculaires, Jouy-en-Josas, France

(6) INRA, Station de contrôle de performances, UE450, Le Rheu, France

(7) IFIP - BIOPORC, Pôle génétique, La Motte au Vicomte, France

claire.rogel-gaillard@jouy.inra.fr

Avec la collaboration technique de Gaëtan LEMONNIER (1,2,3), Angélique TEILLAUD (1,2,3), Jean-Jacques LEPLAT (1,2,3),

Stephan BOUET (1, 2, 3), Fabrice ANDREOLETTI (1, 2, 3), Anne-Marie COSSALTER (4), Joelle LAFFITTE (4),

Christiane de VAUREIX (5) et le soutien financier de l'Agence Nationale de la Recherche

(Projet IMMOPIG, programme Genanimal 2007-2009)

Décryptage du contrôle génétique des réponses immunitaires innées et adaptatives chez le porc Large White : une étude combinant des approches génétiques et fonctionnelles

Un programme d'analyse fine du contrôle génétique de la réponse immunitaire (RI) combinant des approches génétiques et fonctionnelles a été développé. Plus de 400 animaux de race Large White mesurés pour des caractères de production ont été caractérisés pour un large éventail de paramètres de l'immunité trois semaines après vaccination contre *Mycoplasma hyopneumoniae*. Ces paramètres incluent : i) une numération-formule sanguine et un comptage par cytométrie de flux de cinq sous-populations leucocytaires caractérisées par la présence à leur surface des marqueurs IgM, TCR $\gamma\delta$, CD4/CD8, CD16/CD2 et CD16/CD172a/MHCII, ii) des paramètres de la RI innée (phagocytose et production *in vitro* des cytokines IL1B, IL6, IL8, TNF, IL12 et IFN α après stimulation du sang total), iii) des paramètres de RI adaptative (prolifération lymphocytaire, production *in vitro* des cytokines IL2, IL4, IL10 et IFN γ , dosages sériques des immunoglobulines (Ig) totales A, G, M et des IgG spécifiques anti-*Mycoplasma hyopneumoniae*) et iv) deux protéines de la phase inflammatoire aiguë (protéine C-réactive et haptoglobine). Les estimations d'héritabilité atteignent 0,4 en moyenne (SE = 0,1) et 42 des 54 paramètres mesurés ont montré des valeurs d'héritabilité estimées modérées à élevées ($\geq 0,2$). Ces valeurs confirment que de nombreux paramètres sont sous contrôle génétique et pourraient être inclus dans les programmes de sélection. Les analyses fonctionnelles ont révélé que le transcriptome sanguin est informatif pour une partie des caractères d'immunité mesurés et pourrait être utile pour affiner nos connaissances sur l'immunocompétence chez le porc.

Deciphering the genetic control of innate and adaptive immune responses in Large White pigs: a combined genetic and genomic study

Improving animal robustness and resistance to pathogens by adding health criteria to selection schemes is one of the challenging objectives of the next decade. In order to better understand the genetic control of immunity in French Large White pigs, we have launched a program combining genetic and genomic studies that do not focus on any particular pathogen. More than 400 animals recorded for production traits were scored for a wide range of immunity parameters three weeks after vaccination against *Mycoplasma hyopneumoniae*: i) total white blood cells and lymphocyte counts and proportions of various leucocyte subsets including cells harbouring IgM, $\gamma\delta$ TCR, CD4/CD8, CD16/CD2 and CD16/CD172a/MHCII, ii) innate immune response parameters (phagocytosis and *in vitro* production of IL1B, IL6, IL8, TNF, IL12 and IFN α after blood stimulation), iii) adaptive immune response parameters (lymphocyte proliferation, *in vitro* production of IL2, IL4, IL10 and IFN γ after blood stimulation, total IgG, IgA, IgM and specific IgG levels) and iv) two acute phase proteins (C-reactive protein and haptoglobin). Heritability estimates were 0.4 on average (SE=0.1) and 42 of the 54 measured parameters showed moderate to high heritabilities (≥ 0.2), confirming that many parameters are under genetic control and could be included in selection protocols. Functional analyses revealed that blood transcriptome is informative for some of the immunity traits and could be relevant to refine our knowledge on pig immunocompetence.

