



Open Archive TOULOUSE Archive Ouverte (OATAO)

OATAO is an open access repository that collects the work of Toulouse researchers and makes it freely available over the web where possible.

This is an author-deposited version published in : [http://oatao.univ-toulouse.fr/Eprints ID : 12297](http://oatao.univ-toulouse.fr/Eprints/ID%3A12297)

To cite this version :

Lebastard, Matthieu. *Caractérisation des phénotypes associés à un QTL de résistance aux mammites chez la brebis laitière de race lacaune*. Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse - ENVT, 2014, 127 p.

Any correspondance concerning this service should be sent to the repository administrator: staff-oatao@inp-toulouse.fr.

CARACTÉRISATION DES PHÉNOTYPES ASSOCIÉS À UN QTL DE RÉSISTANCE AUX MAMMITES CHEZ LA BREBIS LAITIÈRE DE RACE LACAUNE

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*présentée et soutenue publiquement
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par

LEBASTARD Matthieu
Née, le 10 septembre 1987 à Nantes (44)

Directeur de thèse : M. Gilles FOUCRAS

JURY

PRESIDENT :
M. Patrick CALVAS

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEURS :
M. Gilles FOUCRAS
M. Alain DUCOS

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE
Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

**Ministère de l'Agriculture de l'Agroalimentaire et de la Forêt
ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE**

Directeur : M. Alain MILON

**PROFESSEURS CLASSE
EXCEPTIONNELLE**

- M. **AUTEFAGE André**, *Pathologie chirurgicale*
- Mme **CLAUW Martine**, *Pharmacie-Toxicologie*
- M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*
- M. **CORPET Denis**, *Science de l'Aliment et Technologies dans les Industries agro-alimentaires*
- M **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie Pathologique*
- M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
- M. **EUZEBY Jean**, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*
- M. **FRANC Michel**, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
- M. **MARTINEAU Guy**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*
- M. **PETIT Claude**, *Pharmacie et Toxicologie*
- M. **REGNIER Alain**, *Physiopathologie oculaire*
- M. **SAUTET Jean**, *Anatomie*
- M. **SCHELCHER François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

PROFESSEURS 1° CLASSE

- M. **BERTHELOT Xavier**, *Pathologie de la Reproduction*
- M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Physiologie et Thérapeutique*
- M. **DUCOS Alain**, *Zootechne*
- M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et Thérapeutique*

PROFESSEURS 2° CLASSE

- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
- Mme **BENARD Geneviève**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
- M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
- M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
- Mme **CHASTANT-MAILLARD Sylvie**, *Pathologie de la Reproduction*
- M. **DUCOS DE LAHITTE Jacques**, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
- Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*
- M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
- Mme **HAGEN-PICARD Nicole**, *Pathologie de la Reproduction*
- M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
- M. **LIGNEREUX Yves**, *Anatomie*
- M **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **PICAVET Dominique**, *Pathologie infectieuse*
- M. **SANS Pierre**, *Productions animales*
- Mme **TRUMEL Catherine**, *Pathologie médicale des Equidés et Carnivores*

**PROFESSEURS CERTIFIES DE L'ENSEIGNEMENT
AGRICOLE**

Mme **MICHAUD Françoise**, *Professeur d'Anglais*

M **SEVERAC Benoît**, *Professeur d'Anglais*

**MAITRES DE CONFERENCES HORS
CLASSE**

M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la Reproduction*

Mlle **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*

Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, Anatomie pathologique*

Mlle **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*

M. **JOUGLAR Jean-Yves**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*

M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et Mathématiques*

M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*

Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*

**MAITRES DE CONFERENCES (classe
normale)**

M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*

Mme **BENNIS-BRET Lydie**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*

Mlle **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*

Mme **BOUCLAINVILLE-CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*

Mlle **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie*

M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*

M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*

M. **CUEVAS RAMOS Gabriel**, *Chirurgie Equine*

Mme **DANIELS Hélène**, *Microbiologie-Pathologie infectieuse*

Mlle **DEVIERS Alexandra**, *Anatomie-Imagerie*

- M. **DOSSIN Olivier**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
- Mlle **FERRAN Aude**, *Physiologie*
- M. **GUERIN Jean-Luc**, *Elevage et Santé avicoles et cunicoles*
- M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
- Mlle **LACROUX Caroline**, *Anatomie Pathologique des animaux de rente*
- Mlle **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*
- M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
- M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des Ruminants*
- Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie Chirurgicale*
- M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, Imagerie médicale*
- M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction (en disponibilité)*
- Mlle **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
- Mlle **PAUL Mathilde**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles et porcins*
- Mme **PRADIER Sophie**, *Médecine interne des équidés*
- M. **RABOISSON Didier**, *Productions animales (ruminants)*
- Mme **TROEGELER-MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation*
- M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et Infectiologie (disponibilité à cpt du 01/09/10)*
- M. **VERWAERDE Patrick**, *Anesthésie, Réanimation*
- Mme **WARET-SZKUTA Agnès**, *Production et pathologie porcine*

MAITRES DE CONFERENCES et AGENTS CONTRACTUELS
--

- M. **BOURRET Vincent**, *Microbiologie et infectiologie*
- M. **DAHAN Julien**, *Médecine Interne*
- Mme **FERNANDEZ Laura**, *Pathologie de la reproduction*

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

- M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophtalmologie*

Remerciements

A notre Président de thèse,

Monsieur le professeur Patrick CALVAS

Professeur des Universités

Praticien hospitalier

Génétique médicale

Qui nous a fait le plus grand honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse,
Hommages respectueux.

A notre jury de thèse,

A Monsieur le Professeur Gilles FOUCRAS

Maitre de conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Pathologie des ruminants

Qui nous a fait l'honneur de nous confier ce projet et nous a soutenu tout au long de son
élaboration

Veillez accepter l'expression de mon entière reconnaissance et mes remerciements.

A Monsieur le Professeur Alain DUCOS

Maitre de conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Zootechnie

Qui nous a fait l'honneur de faire partie de notre jury de thèse,

Qu'il trouve ici nos sincères remerciements et toute notre reconnaissance.

A Madame Rachel RUPP

Pour son aide précieuse à la réalisation de ce projet et sa grande disponibilité

Sincères remerciements

A tous mes proches,

Dédicaces

A ma famille,

Pour les bons moments comme les plus mauvais.

A mes parents,

Pour m'avoir toujours soutenu dans mon parcours, qu'il soit sportif ou professionnel, merci d'être là.

A Christine, maman poule, toujours là pour tes deux fils, pour ta générosité, ta patience, ton soutien.

A Bernard, papa au grand cœur.

A Gaël, mon grand frère, difficile de trouver les mots qui conviennent. Merci pour ton soutien.

A Flavie, à tous ces moments passés et à tous ceux à venir, à ton soutien, ta présence, je t'aime.

A mes amis,

A Juju, l'ami d'enfance, l'adversaire, le colocataire. A toutes ces années partagées, à rire, à parler, à débattre à s'engueuler mais surtout à s'apprécier. Aux années judo qui ont permis notre rencontre, aux années loquidy et surtout aux années restantes... amis pour la vie comme dirait le dicton.

A Sanka, à cette belle rencontre il y a plus de 10 ans dans la Normandie profonde. Aux années judo, mais surtout aux années qui ont suivi. A tous ces week-ends passés, à toutes ces rigolades. A ta maison normande qui a su nous faire grandir, nous faire sourire. A ta

famille pour avoir su si bien nous accueillir. A ton futur en médecine...sache aussi bien prendre soin de tes patients que de tes amis.

A Regnieville, petite tribu perdue dans la manche normande, entre Avranches et Cherbourg. A ses habitants que je revois chaque fois avec toujours le même plaisir, Léa, Marie, Boulou, Antoine, Lysou, Janvre, Cecile, Mag, Tim, Anna, Gro-gui, Seb, Kiki, Lou..

A cette coloc que l'on appelle Miramar...

A mes frères Miramariens, **Gozlan** M'bala dit Gozlatan, à ces parties de FIFA à sens unique, **à Fages** dit Fageos, fan de Melun comme moi, aux souvenirs de l'autre bout du monde..., **à Vinc** the fat dit le fatboy, à ces deux années ensemble, à ta brosse à dent légendaire, **à Quentin** dit le bon vieux Langeois, ancien pansu à Melun en 92, pour ta lourdeur et ton indécence en soirée, la Cadillac toi-même tu sais... **à Erwan** dit Yves ou Wawan la chotasse, breton et amateur de galettes aux olives comme moi. Bref à vous cinq pour ces si belles années de rire, de ménage, je sais au fond de moi que ce n'est que le début....

A Flo dit Grard, spolieur à mi-temps mais cagnasse à temps plein, à cette amitié née au détour d'une visite de l'école, je te souhaite bon vent chez tes cousins les rouquins....on se reverra....

A ceux qu'on nomme les BLEDARDS, habitants d'une petite maison à Lardenne, si loin, mais en même temps si proche de nous. **A Guitou**, dit la machiiiiinnnnnnne, à tes pantalons sur-mesure, à nos discussions houleuses de fin de soirée, **à Antoine** dit Toinou, pour tes kiwis improvisés, **à Salim** dit Salima, branleur au grand cœur, **à Hugo** dit la Rollande, pour tes vidéos, tes talents de photographe et ta bon humeur légendaire. Merci à vous on aura bien rigolé....

Aux ami(e)s de Talensac, GIGI, NONO, ESTELLE, FIONA, PIERROT, COCO... que de bons souvenirs

A la chatterie, coloc de chaudasses, **à Sophie** dit zoukzouk, pour ces années de cliniques ensemble et ces soirées à Miramar, **à Maylis** dit Cycliste pour tes rhums si bien arrangés..., **à Marie** dit RouaUUUUU, pour tes olives aussi légendaires que mon humour, ta maison c'est quand tu veux.....

A Antoine, dit la Cuq, bricoleur et vidangeur à toutes les heures, merci pour ces services rendus à moi et à toute l'école. A ta statut qu'on érigeria à côté du « BarbeCuq »

A Vincent, dit le vilain, vacancier du cap d'Agde, pour cette année de collocation, à toutes ces soirées à venir...

A Chouch, Gros flo, Blandine et Guitou...

Au jungle touch, cette coloc d'écolo, à vos légumes, à vos soirées du samedi soir qui malheureusement tombent toujours mal, **à Dédé** pour ces 5 années d'amitié, **à Fanny** sportive invétérée, **à Chauvet** dit Chaaaooovettsssssss brésilien malgré lui, à tes pieds aussi carrés que ta coupe de cheveux, **à Dodie, à Samuel...**

A Diane, à Julie, à Sandra, à Bibo, à Marion, à Maelle, à Léa, à Sylvain, à Lucien, à Tony, à Marine, à Laetitia...

A mes co-internes...

A tous les camarades de la promo Trouillet 2014 pour ces 5 belles années.....

Aux nouveaux Miramariens, à Auguste, concierge du bas comme moi , **à Louis** dit Girboul apiculteur de ces dames, à l'humour parfois douteux, **à Micka** dit le bull-dog front d'or à Melun et tricheur au chifoumi, **à Rémi** numéro 10 et troisième ligne à ses heures perdues, **à Tristan** dit mister Fabreguette, pour tes bagarres mytiques et ton « fucking bastard », **à Bastien** le cerveau de la bande, à cette main ferme, légendaire....

A Alex, homonyme de choix, rappeur mélancolique et poulot en or, j'espère que tu perpétueras cette belle tradition « Bastarienne »

Aux poulots pour ces brimades à jamais dans nos têtes, **à Dimitri** pour tes FIFA et ton pastis, **à Céline**, célèbre chanteuse, **à Salomé**, **à Alma** pour tes cours de danses à 5 grammes, **à Bassine** pour ces discussions interminables, **à Caro** pour ta gentillesse et ta naïveté, **à Pauline**, **à Chloé**, **à Mathilde**, **à Marine** et à tous les autres.....

Aux vieux Miramariens, **à Fixou** le chirurgien, pour nos jeux du doigt, tes claques amicales et autres hameçonnages en tout genre, **à Gueyd**, blond moustachu pour tes frozens, ta bonne humeur et tes chupitos, **à Mumu** l'aveyronnais exilé, concierge comme moi, **à Martin**, l'éternel musclé pour tes get de papy, **à Jérôme** pour ta maman et tes oreillons, merci à vous, pour nous avoir transmis cette tradition miramarienne qui perdure depuis 40 ans...

A nos docs pour ces brimades mémorables, **à Laura**, **à Lasagne**, **à Lulu dit Lucien**, **à Trappou**, **à Mathieu**, **à Ed le barge**, **à Fraselle**, **à Aurelie**, **à Fauchon**, **à Hélène**, **à Florent**, **à Claire** et à tous les autres..

Aux VRC pour tous ces bons moments et toutes ces belles défaites....., **à Moreau**, **à Jeff**, **à Thibaut**, **à David**, **à H**, **à Beber**, **à Perrin**, **à Micka**, **à Tristan**, **à Auguste**, aux plus vieux, **Mulach**, **Hugues**, **Rou**, **Arnold**, **Alex**, **Mathieu**, **Bala**, **Greg**, **Francou**, aux plus jeunes, **Thibaut**, **Arthur**.

A la promo des lourds, **à Mickael Heigeisheimer dit « H »**, **à Pierrot la mèche**, **à Geoffrey** copain de bar et copain tout court, **à la Fistinière** pour votre invitation que l'on attend toujours, **à Moreau** pour tes plaquages et ta lourdeur globale, **à Langeois** mon bien aimé et aux autres.....

Aux Docs, **à Carlac** dit carlito la machine, à nos séances de muscu, **à Griffeuille** pour tes moutardes trophy, **à Renaud**, président charismatique et rappeur de l'Animalerie, **à Thomas**, pour ton coup droit au tennis mais pas au ping-pong, **à Alex et Juliette**

Toulousaines comme nous, à **Patard** pour ta courte carrière aux VRC, à **Julien** dit « the master » et aux autres que j'oublie malgré moi.

Aux plus vieux pour nous avoir si bien accueilli malgré tout, à **nos hyperdocs, nos superdocs et nos docs**, à **Bala**, à **Greg**, à **Raph**, à **Nico le belge**, à **Mathieu**, à **Trinka**, à **Noldou**, à **Mulach**, à **Hugues**, à **Rou**, à **Cheyland**, à **Charrouin**, à **Bla**, à **Carole**, à **Lecroq**, à **Lili**, à **Anna** et aux autres

A cette bien belle école, aux cercles pour toutes ces soirées mémorables, fier d'être Toulousain...

A Michel et Jacky, organisateur de soirée à la Saint-sylvestre

A Miramar, petite fratrie perdue entre le piquillos et la Garonne, terre d'accueil pour des vétérinaires depuis 40 ans, où il y fait si bon vivre...que l'esprit qui habite cette maison prenne soin de ces nouveaux arrivants...

Au 9 rue René Sentenac et ses habitants.... Vive les TOULOUSAINES

Tables des matières

Liste des enseignants.....	2
Remerciements.....	6
Dédicaces.....	8
Tables des matières.....	13
Abréviations.....	19
Liste des illustrations.....	20
Liste des figures.....	21
Introduction.....	22
Partie 1 : Etude bibliographique.....	24
I.1 Présentation de la race Lacaune.....	25
I.1.1 Standard et localisation.....	25
I.1.2 Extension des « races Lacaune ».....	26
I.1.3 La race Lacaune Lait : conduite d'élevage et performances.....	26
I.1.3.1 Le système d'élevage.....	26
I.1.3.2 La reproduction.....	26
I.1.3.3 Le renouvellement.....	27
I.1.3.4 La production laitière.....	27
I.1.3.5 Performances de la race Lacaune Lait.....	28
I.1.3.5.1 Les caractères de production.....	28
I.1.3.5.2 Les résultats.....	28
I.1.3.6 Schéma de sélection et objectifs.....	29

I.I.3.6.1 Le schéma de sélection.....	29
I.I.3.6.2 Le contrôle laitier et l'organisation pyramidale de la population.....	30
I.I.3.6.3 Les béliers des centres d'insémination artificielle.....	30
I.I.3.6.4 Les objectifs de sélection.....	31
I.I.4 La race Lacaune Viande : conduite d'élevage et performances.....	31
I.I.4.1 Le système d'élevage.....	31
I.I.4.2 La reproduction.....	31
I.I.4.3 Le renouvellement.....	32
I.I.4.4 La production d'agneaux.....	32
I.I.4.5 Les performances.....	33
I.I.5 Schéma de sélection et objectifs.....	34
I.I.5.1 La sélection de la souche GEBRO.....	34
I.I.5.2 La sélection de la souche OVI-TEST.....	35
I.II La sélection génétique des animaux d'élevage.....	36
I.II.1 Les principes de base de l'amélioration génétique des animaux d'élevage.....	36
I.II.1.1 Déterminer les objectifs de sélection.....	36
I.II.1.2 Dispositifs de contrôle des performances.....	36
I.II.1.3 Quantification de la variabilité génétique.....	36
I.II.1.3.1 Notion d'héritabilité d'un caractère quantitatif.....	37
I.II.1.3.2 Notion de corrélation génétique.....	37
I.II.1.3.3 Estimation de la valeur génétique additive d'un individu : l'indexation.....	39
I.II.1.4 Mise en œuvre du programme de sélection.....	40
I.II.2 La résistance des ruminants aux mammites : mesure des performances et évolutions génomiques.....	41
I.II.2.1 Mesures des caractères de résistance aux mammites.....	42
I.II.2.1.1 Les mammites cliniques.....	43
I.II.2.1.2 La diminution de la production.....	43
I.II.2.1.3 Concentration cellulaire du lait individuelle (CCSi).....	43
I.II.2.1.4 Conformation de la mamelle.....	45

I.II.2.1.5 Autres caractères de résistance.....	45
I.II.2.1.6 Relation fertilité et longévité fonctionnelle.....	45
I.II.2.2 Evaluation génétique de la résistance aux mammites.....	46
I.II.2.2.1 Notion de QTL.....	46
I.II.2.2.2 Notion de marqueurs génétiques.....	46
I.II.2.2.3 Les QTL et les gènes candidats.....	47
I.II.2.2.3.1 Complexe majeur d'histocompatibilité.....	48
I.II.2.2.3.2 Les polynucléaires neutrophiles.....	49
I.II.2.2.3.3 Lysosyme, lactoferrine et DALB.....	49
I.II.2.2.3.4 Chimioquinas et compléments.....	50
I.II.2.2.3.5 Les QTL des mammites.....	50
I.III.3 Sélection de la race Lacaune.....	51
I.III.3.1 Objectifs et critères de sélection.....	51
I.III.3.2 Différence avec la sélection laitière bovine.....	51
I.III.3.3 Contrôle des performances en ferme et indexation.....	52
I.III.3.4 Architecture générale du programmes de sélection.....	52
I.III.3.4.1 Sélection sur ascendance.....	52
I.III.3.4.2 Sélection individuelle.....	53
I.III.3.4.3 Sélection sur descendance.....	53
I.III Contexte scientifique et recherche de QTL de résistance/prédisposition aux mammites.....	54
I.IV Les fonctions biologiques de SOCS-2.....	55
I.IV.1 Ligands polaires et signal de transduction.....	55
I.IV.2 Cytokines et activités biologiques.....	56
I.IV.3 Le signal cytokinique : un signal finement régulé.....	56
I.IV.4 Présentation générale de la famille SOCS.....	57

I.IV.5 Structure des protéines de la famille SOCS.....	59
I.IV.5.1 La partie C-terminale : le domaine SOCS.....	59
I.IV.5.2 Le domaine central SH2	60
I.IV.5.3 Le domaine N-terminal.....	61
I.IV.6 Spécificité des membres de la famille SOCS.....	62
I.IV.6.1 CIS	62
I.IV.6.2 SOCS-1.....	63
I.IV.6.2.1 Rôle de SOCS-1 dans la réponse immunitaire innée et la régulation des cellules présentatrices d'antigènes.....	64
I.IV.6.2.2 SOCS-1 et différenciation des lymphocytes.....	64
I.IV.6.2.3 SOCS-1 et cancers	64
I.IV.6.3 SOCS-3	64
I.IV.6.3.1 SOCS-3 et GHR.....	65
I.IV.6.3.2 SOCS-3 et EPO.....	65
I.IV.6.3.3 SOCS-3 et inflammation.....	66
I.IV.6.3.4 SOCS-3 et différenciation cellulaire.....	66
I.IV.6.4 Les autres protéines de la famille SOCS.....	66
I.V La protéine SOCS-2	67
I.V.1 Régulation de l'expression de SOCS-2	67
I.V.2 SOCS-2 et signal GH/IGF.....	68
I.V.2.1 Transduction du signal GH/IGF.....	68
I.V.2.2 Atténuation du signal par SOCS-2	69
I.IV.2.2.1 Expression de <i>socs2</i> par GH.....	70
I.IV.2.2.2 Mécanisme de régulation du signal GH.....	70
I.V.2.3 Augmentation du signal GH par SOCS-2.....	71
I.V.2.4 Mécanisme d'action de SOCS-2.....	72
I.V.3 SOCS-2 et prolactine.....	73
I.V.4 SOCS-2 et régulation de la réponse immunitaire.....	74
I.V.4.1 Atténuation du signal cytokinique.....	74
I.V.4.2 Polarisation de la réponse macrophagique.....	74

I.V.4.3 Maturation des cellules dendritiques.....	75
I.V.5 SOCS-2 et signal EPO.....	76
I.V.6 SOCS-2 et métabolisme.....	77
I.V.7 SOCS-2 et moelle osseuse.....	78
I.V.8 SOCS-2 et développement neuronal.....	78
I.V.9 SOCS-2 et Cancers.....	78
I.V.10 Régulation des autres protéines SOCS par SOCS-2.....	79
Partie 2 : Etude expérimentale.....	80
II.1 Introduction.....	81
II.2 Matériels et méthodes.....	82
II.2.1 Animaux.....	82
II.2.1.1 Etude à l'échelle de la population.....	82
II.2.1.2 Etude à l'échelle d'un petit échantillon (élevage INRA).....	82
II.2.2 Génotypage.....	83
II.2.2.1 La méthode « KASPar ».....	83
II.2.2.2 Loi d'équilibre de Hardy-Weinberg.....	83
II.2.3 Recueil des données.....	84
II.2.3.1 Béliers améliorateurs de la race Lacaune.....	84
II.2.3.2 Brebis au contrôle des performances.....	84
II.2.3.3 Brebis (échantillon de petite taille).....	84
II.2.4 Mesures et prélèvements.....	85
II.2.4.1 Mesures de la quantité et de la qualité du lait.....	85
II.2.4.2 Mesures morphologiques.....	85
II.2.4.3 Echantillons de sang.....	85

II.2.5 Analyses statistiques.....	86
II.2.5.1 Analyses statistiques des données issues de l'indexation.....	86
II.2.5.2 Analyse statistique des données issues des mensurations et du poids	86
II. 3 Résultats.....	87
II.3.1 Effet du génotype <i>socs2</i> sur les index des béliers d'insémination artificielle.....	87
II.3.2 Etude du génotype <i>socs2</i> dans la voie femelle.....	88
II.3.3 Effet de la mutation <i>socs2</i> sur la morphologie et le poids.....	88
II.3.3.1 Evolution du poids au cours de la croissance.....	88
II.3.3.2 Analyse des mensurations.....	90
II.3.3.3 Numération et formule sanguines.....	91
II.4 Discussion.....	93
II.4.1 Taille et représentativité des échantillons.....	93
II.4.2 Choix des animaux.....	93
II.4.3 Critères de comparaison utilisés.....	93
II.4.4 Résultats.....	94
II.4.4.1 Index des béliers d'inséminations.....	94
II.4.4.2 Mesures morphologiques.....	95
II.4.4.3 Examens biologiques.....	97
Conclusion.....	100
Bibliographie.....	102
Annexes.....	116

Abréviations

BLUP: Best Linear Unbiased Program

CCS : Concentration des cellules somatiques

CD : Coefficient de détermination

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

CIS: Protéine de la famille SOCS

DALB : Déficit d'adhésion des leucocytes

EPO: Erythropoïétine

GH : Hormone de croissance

GHR : Récepteur de l'hormone de croissance

GMQ : Gain moyen quotidien

IFN : Interférons

IGF: Insulin like growth factor

IL: Interleukines

JAK: Janus Kinase

MG: Matière grasse

NK : Cellule Natural Killer

PIAS : Protéine régulatrice du signal cellulaire

PNN : Granulocyte neutrophile

QTL : Locus à effet majeur

SNP : Polymorphisme génétique associé à un seul changement nucléotidique

STAT: signal transducer and activator of transcription

SOCS : Suppresseur du signal cytokinique

TB : Taux butyreux

TP : Taux protéique

TNF : Facteur de nécrose tumoral

TLR : Toll-like receptor

Liste des illustrations

Tableau I : Les chiffres clés de la race Lacaune Lait (2010, troupeau en sélection)

Tableau II : Performances de la race Lacaune Viande

Tableau III : Hormones et cytokines entrainant l'expression de *socs2*

Tableau IV : Index utilisés pour la comparaison des groupes génétiques *socs2* dans l'étude à l'échelle de la population de Brebis Lacaune

Tableau V : Fréquence et pourcentage des génotypes *socs2* des 455 béliers d'insémination artificielle disponibles en 2013

Tableau VI : Etude des index des béliers améliorateurs (moyenne, écart type et significativité des index de base mobile) en fonction de leur génotype *socs2*

Tableau VII: Moyennes et écart-types des différentes mensurations qui sont significativement différentes entre les trois groupes génétiques *socs2*

Tableau VIII : Ecart des moyennes des douze points de mesures avec une différence significative entre les génotypes

Tableau IX: Moyenne des numérations plaquettaires en fonction du génotype *socs2*

Liste des figures

Figure 1 : Performances de la race Lacaune Viande

Figure 2 : Les chiffres clés de la race Lacaune Lait (2010, troupeau en sélection)

Figure 3 : Exemples de corrélation génétique entre certains caractères d'intérêt majeur en élevage laitier

Figure 4 : Configuration du programme de sélection de la race Lacaune lait

Figure 5 : Représentation de la structure des protéines contenant un domaine SOCS

Figure 6 : Site de liaison entre le domaine SH2 de SOCS-2 et le GHR

Figure 7 : Structure ternaire du complexe SOCS-2 Elongine B/C et la séquence protéique de SOCS-2

Figure 8 : Mécanisme d'inhibition de JAK2 par SOCS-1

Figure 9 : Evolution du poids moyen des brebis

Figure 10 : Poids moyen des brebis en fonction de leur génotype *socs2*, de la naissance à l'âge adulte.

Figure 11 : Ecart (en pourcentage) du poids entre les brebis homozygotes C/C et T/T en fonction du stade physiologique

Figure 12 : Numération plaquettaire moyenne $10^3/\mu\text{L}$ en fonction du génotype *socs2*

Figure 13 : Comparaison du poids moyens des trois groupes génétiques (*socs2*+/+ ; +/- et -/-) chez des souris mâles et femelles dans l'étude de Metcalf.

Introduction

Les programmes de sélection ont longtemps eu pour finalité l'augmentation de la productivité des animaux, même si les objectifs ont évolué au cours des dernières années en s'adaptant à la demande de la filière et de ses différents acteurs.

Pour la race Lacaune, à l'objectif initial d'augmentation de la quantité s'est ajouté celui de la composition du lait, en 1985. Aujourd'hui la sélection porte aussi sur des caractères fonctionnels, résistance à la tremblante depuis 2002, morphologie de la mamelle et résistance aux mammites depuis 2005. La sélection des brebis de race Lacaune, d'abord basée en grande partie sur la capacité laitière, est depuis peu de temps orientée vers la conformation mammaire et l'aptitude à résister aux mammites en s'appuyant sur la concentration en cellules somatiques dans le lait. Des études sont actuellement en cours pour prendre également en compte la longévité fonctionnelle des brebis.

En ce qui concerne la résistance aux mammites, les schémas de sélection ont toujours essentiellement porté leurs travaux sur la baisse de la concentration en cellules somatiques dans le lait, une faible concentration étant considérée comme le reflet d'une mamelle en bonne santé. Cependant, la pertinence de ce critère de sélection est discutée, et d'autres critères de sélection sont recherchés en même temps que l'avènement des outils génomiques.

Une famille de protéines, SOCS pour suppresseur du signal cytokinique, très conservée au sein des espèces, est actuellement au cœur des recherches. Impliquée dans la régulation de nombreux signaux cellulaires, et possiblement dans la régulation de l'inflammation et de la réponse immunitaire chez un très grand nombre d'espèces. Le gène codant SOCS-2 est suspecté d'être, un facteur prédisposant aux mammites.

L'objet de ce travail expérimental est de comparer plusieurs caractères phénotypiques en relation avec la présence d'une mutation sur le gène *socs2* chez la brebis Lacaune. A terme, la prise en compte de cette information dans le schéma de sélection pourrait être envisagée.

La première partie, est une analyse bibliographique qui présente les caractéristiques de la race Lacaune, puis les schémas de sélection en général et plus spécifiquement dans la race Lacaune. Dans un second temps, les données bibliographiques disponibles sur la famille des protéines SOCS, dont celles relatives à SOCS-2 sont présentées.

La seconde partie, expérimentale, est consacrée à la comparaison des phénotypes en lien avec la présence de la mutation du gène *socs2* préalablement identifiée lors de la recherche de QTL contrôlant la prédisposition aux mammites.

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

I.I. Présentation de la race Lacaune

I.I.1 Standard et localisation

La race tire son nom du chef-lieu de canton situé au milieu des monts de Lacaune dans le département du Tarn. Le berceau de la race se situe sur les départements de l'Aveyron, du Tarn et de la Lozère (région appelée « Rayon de Roquefort » en rapport avec la zone de collecte du lait).

La race Lacaune est issue des populations de races locales Larzac, Lauraguais, Montagne noire et d'infusions de races étrangères South Down, Mérinos et Barbarin. Depuis les années 1970 la sélection s'est effectuée de façon différenciée, et on distingue à présent la race Lacaune Lait spécialisée dans la production laitière et la race Lacaune Viande spécialisée dans la production d'agneaux de boucherie.

Le standard de race reste identique d'une race à l'autre ; seules existent des différences de conformation et de morphologie :

- La tête est fine et longue avec un profil légèrement busqué, recouverte de poils blancs, lustrés et très fins
- Les oreilles sont longues et horizontales
- Les cornes sont absentes
- Le poids des femelles varie entre 70 et 80 kg, les mâles pèsent 100 kg et plus pour une taille au garrot de 70 à 80 cm
- La peau est de coloration blanche
- La laine ne couvre que les parties supérieures du corps, la toison pèse 1.5 à 2 kg



Bélier Lacaune Viande (Photo issue de Lacaune France élevage)

Grâce à sa spécialisation laitière, qui a commencée dès le début du XXème siècle, puis à la création au sein de la race d'un rameau viande (voir Race Lacaune Viande), la Lacaune est devenue la première race ovine française par son effectif. La race compte aujourd'hui 1 100 000 animaux, dont 800 000 Lacaune Lait et 300 000 Lacaune Viande. Les races Lacaune sont présentes dans la quasi-totalité du territoire français, mais essentiellement en Midi-Pyrénées et en Languedoc Roussillon.

I.1.2 Extension des « races Lacaune »

Plus de 90% des effectifs raciaux français se situent en zone de montagne sèche au sud du Massif Central. Les races « Lacaune » sont cependant présentes dans la majorité des régions françaises pour leurs qualités de production et leur bonne adaptation dans des milieux et des systèmes d'élevage variés.

Elles sont présentes dans un grand nombre de pays de l'Union Européenne : Allemagne, Angleterre, Autriche, Espagne, Grèce, Hongrie, Italie, Portugal, République Tchèque, Roumanie, Slovaquie, Suisse ainsi qu'en Angola, Brésil, Tunisie, Maroc, et sur l'île de la Réunion.

La race Lacaune Lait, est reconnue au niveau international comme l'une des meilleures races de brebis laitière.

I.1.3 La race Lacaune Lait : conduite d'élevage et performances

I.1.3.1 Le système d'élevage

La race Lacaune Lait est principalement exploitée dans le rayon de Roquefort pour une production servant traditionnellement à la fabrication du fromage de Roquefort. Ainsi le système d'élevage est étroitement lié à la fabrication du fromage, aux périodes d'ouverture des laiteries.

La Lacaune Lait reste adaptée à la conduite en pâturage, mais compte tenu de l'intensification des systèmes de production laitière, elle passe une partie de l'année en bergerie.

