

les facteurs de variation de la réponse inflammatoire chez les ruminants

conséquences sur la santé des animaux

L'expression clinique de l'inflammation est variable entre les animaux, même lorsque les conditions d'exposition semblent identiques. L'inflammation est le résultat de nombreuses interactions, dues à des caractères génétiques de l'hôte, mais aussi aux conditions physiologiques et environnementales qui modulent l'intensité de la réponse inflammatoire.

L'expression clinique des diverses maladies inflammatoires des bovins, comme les pneumonies, les mammites, les métrites ou les pododermatites, est très variable d'un animal à l'autre. Alors que ces maladies inflammatoires sont très fréquentes chez les bovins, elles sont souvent à l'origine de diminution de la productivité ou de réforme précoce pour cause de maladie.

● La variabilité de l'expression clinique traduit l'intervention d'un grand nombre de facteurs qui modulent, ensemble, la réponse inflammatoire. Ce sont des facteurs environnementaux, liés aux conditions de l'élevage et à la gestion de l'animal en production, mais aussi des facteurs intrinsèques à l'animal, avec, pour partie, des facteurs d'origine génétique.

● Chez la vache laitière, il est reconnu que la réponse innée est suboptimale à certains stades du cycle de production, et en particulier, autour de la mise bas. La période comprise 3 semaines avant et après le vêlage est considérée comme la période où le risque d'infection et de maladie inflammatoire associée est le plus grand, en relation avec une altération des mécanismes de défense.

● Les vaches laitières sont plus sensibles aux maladies métaboliques et inflammatoires pendant la période autour du part [14]. Les troubles de la santé qui apparaissent durant cette période sont susceptibles d'affecter les capacités de production de l'animal au cours du reste de la lactation et au



1 Un certain nombre de facteurs nutritionnels et métaboliques modifie la réponse inflammatoire chez la vache laitière (photo Pathologie des ruminants, INP-ENVT).

cours des lactations suivantes. Ils interfèrent avec la rentabilité globale de l'atelier en raison d'une augmentation des coûts liée aux pertes de production, aux traitements et au renouvellement, rendu nécessaire par la chronicité de certaines de ces affections.

● Cela explique l'intérêt qui est porté à une meilleure connaissance de la santé des vaches laitières durant cette période, afin de mieux comprendre et de mieux maîtriser les facteurs qui conduisent à une augmentation de l'expression des maladies inflammatoires pendant cette période critique. Malgré des progrès, les mécanismes sont loin d'être tous identifiés.

● Cet article propose de faire un inventaire des divers facteurs extérieurs et des facteurs intrinsèques, d'origine physiologique ou à composante génétique, qui affectent la réponse inflammatoire dans l'espèce bovine. Ces facteurs, de façon isolée ou le plus souvent de manière cumulative, modulent la réponse inflammatoire au détriment de la santé des vaches. Leurs conséquences peuvent, dans bon nombre de cas, être prévenues au bénéfice de la santé (photo 1).

LES FACTEURS LIÉS AUX AGENTS INFECTIEUX (EXTRINSÈQUES)

● Les infections par divers agents pathogènes, notamment bactériens et viraux, sont prépondérantes comme facteurs promoteurs d'inflammation chez les animaux domestiques et chez les bovins.

Gilles Foucras^{1, 2}

¹ Université de Toulouse, Institut National Polytechnique (INP), Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse (ENVT) 31076 Toulouse cedex 03

² Institut National de la Recherche Agronomique (INRA), Unité Mixte de Recherche 1225 Interactions Hôtes-Agents Pathogènes (IHAP) 31076 Toulouse cedex 03

Objectifs pédagogiques

- Connaître les facteurs qui modulent la réponse inflammatoire chez les bovins, et chez la vache laitière en particulier.
- Connaître les situations qui favorisent l'inflammation dans cette espèce.

