

- Le jeudi 1<sup>er</sup> novembre 2012
- BEST WESTERN PLUS Hôtel Universel,  
Drummondville

# La technologie haute réponse immunitaire (HIR) : un outil de sélection et de régie de la santé des troupeaux laitiers

**Lauraine Wagter-Lesperance**, M.Sc., étudiante au doctorat,  
**Kathleen Thompson-Crispi**, Ph.D. et **Bonnie Mallard**, Ph.D.  
Département de pathobiologie,  
Collège de médecine vétérinaire de l'Ontario,  
Université de Guelph

Une initiative conjointe

## **La technologie haute réponse immunitaire (HIR) : un outil de sélection et de régie de la santé des troupeaux laitiers**

### **POINTS SAILLANTS**

- ❖ La haute réponse immunitaire (HIR) est une technologie d'évaluation brevetée qui pourrait permettre d'améliorer la santé des bovins laitiers et la qualité de leurs produits (notamment lait et colostrum) par la réduction de l'utilisation d'antibiotiques et une résistance accrue aux maladies à forte incidence économique, comme la mammite.
- ❖ L'épreuve HIR comprend l'évaluation de la réponse immunitaire à médiation par anticorps (AMIR) et de la réponse immunitaire à médiation cellulaire (CMIR), qui jouent toutes deux un rôle important dans la défense contre les maladies infectieuses. Les bovins laitiers qui présentent une performance immunitaire forte et équilibrée, considérés comme des « bovins HIR », sont moins à risque de développer diverses maladies à forte incidence économique, comparativement aux animaux dont la performance immunitaire est moyenne ou faible. On considère donc que les « bovins HIR » sont dotés d'une résistance générale supérieure aux maladies. En outre, ils répondent mieux aux vaccins commerciaux et fournissent du colostrum et du lait de meilleure qualité.
- ❖ La forte corrélation entre les réponses d'anticorps observées dans les échantillons de sang et de lait signifie que ces deux types d'échantillons peuvent être utilisés pour les essais HIR en laboratoire.
- ❖ Les groupes de consultation organisés dans deux régions laitières de l'Ontario et une région laitière de l'Alberta ont manifesté un intérêt significatif (75 % des producteurs) pour la technologie HIR aux fins de la réforme, du groupage, du traitement et de la reproduction des animaux.
- ❖ Une étude de marché quantitative portant sur l'intérêt à l'égard de la technologie HIR en Ontario (N = 128 producteurs, 3 % des élevages ontariens) a confirmé les données qualitatives fournies par les groupes de consultation; 89 % des producteurs sondés se sont montrés intéressés par la technologie HIR. Des essais pilotes sont aussi réalisés en continu afin d'évaluer la valeur de la technologie HIR pour les producteurs. De tels essais ont été menés à terme dans deux fermes laitières de l'Ontario.
- ❖ L'évaluation immunologique des taureaux, qui constitue une autre application de la technologie HIR, a montré une variation de la réponse immunitaire qui pourrait être mise à profit dans la sélection aux fins de l'amélioration génétique de la performance immunitaire.
- ❖ Une étude d'association pangénomique a été réalisée au moyen de la biopuce Illumina Bovine SNP50 chez deux groupes d'animaux qui présentaient, respectivement, une RIMH forte et faible. Plusieurs SNP d'intérêt (d'éventuels marqueurs) ont été repérés; ils sont situés en majorité sur le chromosome 23, qui est le site du principal complexe d'histocompatibilité des bovins. On croit que la valeur d'élevage estimée génomique (VÉEG) associée à la performance immunitaire pourrait éventuellement jouer un rôle dans l'amélioration de la santé des bovins laitiers, mais l'exploration de cette avenue nécessitera encore de vastes recherches.

## DÉFINITIONS IMPORTANTES (par ordre alphabétique)

**Anticorps** – une protéine protectrice (immunoglobuline) qui se lie de manière spécifique à une partie d'un pathogène ou à un antigène utilisé dans un test de dépistage antigénique.

**Génomique** – branche de la génétique portant sur l'étude des variations observées dans le matériel génétique provenant du génome complet d'un organisme. Ce type d'études peut cibler des gènes connus ou des régions externes aux gènes fonctionnels. Elles génèrent souvent de grandes quantités de données sur les variants génétiques d'un organisme donné ou d'un caractère d'intérêt.

**Héritabilité** – variation de l'expression d'un caractère d'intérêt attribuée à la génétique, plutôt qu'à l'environnement.

**Hypersensibilité différée (ou retardée)** – il s'agit généralement d'une réponse protectrice à un agent étranger dont la manifestation est maximale entre 24 et 72 heures après l'exposition. Dans un contexte expérimental, on peut faire appel à l'hypersensibilité différée pour mesurer la RIMC lorsque l'antigène étranger ou l'agent pathogène est administré par voie intradermique. La réponse peut être mesurée d'après la réponse cellulaire dans la peau, au point d'injection de l'antigène.

**Immunité adaptative (ou acquise)** – type d'immunité caractérisé par la capacité de reconnaître un agent infectieux déjà rencontré auparavant (mémoire immunitaire), d'opposer une réponse spécifique à une gamme d'agents pathogènes vaste et diversifiée, et de distinguer les cellules du soi des cellules étrangères (non-soi) ou altérées (p. ex., les tumeurs). L'immunité adaptative permet à l'animal d'éliminer rapidement un agent étranger et de le reconnaître s'il y est exposé de nouveau.

**Immunité innée (ou non spécifique)** – le type d'immunité qui englobe les barrières physiques et certains enzymes et cellules qui ont la capacité de réagir à une première exposition à un pathogène; à la différence de l'immunité adaptative ou acquise, l'immunité innée est dépourvue des caractéristiques associées à la mémoire immunologique. Toutefois, la réaction innée entraîne souvent l'expression de médiateurs cellulaires qui peuvent causer l'enclenchement d'une réponse immunitaire adaptative.

**Polymorphisme de nucléotide simple (SNP)** – variation d'un nucléotide dans une séquence d'ADN. Les SNP sont utilisés pour évaluer les polymorphismes associés à différents caractères d'intérêt, y compris la production et, plus récemment, certaines caractéristiques relatives à la santé.

**Réponse immunitaire à médiation par anticorps (AMIR)** – une réponse immunitaire adaptative qui entraîne la formation, par les lymphocytes B, d'anticorps ayant la capacité de se lier à des agents pathogènes tels que *E.coli* (un pathogène extracellulaire), en vue de la destruction et/ou de l'évacuation du pathogène.

