

Titre du projet (*maximum 2 lignes*) : Génomique fonctionnelle de la réponse de la glande mammaire à une infection bactérienne (Genoma).

Résumé du projet

(contextes socio-économique et scientifique, objectifs, programme des travaux, organisation en tâches) :

Les enquêtes épidémiologiques, en France, en Angleterre ou aux U.S.A., montrent que les mammites constituent de nos jours le problème pathologique n°1 de la vache et la brebis laitière, à la fois par leur fréquence et pour leurs conséquences économiques. Elles entraînent une utilisation accrue d'antibiotiques et une baisse de la qualité hygiénique et technologique du lait. La résistance naturelle des vaches laitières aux infections mammaires semble s'être détériorée ces dernières années, probablement en liaison avec la sélection réalisée sur les critères de production. Pour enrayer cette dégradation et répondre à la demande forte de la profession, la résistance aux mammites a été incluse dans les objectifs de sélection des bovins (1997) et ovins (2002) laitiers en France. Elle se base sur la mesure individuelle régulière des concentrations en cellules somatiques (CCS), en majorité des leucocytes recrutés par la réaction inflammatoire de la mamelle, qui constituent un témoin de la présence d'infections mammaires. La sélection, qui a pour objectif une diminution linéaire des CCS vers les plus faibles valeurs observées, doit permettre de diminuer l'incidence des mammites de type subclinique et clinique au vu de la corrélation génétique élevée entre les deux caractères.

Néanmoins, on ne sait pas sur quels gènes on agit en sélectionnant sur le critère CCS du lait. En particulier, comme il est couramment admis que les macrophages du lait sont responsables du déclenchement de la réaction inflammatoire de la glande mammaire suite à une intrusion bactérienne, la réduction des CCS à des valeurs très faibles se traduisant par une réduction du nombre de macrophage du lait, pourrait entraîner une baisse de la réactivité de la mamelle aux infections.

Le projet se donne pour objectif de déterminer certains des mécanismes mis en jeu par la sélection sur le critère des CCS chez les ruminants laitiers et dans quelle mesure une telle sélection entraîne un risque de susceptibilité accrue aux infections mammaires pour les animaux dont les CCS sont particulièrement faibles. Il visera plus globalement à utiliser les méthodologies de la génomique et de biologie intégrative pour contribuer à l'investigation des mécanismes immunitaire ou inflammatoire contrôlant la résistance des ruminants laitiers aux infections mammaires. En particulier, ces études permettront d'étudier le recrutement dans le lait des leucocytes, cellules qui jouent un rôle essentiel de défense de la mamelle, et sur les effets des infections sur la fonction sécrétoire des cellules épithéliales mammaires (CEM). Dans ce but, un modèle d'infection de la mamelle de brebis par *Staphylococcus aureus* sera utilisé, sur la base de l'importance des mammites staphylococciques chez la vache et les petits ruminants, et de la faisabilité. En effet, il est possible à court terme de réaliser chez la brebis laitière une sélection divergente basée sur les index CCS de façon à obtenir deux groupes, dont la différence génétique en terme de résistance aux mammites est a priori maximisée. Des infections expérimentales des brebis sélectionnées permettront de comparer leurs réactions inflammatoires et immunitaires au niveau de la mamelle. En parallèle, la capacité des CEM à réagir à une agression bactérienne et à initier le recrutement des leucocytes, suppléant ainsi à une rarefaction des macrophages du lait, sera étudiée in vitro. Des CEM bovines seront utilisées dans un premier temps, et des CEM isolées des brebis issues de la sélection divergente seront étudiées par la suite.

La première étape consistera d'une part à produire les animaux divergents en terme de CCS, d'autre part à valider une biopuce « mamelle » permettant d'explorer le transcriptome lié à la fois à la sécrétion du lait et à la réaction immunitaire. Le répertoire générique pourra être porté à environ 5000 sondes géniques utilisable en cours de projet. En parallèle, un modèle d'infection expérimentale de la mamelle de brebis par *S. aureus* sera finalisé, et l'étude de la réponse des CEM bovine in vitro débutera. Une fois les outils disponibles, au cours de la deuxième et de la troisième année, les études immunologiques (caractérisation des leucocytes), transcriptomiques (RT-PCR et biopuces) des CEM et de la glande mammaire (tissu sécrétoire, populations cellulaires du lait, ganglions retro-mammaires), et protéomiques du lait, seront réalisées, essentiellement à partir d'un nombre limité d'animaux issus de la sélection divergente et infectés expérimentalement.

La mise en commun des compétences des équipes participantes va permettre de combiner les approches scientifiques et techniques dans le but non seulement de valider la poursuite d'un schéma de sélection, mais aussi d'aborder des questions fondamentales sur les mécanismes de résistance à l'infection .

Champ thématique (*selon la classification de l'Appel à Projets*) :

Action de recherche finalisée, chez les bovins et les petits ruminants, physiologie et physiopathologie de la glande mammaire.

Projet : finalisé

Responsable scientifique (*nom prénom*) : RAINARD Pascal

Fonction et organisme (*intitulé, sigle, Adresse*) Directeur de recherche, Laboratoire de Pathologie Infectieuse et Immunologie, Institut National de la Recherche Agronomique, Centre de Tours-Nouzilly, 37380 Nouzilly.

Tél. : 02 47 42 76 33

Fax : 02 47 42 77 79

Mel: rainard@tours.inra.fr

Liste des partenaires publics :

Nom des laboratoires (intitulé, sigle, nom du Directeur, nom du responsable)	Affiliations : EPST, Université...	Ville
- Génomique et Physiologie de la Lactation (GPL), UR1196, Michèle Ollivier-Bousquet, Patrice Martin .	INRA	Jouy-en-Josas
- Interactions Hôtes-Agents Pathogènes (IHAP) UMR1225, Alain Milon, Gilles Foucras .	INRA-ENVT	Toulouse
- Unité de Pathologie Infectieuse et Immunologie (PII) UMR918, Annie Rodolakis, Pascal Rainard .	INRA	Tours-Nouzilly
- Amélioration Génétique des Animaux (SAGA) UR631, Bernard Bibé, Rachel Rupp .	INRA	Toulouse - Castanet-Tolosan

Liste des partenaires privés :

Nom des Entreprises, nom du responsable	Ville

Durée du projet : 36 mois