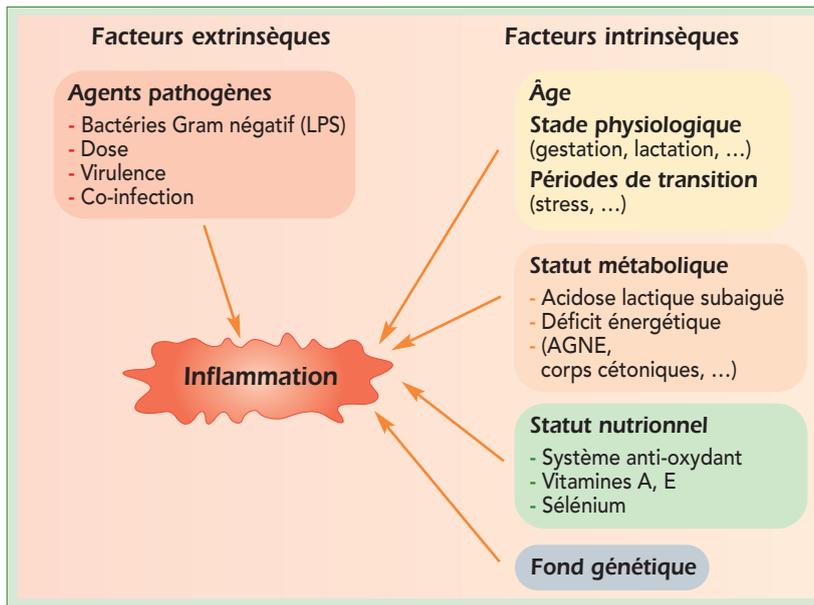
Essentiel

- Un grand nombre de facteurs modulent, ensemble, la réponse inflammatoire.
- Connaître les modalités d'apparition de l'inflammation permet de comprendre pourquoi la capacité des agents infectieux à provoquer une réponse inflammatoire est variable.

RUMINANTS

■ Crédit Formation Continue : 0,05 CFC par article

Figure 1 - Schéma récapitulatif des facteurs modulateurs de l'inflammation



Essentiel

Les maladies métaboliques telles que l'acidose et la cétose subcliniques augmentent la réponse inflammatoire de la vache laitière.

L'augmentation de la quantité d'acides gras non estérifiés est associée à un changement de la production des éicosanoïdes.

Les facteurs liés à l'animal ont un rôle majeur sur la régulation de la réponse inflammatoire.

À l'avenir ...

À l'heure actuelle, les mécanismes associés à la tolérance aux LPS (lipopolysaccharides) ne sont pas connus.

Ils constituent des pistes pour le futur développement d'approches anti-inflammatoires.

La capacité des agents infectieux à provoquer une réponse inflammatoire est variable, et la connaissance des modalités d'apparition de l'inflammation permet de comprendre les raisons de cette variabilité.

Certaines réponses inflammatoires fortes sont le résultat de l'action conjointe de deux agents infectieux (virus - virus, virus - bactérie ou bactérie - bactérie - plus rare). Ils stimulent plusieurs voies d'activation en même temps, ou bien ils agissent de manière successive : le premier agent modifie la capacité de réponse de l'hôte vis-à-vis du deuxième.

Le pouvoir phlogogène des agents infectieux

Des essais expérimentaux ont montré que l'inoculation intra-mammaire de bactéries, aussi différentes que *Escherichia coli* ou *Staphylococcus aureus*, dans des conditions identiques et maîtrisées (dose, voie, activité métabolique du germe), n'a pas les mêmes conséquences sur l'inflammation mammaire [2]. Ce constat est corrélé à des différences de production des cytokines, en particulier à la moindre sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (IL-8, TNF α) suscitée par *S. aureus*. Cette faible réaction de l'organisme peut expliquer la fréquence d'infections mammaires chroniques par *S. aureus*.

En général, les colibacilles, et les bactéries à Gram négatif ont un pouvoir phlogogène beaucoup plus marqué que la plupart des bactéries à Gram positif, comme le montre les données expérimentales acquises *in vivo* [32] et *in vitro* [15].

Parmi les facteurs inducteurs de l'inflammation qui expliquent ces différences, les composés de la paroi des bactéries à Gram négatif sont très phlogogènes.

L'exemple des lipopolysaccharides (LPS) des bactéries

Les lipopolysaccharides (LPS) des bactéries à Gram négatif comme *E. coli*, *Klebsiella* et *Salmonella* sont très actifs pour provoquer une inflammation marquée. Injectés seuls, ils sont capables de produire l'ensemble des signes cliniques associés à l'inflammation, observée après une infection, tant sur le plan clinique que lésionnel [32].

Cependant, la dose infectieuse et la persistance de l'infection si la bactérie n'est pas vite éliminée, provoquent des réponses inflammatoires de plus grande intensité. Ces réponses persistent plus longtemps avec des signes généraux plus marqués, en particulier si l'infection locale se complique d'une bactériémie. Les dommages collatéraux sur les tissus sont en général plus sévères.

