

VERS LA MAITRISE DE LA PARATUBERCULOSE DANS LES ÉLEVAGES FRANÇAIS GRÂCE À LA SÉLECTION GÉNOMIQUE



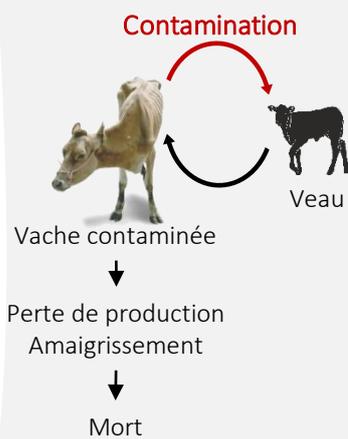
La paratuberculose est une maladie infectieuse qui touche les élevages de ruminants, et pour laquelle il n'existe pas à ce jour de traitement. Elle est provoquée par une famille de bactéries : les Map (*Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*).

Afin d'endiguer la maladie, des mesures sanitaires sont mises en place, notamment au niveau des Groupements de Défense Sanitaires (GDS), à la fois pour contrôler la maladie d'une exploitation grâce à une qualification optimisée et complète des animaux par les biotechnologies (qPCR, ELISA) et l'expertise vétérinaire, mais aussi à titre préventif afin de limiter son apparition dans des exploitations saines.

Les bovins présentent une susceptibilité génétique à la paratuberculose. Ainsi, APIS-GENE et GDS France ont financé le programme de recherche d'envergure **PARADIGM**, en association avec le programme PICSAR du métaprogramme GISA d'INRAE, avec comme objectif principal d'élaborer de nouvelles stratégies de maîtrise de l'infection des bovins en recourant à la sélection génomique.



La paratuberculose, une maladie incurable



Chez les bovins infectés, les symptômes vont de la perte de production à de fortes diarrhées, entraînant la mort de l'animal. La paratuberculose provoque des pertes économiques importantes pour les élevages et altère le bien-être des animaux.

La difficulté de sa maîtrise réside dans la durée de la période d'incubation, qui est longue. Les animaux infectés ont généralement été contaminés dans leur plus jeune âge, *via* les fèces d'animaux adultes infectés, par le colostrum ou encore par voie fœtale en fin de gestation. Ils n'expriment toutefois les premiers symptômes qu'en moyenne 2 ans après la contamination, généralement après le 1er vêlage. Ainsi, la détection d'un cas dans un troupeau résulte d'une contamination antérieure, et ne présage pas du niveau sanitaire de l'exploitation dans les années à venir.

© photo vache : <http://www.gds-aquitaine.fr/>

PARADIGM, pour améliorer la maîtrise intégrée de la maladie en mobilisant les apports de la génomique

Le programme PARADIGM/PICSAR avait à la fois vocation à élaborer des stratégies de maîtrise de l'infection des bovins par la bactérie Map, mais aussi à améliorer la capacité des animaux à faire face à l'exposition aux Map en les sélectionnant sur leur capacité de résistance.

Grâce aux plans de maîtrises mis en œuvre pas les GDS depuis de nombreuses années, une campagne de grande ampleur a permis de sélectionner environ **2500** vaches de races **Holstein** et **Normande** sur la base de leur exposition avérée au risque d'infection et de leur phénotype (sain ou atteint) confirmé à partir de 4 tests répétés et concordants. La qualité de ces phénotypes très informatifs rend le dispositif PARADIGM particulièrement innovant. Ces vaches ont également été génotypées.