I.1.3.2 La reproduction

Un troupeau compte environ 60 % de brebis adultes pour 25 % d'agnelles. La lutte a lieu en Juin-Juillet pour les adultes, un mois après pour les agnelles (à l'âge de 8 mois). La durée de la gestation est de 5 mois. La reproduction est basée sur une mise bas par an : à l'Automne.

Soixante-dix pourcent de la population raciale est inséminée, dont 2/3 dans le but d'amélioration génétique (testage des béliers et diffusion).

L'agnelage des brebis est centré sur les mois de Novembre-Décembre, et Décembre-Janvier pour les agnelles. Les agneaux pèsent environ 4 kg à la naissance et sont nourris à la mamelle pendant 1 mois, puis sevrés pour que la période de traite exclusive puisse commencer. A environ 13-14 kg, les agneaux sont sevrés, l'éleveur conserve les agnelles nées de brebis adultes le plus souvent pour le renouvellement et les autres agneaux sont vendus. Ces derniers sont soit vendus pour la consommation en agneaux de lait (12-13 kg), soient regroupés dans des bergeries spécialisées où ils seront élevés jusqu'au poids de 35-38 kg. Les premières semaines de traite ont également lieu en bergerie, puis les brebis sont mises au pâturage pendant la journée.

I.1.3.3 Le renouvellement

Plus de 30 % de l'effectif des adultes est renouvelé chaque année. Les agnelles sont choisies au sevrage à l'âge de 4 semaines. Très souvent, celles-ci ont été procréées par insémination artificielle et sont donc issues de béliers améliorateurs. Dans les élevages en sélection, la moitié des agnelles conservées sont issues de l'insémination artificielle et sont donc filles de béliers améliorateurs, l'autre moitié est issue de jeunes béliers mis en testage sur descendance. Ces accouplements permettent d'évaluer la valeur génétique des jeunes mâles pour l'indexation. L'objectif recherché est une mise bas précoce, vers 13 mois.

Dans la plupart des cas, afin d'avoir un développement optimal, les agnelles sont conduites à part du troupeau jusqu'à la mise à la traite. Parfois, adultes et agnelles sont regroupés pour le pâturage d'automne, mais sont triées le soir à l'entrée en bergerie.

I.1.3.4 La production laitière

Dans le système traditionnel d'élevage Roquefort, pendant le premier mois de lactation, les brebis sont simultanément allaitantes et traites car le potentiel laitier dépasse les seuls besoins pour l'allaitement des agneaux (mais le lait n'est pas commercialisé). La traite exclusive intervient après le sevrage des agneaux et agnelles et dure de 6 à 8 mois. Les brebis sont traites deux fois par jour à environ 12 heures d'intervalle. Le troupeau reste en bergerie jusqu'en février - mars ou avril (début du pâturage variable en fonction de l'altitude des exploitations et de la précocité de la végétation).

La mécanisation de la traite a permis un développement de la production laitière dans cette race. Actuellement la cadence de traite permet de traire 350 brebis à l'heure. Le système rotatif quant à lui permet de traire 500 brebis par heure. La totalité des troupeaux est équipée d'une machine à traire ce qui a entraîné une sélection de la brebis Lacaune sur son aptitude à la traite mécanique.

La production de la brebis Lacaune Lait est essentiellement valorisée par la production de fromage Roquefort, mais la production d'agneaux représente également un revenu important pour les éleveurs : les agneaux Lacaune sont les premiers agneaux à arriver sur le marché chaque année et sont donc bien valorisés.

I.1.3.5 Performances de la race Lacaune Lait

I.1.3.5.1 Les caractères de production

Depuis l'origine du programme d'amélioration génétique, la sélection a porté sur la quantité de lait produite par brebis, à partir de 1985 sur la teneur en matière utile (taux butyreux et taux protéique), en 1995 sur la résistance à la tremblante, en 1999 sur la concentration en cellules somatiques, en vue d'améliorer la résistance aux mammites, et la morphologie mammaire. Depuis 2010, les premiers tests de sélection génomique à partir de prédictions réalisées grâce aux données des puces SNP (Single Nucléotide Polymorphism) sont réalisés pour évaluer les futurs béliers d'insémination artificielle.

I.1.3.5.2 Les résultats

En 2010, la production moyenne par brebis au contrôle de performance est de 288 litres en 165 jours de collecte. Le progrès génétique moyen annuel de la race depuis 1990 est de 6,32 litres. Actuellement, le taux butyreux moyen est de 71,74 grammes par litre, avec un progrès génétique moyen annuel de 0,18 gramme. Le taux protéique est de 53,9 grammes, le progrès génétique annuel moyen étant de 0,15 gramme par litre.

Compte tenu du système de production privilégiant les conduites de troupeau avec une large autonomie fourragère et la réduction des coûts alimentaires, du calcul des lactations ne prenant pas en considération la durée de l'allaitement de l'agneau et la période de la fin de la lactation, le volume de 290 litres de production moyenne ne reflète que partiellement le potentiel laitier.

Tous les reproducteurs mâles utilisés dans le noyau de sélection sont résistants à la Tremblante (et de génotype ARR/ARR), la quasi-totalité des femelles sont porteuses d'au moins un allèle (ARR) résistances à la tremblante.

Précocité sexuelle :

Les primipares âgées d'un an dites antennaises, représentent 94 % du total des primipares. Ces brebis dont l'âge à la première lutte est de 7 à 9 mois, mettent bas en moyenne pour la première fois à l'âge de 12 – 14 mois.

Tableau 1 : Les chiffres clés de la race Lacaune Lait (2010, troupeaux en sélection)

	Adultes	Agnelles
	Généralités	
Nombre de brebis par troupeaux	419	130
%	72	28
	Reproduction	
Taux d'IA	80.5 %	79 %
Fertilité d'IA	67.2 %	72.1 %
Prolificité d'IA	169 %	147.5 %
Fertilité sur monte naturelle	94.1 %	88.1 %
Prolificité sur monte naturelle	148.6 %	131.3 %
Taux de renouvellement	28 %	
	Traite	
Taux de mise à la traite	95.7 %	99.5 %
Production moyenne	306 litres	237 litres
Durée moyenne de traite	171.4 jours	146.1 jours

I.1.3.6 Schéma de sélection et objectifs

I.1.3.6.1 Le schéma de sélection

La population est structurée de la façon suivante, avec :

- le noyau de sélection pour la création et la diffusion du progrès génétique,
- la strate des éleveurs utilisateurs (Contrôle Laitier Simplifié ou hors contrôle) pour l'utilisation du progrès génétique.

I.1.3.6.2 Le Contrôle laitier et l'organisation pyramidale de la population (2009)

- Les brebis en sélection

Dans la base de sélection, on compte plus de 170 000 brebis, l'insémination est réalisée chez plus de 80% de l'effectif adulte (50% avec des béliers améliorateurs, et 50 % avec des béliers en testage).

Les accouplements raisonnés permettent de procréer des animaux avec une haute valeur génétique pour le renouvellement des générations futures en inséminant artificiellement les meilleures brebis (mères à béliers) avec les meilleurs béliers (dits Elite) de la race.

- Les jeunes béliers

Parmi les jeunes mâles nés d'accouplements raisonnés et issus des 20 000 mères à béliers, 3 400 sont retenus en fonction des normes définies dans le cadre de l'UPRA, ainsi que des allèles de la résistance à la Tremblante (agneaux génotypés homozygotes résistants ARR/ARR).

A l'âge de 1 mois, les béliers entrent dans les centres et sont élevés dans les mêmes conditions jusqu'à l'âge de 6 à 8 mois. Certains d'entre eux sont éliminés pour des raisons de développement, d'écart au standard de la race, de la mauvaise conformation, ou de la fonction sexuelle.

Environ 1 500 béliers sont qualifiés annuellement par l'UPRA Lacaune, dont 400 dans les élevages et 1100 dans les centres d'élevage.

I.1.3.6.3 Les béliers des Centres d'Insémination Artificielle

- Les béliers en testage

A la sortie des centres d'élevage, 450 nouveaux béliers sont choisis pour être utilisés en testage sur descendance dans le noyau de sélection. Cent doses de semence pour chaque bélier sont réparties dans 7 à 9 troupeaux afin d'obtenir une quarantaine de filles en lactation.

- Les béliers améliorateurs

A l'issue de l'évaluation, (vers l'âge de 2 ans ½), les meilleurs béliers sont conservés comme béliers améliorateurs.

Parmi ces béliers améliorateurs, il faut distinguer environ 100 béliers « Elite ». Ces derniers sont utilisés pour les accouplements raisonnés dans les élevages en sélection (CLO) avec quelques 20 000 mères à béliers par insémination artificielle : ce sont les pères à béliers.

I.1.3.6.4 Les objectifs de sélection

La brebis laitière doit, désormais, répondre aux contraintes suivantes :

- Economiques (productivité, maîtrise des coûts alimentaires, longévité),
- Qualitatives (taux butyreux, taux protéique, concentration de cellules somatiques),
- D'adaptation au milieu de production,
- D'adaptation aux critères des cahiers des charges, des signes officiels de qualité (AOC Roquefort...), de travail de l'éleveur (facilité de traite) et de sécurité sanitaire (résistance à la Tremblante, gestion sanitaire du programme de sélection), tout en conservant sa mixité, c'est-à-dire des qualités de conformation et de croissance nécessaires à la production d'agneaux de boucherie.

I.1.4 LA RACE LACAUNE VIANDE : conduite d'élevage et performances

I.1.4.1 Le système d'élevage

La brebis Lacaune Viande est un animal de semi plein-air, bien adapté à la conduite sur parcours. Les animaux restent en bergerie pendant une partie de l'hiver, en fonction des conditions climatiques liées principalement à l'altitude.

I.1.4.2 La reproduction

Le système de trois agnelages en deux ans est souvent pratiqué. D'autres élevages ont un rythme annuel avec deux périodes de mises bas par an, afin de réduire les charges opérationnelles et de mieux valoriser la production fourragère de l'exploitation. En général, on recherche des périodes de production d'agneaux étroitement liées à la variation des prix de vente. La première mise bas des femelles a lieu entre 12 et 24 mois selon la conduite du troupeau.

I.1.4.3 Le renouvellement

Le renouvellement du troupeau s'effectue soit par :

- Auto-renouvellement, c'est-à-dire par la conservation d'agnelles du troupeau nées de l'insémination artificielle (semence de béliers Lacaune Viande améliorateurs) ou nées à la suite de la monte naturelle avec des béliers Lacaune Viande (fils de béliers d'améliérateurs issus de stations de contrôle individuel).
- Achat d'agnelles de race pure issues d'élevages Lacaune Viande (troupeaux en sélection ou multiplicateurs). Compte tenu de son environnement, on peut encore recenser des origines « laitières » dans certains troupeaux Lacaune Viande. Cependant la souche laitière n'est pas adaptée à la production d'agneaux sous la mère (excès de gras, productivité trop faible, conformation insuffisante...); ce type d'animaux est donc désormais très peu utilisé pour cette filière.

I.1.4.4 La production d'agneaux

Les produits s'adaptent au marché. Les carcasses d'agneaux peuvent peser de 5 à 18 kg. Dans le cas général, il s'agit d'agneaux de bergerie de 34 - 38 kg de poids vifs abattus à 90 - 110 jours. Les effectifs importants de la race, son exploitation dans la quasi-totalité des cheptels du berceau de la race, la régularité de sa conformation expliquent l'homogénéité des agneaux produits. Les méthodes d'élevage en bergerie sont à l'origine de la spécificité de la viande réputée pour ses qualités gustatives, sa couleur claire, et sa tendreté.

La production d'agneaux de qualité entre souvent dans une démarche de labellisation « Agneau Fermier, Label Rouge » garante d'un respect des conditions de la production inscrit dans un cahier des charges. Les agneaux ont une excellente croissance et les peaux, compte tenu de leur finesse et de leurs qualités reconnues, sont mieux valorisées que les peaux d'agneaux croisés ou d'autres races. Le fort potentiel de la Lacaune Viande pour la croissance et la production de carcasses sans excès de gras permet son utilisation soit en race pure, soit en croisement avec des races bouchères, pour améliorer davantage encore la conformation.

La race est ainsi utilisée soit en croisement pour la production d'agneaux par insémination artificielle ou par la lutte naturelle sur brebis laitières (agnelles ou brebis de réforme). Le fort potentiel de croissance valorise pleinement la conduite en bergerie. Par exemple, on note des gains moyens quotidiens (GMQ) supérieurs à 380 grammes pour les mâles nés de jumeaux entre l'âge de 30 et 70 jours. Le poids moyen à 70 jours est de 25 kg.

I.1.4.5 Les performances

La prolificité des agnelles sur l'ensemble des élevages sélectionneurs est de 181 % en lutte naturelle ; elle est de 191 % pour les brebis adultes en moyenne.

La croissance des mâles nés simples entre 0 et 30 jours est de 261 g et 194 g pour les mâles nés de jumeaux.

Tableau II: Performances de la race Lacaune Viande (France élevage 2010)

	Adultes	Agnelles
	Généralités	
Nombre de brebis par troupeaux	391	98
%	75%	25%
	Reproduction	
% de monte naturelle	59 %	95 %
% d'Insémination Artificielle	40%	2 %
Prolificité sur mon naturelle	177 %	165 %
Prolificité sur IA	194%	167 %
	Croissance des agneaux	
PAT 30 jours (Kg) male simple	13.4	12.4
PAT 30 jours (Kg) femelle simple	12.6	11.7
PAT 30 jours (Kg) male double	11.5	9.7
PAT 30 jours (Kg) femelle double	10.7	9.3
	Genotypes Tremblante	
Connu et résistant	84%	93%

La race Lacaune Viande est sélectionnée dans le cadre de deux programmes génétiques :

La sélection s'effectue grâce à l'évaluation des femelles sur leurs performances individuelles en ferme pour les qualités maternelles (la prolificité et la valeur laitière), sur les performances des

jeunes béliers en stations de contrôle individuel pour les caractères de croissance ou les qualités bouchères. L'évaluation des performances des béliers d'insémination artificielle sur descendance est réalisée pour les caractères maternels en ferme et pour les caractères bouchers grâce à la pesée des agneaux en centres d'élevage et aux contrôles des carcasses des agneaux à l'abattoir.

I.1.5. Schéma de sélection et objectifs

I.1.5.1 La sélection de la souche GEBRO

L'orientation et les objectifs sont : les qualités bouchères, maternelles et la rusticité. La qualité des carcasses est le souci majeur des éleveurs. Les consommateurs sont de plus en plus exigeants. Leurs attentes (faible adiposité) à travers le choix de caractères sélectionnables sont de plus en plus intégrées dans le schéma de sélection. De même, tous les caractères qui peuvent diminuer les charges d'exploitation (baisse des charges alimentaires, croissance rapide des agneaux...) font l'objet d'une recherche spécifique. Ce schéma prend donc en compte prioritairement les aptitudes bouchères :

- la vitesse de croissance,
- l'état d'engraissement,
- la conformation,
- le rendement des carcasses.

Les qualités maternelles sont maintenues :

- la prolificité,
- la production laitière.

Depuis 2003, un programme d'introgression d'un gène culard est réalisé dans le cadre du programme de sélection GEBRO. Cette expérimentation devrait permettre d'ajouter de la conformation aux gigots des agneaux tout en maintenant la rusticité et les qualités maternelles des brebis.

Cette souche dispose de performances bouchères améliorées (vitesse de croissance, état d'engraissement, conformation, rendement des carcasses).

La prolificité des agnelles chez l'ensemble des sélectionneurs est de 136 % en lutte naturelle, elle est de 158 % pour les brebis adultes en moyenne.

Le GMQ des mâles nés de portée simple entre 0 et 30 jours est de 265 et de 203 pour les mâles nés de portée double.

I.1.5.2 La sélection de la souche OVI-TEST

Cette souche viande très productive maintient les qualités d'une race adaptée à son milieu et à son mode d'élevage. La race a conservé sa rusticité, la capacité au déssaisonnement et ses qualités laitières nécessaires pour élever des agneaux tout en renforçant ses qualités bouchères. La prolificité naturelle des brebis est de 1,92, et celle des agnelles de 1,75.

Orientations et objectifs : Prolificité maternelle et rusticité.

La productivité du troupeau reste prioritaire et concerne :

- la prolificité et la maîtrise de la taille des portées,
- le déssaisonnement, la fertilité,
- la valeur laitière.

En tant que caractères complémentaires, ce schéma prend en compte les qualités de croissance et des carcasses depuis 1989 :

- la vitesse de croissance,
- l'état d'engraissement,
- la conformation,
- le rendement.

Tous les reproducteurs mâles utilisés dans le noyau de sélection sont résistants à la Tremblante (ARR/ARR), la quasi-totalité des femelles sont porteuses d'au moins un allèle ARR et sont donc résistantes à la tremblante. La présence de gènes responsables de la taille des portées a été mise en évidence dans la population Lacaune Viande Ovi-test. L'analyse en routine des marqueurs pour identifier le gène est réalisée sur tous les béliers et les agnelles de renouvellement des élevages en sélection. La gestion de la population par les accouplements raisonnés en tenant compte de la présence de ce gène chez les béliers sera réalisée à partir de 2011.

I.II La sélection génétique des animaux d'élevage

I.II.1 Les principes de base de l'amélioration génétique des animaux d'élevage

I.II.1.1 Déterminer les objectifs de sélection

Un programme de sélection doit servir à améliorer certaines caractéristiques d'une race. Au départ, il faut donc déterminer les caractères qui doivent être améliorés. Les caractères retenus sont ceux qui procurent un surcroît de revenu à l'éleveur, une augmentation de la rentabilité de la filière et une augmentation de la durabilité des systèmes.

Ainsi, une modélisation des revenus est nécessaire avec une pondération des caractères en fonction de leur importance dans les objectifs de sélection.

I.II.1.2 Dispositifs de contrôle des performances

Le contrôle des performances des animaux se fait à deux niveaux, dans les fermes et dans les stations collectives. Pour la sélection laitière, il s'agit du contrôle laitier qui a lieu une fois par mois environ au cours de deux traites successives avec détermination des TB et TP à partir d'un mélange du lait du soir et du matin, et une production estimée à partir du résultat du jour. Des mesures morphologiques sur les animaux sont standardisées par le comité international pour le contrôle des performances en élevage (ICAR), et mis en œuvre dans les élevages commerciaux.

Pour appartenir à ce dispositif, il est nécessaire d'avoir les informations sur la filiation des animaux, et ensuite que l'éleveur soit inscrit dans la base de sélection des dispositifs officiels de contrôle des performances.

I.II.1.3 Quantification de la variabilité génétique

Pour certains caractères, il est évident que quelques-uns des milliers de gènes de l'animal ont un effet prépondérant pour expliquer les performances. Dans ce cas on parle de gène à effet majeur. Pour d'autres caractères, la génétique quantitative s'appuie sur le modèle polygénique. Cette approche ignore les gènes impliqués dans le déterminisme du caractère.

Dans d'autres situations certains gènes ont un effet intermédiaire sur le caractère. On parle dans ce cas-là de QTL qui sont en fait des régions chromosomiques ayant un effet sur le caractère étudié sans que l'on sache si un ou plusieurs gènes sont impliqués.

Les caractères quantitatifs présentent plusieurs particularités non génétiques qui les distinguent des caractères dits non quantitatifs ou mendéliens : ils prennent une valeur numérique, leur

variation est généralement continue et leur expression est sous l'influence de l'environnement. Ceux qui sont retenus ont un intérêt économique fort.

Leur déterminisme génétique est complexe car chacun d'eux est gouverné par un nombre élevé à très élevé de gènes qui ont des effets additifs ou sont en interaction. La performance d'un animal (valeur phénotypique) dépend des effets des gènes et de l'action de l'environnement.

Ce modèle est résumé dans l'équation suivante : $P=A+I+E$, avec A valeur génétique additive, D, la valeur génétique de dominance et I, l'épistasie qui correspond à la somme de l'effet produit par l'interaction des gènes présents à des loci différents.

Les effets dus au milieu ne sont pas transmis, et les interactions ne le sont pas obligatoirement. Donc pour juger des candidats à la sélection, il importe seulement d'estimer leur valeur génétique additive globale.

Le principe de la sélection est donc le suivant : il faut conserver les animaux dont la valeur génétique additive est la plus grande et les utiliser pour la sélection intra-race en les reproduisant entre eux.

Cependant l'estimation de la valeur A n'est pas facile ; il faut soit mesurer les performances ou bien utiliser l'outil génomique. Une autre possibilité est d'utiliser le croisement entre races pour exploiter la valeur génétique de dominance afin de trouver des interactions bénéfiques.

Pour utiliser la sélection il faut donc estimer la valeur génétique additive des animaux candidats à la sélection.

I.II.1.3.1 Notion d'héritabilité d'un caractère quantitatif

Au sein d'une population, pour un caractère donné, les écarts phénotypiques entre animaux s'expliquent par des valeurs génétiques additives différentes, par des effets d'interactions diversifiés et par des conditions environnementales différentes. L'efficacité de sélection est donc d'autant plus élevée que l'héritabilité d'un caractère est élevée.

Dans une population et pour un caractère quantitatif donné, on sait que la variabilité des performances à une triple origine : une variabilité génétique additive, une variabilité due aux interactions et une variabilité due au milieu. La sélection reposant sur l'existence d'une variabilité génétique additive, il est donc important de connaître la fraction de la variabilité phénotypique

qui est d'origine génétique additive. On a donc défini le terme de coefficient d'héritabilité d'un caractère quantitatif : $h^2 = \text{variabilité génétique additive} / \text{variabilité phénotypique}$.

Quand un caractère présente une héritabilité forte, l'influence du milieu sur son expression est faible, la variabilité génétique additive est élevée, les différences génétiques additives entre individus sont donc grandes. La sélection peut alors permettre d'obtenir un progrès génétique à la génération suivante. L'estimation de ce paramètre h^2 se fait en comparant les performances d'individus apparentés. Ensuite par régression linéaire on obtient ce paramètre. L'héritabilité est donc un paramètre estimé.

I.II.1.3.2 Notion de corrélation génétique

La connaissance de l'héritabilité des caractères quantitatifs est indispensable pour établir une stratégie de sélection. D'autres paramètres doivent aussi être connus comme la corrélation génétique entre deux caractères pris deux à deux pour vérifier qu'un gain sur les performances d'un caractère ne s'accompagne pas d'une perte de performances sur l'autre caractère (Figure 3).

Quand il existe au moins deux caractères à sélectionner et qui sont négativement corrélés, on utilise la méthode de l'index de synthèse qui consiste à estimer la valeur génétique additive de chaque candidat pour chaque caractère de réaliser une régression linéaire entre les deux paramètres et à sélectionner les individus qui sont au-dessus de cette droite.

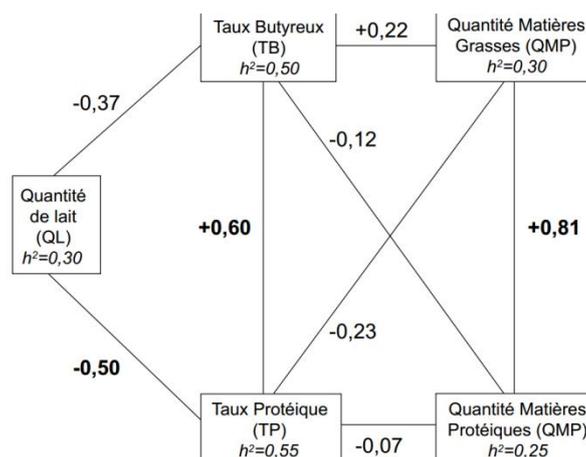


Figure 3: Exemples de corrélation génétique entre certains caractères d'intérêt majeur en élevage laitier (Jussiau et al ; 2010)

I.II.1.3.3 Estimation de la valeur génétique additive d'un individu : l'indexation

L'index est l'estimation de la valeur génétique additive d'un individu, obtenue à partir de ses propres performances ou de celles de ses apparentés. Il permet avant tout de classer les candidats reproducteurs à l'échelle de la race et d'un élevage. Un index a plusieurs caractéristiques : il est calculé en écart à une base qui vaut 0 ou 100, il est accompagné d'un coefficient de détermination (CD) qui quantifie sa précision, et enfin, il est actualisé en recueillant les performances des individus tout au long de leur vie.

Les nombreux index disponibles sont utiles pour la sélection par les éleveurs et les structures de sélection qui peuvent ainsi mesurer les progrès génétiques réalisés, situer l'élevage par rapport à la race, évaluer la responsabilité de la génétique et celle du milieu dans l'évolution des performances d'un troupeau ou de la race.

Ces index sont calculés grâce à des estimateurs statistiques à partir des informations disponibles (données brutes et outils moléculaires). A l'heure actuelle, c'est la méthode BLUP pour Best Linear Unbiased Predictor qui est utilisée. Cette méthode consiste à réaliser 5 opérations :

- Modéliser les performances
- Constituer deux fichiers : un fichier de performances et l'enregistrement de la généalogie
- Construire un système d'équations
- Résoudre le système d'équations
- Valider les résultats

La méthode BLUP s'apparente à une sélection de type combiné puisque toute l'information disponible sur l'individu et sur ses apparentés est prise en compte dans le calcul périodique des index.

Deux types d'index existent. Tout d'abord, les index élémentaires qui ne quantifient qu'un caractère, et ensuite les index synthétiques qui consistent à affecter à chaque index élémentaire un coefficient de pondération qui dépend des paramètres génétiques du caractère et de son importance économique.

Le but de toute méthode de sélection est d'estimer la valeur génétique additive des candidats à la sélection. Cette estimation (indexation) peut être effectuée à partir des performances des candidats eux-mêmes mais aussi à partir des animaux apparentés.

I.II.1.4 Mise en œuvre du programme de sélection

La définition d'un objectif global, en termes économiques pour l'ensemble de la filière, doit précéder la mise en œuvre de tout programme de sélection. A partir de cet objectif global sont établis des objectifs de sélection qui sont des caractères pour lesquels on recherche une amélioration de la valeur génétique additive moyenne pour les générations suivantes. Si ce caractère n'est pas mesurable, on recourt à des critères indirects qui le sont. Pour être choisi comme critère de sélection, un caractère doit avoir plusieurs caractéristiques : des corrélations génétiques favorables et élevées avec les autres critères de sélection, une héritabilité assez forte, l'absence de corrélation génétique défavorable avec les caractères qui ne sont pas adoptés comme objectifs, une mesure facile et peu coûteuse.

Trois étapes peuvent donc être distinguées dans une démarche générale de sélection : d'abord, le recueil des informations du contrôle des performances puis l'estimation de la valeur génétique additive des candidats reproducteurs ou indexation et enfin le choix et la mise en service des reproducteurs les plus intéressants. L'enchaînement de ces étapes est plus ou moins long en fonction des méthodes employées.

Chez les bovins, la sélection se fait à deux niveaux : d'abord chez l'éleveur à la hauteur de 10% avec la conservation des jeunes génisses qui avait des parents possédant de bons index, mais la majorité de la sélection se fait grâce à la sélection des taureaux d'insémination artificielle par les entreprises de sélection.

En fonction des objectifs de sélection choisis, il faut trouver des marqueurs qui permettent d'estimer la valeur de l'objectif. Les marqueurs doivent être facilement repérables, peu coûteux et associés de façon linéaire à l'objectif de sélection.

On peut distinguer quatre méthodes de sélection qui peuvent être utilisées :

-la sélection sur ascendance à partir des index des parents, elle est précoce

-la sélection individuelle, à utiliser pour les caractères dont l'héritabilité est forte car les mesures sont faites directement sur l'animal à sélectionner.

-la sélection sur collatéraux avec des individus apparentés

-la sélection sur descendance

Au fur et à mesure de la vie de l'animal, le Coefficient de Détermination d'un index se rapproche de 1.

On procède ensuite à l'évaluation génétique proprement dite, pour cela, on essaye de prédire les valeurs d'élevage des candidats à partir du phénotype et du pédigrée. On procède ensuite à la sélection des parents. Le progrès génétique d'une génération à l'autre est ensuite proportionnel à :

- la déviation génétique standard

- la différence de sélection entre les parents et les autres animaux

-la corrélation entre la vraie valeur et l'estimation.

I.II.2 La résistance des ruminants aux mammites : mesure des performances et évolutions génomiques

La réduction des mammites chez les ruminants producteurs de lait est essentielle pour permettre à ces élevages d'être compétitifs, ainsi que pour garantir un prix du lait stable tout au long de la filière de production jusqu'au consommateur. Etant donné que les mesures thérapeutiques et prophylactiques ne sont pas toujours suffisantes, il est nécessaire de trouver d'autres approches pour améliorer la santé mammaire, par exemple en augmentant la résistance aux infections. L'un de ces outils est la sélection d'animaux les plus performants en terme de résistance aux infections mammaires. Cette sélection est possible en utilisant les mesures directes des performances ou bien par l'étude du génome des géniteurs en sélectionnant les animaux porteurs des allèles les plus favorables. Et dont la descendance a une moindre sensibilité aux mammites.

Des différences existent au niveau de l'incidence et de la fréquence des infections mammaires entre les races et au sein d'une même race. La variabilité génétique sous-jacente est grande, mais l'héritabilité des caractères est faible à cause du rôle et de l'influence de nombreux facteurs environnementaux. Peu d'études se sont intéressées à l'héritabilité estimée des infections mammaires. Cependant les résultats obtenus sont concordants et donnent des héritabilités faibles : 0.02 à 0.04 (*Weller et al., 1992*) et 0.1 à 0.2 (*Detilleux et al., 2002*). Les mesures de l'héritabilité des

cas cliniques sont plus nombreuses et donnent des résultats similaires : 0.02 à 0.04 (*Heringstad et al., 2008*).

La variabilité génétique est diluée par une grande variabilité phénotypique. L'héritabilité augmente pendant la lactation car la part environnementale diminue. L'expression génétique entre la cellularité et les mammites cliniques est la même malgré une faible corrélation phénotypique.

I.II.2.1 Mesure des caractères de résistance aux mammites

La résistance des animaux aux infections mammaires est à la fois liée à leur fond génétique mais aussi à des facteurs externes physiologiques et environnementaux. La fréquence des mammites est en augmentation à cause de la forte orientation de la sélection vers la production qui est antagoniste de la résistance aux mammites.

Au milieu des années 1990, les objectifs de sélection étaient surtout liés à la production, la composition du lait et enfin aux caractères phénotypiques, dont la conformation de la mamelle. Seuls les pays scandinaves intégraient déjà, dans leurs objectifs de sélection, la résistance aux mammites (*Heringstad et al., 2008*). Ces cinq dernières années, à force de privilégier uniquement les caractères de productivité, une détérioration de la fertilité et de la capacité des animaux à lutter contre les infections mammaires a semble-t-il été constaté.

De nombreuses études ont permis de démontrer un antagonisme génétique entre productivité et sensibilité aux mammites, et donc une corrélation entre CCS et production. Les raisons ne sont pas encore connues mais une compétition pour l'allocation des ressources pourraient en être la cause.

Aujourd'hui on estime que 10 à 30% des objectifs de sélection concernent la cellularité du lait et la résistance aux mammites (*Colleau, Le Bihan-Duval, 1995*).

Dans le schéma de sélection actuel, la mesure des performances est réalisée grâce à des mesures directes : bactériologie dans de rares pays, observation directe de la mamelle ainsi que des mesures indirectes basées essentiellement sur la concentration des cellules du lait, ou la conductivité.

La bactériologie est sans doute la méthode la plus précise mais sa sensibilité est en grande partie liée à la répétition et des prélèvements et au nombre d'échantillons traités. Cette méthode est peu utilisée dans les schémas de sélections car elle est difficile et coûteuse à mettre en œuvre à une large échelle. Une des techniques utilisées pour détecter les mammites sub-cliniques est de déterminer la concentration des cellules du lait. Celle-ci va dépendre de la capacité de réaction de l'hôte mais aussi de l'identité de l'agent impliqué.

I.II.2.1.1 Les mammites cliniques

Dans de nombreux programmes de sélection, les informations concernant les cas cliniques d'infections mammaires sont collectées et les animaux mâles dont la descendance à une fréquence de mammites cliniques inférieure à la population sont retenus pour l'amélioration génétique. Seuls les pays scandinaves où tous les traitements vétérinaires sont enregistrés, sont en mesure d'utiliser cet outil de sélection (*Heringstadt et al., 1999*) ; d'autres pays, dont la France s'engagent dans cette voie, avec difficultés.