À l'opposé, la sensibilisation de l'organisme par le lipopolysaccharide (LPS), administré à une dose ne provoquant pas ou peu de signes cliniques (1 μ g/quartier), avant une infection intra-mammaire par *E. coli*, prévient l'apparition des signes locaux et généraux de l'inflammation associée à l'infection colibacillaire [23]. Cette tolérance à l'endotoxine persiste au moins 10 jours après l'administration de LPS.

Au final, la tolérance permet de contrôler les effets systémiques en cas de stimulation répétée par ce puissant agoniste.

Ces observations suggèrent donc qu'il est possible de moduler la réponse inflammatoire à l'infection au bénéfice de l'hôte qui est alors capable d'éliminer la bactérie sans expression clinique et sans dommages tissulaires.

À l'heure actuelle, les mécanismes associés à cette tolérance ne sont pas connus. Ils constituent cependant des pistes d'intérêt pour le futur développement d'approches anti-inflammatoires.

Les autres facteurs de virulence

Pour les maladies inflammatoires de la mamelle ou de l'utérus provoquées par *E. coli*, les facteurs de virulence ne sont pas identifiés (au contraire de la colibacillose digestive du veau (à F5) ou du porcelet (à F4)). Il n'est pas exclu que des facteurs de virulence modulent l'inflammation dans ces

organes, mais ils ne sont pas connus pour l'instant.

● Pour les virus, le caractère phlogogène est différent d'un isolat à l'autre, dans certaines espèces virales (virus influenza H5N1 par exemple), en relation avec des mutations de certaines protéines.

À notre connaissance, il n'y a pas d'exemple connu pour des virus isolés des bovins.

● Pour des virus d'intérêt vétérinaire, cette variabilité n'est pas établie avec clarté, bien que des différences entre isolats sont régulièrement décrites.

LES FACTEURS LIÉS À L'HÔTE (INTRINSÈQUES)

● La majorité des facteurs qui modulent l'intensité de la réponse inflammatoire sont liés à l'animal.

● Ils peuvent être acquis en fonction du contexte physiologique et métabolique, ou être génétiquement déterminés et héréditaires, et peuvent donc être l'objet d'une sélection génétique.

Les facteurs environnementaux et zootechniques

L'âge ...

● L'âge de l'animal est un facteur de variation de la réponse inflammatoire.

● Il est établi que les mammites à *E. coli* sont plus sévères chez les vaches après quatre lactations par rapport aux primipares* [9].

La quantité de neutrophiles présents dans le lait peut expliquer, en partie cette différence, car les neutrophiles sont les principaux effecteurs capables d'inhiber le développement du germe après inoculation.

● La viabilité et l'activité bactéricide des neutrophiles seraient différentes selon l'âge des animaux, et explique une différence de maîtrise de l'infection.

● Viabilité et bactéricidie sont sous le contrôle de l'environnement cytokinique, un autre type cellulaire, y compris parmi les cellules de l'immunité adaptative (lymphocytes T par exemple).

● Cet environnement cytokinique pourrait donc être responsable de l'augmentation de la réponse inflammatoire en fonction de l'âge.

... et le stade physiologique influent sur la réponse inflammatoire

● Le stade physiologique a également un effet sur l'intensité de la réponse inflammatoire.

Exemple :

● La gestation peut modifier la réponse inflammatoire associée à une infection mammaire par *E. coli*. L'inflammation est moindre en fin de gestation car elle est dominée par la production de cytokines anti-inflammatoires (comme l'IL-10) [25]. Le profil hormonal et les mécanismes associés au maintien de la gestation pourraient être en cause. Ceci entraîne l'établissement d'infections plus durables, encore présentes au moment de la mise bas et responsables de mammites sévères à un moment où l'immunité est compromise.

Les facteurs zootechniques

● Les périodes de transition, qu'elles soient alimentaires ou liées à la conduite d'élevage (sevrage, transport, allotement), par l'augmentation de facteurs dits de stress, sont associées à des variations de la réponse inflammatoire. Une des explications est la capacité réduite des leucocytes, en particulier des neutrophiles, à migrer vers le site de l'infection. Cela serait lié à une diminution de l'interaction sélectines / intégrines à cause d'une moindre expression de la sélectine CD62L à la membrane des neutrophiles sous l'effet du cortisol, donc une diminution de la diapédèse.