INTRODUCTION

Chez le porc, l'élaboration de programmes de sélection efficaces sur les caractères de production et l'application de règles sanitaires strictes ont conduit à une amélioration hautement significative des performances zootechniques pendant les 30 dernières années. Or, de nouvelles considérations liées au bien-être animal, à la sécurité du consommateur et la mise en place de nouvelles directives à l'échelle européenne ont conduit à supprimer l'usage des antibiotiques à des fins de croissance et à limiter la prophylaxie médicamenteuse. De plus, des pathologies chroniques et émergentes existent en élevage et représentent des pertes économiques importantes que la profession souhaite réduire. Dans ce contexte, améliorer la robustesse et la résistance des animaux aux pathogènes devient une priorité pour la plupart des animaux de rente. Introduire des critères de santé dans les futurs schémas de sélection pour produire des animaux globalement plus résistants à des pathologies diverses est un des enjeux majeurs de la prochaine décennie.

L'identification et l'utilisation de critères qui caractérisent une multi-résistance des animaux à des agents pathogènes variés est une question complexe. Plusieurs options sont possibles pour aborder le sujet. Parmi ces options, deux approches peuvent être distinguées: explorer les résistances de l'hôte aux agents pathogènes ou caractériser l'immunocompétence des animaux sans cibler un agent pathogène particulier. Cette dernière approche est sous-tendue par une hypothèse forte selon laquelle le niveau d'immunocompétence pourrait être un critère prédictif de résistance/susceptibilité aux infections. Caractériser l'immunocompétence signifie choisir des paramètres de la réponse immunitaire (RI) considérés ensuite comme des critères de santé (Wilkie et Mallard, 1999, 2000). Ces derniers pourraient être ensuite introduits dans les objectifs de sélection. Pour effectuer ce choix, il est nécessaire, d'une part, d'identifier des paramètres immuns héréditaires et positivement corrélés avec la santé et la résistance aux maladies et, d'autre part, d'analyser les corrélations avec les paramètres zootechniques sous sélection. Quelques études ont déjà montré des héritabilités moyennes à élevées pour plusieurs paramètres de la RI, notamment le nombre de leucocytes et les proportions de sous-types leucocytaires (Edfors-Lilja *et al.*, 1994; Henryon *et al.*, 2006; Clapperton *et al.*, 2008, 2009), l'hypersensibilité retardée (Joling *et al.*, 1993; Wilkie et Mallard, 2000), la prolifération lymphocytaire et la production des cytokines IL2 et IFN α après stimulation leucocytaire ainsi que la phagocytose (Edfors-Lilja *et al.*, 1994), les taux d'anticorps totaux ou spécifiques (Joling *et al.*, 1993; Edfors-Lilja *et al.*, 1994; Wilkie et Mallard, 2000; Henryon *et al.*, 2006) et des protéines de la phase inflammatoire aiguë (Henryon *et al.*, 2006; Clapperton *et al.*, 2008).

Une sélection divergente basée sur un index de quatre paramètres a été réalisée avec succès sur huit générations chez le porc (Mallard *et al.*, 1998; Wilkie et Mallard, 1999) et des QTL contrôlant le nombre total de leucocytes, la prolifération lymphocytaire induite par des agents mitogènes, la production d'IFN γ et d'IL10 ainsi que le taux d'anticorps spécifiques ont été identifiés (Edfors-Lilja *et al.*, 1994; Watrang *et al.*, 2005; Lu *et al.*, 2010).

L'ensemble de ces données suggère qu'il est envisageable de prendre en compte des paramètres de la RI dans des programmes de sélection chez le porc.

Nous avons démarré un programme d'étude de l'immunocompétence de porcs Large White suite à une vaccination. L'objectif est de couvrir une large gamme de paramètres qui caractérisent les RI innées et adaptatives pour une même population d'animaux. Le projet ne cible pas un agent pathogène particulier et associe des approches de génétique et de génomique fonctionnelle. L'approche génétique repose sur i) le phénotypage des animaux pour des paramètres variés et complémentaires de la RI, ii) une estimation de l'héritabilité des paramètres mesurés et iii) une estimation des corrélations phénotypiques et génétiques entre les paramètres immuns et entre les paramètres immuns et des caractères de production. L'approche de génomique fonctionnelle repose sur l'analyse du transcriptome des cellules du sang total en utilisant une puce à ADN porcine générique enrichie en gènes de la RI (Gao *et al.*, 2010). Nos premiers résultats sur l'estimation des héritabilités et le transcriptome sont présentés ici.