**Réponse immunitaire à médiation cellulaire (CMIR)** – une réponse immunitaire adaptative faisant appel à des cellules spécialisées, les lymphocytes T, et entraînant la destruction ou la neutralisation de pathogènes tels que *Mycobacterium avium para tuberculosis* (un pathogène intracellulaire associé à la paratuberculose bovine).

**Test ELISA** (de l'anglais *enzyme-linked immunosorbent assay*, littéralement « dosage d'immunoabsorption par enzyme liée ») – test de laboratoire utilisé pour mesurer la réponse anticorps à un pathogène ou immunogène particulier.

**Valeur d'élevage estimée (VÉE)** – la valeur d'élevage estimée d'un caractère est calculée d'après l'arbre généalogique de l'animal et les données sur son rendement, ou celui d'animaux apparentés.

**VÉE génomique** – il s'agit d'une valeur d'élevage estimée qui inclut de l'information sur le profil génomique de l'animal, en plus de l'arbre généalogique de l'animal et des données sur le rendement (de l'animal et des animaux apparentés).

## INTRODUCTION

### Les défis de la santé des bovins laitiers

La santé des bovins laitiers est le théâtre d'enjeux multiples, notamment : 1) la pression grandissante à l'égard de la réduction du recours aux antibiotiques pour freiner le développement de pathogènes résistants, 2) les coûts accrus associés au traitement et à la prévention des infections, et 3) le fait qu'il faut affronter aussi bien des maladies émergentes que de nouvelles éclosions de maladies existantes, dont certaines sont zoonotiques (transmissibles aux humains). L'industrie laitière canadienne génère des revenus de 13,4 milliards de dollars (Statistiques d'Agriculture et Agroalimentaire Canada pour l'industrie laitière en 2011). Dans le passé, la sélection génétique visait l'amélioration de la production laitière et s'intéressait peu aux caractères associés à la santé. De manière générale, ceci s'est traduit par une hausse de la fréquence des maladies chez les bovins laitiers. Depuis peu, l'industrie laitière cherche activement à fournir des solutions faisant appel à la génétique autant qu'à la régie pour corriger cet état de fait et améliorer la santé des bovins, notamment à la lumière de l'augmentation des maladies émergentes et de la résistance aux antibiotiques constatée chez les animaux d'élevage. Les éleveurs ont certes accès à une multitude de services et de produits destinés à prévenir, à traiter et à diagnostiquer certaines maladies, mais ces ressources ne tiennent pas compte de la capacité naturelle des animaux à offrir une résistance immunologique à différents organismes pouvant potentiellement causer diverses maladies. En vertu du principe selon lequel il vaut mieux prévenir que guérir, une approche durable visant à affronter ces enjeux différemment et à améliorer la productivité sera bénéfique pour l'industrie de l'élevage tout en favorisant la production alimentaire nécessaire pour nourrir une population mondiale en croissance. Le repérage d'individus possédant une capacité innée à développer une réponse immunitaire supérieure va nettement dans le sens de ce concept de prévention durable des maladies.

### L'évaluation du système immunitaire : un incontournable pour améliorer la santé des bovins laitiers

Le système immunitaire protège l'hôte au moyen de cellules et de molécules régulées à la fois par la génétique et par l'environnement pour réagir à la présence des pathogènes. Le système immunitaire possède en quelque sorte deux composantes interreliées : la composante innée, qui comprend des barrières physiques et certains enzymes et cellules qui ont la capacité de répondre à une première exposition à un pathogène, et une composante adaptative caractérisée par la mémoire, la diversité, la spécificité et la différenciation du soi et du non-soi (Figure 1). Ces attributs permettent au système adaptatif de répondre à une deuxième exposition à un pathogène plus rapidement que lors de la première exposition et de l'éliminer rapidement et efficacement. Cette composante adaptative est également caractérisée par sa capacité à réagir à différents pathogènes grâce à l'activation des lymphocytes T auxiliaires. Les lymphocytes T auxiliaires 1 (LT-H1), d'une part, produisent principalement des cytokines qui génèrent une réponse immunitaire à médiation cellulaire (CMIR) pour contrer les pathogènes intracellulaires tels que *Mycobacterium avium paratuberculosis*, qui est responsable de la paratuberculose bovine; d'autre part, les lymphocytes T auxiliaires 2 (LT-H2) produisent des cytokines qui génèrent une réponse immunitaire à médiation par anticorps (AMIR) ciblant des pathogènes extracellulaires tels que *Escherichia coli*, mise en cause dans la mammité.

L'une et l'autre de ces composantes du système immunitaire adaptatif sont essentielles à la lutte contre les pathogènes intra- et extracellulaires. En outre, un stimulus initial (une première exposition à un agent infectieux) doit activer l'immunité innée pour permettre, ultérieurement, une réponse adaptative (ou acquise) efficace. Le système immunitaire est donc un système intégré très élaboré destiné à combattre les maladies infectieuses. La régulation génétique du système immunitaire et la sélection pour la résistance aux maladies sont des techniques bien documentées et considérées comme une approche préventive aux fins de l'amélioration de la santé animale (Stear *et al.*, 2001). Il existe aujourd'hui des données probantes démontrant que la sélection pour une performance immunitaire haute (H) ou faible (F) influence la résistance aux maladies infectieuses (Kelm *et al.*, 2001) et que l'héritabilité de la RIMC et de la RIMH est stable, de modérée à élevée, de sorte que la sélection génétique s'impose comme une avenue réaliste (Hernandez *et al.*, 2006; Thompson-Crispi *et al.*, 2012c).

### **QU'EST-CE QUE LA TECHNOLOGIE HAUTE RÉPONSE IMMUNITAIRE?**

La technologie haute réponse immunitaire (HIR) est une méthode brevetée d'évaluation des réponses immunitaires qui pourrait potentiellement améliorer la santé des bovins laitiers et la qualité de leur production alimentaire par la réduction du recours aux antibiotiques et une meilleure résistance aux maladies à forte incidence économique. La réponse immunitaire à médiation par anticorps (AMIR) est évaluée au moyen d'un test réalisé sur un échantillon sanguin, alors que la réponse immunitaire à médiation cellulaire (CMIR) fait appel à un test cutané. Les bovins laitiers qui présentent une forte réponse immune à des tests antigéniques présélectionnés sont moins à risque de développer la maladie, comparativement aux animaux dont la réponse est moyenne ou faible (Wagter *et al.*, 2000, de la Paz *et al.*, 2008) (Figure 3).