→ Ainsi, une diminution des défenses cellulaires retarderait l'élimination des germes et augmenterait l'inflammation. Ce mécanisme est établi puisque des altérations des fonctions associées aux neutrophiles ont été démontrées [8]. Il est cependant probable que d'autres mécanismes co-existent, comme ceux liés aux modifications métaboliques.

Les facteurs nutritionnels et métaboliques

● Les données les plus récentes acquises chez l'homme et en médecine vétérinaire montrent une relation claire entre nutrition, inflammation et sensibilité aux maladies infectieuses.

● Plusieurs situations chez les bovins, notamment celles du péripartum et du début de la lactation, sont susceptibles d'altérer le statut nutritionnel et métabolique de l'animal et d'augmenter la sensibilité aux infections utérines et mammaires, entre autres.

Acidose et inflammation systémique

● Les bovins qui reçoivent des rations dont la densité énergétique est élevée (riches en glucides fermentescibles) ou qui sont trop pauvres en fibres efficaces, sont prédisposés

en pratique

→ L'intensité et l'évolution de la réponse inflammatoire sont surtout contrôlées par des facteurs de l'hôte.

→ En premier lieu, il convient de maîtriser les effets négatifs d'origine métabolique.

→ Ils occupent probablement une place prépondérante chez la vache laitière par rapport aux facteurs génétiques qui restent à identifier.

NOTE

* cf. l'article "Inflammation mammaire : origine, mécanismes, diagnostic et traitement", du même auteur, dans ce numéro.

Essentiel

■ Lors de déficit énergétique, divers métabolites peuvent modifier la réponse de l'organisme à une infection.

■ Ceci conduit en général à une augmentation de la sévérité des maladies pour lesquelles la composante inflammatoire est forte.

■ Les mammites à *E. coli* sont plus sévères chez les vaches après quatre lactations par rapport aux primipares car l'âge de l'animal est un facteur de variation de la réponse inflammatoire.

RUMINANTS

Essentiel

Le défaut du système anti-oxydant pourrait contribuer à une aggravation de la réponse inflammatoire dans certaines conditions.

À l'avenir

À partir du moment où le rôle causal dans la prédisposition aux maladies inflammatoires aura été identifié, il sera envisageable d'écartier les géniteurs qui portent certaines mutations, dont on aurait montré qu'elles influencent de façon négative la réponse inflammatoire.

Références

1. Aitken SL, Karcher EL, Rezamand P, coll. Evaluation of antioxidant and proinflammatory gene expression in bovine mammary tissue during the periparturient period. *J Dairy Sci* 2009;92(2):589-98.
2. Bannerman DD, Paape MJ, Lee JW, coll. *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* elicit differential innate immune responses following intramammary infection. *Clin Diagn Lab Immunol* 2004;11(3):463-72.
3. Beecher C, Daly M, Childs S, coll. Polymorphisms in bovine immune genes and their associations with somatic cell count and milk production in dairy cattle. *BMC Genet* 2010;11:99.
4. Bell AW. Regulation of organic nutrient metabolism during transition from late pregnancy to early lactation. *J Anim Sci* 1995;73(9):2804-19.
5. Bernabucci U, Ronchi B, Lacetera N, Nardone A. Influence of body condition score on relationships between metabolic status and oxidative stress in periparturient dairy cows. *J Dairy Sci* 2005;88(6):2017-26.
6. Bionaz M, Thering BJ, Looor JJ. Fine metabolic regulation in ruminants via nutrient-gene interactions: saturated long-chain fatty acids increase expression of genes involved in lipid metabolism and immune response partly through PPAR- α activation. *Br J Nutr* janv 2012;107(2):179-91.
7. Bonnefont CMD, Toufeer M, Caubet C, coll. Transcriptomic analysis of milk somatic cells in mastitis resistant and susceptible sheep upon challenge with *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus aureus*. *BMC Genomics* 2011;12:208.

► Suite p. 31



2 La présence de corps cétoniques au-dessus de 1,4 mmol/L est associée à une réponse inflammatoire plus intense lors de mammites colibacillaires (photo Pathologie des ruminants, INP-ENVT).

au développement de l'acidose ruminale subaiguë.