	 Holstein	 Normande
Témoins : animaux non contaminés présents dans des troupeaux infectés	926	268
Cas non cliniques : animaux excréant la bactérie mais ne présentant pas de symptôme	593	368
Cas cliniques : animaux infectés présentant les symptômes	270	73

Stratégies de maîtrise de l'infection par les MAP

Les analyses réalisées essentiellement dans le cadre du programme PICSAR, à partir d'un modèle épidémiologique de propagation de la famille de bactéries Map, ont montré que **4 paramètres jouent un rôle majeur** sur la dynamique de transmission dans un troupeau :



2 paramètres relatifs à la sensibilité à Map : la réduction de la sensibilité avec l'**âge**, le seuil de **dose infectante** nécessaire pour causer l'infection

Paramètres très difficilement observables



2 paramètres relatifs à l'évolution de l'infection pour les animaux contaminés : la **durée d'incubation** avant apparition des signes cliniques, le **niveau d'excrétion** de bactéries au stade clinique

Paramètres mesurables en élevage sous réserve de dispositif de suivi des animaux infectés

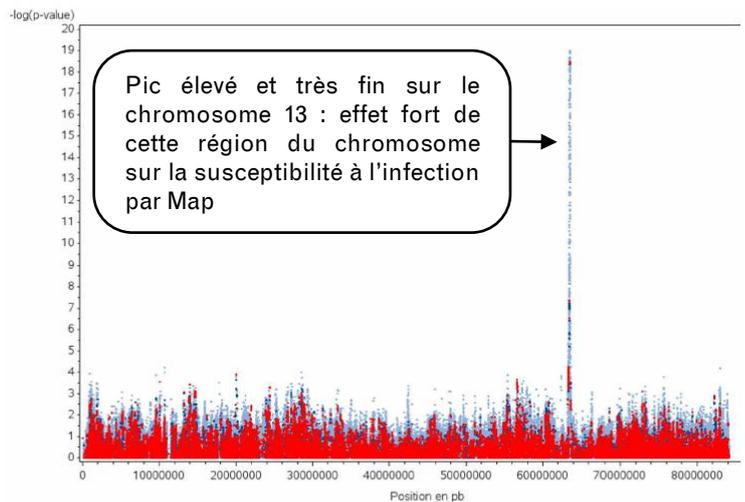
Les simulations des plans de maîtrises existants dans les systèmes d'élevage ont permis de montrer que les pratiques d'élevage sont un levier fort pour diminuer la propagation de Map. Les plans de résistances simulés reposant sur la réduction de l'exposition des veaux et le dépistage annuel des animaux adultes infectés, suivi de l'élimination des animaux excréteurs sont des pistes d'amélioration des systèmes Français actuels. Ces études de modélisation se poursuivent dans le cadre d'autres programmes à l'échelle régionale.

Vers une sélection de la susceptibilité à l'infection par Map

Lors de la labellisation du programme, il était connu qu'il existait une composante génétique à la paratuberculose. Le programme PARADIGM a permis de déterminer son importance pour les races Holstein et Normande. Il apparaît alors qu'une sélection génétique sur ce caractère pourrait être mise en place. En effet, pour ces phénotypes fiables et précis issus de test répétés, le caractère « susceptibilité à la paratuberculose » est fortement héritable, c'est-à-dire que la part de variabilité due à des causes génétiques est importante. Les héritabilités obtenues sont de 0,50, et donc nettement supérieures à celles d'un test unitaire (0,15). A titre de comparaison, l'héritabilité obtenue pour un caractère tel que la production laitière est de l'ordre de 0,30.

Les analyses génétiques ont par ailleurs permis d'identifier plusieurs régions du génome d'intérêt pour la résistance à la paratuberculose, à la fois en Holstein et en Normande. Ces régions du génome sont appelées des QTL, pour Quantitative Trait Loci.

Ainsi, **3 QTL ont pu être mis en évidence en race Holstein, et 1 en race Normande**, avec toutefois une précision moindre compte tenu du nombre plus faible d'individus analysés.



Exemple de cartographie de la résistance/susceptibilité à l'infection par Map – Manhattan Plot du chromosome 13

En génétique, et notamment en ce qui concerne l'expression des caractères relatifs à la santé, un nombre important de régions génétiques peuvent influencer. Compte tenu du nombre important de souches de Map connues, le fait que plusieurs QTL avec des effets forts semblent associés, en Holstein, à la susceptibilité à la paratuberculose, est un résultat original.

Cependant, ces QTL seuls ne permettent pas une évaluation génomique suffisamment précise et il est proposé de tenir compte de l'ensemble du génome, avec des méthodes développées notamment dans des programmes financés par APIS-GENE.