La technologie HIR pourrait se révéler un outil de régie utile pour la prévention ou la réduction de maladies telles que la mammite – la maladie ayant la plus forte incidence économique dans l'industrie laitière. De plus, la mise en œuvre de la technologie HIR pourrait aussi se traduire par la réduction d'un large éventail de maladies, et ultimement, par une amélioration de la qualité du lait et du colostrum et une diminution de la dépendance à l'antibiothérapie.

On peut consulter divers articles sur la HIR ainsi qu'une vidéo en ligne (Ontario Milk Producer, juillet 2011, "*Identifying Healthier Cows*", Milk Producer, avril 2012, "*Naturally Healthier*"; vidéo sur You Tube : <http://ontag.farms.com/video/bonnie-mallard-high-immune-response-technology-farms-com>). La technologie HIR n'est pas fondée sur des organismes génétiquement modifiés (OGM) ni sur d'autres manipulations synthétiques, mais fait plutôt appel à la capacité propre des animaux à constituer une réponse immunitaire protective.

### **Le processus d'essai HIR**

Le processus nécessite trois visites à la ferme sur une période de 15 jours afin d'évaluer la réponse immunitaire. Les essais sont réalisés à l'aide de tests antigéniques spécialisés qui ne causent ni maladie, ni réaction croisée avec les analyses sanitaires du gouvernement fédéral. Ces antigènes sont représentatifs de la capacité de l'animal à répondre aux infections. Ces réponses sont héréditaires ( $h^2=0,19-0,34$ ) et chaque animal n'est soumis aux essais qu'une fois au cours de sa vie. Les résultats

fournissent de l'information directe sur la capacité de chaque animal à constituer une réponse immunitaire associée à la résistance à la maladie. Globalement, les animaux qui manifestent une réponse forte présentent une moindre fréquence de maladie que ceux dont la réponse est moyenne (Wagter *et al.*, 2000; Thompson-Crispi *et al.*, 2012a et b). La précision de l'essai est fondée sur des intervalles de confiance à 90-95 % (Hernandez *et al.*, 2007), de même que sur les résultats (Hernandez *et al.*, 2007; Thompson-Crispi *et al.*, 2012c), ce qui signifie que les gènes bénéfiques associés à la performance immunitaire peuvent être transmis aux générations subséquentes.

### **La technologie HIR, un outil de régie novateur**

Le profil de performance immunitaire fournit au producteur et au vétérinaire qui supervise la santé du troupeau des renseignements supplémentaires sur lesquels fonder leurs décisions en matière de régie de santé et de sélection. Le producteur peut notamment en tenir compte dans la régie des animaux de remplacement et des vaches reproductives de son troupeau. Il pourrait ainsi décider de regrouper certains animaux ou de réformer une vache ou un veau ayant un profil immunitaire faible ou moyen à cause de sa vulnérabilité accrue à la mammite ou à d'autres maladies coûteuses. La réforme n'étant pas toujours envisageable, le producteur pourrait aussi décider d'offrir aux animaux ayant une réponse immunitaire mitigée des programmes de vaccination et de nutrition différents, adaptés à leur condition. D'une manière ou d'une autre, la solution adoptée réduira les coûts associés aux éventuelles maladies. Par ailleurs, les gains économiques anticipés grâce à l'application de la technologie HIR dans l'industrie laitière créeront aussi des marchés de niche pour les organismes de soutien de l'industrie. Ceux-ci pourront en effet offrir des services de régie sur mesure en fonction du profil immunitaire du troupeau. Il pourrait s'agir, par exemple, de recommandations quant au choix de taureaux de la part des entreprises offrant des services de reproduction, de schémas d'immunisation optimisés de la part des sociétés pharmaceutiques et de moulées à composition ajustée de la part des fabricants d'aliments pour le bétail.

## **LES TROIS PRINCIPAUX AVANTAGES DE LA TECHNOLOGIE HIR**

### **Réduction des maladies**

Les travaux de Wagter *et al.* (2000) ont démontré que les bovins laitiers pourraient être classifiés en fonction de leur profil de performance immunitaire pendant la période périnatale ou la phase de transition (Figure 2) en présence de risques de maladie. Une évaluation de la fréquence de l'infection chez des vaches qui présentaient une forte performance immunitaire a permis de constater l'absence de cas de mammite dans deux des trois troupeaux de l'essai. Le repérage des « bovins HIR » est associé à un moindre risque de maladie (Wagter *et al.*, 2000; Hernandez, PhD Thesis, 2007; DeLaPaz, MSc Thesis, 2008; Thompson-Crispi, 2012a, Thompson-Crispi *et al.*, 2012b). Des travaux de DeLaPaz *et al.* (2008), réalisés en Floride au sein d'un vaste troupeau en vue d'évaluer la performance immunitaire chez environ 875 vaches et d'examiner des données de santé connexes, ont démontré que les vaches qui enregistraient une forte réponse immune tant pour la RIMC que pour la RIMH présentaient un risque relatif approché (rapport de cotes) plus faible de contracter une mammite, une métrite ou une cétose ou de souffrir d'une rétention placentaire, comparativement à celles dont la réponse immune était moyenne ou faible. Des chercheurs ont également constaté que des bovins pour lesquels une forte RIMC avait été enregistrée présentaient

une moindre fréquence de séropositivité aux anticorps de *Mycobacterium avium paratuberculosis*, le pathogène en cause dans la paratuberculose (Pinedo *et al.*, 2009). Plus récemment, des études menées par le Réseau canadien de recherche sur la mammite bovine (RCRMB) ont démontré que les vaches ayant la plus forte RIMH présentaient la plus faible prévalence de mammite, alors que celles dont la RIMH était la plus faible avaient tendance à présenter les mammites les plus sévères (Thompson-Crispi, 2012a). Pour qu'un programme de sélection visant la résistance à un large éventail de maladies soit efficace, les individus sélectionnés pour produire les générations subséquentes doivent enregistrer à la fois une RIMH et une RIMC favorables, de manière à contrer aussi bien les organismes extracellulaires qu'intracellulaires. Le système immunitaire est régi par de multiples gènes : environ 2000 gènes participent à la défense de l'hôte. Si on sélectionne des bovins en fonction d'un phénotype caractérisé entre autres par une réponse immunitaire adaptative supérieure et très équilibrée et de la valeur d'élevage estimée (VÉE) attribuée à ces caractéristiques, il est possible d'altérer différents gènes participant à la réponse immunitaire sans nécessairement connaître tous ces gènes ou leurs interactions idéales. Par le fait même, nous pouvons aussi sélectionner les animaux en fonction des mécanismes innés optimums indispensables à la constitution d'une solide réponse adaptative.