1. MATERIEL ET METHODES

1.1. Animaux et prélèvements

Un total de 443 mâles castrés de race Large White, appartenant à une lignée femelle en contrôle de performances dans une unité de testage a été inclus dans l'étude. Les animaux sont nés dans des élevages de sélection et transférés dans l'unité de testage à 35 jours, sans vaccination préalable. Le lendemain de leur arrivée en station, les animaux ont été vaccinés contre *Mycoplasma hyopneumoniae* (vaccin Stellamune, Pfizer, une seule injection). L'arrivée des animaux et les prélèvements se sont déroulés sur une période de 18 mois. La population est constituée de 307 familles nucléaires issues de 106 verrats. Tous les porcs étaient exempts de signes cliniques extérieurs d'infection. Les mesures réalisées en routine sur les animaux en contrôle de performances ont été enregistrées pour tous les animaux: paramètres de croissance et de carcasse (n=19) et de qualité de viande (n=6).

Des échantillons de sang ont été prélevés trois semaines après vaccination par ponction au niveau de la veine jugulaire externe et collectés soit dans des tubes sans anti-coagulant, soit dans des tubes contenant de l'EDTA ou de l'héparine de sodium. Du sang a également été prélevé dans des tubes PAXgeneTM (PreAnalytiX). Les protocoles étaient en accord avec la réglementation en vigueur sur l'expérimentation animale.

1.2. Paramètres immuns mesurés

La liste des paramètres mesurés est présentée dans le tableau 1. Le détail des protocoles est décrit dans Flori *et al.* (soumis).

1.3. Analyses génétiques

Des analyses statistiques préliminaires ont été réalisées à l'aide du langage R (R 2.8.1, <http://www.R-project.org>). Les mesures des paramètres ont été normalisées par une transformation boxcox ou $\ln(1+x)$. Les effets des variables âge au moment de la vaccination, jour de vaccination, élevage de naissance et jour des prélèvements ont été trouvés significatifs pour la plupart des caractères mesurés (ANOVA, R 2.8.1, <http://www.R-project.org>). Les composantes de la variance, les paramètres génétiques et leurs erreurs standards ont été estimés en utilisant la méthodologie REML (Patterson et Thompson, 1971) appliquée à un modèle linéaire mixte.

Tableau 1 - Phénotypes mesurés dont l'estimation de l'héritabilité est significative.

