



HAL
open science

Contrôle génétique de la résistance à l'infection par *Salmonella abortusovis* chez la souris

F Lantier, Isabelle P. Oswald, P Gros, E Shurr, Michel Pépin, R Moutier, Mf
Bertrand, Francine Gervais, E Skamene, P Pardon

► **To cite this version:**

F Lantier, Isabelle P. Oswald, P Gros, E Shurr, Michel Pépin, et al.. Contrôle génétique de la résistance à l'infection par *Salmonella abortusovis* chez la souris. *Annales de Recherches Vétérinaires*, 1990, 21 (4), pp.304-305. hal-00901963

HAL Id: hal-00901963

<https://hal.science/hal-00901963>

Submitted on 11 May 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

la glucosamine N-acétylées dans la liaison avec l'adhésine K88. L'analyse des glycoconjugués intestinaux de 20 porcelets Large White des troupeaux de La Minière a été mise en relation avec le test spécifique d'attachement des *E coli* K99 ou K88 (ab, ac, ad) aux bordures en brosse. Deux phénotypes A (adhésif) et NA (non adhésif) sont observés vis-à-vis de l'adhésion des *E coli* K99. Aux GM3 et GM2 des entérocytes non réceptifs (NA), s'ajoutent sur les cellules adhésives (phénotype A) et de façon majoritaire, les sialoglycolipides NeuGc-GM3 et NeuGc-SPG et les gangliosides oligosialylés (GD et GT). Les sialoglycolipides des entérocytes de phénotype A sont en concentration 2 fois plus élevée que pour le phénotype NA. De plus, il semblerait que des glycoprotéines sialylées (35 kDa et 90 kDa) interviennent également dans la reconnaissance lectine-récepteur. Les glycolipides neutres, récepteurs potentiels des adhésines K88, ne semblent pas caractéristiques des phénotypes adhésif et non adhésif identifiés chez le porcelet (Sellwood *et al*, 1975). En revanche, les isolectines K88 reconnaîtraient certaines glycoprotéines membranaires. Ainsi la lectine *E coli* K88ad s'attacherait à des glycoprotéines d'environ 30 kDa, la lectine K88ab à une glycoprotéine 64 kDa (analogue au récepteur protéique isolé chez la souris par Cohen). Une glycoprotéine 90 kDa serait reconnue par les isolectines K88. Ces travaux permettent d'envisager que la modulation de l'adhésion des ECET résulte d'un polymorphisme prononcé des glycoconjugués, portant sur leur nature chimique (glycoconjugués sialylés ou non) et leur densité membranaire.

Références

- Cohen P, Laux D (1985) Fractionation and characterization of mouse small intestine mucus and brush border receptors for the K88ab adhesin. *Microecol Ther* 15, 71-83
- Mouricout M, Julien R (1987) Pili mediated binding of enterotoxigenic *Escherichia coli* (ETEC) to calf small intestinal mucus. *Infect Immun* 55, 1216-1223
- Sellwood R, Gibbons R, Jones GW, Rutter JM (1975) Adhesion of enteropathogenic *Escherichia coli* to pig intestinal brush borders : the existence of two pig phenotypes. *J Med Microbiol* 8, 405-411
- Contrôle génétique de la résistance à l'infection par *Salmonella abortusovis* chez la souris.** F Lantier ¹, I Oswald ¹, P Gros ², E Shurr ², M Pépin ¹, R Moutier ³, MF Bertrand ³, F Gervais ², E Skamene ², P Pardon ¹ (¹ *Pathologie de la reproduction, INRA, 37380 Nouzilly;* ² *Host Resistance Center, Mc Gill University and Montreal General Hospital, Montréal, Québec;* ³ *CSEAL, CNRS, Orléans, France*)

Chez la souris, la dissection du processus infectieux en plusieurs phases pathogéniques a permis d'identifier quelques-uns des gènes impliqués dans les mécanismes de résistance de l'hôte. Le gène *Ity* (pour immunity à *Salmonella typhimurium*) contrôle la résistance innée de la souris à la multiplication des *Salmonella* dans l'organisme au cours des premiers jours de l'infection (Plant, Glynn, 1979). Des gènes aux effets similaires et à la localisation identique ont été mis en évidence dans le cas des infections par *Leishmania donovani* (*Lsh*, Blackwell *et al*, 1979) et par plusieurs Mycobactéries (*Bcg*, Gros *et al*, 1982). Étant donné l'importance des maladies concernées (tuberculose, lèpre, salmonelloses, leishmanioses), la mise en évidence chez l'homme ou chez les animaux domestiques d'équivalents des gènes *Ity*, *Bcg* et *Lsh* aurait un intérêt considérable tant sur le plan de l'amélioration de nos connaissances que sur celui des applications potentielles. La transposition des résultats obtenus chez la souris aux ovins est favorisée par l'utilisation d'un sérotype spécifique des petits ruminants, *Salmonella abortusovis*, non pathogène pour l'homme et les autres animaux domestiques.