### **Réponse améliorée aux vaccins commerciaux**

Les travaux de Wagter *et al.* (2000) et de Mallard *et al.* (1997) ont montré une étroite corrélation entre le degré de performance immunitaire (forte, moyenne ou faible) enregistré antérieurement chez des vaches et leur réponse anticorps à un vaccin à *E.coli* J5 (Figure 4). Des résultats semblables avaient précédemment été observés chez des porcs sélectionnés pour une performance immunitaire forte, moyenne ou faible au moyen d'une méthode apparentée (Wilkie et Mallard, 1999). Les animaux à forte performance ont opposé une réponse immunitaire plus solide et supérieure en qualité et en quantité. De plus, un nombre significativement moindre de ces individus n'a pas répondu aux vaccins commerciaux mis à l'essai. Ces constatations se traduisent par des répercussions économiques et des incidences substantielles sur la protection des animaux vaccinés. Les vaches offrant une forte réponse transfèrent plus d'anticorps spécifiques dans le colostrum fourni à leurs veaux. Un producteur pourrait donc tirer parti de ces connaissances en vaccinant avant le vêlage les individus offrant une forte réponse contre les maladies les plus fréquentes dans son troupeau. Par la suite, le colostrum de haute qualité produit par ces vaches pourrait être offert en priorité aux autres veaux du troupeau.

### **Colostrum et lait de qualité améliorée**

Des recherches antérieures de Wagter *et al.* (2000) avaient démontré que les bovins qui présentaient un taux élevé d'anticorps sériques fournissaient aussi un colostrum et un lait à forte teneur en anticorps, de sorte que l'on pourrait utiliser aussi bien le sang que le lait pour mesurer les titres d'anticorps. Une étude récente a confirmé ces données, non seulement en début de lactation mais aussi dans les stades avancés de celle-ci. On peut en tirer les conclusions suivantes : 1) les bovins ayant un taux élevé d'anticorps en début et en fin de lactation profitent d'une meilleure protection de la glande mammaire contre les infections potentiellement causées par des organismes extracellulaires, et 2) les veaux issus de vaches à forte performance immunitaire profitent de concentrations plus élevées d'anticorps dans le colostrum produit par leur mère, ce qui leur confère une meilleure protection contre les pathogènes de la diarrhée et des maladies respiratoires.

## **ÉTUDE DE MARCHÉ SUR LA TECHNOLOGIE HIR**

Les participants à des groupes de consultation dans deux régions laitières de l'Ontario et à un atelier organisé dans une région laitière de l'Alberta ont manifesté un intérêt significatif (75 % des producteurs) pour la technologie HIR aux fins de la réforme, du regroupement, du traitement et de la reproduction des animaux. Afin de valider ces données qualitatives, nous avons sollicité la participation de plus de 1000 producteurs laitiers ontariens à un sondage dans lequel ils devaient fournir de l'information sur leur exploitation laitière, leurs priorités en matière de régie et leurs attitudes à l'égard de la gestion de la santé. Cent vingt-huit producteurs (3 % des troupeaux laitiers de l'Ontario) ont répondu au sondage en ligne (n = 117) et par la poste (n = 11). Les résultats fournis par cet échantillon étaient exacts à +/-10 %, 19 fois sur 20 (IC à 95 %). Avant que le concept de HIR ne soit expliqué aux répondants, ceux-ci devaient dire s'ils étaient en mesure de repérer les animaux et les familles vulnérables aux maladies à l'intérieur de leur troupeau. On leur a ensuite demandé d'attribuer une valeur à un test qui permettrait de repérer les animaux prédisposés aux maladies. Quatre-vingt-treize pour cent ont répondu considérer qu'un tel test leur serait extrêmement ou passablement utile.

### **Intérêt des producteurs et mise en œuvre de la technologie HIR**

Le concept de la technologie HIR a ensuite été présenté aux producteurs. On leur a expliqué les principales modalités de l'essai, puis on a évalué l'intérêt des producteurs et leur volonté de l'essayer. Quatre-vingt-neuf pour cent des répondants se sont dits intéressés par la technologie HIR (Figure 5). Lorsqu'on leur a demandé de quelle manière ils penseraient la mettre en œuvre s'ils l'essayaient et en étaient satisfaits, la majorité des producteurs (59 %) ont indiqué qu'ils l'utiliseraient pour l'ensemble du troupeau, 31 % l'utiliseraient pour leurs vaches en lactation seulement et 4 % songeraient à l'appliquer pour leurs veaux, alors que 6 % des producteurs ont répondu qu'ils l'essaieraient chez certains animaux (Figure 6).

### **Avantages et préoccupations associés à la technologie HIR**

On a demandé aux producteurs d'attribuer un degré d'importance à une série d'avantages et d'inconvénients soulevés par les producteurs laitiers qui avaient participé aux groupes de consultation qualitative sur la technologie HIR. Les principaux avantages cités étaient la capacité de réformer les animaux plus tôt, la capacité de constituer un troupeau plus productif et le recours réduit aux antibiotiques. Les principales préoccupations étaient les suivantes : coût, précision du test et incommodité d'un test sanguin, comparativement à l'analyse d'un échantillon de lait. Ces préoccupations ont toutes été examinées dans le cadre d'études subséquentes. Il est aujourd'hui clairement établi que l'utilisation de la technologie HIR est rentable; la précision a été démontrée avec un intervalle de confiance à 95 %, les caractéristiques évaluées par les essais sont fortement héréditaires, et on peut utiliser un échantillon de lait plutôt que de sang.