- L'acidose ruminale est associée à l'augmentation de la production ruminale de substances potentiellement toxiques comme le D-lactate, l'éthanol, différentes amines (tyramine, tryptamine), et le lipopolysaccharide (LPS) bactérien, qui est libéré de la paroi des colibacilles qui meurent.
 - Parmi ces substances, le LPS peut être résorbé à travers la paroi du rumen, en particulier lorsque l'intégrité de l'épithélium est altérée (ruminite), et surtout dans l'intestin, pour gagner la circulation et provoquer un état inflammatoire systémique [12].
 - Des produits microbiens, autres que le LPS, sont également susceptibles de participer à l'apparition d'une inflammation systémique, mais leur rôle est moins bien connu.
- Cet état est révélé par une augmentation des neutrophiles circulants et de la concentration des protéines de la phase aiguë telles que SAA (Sérum amyloïde A), Hp (haptoglobine), LPS-binding protein (LBP) et protéine-C réactive [18]. L'inflammation systémique est associée à des répercussions générales et fonctionnelles puisqu'une diminution de la production laitière a été notée [34].
- L'état inflammatoire peut avoir des effets métaboliques, en particulier une altération du métabolisme lipidique et énergétique dans le foie [17]. Ces relations croisées ont été peu explorées chez les ruminants et mériteraient des investigations plus approfondies.

Déficit énergétique et acides gras non estérifiés (AGNE)

- La période autour du part est caractérisée par une augmentation brutale des besoins

nutritionnels, en particulier énergétiques, en relation avec le début de la lactation, dans un contexte de diminution de l'ingestion de la matière sèche totale. Le déficit énergétique qui en résulte est encore augmenté par la demande métabolique du fœtus, et surtout par la priorité accordée à l'exportation métabolique vers la glande mammaire [20]. En effet, 85 p. cent du glucose total de l'organisme est mobilisé par la glande mammaire pour la synthèse lactée.

- Les besoins d'une vache produisant 30 l de lait sont d'environ 2320 g/jour de glucose, soit trois fois les besoins de la fin de la gestation [4]. Les besoins protéiques sont aussi fortement augmentés. Une partie des acides aminés peuvent servir de substrat pour la néoglucogenèse dans le foie [16], ce qui peut conduire l'animal, si le déficit nutritionnel est trop fort, à puiser sur ses réserves musculaires.

- Une adaptation métabolique majeure durant la période péripartum est la mobilisation des triglycérides à partir des réserves graisseuses, et la libération d'acides gras non estérifiés (AGNE) dans la circulation. Avec les corps cétoniques, les AGNE constituent une source énergétique essentielle, car le glucose est utilisé de façon prioritaire par la glande mammaire pour la synthèse du lactose et pour la production laitière.

Les réserves graisseuses peuvent en partie compenser le déficit énergétique et maintenir une production laitière élevée. Cependant, une lipolyse excessive entraîne l'accumulation des acides gras dans le foie (voie métabolique prioritaire lors de captation important d'AGNE) qui peut conduire à l'apparition d'une stéatose et d'une cétose associée. Cette lipomobilisation excessive est observée chez des vaches, dont la note d'état corporel est au-dessus des objectifs (NEC= 3-3,5) ; elle a des effets métaboliques négatifs pendant la période de transition, et est associée à une augmentation de la sensibilité aux maladies infectieuses [22].

- Au cours de la période péripartum, les acides gras sont mobilisés à partir des réserves graisseuses, et les acides gras non estérifiés (AGNE) sont libérés dans la circulation.
- L'excès de réserves adipeuses peut modifier la réponse systémique. Les cellules du tissu adipeux, notamment les macrophages, participent à la production de médiateurs inflammatoires, dont des cytokines pro-inflammatoires [21].
- Des données expérimentales récentes montrent que les AGNE modulent de façon

Encadré - Les hypothèses et les études sur les acides gras non estérifiés (AGNE)

- Plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer l'action immunodépressive des AGNE [28].
- Les AG entrent dans la composition de la membrane cellulaire. La nature et la proportion des AG de la membrane cellulaire peut influencer la fluidité de la bicouche lipidique et les interactions moléculaires, avec comme conséquence une modification des fonctions cellulaires, dont celles des neutrophiles [27].
- Les AGNE peuvent aussi modifier :
 - l'expression des gènes par l'activité des récepteurs ;
 - les signaux intracellulaires ;
 - l'activation de facteurs de transcription [33].