Le contrôle génétique de la sensibilité à l'infection par *Salmonella abortusovis*, souche virulente 15/5 ou vaccinale Rv6, a été mis en évidence grâce à l'utilisation de lignées de souris consanguines infectées par voie parentérale (IV, SC ou IP). La coségrégation chez des souris recombinantes, congéniques, ou issues d'un backcross du caractère de résistance à l'infection par *S abortusovis* avec plusieurs marqueurs génétiques (*Idh-1*, *Len-1*, *Vil* et *Pep-3*) a permis de montrer que le gène impliqué a la même localisation que le gène *Ity*. Après infection *in vivo* par *Salmonella abortusovis*, des macrophages péritonéaux murins peuvent exprimer *in vitro* les

différences d'intensité de la colonisation bactérienne observées au niveau de la cavité péritonéale, de la rate et du foie de souris sensibles ou résistantes à l'infection salmonellaïque. La vaccination par la souche à virulence atténuée Rv6 protège, à des degrés variés, l'ensemble des lignées de souris testées contre une infection d'épreuve réalisée avec la souche virulente 15/5. Toutefois, l'évolution de l'infection vaccinale et des lésions granulomateuses qu'elle induit varie avec le génotype *Ity^R* ou *Ity^S* des souris. L'étude du potentiel de cette souche vaccinale comme outil d'analyse des mécanismes immunitaires contrôlés par le gène *Ity*, ou son équivalent chez les ovins, fait actuellement l'objet de notre travail.

Activation des macrophages vis-à-vis du BCG : différences entre les lignées murines et influence du gène *Bcg*. IP Oswald ¹, S Afroun ², F Lantier ¹, JF Petit ², G Lemaire ² (¹ INRA, Station de pathologie de la reproduction, 37380 Nouzilly; ² UA CNRS, 1116, bâtiment 432, Université de Paris-Sud, 91405 Orsay, France)

L'activation des macrophages est définie comme l'acquisition par ces cellules de capacités nouvelles leur permettant de détruire des micro-organismes se comportant en pathogènes intracellulaires ou des cibles extracellulaires (cellules tumorales, parasites de grande taille). Plusieurs résultats suggèrent de façon indirecte que le locus *Ity/Lsh/Bcg* serait impliqué dans l'activation des macrophages. Un modèle d'activation des macrophages en 2 étapes a récemment été proposé pour l'acquisition des capacités anti-tumorales : les macrophages inflammatoires jeunes sont préactivés *in vivo* par le dimycolate de tréhalose (TDM) ou l'IFN- γ pour répondre *in vitro* à de faibles doses d'un second signal comme le LPS.

Le processus d'acquisition des capacités anti-bactériennes par les macrophages a été beaucoup moins étudié et le modèle en 2 étapes reste controversé. Les expériences ont été menées avec un double objectif :

– comparer les capacités anti-BCG de macrophages provenant de souris portant soit l'allèle

de résistance, soit l'allèle de sensibilité du gène *Bcg*;

– étudier les stades d'activation nécessaires à l'acquisition des capacités à inhiber *in vitro* la croissance du BCG. La capacité des différentes populations de macrophages à inhiber la croissance du BCG, à l'issue de 24 à 96 h de coculture, est mesurée par le niveau d'incorporation d'uracile tritié dans l'ARN bactérien.

L'expression d'une activité anti-BCG durable par les macrophages des souris BALB/c requiert l'application séquentielle de 2 stimuli : injection de TDM *in vivo* puis traitement *in vitro* avec du LPS, tandis que seul le 1^{er} stimulus est nécessaire chez les autres lignées testées. La comparaison de lignées congéniques BALB/c et BALB/*cBcg^R* qui ne diffèrent que par un fragment de 30 cM contenant le gène *Bcg* apporte une preuve directe du rôle du gène *Bcg* dans l'activation des macrophages. Cependant les macrophages recrutés par le TDM et provenant des souris C57B1/6 et C57B1/10 (*Bcg^S*) ont, contrairement à ceux des souris BALB/c, une activité anti-BCG forte et durable en l'absence de tout traitement par le LPS. Ceci indique :

– que l'effet du gène *Bcg* est visible sur le fonds génétique BALB mais pas sur le fonds C57BL dans nos conditions expérimentales;

– que les macrophages des souris BALB sont plus difficilement activables que ceux des souris C57BL.

Nos résultats montrent que les voies d'activation conduisant à l'acquisition par les macrophages des activités anti-BCG et anti-tumorales sont différentes, et suggèrent que les différences observées ne sont pas uniquement sous le contrôle du gène *Bcg*.

Résistance à l'infection par *Salmonella abortusovis* : existe-t-il un équivalent du gène *Ity* chez les ovins ? F Lantier ¹, J Vu Tien ², IP Oswald ¹, J Bouix ², G Guérin ³, TC N'Guyen ³, P Gros ⁴, E Shurr ⁴, E Skamene ⁴, R Boivin ¹, M Pépin ¹, P Pardon ¹ (¹ INRA, Pathologie de la reproduction, Nouzilly; ² INRA, SAGA, Toulouse INRA; ³ INRA, Génétique biochimique, Jouy-en-Josas, France; ⁴ Host Resistance Center, Mc Gill University, Montréal, Québec)