Cependant la variabilité génétique pour ce caractère est faible, et son héritabilité est estimée à 0.1 (*Rupp, Boichard, 2003*). De plus, au vu de la complexité de ces infections et de leur caractère souvent sub-clinique, il est peu évident de pouvoir collecter toutes les informations nécessaires. En outre, la détection des signes cliniques de mammité est souvent difficile pour les éleveurs mais aussi pour le vétérinaire en raison de la faible spécificité des anomalies observées.

I.II.2.1.2 La diminution de la production

Un des premiers critères qui alerte sur la présence d'une mammité est la chute de production laitière. Cependant c'est souvent le paramètre le moins sensible pour la détection d'une infection mammaire. La corrélation génétique entre mammites et production laitière a été estimée à 0.45 (*Boichard et al., 1999*).

I.II.2.1.3 Concentration cellulaire du lait individuelle (CCSi)

Une des techniques pour détecter les mammites sub-cliniques est de déterminer la concentration leucocytaire du lait.

La migration des cellules immunitaires du sang vers le tissu mammaire et le lait et leur capacité à éliminer les pathogènes sont les éléments clés pour combattre les infections. L'infection provoquée par une bactérie induit presque systématiquement une réaction inflammatoire permettant de la combattre.

Dans la plupart des pays qui mettent en œuvre une sélection pour la résistance aux mammites, c'est la cellularité du lait qui est utilisée comme critère de sélection dans les programmes d'amélioration génétique. Celui-ci possède tous les critères qui permettent de l'inclure dans les programmes de sélection : la valeur CCS augmente assez précocement au début de l'infection mammaire, et la corrélation génétique avec les mammites cliniques est élevée. Elle est facilement mesurable de manière quasi-quotidienne, ou au moins mensuelle dans les pays qui pratiquent le contrôle laitier, et

l'héritabilité est comprise entre 0.1 et 0.14, ce qui est plus élevé que celle des mammites cliniques (Mrode, Swanson, 1996).

Les nouvelles approches de sélection sont basées sur le fait qu'il existe une association positive entre infections mammaires et augmentation du CCS. Avec cette approche, la fréquence des mammites commence à diminuer chez les bovins laitiers (Rupp, Boichard, 2003). Une diminution du nombre de cellules semble indiquer que l'animal n'est plus exposé aux agents pathogènes responsables des infections mammaires et/ou que l'infection ne s'établit pas et dure moins longtemps.

Néanmoins on peut se demander si la cellularité du lait est un bon marqueur. En effet les échantillons de lait collectés une fois par mois environ, à des intervalles de temps relativement longs, ne reflètent peut être pas suffisamment la santé de la mamelle entre les prélèvements. Cela induit donc un biais dans le calcul des valeurs génétiques des animaux (Dettleux, Leroy, 2000). De plus le lait collecté est issu des quatre quartiers ce qui dilue la concentration réelle du ou des quartier(s) atteint(s). Certaines études remettent en cause la validité du CCS comme marqueur de résistance aux mammites. En effet chez des animaux infectés expérimentalement par une souche de *Staphylococcus aureus*, le nombre de cellules après infection est plus élevé chez les animaux qui apparaissent résistants par rapport à ceux qui développent une forte inflammation de la mamelle et une infection chronique (Piccinini et al., 1999).

En abaissant de manière trop forte, la quantité de cellules dans le lait, la crainte est de voir diminuer en parallèle la capacité de l'organisme à se défendre contre l'infection. Une quantité minimale de cellules dans le lait pourrait être nécessaire dans la protection de la mamelle contre les éventuelles infections. (Schukken et al., 1997). Selon ces mêmes auteurs, des taux cellulaires de 300 à 400 000 cellules/mL protégerait la mamelle contre des infections expérimentales.

Cependant il n'a pas été constaté d'augmentation du risque de mammites avec un CCS bas. Au contraire, les animaux qui ont CCS bas avaient plutôt un risque diminué de développer une mammite ultérieurement (Rupp, Boichard, 2003). Différents auteurs ont investigué la relation qui existait entre valeur de CCS et mammites cliniques en utilisant l'évaluation génétique. En augmentant d'une unité la valeur de CCS, la fréquence des mammites chez les animaux augmente de 36% (Cranford, Pearson, 2001). Des niveaux bas de CCS dans le lait ne doivent pas être considérés comme une cause de résistance ou comme le mécanisme de la résistance, mais comme un moyen de détecter les infections et les animaux sensibles.

En outre, la distribution des valeurs des CCS dans la population laitière est biaisée avec une majorité de valeurs en dessous de 100 000 cellules, et une petite proportion de valeurs très élevées, c'est-à-

dire supérieures à plusieurs millions. De plus de nombreux facteurs influencent cette mesure ; une transformation logarithmique est donc nécessaire.

I.II.2.1.4 Conformation de la mamelle

Les caractères de conformations et de mensurations mammaires semblent être de potentiels outils dans les programmes de sélection et d'élevage. Les mesures sont faciles, disponibles, et l'héritabilité est plus forte pour les CCS du lait (0.3 à 0.4 pour la profondeur de la mamelle, l'attachement ou le placement des trayons (*Harris et al., 1992*)). Il est clairement établi que les animaux qui possèdent une attache de la glande mammaire et des trayons hauts sont plus résistants à l'entrée des agents pathogènes (*Rupp, Boichard, 1999*).

Une association favorable est établie entre CCS, mammites cliniques et type de mamelle. Des mamelles hautes, plus solidement attachées seraient moins fréquemment infectées. La corrélation génétique est de -0.19 à -0.70. La relation avec les longueurs des trayons est moins claire.

I.II.2.1.5 Autres caractères de résistance

De nombreuses contradictions existent entre les différentes études concernant la relation entre vitesse d'éjection du lait, longueur des trayons et mammites (*Boettcher et al., 1992*). La vitesse d'éjection du lait est corrélée au CCS. La relation n'a pas été établie pour les mammites cliniques. Il est logique de penser qu'une traite plus rapide avec ouverture plus aisée des sphincters pourrait être associée à une pénétration facilitée des bactéries. Mais la capacité à éliminer l'infection serait-elle différente ? D'autres études sont nécessaires pour répondre à cette question.

La forme de l'extrémité du trayon pourraient être un caractère d'intérêt car il est très héritable avec une valeur de 0.6 (*Detilleux et al., 2002*) ; des informations complémentaires sont cependant nécessaires.

I.II.2.1.6 Relation fertilité et longévité fonctionnelle

Des études récentes ont montré qu'une réduction de la fertilité est associée à une résistance aux mammites. *Weller et al* ont trouvé une corrélation positive entre CCS et index de fertilité.

D'autres méthodes plus ou moins bien standardisées peuvent être utilisées comme la mesure de la conductivité.

Beaucoup d'études montrent qu'intégrer les paramètres liés à la réponse immunitaire seraient d'intérêt dans les schémas de sélection.

I.II.2.2 Evaluation génétique de la résistance aux mammites

La génomique est la branche de la génétique qui étudie le génome dans le but de dresser l'inventaire des gènes d'un organisme, pour en comprendre la fonction et l'expression. Une nouvelle approche du déterminisme génétique des caractères d'intérêt conduit à discuter le modèle polygénique et à mettre en évidence des gènes à intérêt moyen : les QTL

I.II.2.1.1 Notion de QTL (Quantitative Trait Loci)

Les QTL sont des gènes ou des portions du génome qui se comportent comme des gènes admettant des allèles variables, et ayant un effet important sur les caractères étudiés. Ces portions de génome polymorphes expliquent en grande partie les différences constatées pour un ou plusieurs caractères quantitatifs entre les animaux d'une population. Une grande majorité des gènes ont des effets très faibles sur les caractères quantitatifs ; seule une minorité a des effets plus forts, que l'on peut identifier à travers les QTL.

Pour localiser un QTL, plusieurs méthodes existent :

-L'analyse de liaison. En exploitant une structure familiale, elle analyse la co-segregation entre marqueurs et caractères à l'intérieur des familles.

-L'étude d'association qui est la mise en évidence d'associations entre marqueurs et caractères dans les échantillons d'individus non apparentés de façon proche (déséquilibre de liaisons)

-Ou une combinaison des 2 approches précédentes.

Dans tous les cas pour qu'un QTL puisse être détecté, il faut disposer de nombreux marqueurs moléculaires pour cartographier l'ensemble du génome.

I.II.2.1.2 Notion de marqueurs génétiques

Un marqueur est constitué par une région du génome qui est neutre, c'est-à-dire sans effet sur les performances par ailleurs variable d'un individu à l'autre. De ce fait, il est relativement facile de tracer l'origine d'un marqueur d'une génération à l'autre. Les marqueurs les plus utilisés aujourd'hui sont les microsatellites et suivront les SNP. Ces marqueurs ont deux caractéristiques majeures :

- un polymorphisme élevé qui permet de distinguer l'origine parentale des allèles à un locus donné.

- une faible distance avec le gène d'intérêt : pour que le marqueur soit le plus spécifique de l'allèle d'intérêt.

Ces marqueurs ont plusieurs applications en génomique ; ils permettent :

-de cartographier et baliser l'ensemble du génome

-de renseigner le généticien sur la transmission de certains gènes d'intérêt et de faire de la sélection assistée par marqueurs.

-de l'identification et du contrôle de filiation

L'utilisation des marqueurs permet aussi le clonage positionnel. Cette méthode consiste à isoler un gène uniquement à partir de sa localisation dans le génome. Depuis 20 ans l'utilisation des marqueurs a permis d'identifier des zones spécifiques du génome porteuses de QTL. La sélection aujourd'hui combine à la fois la méthode classique et l'utilisation de marqueurs moléculaires pour faire de la sélection assistée par marqueurs.

I.II.2.1.3 Les QTL et les gènes candidats

Deux approches différentes de sélection génomique peuvent être utilisées dans les programmes actuels : soit sélectionner des animaux qui possèdent des allèles favorables pour une petite quantité de gènes qui ont des effets forts (QTL), soit sélectionner des animaux qui possèdent de nombreux gènes d'intérêts chacun ayant un petit effet.

Cette approche nécessite bien sur des connaissances solides sur les processus pathologiques car certains allèles peuvent être bénéfiques contre certains agents pathogènes et négatifs vis-à-vis de certains autres. Par exemple, les gènes codant pour les TLR semblent intéressants car ces protéines reconnaissent des patterns de molécules antigéniques différentes et non spécifiques de microorganismes d'une classe donnée.

Dans la seconde approche : les gènes ne sont pas identifiés et les animaux sont sélectionnés grâce à leurs index génotypiques. Ici les chercheurs ont catalogué les index de compétence immunitaire en se focalisant sur tous les aspects de la réponse immunitaire. Cependant certains de ces index ne garantissent pas forcément une corrélation positive avec d'autres index d'intérêts. Il serait judicieux de se focaliser sur ceux de la réponse immunitaire innée car elle influence très fortement la réponse adaptative.

La sélection assistée par marqueurs va permettre de compléter les index habituels par la connaissance du génotype à certains QTL influents. La méthodologie utilisée est une extension directe du BLUP à un modèle incluant à la fois un effet polygénique et des effets de QTL.

Dans les deux approches, l'objectif de sélection est d'améliorer la résistance aux infections vis-à-vis des agents pathogènes : c'est la notion de résilience. Il est plus judicieux de vouloir travailler sur la résilience pour éviter une co-évolution des agents pathogènes. Tout cela est bien sur fonction de l'environnement et du polymorphisme génétique est probablement la meilleure façon d'augmenter les capacités de résistance d'un organisme.

Compte tenu de l'importance des réponses immunitaires et inflammatoires dans l'apparition des mammites, il semble incontournable de s'intéresser aux variations génétiques entre les individus dans ce domaine et d'isoler certaines portions du génome d'intérêt. Beaucoup d'études montrent qu'intégrer les paramètres liés à la réponse immunitaire serait bénéfique aux schémas de sélection (*Kelm et al., 1997 ; Detilleux et al., 1994*).

Les principaux caractères étudiés sont d'une part la réponse anticorps et d'autre part la fonctionnalité des neutrophiles qui sont essentiels dans la lutte contre les infections mammaires (*Schukken et al., 1997 ; Sordillo et al., 1997*). L'héritabilité de la production d'anticorps dans le lait paraît être assez élevée (*Detilleux, 2002*).

I.II.2.1.3.1 Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH)

Depuis plusieurs années, les gènes codant pour le Complexe Majeur d'Histocompatibilité sont étudiés à cause de son rôle essentiel dans l'induction et la régulation de l'immunité acquise. Des études ont montré une décroissance de la cellularité du lait en association avec certains allèles des gènes codant pour le CMH de classe I dans les troupeaux de race Holstein (*Weigel et al., 1991*). Ainsi de nombreux allèles du CMH de classe I sont associés à une certaine résistance aux mammites.

En ce qui concerne le CMH de classe II, les études portent surtout sur l'exon 2 du gène DRB3 qui code pour la poche du peptide antigénique qui est très polymorphe. Il existe de nombreuses différences entre les études. Cela tient à plusieurs raisons. Tout d'abord des environnements différents dans les études induisent une pression infectieuse variable par des agents pathogènes différents. Ensuite, le rôle d'autres gènes doit entrer en compte. Une analyse des haplotypes serait donc plus judicieuse. Un allèle pouvant entraîner plutôt une sensibilité ou plutôt une résistance en fonction du germe.

I.II.2.1.3.2 Les polynucléaires neutrophiles

Le signal initial lors de la survenue d'une infection est abondant et spécifique de l'agent infectieux qui l'a déclenché. Le nombre de leucocytes recrutés, la nature et l'intensité de l'interaction entre PNN et cellules endothéliales pour la diapédèse, et la rapidité de migration des cellules sont des paramètres cruciaux pour combattre une infection dans les tissus infectés.

Les animaux qui ont des CCS bas, et peu de mammites et sont rarement infectés au final, leurs neutrophiles sont apparemment plus efficaces *in-vivo* (Kelm et al., 1997).

Le nombre de cellules sanguines dans la période post-partum est héritable (0.87), au contraire de la capacité de migration en réponse aux chimiokines (Dettleux et al., 1994). L'héritabilité de la migration neutrophilique et de la phagocytose sont respectivement de 0.2-0.4 et de 0.3-0.7 (Dettleux, 2002).

Les neutrophiles détruisent et phagocytent les micro-organismes, mais ils libèrent aussi des métabolites oxydatifs qui provoquent des dommages à l'épithélium et en conséquence, une diminution de la production lactée (Paape et al., 2000). L'intensité de la réponse immunitaire est centrale dans la prévention de la survenue des mammites. La phagocytose des PNN en voie de lyse par les macrophages est importante pour la résolution de l'infection (Sladek and rysanek 2001), mais l'induction de cette phagocytose doit être accompagnée d'une concentration adéquate de macrophages fonctionnels pour limiter les effets secondaires, dont la nécrose et une inflammation tissulaires exacerbées.

I.II.2.1.3.3 Lysozyme, lactoferrine et DALB

La résistance à des infections comme les mammites est une fonction complexe qui fait intervenir de nombreuses voies biologiques à la fois cellulaires et moléculaires. Elle est sous la dépendance de nombreux gènes.

De nombreux auteurs se sont penchés sur la mutation du gène CD18 (BTA1) responsable du syndrome de défaut d'adhésion leucocytaire bovin (DALB) dans la race Holstein. CD18 code pour la sous-unité bêta d'une famille de molécules d'adhésion et l'allèle muté conduit à l'absence d'expression de la β -2 intégrine, qui est normalement exprimée à la surface des leucocytes. Pour la diapédèse du compartiment sanguin vers le tissu mammaire, un contact étroit entre les cellules endothéliales et les neutrophiles est nécessaire. Ce contact est notamment permis par la β 2 intégrine. Les animaux homozygotes pour ce gène muté ont une diapédèse altérée, ce qui les rend

sensibles à de nombreuses infections et les condamne à un âge peu avancé (6 mois environ). Cependant chez les individus hétérozygotes pour le gène anormal, aucune corrélation n'a été observée entre la présence du gène modifié et le nombre de cellules dans le lait (*Boichard, Brochard, 2012*).

Les observations faites sur des animaux hétérozygotes pour l'allèle BLAD sont différentes au niveau génétique et phénotypique. Ainsi certains auteurs (*Kelm et al., 1997*) ont trouvé de fortes corrélations génétiques entre CCS et mammites cliniques pour les hétérozygotes alors que *Wanner et al., 1998* n'ont pas observé de différences significatives.

Le gène codant pour la lactoferrine (chromosome 22), une protéine de l'immunité innée possédant une importante activité bactériostatique et le gène codant pour les lysozymes ont eux aussi été étudiés. La concentration en lactoferrine est héritable (0,4) et prévient la croissance des coliformes et des staphylocoques dans la glande mammaire involuée (*Sordillo et al., 1997*). Aucune corrélation entre les divers variants génétiques et la résistance aux mammites n'a été démontré (*Seyfert et al., 1999*).

I.II.2.1.3.4 Chimioquinas et complément

Il existe de grosses différences entre les animaux sur la capacité à générer certaines chimiokines dans le lait, notamment le fragment C5a du complément (*Schuster et al., 1997*). L'héritabilité de la concentration sanguine du complément a été évaluée à 0,4-0,5 (*Detilleux., 2002*).

D'autres cytokines de la phase précoce de l'inflammation comme l'IL-1, le TNF-alpha sont codées par deux gènes très voisins des gènes codant le complexe majeur d'histocompatibilité de classe I (Bola) sur le chromosome 23 (*Mc shane et al., 2001*); ils sont impliqués dans la régulation et la prolifération des cellules somatiques dans le lait (*Salamone et al., 2001*).

Les concentrations sériques des protéines précoces de la réponse inflammatoire sont corrélées à la sévérité de l'infection expérimentale à *E. coli*, et pourrait servir de caractère de résistance (*Hirvonen et al., 1999*).

I.II.2.1.3.5 Les QTL des mammites

Pour la sensibilité aux mammites, plusieurs QTL ont été identifiés en utilisant comme critère la concentration des cellules somatiques et les mammites cliniques chez les bovins laitiers (*Rupp et al., 2003*)

I.II.3 La sélection dans la race Lacaune

I.II.3.1 Objectifs et critères de sélection

Le programme de sélection de la race Lacaune, après avoir été pendant longtemps basé sur la seule quantité de lait, prend également en compte aujourd'hui, des critères d'amélioration des taux, des caractères fonctionnels (conformation de la mamelle), et de diminution de la concentration des cellules somatiques. Depuis 1990, le programme de sélection a permis un progrès génétique annuel de plus de 5 Litres par lactation, de 0,19 g/L du Taux Butyreux et de 0,16 g/L du Taux Protéique (INRA). L'héritabilité des caractères morphologiques est faible (0,2-0,3). Les corrélations génétiques entre les caractères de production laitière sont comparables à celles rencontrées chez les bovins laitiers.

Aujourd'hui les objectifs de sélection sont basés sur :

- L'aptitude laitière et fromagère
- La concentration des cellules somatiques
- Le pointage morphologique de la mamelle
- La résistance à la tremblante

I.II.3.2 Différences avec la sélection laitière bovine

Contrairement aux bovins laitiers, la fréquence des mammites cliniques dans la race Lacaune Lait est très inférieure à celle des mammites sub-cliniques (*Barillet et al., 2001*). La part de mammites cliniques chez les brebis en première lactation atteint 5% selon ce même auteur, alors qu'elle est de 30% pour les mammites sub-cliniques. L'héritabilité des CCS a été estimée à 0,15, et la corrélation génétique entre CCS et production laitière est faiblement positive, autour de 0,15. Cependant cette dernière montre une grande variation au cours de la lactation : de favorable (-0,48) à antagoniste (0,27).

De même, aucun antagonisme n'a été identifié entre mammites cliniques et production laitière. Cependant le faible nombre de mammites cliniques dans cette race peut expliquer cette observation (*barillet et al., 2001*).

D'après ces résultats, l'index CCS peut être utilisé dans un objectif d'augmentation de la résistance des animaux aux mammites, comme chez les bovins laitiers.

I.II.3.3 Contrôle des performances en ferme et indexation

Deux niveaux du contrôle laitiers sont proposés :

-le contrôle laitier officiel (CLO) qui est effectué mensuellement à la traite du matin et à 6 ou 7 reprises dans les élevages en sélection au cours de la campagne, soit 4 à 7 contrôles par brebis. Il porte à la fois sur la quantité de lait produit pour toutes les brebis en lactation, et sur les taux et les CCS pour les brebis en première et deuxième lactation.

-le contrôle laitier simplifié porte uniquement sur la quantité de lait qui est mesurée à 3 ou 4 reprises au cours de la campagne, soit 2 à 4 contrôles par brebis. Cette dernière sert uniquement à la sélection intra-troupeau car il n'y a pas d'indexation des reproducteurs.

Les filiations et l'ensemble des lactations enregistrées depuis 1978, ainsi que les données issues de la génomique sont prises en compte. L'indexation fait appel à la méthode « BLUP modèle animal ». Les principaux effets du milieu identifiés étant : le troupeau, le mois et l'âge de la mise bas, le numéro de lactation, l'intervalle entre la mise bas et le premier contrôle, et le mode d'échantillonnage pour les taux et les quantités de matière utile.

Cinq index élémentaires sont publiés, ils sont exprimés en écart à une base mobile intra-race : lait, taux protéique, taux butyreux, matière protéique, matière grasse. Un index synthétique global est ensuite calculé. Pour la race Lacaune, cet index est : $MG+1.85MP+0.2TP$. Depuis 2005, la morphologie de la mamelle et les CCS sont intégrés. Depuis 2007, il représente 50% de la valeur de cet index.

I.II.3.4 Architecture générale du programme de sélection

Les programmes de sélection de la race Lacaune sont structurés de la même façon que ceux des bovins laitiers. Ils comportent trois étapes :

La figure 4 présente l'organisation générale du programme de sélection de la race Lacaune Lait.

I.II.3.4.1 Sélection sur ascendance

Près de 20 000 mères à béliers font l'objet d'accouplements programmés avec des pères à béliers. Les autres brebis de la base de sélection constituent le support du testage par accouplement avec des béliers améliorateurs.

I.II.3.4.2 Sélection individuelle

Parmi les jeunes mâles issus d'accouplements planifiés, 2500 correspondent aux normes d'ascendance définies par l'organisme de sélection. Après sevrage à l'âge d'un mois environ, 2000 agneaux entrent en centres d'élevage jusqu'à l'âge de 6-7 mois ; environ un tiers de ces jeunes béliers est éliminé sur des critères de développement, et de standard de race. A l'issue de ce tri, 500 jeunes mâles environ sont mis en testage dans le noyau de sélection ; les autres sont vendus à des élevages commerciaux.

I.II.3.4.3 Sélection sur descendance

Afin d'obtenir une quarantaine de filles en lactation, 100 inséminations par mâle sont réalisées dans 7 à 9 troupeaux environ. Les performances des filles et les index de leur apparentés servent à estimer la valeur génétique de chaque bélier dont les index sont connus dès l'âge de 30 mois. A l'issue du testage, les béliers les mieux classés sont conservés comme béliers améliorateurs. La diffusion du progrès génétique est réalisée par l'insémination artificielle mais aussi par la vente de certains béliers.

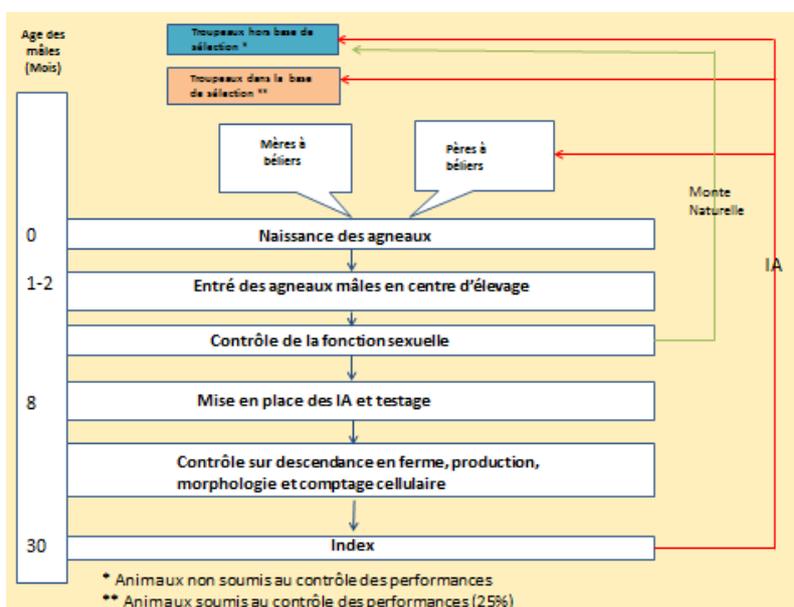


Figure 4 : Configuration du programme de sélection de la race Lacaune lait

I.III Contexte scientifique et recherche de QTL de résistance/

prédispositions aux mammites

Les méthodes de la sélection génomique permettent d'envisager la sélection génétique pour la résistance aux mammites d'une façon nouvelle, en considérant les informations acquises grâce à la détection des variations nucléotidiques à l'aide d'une puce SNP à l'échelle du génome.

En outre, ces approches permettent l'identification des loci d'intérêts majeurs. Ces approches ont été appliquées à la recherche de QTL contrôlant la résistance aux mammites, à travers l'utilisation de l'index CCS comme critère corrélé à la résistance.

Dans le cadre du projet sheepSNPQTL réalisé à l'INRA, cette analyse a conduit à l'identification d'un QTL de résistance aux mammites situé sur le chromosome 3 ovin (OAR3). Pour cela, mille onze béliers Lacaune, utilisés en insémination artificielle, ont été génotypés à l'aide d'une puce contenant 50 000 marqueurs SNP. L'ensemble de ces animaux représentait 33 pères nés de 1996 à 2002, et 998 de leurs fils. Sept régions chromosomiques (ou QTL) participant à la variation des CCS ont été identifiées par analyse du déséquilibre de liaison. L'identification précise du ou des gène(s) sous-jacent(s) pour le QTL situé sur le chromosome 3 a été possible par l'analyse de la séquence du génome d'un trio (un père hétérozygote et ses deux fils homozygotes dont la descendance était respectivement sensible ou résistante aux mammites comme indiqué par la valeur moyenne de l'index Cellules). La comparaison des séquences génomiques a révélé l'existence d'une mutation ponctuelle dans le cadre de lecture du gène *socs2*. L'analyse de la séquence de *socs2* chez plusieurs races de brebis a permis de montrer que l'allèle muté est absent dans les autres races ovines telles que Manech Tête Rousse, Romane, BlackBelly, Ouessant, Grivette et Noir du Velay. Il est par contre présent dans la race Lacaune Viande et bien sûr dans la race Lacaune Lait chez laquelle il a été identifié, avec 20% d'animaux porteurs environ. Alors que la séquence protéique de SOCS-2 est très conservée entre toutes les espèces de mammifères, la mutation identifiée conduit au changement d'un résidu Arginine en Cystéine. Cette mutation est située au sein du domaine SH2 de la protéine SOCS-2. Trois génotypes de *socs2* ont ainsi été identifiés chez les ovins de race Lacaune : les animaux homozygotes C/C qui correspond au génotype sauvage, les animaux hétérozygotes C/T, et les animaux homozygotes mutés T/T. Ce dernier génotype apparaît minoritaire dans la race Lacaune Lait.

Il a été montré que cette mutation est à l'origine d'une diminution très marquée de l'affinité de la protéine SOCS-2 pour plusieurs de ses ligands. Cette diminution a probablement pour conséquence

une diminution, voire une abolition des fonctions de SOCS-2, avec de nombreuses répercussions biologiques étant donné le rôle pléiotrope de SOCS-2, comme nous allons le décrire maintenant.

I.IV Les fonctions biologiques de SOCS-2

I.IV.1 Ligands polaires et signal de transduction

On appelle ligand toute molécule qu'elle soit polaire ou apolaire, de nature et de taille extrêmement variable qui se lie de façon spécifique à un récepteur cellulaire et qui engendre une réponse biologique déterminée spécifique et transitoire.

Ces ligands sont :

- des hormones, c'est à dire des composés chimiques produits et excrétés par des cellules spécifiques (cellules endocrines) qui agissent à distance avec passage par le sang à de faibles à très faibles concentrations pour induire dans les cellules cibles des effets biologiques déterminés.

-des facteurs de croissance ou des médiateurs de l'inflammation qui sont produit par un nombre plus grand de cellules et qui agissent localement de façon autocrine et/ou paracrine ; on parle de cytokines

Comme nous l'avons déjà dit les ligands sont des molécules dont les propriétés biochimiques sont variées et leur solubilité conditionne leur mode d'action. Nous ne nous intéresserons ici qu'aux ligands dits polaires.

Ces ligands polaires n'ont pas la capacité de traverser les membranes cellulaires apolaires. Pour avoir une activité biologique, ces ligands doivent donc se lier à des récepteurs cellulaires et cette liaison est traduite en un signal endogène intracellulaire désigné transduction du signal. Ce signal endogène est une cascade d'activation et d'amplification permise par des protéines intracellulaires qui aboutit *in fine* à l'expression d'un ou plusieurs gènes.

Il existe plusieurs voies de transduction du signal. Nous ne détaillerons que celles liées aux récepteurs couplés à des activités Tyrosine kinase (Voie JAK/STATs). Cette activité est soit intrinsèque au récepteur (exemple du récepteur à l'insuline), soit des Tyrosines-kinases cytosoliques sont associées aux récepteurs (cas des récepteurs à la prolactine, à l'hormone de croissance, à l'érythropoïétine, ou à diverses cytokines)

Ces activités de type tyrosine-kinase qu'elles soient intrinsèques au récepteur ou issues de protéines intra-cytoplasmiques, catalysent la phosphorylation de résidus tyrosines portés par le récepteur lui-même, ou par des protéines cibles. Ces phosphorylations régulent l'activité biologique des protéines cibles et permettent l'amplification des voies de transduction du signal.

I.IV.2 Cytokines et activités biologiques

De nombreuses hormones et facteurs de croissance utilisent également la voie JAK/STAT, ce qui suit peut donc être extrapolé à certaines d'entre-elles.

Les cytokines sont des glycoprotéines sécrétées par les leucocytes et par diverses autres cellules. Elles régulent et orientent un grand nombre d'activités biologiques en intervenant notamment dans la réponse inflammatoire, et dans le déclenchement et l'orientation des réponses immunitaires.

Leurs activités biologiques sont permises via leur interaction avec un récepteur cellulaire qui est souvent spécifique. La transduction du signal cellulaire s'effectue ensuite grâce à l'activité de protéines spécifiques : les Tyrosine-kinases qui vont entraîner une cascade d'activation et aboutir à la transcription d'un ou de plusieurs gènes et à leur expression protéique.

La liaison d'une cytokine sur son récepteur provoque l'oligomérisation de celui-ci et par la suite l'activation d'une famille de protéines spécifiques : les JAK pour Janus kinases, une famille de Tyrosine-kinases (JAK1, JAK2, JAK3 et Tyk2 : Tyrosine kinase 2).

Les Janus Kinases une fois activées vont provoquer la phosphorylation de certains résidus Tyrosine intra-cytoplasmiques du récepteur (*Ihle et al., 1995*).

Ces tyrosines phosphorylées vont devenir des sites de recrutement pour d'autres protéines importantes : les STATs (pour Signal Transducer and Activator of Transcription).

Les STATs qui se lient au récepteur par leur domaine SH2 sont alors phosphorylées par les Janus kinases, se détachent du récepteur, se dimérisent et migrent vers le noyau où elles régulent la transcription de certains gènes en réponse au signal cytokinique (*Ihle et al., 1995 ; Rawlings et al., 2004*).

I.IV.3 Le signal cytokinique : un signal finement régulé

Au vu des possibles effets délétères de la réponse immunitaire, il est attendu que le signal des cytokines est finement régulé. Pour cela, trois groupes de protéines ont été identifiées assurant le rétro-contrôle du signal cytokinique (*Krebs., 2001 ; Wormald et al., 2004*).

-Les protéines phosphatases de Tyrosine SHP-1 et SHP-2 telles que les Src homology 2

-Les protéines inhibitrices de l'activation des STATS : PIAS

-Les protéines suppressives du signal cytokinique : SOCS

Par la suite nous nous intéresserons uniquement à la famille SOCS.

I.IV.4 Présentation générale de la famille SOCS

SOCS est une famille de protéines identifiée simultanément en 1997 par plusieurs groupes de chercheurs (*Starr et al., 1997; Endo et al., 1997*). Actuellement cette famille comprend 8 protéines : CIS pour : cytokine-inductible SH2 containing protein et les SOCS de 1 à 7 pour les suppresseurs du signal cytokinique (*Fujimoto, Naka, 2003*).