Typologie des mesures de RI	Protocole simplifié	Paramètres mesurés	h ² (se)	h ² : Intervalle de confiance à 95%
RI globale	Numération formule sanguine	Globules blancs (GB)	0,7 (0,2)	[0,3 - 1]
		Lymphocytes	0,7 (0,2)	[0,3 - 1]
RI adaptative à médiation cellulaire	Stimulation <i>in vitro</i> de sang total avec un mélange de phorbol myristate acetate (PMA) et ionomycine (PMAIONO) ou lipopolysaccharide (LPS) ou concanavaline A (CONA) pendant 48 heures	IL4-CONA	0,5 (0,1)	[0,3 - 0,6]
		IL4-PMAIONO	0,6 (0,2)	[0,2 - 0,9]
		IL4-LPS	0,1 (0,1)	[0 - 0,2]
		IL10-CONA	0,5 (0,2)	[0,1 - 0,8]
		IL10-PMAIONO	0,9 (0)	[0,9 - 0,9]
		IL10-LPS	0,3 (0,1)	[0,1 - 0,4]
		IFNG-CONA	0,4 (0,1)	[0,2 - 0,5]
		IFNG-PMAIONO	0,5 (0,2)	[0,1 - 0,8]
		IFNG-LPS	0 (0)	[0 - 0]
		IL2-CONA	0,8 (nd ¹)	nd ¹
		IL2-PMAIONO	0,7 (0,1)	[0,5 - 0,8]
		IL2-LPS	0,9 (0)	[0,9 - 0,9]
	Prolifération lymphocytaire non spécifique: stimulation <i>in vitro</i> de sang total pendant 48 heures	PROLIF-CONA	0,3 (0,1)	[0,1 - 0,4]
		PROLIF-PMAIONO	0,2 (0,1)	[0 - 0,3]
		PROLIF-LPS	0,3 (0,1)	[0,1 - 0,4]
	Cytométrie de flux	CD4 ⁻ CD8 ⁺ (Lymphocytes Tαβ)	0,4 (0,2)	[0 - 0,7]
		CD4 ⁺ CD8 ⁺ (Lymphocytes Tαβ)	0,6 (0,2)	[0,2 - 0,9]
		CD4 ⁺ CD8 ⁻ (Lymphocytes Tαβ)	0,5 (0,1)	[0,3 - 0,6]
RI adaptative à médiation humorale	Cytométrie de flux	IgM ⁺ (Lymphocytes B)	0 (0)	[0 - 0]
	Anticorps totaux	IgA	0,6 (0,1)	[0,4 - 0,7]
		IgG	0,6 (0,2)	[0,2 - 0,9]
		IgM	0,3 (0,1)	[0,1 - 0,4]
	Anticorps spécifiques	IgG anti- <i>Mycoplasma</i> (IgG-Mh)	0,1 (0,1)	[0 - 0,2]
RI innée	Numération formule sanguine	Monocytes	0,3 (0,2)	[0 - 0,6]
		Neutrophiles	0,5 (0,2)	[0,1 - 0,8]
		Eosinophiles	0,8 (0,1)	[0,6 - 0,9]
	Cytométrie de flux	CD16 ⁻ CD2 ⁺	0,3 (0,2)	[0 - 0,6]
		CD16 ⁺ CD2 ⁺	0,8 (0,1)	[0,6 - 0,9]
		CD16 ⁺ CD2 ⁻	0 (0,1)	[0 - 0,1]
		MHCII ⁻ CD172 ⁺	0,2 (0,2)	[0 - 0,5]
		MHCII ⁺ CD172 ⁺	0,4 (0,2)	[0 - 0,7]
		MHCII ⁺ CD172 ⁻	0,3 (0,2)	[0 - 0,6]
		CD16 ⁻ CD172 ⁺	0,3 (0,2)	[0 - 0,6]
		CD16 ⁺ CD172 ⁺	0,2 (0,2)	[0 - 0,5]
		CD16 ⁺ CD172 ⁻	0,7 (0,2)	[0,3 - 1]
		CD16 ⁻ MHCII ⁺	0 (0,1)	[0 - 0,1]
		CD16 ⁺ MHCII ⁺	0,7 (0,1)	[0,5 - 0,8]
		CD16 ⁺ MHCII ⁻	0,1 (0,2)	[0 - 0,4]
		TCRγδ ⁺ (Lymphocytes Tγδ)	0,6 (0,1)	[0,4 - 0,7]
	Stimulation <i>in vitro</i> de sang total avec un mélange de PMA, ionomycine et LPS pendant 24 heures ou avec un antigène viral pour l'interféron alpha (IFNA)	IL1B	0,1 (0,1)	[0,1 - 0,2]
		IL8	0 (0)	[0 - 0]
		TNF	0 (0)	[0 - 0]
		IL6	0,1 (0,1)	[0 - 0,2]
		IL12	0,5 (0,2)	[0,1 - 0,8]
		IFNA	0,6 (0,2)	[0,2 - 0,9]
	Test <i>in vitro</i> sur sang total	Phagocytose	0,6 (0,2)	[0,2 - 0,9]
Phase inflammatoire aiguë	Protéines sériques	Haptoglobine	0,5 (0,1)	[0,3 - 0,6]
		Protéine C réactive	0,1 (0,1)	[0 - 0,2]
Autres paramètres sanguins	Numération formule sanguine	Taux de globules rouges	0,4 (0,1)	[0,2 - 0,5]
		Hématocrite	0,5 (0,1)	[0,3 - 0,6]
		Indice de déviation des réticulocytes	0,5 (0,1)	[0,3 - 0,6]
		Plaquettes	0,5 (0,1)	[0,3 - 0,6]

¹ND: non déterminé

univarié à l'aide du logiciel ASReml (Gilmour *et al.*, 2004), en prenant en compte comme effets fixes l'âge au moment de la vaccination, le jour de vaccination, l'élevage de naissance et le jour des prélèvements et comme effets aléatoires la bande de contrôle et les effets génétiques directs. Pour l'estimation des héritabilités, un intervalle de confiance à 95% a été calculé.

