

STRATÉGIES NUTRITIONNELLES POUR OPTIMISER LE STATUT IMMUNITAIRE ET ANTIOXYDANT DE LA VACHE LAITIÈRE

Thèse de doctorat de Angélique **CORSET**¹

Analysée par Philippe **SCHMIDELY**²

Directrice de thèse : Marion **BOUTINAUD**, directrice de recherche, HDR, UMR PEGASE, INRAE

Co-directrice de thèse : Anne **BOUDON**, chargée de recherche, UMR PEGASE, INRAE

Encadrement : Jean-François **RICOULEAU**, responsable du pôle animal, BIDEVAS LABORATOIRES

1. Cadre et enjeux pour l'élevage

La période entourant la mise bas (période de 'transition') est une phase critique du cycle biologique de la vache laitière. Avant la mise-bas, sont initiées des adaptations métaboliques traduisant des allocations modifiées des nutriments entre les fonctions maternelles (ss) et de gestation, puis de lactation après la mise-bas. Ces adaptations métaboliques se caractérisent alors par des déséquilibres énergétiques (et azotés) et un accroissement du métabolisme oxydatif, qui peut conduire à un stress oxydant modifiant le fonctionnement cellulaire, en particulier certaines fonctions du système immunitaire. Cette situation accroît la sensibilité des animaux à certains troubles sanitaires, notamment aux mammites, ce qui obère la santé de l'animal et, à terme, sa longévité fonctionnelle.

En conséquence, la caractérisation simultanée des relations entre performance de production, statut rédox et la réponse immunitaire à des stress, peut contribuer de façon intégrée à mieux comprendre la contribution des déterminants physiologiques à la robustesse des vaches laitières (primipares ou multipares). La thèse soutenue par Angélique Corset s'inscrit dans cette problématique, en cherchant à caractériser les interactions entre ces déterminants physiologiques, et à évaluer l'intérêt potentiel de certaines stratégies nutritionnelles (apport de molécules à visée antioxydante) pour stimuler les défenses immunitaires de la vache laitière au cours de la période de transition.

2. Organisation et démarche scientifique

L'ensemble du travail repose sur une approche expérimentale en trois étapes chez des vaches laitières primipares ou multipares. Dans la 1^{ère} étape, le dispositif expérimental effectue un suivi longitudinal de certains indicateurs physiologiques autour de la mise-bas (paramètres de

¹ Thèse de doctorat de l'Institut Agro Rennes-Angers, École doctorale N°600, Ecologie, Géosciences, Agronomie, Alimentation, Spécialité : Biologie et physiologie animales, Unité de recherche : INRAE-PEGASE, 35590 Saintes Gilles, présentée et soutenue le 25 septembre 2024 à l'Institut Agro Rennes

² Membre de l'Académie d'agriculture de France, section 3 « Élevages ».

production, marqueurs du statut métabolique et rédox, ainsi que certains indicateurs immunitaires), ce qui permet de caractériser la dynamique des équilibres biologiques en 'conditions normales'. Dans une 2^{nde} étape, plusieurs traitements initiés en fin de tarissement sont appliqués durant cette période : un groupe témoin, un groupe recevant une supplémentation en vitamine E (actuellement considérée comme une référence pour la prévention des mammites basée sur l'augmentation des capacités antioxydantes) et un groupe recevant des extraits de plantes riches en polyphénols. Durant cette 2^{nde} étape, une analyse longitudinale des paramètres du statut rédox et du système immunitaire est effectuée dans les trois groupes de traitement nutritionnel des vaches en lactation. Enfin dans une 3^{ème} étape, une approche *ex vivo* étudie la réponse de cellules leucocytaires isolées à partir des prélèvements sanguins réalisés sur les vaches des trois traitements nutritionnels (2^{nde} étape) après stimulation par une endotoxine utilisée pour déclencher une réponse inflammatoire (LPS), afin de mieux caractériser certains mécanismes biologiques et cellulaires impliqués dans les interactions entre statut redox et réponse immunitaire.