Les protéines de cette famille ont été très étudiées depuis plusieurs années car elles sont apparemment à l'origine d'une régulation négative du signal cytokinique et de la voie JAK/STAT. Elles régulent ainsi la réponse cellulaire à certaines cytokines et à certains facteurs de croissance (*Greenhalgh et al., 2001*).

Elles agiraient à trois niveaux : i) en inhibant d'une part l'activité kinase des JAK, ii) en entrant en compétition au niveau du récepteur cellulaire avec les STATs, et enfin iii) en se comportant comme des ubiquitine-ligases de certaines protéines.

Chaque membre de cette famille joue un rôle plus ou moins spécifique dans l'atténuation d'un signal cellulaire. Beaucoup de données sont actuellement disponibles pour SOCS-1 et 3 ; les autres protéines sont beaucoup moins bien connues.

Cette famille de protéines est caractérisée par une certaine analogie structurale (Figure 5). Elles contiennent un domaine central SH2, un domaine C-terminal conservé appelé boîte SOCS et un domaine N-terminal variable (*Greenhalgh et al., 2001*).

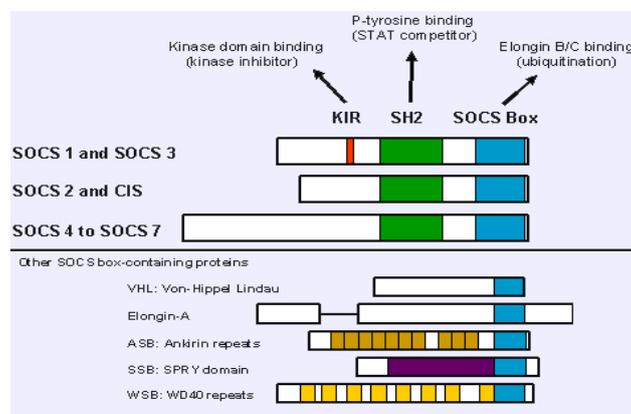


Figure 5 : Représentation de la structure des protéines contenant un domaine SOCS (adapté d'Elliot et Johnston)

Une région fonctionnelle inhibitrice des kinases (KIR) est présente sur les protéines SOCS-1 et 3 (*Fujimoto et al ; Sasaki et al., 1999*).

Les protéines SOCS se lieraient vraisemblablement grâce à leur domaine SH2 aux tyrosines phosphorylées des récepteurs et des JAKs, permettant ainsi une régulation négative de l'expression des gènes. Il a été montré *in vitro* que les SOCS diminuent la phosphorylation des JAK et des STAT, la dimérisation des STAT ainsi que la transcription des STAT (*Starr et al., 1997 ; Naka et al., 1997 ; Song, Shuai, 1998*).

Le domaine C-terminal appelé SOCS box, en se liant à d'autres protéines comme les Elongin B et C, agirait comme une ubiquitine-ligase. Ce complexe permettrait la dégradation de certaines protéines par le protéasome et atténuerait ainsi le signal cytokinique (*Kamura et al., 1998*).

Le domaine N-terminal quant à lui est beaucoup moins bien conservé entre les protéines SOCS. Il existe des différences en termes de longueur et de séquences d'acides aminés. Seules les protéines SOCS-1 et 3 possèdent à proximité du domaine SH2, une région inhibitrice des kinases : le domaine KIR pour Kinase Inhibitory Region. Cette région serait impliquée dans la liaison de SOCS (1 et 3) avec JAK. SOCS agirait donc comme un inhibiteur compétitif au niveau du site de phosphorylation du substrat empêchant ainsi l'activité catalytique des Janus kinases (*Narazaki et al., 1998 ; Yasukawa et al., 1999*).

SOCS-1 est considéré comme le chef de file de cette famille de protéines et des études ont montré le rôle primordial de cette protéine et en particulier le caractère non-viable des organismes chez qui SOCS-1 est invalidé.

I.IV.5 Structure des protéines de la famille SOCS

I.IV.5.1 La partie C-terminale : le domaine SOCS

Comme nous l'avons déjà évoqué précédemment, la portion C-terminale est très conservée au sein de la famille SOCS. Elle est présente aussi dans d'autres familles de protéines (*Hilton et al., 1998*) ce qui fait d'elle sans doute un élément fondamental de l'activité biologique des protéines de cette famille. Les lignés de souris, pour lesquelles cette région de la protéine a été enlevée, présentent des phénotypes similaires mais moins sévères que les homozygotes *socs1*^{-/-}, ce qui renforce l'idée de l'importance de cette zone dans l'activité biologique de la protéine (*Zhang et al., 2001*).

Plus de 40 protéines possèdent une séquence de type SOCS box (*Krebs et al., 2002*). Le rôle spécifique de cette région dans l'activité d'une protéine SOCS a été identifiée grâce à l'étude d'autres protéines, et notamment celle de la protéine VHL (Von-Hippel-Lindau), une protéine suppressive de tumeur. Cette protéine se lie à d'autres protéines cellulaires dont Elongine B et Elongine C, et entraîne la dégradation par le protéasome du facteur 1 α induit par l'hypoxie cellulaire (*Stebbins et al., 1999*). Toutes ces protéines possèdent un domaine identique de type SOCS box, et toutes ont une activité ubiquitine-ligase qui leur permet de marquer et de signaler certaines protéines qui sont alors dégradées par les protéasomes (*Kamura et al., 1998*).

Même si, comme nous l'avons dit précédemment, il existe une forte analogie structurale entre les protéines de la famille SOCS et certaines protéines d'intérêt notamment au niveau de leurs SOCS box, il existe néanmoins des différences fondamentales de fonction. Le domaine Socs possède une structure très particulière qui lui permet d'interagir spécifiquement avec d'autres protéines pour former le complexe E3 ubiquitine-ligase. Ce complexe, comme le montre la *figure VIII* serait formé de 4 protéines : les Elongine B et Elongine C, Cul5 (cullin family member), et Rbx1 (ring finger proteine) (*Kamura et al., 1998*). La liaison de la SOCS box avec les protéines du complexe E3 ubiquitine-ligase est permise par un motif particulier au niveau de la région N-terminale de celle-ci. Ce motif Proline-leucine-X-Proline est conservé au sein de la famille SOCS, sauf pour SOCS-1 (*Kamura et al., 2004*). Au sein de la famille SOCS, la structure de la SOCS box est raccourcie, ce qui requiert pour les autres membres de cette famille d'établir d'autres interactions pour se lier avec les composants du complexe E3 ubiquitine-ligase.

La nature des interactions existant entre les trois domaines essentiels des protéines SOCS et les protéines Elongine B/C a été élucidée par les travaux de *Bullock* en 2006.

Dans ce complexe, il apparaît que la protéine Elongine B a un contact limité avec le reste de la structure quaternaire, mais elle est indispensable à la stabilisation de la structure. En effet, l'absence d'Elongin B *in vitro* empêche le complexe SOCS-2/Elongine C de se former à température ambiante (*Bullock et al., 2006*). Les protéines SOCS agiraient donc comme des adaptateurs entre le substrat à dégrader et le complexe E3 ubiquitin-ligase (*Bullock et al., 2006*).

Il est maintenant clairement établi que les protéines de la famille SOCS accélèrent l'ubiquitination et la dégradation de certaines protéines cellulaires. Elles participent ainsi à la régulation de nombreuses voies biologiques.

I.IV.5.2 Le domaine central SH2

Comme nous l'avons dit précédemment la SOCS box permet la liaison avec les protéines Elongine B et Elongine C. Le domaine SH2 de la protéine permet quant à lui la liaison avec un substrat possédant une tyrosine phosphorylée.

Une mutation de SOCS au niveau de la poche à tyrosine phosphorylée ou au niveau du substrat lui-même entraîne l'abolition de l'interaction entre les 2 protéines (*Greenhalgh et al., 2002*).

La spécificité de liaison entre le domaine SH2 et le résidu tyrosine phosphorylée est sans doute liée à un ion sulfate dans cette poche. Cette ion sulfate se lie à 8 atomes d'hydrogène par des liaisons du même nom (Figure 6).

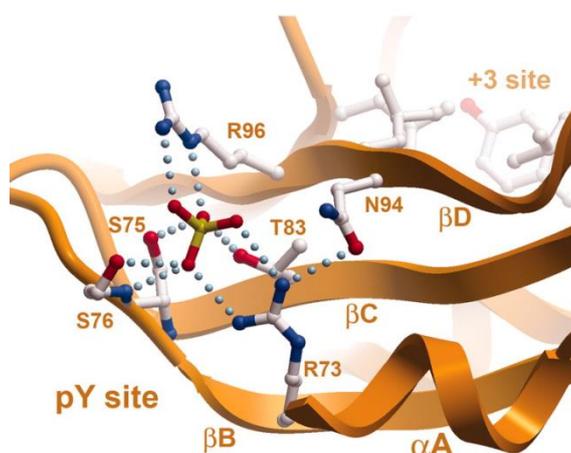


Figure 6 : Site de liaison entre le domaine SH2 de SOCS-2 et le GHR (*Bullock et al., 2006*)

La sélectivité et l'affinité de SOCS pour les substrats varient en fonction de la séquence du domaine SH2. En effet un changement, même mineur, entraîne une modification dans la structure quaternaire de la protéine, et donc une moins bonne affinité de SOCS pour son substrat phosphotyrosine.

SOCS-2, par exemple, se lie avec le résidu tyrosine 595 du récepteur de l'hormone de croissance avec une affinité 5 fois plus grande que celle avec la liaison avec le récepteur de l'EPO (*Eyckerman et al., 2000*).

I.IV.5.3 Le domaine N-terminal

Même si le domaine N-terminal varie au sein de la famille SOCS, il n'en reste pas moins essentiel pour leur activité biologique (*Greenhalgh et al., 2002*).

Au sein de ce domaine, un sous-domaine SH2 est présent (ESS pour additional extended SH2 domaine). Cette partie de la protéine joue un rôle important dans la structure tertiaire voire quaternaire du complexe. En effet, elle permet de faire un pont entre le domaine C-terminal et le domaine central SH2 et ainsi de permettre la liaison aux substrats à ubiquitiner. Ainsi, pour certaines mutations affectant le domaine SH2 de la protéine, le domaine N-terminal permet malgré tout l'interaction avec la protéine JAK, et donc le maintien de l'activité biologique de SOCS. Des mutations au niveau de ce sous-domaine ont été identifiées dans la nature, mais systématiquement avec une conservation des résidus hydrophobes maintenant la structure tertiaire et quaternaire du complexe.

Il semblerait que, dans la structure quaternaire de SOCS-2, ce sous-domaine soit proche du domaine SH2 ce qui lui conférerait peut être un rôle dans l'interaction entre SOCS-2 et son substrat. Il a aussi été montré que ce sous-domaine faciliterait la coopération avec la région KIR, et donc l'interaction avec les Janus kinases (*Bullock et al., 2006*). Il apparaît clair aujourd'hui que la région ESS doit être définie comme une partie structurale majeure, qui fait l'interface entre le domaine SH2, la région SOCS box et la liaison avec l'activité de la E3 ligase.

De plus, il apparaît qu'en cas de mutation de la séquence du domaine SH2, cette région prend le relais pour augmenter l'affinité de la région KIR avec les protéines JAK (*Yasukawa et al.*).

Du fait de leur structure quaternaire, de nombreuses interactions spécifiques entre les différents domaines clés et les substrats, les protéines de la famille SOCS sont étroitement régulées (Figure 7).

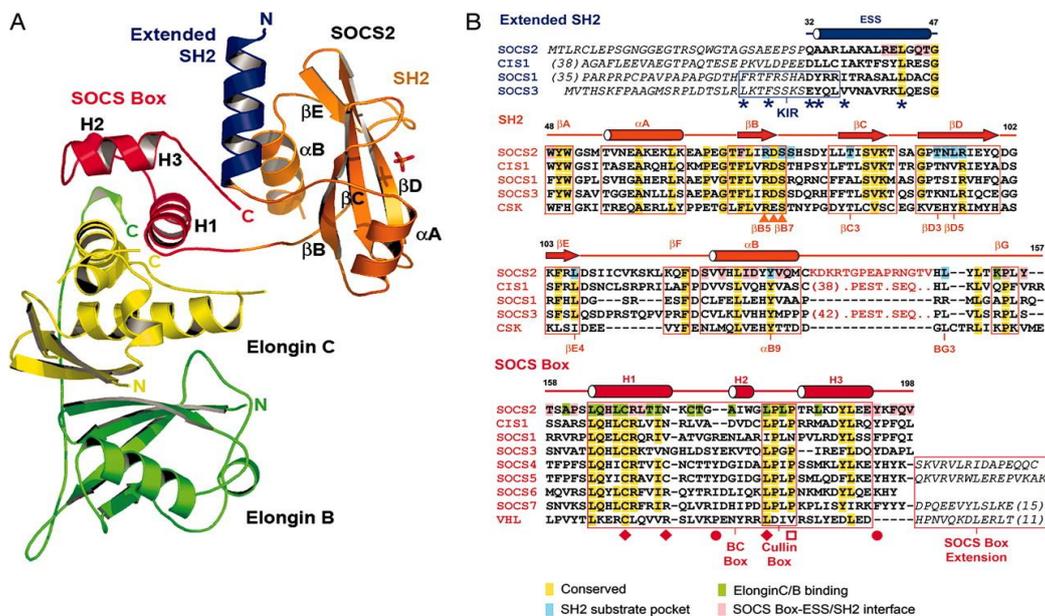


Figure 7: Structure quaternaire du complexe SOCS-2 Elongine B/C (A) et séquence protéique de SOCS-2 (B) (*Bullock et al., 2006*)

I.IV.6 Spécificité des membres de la famille SOCS

Même si les protéines de la famille SOCS possèdent une analogie structurale importante entre elles, avec trois domaines essentiels dans leurs fonctions, et qu'elles semblent toutes réguler certains signaux cellulaires via leur interaction avec la voie de signalisation JAK/STAT, elles ont cependant chacune des activités régulatrices bien précises et spécifiques.

En agissant à différents niveaux de la boucle de régulation, les protéines de la famille SOCS sont complémentaires (*Fujimoto, Naka, 2003*).

L'expression des membres de la famille SOCS est induite par de nombreux signaux : hormones, cytokines, mais dont le caractère spécifique est marqué.

I.IV.6.1 CIS : Cytokine Inductible SH2 domain containing protein

La protéine CIS serait impliquée dans la régulation du signal de l'hormone de croissance (GH), de l'Erythropoïétine, de la prolactine et des interleukines IL-2, IL-3 et IL-15 (*Elliott, Johnston, 2004*).

CIS se lie au récepteur de l'EPO par la phosphotyrosine 401, l'un des deux sites de liaison de STAT5. Il empêche donc la liaison avec le récepteur, et donc son activation (*Yoshimura et al., 1995 ; Matsumoto et al., 1997*). Un site de liaison de STAT5 a été identifié dans le promoteur de CIS (*Verdier et al., 1998*), ce qui suggère l'existence d'une boucle de régulation.

Les fonctions de la protéine CIS ont été étudiées chez des souris transgéniques chez lesquelles CIS était placée sous la dépendance d'un promoteur particulier (β actine) lui permettant d'être exprimée abondamment dans toutes les cellules. Chez ces animaux, une diminution de la taille, une diminution du nombre de cellules Natural Killer, et une réponse immunitaire exclusivement de type TH2 avec une diminution de l'activité de STAT5 dans les glandes mammaires ont été mises en évidence (*Matsumoto et al., 1999*).

Ces observations confirment que CIS joue un rôle important dans l'inhibition de l'activité de STAT5, et donc du signal cellulaire de nombreuses hormones et cytokines.

I.IV.6.2 SOCS-1

SOCS-1 apparaît comme le chef de file de cette famille de protéines. Les souris invalidées de façon homozygote pour ce gène ont les phénotypes les plus délétères. Malgré un aspect normal à la naissance, les animaux meurent au bout de trois semaines avec un phénotype caractérisé par une

lipidose du foie, une lymphopénie, une infiltration macrophagique abondante et une sur-activation des cellules T périphériques.

L'absence de SOCS-1 entrainerait une production abondante et dérégulée d'interféron gamma (IFN γ) en relation avec l'absence de régulation de STAT1 (*Starr et al., 1997 ; Naka et al., 1997*). En outre, les souris *socs1*^{-/-} IFN γ ^{-/-} meurent de maladies inflammatoires chroniques, ce qui montre que SOCS-1 régule aussi l'activité d'autres cytokines inflammatoires (*Metcalf et al., 2002*).

SOCS-1 régule les signaux cytokiniques en se liant à la fois à JAK, par l'intermédiaire de sa région KIR et de son domaine SH2 en bloquant ainsi l'activité kinase de JAK (*Yasukawa et al., 2000*).

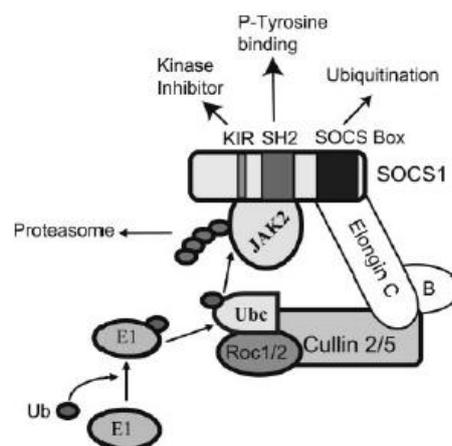


Figure 8: mécanisme d'inhibition de JAK2 par SOCS-1 (*Flores-Morales.,2005*)

Des hormones essentielles comme la GH, ou la prolactine augmentent l'expression de SOCS-1. SOCS-1 agirait en se liant au complexe E3 ubiquitine ligase (Figure 8) permettant de marquer JAK pour la dégradation par le protéasome (*Ungureanu et al., 2002*). Ce mécanisme est retrouvé aussi avec d'autres protéines auxquelles SOCS-1 se lie (*Kamizono et al., 2001*).

I.IV.6.2.1 Rôle de SOCS-1 dans la réponse immunitaire innée et la régulation des cellules présentatrices d'antigène.

SOCS-1 joue un rôle crucial dans la régulation des signaux provenant des cytokines : IL-2, IL-4, IL-6, IL-12 et des IFN. Une déficience pour ce gène est associée à la survenue de nombreuses maladies inflammatoires et auto-immunes. SOCS-1 serait induit par certains signaux TLR (Toll-like receptor) comme celui du LPS de certaines bactéries Gram -négatives. Les souris déficientes pour SOCS-1 présentent une hypersensibilité aux LPS se traduisant par une augmentation de la production de TNF α et d'IL-12 (*Nakagawa et al., 2002; Kinjyo et al., 2002*).

SOCS-1 jouerait un rôle important dans la réponse immunitaire innée, notamment en régulant l'homéostasie des cellules dendritiques (*Hanada et al., 2003*).

I.IV.6.2.2 SOCS-1 et différenciation des lymphocytes

La différenciation des lymphocytes est de mieux en mieux connue. Alors que l'IL-12 et l'IFN γ conduisent à une réponse de type Th1 en inhibant la réponse Th2, l'IL-14 promeut une réponse de type Th2 (*Agnello et al., 2003*). Induite par l'IL-6, SOCS-1 favoriserait les réponses de type Th2 en inhibant la différenciation Th1 par blocage du signal IFN γ (*Diehl et al., 2000*).

I.IV.6.2.3 SOCS-1 et cancers

L'hyperméthylation du promoteur de SOCS-1 et l'absence d'expression du gène sont observées dans beaucoup de cancers montrant que SOCS-1 agit comme un gène suppresseur de tumeur (*Naka et al., 2005*).

I.IV.6.3 SOCS-3

Bien que SOCS-1 possède de très nombreuses similitudes structurales avec SOCS-3, les mécanismes par lesquels cette dernière inhibe le signal cytokinique sont différents. SOCS-3 se lie à JAK par des résidus Tyrosine phosphorylés seulement lorsqu'il est lié au récepteur cellulaire : Tyrosine 401 pour le récepteur de l'EPO (*Sasaki et al., 1999*) et le résidu Tyrosine 759 pour le récepteur de l'IL-6 (*Lehmann et al., 2003*).

I.IV.6.3.1 SOCS-3 et GHR

SOCS-3 se lie au récepteur de l'hormone de croissance sur des sites Tyrosine phosphorylés (*Ram, Waxman, 1999*): Tyrosine 333, 338 et 487 (*Hansen et al., 1999*). Cependant il ne semble pas que ces sites soient des sites régulateurs du signal. Par conséquent SOCS-3 exercerait son activité inhibitrice en se liant directement à JAK sans avoir besoin d'une phosphorylation préalable du GHR (*Ram, Waxman, 1999*).

I.IV.6.3.2 SOCS-3 et EPO

L'EPO est une hormone 30 kDa synthétisée par le rein en réponse à une hypoxie cellulaire. Elle permet la prolifération et la différenciation de la lignée érythroïde. Le récepteur de l'EPO appartient à une superfamille dont font partie les récepteurs à la prolactine, aux interleukines et à la thrombopoïétine (*Wojchowski et al., 1999*).

L'EPO agit en permettant l'homodimérisation de son récepteur sur les cellules cibles. La partie cytoplasmique du récepteur à l'EPO contient 8 résidus Tyrosine qui seraient des sites de liaison à des protéines contenant des domaines SH2 : SHP-1, SHP-2, JAK2, CIS (*Witthuhn et al., 1993*), STAT5 (*Tauchi et al., 1995; Klingmüller et al., 1995*) et SOCS (*Sasaki et al., 2000*).

Les études montrent que SOCS-3 se lie aux résidus phosphotyrosine 343, 401, 429 et 431 avec différentes affinités. Les autres résidus Tyrosine du récepteur ne montrent pas d'affinité particulière pour SOCS-3. Le site des tyrosines phosphorylées 429-431 semble être le site préféré pour la liaison de SOCS-3 avec le récepteur de l'EPO (*Hortner et al.; 2002*).

De nombreuses pathologies myéloprolifératives : polycythemia vera, thrombocytose essentielle et myélofibrose idiopathique sont associées chez les patients à une mutation du gène codant pour la protéine JAK2. Dans cette protéine mutante, une valine est remplacée par une phénylalanine. Ce changement d'un seul acide aminé a des conséquences importantes puisqu'il stabilise la protéine, et ainsi augmente la réponse cellulaire à l'EPO (*Baxter et al., 2005; Zhao et al., 2009*). En l'absence de la mutation, SOCS-3 se lie à JAK2 par son domaine inhibiteur des kinases et se lie par son domaine SOCS box aux autres protéines pour former un complexe ubiquitine-ligase. Par son double effet à la fois sur l'EPOR et sur JAK2, SOCS-3 permet une régulation stricte du signal biologique de l'EPO. Cependant en présence de la mutation, SOCS-3 est phosphorylé de manière abondante sur certains résidus Tyrosine, ce qui ralentit sa dégradation, empêche son action sur l'inhibition de JAK2, voire même augmente le signal biologique de STAT2 en stabilisant la protéine. De plus il apparaît même que SOCS-1 et SOCS-2 sont dégradées de manière plus marquée (*Hookham et al., 2007*).

I.IV.6.3.3 SOCS-3 et inflammation

Pour comprendre les effets de SOCS-3 *in vivo*, des lignées de souris déficientes pour SOCS-3 ont été créées. Une activation durable de STAT3 en réponse au signal de l'IL-6 a été constatée.

SOCS-3 serait responsable de la survenue de maladies inflammatoires chroniques telles que la maladie de Crohn ou certaines arthrites. Des études sur des souris porteuses d'une mutation sur la protéine gp130 du récepteur ont montré que SOCS-3 et SPH-2 ne pouvaient plus se lier au récepteur et donc ne peuvent plus inhiber le signal provoquant l'apparition de maladies inflammatoires chroniques (*Suzuki et al., 2001*)

I.IV.6.3.4 SOCS-3 et différenciation cellulaire

Une étude récente a montré que SOCS-1 n'était pas exprimée dans les lymphocytes Th1, mais que SOCS-3 était plutôt exprimé dans les cellules Th2 (*Egwuagu et al., 2009*). Ceci serait dû au fait que

SOCS-3 bloque le signal STAT4 associé à l'action de l'IL-12 empêchant ainsi le développement de la voie Th1. Ces conclusions ont été confortées par la présence de protéines spécifiques de la voie Th2 comme CCR4 et les IgE dans certaines maladies atopiques (*Tannahill et al., 2005*).

SOCS-3 apparaît comme étant une protéine régulatrice de la protéine STAT3. En effet, cette dernière induit l'apoptose des cellules épithéliales des glandes mammaires en réponse à l'IL-6. SOCS-3 empêcherait ainsi une involution trop précoce de la glande mammaire (*Sutherland et al., 2007*).

I.IV.6.4 Les autres protéines de la famille SOCS

Les fonctions des autres membres de la famille : SOCS 4-7 commencent à émerger. On sait déjà que SOCS-5 est impliquée dans la différenciation des lymphocytes T (*Seki et al., 2002*).

SOCS-6 et SOCS-7 partagent 56% de similarité de la séquence d'acides aminés des domaines SH2 et 53% des SOCS box. On sait que SOCS-6 n'inhibe pas le signal GH ou prolactine, et ne se lie pas non plus à JAK2 (*Krebs et al., 2002*).

Cependant il a été montré que SOCS-6 se lie au récepteur de l'insuline et permet la régulation négative du signal cellulaire. Il a aussi été montré que SOCS-6 et SOCS-7 étaient capables de se lier à certaines protéines régulatrices du signal IGF et insuline (*Mooney et al., 2001*). De ce fait, étant donné leur rôle dans la régulation du signal insuline, ils pourraient être candidats à certains essais thérapeutiques pour le traitement du diabète de type II.

I.V La protéine SOCS-2

Comme les autres membres de sa famille, SOCS-2 agit dans la régulation de nombreux signaux cellulaires : GH et IGF, prolactine, EPO et de nombreuses cytokines inflammatoires.

I.V.1 Régulation de l'expression de SOCS-2

L'expression de SOCS-2 est induite en réponse au signal de diverses hormones et cytokines inflammatoires, et dans de nombreux tissus (Tableau I). L'ARN messager codant SOCS-2 est faiblement produit dans les cellules non-stimulées. Au contraire, son expression augmente fortement dans les cellules qui sont stimulées par des cytokines entraînant un rétrocontrôle négatif de la réponse cellulaire (*Greenhalgh et al., 2002*).

STAT5b est la protéine régulant probablement l'expression de *socs2*. En effet, il est clair que le promoteur de *socs2* possède un site de liaison pour STAT5b, comme le prouvent les expériences sur

des cellules de foie de souris où aucune réponse au signal GH sur l'expression de SOCS-2 chez des animaux STAT5b -/- n'a été observée (Davey et al., 1999; Woelfle, Rotwein., 2004).

L'augmentation de CIS, SOCS-1 et SOCS-3 est rapide et transitoire après stimulation par GH alors qu'elle est plus lente, mais durable pour SOCS-2 (Rico-Bautista et al., 2004).

Tableau 3 : Hormones et cytokines entraînant l'expression de SOCS-2 (source E.Rico-Bautista 2006)

Stimulation	Système biologique	Références
GH	Foie, hépatocytes	<i>Tollet et al ; Rico bautista et al</i>
Prolactine	Tissu adipeux, glande mammaire, granulocytes	<i>Dif et al</i>
Insuline	Hépatocytes, muscles squelettiques	<i>Sadowski et al</i>
EPO	Foie, reins	<i>Yoshimura et al ; montoye et al</i>
Œstrogène	Foie, reins	<i>Leung et al</i>
IL-1, IL-3 IL-4,	Moelle osseuse	<i>Starr et al</i>
IL-2	Moelle osseuse, lymphocytes T	<i>Starr et al</i>
IL-6	Foie, leucocytes	<i>Starr et al</i>
IL-9	Cellules lymphomateuses	<i>Lejeune et al</i>
IL-10	Foie	<i>Shen et al</i>
IFN- α	Lymphocytes T	<i>Brender et al</i>
IFN-gamma	Moelle osseuse, pancréas	<i>Starr et al</i>
TNF- α	Pancréas	<i>Santangelo et al</i>
LIF	Cœur	<i>Starr et al</i>
Lipoxins	Cellules dendritiques	<i>Machado et al</i>

I.V.2 SOCS-2 et signal GH/IGF

I.V.2.1 Transduction du signal GH/IGF

La GH est un peptide de 191 acides aminés chez l'homme, sécrété par le lobe antérieur de la glande hypophysaire (*pars distalis*) en réponse à certains stimuli : des neuromédiateurs mais aussi certaines hormones, comme les glucocorticoïdes et les hormones thyroïdiennes. Elle constitue la principale hormone de l'axe somatotrope.

Celle-ci agit sur de nombreux tissus et organes. L'hormone de croissance est surtout responsable de la régulation du métabolisme intermédiaire (équilibre glycémique, lipidique et minéral) et constitue la principale hormone responsable de la croissance longitudinale des os (*Isaksson et al., 1982*). Elle est aussi responsable de la stimulation, de la différenciation et de la multiplication des cellules dans de nombreux tissus et organes (*Kopchick et al., 1999*) ; elle participe également au maintien du système immunitaire (*Jeay et al., 2002*).

Comme toutes les hormones, elle agit en se liant à un récepteur cellulaire qui lui est spécifique, le GHR. Ce récepteur est présent dans beaucoup de cellules : hépatocytes, myocytes cardiaques, striés et lisses, adipocytes et cellules lymphoïdes. Ce récepteur appartient à la superfamille des récepteurs des cytokines de classe I (*Cosman et al., 1993*). Comme les autres membres de cette famille, le GHR ne possède pas d'activité kinase intrinsèque et donc le signal de transduction est effectué par l'intermédiaire du signal JAK/STAT au niveau de la partie proximale du récepteur (*Carter-Su et al., 1994*).

La fixation de l'hormone GH sur son récepteur entraîne la dimérisation de ce dernier. Cette dimérisation provoque un changement conformationnel du récepteur qui permet la transphosphorylation de JAK2. Le récepteur et plusieurs protéines cytoplasmiques sont alors phosphorylés au niveau de certains résidus Tyrosine, ce qui aboutit à l'activation de multiples signaux cellulaires. Des mutations au niveau de cette zone cytoplasmique du récepteur provoquent une mauvaise réponse au signal GH (*Rosenfeld et al., 1994*) et des phénotypes proches des souris GHR^{-/-} avec une réduction du poids adulte de 50% par rapport aux individus sauvages (*Rowland et al., 2005*).

JAK2 est essentiel au signal intracellulaire de GHR. Une mutation du domaine box 1 de JAK2 rend le GHR inactif (*Sotiropoulos et al., 1994*). Le signal cellulaire de l'hormone de croissance active de nombreuses molécules dont les STATs (*Zhu et al., 2001*).

La contribution individuelle de ces protéines dans la transduction du signal cellulaire est encore peu claire puisque beaucoup de ces protéines sont activées par d'autres hormones et cytokines. Cependant STAT5b semble indispensable à l'action de GH (*Davey et al., 1999*; *Davey et al., 2001*).

La réponse cellulaire à l'hormone de croissance est au départ intimement liée à la présence du récepteur à la surface cellulaire. L'expression de ce récepteur est liée à de nombreux facteurs nutritionnels et hormonaux. Il apparaît aujourd'hui clairement que la dégradation du récepteur à l'hormone de croissance par le protéasome ou les lysosomes après endocytose sont des voies de régulation du signal cellulaire (*Strous et al., 1996*; *van Kerkhof et al., 2000* ; *Ilondo et al., 1992*).

L'hormone de croissance agit aussi indirectement car elle stimule la production de deux autres hormones : L'IGF-1 et IGF-2 pour Insuline-like Growth Factors. Ces dernières présentent en effet une analogie structurale avec l'insuline. La production d'IGF n'est pas spécifique d'une glande en particulier, mais les cellules du foie sont le site privilégié de leur synthèse.

Chez les mammifères, l'action de l'hormone de croissance sur l'organisme est bien visible chez les patients atteints d'acromégalie, une entité médicale liée à l'imprégnation massive de l'organisme par l'hormone de croissance, au cours de la vie. Chez ces individus, on peut voir une taille globalement plus grande concernant surtout les os longs, les organes, un épaissement de la peau, et une hyperostose extensive frontale. Au niveau cardiaque, on a souvent la présence d'une hypertension artérielle et des maladies cardio-vasculaires. D'un point de vue du système nerveux, des faiblesses et des neuropathies périphériques sont souvent rencontrées.