1.4. Extraction des ARN et analyses du transcriptome

Des ARN totaux ont été extraits à partir des prélèvements réalisés avec des tubes PAXgene à l'aide du kit PAXgene Blood RNA Kit (Qiagen, France). La puce générique porcine enrichie en gènes de la RI (puce SLA-RI/NRSP8-13K) a été utilisée (Gao *et al.*, 2010). Cinq microgrammes d'ARN sanguin ou d'un ARN de référence issu d'un mélange de tissus ont été respectivement marqués par du Cy3 ou du Cy5, directement au cours de la reverse transcription avec le kit ChipShot™ Direct Labeling System (Promega, USA). Après purification (ChipShot™ Membrane Clean-Up System, Promega, USA), 750 ng des ADNc cibles marqués soit en Cy3 soit en Cy5 ont été mélangés et co-hybridés sur les puces. Les signaux d'hybridation ont été capturés avec un scanner Agilent DNA Microarray puis quantifiés avec le logiciel GenePix™ Pro software V6.0 (MDS Inc., Canada). Les niveaux différentiels d'expression entre échantillons ont été établis avec des tests statistiques disponibles dans la version 2.12.0 de Limma (Bioconductor, R 2.8.1, <http://www.R-project.org>).

2. RESULTATS ET DISCUSSION

2.1. Phénotypes de la RI étudiés

Un total de 54 paramètres couvrant un large éventail de mesures reliées aux RI innées et adaptatives a été enregistré (Tableau 1). Les populations cellulaires du sang ont été quantifiées par des numérations-formules sanguines et des sous-populations leucocytaires ont été caractérisées par cytométrie de flux. Les cellules associées à la RI innée correspondent aux lymphocytes T $\gamma\delta$ (LT $\gamma\delta$), monocytes, cellules natural killer, neutrophiles et éosinophiles. Les cellules impliquées dans la RI adaptative incluent les lymphocytes T $\alpha\beta$ (LT $\alpha\beta$) CD4⁺ CD8⁺, CD4⁺ CD8⁻, CD4⁻ CD8⁺ et les lymphocytes B (LB). La RI innée est également caractérisée par la capacité phagocytaire, la production *in vitro* des cytokines IL1B, IL6, IL8, TNF, IL12, IFN α . S'ajoutent le dosage de deux protéines de la phase inflammatoire aiguë, l'haptoglobine et la protéine C réactive. La RI adaptative à médiation humorale est représentée par les mesures d'anticorps totaux (IgA, IgM et

IgG) et spécifiques anti-*Mycoplasma hyopneumoniae* (IgG-Mh). La RI adaptative à médiation cellulaire inclut, d'une part, le dosage de cytokines produites *in vitro* qui spécifient classiquement les voies Th1 (IL2 et IFN γ) ou Th2 (IL4 et IL10) et, d'autre part, la mesure de la prolifération non spécifique des cellules sanguines par des mitogènes variés (tableau 1).

2.2. Estimation des héritabilités

Les résultats des calculs montrent que les héritabilités sont estimées modérées à élevées ($h^2 \geq 0,2$) pour 42 paramètres des 54 inclus dans l'analyse (tableau 1). Des héritabilités significatives ont été observées pour des paramètres issus de dosages variés tels des dosages sériques, des comptages cellulaires, des mesures de protéines après stimulation *in vitro*. Cela suggère que les résultats ne sont pas biaisés vers un type particulier de mesure et que des paramètres associés à des volets distincts et complémentaires de la RI sont héritables. Nos résultats sont en accord avec d'autres études au cours desquelles des héritabilités ont été estimées (Edfors-Lilja *et al.*, 1994 ; Wilkie et Mallard, 1999 ; Clapperton *et al.*, 2008, 2009) et sont cohérents avec l'identification de QTLs pour des caractères comme le nombre de leucocytes (Edfors-Lilja *et al.*, 1998 ; Watrang *et al.*, 2005), la réponse anticorps (Wimmers *et al.*, 2008, 2009) et plus récemment les niveaux sériques des cytokines IL10 et IFN γ suite à une vaccination contre le virus de la grippe porcine (Lu *et al.*, 2010).