- Certains AG saturés sont susceptibles d'activer le TLR4 (*Toll-like receptor - 4*), ou bien d'interférer avec son activation par le LPS. Ils sont également capables de réguler des récepteurs nucléaires comme les PPAR (*peroxysome proliferator activated receptor*), et de modifier la qualité de la réponse inflammatoire [6].
- Les AGNE participent à la biosynthèse des médiateurs lipidiques comme les éicosanoïdes, l'acide phosphatidique et les céramides. Parmi ces médiateurs lipidiques, les éicosanoïdes sont des régulateurs des réponses inflammatoires aiguës et chroniques, qu'ils peuvent augmenter ou réduire selon les cas. Ainsi, des variations du profil des AG plasmatiques modifient

l'abondance de certains médiateurs pro-inflammatoires, et ainsi l'intensité ou l'évolution de l'inflammation.

Études :

- Une étude récente a montré que l'augmentation de la quantité des AG omega 3, dans des cellules endothéliales bovines en culture, changeait l'expression des éicosanoïdes et l'amplitude de la réponse inflammatoire de ces cellules à un stimulus [11]. Des études supplémentaires sont nécessaires pour savoir si cette observation est transposable à l'échelle de l'animal, et si les lipoxines produites pourraient modifier la réponse inflammatoire endothéliale et la sévérité des maladies du péripartum chez la vache.

significative la réponse inflammatoire [10]. Des réserves corporelles excessives et une concentration élevée en AGNE (à partir de 0,3 mmol/L dans les 1 à 2 semaines avant le vêlage) sont des facteurs de risque de maladies inflammatoires chez la vache laitière, avec un risque accru (OR (Odds ratio) \approx 2) de mammite et de métrite par exemple [5].

- Le mécanisme exact de l'action immunodépressive des AGNE reste encore à préciser (*encadré*).

- Par ailleurs, un effet négatif des corps cétoniques, tels que le bêtahydroxybutyrate (BHB) et l'acéto-acétate, sur la réponse inflammatoire a été décrit dans les espèces de ruminants [30]. L'intensité de la réponse inflammatoire lors d'une mammite expérimentale à *E. coli* est plus grande chez les vaches avec des concentrations sanguines de bêta hydroxy butyrate supérieures à 1,4 mmol/L par rapport à des vaches saines [19]. Cependant, cette association n'est pas aussi claire dans toutes les études, et le rôle des corps cétoniques dans l'inflammation est encore discuté.

- L'expression et la régulation des enzymes cyclo-oxygénase (COX) / lipoxygénase LOX chez la vache laitière et leur rôle dans la pathogenèse des maladies inflammatoires sont assez mal connus. Cependant, l'expression des gènes qui codent ces enzymes a été évaluée dans les cellules sanguines, l'utérus et la glande mammaire de la vache laitière ; l'expression de la 15LOX est augmentée dans le parenchyme mammaire pendant la période du péri-partum [1].

- Lors de déficit énergétique, divers métabolites, dont les acides gras non estérifiés (AGNE) et les corps cétoniques, sont capa-

bles de modifier la réponse de l'organisme à une infection, ce qui conduit, le plus souvent, à une augmentation de la sévérité des maladies pour lesquelles la composante inflammatoire est forte.

Le stress oxydatif

- Le stress oxydatif est un autre facteur important qui contribuerait à la dérégulation des réponses inflammatoires chez la vache laitière pendant le péripartum [29]. L'augmentation du métabolisme oxydatif provoque un accroissement de la production de radicaux oxydants (ROS, *reactive oxygen species*). L'excès de radicaux oxydants peut nuire au métabolisme cellulaire et tissulaire.

- Le stress oxydatif est considéré comme un facteur prépondérant des troubles inflammatoires et immunitaires à une période où des troubles métaboliques sont présents.

- Même si de nombreux éléments suggèrent que les facteurs oxydants pourraient jouer un rôle dans l'altération de la réponse inflammatoire en péripartum, il existe peu de données objectives ; cette idée tient beaucoup plus du concept par analogie avec d'autres situations que de mécanismes évalués et démontrés. En revanche, il existe de nombreuses preuves reliant stress oxydatif et réponse immunitaire.

- Le défaut du système anti-oxydant pourrait contribuer à une aggravation de la réponse inflammatoire dans certaines conditions. Aussi, la supplémentation en vitamine A et E [24] et en sélénium [13] permet de prévenir une réponse inflammatoire excessive et d'améliorer l'efficacité de la réponse immunitaire.