Au vu du rôle joué par l'hormone de croissance, il est normal qu'un tel signal soit finement régulé.

I.V.2.2 Atténuation du signal GH par SOCS-2

Une fois fixée sur son récepteur, l'hormone de croissance agit comme la plupart des hormones et des cytokines, c'est-à-dire en utilisant la voie JAK/STATs (voir plus haut), elle permet ainsi l'expression de certains gènes dont plusieurs membres de la famille SOCS, et en particulier SOCS-2 (*Tollet-Egnell et al., 1999*).

Le signal est régulé de manière très fine par de nombreux mécanismes et notamment par les protéines de la famille SOCS, dont SOCS-2. La régulation du signal biologique de GH est en grande partie permise par la durée du signal de GHR. L'ubiquitination, la déphosphorylation ou le clivage de celui-ci sont en partie responsable de l'inhibition du signal.

I.V.2.2.1 Expression du gène *socs2* par GH

Dans plusieurs études, l'expression de *socs2* augmente fortement après la stimulation des cellules par GH comme celle des autres membres de la famille SOCS (Fujimoto, Naka, 2003), mais cette réponse est plus transitoire pour ces dernières (Rico-Bautista et al., 2004). En traitant des cellules avec des hormones de croissance exogènes et en isolant l'ARN, il a été possible de constater une plus forte expression du gène dans ces cellules (*Greenhalgh et al., 2002*).

I.V.2.2.2 Mécanismes de régulation du signal GH

La caractérisation de l'activité biologique de SOCS-2 sur le signal de l'hormone de croissance a été en partie élucidée par les travaux sur des lignées de souris invalidées pour le gène *socs2* (*socs2*^{-/-}). Il a

été mis en évidence que ces lignées de souris étaient 30 à 40% plus grande que celles de la lignée sauvage, avec un gain de poids majeur et des organes de taille augmentée à partir de la troisième semaine d'âge (Metcalf et al., 2000).

Ce phénotype est retrouvé également chez des souris transgéniques surexprimant ce même gène (Kopchick et al., 1999), des souris souffrant d'acromégalie (Colao et al., 1997) et des souris High-growth : des lignées de souris où le locus du gène *socs* a été supprimé (Horvat, Medrano, 2001). Ceci est un peu moins marqué chez les souris femelles (Metcalf et al., 2000).

L'inhibition du signal GH par SOCS-2 est liée à l'inhibition de STAT5b. En effet des lignées de souris invalidées *STAT5b/socs2* ne montrent pas de phénotype de gigantisme (Greenhalgh et al., 2002). De plus l'activation de STAT5b semble prolongée chez les animaux *socs2*^{-/-}. Enfin il a aussi été montré chez des souris mutantes *socs2*^{-/-} et *GHR*^{lit/lit} (mutation sur le récepteur GH) que ces dernières avaient une sensibilité plus marquée à la GH exogène, et qu'elles pouvaient retrouver une taille normale après thérapie par apport d'hormone de croissance exogène (Greenhalgh et al., 2005).

La surexpression de SOCS-2 *in vitro*, provoque une inhibition partielle du signal GH. Ceci pourrait être lié à une inhibition du signal STAT5/JAK, entraînant une inhibition de la liaison de STAT5 au promoteur et donc une baisse de l'expression des gènes liés au signal de l'hormone de croissance. Cependant des études *in vivo* sur des souris invalidées ont conduit à des conclusions opposées à propos de l'action de SOCS-2 sur le signal GH.

I.V.2.3 Augmentation du signal GH par SOCS-2

Aux fortes concentrations de la protéine SOCS-2, le signal serait augmenté avec une augmentation de poids de 10% chez des souris transgéniques, alors qu'aux faibles concentrations, ce signal serait diminué voire inhibé (Favre et al., 1999 ; Greenhalgh et al., 2002). Cependant, on peut se poser la question si de tels niveaux d'expression sont possibles *in vivo*.

Pour expliquer ce phénomène plusieurs hypothèses ont été proposées :

-Tout d'abord une surexpression du gène provoquerait des erreurs dans la transcription et la traduction amenant à des protéines mutantes qui n'exerceraient plus ou mal leurs activités biologiques.

-Ensuite, il existerait des phénomènes de compétition au niveau des résidus Tyrosines phosphorylés entre les différentes SOCS. De plus, on sait que d'autres protéines interviennent dans la régulation

négative des signaux cytokiniques, en particulier les protéines PIAS et SPH2. Une compétition pourrait se produire entre SOCS-2 et ces deux dernières, qui conduirait à une diminution du rétrocontrôle.

-SOCS-1 et SOCS-3 auraient une activité d'atténuation du signal plus importante que SOCS-2 (*Greenhalgh et al., 2002*). Celles-ci se lieraient elles-aussi au récepteur GHR, au niveau des résidus Tyrosine 487 (*Hansen et al., 1999*) et 332 (*Ram, Waxman, 1999*). Une affinité de SOCS-2 supérieure par rapport à celle des autres membres de la famille pour ce récepteur expliquerait pourquoi, à fortes concentrations de SOCS-2, le signal GH est augmenté. Ces données sont étayées par des observations *in vitro* où une augmentation de la quantité de protéines SOCS-2 surpasse les signaux de SOCS-1 et SOCS-3 en réponse à l'apport exogène de GH ou de Prolactine (*Favre et al., 1999; Verdier et al., 1998*)

Il a été établi que SOCS-2 se lie au même résidu Tyrosine que SOCS-3 sur le récepteur GH mais comme SOCS-2 ne contient pas de région KIR, il augmente l'action de JAK (*Greenhalgh et al., 2002*).

De plus, des études récentes ont montré que les sites Tyrosines de SOCS-2 sur le récepteur GH étaient les tyrosines 487 et 595 qui, ne sont pas des sites de liaisons de SOCS-3.

Enfin, les domaines SH2 de SOCS-3 et de SOCS-2 sont différents, et interagissent donc avec des substrats particuliers.

Enfin, on sait que la liaison des protéines de la famille SOCS, et plus largement des protéines contenant un domaine SOCS, avec le complexe E3 ubiquitine ligase les stabilise : VHL (*Iwai et al., 1999*) Elongine A et SOCS-1 (*Hanada et al., 2003*). Une autre théorie est donc que SOCS-2 et SOCS-3 entreraient en compétition pour la liaison avec le complexe E3 ligase réduisant ainsi la stabilité de SOCS-3. SOCS-2 formerait un complexe avec l'E3 ubiquitine-ligase et se lierait à SOCS-3 le dirigeant vers la dégradation par le protéasome.

La possibilité d'une phosphorylation de certaines tyrosines du domaine SOCS (*Haan et al., 2003*) et de certains résidus Sérine/Thréonine (*Chen et al., 2002*) empêcherait la formation du complexe, et en particulier avec Elongine B/C aboutissant à une diminution de la stabilité de SOCS-1.

SOCS-2 formerait un complexe avec E3 ubiquitine-ligase et se lierait à SOCS-3 le dirigeant vers la dégradation par le protéasome pour être dégradé (*Gilian et al., 2005*).

I.V.2.4 Mécanisme d'action de SOCS-2

Au départ, deux mécanismes d'action avaient été proposés pour expliquer l'activité biologique de SOCS-2. Premièrement, en se liant à certains résidus Tyrosine phosphorylés du récepteur, elle empêcherait la liaison de certaines protéines cellulaires ayant une action positive sur le signal (JAK et STAT) (Ram, Waxman, 1999). En effet, la tyrosine 595 est un site de liaison de STAT5 sur le récepteur GH (Smit et al., 1996). Deuxièmement, SOCS-2 pourrait agir comme une ubiquitine-ligase en marquant certaines protéines pour que le protéasome les dégrade.

Le mécanisme d'action de SOCS-2 sur le récepteur GH semble aujourd'hui être élucidé. Par l'intermédiaire de son domaine SH2, SOCS-2 se lierait aux résidus Tyrosine 595 et 487 du GHR (partie intra-cytoplasmique) (Greenhalgh et al., 2005). Cette liaison est nécessaire pour permettre l'action inhibitrice de SOCS-2. En effet une mutation de ces deux résidus Tyrosine provoque l'absence de régulation du signal GH par SOCS-2 (Greenhalgh et al., 2005).

SOCS-2 se lierait également aux protéines Elongine B et C par son domaine C terminal (Greenhalgh et al., 2002). La coexpression de SOCS-2 et de Elongine B et C augmenterait le signal d'inhibition par SOCS-2. Il semblerait même que l'interaction des protéines Elongine B et C avec SOCS-2 permettrait de stabiliser le complexe trimérique, et ainsi d'empêcher la dégradation de la protéine SOCS-2 par le protéasome (Vesterlund et al., 2011). En fait, SOCS-2 formerait un complexe multimérique formé de SOCS-2, Elongine B et C, Cullin5 et Rbx2. Ce complexe agirait comme une ubiquitine-ligase qui marquerait certaines protéines dont le récepteur GHR pour qu'il soit dégradé par la suite par le protéasome (Strous et al., 1996).

SOCS-2 pourrait aussi avoir un rôle important dans la régulation du signal IGF-1 en se liant au récepteur et en inhibant le signal d'activation STAT3 (Dey et al., 1998). Une étude a également montré que SOCS-2 pouvait inhiber le signal GH et IGF-1, à l'origine de la synthèse de collagène dans les cellules mésenchymateuses intestinales (Fruchtman et al., 2005). Cependant, l'IGF ne semble pas induire l'expression de SOCS-2 puisque des études *in vitro* n'ont pas montré d'augmentation de l'ARNm codant SOCS-2 après stimulation exogène par l'IGF-1. Il apparaît même que l'activité d'IGF-1 ne soit pas perturbée chez les individus *socs2* -/- (Greenhalgh et al., 2002).

Ainsi par son action inhibitrice à la fois sur le signal GH et sur le signal IGF, SOCS-2 pourrait être un des éléments fondamentaux de la régulation de la croissance cellulaire.

I.V. 3 SOCS-2 et prolactine

La prolactine est une hormone de 199 acides aminés, isolée pour la première fois en 1928 à partir d'un extrait hypophysaire. Cette protéine fait partie d'une superfamille incluant aussi l'hormone GH et la Somatotropine chorionique (HCG). La prolactine est une hormone importante de l'axe thyroïdienne. Sa libération est inhibée par certains neuromédiateurs comme le GABA.

Comme toutes les hormones de cette famille, la prolactine a de nombreux rôles dans l'organisme et notamment celui de stimuler la lactation. La concentration de prolactine augmente lentement dès la première semaine de la lactation mais augmente brutalement juste avant la parturition ce qui déclenche la production de lait par la glande mammaire.

Cette hormone est aussi impliquée dans l'osmorégulation du sang via le système rénine-angiotensine-aldostérone. Elle possède également une action sur la reproduction avec le maintien du taux de testostérone. Enfin elle intervient également dans la régulation du système immunitaire puisqu'elle est responsable de la dépression immunitaire lors de la gestation et de la lactation (*Sutherland et al., 2007*).

SOCS-2 est capable de se lier au récepteur cellulaire de la prolactine et ainsi d'atténuer le signal cellulaire, en modulant la phosphorylation de STAT5 (*Dif et al., 2001 ; Harris et al., 2006*).

SOCS-2 possède un rôle important dans l'atténuation du signal prolactine durant la gestation et la lactation. En effet la suppression des deux allèles de *Socs2* chez la souris suffit à restaurer la lactation.

Cependant des études *in vitro* ont montré que la surexpression de SOCS-2 conduit à l'augmentation du signal prolactine en bloquant l'inhibition de SOCS-1, SOCS-3, et CIS sur l'activité de transcription du signal prolactine (*Dif et al., 2001*). D'autres études sont nécessaires pour conclure à cet effet sur l'organisme.

I.V.4 SOCS-2 et régulation de la réponse immunitaire

I.V.4.1 Atténuation du signal cytokinique

Encore une fois, le rôle joué par SOCS-2 dans la régulation de certaines réponses immunitaires a été élucidé par les travaux sur les souris *socs 2 -/-*. Chez ces animaux, on a pu constater une diminution de la multiplication de *Toxoplasma*, mais avec en contrepartie une infiltration leucocytaire plus abondante, une production anormale de cytokines et une augmentation de la mortalité (*Machado et*

al., 2006). Metcalf et son équipe ont eux aussi montré que les souris *socs2* ^{-/-} ont une réponse pro-inflammatoire plus élevée vis-à-vis de *Toxoplasma gondii* (Metcalf et al., 2000).

Ainsi, en limitant la réponse inflammatoire lors de processus infectieux, SOCS-2 augmenterait la survie des animaux face aux infections. De nombreuses études montrent que SOCS-2 est exprimé de manière abondante dans les cellules exposées à certaines interleukines.

Une étude récente a montré que SOCS-2 était impliqué dans la régulation de la réponse immunitaire contre les infections. En effet SOCS-2 serait induit par un médiateur eicosanoïde (LXA4) avec des propriétés anti-inflammatoires sur les cellules dendritiques, en activant 2 médiateurs : AhR et LXA. Les lipoxines sont des médiateurs eicosanoïdes connus pour avoir un potentiel anti-inflammatoire qui inhibent notamment la fonction des leukotriènes, la migration leucocytaire. SOCS-2 apparaît donc comme un médiateur intracellulaire crucial de l'action anti-inflammatoire des lipoxines (Machado et al 2006).

I.V.4.2 Polarisation de la réponse macrophagique

Les macrophages sont des cellules clés du développement de la progression et de la résolution de l'inflammation. Différents sous types de macrophages ont été décrits.

Le type M1 classique est activé par des ligands microbiens et des cytokines comme le LPS ou l'IFN γ , ils jouent surtout le rôle de CPA (Lolmede et al., 2009). Il produit du TNF, de l'IL-2, de l'IL-12 et du NO. Le type M2 serait surtout impliqué dans les phénomènes d'angiogenèse et de remodelage tissulaire. Il est activé par l'IL-4, l'IL-10, et les glucocorticoïdes.

On savait déjà que SOCS-2 jouait un rôle dans le maintien de l'homéostasie et de la réponse inflammatoire (Chen et al., 2002; Seki et al., 2002) avec notamment un rôle essentiel dans la régulation du signal cytokinique et TLR.

Comme les protéines de la famille SOCS sont connues pour être primordiales dans l'orientation de la réponse immunitaire cellulaire, on peut se demander si elles n'influencent pas non plus la voie de différenciation des macrophages.

La famille SOCS est importante dans la régulation du signal vis-à-vis du LPS et des cytokines. Des lignées de souris chez qui *socs3* est délété dans des cellules de la lignée myéloïde ont une faible réponse inflammatoire au LPS, alors que les souris *socs 2* ^{-/-} sont plus sensibles.

Les souris *socs2*^{-/-} ont une réponse vis-à-vis du TNF- α , des IFN, des interleukines et des macrophages qui est généralement augmentée après stimulation par le LPS, induisant une mortalité plus précoce et plus élevée.

Les différentes réponses inflammatoires chez les souris déficientes pour SOCS-2 seraient dues à la suppression de la production de cytokines et l'altération des cellules recrutées par les macrophages. Ainsi les protéines de la famille SOCS ont un rôle essentiel dans la polarisation et la réponse des macrophages. La réponse M1 est plus forte chez la lignée de souris *socs2*^{-/-} et elle est surtout de type M2 chez les souris pour *socs3*^{-/-}. Les lymphocytes T régulateur sont absents chez les souris *socs2*^{-/-} alors qu'elles sont présentes chez les souris pour *Socs3*^{-/-} (*Shaun et al., 2002*).

I.V.4.3 Maturation des cellules dendritiques

Le système immunitaire inné est la première ligne de défense des organismes contre les agressions extérieures. Les cellules dendritiques sont des CPA spécifiques qui jouent un rôle important dans la connexion entre le système immunitaire inné et le système immunitaire acquis. Les cellules dendritiques matures augmentent l'expression de molécules co-stimulatrices comme les CMH de classe I et II, et diverses molécules régulatrices qui permettent l'orientation des voies Th1 et Th2, et l'activation des cellules Natural Killers (*Akira et al., 2006 ; Moser, Murphy, 2000 ; Mellman, Steinman, 2001*).

Les cellules dendritiques comme les macrophages reconnaissent des ligands bactériens comme le LPS grâce à leur TLR. Cette liaison induit la production de cytokines inflammatoire et d'autres molécules stimulatrices.

Peu de données sont disponibles sur le rôle joué par SOCS-2 sur le signal TLR mais on sait que l'ARNm de SOCS-2 augmente fortement lors de la différenciation et la maturation des cellules dendritiques chez la souris (*Jackson et al., 2004*). Il apparaît clair aujourd'hui que SOCS-2 intervient dans la maturation des cellules dendritiques. En effet, chez des souris où le gène SOCS-2 a été invalidé, la maturation est absente avec un défaut d'expression de certains récepteurs cellulaires : CD40, CD86 et HLA-DR (*Hu et al., 2009*). En clair SOCS-2 agit positivement sur la voie de signalisation TLR en dégradant les protéines inhibitrices de cette voie.

I.V.5 SOCS-2 et signal EPO

De nombreuses phosphatases ainsi que d'autres molécules inhibitrices sont impliquées dans la régulation du signal cellulaire de l'EPO. Cette régulation comme celle des autres cytokines est liée à

l'interaction entre les molécules régulatrices et des résidus Tyrosine phosphorylés du récepteur cellulaire. Chacune se lie à différents résidus Tyrosine phosphorylés.

SHP-1 et JAK2 se lient au résidu Tyrosine phosphorylé 344, et CIS et SOCS-2 aux résidus 344 et 402 de manière irréversible (*Montoye et al., 2005*). SOCS-2 est capable de se lier aux résidus Tyrosine 344, 402, 430 et 432 du récepteur de l'EPO (*Yoshimura et al., 1995; Eyckerman et al., 2000*). La liaison de SOCS-2 avec le résidu Tyrosine phosphorylé 432 est indispensable pour la régulation du signal cellulaire (*Montoye et al., 2005*).

STAT5 se lie au résidu phospho-Tyrosine 344 et 402 de manière transitoire (*Quelle et al., 1996; Montoye et al., 2005*). Une fois phosphorylé, STAT se dimérise et migre vers le noyau où il active la transcription de plusieurs gènes dont certains sont activateurs et d'autres inhibiteurs du signal comme SOCS-2 par exemple.

L'identification du rôle crucial des Tyrosine du récepteur de l'EPO dans la transmission du signal cellulaire a été permise par la découverte de certains résidus Tyrosine. De nombreuses études ont montré chez des souris mutantes pour les Tyrosine du récepteur de l'EPO une activité diminuée (*Longmore et al., 1992*). Des lignées de souris mutantes pour le récepteur de l'EPO possédant seulement le résidu tyrosine 344 ont une augmentation du signal. Au contraire des souris mutantes qui ne possèdent aucun résidu Tyrosine sur le récepteur ont une activité diminuée voire absente, ce qui montre le rôle crucial de la partie distale du récepteur dans l'atténuation du signal biologique (*Zang et al., 2001; Barber, D'Andrea, 1994*).

Dans les conditions physiologiques, les résidus Tyrosine ne semblent pas indispensables à l'activité biologique de l'EPO. Le signal cellulaire pourrait être compensé par d'autres récepteurs comme celui de l'hormone de croissance. En effet on peut voir dans ces situations, une augmentation de la concentration cellulaire en GH (*Zang et al., 2001*). Dans des conditions pathologiques par contre, les souris ne possédant pas de résidu Tyrosine dans le récepteur EPOR ne sont pas capables de palier à des situations d'anémies expérimentales (*Li et al., 2003*).

I.V.6 SOCS-2 et métabolisme

Comme nous l'avons dit précédemment les souris homozygotes *socs2* *-/-* ont une augmentation significative du poids et de la taille, mais sans signe d'obésité (*Metcalfe et al., 2000*). En comparant les profils métaboliques des animaux *socs2* *-/-* par rapport à ceux des souris témoins, les chercheurs ont pu voir le rôle joué par ce gène dans le foie. Ils ont pu observer : (*Rico-Bautista et al., 2005*)

- une diminution de la quantité de triglycérides plasmatiques
- une réduction de l'expression de la lipoprotéine-lipase dans les adipocytes
- une surexpression de PGC1 α dans les cellules musculaires squelettiques

Tous ces résultats vont dans le sens d'une augmentation du signal GH mais sans signe d'insulino-résistance. Au contraire les animaux *socs2* $-/-$ présentent une plus grande sensibilité à l'insuline. De même une surexpression de SOCS-2 *in vitro* induit une diminution de la sécrétion d'insuline en réponse à une hyperglycémie.

Une étude qui portait sur la population japonaise a montré qu'il y avait une association entre un allèle particulier de SOCS-2 et le diabète de type 2 (*Kato et al., 2006*).

Le rôle du gène *socs2* sur le signal de l'insuline n'a pas été clairement établi, mais une diminution de l'expression du gène pourrait diminuer le signal GH, IGF-1 dans les cellules β du pancréas, conduisant à une diminution de la masse totale de ces cellules et ainsi à certains types de diabète.

De plus, dans les cellules MIN6 de rat, il a été montré qu'une surexpression de SOCS-2 conduit à une diminution de 25% du signal de sécrétion insuline gluco-dépendant.

Ainsi, même si les mécanismes ne sont pas encore totalement élucidés, il est aujourd'hui clairement établi que SOCS-2 régule le signal de l'insuline dans les tissus hépatiques, adipeux et musculaires.

SOCS-2 joue un rôle important dans l'atténuation du signal de l'insuline et pourrait être un gène candidat à l'apparition de certains diabètes de type 2 chez les mammifères.

Les glucocorticoïdes ont un effet néfaste sur la croissance cellulaire des cellules somatiques. Par leur action inhibitrice, ils augmentent la sécrétion de GH et indirectement l'expression de SOCS-2 induit par le signal GH dans les hépatocytes. SOCS-2 paraît donc être le régulateur de l'action des glucocorticoïdes sur le signal de l'hormone de croissance (*Tollet-Egnell et al., 1999*).

I.V.7 SOCS-2 et moelle osseuse

Les souris déficientes pour SOCS-2 présentent une augmentation du volume de leur moelle osseuse et de leurs muscles indiquant que ce gène joue un rôle important dans le développement du squelette et de la masse musculaire. Cependant des analyses de la densité osseuse de ces souris ont montré une diminution de leurs volumes trabéculaire et cortical (*Lorentzon et al., 2005*). Ces

résultats ne vont pas dans le sens d'une augmentation du signal GH/IGF 1, et montrent que le mécanisme de minéralisation osseuse est indépendant du signal de GH.

Récemment, il a été montré que SOCS-2 induisait la différenciation des cellules mésenchymateuses C2C12 en ostéoblastes et en myoblastes.

SOCS-2 a un rôle important dans la différenciation des ostéoblastes et un déficit de SOCS-2 entraîne des déficits de minéralisation osseuse (*Ouyang et al., 2006*).

Même si à l'heure actuelle, les cytokines et les facteurs de croissances ciblés par SOCS-2 ne sont pas encore tous connus, le mécanisme inhibiteur est sans le doute le même.

I.V.8 SOCS-2 et développement neuronal

Il est aujourd'hui clairement établi que SOCS-2 joue un rôle important dans le développement et la prolifération des cellules nerveuses. L'expression du gène *socs2* est importante dès le 10^{ème} jour du développement embryonnaire et jusqu'au 8^{ème} jour post natal, avec une expression maximale au 14^{ème} jour embryonnaire. Ceci coïncide avec la mise en place du système nerveux chez la souris (*Campbell, 2005 ; Polizzotto et al., 2000*).

Le cerveau des souris *socs2* ^{-/-} possède de nombreuses anomalies et notamment une diminution de la densité neuronale dans le cortex, et une réduction de 50% du tube neural alors qu'on observe une augmentation de ces valeurs chez les souris surexprimant le gène (*Turnley et al., 2002 ; Ransome et al., 2004*).

D'autres études montrent que SOCS-2, en inhibant le signal de GH, diminuerait la prolifération cellulaire induite par GH et IGF 1 au niveau intestinal, et la différenciation neuronale (*Turnley et al., 2002*).

I.V.9 SOCS-2 et cancers

Contrairement aux autres protéines de la famille, peu de données sont disponibles sur le lien entre SOCS-2 et la survenue de cancer. On sait que le gène *socs2* est associé à de nombreux cancers : adéno-carcinome pulmonaire, cancers anaux et leucémie myéloïde (*Schultheis et al., 2002 Naka et al., 2005*).

L'expression du gène *socs2* est constitutive dans beaucoup de cellules sanguines comme les monocytes. Cette expression est augmentée par de nombreuses cytokines dans les cellules de la

moelle osseuse hématopoïétique, les leucocytes et dans les cellules leucémiques (*Arany et al., 2001; Dogusan et al., 2000*).

Il a aussi été montré que le cancer anal de haut-grade présentait une expression augmentée des protéines SOCS-2 et PIAS par rapport aux cancers dit de bas-grade. Ces deux gènes pourraient moduler le signal d'inhibition de la transcription et de prolifération cellulaire médiés par IFN γ , et être ainsi à l'origine du développement de lésions cancéreuses (*Arany et al., 2001*).

La réduction de l'expression de SOCS-2 est à l'origine de la progression métastatique du cancer de la prostate (*Hendriksen et al., 2006*)

I.V.10 Régulation des autres SOCS par SOCS-2

Beaucoup de données expérimentales *in vitro* montrent que SOCS-2 pourrait jouer un rôle important dans la régulation des autres protéines SOCS.

Tout d'abord il apparaît que SOCS-2 est produit de façon plus tardive et de manière plus durable que les autres membres de la famille dans les lymphocytes T périphériques (jusqu'à 24h après traitement avec l'IL-3).

Ensuite on sait qu'à des concentrations élevées de SOCS-2, le signal GH et prolactine, est augmenté par inhibition de SOCS-1 (*Favre et al., 1999 ; Dif et al., 2001,*) de SOCS 3, et de CIS (*Tannahill et al., 2005*).

Une autre étude a aussi montré qu'en présence d'une concentration élevée de SOCS-2, les signaux de l'IL-2 et de l'IL-3 étaient augmentés par dégradation de SOCS-3 (*Tannahill et al., 2005*). Le signal de dégradation de SOCS-3 par SOCS-2 est augmenté par la co-expression des protéines Elongine B et Elongine C et nécessite un domaine SOCS fonctionnel, ce qui va dans l'idée que SOCS-2 agit comme une ubiquitine ligase sur SOCS-3.

Enfin SOCS-2 et CIS peuvent se lier au récepteur de la leptine par différents résidus Tyrosine phosphorylés respectivement 985 et 1077 pour CIS, et 985 pour SOCS-2. SOCS-2 entre en compétition avec CIS au niveau de la Tyrosine 985 via le domaine SOCS conduisant à penser que SOCS-2 agit comme une ubiquitine ligase pour CIS.

Etude expérimentale

II.1 Introduction

L'identification d'une mutation ponctuelle dans le cadre de lecture de SOCS-2, après la comparaison de la séquence génomique d'un trio d'animaux (un père et ses deux fils) dans la région QTL d'intérêt, et les conséquences phénotypiques sur la résistance aux mammites (évaluée à travers l'analyse des CCS) ont conduit à rechercher d'autres différences phénotypiques en lien avec cette mutation.

L'étude bibliographique que nous avons réalisée sur le gène *socs2* chez différentes espèces, nous a permis de constater que ce gène avait des rôles essentiels dans la régulation de nombreuses voies biologiques. SOCS-2 en régulant la voie JAK/STAT apparaît atténuer les effets de nombreuses hormones (EPO, GH, prolactine) et de nombreuses cytokines ou composés à effets pro-inflammatoires.

La mutation ponctuelle dans le domaine SH2 de la protéine SOCS-2 est à l'origine d'une diminution de l'affinité de celle-ci pour certains ligands, et donc en conséquence l'altération de son activité biologique. Cette diminution ou cette perte de fonction biologique se traduit par une augmentation de la taille des individus, mais également par une réponse inflammatoire exacerbée pouvant même être délétère, dans certaines conditions. De plus, même si aucune étude ne s'est intéressé à l'effet de l'inactivation du gène sur les performances de production laitière des animaux, le rôle joué par SOCS-2 sur la régulation du signal GH et de la prolactine est avéré par ailleurs, et pourrait conduire à une variation, directe ou indirecte, de la production de lait.

L'objectif de ce travail est de rechercher chez des animaux des trois groupes génétiques liés à *socs2*, des modifications physiologiques ou morphologiques, qui sont suggérées par la connaissance des fonctions attribuées à SOCS-2 et dont nous avons fait la synthèse dans la partie introductive. Pour cela, trois approches différentes peuvent être utilisées. Nous avons tout d'abord cherché à confirmer la relation avec le caractère de résistance aux mammites, et étendu cette caractérisation à des caractères de production, à l'aide d'une cohorte de 440 béliers mâles de race Lacaune Lait, qui sont actuellement utilisés comme béliers d'insémination dans les organismes de sélection. Les phénotypes utilisés pour cette analyse sont les index pour les CCS et les principaux caractères de production (volume, TB, TP, MG, MP). Ensuite, le génotype *socs2* d'un groupe de près de 2000 brebis de race Lacaune Lait a été déterminé afin de faire une analyse comparable dans la voie femelle, et affiner la relation génotype/phénotype. Enfin un petit groupe de brebis Lacaune des trois génotypes disponibles dans une unité expérimentale de l'INRA a été étudié en réalisant diverses mesures directes, dont les mensurations à l'âge adulte et l'évolution du poids depuis la naissance.

En résumé, outre le génotype déterminé par la technique KASPar, trois types de données phénotypiques ont été utilisés : les données issues de l'indexation des animaux (brebis et béliers), les données issues d'un contrôle laitier pour 2000 brebis en production (soit 0.25% de la population des brebis de race Lacaune Lait au contrôle laitier officiel), et enfin les données issues de mesures directes (morphologiques et biologiques) sur des animaux appartenant à un échantillon de brebis de petite taille.

L'objectif final est de rechercher des différences phénotypiques significatives entre les groupes génétiques et notamment d'évaluer les effets de l'allèle muté sur différents critères disponibles.

II.2 Matériels et méthodes

II.2.1 Animaux

II.2.1.1 Etude à l'échelle de la population Lacaune

- Brebis au contrôle des performances

Pour confronter le génotype *socs2* et divers phénotypes, les échantillons de lait provenant de 1933 brebis au contrôle officiel de performances ont été analysés au laboratoire interprofessionnel du lait (LIAL) d'Aurillac le 4 avril 2013. L'ensemble de ces échantillons provient de 10 élevages du bassin Lacaune, sélectionnés au hasard parmi les élevages qui figuraient dans la liste des élevages prélevés à cette date.

- Béliers améliorateurs de la race Lacaune

Les données d'indexation des filles de 440 béliers des deux organismes de sélection Lacaune ont été utilisées pour valider les observations et les résultats obtenus lors de la première analyse ayant conduit à l'identification du QTL. Les 440 béliers représentent l'essentiel des mâles en production, et utilisés en insémination artificielle dans la race Lacaune Lait en 2013.

II.2.1.2 Etude à l'échelle d'un petit échantillon (élevage INRA)

Les brebis choisies pour les mesures phénotypiques et la collection de divers échantillons (sang, lait) sont issues de l'unité expérimentale INRA de La Fage située à côté de Roquefort-sur-Soulzon (12250). Tous les animaux ont préalablement été génotypés pour le gène *socs2* à partir d'échantillons de

sang, et selon le protocole « KASPar ». Sur l'ensemble des animaux, six brebis homozygotes T/T pour la mutation du gène *socs2* ont été identifiées. Afin de minimiser les autres effets génétiques, chaque brebis T/T a été appariée avec une demi-sœur, de telle sorte que pour chaque homozygote T/T, nous disposions d'un homozygote C/C et un hétérozygote C/T apparenté. Au total dix-huit brebis ont été choisies pour cette étude.

II.2.2 Génotypage

II.2.2.1 La méthode « KASPar »

L'ensemble des génotypages a été réalisé avec la méthode « KASPar » : le système de génotypage SNP allèle-spécifique par PCR compétitive. C'est une méthode développée par KBioscience qui permet un génotypage facile et peu coûteux. Elle est basée sur le système Fret-Fret pour Fluorescent Resonance Energy Transfert et permet la détection des mutations ponctuelles (SNP).