### **Profil des utilisateurs potentiels de la technologie HIR**

Les caractéristiques suivantes ont été déterminées d'après les résultats de l'étude de marché; les utilisateurs éventuels de la technologie HIR sont :

- Plus susceptibles de gérer de grands troupeaux;
- Plus susceptibles d'être âgés de moins de 54 ans;
- Plus susceptibles d'utiliser un logiciel de régie;
- Plus susceptibles d'utiliser un service de contrôle laitier publiable;
- Plus susceptibles d'utiliser les services d'un vétérinaire sur une base routinière;
- Plus susceptibles de tenir un registre des maladies;
- Plus susceptibles de croire que certains animaux sont plus vulnérables aux maladies que d'autres;
- Plus susceptibles de consacrer un coût annuel plus élevé, par vache, à la gestion de la santé;
- Plus susceptibles d'être des innovateurs.

## **ESSAI PILOTE SUR LE TERRAIN**

L'essai pilote, ou bêta, est une étape préalable à la commercialisation visant à tester la mise en œuvre pratique de la technologie HIR dans le marché de l'industrie laitière. Il s'agit d'un outil de mise en marché permettant d'évaluer le produit en situation réelle. Les développeurs de la technologie HIR peuvent ainsi tester le processus dans différents scénarios, de manière à déterminer le modèle d'affaires le plus approprié, particulièrement dans les grands troupeaux. Nous engageons continuellement des troupeaux commerciaux dans une étude bêta et les résultats émanant des premiers troupeaux chez lesquels notre essai est terminé démontrent que la technologie livre bien les résultats attendus. L'information relative aux maladies est colligée et interprétée avec l'aide du producteur afin d'établir la valeur du test et les coûts comparatifs associés au traitement et à la prévention des maladies. Une fois le classement des animaux effectué, les producteurs contribuent à fournir une perspective élargie de la valeur économique de la technologie HIR.

## **UTILISATION DE LA TECHNOLOGIE HIR CHEZ LES TAUREAUX**

Une nouvelle application de la technologie consiste à soumettre les taureaux à l'essai HIR afin d'étudier la variation de la réponse immunitaire et d'examiner ces données en relation avec l'information sur la santé de leurs filles. Nos observations préliminaires montrent une importante variation de la RIMH et de la RIMC parmi les mâles, de même que l'absence de réaction indésirable avec les épreuves de salubrité de l'Agence canadienne d'inspection des aliments. Les résultats de ces recherches devraient aussi intéresser les producteurs, puisqu'une fois le profil immunitaire des vaches laitières établi, on pourrait éventuellement choisir de les accoupler à un taureau à forte performance immunitaire pour obtenir des génisses de remplacement au profil immunitaire amélioré.

## **GÉNOMIQUE ET TECHNOLOGIE HIR**

La génomique a révolutionné la sélection animale et a facilité l'introduction de nouvelles caractéristiques génétiques dans les objectifs de sélection. On peut aujourd'hui, au moyen d'assortiments de polymorphismes de nucléotide simple (SNP) tels que la biopuce Illumina Bovine SNP50 utilisée pour l'évaluation génomique, réaliser des études d'association pangénomique pour

repérer des marqueurs, c'est-à-dire des SNP potentiellement associés à une caractéristique d'intérêt, telle la réponse immunitaire. Nous avons fait appel à l'étude d'association pangénomique pour repérer des marqueurs potentiels associés à la réponse immunitaire à médiation par anticorps (AMIR). Au total, 163 vaches (81 à forte RIMH et 82 à faible RIMH) ont été génotypées au moyen de la biopuce Illumina Bovine SNP50 dans le but de repérer les SNP associés à la RIMH. On a ainsi déterminé que 198 SNP étaient associés de manière significative à la RIMH. La majorité de ces marqueurs étaient situés sur le chromosome 23, qui est le site du principal complexe d'histocompatibilité des bovins. Une recherche approfondie des gènes et des voies biologiques associés à la RIMH a permis de déterminer les mécanismes de présentation et de traitement (ou digestion) des antigènes. La voie de présentation est importante pour l'opposition d'une réponse adaptative appropriée et efficace; il est donc probable que les vaches ayant une forte RIMH soient avantagées par rapport à celles dont la réponse est faible. En outre, l'importante variabilité génétique associée à la réponse immunitaire que nous avons observée dans cette étude permet de présumer qu'il pourrait éventuellement être possible d'inclure la RIMH dans les indices de sélection génomique en vue d'améliorer la santé animale innée (Thompson-Crispi, 2012a).

## **CONCLUSION**

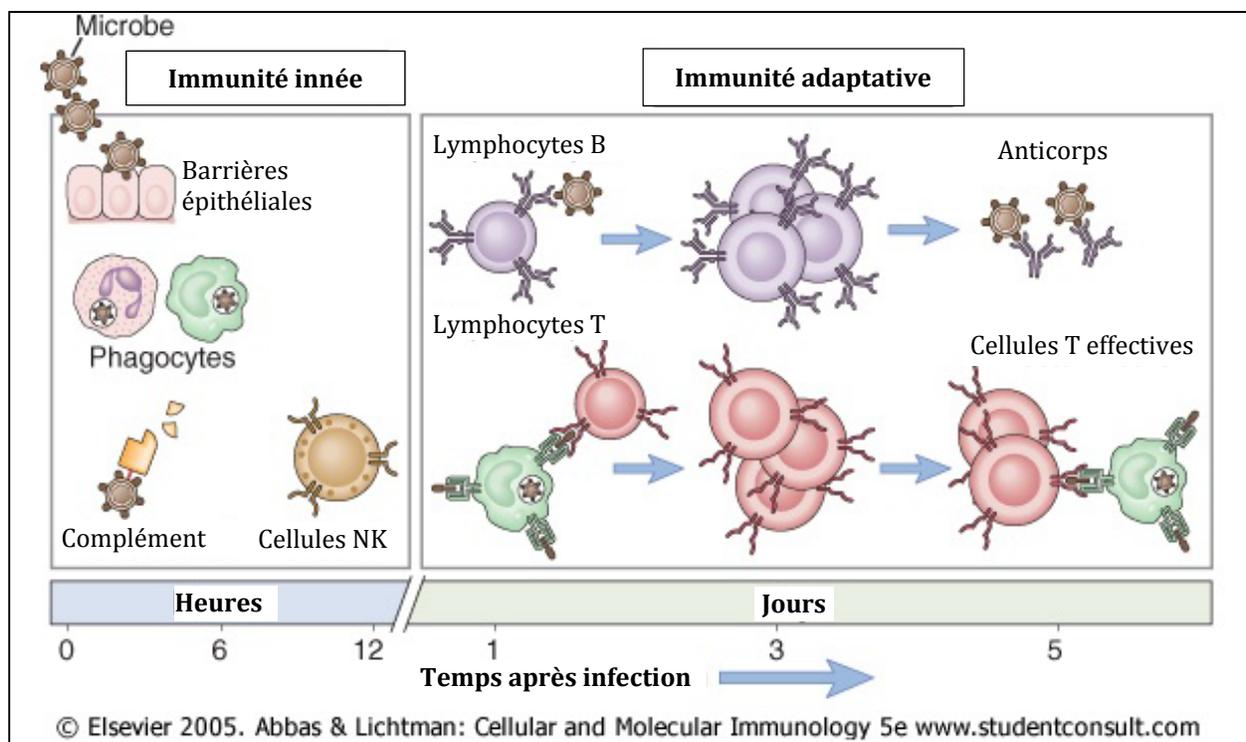
Dans la perspective de l'amélioration de la santé du bétail, la technologie HIR offre une approche naturelle et durable pour réduire les maladies et les coûts connexes; la réduction de la quantité d'antibiotiques utilisés chez les vaches et l'amélioration de la rentabilité en seraient des bénéfices, tout comme l'avantage « vert » qu'offrirait la réduction de la résistance aux antibiotiques dans les élevages laitiers. La création d'une cohorte de « bovins HIR » dotés d'une résistance améliorée aux maladies positionnera le Canada comme un chef de file mondial en matière de production de lait responsable, visant la réduction et ultimement l'élimination du recours aux antibiotiques. Le lait canadien se démarquerait ainsi comme un lait plus sûr et de meilleure qualité que celui des producteurs concurrents. La technologie HIR permet à l'industrie laitière de tirer profit des nouvelles connaissances en génétique et en immunologie en les utilisant pour l'amélioration de la santé animale.