Références (suite)

- Buckham Sporer KR, Burton JL, Earley B, Crowe MA. Transportation stress in young bulls alters expression of neutrophil genes important for the regulation of apoptosis, tissue remodeling, margination, and anti-bacterial function. *Vet. Immunol. Immunopathol* 2007;118(1-2):19-29.
- Burvenich C, Van Merris V, Mehrzad J, coll. Severity of *E. coli* mastitis is mainly determined by cow factors. *Vet Res* 2003;34(5):521-64.
- Contreras GA, Sordillo LM. Lipid mobilization and inflammatory responses during the transition period of dairy cows. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 2011;34(3):281-9.
- Contreras GA, Mattmiller SA, Raphael W, coll. Enhanced n-3 phospholipid content reduces inflammatory responses in bovine endothelial cells. *J Dairy Sci* 2012;95(12):7137-50.
- Dong G, Liu S, Wu Y, coll. Diet-induced bacterial immunogens in the gastrointestinal tract of dairy cows: impacts on immunity and metabolism. *Acta Vet Scand* 2011;53:48.
- Erskine RJ, Eberhart RJ, Grasso PJ, Scholz RW. Induction of *Escherichia coli* mastitis in cows fed selenium-deficient or selenium-supplemented diets. *Am J Vet Res* 1989;50(12):2093-100.
- Goff JP. Major advances in our understanding of nutritional influences on bovine health. *J Dairy Sci* 2006;89(4):1292-301.
- Günther J, Esch K, Poschadel N, coll. Comparative kinetics of *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*-specific activation of key immune pathways in mammary epithelial cells demonstrates that *S. aureus* elicits a delayed response dominated by interleukin-6 (IL-6) but not by IL-1A or tumor necrosis factor alpha. *Infect Immun* 2011;79(2):695-707.
- Herdt TH. Ruminant adaptation to negative energy balance. Influences on the etiology of ketosis and fatty liver. *Vet Clin North Am Food Anim Pract* 2000;16(2):215-30.
- Jiang L, Sørensen P, Røntved C, coll. Gene expression profiling of liver from dairy cows treated intramammary with lipopolysaccharide. *BMC genomics* 2008;9:443. doi:10.1186/1471-2164-9-443.
- Khafipour E, Krause DO, Plaizier JC. A grain-based subacute ruminal acidosis challenge causes translocation of lipopolysaccharide and triggers inflammation. *J Dairy Sci* 2009;92(3):1060-70.
- Kremer WD, Noordhuizen-Stassen EN, Grommers FJ, coll. Severity of experimental *Escherichia coli* mastitis in ketonemic and nonketonemic dairy cows. *J Dairy Sci* 1993;76(11):3428-36.

► Suite p. 32

Références (suite)

20. Leroy JLMR, Vanholder T, Van Knegsel ATM, coll. Nutrient prioritization in dairy cows early postpartum: mismatch between metabolism and fertility ? *Reprod Domest Anim* 2008;43(Suppl 2):96-103.
21. Mukesh M, Bionaz M, Graugnard DE, coll. Adipose tissue depots of Holstein cows are immune responsive: inflammatory gene expression *in vitro*. *Domest Anim Endocrinol* 2010;38(3):168-78.
22. O'Boyle N, Corl CM, Gandy JC, coll. Relationship of body condition score and oxidant stress to tumor necrosis factor expression in dairy cattle *Vet Immunology and Immunopathology* 2006;113(3-4):297-304. doi:10.1016/j.vetimm.2006.05.013.
23. Petzl W, Günther J, Pfister T, coll. Lipopolysaccharide pretreatment of the udder protects against experimental *Escherichia coli* mastitis. *Innate Immun* 2012;18(3):467-77.
24. Politis I, Hidiroglou N, White JH, coll. Effects of vitamin E on mammary and blood leukocyte function, with emphasis on chemotaxis, in periparturient dairy cows. *Am J Vet Res* 1996;57(4):468-71.
25. Quesnell RR, Klaessig S, Watts JL, Schukken YH. Bovine intramammary *Escherichia coli* challenge infections in late gestation demonstrate a dominant antiinflammatory immunological response. *J Dairy Sci* 2012;95(1):117-26.
26. Rupp R, Bergonier D, Dion S, coll. Response to somatic cell count-based selection for mastitis resistance in a divergent selection experiment in sheep. *J Dairy Sci* 2009;92(3):1203-19.
27. Scalia D, Lacetera N, Bernabucci U, coll. *In vitro* effects of nonesterified fatty acids on bovine neutrophils oxidative burst and viability. *J Dairy Sci* 2006;89(1):147-54.
28. Sordillo LM, Contreras GA, Aitken SL. Metabolic factors affecting the inflammatory response of periparturient dairy cows. *Anim Health Res Rev* 2009;10(1):53-63.
29. Sordillo LM, Aitken SL. Impact of oxidative stress on the health and immune function of dairy cattle. *Vet Immunol Immunopathol* 2009;128(1-3):104-9.
30. Suriyasathaporn W, Heuer C, Noordhuizen-Stassen EN, Schukken YH. Hyperketonemia and the impairment of udder defense: a review. *Vet Res* 2000;31(4):397-412.
31. Warren HS, Fitting C, Hoff E, coll. Resilience to bacterial infection: difference between species could be due to proteins in serum. *J Infect Dis* 2010;201(2):223-32.
32. Wellnitz O, Arnold ET, Bruckmaier RM. Lipopolysaccharide and lipoteichoic acid induce different immune responses in the bovine mammary gland. *J Dairy Sci* 2011;94(11):5405-12.
33. Yaqoob P, Calder PC. Fatty acids and immune function: new insights into mechanisms. *Br J Nutr* 2007;98(Suppl.1):41-5.
34. Zebeli Q, Ametaj BN. Relationships between rumen lipopolysaccharide and mediators of inflammatory response with milk fat production and efficiency in dairy cows. *J Dairy Sci* 2009;92(8):3800-9.