Le principe de la méthode et le protocole opératoire sont ceux développés par la société KBioscience et sont disponibles sur leur site internet (<http://www.ksre.ksu.edu/igenomics/doc1363.ashx>).

Le génotypage a été réalisé à partir d'un échantillon de sang ou de lait après extraction de l'ADN génomique par l'unité GenPhySE de l'INRA à Castanet-Tolosan (31400).

II.2.2.2 Loi d'équilibre de Hardy-Weinberg

D'après la loi d'équilibre de Hardy-Weinberg, théorie de génétique des populations, qui postule qu'au sein d'une population (idéale), il y a équilibre des fréquences allélique et génotypique d'une génération à l'autre on a :

-La fréquence d'un allèle C= p

-La fréquence d'un allèle T= q avec $q= 1-p$

Alors la probabilité d'être homozygote C/C= p^2 , la probabilité d'être hétérozygote C/T= $2p(1-p)$ et la probabilité d'être homozygote T/T= $(1-p)^2$.

L'application de cette loi nous a permis de vérifier la cohérence des génotypes des animaux dans l'étude à l'échelle de la population de brebis Lacaune, ainsi que la présence d'éventuel biais de sélection. En effet nous disposions également pour chacune des 1933 brebis Lacaune prélevées, le phénotype de leur père.

II.2.3 Recueil des données

II.2.3.1 Béliers améliorateurs de la race Lacaune

Les index des 440 béliers sont connus à partir des performances de leurs filles et étaient disponibles dans les bases de données.

II.2.3.2 Brebis au contrôle de performances

L'ensemble des index des 1933 brebis prélevées ont été associés aux mesures du 4 avril 2013. Ainsi pour chaque brebis nous avons :

- le résultat des mesures et des taux utiles du lait à la date du 4 avril 2014
- les index des animaux (base fixe et base mobile)
- les génotypes de leur père
- le numéro d'élevage (EDE) d'où sont issus les animaux

Les index sont constitués à la fois par les index sur une base fixe, c'est-à-dire correspondant aux données reflétant la dernière indexation et ceux constitués par les index sur une base mobile c'est-à-dire celles qui sont actualisées chaque année. En clair, alors que l'indexation sur base fixe ne reflète que les résultats de la dernière indexation, l'indexation sur base mobile intègre les performances de l'ensemble de la carrière de la brebis. Par soucis de clarté le tableau IV récapitule l'ensemble des index utilisés et leur notation.

Tableau IV : Index utilisés pour la comparaison des groupes génétiques *socs2* dans l'étude à l'échelle de la population de Brebis Lacaune

	Index base mobile	Index base fixe
Quantité de lait par traite	U1	Ubf1
Quantité de matières grasses	U2	Ubf2
Quantité de matières protéiques	U3	Ubf3
Taux butyreux	U4	Ubf4
Taux protéique	U5	Ubf5
CCS du lait	U6	Ubf6

II.2.3.3 Brebis (échantillon de petite taille)

Pour les 18 animaux prélevés le 23 octobre 2013, nous avons obtenu les informations qui avaient été collectées au cours de la vie de l'animal et qui avaient été enregistrées dans la base de données de l'unité expérimentale. Ainsi pour chacune d'entre-elles, nous avons :

- la date de naissance
- le poids à la naissance et à certaines étapes importantes du développement ou du cycle de production
- les dates des évènements tels que l'insémination, l'agnelage
- le lien de parenté entre les brebis

Toutes ces informations sont regroupées et disponibles en annexe III et VIII.

II.2.4 Mesures et prélèvements

II.2.4.1 Mesures de la quantité et de la qualité du lait

Pour l'étude des 1933 brebis Lacaune, l'échantillon de lait a permis la détermination des quantités utiles du lait (matières grasses et matières protéiques), des taux utiles (taux protéiques et taux butyreux), ainsi que la quantité de lait et la concentration de cellules somatiques. Ces données, collectées par le LIAL, étaient disponibles dans la base de données.

II.2.4.2 Mesures morphologiques

Dans l'étude sur l'échantillon de 18 brebis, les mesures à réaliser ont été décidées à partir de la connaissance des fonctions de SOCS-2 et des modifications observées chez la souris invalidée pour *socs2*. Elles ont été réalisées sur tous les animaux par deux techniciens le même jour dans des conditions standardisées, et avec le même matériel (pied à coulisse et décimètre). Les animaux étaient placés côte à côte, dans la salle de traite.

Pour chacun des individus, 17 points de mesure ont été réalisés, et l'ensemble des données inscrit sur une fiche individuelle (annexe I). Le détail des points de mesure est synthétisé en annexe II et les résultats sont présentés en annexe IV.

II.2.4.3 Echantillons de sang

Dans l'étude sur l'échantillon de 18 brebis, des tubes de sang ont été prélevés sur chaque animal : un tube sec pour la préparation de sérum, un tube EDTA destiné à l'hématologie et un autre destiné à

l'extraction d'ARN pour une analyse du transcriptome des cellules du sang, et un tube d'héparinate de sodium. L'ordre de chacun des tubes étaient préalablement définies : le tube sec, les deux tubes destinés à l'analyse des cellules, puis le tube hépariné. Les tubes ont été homogénéisés par retournement délicat cinq fois, et conservés à température ambiante jusqu'au retour au laboratoire.

L'analyse hématologique a été réalisée le même jour par le laboratoire central de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse (ENVT).

La numération et la formule sanguine des animaux ont été réalisées immédiatement, soit environ six heures après le prélèvement. La numération plaquettaire a été réalisée par une méthode optique.

Les paramètres qui ont été mesurés sont : l'hématocrite, l'hémoglobémie, le volume globulaire moyen, la concentration corpusculaire moyenne, le taux de réticulocytes pour la lignée rouge. En ce qui concerne la lignée blanche : la numération totale de l'ensemble des populations cellulaires (lymphocytes, granulocytes et monocytes) ainsi que les pourcentages pour chaque type cellulaire ont été déterminés. Une numération plaquettaire a également été réalisée. Des frottis sanguins ont été réalisés pour chacun des prélèvements.

Les autres tubes ont été centrifugés le même jour et le sérum a été distribué en parties aliquotées dans des tubes EppendorfND avant d'être placés au congélateur à -80°C.

II.2.5 Analyses statistiques

II.2.5.1 Analyses statistiques des données issues de l'indexation

L'analyse statistique à partir des index (béliers et brebis) et des valeurs brutes de chaque brebis ont été réalisées grâce au logiciel SAS. Cela a entre autre permis d'analyser directement les données brutes et d'identifier les effets « Elevage » et « Rang de lactation » pour certains paramètres. Les analyses ont été considérées comme significatives lorsque la valeur de p était inférieure à 5%.

II.2.5.2 Analyse statistique des données issues des mensurations et du poids

Pour cette partie de l'étude, nous avons réalisé l'analyse statistique à l'aide du logiciel Excel en utilisant un test de Student, après avoir vérifié l'égalité des variances avec un test de Fischer. Les analyses ont été considérée comme significatives lorsque la valeur de p était inférieure à 5%.

II. 3 Résultats

II.3.1 Effet du génotype *socs2* sur les index des béliers d'insémination artificielle

Les fréquences des différents génotypes *socs2* sont présentées dans le **tableau V** ci-dessous. Le génotype a pu être déterminé chez 440 béliers parmi les 455 analysés. Le génotype sauvage C/C est très largement dominant car il est présent chez environ 75% des béliers. Aucun animal de génotype T/T n'a été identifié au sein du groupe des 440 béliers Lacaune Lait qui a été examiné en 2013.

Tableau V : Fréquence et pourcentage des génotypes *Socs2* des 455 béliers d'insémination artificielle disponibles en 2013

Soc2	Fréquence	Pourcentage	Fréquence cumulée	Pourcentage cumulé
C/C	325	71.43	325	71.43
C/T	115	25.27	440	96.70
ND	15	3.30	455	100.00

ND : génotype indéterminé

L'analyse des index utilisés (index base mobile lait, TP, TB et CCS) est résumée dans le **tableau VI** ci-dessous.

Tableau VI : Etude des index des béliers améliorateurs (moyenne, écart type et significativité des index base mobile) en fonction de leur génotype *socs2*.

	Lait	TB	TP	CCS
C/C	107.92 ± 13.87	1.18 ± 0.20	0.47 ± 0.13	0.223 ± 0.03
C/T	235.30 ± 23.30 ***	-0.81 ± 0.34 ***	-0.28 ± 0.22 ***	0.064 ± 0.06 ***

*** $p \leq 0.01$ avec le test de Student en prenant comme référence les individus C/C

On constate qu'il existe de grandes différences, qui sont significatives, entre les index base mobile pour la quantité de lait, les taux utiles (TB et TP), et les CCS. Les filles des béliers homozygotes C/C produisent moins de lait, ont des taux utiles plus élevés et semblent plus résistantes aux mammites que les brebis hétérozygotes C/T.

II.3.2 Etude du génotype dans la voie femelle

Pour l'analyse des génotypes *socs2* dans la voie femelle à partir d'un grand échantillon de 1933 brebis, les résultats sont en cours de confirmation et ne seront pas présentés ici. Les données préliminaires indiquent cependant que les fréquences des différents génotypes sont relativement proches de celles qui ont été déterminées chez les béliers. De plus, les premiers résultats concernant la comparaison des taux bruts au jour de la collecte (quantité de lait, TP, TB et CCS) dans les trois groupes génotypiques *socs2* montrent des résultats probants : des différences significatives ($p < 0.001$) sont observées entre les brebis C/T et C/C en termes de CCS.

II.3.3 Effet de la mutation *socs2* sur la morphologie et le poids

Afin de caractériser les différences phénotypiques entre les groupes génotypiques *socs2*, nous avons analysé les données de croissance et réalisé un certain nombre de mesures sur dix-huit brebis Lacaune adultes qui étaient présentes à l'unité expérimentale de La Fage.

II.3.3.1 Evolution du poids au cours de la croissance

Les figures 9 et 10 ci-dessous, présentent l'évolution du poids des animaux de leur naissance jusqu'à l'âge adulte. La figure 9 montre le poids moyen de l'échantillon ($n=18$ brebis). La figure 10 présente le poids moyen des animaux en fonction de leur génotype *socs2* au cours du temps. Les données du poids des animaux en fonction de leur génotype sont disponibles dans l'annexe III.

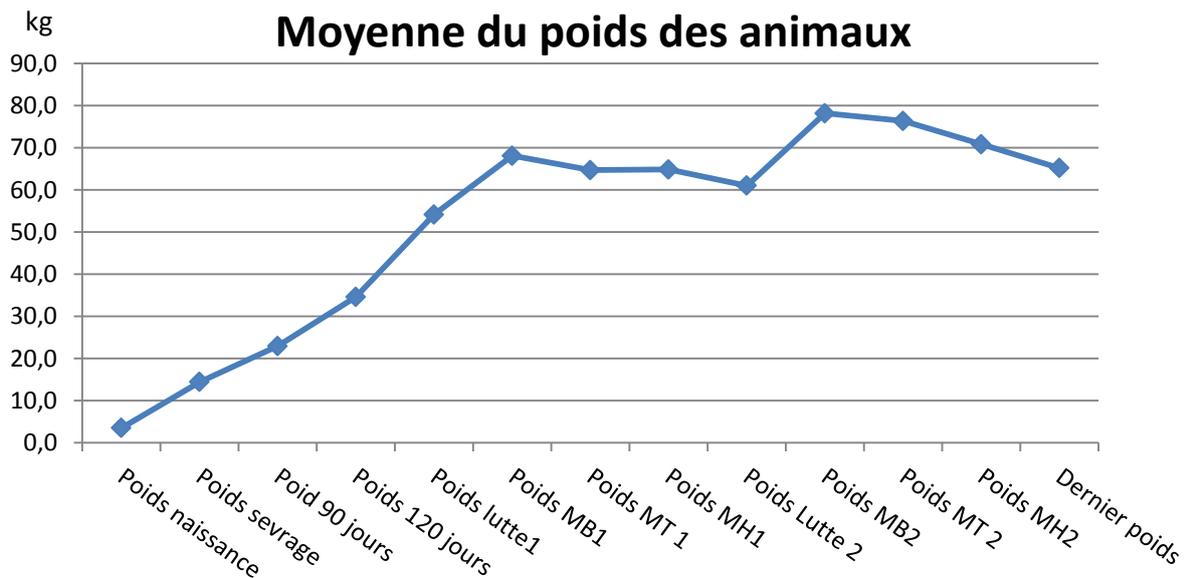


Figure 9 : Evolution du poids moyen des brebis

NB : ML : mise à la lutte ; MB : mise bas ; MH : mise à l'herbe

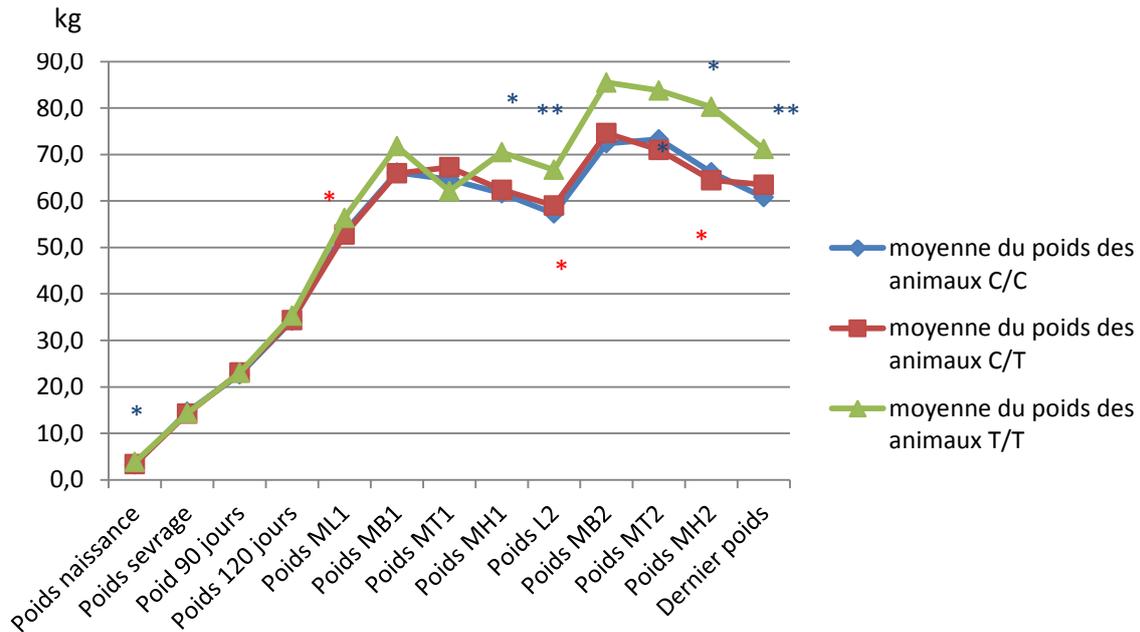


Figure 10 : Poids moyens (kg) des brebis en fonction de leur génotype *soxs2*, de la naissance à l'âge adulte. (** test de Student, $p < 0.05$ en prenant comme référence les individus T/T)

L'analyse de ces données, montre qu'il existe des différences significatives entre les trois groupes génotypiques, à certains moments de la vie des brebis. La figure 11 montre l'écart de poids entre les animaux C/C et T/T en fonction du stade physiologique. Les différences les plus significatives sont observées entre les homozygotes C/C et les homozygotes T/T, au moment de la seconde saison de reproduction (mise à la lutte) où le poids moyen dans le groupe C/C et T/T sont respectivement de $57.3 \text{ kg} \pm 4.8$ vs 66.7 ± 9.3 , et $60.8 \text{ Kg} \pm 4.9$ vs $67.3 \text{ Kg} \pm 11.9$, le jour de la mesure. A ces dates, l'écart entre les homozygotes C/C et T/T est respectivement de 16 et 17%.

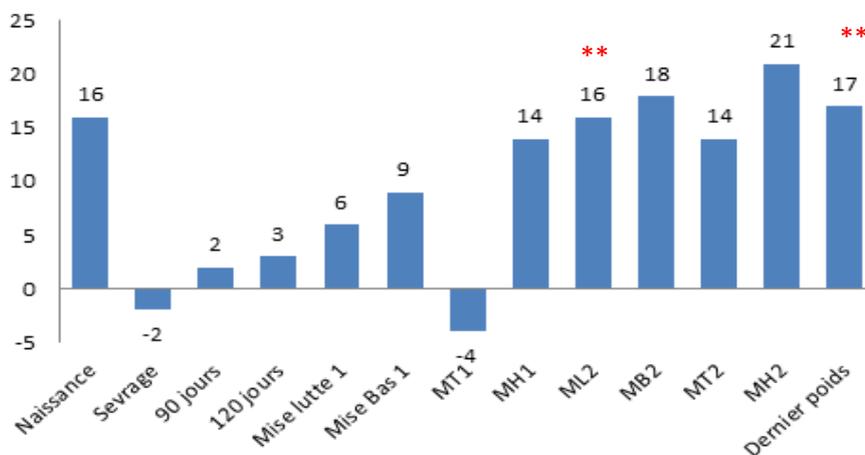


Figure 11: Ecart en pourcentage du poids entre les brebis homozygotes C/C et T/T en fonction du stade physiologique. (** test de student, $p < 0.05\%$)

II.3.3.2 Analyse des mensurations

Les résultats des 17 points de mesure sont présentés à l'annexe IV. Le **tableau VII** résume l'ensemble des points de mesure où une différence significative a été identifiée entre les trois groupes génétiques.

Tableau VII : Moyennes et écart-types des différentes mensurations qui sont significativement différentes entre les trois groupes génétiques *socs2*

Mensurations	C/C	C/T	T/T	Effet « T »
Hauteur au garrot	69.4 ± 2.3 ***	70,8 ± 2.7 **	74.5 ± 3.1	72.7 ± 3.4 **
Hauteur au sacrum	72,6 ± 3.8 ***	75.2 ± 3.5 **	78.3 ± 2.5	76.8 ± 3.4 **
Hauteur pointe jarret	27,6 ± 1.5**	28.7 ± 1.6	29.7 ± 1.2	29.2 ± 1.5 **
Hauteur pointe du coude	38,4 ± 7.2 **	44.0 ± 1.3 ***	47.8 ± 1.0	45.9 ± 2.3 **
Largeur de poitrine	17.8 ± 0.4	16.8 ± 1.2 **	19.7 ± 2.7	18.3 ± 2.5
Profondeur du corps	39 ± 0.8	42.2 ± 2.5	41.5 ± 2.6	41.8 ± 2.4 **
Largeur entre les ischions	14,2 ± 0.8**	14.8 ± 1.3	15.7 ± 1.0	15.3 ± 1.2 **
Largeur thoraco- abdominale	84,2 ± 2.8 **	88.5 ± 3.7	90.7 ± 5.6	89.6 ± 4.7 **
Longueur cou	24 ± 1.9	22.2 ± 1.9 **	25 ± 3.0	23.6 ± 2.8
Longueur Humérus	20.6 ± 1.1	20.3 ± 0.8 **	21.3 ± 0.5	20.8 ± 1.6
Longueur Fémur	24.6 ± 0.9 ***	27.2 ± 1.0	27.8 ± 2.1	27.5 ± 1.6 ***
Longueur des tibias	24,6 ± 2.1**	27.2 ± 1.7 **	27.8 ± 1.7	27.5 ± 2.0

**P<0.05 avec le test de Student en prenant pour valeur de base les individus T/T

*** p< 0.001 avec le test de Student en prenant pour valeur de base les individus T/T

Parmi les 16 mesures quantitatives effectuées pour comparer les groupes de chaque génotype (n=6), huit sont significativement différentes entre les génotypes homozygotes C/C et T/T. Ce sont :

hauteur au garrot, hauteur au sacrum, hauteur de la pointe du jarret, hauteur à la pointe du coude, largeur entre les ischions, largeur thoraco-abdominale, longueur des fémurs et longueur des tibias.

De plus, en prenant en compte dans l'analyse, la présence de l'allèle T, huit points de mesure sont significativement différents entre les individus « C » et « T » : hauteur au garrot, hauteur au sacrum, hauteur à la pointe du jarret, hauteur à la pointe du coude, profondeur du corps, largeur entre les ischions, largeur thoraco-abdominale, et longueur du fémur.

Le **tableau VIII** présente les écarts en pourcentage entre les mesures des animaux C/C et T/T qui présentent les phénotypes les plus différents.

Tableau VIII: Ecart des moyennes des 12 points de mesure dont la différence est significative entre les génotypes

Mensurations	Ecart%
Hauteur au garrot	7.3%
Hauteur au sacrum	7.9%
Hauteur pointe jarret	7.6%
Hauteur pointe du coude	24%
Largeur de poitrine	10.6%
Profondeur du corps	6.4%
Largeur entre les ischions	10.5%
Largeur thoraco-abdominale	7.7%
Longueur cou	4.1%
Longueur Humérus	3%
Longueur Fémur	13%
Longueur Tibia	13%

Ces résultats montrent pour les 12 points de mesure, des différences comprises entre 24% et 33% pour la comparaison des deux groupes d'animaux homozygotes (C/C vs T/T). Les animaux T/T ont des mensurations qui sont en moyenne 7 à 13% plus grandes que celles de leurs congénères C/C. L'écart le plus grand constaté est la hauteur de la pointe du coude où un écart de 24% a été mesuré.

II.3.3.3 Numération et formule sanguines

Pour chacune des 18 brebis, un hémogramme complet et un frottis ont été réalisés à partir des échantillons de sang prélevés dans des tubes EDTA.

L'ensemble des résultats est présenté en annexe V et VI. La numération plaquettaire est le seul paramètre où l'on observe une différence statistiquement significative entre les génotypes *socs2*. Le **tableau IX** résume les résultats pour la numération plaquettaire en fonction du génotype *socs2*.

On observe un effet majeur de la mutation sur la numération plaquettaire. La présence de l'allèle T, entraîne une augmentation significative du nombre de plaquettes dans le sang. Ainsi la numération plaquettaire est de 251×10^9 plaquettes/L chez les animaux homozygotes C/C ($p < 0.005$), de 279×10^9 /L chez les hétérozygotes C/T ($p < 0.05$) et 432×10^9 /L pour les homozygotes T/T.

Tableau IX : Moyenne des numérations plaquettaires en fonction du génotype *socs2* des brebis

	C/C	C/T	T/T	« T »
Moyenne des numérations plaquettaires $\times 10^9$ /L	251 000	279 000	432 167	355 583
Ecart type	$\pm 80\,598$ **	$\pm 109\,625$ *	$\pm 90\,886$	$\pm 124\,961$ *
Ecart % / C/C		11.15	72.11	41.67

** $p < 0.005$ et * $p < 0.05$ avec le test de Student en comparant les animaux des génotypes C/C et C/T à ceux du génotype T/T.

Numération plaquettaire en fonction du génotype *socs2* brebis

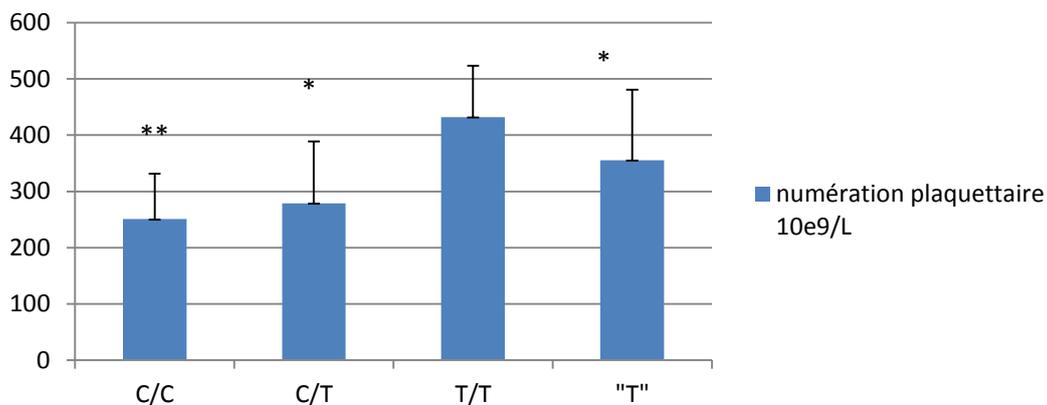


Figure 12 : Numération plaquettaire moyenne (10^9 /L) en fonction du génotype *socs2*

II.4 Discussion

II.4.1 Taille et représentativité des échantillons

La comparaison des trois groupes génétiques s'est faite à deux niveaux différents. Le premier niveau d'analyse a été réalisé sur une cohorte de 440 béliers mâles, qui représente une part importante des béliers utilisés en insémination artificielle dans la filière Lacaune Lait au moment de l'étude, en 2013. La seconde partie du travail repose sur l'examen d'un petit groupe de brebis des trois génotypes. Ces deux niveaux d'analyses sur des échantillons de tailles et de sexes différents seront complétés prochainement par les résultats d'une analyse de la voie femelle à partir d'un échantillon de près de 2000 brebis.

II.4.2 Choix des animaux

La population de béliers étudiés, est constituée de l'ensemble des béliers d'insémination artificielle disponibles au moment de la lutte en 2013. Dans l'échantillon de petite taille, les animaux ont été choisis car ils étaient de génotype *socs2* homozygote muté ; des brebis demi-sœurs ont été appariées pour diminuer la variabilité d'origine génétique et maximiser les effets du génotype *socs2* sur le résultat des analyses effectuées.

Dans l'étude à l'échelle de la population de brebis Lacaune, le choix des brebis s'est fait de façon aléatoire. Une date fixée de manière arbitraire selon les disponibilités de l'opérateur a permis de sélectionner des animaux dont le contrôle laitier mensuel était prévu à cette date. Les animaux étaient issus de 10 élevages du bassin Lacaune. Aucune information concernant les performances des élevages n'était disponible au moment du choix.

II.4.3 Critères de comparaison utilisés

En ce qui concerne l'étude de l'effet de la mutation *socs2* dans la voie femelle, les paramètres étudiés sont à la fois les informations du jour de la collecte (taux utiles, production laitière et cellularité du lait) mais aussi ceux issus de l'ensemble des données connu de l'animal grâce aux index. Ces données globales nous permettrons ainsi de comparer les animaux sur toute leur carrière et de s'affranchir de certains biais de mesures liés au jour de la collecte.

Pour la seconde partie du travail, qui concerne un petit échantillon de brebis, les paramètres étudiés sont d'une part des paramètres morphologiques, de croissance, et d'autre part, des paramètres biologiques, essentiellement hématologiques.

Les paramètres morphologiques qui ont été mesurés sont calqués sur l'étude chez la souris, publiée en 2000 par l'équipe de Metcalf. Dans cette dernière étude, six mesures avaient été effectuées : la taille du corps de la souris à travers la distance queue-nez, la taille de la queue, du tibia, de l'humérus et du radius. Dans notre étude, nous avons étendu l'examen de la taille des segments osseux et de différentes régions du corps à 17 points de mesure.

Les données de croissance de ces 18 animaux avaient été enregistrées. Nous avons pu comparer le gain de poids et la courbe de croissance des animaux de leur naissance à la date de la manipulation de la même façon que cela avait été fait chez la souris.

Par ailleurs, une numération et formule sanguines, et un hémocrite de tous les animaux ont été déterminés. Cette numération comprenait à la fois les données de la lignée rouge, de la lignée blanche (myéloïde et lymphoïde) mais aussi celle de la lignée plaquettaire. D'autres analyses pourront être réalisées ultérieurement : de l'urine a été prélevée dans le but de mesurer la protéinurie et les protéines urinaires majeures. Un tube de sang hépariné a également été prélevé dans le but de mesurer l'activité de certaines enzymes dans le sang.

II.4.4 Résultats

II.4.4.1 Index des béliers d'insémination artificielle

Le génotypage des 440 béliers d'insémination artificielle n'a pas permis d'identifier d'individu homozygote muté T/T. Deux explications peuvent être avancées face à ce résultat. Tout d'abord l'effectif est peut-être trop réduit pour identifier ce génotype dont la fréquence est beaucoup plus faible que celle des deux autres. En outre, on ne peut pas exclure un éventuel biais lié à la sélection génétique. Il est possible que les mâles de génotype T/T meurent jeunes ou alors qu'ils sont réformés avant les premières étapes de la sélection, ou bien après testage. Cela est concordant avec nos hypothèses. Les béliers homozygotes mutés sont sans doute plus sensibles aux infections et susceptibles de contracter des infections, dont certaines peuvent être rédhibitoires pour une carrière de reproducteur. En outre, si leur descendance a une fréquence augmentée de mammites, leur index cellules est très mauvais et ils ne sont pas retenus dans les étapes ultérieures de la sélection, ou pour l'insémination artificielle. Cette hypothèse est confortée par notre travail sur les index. Les béliers C/C ont des index CCS beaucoup plus avantageux que les béliers C/T et les différences sont significatives. La différence serait peut être encore plus grande si l'on comparait les homozygotes entres eux. Les données bibliographiques disponibles sur SOCS-2 montrent que cette protéine joue un rôle majeur dans la régulation du signal cytokinique et donc de la réponse inflammatoire. Elle agirait à la fois sur l'atténuation du signal cytokinique en modulant l'activité JAK/STAT (*Machado et*

al., 2006) et également en favorisant une réponse macrophagique de type M1 caractérisée par des taux de TNF et d'IFN plus élevées (*Shaun et al., 2002*).

Pour les index de production (quantité de lait, TP, TB), les animaux mutés C/T ont des index Quantité de lait beaucoup plus favorables que les homozygotes sauvages. A l'inverse, les index qualitatifs (TP et TB) sont beaucoup plus élevés (donc avantageux pour la transformation) chez les animaux homozygotes sauvages. Ces données expérimentales sont concordantes avec les données bibliographiques actuelles. En effet, SOCS-2 est à l'origine d'une baisse du signal prolactine et GH, en entrant en compétition avec STAT5, une protéine essentielle à la transduction du signal cellulaire (*Dif et al., 2001*). La mutation sur le gène *socs2* étant à l'origine d'une baisse de l'affinité de la protéine pour ses ligands, les animaux possédant l'allèle muté ont donc une production laitière plus importante que les animaux avec le génotype sauvage car STAT5 est plus actif. En ce qui concerne les taux utiles, on sait que la productivité est inversement corrélée avec le TB et le TP des animaux. Ces résultats sont donc concordants.

II.4.4.2 Mesures morphologiques

Les résultats concernant la comparaison morphologique des trois groupes établis sur la base du génotype *socs2* sont en accord avec ce qui avait été observé chez la souris. Dans cette étude, une différence moyenne de 40% du poids avait été identifiée entre les animaux chez qui *socs2* est invalidé, et ceux de génotype sauvage (figure 13). Dans notre travail, des différences de 15 à 20% entre les animaux des génotypes C/C et T/T ont été observées. Les différences maximales ont été identifiées sur la dernière mesure du poids adulte, le jour de la manipulation. Des différences de 16% entre les mêmes génotypes ont été constatées le jour de la naissance et juste avant la deuxième saison de reproduction. Dans l'étude de Metcalf, les souris déficientes sont obtenues par invalidation du gène. Les animaux *socs2* $-/-$ ne peuvent donc pas exprimer la protéine SOCS-2. A l'inverse, dans notre étude, nous recherchons l'effet d'une mutation ponctuelle du gène *socs2*. Les conséquences sur l'expression de la protéine sont donc beaucoup moins marquées, voire absentes. Il s'agit seulement d'une baisse de l'affinité de la protéine SOCS-2 pour certains ligands, et c'est peut être une des raisons qui expliquent que l'effet est moindre.

Chez la souris, aucune différence significative n'avait été observée à la naissance. Les différences apparaissaient au moment du sevrage à l'âge de 6 semaines et persistaient jusque vers 12 semaines d'âge, lorsqu'elles avaient atteint le poids adulte. Dans notre étude, des différences significatives du poids sont déjà présentes à la naissance (16%) entre les animaux C/C et T/T. Ensuite, aucune différence significative n'est présente au moment du sevrage à 40 jours. Les premières différences de

poids se manifestent légèrement à 90 jours et deviennent significatives au cours de la deuxième saison de reproduction lorsque le développement morphologique est complet. Il n'est pas possible de conclure si les différences observées sont liées à l'espèce ou bien si elles sont dues à la perte, éventuellement partielle, des fonctions de la protéine.

Dans notre travail, nous nous sommes intéressés à 16 mesures morphologiques quantitatives. Chez la souris, des différences significatives de 10% avaient été notées entre les groupes de souris *socs2*^{+/+} et *socs2*^{-/-} sur un ensemble de six mesures, excepté pour la longueur de la queue, dont les différences n'étaient pas significatives.