Il est bien reconnu que la RI est fortement dépendante de l'environnement. Nos résultats, associés à ceux d'autres équipes, montrent toutefois que la part génétique de la RI se confirme. Le nombre croissant de données sur les estimations d'héritabilité et la détection de QTL suggère qu'un nombre significatif de paramètres à des positions distinctes de la complexe cascade de la RI sont contrôlés génétiquement.

2.3. Etude du transcriptome du sang total

Pour chaque paramètre, les animaux ont été classés par niveau de valeurs mesurées. Les animaux les plus extrêmes pour les valeurs élevées ou basses ont été choisis pour l'analyse du transcriptome des cellules sanguines. Comme indiqué dans la partie Matériel et Méthodes, les échantillons sanguins étudiés pour les analyses du transcriptome ont été récoltés en même temps que ceux destinés aux mesures phénotypiques de la RI, afin d'avoir une correspondance directe entre les mesures sur lesquelles des héritabilités sont estimées et les analyses du transcriptome. Un premier groupe de neuf paramètres a été analysé (Tableau 2).

Tableau 2 - Bilan des analyses du transcriptome des cellules du sang total pour neuf paramètres de la RI

Phénotypes	Nombre de porcs		Nombre de gènes différentiellement exprimés		
	Groupe valeurs fortes	Groupe valeurs basses	Total	Groupe valeurs basses > groupe valeurs élevées	Groupe valeurs basses < groupe valeurs élevées
GB	9	9	334	235	99
PHAG	9	11	336	125	211
IL10-PMAIONO	10	10	756	539	217
IL2-PMAIONO	10	10	642	312	330
TNF	7	7	0	0	0
IFNG-PMAIONO	7	8	1009	606	403
IgG-Mh	10	10	0	0	0
TCR $\gamma\delta^+$	10	10	0	0	0
CD4 ⁻ CD8 ⁺	4	6	173	111	62

Un nombre significatif de gènes a été trouvé différentiellement exprimé entre les groupes de valeurs élevées et basses pour les paramètres GB, PHAG, IL10-PMAIONO, IL2-PMAIONO et LT CD4⁺ CD8⁺; les analyses en cours indiquent une bonne pertinence biologique des gènes identifiés, avec une représentation significative de fonctions liées à l'immunité et à l'hématopoïèse. A l'inverse, aucune différence entre les deux groupes n'a été trouvée pour les paramètres TNF, IgG-Mh et TCR $\gamma\delta^+$. Ces résultats préliminaires montrent que, pour une partie des paramètres de la RI, le transcriptome du sang sera informatif et que des profils d'expression génique pourraient être corrélés à des niveaux de mesures.

CONCLUSION

A notre connaissance, cette étude est la première étude à grande échelle qui rassemble des données sur autant de paramètres des RI innées et adaptatives pour une même

population d'animaux et qui combine des approches de génétique et de génomique fonctionnelle. Nos résultats confirment ceux d'autres laboratoires quant à un contrôle génétique significatif d'un nombre important de paramètres immuns, bien que l'environnement soit reconnu comme ayant une influence très forte sur la RI.

Des données préliminaires sur l'analyse du transcriptome du sang suggèrent que ce paramètre pourrait être un phénotype moléculaire prometteur pour affiner la caractérisation de la RI chez le porc, et que l'intégration des données de transcriptome et de génétique pourrait contribuer à identifier les gènes candidats impliqués dans le contrôle des paramètres de RI trouvés héréditaires.

