Certaines vaches sont-elles génétiquement susceptibles à la paratuberculose?

- 19 avril 2021

Un projet de recherche mené par Nathalie Bissonnette (Agriculture et Agroalimentaire Canada [AAC]-Sherbrooke) et Kapil Tahlan (Memorial University of Newfoundland) explore des marqueurs génétiques qui pourraient être associés à la susceptibilité ou à la résistance à la paratuberculose chez les animaux laitiers. Le projet, intitulé *Élucider la susceptibilité génétique à la paratuberculose*, est financé par AAC et Lactanet, et des contributions en nature sont offertes par Holstein Canada dans le cadre de la Grappe de recherche laitière 3.

Pour les producteurs laitiers, cette maladie entraîne des pertes financières associées à la réduction de la production laitière, une diminution des taux de gestation, une hausse des mises à la réforme prématurées et des effets sur le bien-être animal global. Les pertes économiques annuelles associées à la paratuberculose pour le secteur

laitier canadien ont récemment été estimées à 21,5 à 34,1 millions de dollars[1].

Le pathogène principal causant la paratuberculose est *Mycobacterium avium* de la sous-espèce *paratuberculosis* (MAP). Des outils de gestion sont en place pour réduire la propagation de la paratuberculose au Canada. Par exemple, en mettant en œuvre le volet Biosécurité de proAction[MD], les producteurs laitiers travaillent avec leur vétérinaire en vue d'atténuer les risques d'introduire des maladies animales existantes et émergentes dans leur ferme et ainsi de protéger la santé du troupeau. Cependant, il est difficile de contrôler la paratuberculose en raison de la progression imprévisible de la maladie et de la faible sensibilité des tests diagnostiques.

Des recherches antérieures ont montré le potentiel de la sélection de bovins génétiquement résistants à la paratuberculose pour réduire la prévalence de cette maladie chez ces animaux. Cette application novatrice pourrait servir de complément aux outils utilisés par les producteurs de pair avec les stratégies de gestion visant à prévenir les infections.

Sur une période de cinq ans, Nathalie Bissonnette et ses collaborateurs ont recueilli des échantillons de sérum et de fèces sur 3 150 vaches. L'équipe a utilisé ces données ainsi que d'autres tests diagnostiques pour définir un système de classification et identifier les animaux comme étant infectés et infectieux, infectés et présumés résistants, ou sains (sans trace d'infection). Avec cet ensemble de données unique, l'équipe a pu modéliser le profil de vaches résistantes à la paratuberculose et de les différencier de celles qui, accompagnées d'une excrétion marqué du pathogène dans leur fumier, développeraient ultimement la paratuberculose. Les chercheurs génotypent également des vaches au moyen de deux méthodes de génotypage éprouvées (c.-à-d. le panel de polymorphismes mononucléotidiques [SNP] et le génotypage par séquençage) et analysent également le profil épigénétique des vaches

susceptibles. À ce jour, l'équipe a identifié des marqueurs génétiques et épigénétiques associés à la susceptibilité de développer la paratuberculose.

Dans des publications récentes, les chercheurs ont confirmé la présence de modifications génétiques[2],[3] et les effets épigénétiques[4],[5],[6] associés à la paratuberculose. De plus, des analyses ont été menées afin d'étudier les marqueurs in vitro[7],[8] et la tolérance immunitaire à la paratuberculose au moyen de macrophages primaires bovins[9]. D'autres recherches sont en cours sur une deuxième population de vaches laitières et confirmeront l'utilité des marqueurs génétiques en vue d'une sélection basée sur la tolérance/résistance à la paratuberculose.

L'équipe étudie aussi la diversité génétique des souches de MAP à l'aide d'outils validés[10] et classifie les variants de MAP provenant d'animaux présentant différents profils de la maladie et ce, de plusieurs fermes au Canada. Ces analyses permettront de définir quels facteurs affectent le rendement de tests diagnostiques et expliquent la progression de la maladie. Ces travaux en cours visant à identifier des variants de MAP qui pourraient être plus virulents seront fondamentaux dans le cadre du développement d'un programme de vaccination fructueux.