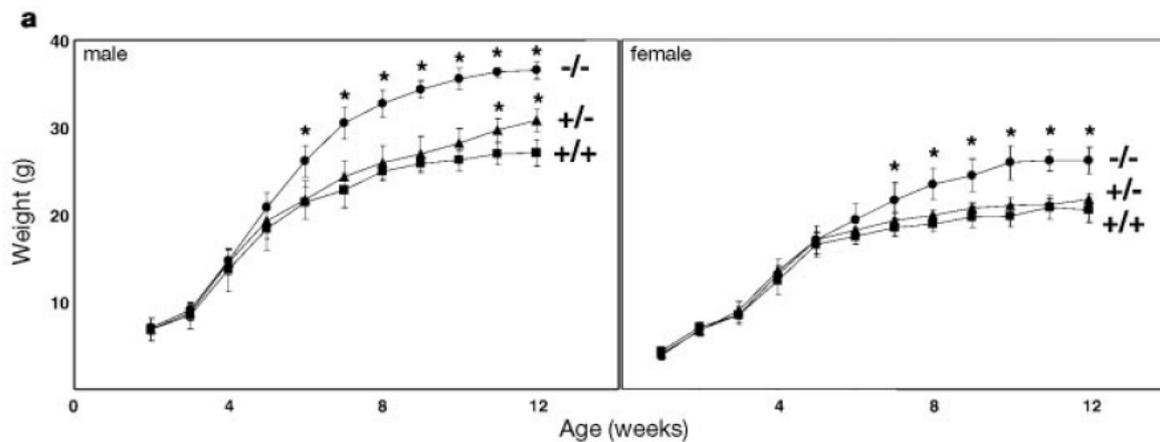


Figure 13 : Comparaison du poids moyen des trois groupes de souris *socs2*^{+/+}, *socs2*^{+/-}, *socs2*^{-/-} mâles et femelles (Metcalf et al., 2000)

Chez la brebis, douze des quinze mesures montrent des différences significatives entre les groupes génotypiques *socs2*, avec à chaque fois une influence majeure de l'allèle T. Ces données sont concordantes avec celles obtenues chez la souris.

Il est clairement établi maintenant que SOCS-2 joue un rôle majeur dans la régulation du signal de la GH. Les données bibliographiques disponibles, montrent que SOCS-2 agirait à deux niveaux dans la régulation de ce signal. Tout d'abord, en se fixant sur le GHR au niveau des tyrosines (487 et 595) par l'intermédiaire de son domaine SH2, SOCS-2 agirait comme une ubiquitine ligase pour la dégradation du GHR par le protéasome (Greenhalgh et al., 2005). Ensuite SOCS-2, en se fixant sur la tyrosine 595 du domaine intra-cytoplasmique de GHR semble entrer en compétition avec STAT5. Ce dernier apparaît indispensable à la transduction du signal GH (Harris et al., 2006). L'apparition de la mutation sur le gène *socs2* est à l'origine d'une baisse de l'affinité de la protéine pour plusieurs de ces ligands. Cette mutation semble se traduire in vivo par une augmentation de la morphologie des animaux, et est concordant avec les données bibliographiques.

Il serait intéressant de comparer l'influence du génotype *socs2* sur des animaux en croissance pour éventuellement voir à quel moment de la croissance son rôle intervient. Les travaux chez la souris ont été réalisés à la fois sur des souris mâles et femelles et ils ont montré que les mâles étaient plus sensibles à l'inactivation de *socs2* et que l'effet était plus marqué.

II.4.4.3 Examens biologiques

Au vu des interactions qui existent entre la région intra-cytoplasmique de certains récepteurs comme EPOR et SOCS-2, nous avons comparé les numérations des lignées sanguines myéloïdes et lymphoïdes entre les différents génotypes de *socs2*. Comme chez la souris, aucune différence significative n'a été identifiée entre les groupes génotypiques que ce soit pour l'hématocrite, la numération des globules rouges, la numération des leucocytes totaux et les sous-populations. Ces données sont en accord avec la littérature actuelle car de très nombreux signaux de régulation semblent intervenir dans la formation et la régulation de la lignée érythroïde (*Singh et al., 2012*). Les données actuelles prouvent que la voie cellulaire EPOR/JAK/STAT5, n'est efficace qu'en cas d'anémie. Dans notre travail, les animaux sont régulièrement examinés. Aucune affection n'a été identifiée chez les 18 brebis. La protéine SOCS-2 dans ces conditions ne semble pas avoir de rôle régulateur majeur sur la voie EPOR/JAK/STAT5 et ne semble pas non plus produire des situations de polyglobulie. Cependant contrairement à ce qui a été décrit précédemment, nous avons constaté une différence marquée de la numération plaquettaire. Qu'elle que soit la méthode de comptage utilisée, le nombre de plaquettes est plus élevée chez les animaux homozygotes T/T, et dans une moindre mesure chez les hétérozygotes C/T, que chez les animaux homozygotes C/C. Ainsi les homozygotes T/T ont une augmentation de 72% de la numération plaquettaire par rapport aux homozygotes C/C. Les travaux réalisés chez la souris n'avaient pas mis en évidence de différence dans les numérations plaquettaires des souris *socs2*^{-/-}; *socs2*^{+/+} et *socs2*^{+/-}. Sans malheureusement pouvoir expliquer cette différence de résultats de façon certaine, nous pouvons faire plusieurs hypothèses.

La thrombopoïèse est le processus qui permet la formation des plaquettes à partir de précurseurs situés dans la moelle osseuse hématopoïétique : les mégacaryocytes. Il est clairement établi que ce processus est sous la dépendance de plusieurs hormones dont la principale, la thrombopoïétine (*Kaushansky et al. ; 1995*), une glycoprotéine fabriquée dans le foie, le rein et la moelle osseuse. Cette protéine acide se fixe sur un récepteur cellulaire de la famille des récepteurs cytokiniques hématopoïétiques (c-MPL). Ce dernier est présent dans les mégacaryocytes matures (CD34⁺), immatures, et sur les plaquettes. Ce récepteur est de type Tyrosine-kinase comme celui de l'EPO. Il se dimérise après association avec son ligand et active alors la voie JAK/STAT. Comme pour le

récepteur de l'EPO, il a été montré récemment dans la littérature que les protéines de la famille SOCS pouvaient se lier au récepteur c-MPL et entraîner la destruction du récepteur, et ainsi participer à la régulation du signal lié au récepteur de la thrombopoïétine (*Kaushansky et al., 2005*).

D'autres cytokines et hormones semblent intervenir à une moindre mesure dans la production des plaquettes sanguines, et plus globalement dans la mégacaryopoïèse. Le facteur inhibiteur des leucémies (LIF), SDF-1 (stromal cell-derived factor 1), l'IL-3, l'IL-11 (*kaushansky et al., 2005*), et surtout l'IL-6 (*Kaser et al., 2001*). Cependant, les études montrent que ces cytokines n'interviennent qu'à un degré très faible dans la production des plaquettes (*Chen et al., 1998 ; Gainsford et al., 2000*).

Ensuite comme indiqué précédemment, il existe à la fois une homologie structurale importante entre le récepteur de l'EPO et le récepteur de la thrombopoïétine (*Vignon et al., 1992*), mais également des voies de régulation communes (*Nagata et al., 1997*). Une étude assez récente a suggéré que l'EPO pouvait être à l'origine de la formation de plaquettes résiduelles en l'absence de thrombopoïétine chez des souris invalidées pour le gène de l'hormone et du récepteur de la thrombopoïétine (c-mpl) (*Huang et al., 2009*).

Enfin, en dehors des hormones et des cytokines, on sait que certains facteurs de transcription comme le facteur nucléaire erythroid 2 (NF-E2) sont absolument nécessaires dans la formation des plaquettes sanguines. Ce facteur intervient dans la transcription de gènes clés comme la 3- β -hydroxy stéroïde réductase, une hormone clé dans la synthèse de certains stéroïdes. Ces derniers agiraient de façon autocrine dans la boucle de contrôle de la production plaquettaire.

En ce qui concerne la lignée blanche et la réponse aux infections, les données bibliographiques sont claires et montrent qu'une délétion du gène *socs2* provoque une réponse inflammatoire exacerbée chez des souris infectées expérimentalement par *Toxoplasma gondii* (*Machado et al., 2006*). Aucune donnée bibliographique n'a, à notre connaissance, comparée les numérations des cellules blanches chez les différents génotypes *socs2* en dehors de l'étude de Metcalf, ni la réponse à une infection bactérienne chronique. La réponse inflammatoire systémique est sous la dépendance de plusieurs centaines de gènes. Il paraît clair que l'altération des fonctions de SOCS-2, quelle qu'en soit l'origine ne peut pas à elle seule provoquer une modification significative de la numération sanguine. Cependant, le développement d'une infection chronique ou de lésions inflammatoires sévères comme des abcès multiples pourrait provoquer une leucocytose neutrophilique ou une monocytose. Malgré la faiblesse relative de l'effectif examiné, il ne semble pas que cela soit le cas.

La plupart de nos résultats sont en accord avec le rôle de la protéine SOCS-2 identifié à partir des données bibliographiques. L'apparition de la mutation de SOCS-2 est responsable d'une baisse de

l'affinité de la protéine sur ces ligands. Cette baisse d'affinité diminue l'activité de régulation de SOCS-2 sur un certain nombre de signaux cellulaires (GH, prolactine, cytokines, thrombopoïétine) et semble être responsable d'une réponse exacerbée de ces signaux, se traduisant *in vivo* par : une plus grande taille et un poids plus élevé, une production de lait plus grande, un taux de plaquettes plus élevé, mais également une réponse inflammatoire plus sévère.

En ce qui concerne les fréquences des différents génotypes *socs2* au sein de la population de brebis, les résultats sont concordants avec la loi d'équilibre d'Hardy-Weinberg. Alors qu'aucun homozygote muté n'a été identifié au sein des béliers d'insémination, 3% des brebis génotypées possèdent la mutation à l'état homozygote dans leur génome. Le fait que l'allèle T du gène *socs2* soit présent avec la fréquence attendue par la loi d'équilibre de génétique des populations, prouve que la sélection des brebis Lacaune Lait n'a pas uniquement pris en considération le CCS du lait, et que ces animaux, malgré leur très probable prédisposition aux infections mammaires possèdent d'autres caractères (morphologie, production laitière) qui font leur intérêt.

II.5 Conclusion

L'objectif de notre travail était d'analyser les conséquences phénotypiques liées à la présence d'une mutation ponctuelle de SOCS-2 chez des brebis de la race Lacaune. Les critères utilisés pour comparer les différents groupes génotypiques du gène *socs2* ont été déterminés en fonction des connaissances bibliographiques disponibles. Deux niveaux d'analyses ont été utilisés.

Le génotypage des 455 béliers améliorateurs de race Lacaune, n'a pas permis d'identifier d'animal homozygote T/T possiblement à cause d'un biais de sélection, ou parce que l'effectif testé était trop petit pour identifier ce génotype rare. L'analyse des performances des différents groupes génotypiques *socs2* à travers l'analyse des index de la production laitière (quantité de lait, taux butyreux, taux protéique et CCS) montre de grandes différences qui sont significatives entre les animaux des génotypes C/C et C/T. Les brebis nées des béliers hétérozygotes produisent une plus grande quantité de lait que les brebis issues de pères homozygotes sauvages. De plus ces brebis ont des taux utiles beaucoup moins élevés que les filles des béliers homozygotes non mutés ainsi qu'une concentration de cellules dans le lait plus élevée.

L'analyse morphologique des trois groupes génotypiques dans l'échantillon de 18 brebis montre aussi des résultats concordant avec les observations précédemment réalisées chez la souris. L'inactivation fonctionnelle de SOCS-2, semble corrélée de manière significative avec le poids des animaux tout au long de leur carrière, en outre, nous avons identifié une différence de numération plaquettaire.

Les résultats de cette étude sont en accord avec les données précédemment établies chez la souris. Cependant, l'influence de *socs2* dans la thrombopoïèse n'a jamais été décrite à notre connaissance.

Cette étude est l'une des premières, à montrer le rôle d'un gène dans la résistance des ruminants laitiers aux infections mammaires ; une seule étude comparable a été publiée à ce jour pour les bovins. Ces connaissances doivent permettre d'envisager dans le futur une amélioration de la sélection génétique pour une résistance accrue vis-à-vis des infections mammaires. Cependant des études complémentaires sont nécessaires pour analyser avec plus de précision les effets de la mutation du gène *socs2* sur les diverses fonctions de production et la santé mammaire. Elles permettront d'éclairer les choix de cette filière sur les orientations futures en matière de sélection.

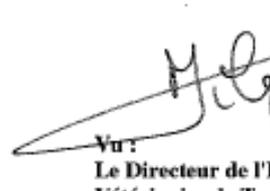
AGREMENT SCIENTIFIQUE

En vue de l'obtention du permis d'imprimer de la thèse de doctorat vétérinaire

Je soussigné, Gille FOUCRAS, Enseignant-chercheur, de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, directeur de thèse, certifie avoir examiné la thèse de **Matthieu LEBASTARD** intitulée « **Caractérisation des phénotypes associés à un QTL de résistance aux mammites chez la brebis laitière de race Lacaune** » et que cette dernière peut être imprimée en vue de sa soutenance.



Fait à Toulouse, le 17 juin 2014
Professeur Gilles FOUCRAS
Enseignant chercheur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse



Vu :
Le Directeur de l'Ecole Nationale
Vétérinaire de Toulouse
Professeur Alain MILON



Vu :
Le Président du jury :
Professeur Patrick CALVAS

Vu et autorisation de l'impression :
Le Président de l'Université
Paul Sabatier

Professeur Bertrand MONTHUBERT
Par déléation, la Vice-Présidente du CEVU
Madame Régine ANDRÉ OBRECHT



Conformément à l'Arrêté du 20 avril 2007, article 6, la soutenance de la thèse ne peut être autorisée qu'après validation de l'année d'approfondissement.

BIBLIOGRAPHIE

AGNELLO, Davide, LANKFORD, Carla S R, BREAM, Jay, MORINOBU, Akio, GADINA, Massimo, O'SHEA, John J et FRUCHT, David M, 2003. Cytokines and transcription factors that regulate T helper cell differentiation: new players and new insights. In : *Journal of clinical immunology*. mai 2003. Vol. 23, n° 3, p. 147-161.

AKIRA, Shizuo, UEMATSU, Satoshi et TAKEUCHI, Osamu, 2006. Pathogen recognition and innate immunity. In : *Cell*. 24 février 2006. Vol. 124, n° 4, p. 783-801.

ARANY, I, MULDROW, M et TYRING, S K, 2001. The endogenous interferon system in anal squamous epithelial lesions with different grades from HIV-positive individuals. In : *International journal of STD & AIDS*. avril 2001. Vol. 12, n° 4, p. 229-233.

BARBER, D L et D'ANDREA, A D, 1994. Erythropoietin and interleukin-2 activate distinct JAK kinase family members. In : *Molecular and cellular biology*. octobre 1994. Vol. 14, n° 10, p. 6506-6514.

BARILLET, F, RUPP, R, MIGNON-GRASTEAU, S, ASTRUC, J M et JACQUIN, M, 2001. Genetic analysis for mastitis resistance and milk somatic cell score in French Lacaune dairy sheep. In : *Genetics, selection, evolution: GSE*. août 2001. Vol. 33, n° 4, p. 397-415.

BAXTER, E Joanna, SCOTT, Linda M, CAMPBELL, Peter J, EAST, Clare, FOUROUCLAS, Nasios, SWANTON, Soheila, VASSILIOU, George S, BENCH, Anthony J, BOYD, Elaine M, CURTIN, Natasha, SCOTT, Mike A, ERBER, Wendy N, GREEN, Anthony R et CANCER GENOME PROJECT, 2005. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. In : *Lancet*. 19 mars 2005. Vol. 365, n° 9464, p. 1054-1061.

BOETTCHER, P J, HANSEN, L B, VANRADEN, P M et ERNST, C A, 1992. Genetic evaluation of Holstein bulls for somatic cells in milk of daughters. In : *Journal of dairy science*. avril 1992. Vol. 75, n° 4, p. 1127-1137.

BOICHARD, D. et BROCHARD, M., 2012. New phenotypes for new breeding goals in dairy cattle. In : *animal*. 17 janvier 2012. Vol. 6, n° 04, p. 544-550.

BRENDER, C, LOVATO, P, SOMMER, V H, WOETMANN, A, MATHIESEN, A-M, GEISLER, C, WASIK, M et DUM, N, 2005. Constitutive SOCS-3 expression protects T-cell lymphoma against growth inhibition by IFN α . In : *Leukemia*. février 2005. Vol. 19, n° 2, p. 209-213.

BULLOCK, Alex N., DEBRECZENI, Judit E., EDWARDS, Aled M., SUNDSTROM, Michael et KNAPP, Stefan, 2006. Crystal structure of the SOCS2-elongin C-elongin B complex defines a prototypical SOCS box ubiquitin ligase. In : *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 16 mai 2006. Vol. 103, n° 20, p. 7637-7642.

CAMPBELL, Iain L, 2005. Cytokine-mediated inflammation, tumorigenesis, and disease-associated JAK/STAT/SOCS signaling circuits in the CNS. In : *Brain research. Brain research reviews*. avril 2005. Vol. 48, n° 2, p. 166-177.

ARTER-SU, C, ARGETSINGER, L S, CAMPBELL, G S, WANG, X, IHLE, J et WITTHUHN, B, 1994. The identification of JAK2 tyrosine kinase as a signaling molecule for growth hormone. In : *Proceedings of*

the Society for Experimental Biology and Medicine. Society for Experimental Biology and Medicine (New York, N.Y.). juillet 1994. Vol. 206, n° 3, p. 210-215.

CHEN, Q., SOLAR, G., EATON, D. L. et DE SAUVAGE, F. J., 1998. IL-3 does not contribute to platelet production in c-Mpl-deficient mice. In : *Stem Cells (Dayton, Ohio)*. 1998. Vol. 16 Suppl 2, p. 31-36.

CHEN, X Peter, LOSMAN, Julie A, COWAN, Simone, DONAHUE, Elizabeth, FAY, Scott, VUONG, Bao Q, NAWIJN, Martijn C, CAPECE, Danielle, COHAN, Victoria L et ROTHMAN, Paul, 2002. Pim serine/threonine kinases regulate the stability of Socs-1 protein. In : *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 19 février 2002. Vol. 99, n° 4, p. 2175-2180.

COLAO, A, MEROLA, B, FERONE, D et LOMBARDI, G, 1997. Acromegaly. In : *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. septembre 1997. Vol. 82, n° 9, p. 2777-2781.

COLLEAU, J J et LE BIHAN-DUVAL, E, 1995. A simulation study of selection methods to improve mastitis resistance of dairy cows. In : *Journal of dairy science*. mars 1995. Vol. 78, n° 3, p. 659-671.

COSMAN, D, 1993. The hematopoietin receptor superfamily. In : *Cytokine*. mars 1993. Vol. 5, n° 2, p. 95-106.

CRANFORD, J L et PEARSON, R E, 2001. Relationships of sire predicted transmitting ability for somatic cell score with measures of daughter performance. In : *Journal of dairy science*. juin 2001. Vol. 84, n° 6, p. 1501-1507.

DAVEY, H W, MCLACHLAN, M J, WILKINS, R J, HILTON, D J et ADAMS, T E, 1999. STAT5b mediates the GH-induced expression of SOCS-2 and SOCS-3 mRNA in the liver. In : *Molecular and cellular endocrinology*. 20 décembre 1999. Vol. 158, n° 1-2, p. 111-116.

DAVEY, H W, XIE, T, MCLACHLAN, M J, WILKINS, R J, WAXMAN, D J et GRATTAN, D R, 2001. STAT5b is required for GH-induced liver IGF-I gene expression. In : *Endocrinology*. septembre 2001. Vol. 142, n° 9, p. 3836-3841.

DETILLEUX, J C, KOEHLER, K J, FREEMAN, A E, KEHRLI, M E, Jr et KELLEY, D H, 1994. Immunological parameters of periparturient Holstein cattle: genetic variation. In : *Journal of dairy science*. septembre 1994. Vol. 77, n° 9, p. 2640-2650.

DETILLEUX, J et LEROY, P L, 2000. Application of a mixed normal mixture model for the estimation of Mastitis-related parameters. In : *Journal of dairy science*. octobre 2000. Vol. 83, n° 10, p. 2341-2349.

DETILLEUX, J. C., 2002. Genetic factors affecting susceptibility of dairy cows to udder pathogens. In : *Veterinary immunology and immunopathology*. 2002. Vol. 88, n° 3, p. 103-110.

DEY, B R, SPENCE, S L, NISSLEY, P et FURLANETTO, R W, 1998. Interaction of human suppressor of cytokine signaling (SOCS)-2 with the insulin-like growth factor-I receptor. In : *The Journal of biological chemistry*. 11 septembre 1998. Vol. 273, n° 37, p. 24095-24101.

DIEHL, S, ANGUITA, J, HOFFMEYER, A, ZAPTON, T, IHLE, J N, FIKRIG, E et RINCÓN, M, 2000. Inhibition of Th1 differentiation by IL-6 is mediated by SOCS1. In : *Immunity*. décembre 2000. Vol. 13, n° 6, p. 805-815.

DIF, F, SAUNIER, E, DEMENEIX, B, KELLY, P A et EDERY, M, 2001. Cytokine-inducible SH2-containing protein suppresses PRL signaling by binding the PRL receptor. In : *Endocrinology*. décembre 2001. Vol. 142, n° 12, p. 5286-5293.

DOGUSAN, Z, HOOGHE-PETERS, E L, BERUS, D, VELKENIERS, B et HOOGHE, R, 2000. Expression of SOCS genes in normal and leukemic human leukocytes stimulated by prolactin, growth hormone and cytokines. In : *Journal of neuroimmunology*. 1 septembre 2000. Vol. 109, n° 1, p. 34-39.

EGWUAGU, Charles E, 2009. STAT3 in CD4+ T helper cell differentiation and inflammatory diseases. In : *Cytokine*. septembre 2009. Vol. 47, n° 3, p. 149-156.

ELBERS, A R, MILTENBURG, J D, DE LANGE, D, CRAUWELS, A P, BARKEMA, H W et SCHUKKEN, Y H, 1998. Risk factors for clinical mastitis in a random sample of dairy herds from the southern part of The Netherlands. In : *Journal of dairy science*. février 1998. Vol. 81, n° 2, p. 420-426.

ELLIOTT, Joanne et JOHNSTON, James A, 2004. SOCS: role in inflammation, allergy and homeostasis. In : *Trends in immunology*. août 2004. Vol. 25, n° 8, p. 434-440.

ENDO, T A, MASUHARA, M, YOKOUCHI, M, SUZUKI, R, SAKAMOTO, H, MITSUI, K, MATSUMOTO, A, TANIMURA, S, OHTSUBO, M, MISAWA, H, MIYAZAKI, T, LEONOR, N, TANIGUCHI, T, FUJITA, T, KANAKURA, Y, KOMIYA, S et YOSHIMURA, A, 1997. A new protein containing an SH2 domain that inhibits JAK kinases. In : *Nature*. 26 juin 1997. Vol. 387, n° 6636, p. 921-924.

EYCKERMAN, S, BROEKAERT, D, VERHEE, A, VANDEKERCKHOVE, J et TAVERNIER, J, 2000. Identification of the Y985 and Y1077 motifs as SOCS3 recruitment sites in the murine leptin receptor. In : *FEBS letters*. 1 décembre 2000. Vol. 486, n° 1, p. 33-37.

FAVRE, H, BENHAMOU, A, FINIDORI, J, KELLY, P A et EDERY, M, 1999. Dual effects of suppressor of cytokine signaling (SOCS-2) on growth hormone signal transduction. In : *FEBS letters*. 18 juin 1999. Vol. 453, n° 1-2, p. 63-66.

FLORES-MORALES, A., 2005. Negative Regulation of Growth Hormone Receptor Signaling. In : *Molecular Endocrinology*. 21 juillet 2005. Vol. 20, n° 2, p. 241-253.

FRUCHTMAN, Shira, SIMMONS, James G, MICHAYLIRA, Carmen Z, MILLER, Megan E, GREENHALGH, Christopher J, NEY, Denise M et LUND, P Kay, 2005. Suppressor of cytokine signaling-2 modulates the fibrogenic actions of GH and IGF-I in intestinal mesenchymal cells. In : *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*. août 2005. Vol. 289, n° 2, p. G342-350.

FUJIMOTO, Minoru et NAKA, Tetsuji, 2003. Regulation of cytokine signaling by SOCS family molecules. In : *Trends in immunology*. décembre 2003. Vol. 24, n° 12, p. 659-666.

GAINSFORD, T., NANDURKAR, H., METCALF, D., ROBB, L., BEGLEY, C. G. et ALEXANDER, W. S., 2000. The residual megakaryocyte and platelet production in c-mpl-deficient mice is not dependent on the actions of interleukin-6, interleukin-11, or leukemia inhibitory factor. In : *Blood*. 15 janvier 2000. Vol. 95, n° 2, p. 528-534.

GREENHALGH, C J et HILTON, D J, 2001. Negative regulation of cytokine signaling. In : *Journal of leukocyte biology*. septembre 2001. Vol. 70, n° 3, p. 348-356.

GREENHALGH, C. J., 2002. Biological Evidence That SOCS-2 Can Act Either as an Enhancer or Suppressor of Growth Hormone Signaling. In : *Journal of Biological Chemistry*. 2 septembre 2002. Vol. 277, n° 43, p. 40181-40184.

GREENHALGH, Christopher J, BERTOLINO, Patrick, ASA, Sylvia L, METCALF, Donald, CORBIN, Jason E, ADAMS, Timothy E, DAVEY, Helen W, NICOLA, Nicos A, HILTON, Douglas J et ALEXANDER, Warren S, 2002. Growth enhancement in suppressor of cytokine signaling 2 (SOCS-2)-deficient mice is dependent on signal transducer and activator of transcription 5b (STAT5b). In : *Molecular endocrinology (Baltimore, Md.)*. juin 2002. Vol. 16, n° 6, p. 1394-1406.

GREENHALGH, Christopher J., RICO-BAUTISTA, Elizabeth, LORENTZON, Mattias, THAUS, Anne L., MORGAN, Phillip O., WILLSON, Tracy A., ZERVOUDAKIS, Panagiota, METCALF, Donald, STREET, Ian, NICOLA, Nicos A., NASH, Andrew D., FABRI, Louis J., NORSTEDT, Gunnar, OHLSSON, Claes, FLORES-MORALES, Amilcar, ALEXANDER, Warren S. et HILTON, Douglas J., 2005. SOCS2 negatively regulates growth hormone action in vitro and in vivo. In : *Journal of Clinical Investigation*. 1 février 2005. Vol. 115, n° 2, p. 397-406.

HAAN, Serge, FERGUSON, Paul, SOMMER, Ulrike, HIREMATH, Meena, MCVICAR, Daniel W, HEINRICH, Peter C, JOHNSTON, James A et CACALANO, Nicholas A, 2003. Tyrosine phosphorylation disrupts elongin interaction and accelerates SOCS3 degradation. In : *The Journal of biological chemistry*. 22 août 2003. Vol. 278, n° 34, p. 31972-31979.

HANADA, Toshikatsu, YOSHIDA, Hiroki, KATO, Seiya, TANAKA, Kentaro, MASUTANI, Kohsuke, TSUKADA, Jun, NOMURA, Yoshio, MIMATA, Hiromitsu, KUBO, Masato et YOSHIMURA, Akihiko, 2003. Suppressor of cytokine signaling-1 is essential for suppressing dendritic cell activation and systemic autoimmunity. In : *Immunity*. septembre 2003. Vol. 19, n° 3, p. 437-450.

HANSEN, J A, LINDBERG, K, HILTON, D J, NIELSEN, J H et BILLESTRUP, N, 1999. Mechanism of inhibition of growth hormone receptor signaling by suppressor of cytokine signaling proteins. In : *Molecular endocrinology (Baltimore, Md.)*. novembre 1999. Vol. 13, n° 11, p. 1832-1843.

HARRIS, B L, FREEMAN, A E et METZGER, E, 1992. Genetic and phenotypic parameters for type and production in Guernsey dairy cows. In : *Journal of dairy science*. avril 1992. Vol. 75, n° 4, p. 1147-1153.

HARRIS, Jessica, STANFORD, Prudence M, SUTHERLAND, Kate, OAKES, Samantha R, NAYLOR, Matthew J, ROBERTSON, Fiona G, BLAZEK, Katrina D, KAZLAUSKAS, Michael, HILTON, Heidi N, WITTLIN, Sergio, ALEXANDER, Warren S, LINDEMAN, Geoffrey J, VISVADER, Jane E et ORMANDY, Christopher J, 2006. Socs2 and elf5 mediate prolactin-induced mammary gland development. In : *Molecular endocrinology (Baltimore, Md.)*. mai 2006. Vol. 20, n° 5, p. 1177-1187.

HENDRIKSEN, Peter J M, DITS, Natasja F J, KOKAME, Koichi, VELDHOVEN, Antoine, VAN WEERDEN, Wytske M, BANGMA, Chris H, TRAPMAN, Jan et JENSTER, Guido, 2006. Evolution of the androgen receptor pathway during progression of prostate cancer. In : *Cancer research*. 15 mai 2006. Vol. 66, n° 10, p. 5012-5020.

HERINGSTAD, B, SEHESTED, E et STEINE, T, 2008. Short communication: correlated selection responses in somatic cell count from selection against clinical mastitis. In : *Journal of dairy science*. novembre 2008. Vol. 91, n° 11, p. 4437-4439.

HILTON, D J, RICHARDSON, R T, ALEXANDER, W S, VINEY, E M, WILLSON, T A, SPRIGG, N S, STARR, R, NICHOLSON, S E, METCALF, D et NICOLA, N A, 1998. Twenty proteins containing a C-terminal SOCS

box form five structural classes. In : *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 6 janvier 1998. Vol. 95, n° 1, p. 114-119.

HIRVONEN, J, HUSZENICZA, G, KULCSÀR, M et PYÖRÄLÄ, S, 1999. Acute-phase response in dairy cows with acute postpartum metritis. In : *Theriogenology*. 15 avril 1999. Vol. 51, n° 6, p. 1071-1083.

HOOHAM, Michelle B, ELLIOTT, Joanne, SUESSMUTH, Yvonne, STAERK, Judith, WARD, Alister C, VAINCHENKER, William, PERCY, Melanie J, MCMULLIN, Mary Frances, CONSTANTINESCU, Stefan N et JOHNSTON, James A, 2007. The myeloproliferative disorder-associated JAK2 V617F mutant escapes negative regulation by suppressor of cytokine signaling 3. In : *Blood*. 1 juin 2007. Vol. 109, n° 11, p. 4924-4929.

HÖRTNER, Michael, NIELSCH, Ulrich, MAYR, Lorenz M., HEINRICH, Peter C. et HAAN, Serge, 2002. A new high affinity binding site for suppressor of cytokine signaling-3 on the erythropoietin receptor: SOCS-3 binds to the pY429pY431 motif of Epo-R. In : *European Journal of Biochemistry*. 15 mai 2002. Vol. 269, n° 10, p. 2516-2526.

HORVAT, S et MEDRANO, J F, 2001. Lack of Socs2 expression causes the high-growth phenotype in mice. In : *Genomics*. 1 mars 2001. Vol. 72, n° 2, p. 209-212.

HU, Jin, WINQVIST, Ola, FLORES-MORALES, Amilcar, WIKSTRÖM, Ann-Charlotte et NORSTEDT, Gunnar, 2009. SOCS2 Influences LPS Induced Human Monocyte-Derived Dendritic Cell Maturation. In : UNUTMAZ, Derya (éd.), *PLoS ONE*. 25 septembre 2009. Vol. 4, n° 9, p. e7178.

HUANG, Xiaosong, PIERCE, L. Jeanne, CHEN, George L., CHANG, Ko-Tung, SPANGRUDE, Gerald J. et PRCHAL, Josef T., 2010. Erythropoietin Receptor Signaling Regulates Both Erythropoiesis and Megakaryopoiesis In Vivo. In : *Blood cells, molecules & diseases*. 15 janvier 2010. Vol. 44, n° 1, p. 1.

IHLE, J N, 1995. Cytokine receptor signalling. In : *Nature*. 19 octobre 1995. Vol. 377, n° 6550, p. 591-594.