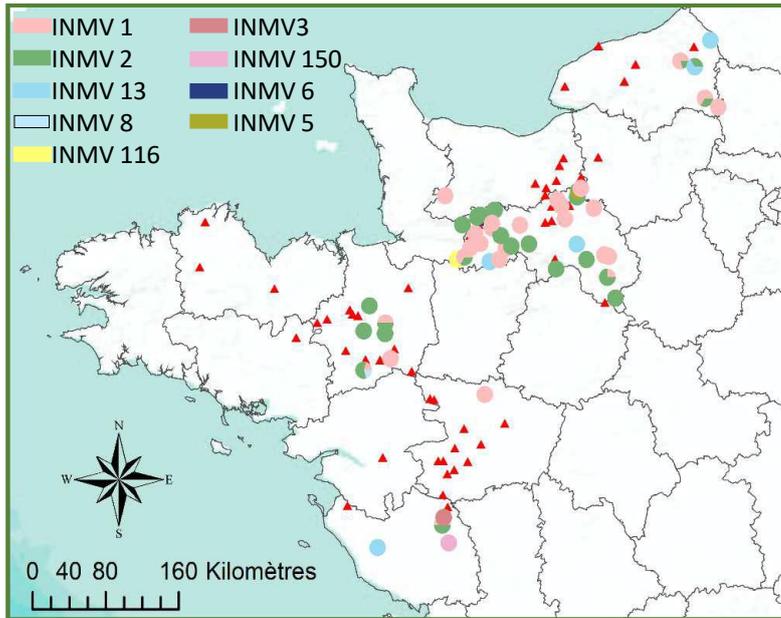
Vers une indexation de résistance à la paratuberculose

Une sélection génomique sur la résistance à la paratuberculose est donc possible, et est en cours de mise en place. Elle sera un apport essentiel à combiner avec la poursuite de l'amélioration des pratiques d'élevage.

Des index de susceptibilité à la paratuberculose seront disponibles à compter de 2021 pour la race Holstein. Quant à la race Normande, les premiers résultats demandent à être consolidés et précisés, notamment en augmentant le dispositif animal.



Etude de la diversité des souches de Map



Distribution géographique des prélèvements des souches (▲) de Map dans le grand ouest (janvier 2018). La répartition des génotypes est symbolisée par les diagrammes circulaires (un cercle représentant un élevage).

La famille de bactérie Map est large et sa caractérisation a été un des enjeux du programme PARADIGM.

Ainsi, **237** souches de Map ont été isolées dont **65 souches ont été génotypées**.

Une diversité a été observée et a pu être décrite en 9 profils de Map. Parmi ces 9 profils, **2 génotypes sont dominants** : INMV1 et INMV2. Si ce résultat est assez commun aux mycobactéries comme Map, qui ont une expansion clonale, la diversité des souches pouvant exister au sein d'un même élevage, comme le montre le schéma ci-contre, est à mettre en parallèle avec les analyses génétiques. Encore en cours à la fin du programme, elles ont vocation à évaluer les effets des différentes souches.

GENOMAP, pour séquencer des souches de Map

Afin de mieux comprendre l'évolution des souches de Map et de proposer un modèle de transmission en situation endémique, le programme GENOMAP a été labellisé par APIS-GENE. Ce programme, débuté le 1^{er} février 2019, permet d'exploiter les données collectées dans le cadre de PARADIGM. A ce stade, 205 souches de Map ont été collectées et préparées pour le séquençage. Les séquences génomiques ont été obtenues pour 188 d'entre elles, le reste est en cours de réalisation.

Glossaire

- **Cartographie génétique** : construction d'une carte soit localisée autour d'un gène, soit à base large portant sur le génome entier
- **Génotype** : information génétique portée par un individu pour une position du génome
- **Héritabilité** : part de variabilité d'un caractère d'origine génétique
- **QTL** (Quantitative Trait Locus) : région du génome associé à un caractère d'intérêt et expliquant une part de sa variance

APIS-GENE, rédacteur de cette fiche, remercie les partenaires pour leurs apports.

Equipes ayant contribué au programme :