## **REMERCIEMENTS**

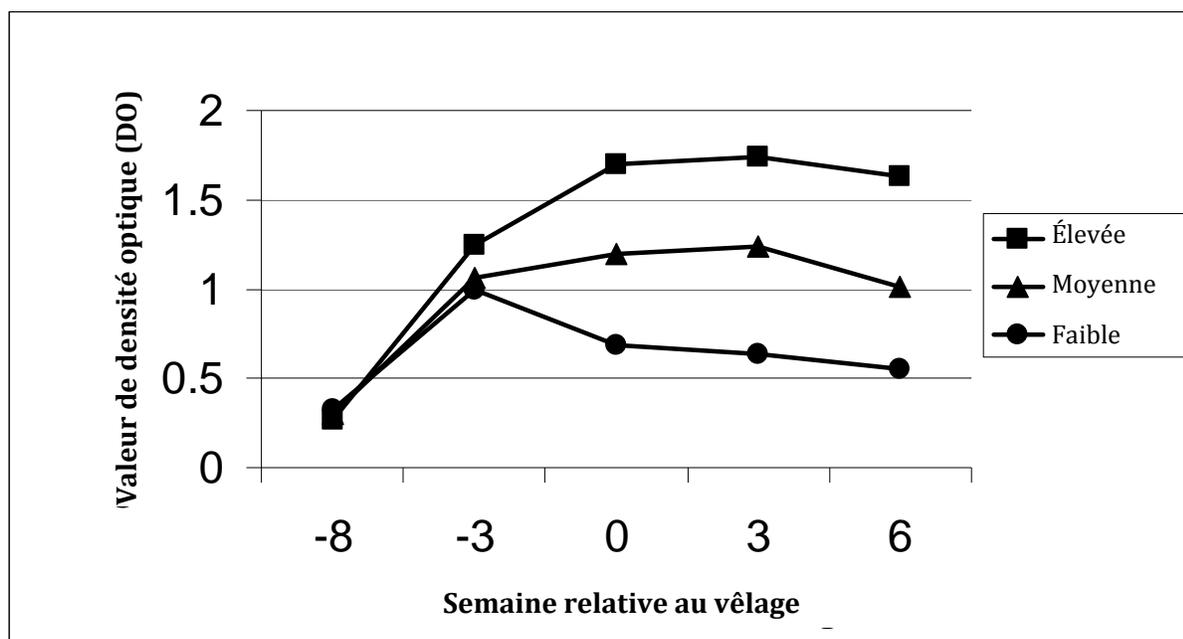
Nous souhaitons remercier très sincèrement tous nos collaborateurs et partenaires, de même que notre personnel, pour avoir rendu cette recherche possible. Nous soulignons et apprécions le financement de cette recherche par le Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada, le ministère de l'Agriculture, de l'Alimentation et des Affaires rurales de l'Ontario, le DairyGen Council et le bureau du développement des affaires de l'Université de Guelph. Nous sommes reconnaissants aux producteurs de leur contribution, y compris de leur participation à l'essai pilote de la technologie HIR et à notre étude de marché, et au personnel de l'Elora Dairy Research Station de l'Université de Guelph, qui nous a assistés dans cette étude. Nous remercions aussi les vétérinaires de l'ACIA pour les épreuves de santé et Agri-Studies Inc. pour la tenue de l'étude de marché.