3. Analyse des principaux chapitres scientifiques

Le premier chapitre examine l'effet de la parité et du stade de lactation sur les statuts métabolique, rédox et immunitaire. L'initiation de la production laitière est classiquement associée à la mobilisation des réserves corporelles, à l'augmentation du stress oxydant et à la réduction des capacités antioxydantes. Par rapport aux primipares, les multipares présentent logiquement une production de lait plus forte et une mobilisation accrue des réserves corporelles, un statut rédox plus oxydant associé à une baisse de la réponse immunitaire systémique, mais une augmentation de celle-ci au niveau de la glande mammaire. L'ensemble de ces résultats suggère que les adaptations métaboliques liées à l'activité de la glande mammaire peuvent influencer les capacités de réponse immunitaire des vaches laitières, et qu'une alimentation spécifique des primipares vs multipares pourrait être envisagée.

Le 2^{ème} chapitre analyse, durant la période de transition, l'impact des trois traitements nutritionnels sur le statut métabolique, le statut rédox et les paramètres immunitaires. Les associations mises en évidence entre les adaptations métaboliques, le statut oxydatif et certains marqueurs immunitaires suggèrent de fortes interactions entre ces systèmes physiologiques. Les trois stratégies nutritionnelles induisent des réponses variables selon les indicateurs étudiés (amélioration du statut rédox au niveau systémique après supplémentation en vit E, et au niveau de la glande mammaire pour les extraits de plantes), mais il est conclu que la supplémentation en Vit E ou avec des extraits de plantes pourrait contribuer à réduire l'inflammation systémique et améliorer la réponse immunitaire en début de lactation.

Le 3^{ème} chapitre montre que les activités des cellules immunitaires sanguines diffèrent en fonction du statut physiologique, et des traitements nutritionnels dans une moindre mesure. Après stimulation par LPS, des variations sont observées dans l'expression de gènes impliqués dans la réponse inflammatoire, et dans la régulation du stress oxydant. Le statut rédox des animaux pourrait donc influencer la capacité des cellules immunitaires à piloter la réponse inflammatoire (réponses pro-inflammatoires associées à des profils oxydatifs élevés vs statut rédox plus stable associé à des réponses immunitaires mieux régulées). Les effets des stratégies nutritionnelles sont variables selon les paramètres analysés (accroissement des capacités oxydantes au niveau sanguin et réduction de l'immunité systémique dans les traitements Vit E et extraits de plantes).

4. Points forts

Le travail constitue une approche systémique des relations entre performance, métabolisme énergétique, stress oxydant et immunités locale et systémique chez les vaches laitières durant la période de transition, ce qui représente des avancées pour la maîtrise de la santé et la conduite alimentaire des troupeaux laitiers. L'approche globale est intégrative par l'association

de différents indicateurs physiologiques appartenant à des systèmes biologiques distincts et des fonctions biologiques différentes.

Les chapitres expérimentaux sont complémentaires, en fournissant des observations *in vivo* chez l'animal entier et des analyses *ex vivo* : la combinaison d'approches observationnelles et expérimentales constitue donc un autre point fort du travail avec différents niveaux d'étude (animal, tissus, cellules). Ceci permet d'explorer la dynamique temporelle des variations physiologiques des vaches dans des situations proches des conditions d'élevage (ainsi que les effets potentiels de certaines supplémentations nutritionnelles) et d'initier la caractérisation mécanistique des phénomènes. La thèse contribue ainsi à enrichir les connaissances sur les déterminants physiologiques de la robustesse sanitaire des vaches.