L'analyse des corrélations phénotypiques et génétiques entre caractères immuns et de production est en cours. Les premiers résultats mettent en évidence des corrélations positives et négatives dont la signification biologique est à explorer plus avant. L'étape suivante sera l'étude des corrélations entre immunocompétence et résistance aux infections.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Clapperton M., Glass E.J., Bishop S.C., 2008. Pig peripheral blood mononuclear leucocyte subsets are heritable and genetically correlated with performance *Animal*, 2, 1575-1584.
- Clapperton M., Diack A.B., Matika O., Glass E.J., Gladney C.D., Mellencamp M.A., Hoste A., Bishop S.C., 2009. Traits associated with innate and adaptive immunity in pigs: heritability and associations with performance under different health status conditions. *Genet Sel Evol*, 41, 54.
- Edfors-Lilja I., Watranga E., Magnusson U., Fossum C., 1994. Genetic variation in parameters reflecting immune competence of swine. *Vet Immunol Immunopathol*, 40, 1-16.
- Edfors-Lilja I., Watranga E., Marklund L., Moller M., Andersson-Eklund L., Andersson L., Fossum C., 1998. Mapping quantitative trait loci for immune capacity in the pig. *J Immunol*, 161, 829-835.
- Gao Y., Flori L., Lecardonnel J., Esquerre D., Hu Z.L., Teillaud A., Lemonnier G., Lefevre F., Oswald I.P., Rogel-Gaillard C., 2010. Transcriptome analysis of porcine PBMCs after in vitro stimulation by LPS or PMA/ionomycin using an expression array targeting the pig immune response. *BMC Genomics*, 11, 292.
- Gilmour A.R., Cullis B.R., Welham S.J., Thomson R., 2004. ASReml reference manual 2nd edition, release 2.0 (draft 1.62). In: NSW Agriculture Biometrical Bulletin 3.
- Henryon M., Heegaard P.M.H., Nielsen J., Berg P., Juul-Madsen R., 2006. Immunological traits have the potential to improve selection of pigs for resistance to clinical and subclinical disease. *Animal Science*, 82, 597-606.
- Joling P., Mok K.S., de Vries Reilingh G., Wever P.J., Cornelis R.S., Oskam J.P., Henken A.M., 1993. An evaluation of immune competence in different swine breeds. *Vet Q*, 15, 9-15.
- Lu X., Gong Y.F., Liu J.F., Wang Z.P., Hu F., Qiu X.T., Luo Y.R., Zhang Q., 2010. Mapping quantitative trait loci for cytokines in the pig. *Anim Genet*.
- Mallard B.A., Wilkie B., Kennedy B., Gibson J., Quinton M., 1998. Immune responsiveness in swine: eight generations of selection for high and low immune response in yorkshire pigs. *Proc. Conference "6th WCGALP"*. pp. 257-264.
- Patterson H.D., Thompson R., 1971. Recovery of interblock information when block sizes are unequal. *Biometrika*, 58, 545-554.
- Watranga E., Almqvist M., Johansson A., Fossum C., Wallgren P., Pielberg G., Andersson L., Edfors-Lilja I., 2005. Confirmation of QTL on porcine chromosomes 1 and 8 influencing leukocyte numbers, haematological parameters and leukocyte function. *Anim Genet*, 36, 337-345.
- Wilkie B.N., Mallard B.A., 1999. Selection for high immune response: an alternative approach to animal health maintenance? *Vet Immunol Immunopathol*, 72, 231-235.
- Wilkie B.N., Mallard B.A., 2000. Genetic aspects of health and disease resistance in pigs. In: R.F.E. Axford, S.C. Bishop, F.W. Nicholas & O.J. B. (Eds), *Breeding for disease resistance in farm animals*, 2nd edition, 379-396. CABI.
- Wimmers K., Murani E., Schellander K., Ponsuksili S., 2009. QTL for traits related to humoral immune response estimated from data of a porcine F2 resource population. *Int J Immunogenet*, 36, 141-151.
- Wimmers K., Jonas E., Schreinemachers H.J., Tesfaye D., Ponsuksili S., Tholen E., Juengst H., Schellander K., Phatsara C., 2008. Verification of chromosomal regions affecting the innate immunity in pigs using linkage mapping. *Dev Biol (Basel)*, 132, 279-286.