## RÉFÉRENCES

- Abbas and Lichtman. 2005. *Cellular and molecular immunology*. Fifth edition, Elsevier press.
- DeLapaz, J., 2008. *Using antibody and cell-mediated immune response to test antigens in periparturient dairy cows as a measure of disease resistance*. MSc Thesis, Department of Large Animal Clinical Sciences, College of Veterinary Medicine, University Of Florida.
- Heriazon, A., J.A. Yager, W.A. Sears, and B.A. Mallard. 2009. *Induction of delayed-type hypersensitivity and interferon-gamma to Candida albicans and anti-hen-egg white lysozyme antibody as phenotypic markers of enhanced bovine immune response*. Vet. Immunol. Immunopath. 129(1-2):93.
- Hernandez-Heriazon, A., 2007. *Phenotypic and genetic parameters of acquired immune responses to improve dairy cattle health*. PhD Thesis, Department of Pathobiology, Ontario Veterinary College, University Of Guelph, Ontario, Canada.
- Kelm, S.C., A.E. Freeman, and M.E. Kehrli. 2001. *Genetic control of disease resistance and immunoresponsiveness*. Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice. 17(3):477.
- Mallard, B.A., L.C. Wagter, M.J. Ireland, and J.C.M. Dekkers. 1997. *Effects of growth hormone, insulin-like growth factor-I, and cortisol on periparturient antibody response profiles of dairy cattle*. Vet. Immunol. and Immunopath. 60(1-2) : 61-76.
- Olde Riekerink, R.G.M., H. Barkema, D.F. Kelton, and T. Scholl. 2008. *Incidence rate of clinical mastitis in canadian dairy farms*. J. Dairy Sci. 91:1366-1377.
- Pinedo, P.J., A. Donovan, O. Rae, and J. DeLapaz. 2009. *Association between paratuberculosis infection and general immune status in dairy cattle*. Pages 127 in Vol. Minneapolis, USA. International Association for Paratuberculosis.
- Stear, M.J., S.C. Bishop, B.A. Mallard, and H. Raadsma, 2001. *The sustainability, feasibility, and desirability of breeding livestock for disease resistance*. Res. Vet. Sci. 71:1
- Thompson-Crispi, K.A. 2012a. *Genetic regulation of immune responses in canadian holstein dairy cows across Canada*. PhD Thesis, Department of Pathobiology, Ontario Veterinary College, University of Guelph, Ontario, Canada.
- Thompson-Crispi, K. A., B. C. Hine, M. Quinton, F. Miglior, and B. A. Mallard. 2012b. *Short communication: Association of disease incidence and adaptive immune response in Holstein dairy cows*. J. Dairy Sci. 95(7):3888-3893.
- Thompson-Crispi, K. A., A. Sewalem, F. Miglior, and B. Mallard. 2012c. *Genetic parameters of adaptive immune response traits in canadian Holsteins*. J. Dairy Sci. 95(1):401-409.
- Wagter, L.C., B.A. Mallard, B.N. Wilkie, K.E. Leslie, P.J. Boettcher, and J.C.M. Dekkers. 2000. *A quantitative approach to classifying Holstein cows based on antibody responsiveness and its relationship to peripartum mastitis occurrence*. J. Dairy Sci. 83:488.
- Wilkie, B.N. and B.A. Mallard, 1999. *Genetic effects on vaccination*. Adv. Vet. Med. Vol 41:39.

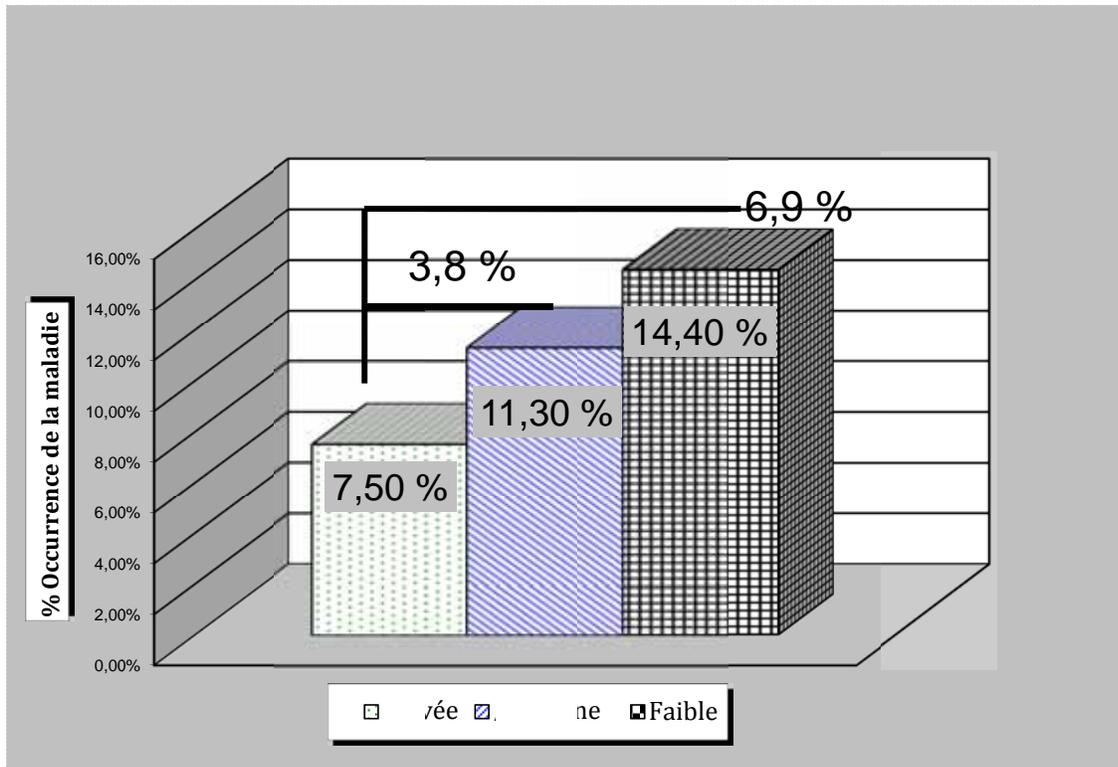


**Figure 1.** Une illustration des deux composantes interreliées de la réponse immunitaire. L'immunité innée suscite une réponse dans les heures suivant l'exposition, alors que l'immunité adaptative, ou acquise, produit une réponse mémoire durable qui peut s'étendre sur des jours, des semaines, des mois et des années



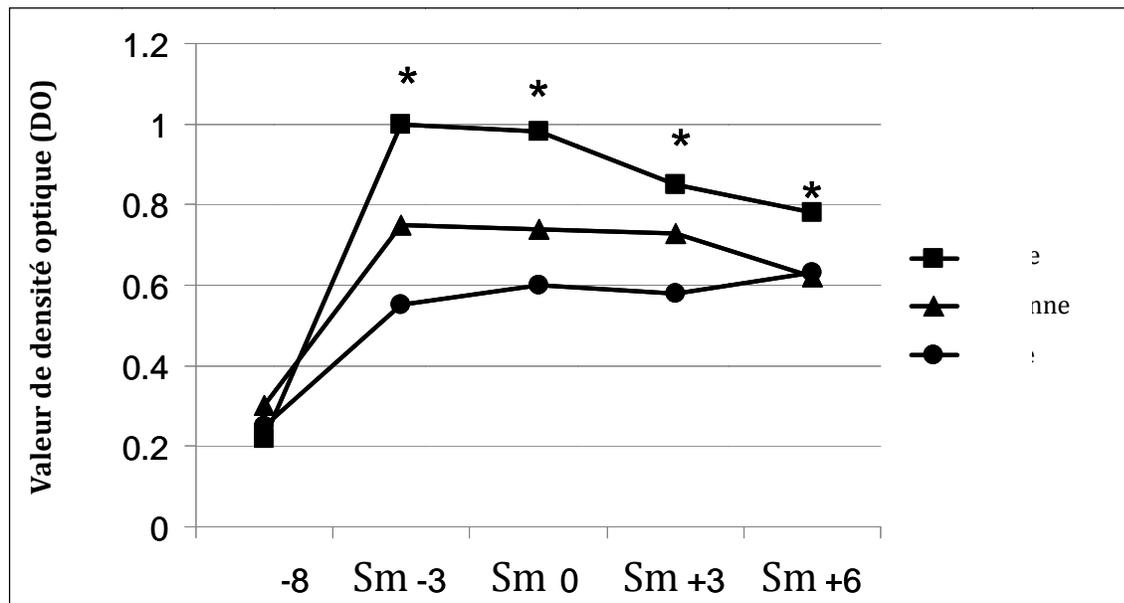
**Figure 2.** Les bovins peuvent être classifiés en fonction de leur réponse immunitaire