5. Points faibles et limites

Les relations entre statut rédox, métabolisme et réponse immunitaire apparaissent complexes et les mécanismes biologiques précis reliant ces systèmes ne sont qu'en partie élucidés. Les résultats mettent en évidence des associations physiologiques intéressantes, mais ne permettent pas forcément d'établir clairement les relations de causalité. Ceci est renforcé par le fait que l'étude ne porte que sur les douze premières semaines de lactation, qui ne reflète qu'une période limitée pour l'étude de ces causalités. Par ailleurs, certaines approches expérimentales sont basées sur des modèles de stimulation inflammatoire dont l'extrapolation aux conditions d'élevage doit être envisagée avec précaution.

Compte tenu de l'importance en élevage de ces processus qui conditionnent pour partie la lactation et la santé animale, il aurait été intéressant de dégager quelques indicateurs clés et le moment de leur détermination qui pourraient identifier les vaches 'à risques' vis-à-vis de ces processus.

6. Apports pour l'élevage (implications pratiques)

Les travaux apportent plusieurs éléments de compréhension des troubles sanitaires observés durant la période de transition, notamment le fait que celle-ci constitue une phase fragile durant laquelle les équilibres métaboliques et immunitaires peuvent être perturbés. Cette phase qui a longtemps été négligée au profit de la phase stricte de lactation (souvent après le pic) nécessite donc une attention particulière des éleveurs, car elle conditionne en partie le reste de la lactation, voire les lactations ultérieures.

Les travaux caractérisent l'importance du statut antioxydant dans la capacité des vaches laitières à faire face aux différentes demandes physiologiques de cette période. Une couverture nutritionnelle adaptée en micronutriments antioxydants pourrait contribuer au maintien de certaines fonctions immunitaires, nécessitant potentiellement de réévaluer de façon spécifique les apports en antioxydant (Vit E) au moins durant le début de lactation.

Les résultats concernant les extraits végétaux (riches en polyphénols antioxydants) suggèrent que certains composés végétaux pourraient jouer un rôle dans la régulation des réponses inflammatoires, même si ces traitements nutritionnels nécessitent des validations complémentaires avant d'envisager des applications pratiques à grande échelle.

7. Enseignements et perspectives

Cette thèse apporte plusieurs perspectives pour les recherches dans les domaines de la physiologie et de la santé des vaches laitières. Elle souligne la nécessité d'approches intégratives (étude du métabolisme, du stress oxydant et du système immunitaire). Plus largement, cette thèse questionne la robustesse des vaches laitières, et en particulier la thématique de la partition des nutriments (les mécanismes physiologiques associés et leur régulation) entre les fonctions non productives contribuant à la santé animale, et les fonctions productives (lactation), en particulier chez les vaches laitières fortement sélectionnées pour la production d'énergie dans le lait.

D'un point de vue pratique, la caractérisation des processus antioxydants et immunitaires pourrait constituer au travers de biomarqueurs précoces des outils pratiques pour améliorer la détection et la prévention des situations à risque durant la période de transition. Enfin, il apparaît nécessaire de produire des travaux dans des conditions représentatives des systèmes d'élevage, pour renforcer l'évaluation de stratégies permettant de soutenir ou renforcer les capacités antioxydantes et immunitaires des vaches.

8. Conclusion

La thèse d'Angélique Corset contribue à la caractérisation des interactions entre différents systèmes physiologiques (rédox, immunitaire) chez la vache laitière au cours de la période de transition. Elle permet de mieux caractériser certains mécanismes impliqués dans la sensibilité accrue à certains troubles sanitaires (mammites) en début de lactation. Ils ouvrent également des perspectives pour diverses stratégies nutritionnelles (Vit E, extraits végétaux) pour contribuer à soutenir les défenses naturelles des vaches laitières. Cette thèse fournit donc des données utiles pour orienter les recherches futures et contribuer à la prévention des troubles sanitaires dans les élevages laitiers.

Les résultats originaux de cette thèse s'inscrivent pleinement dans le champ d'intérêt de l'Académie d'agriculture de France et justifie sa valorisation par la présentation de son analyse sur le Site et dans le Mensuel de l'Académie.