Aperçu du projet

Chercheurs principaux : Nathalie Bissonnette (Agriculture et Agroalimentaire Canada [AAC]-Sherbrooke) et Kapil Tahlan (Memorial University of Newfoundland)

Co-chercheurs : Eveline Ibeagha-Awemu (AAC-Sherbrooke), David Kelton, Flavio Schenkel (University of Guelph), Gilles Fecteau (Université de Montréal), Franck Biet (Institut national de la recherche agronomique – France)

Budget total : 1 019 988 $

[1] Rasmussen P, Barkema HW, Mason S, Beaulieu E, Hall DC: Economic losses due to Johne's disease (paratuberculosis) in dairy cattle. *J Dairy Sci* 2021. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022030221000461

[2] Mallikarjunappa S, Schenkel FS, Brito LF, Bissonnette N, Miglior F, Chesnais J, Lohuis M, Meade KG, Karrow NA: Association of genetic polymorphisms related to Johne's disease with estimated breeding values of Holstein sires for milk ELISA test scores. *BMC Vet Res* 2020,16(1):165. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32460776

[3] Bissonnette N, Marete A, Kelton D, Schenkel F, Ibeagha-Awemu E, Fecteau G, Miglior F: Conditional GWAS using sequence-based genotypes for susceptibility to Mycobacterium avium subsp paratuberculosis infection in Canadian Holstein. *J Anim Sci* 2020, 98(4): https://doi.org/10.1093/jas/skaa278.032.

[4] Ibeagha-Awemu E, Bhattarai S, Dedemaine PL, Wang M, McKay SD, Zhao X, Bissonnette N: Genome wide DNA methylation analysis reveals role of DNA methylation in cow's ileal response to Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis. *J Anim Sci* 2020, 98: https://doi.org/10.1093/jas/skaa278.471.

[5] Ibeagha-Awemu E, Bhattarai S, Dudemaine PL, Wang M, McKay SD, Zhao X, Bissonnette N: DNA methylome wide profile associates differentially methylated loci and regions with cow's ileal lymph node response to Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis. *Journal of Animal Science* 2020, 98(4): https://doi.org/10.1093/jas/skaa278.071.

[6] Marete A, Ariel O, Ibeagha-Awemu E, Bissonnette N: Identification of long non-coding RNA associated with bovine Johne's disease using a combination of neural networks and logistic regression. *Frontiers in veterinary science* 2021, https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fvets.2021.639

053/abstract.

[7] Mallikarjunappa S, Shandilya UK, Sharma A, Lamers K, Bissonnette N, Karrow NA, Meade KG: Functional analysis of bovine interleukin-10 receptor alpha in response to Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis lysate using CRISPR/Cas9. *BMC Genet* 2020, 21(1):121. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33138773

[8] Ariel O, Brouard JS, Marete A, Miglior F, Ibeagha-Awemu E, Bissonnette N: Genome-wide association analysis identified both RNA-seq and DNA variants associated to paratuberculosis in Canadian Holstein cattle 'in vitro' experimentally infected macrophages. *BMC Genomics* 2021, 22(1):162. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33678157

[9] Ariel O, Gendron D, Dudemaine PL, Gevry N, Ibeagha-Awemu EM, Bissonnette N: Transcriptome Profiling of Bovine Macrophages Infected by Mycobacterium avium spp. paratuberculosis Depicts Foam Cell and Innate Immune Tolerance Phenotypes. *Front Immunol* 2019, 10:2874. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31969876

[10] Byrne AS, Goudreau A, Bissonnette N, Shamputa IC, Tahlan K: Methods for Detecting Mycobacterial Mixed Strain Infections-A Systematic Review. *Front Genet* 2020, 11:600692. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33408740

GRAPPE RECHERCHE LAITIÈRE 3

By Grappe de recherche laitière 3, 2018-2023

La Grappe de recherche laitière est une initiative de recherche dirigée par les Producteurs laitiers du Canada en collaboration avec Lactanet, Novalait et autres partenaires de l'industrie pour soutenir des projets de recherche nationaux multidisciplinaires en production laitière et en nutrition et santé humaines par l'entremise du programme des grappes agroscientifiques d'Agriculture et agroalimentaire Canada.