Tiré de Wagter et Mallard *et al.*, 2000. J. Dairy Sci. 83:488.



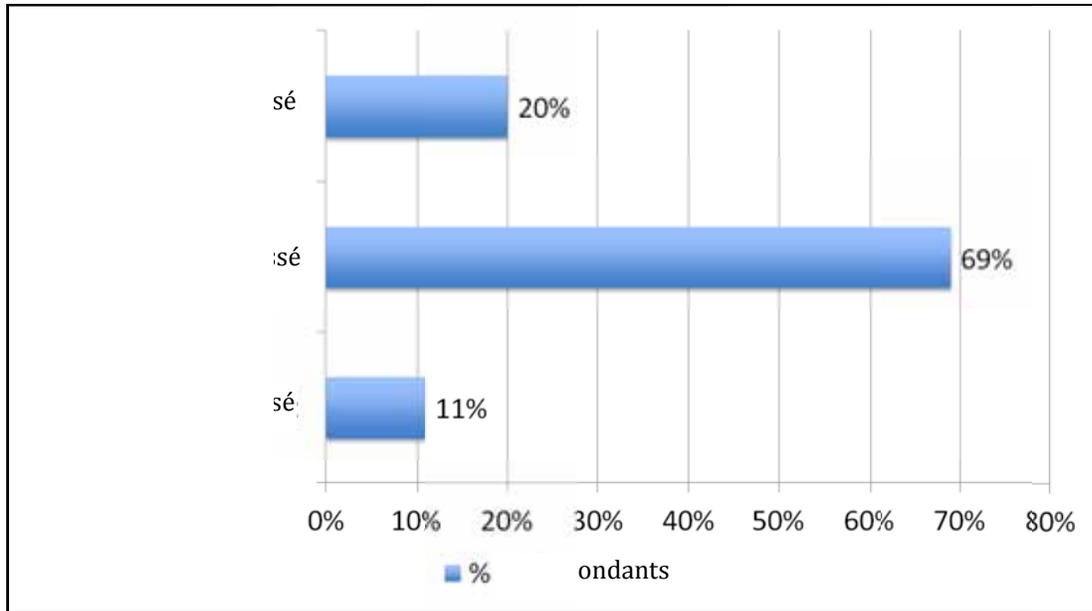
**Figure 3.** Chez les bovins à forte performance immunitaire, la fréquence des maladies est inférieure de 6,9 % à la fréquence enregistrée chez les bovins à faible performance immunitaire

Données sur les maladies compilées à partir de : Wagter *et al.*, 2000, JDS 83:488; et De Lapaz, J., 2008, MSc Thesis, University of Florida.



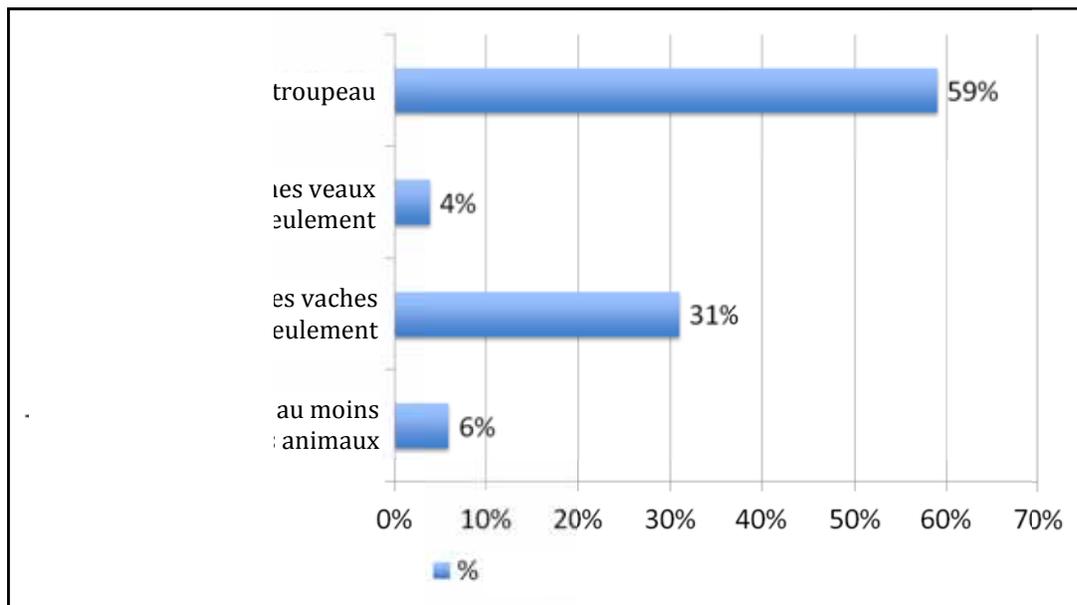
**Figure 4.** Réponse anticorps à un vaccin à *E.coli* J5, pour des groupes de bovins constitués selon la performance immunitaire

Tiré de Wagter et Mallard *et al.*, 2000, J. Dairy Sci. 83:488.



**Figure 5.** Intérêt des producteurs pour la technologie HIR

Tiré de l'évaluation de marché HIR, printemps 2011.



**Figure 6.** Usage anticipé de la technologie HIR par les producteurs.

Tiré de l'évaluation de marché HIR, printemps 2011.