les facteurs de variation de la réponse inflammatoire chez les ruminants

Les facteurs génétiques de l'hôte

Les facteurs liés à l'espèce

- Des différences de réponse inflammatoire à une stimulation, par le LPS ou par une infection bactérienne ou virale, ont été décrites entre les espèces, et au sein des espèces elles-mêmes. Elles peuvent être liées à des caractéristiques physiologiques, et notamment à la composition des protéines plasmatiques [31].
- Les ruminants ont en général des réponses de plus faible intensité que les espèces de monogastriques, comme illustrées par la production de cytokines inflammatoires.

Les facteurs individuels

- Comme dans les autres espèces, il existe un certain degré de polymorphisme génétique parmi les gènes de la réponse inflammatoire chez les bovins. Dorénavant, les nouvelles méthodes de la génomique, telle que l'analyse du polymorphisme de l'ADN à l'aide de puce SNP, permettent de les identifier et de les décrire avec plus de facilité.
- Ainsi, la variabilité génétique est très étudiée pour la prédisposition à certaines maladies inflammatoires, et en particulier les mammites. En outre, des mutations ont été décrites dans divers récepteurs aux MAMPS (*microbial associated molecular patterns*) ou à des molécules de signalisation de la cascade inflammatoire [3].

- À partir du moment où le rôle causal dans la prédisposition aux maladies inflammatoires aura été identifié, il sera envisageable d'écarter les géniteurs qui portent certaines mutations, dont on aurait montré qu'elles influencent de façon négative la réponse inflammatoire.
- Par ailleurs, il est démontré que la sélection génétique à partir d'un critère général qui traduit la présence d'une inflammation mammaire, comme la concentration de cellules somatiques (CCS) dans le lait, permet d'améliorer la réponse inflammatoire à une infection mammaire [7]. L'origine de cette différence de réponse entre des lignées divergentes établies chez la brebis laitière est en cours d'évaluation [26].

CONCLUSION

- Il est établi qu'un certain nombre de facteurs métaboliques, dont la concentration plasmatique en acides gras non estérifiés (AGNE), modifient la réponse inflammatoire des ruminants et augmentent la prédisposition aux maladies infectieuses du péripartum.
- Sans que les mécanismes exacts de cette modulation aient encore été établis, la maîtrise des maladies métaboliques du péripartum est essentielle pour prévenir la survenue de maladies à composante inflammatoire et pour éviter qu'elles ne deviennent chroniques, ce qui pénalise l'avenir productif des animaux. □

formation continue

1. L'acidose lactique subaiguë est-elle à l'origine d'une inflammation systémique capable de modifier la réponse aux infections ?
a. oui b. non
2. Les modifications de la réponse inflammatoire associées au déficit énergétique du début de la lactation sont-elles surtout dues à l'augmentation des corps cétoniques ?
a. oui b. non
3. La réponse inflammatoire à certaines infections est-elle, pour partie, sous contrôle génétique ?
a. oui b. non



Oligovet™ Vache Tarie 150

1 bolus = 1 vache = 90 jours d'apports concentrés en oligo-éléments et vitamines