ILONDO, M M, VANDERSCHUEREN-LODEWEYCKX, M, COURTOY, P J et DE MEYTS, P, 1992. Cellular processing of growth hormone in IM-9 cells: evidence for exocytosis of internalized hormone. In : *Endocrinology*. avril 1992. Vol. 130, n° 4, p. 2037-2044.

ISAKSSON, O G, JANSSON, J O et GAUSE, I A, 1982. Growth hormone stimulates longitudinal bone growth directly. In : *Science (New York, N.Y.)*. 11 juin 1982. Vol. 216, n° 4551, p. 1237-1239.

IWAI, K, YAMANAKA, K, KAMURA, T, MINATO, N, CONAWAY, R C, CONAWAY, J W, KLAUSNER, R D et PAUSE, A, 1999. Identification of the von Hippel-lindau tumor-suppressor protein as part of an active E3 ubiquitin ligase complex. In : *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 26 octobre 1999. Vol. 96, n° 22, p. 12436-12441.

JACKSON, Sharon H, YU, Cheng-Rong, MAHDI, Rashid M, EBONG, Samuel et EGWUAGU, Charles E, 2004. Dendritic cell maturation requires STAT1 and is under feedback regulation by suppressors of cytokine signaling. In : *Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950)*. 15 février 2004. Vol. 172, n° 4, p. 2307-2315.

JEAY, Sébastien, SONENSHEIN, Gail E, POSTEL-VINAY, Marie Catherine, KELLY, Paul A et BAIXERAS, Elena, 2002. Growth hormone can act as a cytokine controlling survival and proliferation of immune cells: new insights into signaling pathways. In : *Molecular and cellular endocrinology*. 25 février 2002. Vol. 188, n° 1-2, p. 1-7.

KAMIZONO, S, HANADA, T, YASUKAWA, H, MINOGUCHI, S, KATO, R, MINOGUCHI, M, HATTORI, K, HATAKEYAMA, S, YADA, M, MORITA, S, KITAMURA, T, KATO, H, NAKAYAMA KI et YOSHIMURA, A, 2001. The SOCS box of SOCS-1 accelerates ubiquitin-dependent proteolysis of TEL-JAK2. In : *The Journal of biological chemistry*. 20 avril 2001. Vol. 276, n° 16, p. 12530-12538.

KAMURA, T, SATO, S, HAQUE, D, LIU, L, KAELIN, W G, Jr, CONAWAY, R C et CONAWAY, J W, 1998. The Elongin BC complex interacts with the conserved SOCS-box motif present in members of the SOCS, ras, WD-40 repeat, and ankyrin repeat families. In : *Genes & development*. 15 décembre 1998. Vol. 12, n° 24, p. 3872-3881.

KAMURA, Takumi, MAENAKA, Katsumi, KOTOSHIBA, Shuhei, MATSUMOTO, Masaki, KOHDA, Daisuke, CONAWAY, Ronald C, CONAWAY, Joan Weliky et NAKAYAMA, Keiichi I, 2004. VHL-box and SOCS-box domains determine binding specificity for Cul2-Rbx1 and Cul5-Rbx2 modules of ubiquitin ligases. In : *Genes & development*. 15 décembre 2004. Vol. 18, n° 24, p. 3055-3065.

KASER, A., BRANDACHER, G., STEURER, W., KASER, S., OFFNER, F. A., ZOLLER, H., THEURL, I., WIDDER, W., MOLNAR, C., LUDWICZEK, O., ATKINS, M. B., MIER, J. W. et TILG, H., 2001. Interleukin-6 stimulates thrombopoiesis through thrombopoietin: role in inflammatory thrombocytosis. In : *Blood*. 1 novembre 2001. Vol. 98, n° 9, p. 2720-2725.

KATO, Hitoshi, NOMURA, Kyoko, OSABE, Dai, SHINOHARA, Shuichi, MIZUMORI, Osamu, KATASHIMA, Rumi, IWASAKI, Shoji, NISHIMURA, Koichi, YOSHINO, Masayasu, KOBORI, Masato, ICHIISHI, Eiichiro, NAKAMURA, Naoto, YOSHIKAWA, Toshikazu, TANAHASHI, Toshihito, KESHAVARZ, Parvaneh, KUNIKA, Kiyoshi, MORITANI, Maki, KUDO, Eiji, TSUGAWA, Kazue, TAKATA, Yoichiro, HAMADA, Daisuke, YASUI, Natsuo, MIYAMOTO, Tatsuro, SHIOTA, Hiroshi, INOUE, Hiroshi et ITAKURA, Mitsuo, 2006. Association of single-nucleotide polymorphisms in the suppressor of cytokine signaling 2 (SOCS2) gene with type 2 diabetes in the Japanese. In : *Genomics*. avril 2006. Vol. 87, n° 4, p. 446-458.

KAUSHANSKY, Kenneth, 2005. The molecular mechanisms that control thrombopoiesis. In : *The Journal of Clinical Investigation*. décembre 2005. Vol. 115, n° 12, p. 3339-3347.

KELM, S C, DETILLEUX, J C, FREEMAN, A E, KEHRLI, M E, Jr, DIETZ, A B, FOX, L K, BUTLER, J E, KASCKOVICS, I et KELLEY, D H, 1997. Genetic association between parameters of innate immunity and measures of mastitis in periparturient Holstein cattle. In : *Journal of dairy science*. août 1997. Vol. 80, n° 8, p. 1767-1775.

KINJYO, Ichiko, HANADA, Toshikatsu, INAGAKI-OHARA, Kyoko, MORI, Hiroyuki, AKI, Daisuke, OHISHI, Masanobu, YOSHIDA, Hiroki, KUBO, Masato et YOSHIMURA, Akihiko, 2002. SOCS1/JAB is a negative regulator of LPS-induced macrophage activation. In : *Immunity*. novembre 2002. Vol. 17, n° 5, p. 583-591.

KLINGMÜLLER, U, LORENZ, U, CANTLEY, L C, NEEL, B G et LODISH, H F, 1995. Specific recruitment of SH-PTP1 to the erythropoietin receptor causes inactivation of JAK2 and termination of proliferative signals. In : *Cell*. 10 mars 1995. Vol. 80, n° 5, p. 729-738.

KOPCHICK, J J et ANDRY, J M, 2000. Growth hormone (GH), GH receptor, and signal transduction. In : *Molecular genetics and metabolism*. octobre 2000. Vol. 71, n° 1-2, p. 293-314.

KOPCHICK, J J, BELLUSH, L L et COSCHIGANO, K T, 1999. Transgenic models of growth hormone action. In : *Annual review of nutrition*. 1999. Vol. 19, p. 437-461.

KREBS, D L et HILTON, D J, 2001. SOCS proteins: negative regulators of cytokine signaling. In : *Stem cells (Dayton, Ohio)*. 2001. Vol. 19, n° 5, p. 378-387.

KREBS, Danielle L., UREN, Rachel T., METCALF, Donald, RAKAR, Steven, ZHANG, Jian-Guo, STARR, Robyn, DE SOUZA, David P., HANZINIKOLAS, Kathy, EYLES, Jo, CONNOLLY, Lisa M., SIMPSON, Richard J., NICOLA, Nicos A., NICHOLSON, Sandra E., BACA, Manuel, HILTON, Douglas J. et ALEXANDER, Warren S., 2002. SOCS-6 Binds to Insulin Receptor Substrate 4, and Mice Lacking the SOCS-6 Gene Exhibit Mild Growth Retardation. In : *Molecular and Cellular Biology*. juillet 2002. Vol. 22, n° 13, p. 4567-4578.

LEHMANN, Ute, SCHMITZ, Jochen, WEISSENBACH, Manuela, SOBOTA, Radoslaw M, HORTNER, Michael, FRIEDERICHS, Kerstin, BEHRMANN, Iris, TSIARIS, William, SASAKI, Atsuo, SCHNEIDER-MERGENER, Jens, YOSHIMURA, Akihiko, NEEL, Benjamin G, HEINRICH, Peter C et SCHAPER, Fred, 2003. SHP2 and SOCS3 contribute to Tyr-759-dependent attenuation of interleukin-6 signaling through gp130. In : *The Journal of biological chemistry*. 3 janvier 2003. Vol. 278, n° 1, p. 661-671.

LEJEUNE, D, DEMOULIN, J B et RENAULD, J C, 2001. Interleukin 9 induces expression of three cytokine signal inhibitors: cytokine-inducible SH2-containing protein, suppressor of cytokine signalling (SOCS)-2 and SOCS-3, but only SOCS-3 overexpression suppresses interleukin 9 signalling. In : *The Biochemical journal*. 1 janvier 2001. Vol. 353, n° Pt 1, p. 109-116.

LI, Ke, MENON, Madhu P, KARUR, Vinit G, HEGDE, Shailaja et WOJCHOWSKI, Don M, 2003. Attenuated signaling by a phosphotyrosine-null Epo receptor form in primary erythroid progenitor cells. In : *Blood*. 1 novembre 2003. Vol. 102, n° 9, p. 3147-3153.

LOLMEDE, Karine, CAMPANA, Lara, VEZZOLI, Michela, BOSURGI, Lidia, TONLORENZI, Rossana, CLEMENTI, Emilio, BIANCHI, Marco E, COSSU, Giulio, MANFREDI, Angelo A, BRUNELLI, Silvia et ROVERE-QUERINI, Patrizia, 2009. Inflammatory and alternatively activated human macrophages attract vessel-associated stem cells, relying on separate HMGB1- and MMP-9-dependent pathways. In : *Journal of leukocyte biology*. mai 2009. Vol. 85, n° 5, p. 779-787.

LONGMORE, G D, PHARR, P et LODISH, H F, 1992. Mutation in murine erythropoietin receptor induces erythropoietin-independent erythroid proliferation in vitro, polycythemia in vivo. In : *Leukemia*. 1992. Vol. 6 Suppl 3, p. 130S-134S.

LORENTZON, Mattias, GREENHALGH, Chris J, MOHAN, Subburaman, ALEXANDER, Warren S et OHLSSON, Claes, 2005. Reduced bone mineral density in SOCS-2-deficient mice. In : *Pediatric research*. février 2005. Vol. 57, n° 2, p. 223-226.

MACHADO, Fabiana S, JOHNDROW, James E, ESPER, Lisia, DIAS, Alexandra, BAFICA, Andre, SERHAN, Charles N et ALIBERTI, Julio, 2006. Anti-inflammatory actions of lipoxin A4 and aspirin-triggered lipoxin are SOCS-2 dependent. In : *Nature medicine*. mars 2006. Vol. 12, n° 3, p. 330-334.

MATSUMOTO, A, MASUHARA, M, MITSUI, K, YOKOUCHI, M, OHTSUBO, M, MISAWA, H, MIYAJIMA, A et YOSHIMURA, A, 1997. CIS, a cytokine inducible SH2 protein, is a target of the JAK-STAT5 pathway and modulates STAT5 activation. In : *Blood*. 1 mai 1997. Vol. 89, n° 9, p. 3148-3154.

MATSUMOTO, A, SEKI, Y, KUBO, M, OHTSUKA, S, SUZUKI, A, HAYASHI, I, TSUJI, K, NAKAHATA, T, OKABE, M, YAMADA, S et YOSHIMURA, A, 1999. Suppression of STAT5 functions in liver, mammary glands, and T cells in cytokine-inducible SH2-containing protein 1 transgenic mice. In : *Molecular and cellular biology*. septembre 1999. Vol. 19, n° 9, p. 6396-6407.

MCSHANE, R D, GALLAGHER, D S, Jr, NEWKIRK, H, TAYLOR, J F, BURZLAFF, J D, DAVIS, S K et SKOW, L C, 2001. Physical localization and order of genes in the class I region of the bovine MHC. In : *Animal genetics*. octobre 2001. Vol. 32, n° 5, p. 235-239.

MELLMAN, I et STEINMAN, R M, 2001. Dendritic cells: specialized and regulated antigen processing machines. In : *Cell*. 10 août 2001. Vol. 106, n° 3, p. 255-258.

METCALF, D, GREENHALGH, C J, VINEY, E, WILLSON, T A, STARR, R, NICOLA, N A, HILTON, D J et ALEXANDER, W S, 2000. Gigantism in mice lacking suppressor of cytokine signalling-2. In : *Nature*. 29 juin 2000. Vol. 405, n° 6790, p. 1069-1073.

METCALF, Donald, MIFSUD, Sandra, DI RAGO, Ladina, NICOLA, Nicos A, HILTON, Douglas J et ALEXANDER, Warren S, 2002. Polycystic kidneys and chronic inflammatory lesions are the delayed consequences of loss of the suppressor of cytokine signaling-1 (SOCS-1). In : *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 22 janvier 2002. Vol. 99, n° 2, p. 943-948.

MONTOYE, Tony, LEMMENS, Irma, CATTEEUW, Dominiek, EYCKERMAN, Sven et TAVERNIER, Jan, 2005. A systematic scan of interactions with tyrosine motifs in the erythropoietin receptor using a mammalian 2-hybrid approach. In : *Blood*. 1 juin 2005. Vol. 105, n° 11, p. 4264-4271.

MRODE, RA, SWANSON, GTJ. Genetic and statistical properties of somatic cell count and its suitability as an indirect means of reducing the incidence of mastitis in dairy cattle. In: *Anim Breed Abstr*. 64 (1996) p.847-857.

MOONEY, R A, SENN, J, CAMERON, S, INAMDAR, N, BOIVIN, L M, SHANG, Y et FURLANETTO, R W, 2001. Suppressors of cytokine signaling-1 and -6 associate with and inhibit the insulin receptor. A potential mechanism for cytokine-mediated insulin resistance. In : *The Journal of biological chemistry*. 13 juillet 2001. Vol. 276, n° 28, p. 25889-25893.

MOSER, M et MURPHY, K M, 2000. Dendritic cell regulation of TH1-TH2 development. In : *Nature immunology*. septembre 2000. Vol. 1, n° 3, p. 199-205.

NAGATA, Y., NISHIDA, E. et TODOKORO, K., 1997. Activation of JNK signaling pathway by erythropoietin, thrombopoietin, and interleukin-3. In : *Blood*. 15 avril 1997. Vol. 89, n° 8, p. 2664-2669.

NAKA, T, NARAZAKI, M, HIRATA, M, MATSUMOTO, T, MINAMOTO, S, AONO, A, NISHIMOTO, N, KAJITA, T, TAGA, T, YOSHIZAKI, K, AKIRA, S et KISHIMOTO, T, 1997. Structure and function of a new STAT-induced STAT inhibitor. In : *Nature*. 26 juin 1997. Vol. 387, n° 6636, p. 924-929.

NAKA, Tetsuji, FUJIMOTO, Minoru, TSUTSUI, Hiroko et YOSHIMURA, Akihiko, 2005. Negative regulation of cytokine and TLR signalings by SOCS and others. In : *Advances in immunology*. 2005. Vol. 87, p. 61-122.

NAKAGAWA, Reiko, NAKA, Tetsuji, TSUTSUI, Hiroko, FUJIMOTO, Minoru, KIMURA, Akihiro, ABE, Tatsuo, SEKI, Ekihiro, SATO, Shintaro, TAKEUCHI, Osamu, TAKEDA, Kiyoshi, AKIRA, Shizuo, YAMANISHI, Koichi, KAWASE, Ichirou, NAKANISHI, Kenji et KISHIMOTO, Tadimitsu, 2002. SOCS-1 participates in negative regulation of LPS responses. In : *Immunity*. novembre 2002. Vol. 17, n° 5, p. 677-687.

NARAZAKI, M, FUJIMOTO, M, MATSUMOTO, T, MORITA, Y, SAITO, H, KAJITA, T, YOSHIKAWA, K, NAKA, T et KISHIMOTO, T, 1998. Three distinct domains of SSI-1/SOCS-1/JAB protein are required for its suppression of interleukin 6 signaling. In : *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 27 octobre 1998. Vol. 95, n° 22, p. 13130-13134.

OUYANG, Xinchou, FUJIMOTO, Minoru, NAKAGAWA, Reiko, SERADA, Satoshi, TANAKA, Toshio, NOMURA, Shintaro, KAWASE, Ichiro, KISHIMOTO, Tadimitsu et NAKA, Tetsuji, 2006. SOCS-2 interferes with myotube formation and potentiates osteoblast differentiation through upregulation of JunB in C2C12 cells. In : *Journal of cellular physiology*. mai 2006. Vol. 207, n° 2, p. 428-436.

PAAPE, M J, SHAFER-WEAVER, K, CAPUCO, A V, VAN OOSTVELDT, K et BURVENICH, C, 2000. Immune surveillance of mammary tissue by phagocytic cells. In : *Advances in experimental medicine and biology*. 2000. Vol. 480, p. 259-277.

PICCININI, R, BRONZO, V, MORONI, P, LUZZAGO, C et ZECCONI, A, 1999. Study on the relationship between milk immune factors and Staphylococcus aureus intramammary infections in dairy cows. In : *The Journal of dairy research*. novembre 1999. Vol. 66, n° 4, p. 501-510.

PIGHETTI, Gina M. et ELLIOTT, A. A., 2011. Gene Polymorphisms: The Keys for Marker Assisted Selection and Unraveling Core Regulatory Pathways for Mastitis Resistance. In : *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*. 14 octobre 2011. Vol. 16, n° 4, p. 421-432.

POLIZZOTTO, M N, BARTLETT, P F et TURNLEY, A M, 2000. Expression of « suppressor of cytokine signalling » (SOCS) genes in the developing and adult mouse nervous system. In : *The Journal of comparative neurology*. 24 juillet 2000. Vol. 423, n° 2, p. 348-358.

QUELLE, F W, WANG, D, NOSAKA, T, THIERFELDER, W E, STRAVOPODIS, D, WEINSTEIN, Y et IHLE, J N, 1996. Erythropoietin induces activation of Stat5 through association with specific tyrosines on the receptor that are not required for a mitogenic response. In : *Molecular and cellular biology*. avril 1996. Vol. 16, n° 4, p. 1622-1631.

RAM, P A et WAXMAN, D J, 1999. SOCS/CIS protein inhibition of growth hormone-stimulated STAT5 signaling by multiple mechanisms. In : *The Journal of biological chemistry*. 10 décembre 1999. Vol. 274, n° 50, p. 35553-35561.

RANSOME, Mark I, GOLDSHMIT, Yona, BARTLETT, Perry F, WATERS, Michael J et TURNLEY, Ann M, 2004. Comparative analysis of CNS populations in knockout mice with altered growth hormone responsiveness. In : *The European journal of neuroscience*. avril 2004. Vol. 19, n° 8, p. 2069-2079.

RAWLINGS, Jason S, ROSLER, Kristin M et HARRISON, Douglas A, 2004. The JAK/STAT signaling pathway. In : *Journal of cell science*. 15 mars 2004. Vol. 117, n° Pt 8, p. 1281-1283.

RICO-BAUTISTA, Elizabeth, FLORES-MORALES, Amilcar et FERNÁNDEZ-PÉREZ, Leandro, 2006. Suppressor of cytokine signaling (SOCS) 2, a protein with multiple functions. In : *Cytokine & growth factor reviews*. décembre 2006. Vol. 17, n° 6, p. 431-439.

RICO-BAUTISTA, Elizabeth, GREENHALGH, Christopher J, TOLLET-EGNELL, Petra, HILTON, Douglas J, ALEXANDER, Warren S, NORSTEDT, Gunnar et FLORES-MORALES, Amilcar, 2005. Suppressor of cytokine signaling-2 deficiency induces molecular and metabolic changes that partially overlap with growth hormone-dependent effects. In : *Molecular endocrinology (Baltimore, Md.)*. mars 2005. Vol. 19, n° 3, p. 781-793.

- ROSENFELD, R G, ROSENBLOOM, A L et GUEVARA-AGUIRRE, J, 1994. Growth hormone (GH) insensitivity due to primary GH receptor deficiency. In : *Endocrine reviews*. juin 1994. Vol. 15, n° 3, p. 369-390.
- ROWLAND, Jennifer E, LICHANSKA, Agnieszka M, KERR, Linda M, WHITE, Mary, D' ANIELLO, Elisabetta M, MAHER, Sheryl L, BROWN, Richard, TEASDALE, Rohan D, NOAKES, Peter G et WATERS, Michael J, 2005. In vivo analysis of growth hormone receptor signaling domains and their associated transcripts. In : *Molecular and cellular biology*. janvier 2005. Vol. 25, n° 1, p. 66-77.
- RUPP, R et BOICHARD, D, 1999. Genetic parameters for clinical mastitis, somatic cell score, production, udder type traits, and milking ease in first lactation Holsteins. In : *Journal of dairy science*. octobre 1999. Vol. 82, n° 10, p. 2198-2204.
- RUPP, Rachel et BOICHARD, Didier, 2003. Genetics of resistance to mastitis in dairy cattle. In : *Veterinary research*. octobre 2003. Vol. 34, n° 5, p. 671-688.
- SADOWSKI, C L, CHOI, T S, LE, M, WHEELER, T T, WANG, L H et SADOWSKI, H B, 2001. Insulin Induction of SOCS-2 and SOCS-3 mRNA expression in C2C12 Skeletal Muscle Cells Is Mediated by Stat5*. In : *The Journal of biological chemistry*. 8 juin 2001. Vol. 276, n° 23, p. 20703-20710.
- SALAMONE, G, GIORDANO, M, TREVANI, A S, GAMBERALE, R, VERMEULEN, M, SCHETTINNI, J et GEFNER, J R, 2001. Promotion of neutrophil apoptosis by TNF-alpha. In : *Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950)*. 1 mars 2001. Vol. 166, n° 5, p. 3476-3483.
- SANTANGELO, Carmela, SCIPIONI, Angela, MARSELLI, Lorella, MARCHETTI, Piero et DOTTA, Francesco, 2005. Suppressor of cytokine signaling gene expression in human pancreatic islets: modulation by cytokines. In : *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. mars 2005. Vol. 152, n° 3, p. 485-489.
- SASAKI, A, YASUKAWA, H, SHOUDA, T, KITAMURA, T, DIKIC, I et YOSHIMURA, A, 2000. CIS3/SOCS-3 suppresses erythropoietin (EPO) signaling by binding the EPO receptor and JAK2. In : *The Journal of biological chemistry*. 22 septembre 2000. Vol. 275, n° 38, p. 29338-29347.
- SASAKI, A, YASUKAWA, H, SUZUKI, A, KAMIZONO, S, SYODA, T, KINJYO, I, SASAKI, M, JOHNSTON, J A et YOSHIMURA, A, 1999. Cytokine-inducible SH2 protein-3 (CIS3/SOCS3) inhibits Janus tyrosine kinase by binding through the N-terminal kinase inhibitory region as well as SH2 domain. In : *Genes to cells: devoted to molecular & cellular mechanisms*. juin 1999. Vol. 4, n° 6, p. 339-351.
- SCHUKKEN, Ynte H., LAM, TJGM et BARKEMA, Herman W., 1997. Biological basis for selection on udder health traits. In : *INTERBULL bulletin*. 1997. n° 15, p. 27.
- SCHULTHEIS, Beate, CARAPETI-MAROOTIAN, Melina, HOCHHAUS, Andreas, WEISSER, Andreas, GOLDMAN, John M et MELO, Junia V, 2002. Overexpression of SOCS-2 in advanced stages of chronic myeloid leukemia: possible inadequacy of a negative feedback mechanism. In : *Blood*. 1 mars 2002. Vol. 99, n° 5, p. 1766-1775.
- SEKI, Yoh-Ichi, HAYASHI, Katsuhiko, MATSUMOTO, Akira, SEKI, Noriyasu, TSUKADA, Jun, RANSOM, John, NAKA, Tetsuji, KISHIMOTO, Tadimitsu, YOSHIMURA, Akihiko et KUBO, Masato, 2002. Expression of the suppressor of cytokine signaling-5 (SOCS5) negatively regulates IL-4-dependent STAT6 activation and Th2 differentiation. In : *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1 octobre 2002. Vol. 99, n° 20, p. 13003-13008.

SEYFERT, H.M, HENKE, M, INTERTHAL, H, KLUSSMANN, U, KOCZAN, D, NATOUR, S, PUSCH, B, SENFT, B, STEINHOFF, U, M, TUCKORICZ, A, HOBON, G. Defining candidate gene for mastitis resistance in cattle: the role of lactoferrin and lysosome. In: *J. animal breed. Genet* 113 (1996) p.269-276.

SHEN, X, HONG, F, NGUYEN, V A et GAO, B, 2000. IL-10 attenuates IFN-alpha-activated STAT1 in the liver: involvement of SOCS2 and SOCS3. In : *FEBS letters*. 1 septembre 2000. Vol. 480, n° 2-3, p. 132-136.

SHUSTER, D E, KEHRLI, M E, Jr, RAINARD, P et PAAPE, M, 1997. Complement fragment C5a and inflammatory cytokines in neutrophil recruitment during intramammary infection with *Escherichia coli*. In : *Infection and immunity*. août 1997. Vol. 65, n° 8, p. 3286-3292.

SINGH, Seema, DEV, Arvind, VERMA, Rakesh, PRADEEP, Anamika, SATHYANARAYANA, Pradeep, GREEN, Jennifer M., NARAYANAN, Aishwarya et WOJCHOWSKI, Don M., 2012. Defining an EPOR-Regulated Transcriptome for Primary Progenitors, including Tnfr-sf13c as a Novel Mediator of EPO-Dependent Erythroblast Formation. In : SCHÖNBACH, Christian (éd.), *PLoS ONE*. 13 juillet 2012. Vol. 7, n° 7, p. e38530.

SLÁDEK, Z et RYSÁNEK, D, 2001. Neutrophil apoptosis during the resolution of bovine mammary gland injury. In : *Research in veterinary science*. février 2001. Vol. 70, n° 1, p. 41-46.

SMIT, L S, MEYER, D J, BILLESTRUP, N, NORSTEDT, G, SCHWARTZ, J et CARTER-SU, C, 1996. The role of the growth hormone (GH) receptor and JAK1 and JAK2 kinases in the activation of Stats 1, 3, and 5 by GH. In : *Molecular endocrinology (Baltimore, Md.)*. mai 1996. Vol. 10, n° 5, p. 519-533.

SONG, M M et SHUAI, K, 1998. The suppressor of cytokine signaling (SOCS) 1 and SOCS3 but not SOCS2 proteins inhibit interferon-mediated antiviral and antiproliferative activities. In : *The Journal of biological chemistry*. 25 décembre 1998. Vol. 273, n° 52, p. 35056-35062.

SORDILLO, L M, SHAFER-WEAVER, K et DEROSA, D, 1997. Immunobiology of the mammary gland. In : *Journal of dairy science*. août 1997. Vol. 80, n° 8, p. 1851-1865.

SOTIROPOULOS, A, PERROT-APPLANAT, M, DINERSTEIN, H, PALLIER, A, POSTEL-VINAY, M C, FINIDORI, J et KELLY, P A, 1994. Distinct cytoplasmic regions of the growth hormone receptor are required for activation of JAK2, mitogen-activated protein kinase, and transcription. In : *Endocrinology*. octobre 1994. Vol. 135, n° 4, p. 1292-1298.

SPENCE, Shaun, FITZSIMONS, Amy, BOYD, Caroline R., KESSLER, Julia, FITZGERALD, Denise, ELLIOTT, Joanne, GABHANN, Joan Ní, SMITH, Siobhan, SICA, Antonio, HAMS, Emily, SAUNDERS, Sean P., JEFFERIES, Caroline A., FALLON, Padraic G., MCAULEY, Danny F., KISSENPENNIG, Adrien et JOHNSTON, James A., 2013. Suppressors of Cytokine Signaling 2 and 3 Diametrically Control Macrophage Polarization. In : *Immunity*. janvier 2013. Vol. 38, n° 1, p. 66-78.

STARR, R, WILLSON, T A, VINEY, E M, MURRAY, L J, RAYNER, J R, JENKINS, B J, GONDA, T J, ALEXANDER, W S, METCALF, D, NICOLA, N A et HILTON, D J, 1997. A family of cytokine-inducible inhibitors of signalling. In : *Nature*. 26 juin 1997. Vol. 387, n° 6636, p. 917-921.

STEBBINS, C E, KAELIN, W G, Jr et PAVLETICH, N P, 1999. Structure of the VHL-ElonginC-ElonginB complex: implications for VHL tumor suppressor function. In : *Science (New York, N.Y.)*. 16 avril 1999. Vol. 284, n° 5413, p. 455-461.

STROUS, G J, VAN KERKHOFF, P, GOVERS, R, CIECHANOVER, A et SCHWARTZ, A L, 1996. The ubiquitin conjugation system is required for ligand-induced endocytosis and degradation of the growth hormone receptor. In : *The EMBO journal*. 1 août 1996. Vol. 15, n° 15, p. 3806-3812.

SUGIMOTO, Mayumi, FUJIKAWA, Akira, WOMACK, James E. et SUGIMOTO, Yoshikazu, 2006. Evidence that bovine forebrain embryonic zinc finger-like gene influences immune response associated with mastitis resistance. In : *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2006. Vol. 103, n° 17, p. 6454-6459.

SUTHERLAND, Kate D., LINDEMAN, Geoffrey J. et VISVADER, Jane E., 2007. Knocking off SOCS genes in the mammary gland. In : *Cell Cycle*. 2007. Vol. 6, n° 7, p. 799-803.

SUZUKI, A, HANADA, T, MITSUYAMA, K, YOSHIDA, T, KAMIZONO, S, HOSHINO, T, KUBO, M, YAMASHITA, A, OKABE, M, TAKEDA, K, AKIRA, S, MATSUMOTO, S, TOYONAGA, A, SATA, M et YOSHIMURA, A, 2001. CIS3/SOCS3/SSI3 plays a negative regulatory role in STAT3 activation and intestinal inflammation. In : *The Journal of experimental medicine*. 19 février 2001. Vol. 193, n° 4, p. 471-481.

TANNAHILL, G. M., ELLIOTT, J., BARRY, A. C., HIBBERT, L., CACALANO, N. A. et JOHNSTON, J. A., 2005. SOCS2 Can Enhance Interleukin-2 (IL-2) and IL-3 Signaling by Accelerating SOCS3 Degradation. In : *Molecular and Cellular Biology*. 30 septembre 2005. Vol. 25, n° 20, p. 9115-9126.

TAUCHI, T, FENG, G S, SHEN, R, HOATLIN, M, BAGBY, G C, Jr, KABAT, D, LU, L et BROXMEYER, H E, 1995. Involvement of SH2-containing phosphotyrosine phosphatase Syp in erythropoietin receptor signal transduction pathways. In : *The Journal of biological chemistry*. 10 mars 1995. Vol. 270, n° 10, p. 5631-5635.

TOLLET-EGNELL, P, FLORES-MORALES, A, STAVRÉUS-EVERS, A, SAHLIN, L et NORSTEDT, G, 1999. Growth hormone regulation of SOCS-2, SOCS-3, and CIS messenger ribonucleic acid expression in the rat. In : *Endocrinology*. août 1999. Vol. 140, n° 8, p. 3693-3704.

TURNLEY, Ann M, FAUX, Clare H, RIETZE, Rodney L, COONAN, Jason R et BARTLETT, Perry F, 2002. Suppressor of cytokine signaling 2 regulates neuronal differentiation by inhibiting growth hormone signaling. In : *Nature neuroscience*. novembre 2002. Vol. 5, n° 11, p. 1155-1162.

UNGUREANU, Daniela, SAHARINEN, Pipsa, JUNTILA, Ilkka, HILTON, Douglas J et SILVENNOINEN, Olli, 2002. Regulation of Jak2 through the ubiquitin-proteasome pathway involves phosphorylation of Jak2 on Y1007 and interaction with SOCS-1. In : *Molecular and cellular biology*. mai 2002. Vol. 22, n° 10, p. 3316-3326.

UYTTENDAELE, I., LEMMENS, I., VERHEE, A., DE SMET, A.-S., VANDEKERCKHOVE, J., LAVENS, D., PEELMAN, F. et TAVERNIER, J., 2007. Mammalian Protein-Protein Interaction Trap (MAPPIT) Analysis of STAT5, CIS, and SOCS2 Interactions with the Growth Hormone Receptor. In : *Molecular Endocrinology*. 31 juillet 2007. Vol. 21, n° 11, p. 2821-2831.

VAN KERKHOFF, P, GOVERS, R, ALVES DOS SANTOS, C M et STROUS, G J, 2000. Endocytosis and degradation of the growth hormone receptor are proteasome-dependent. In : *The Journal of biological chemistry*. 21 janvier 2000. Vol. 275, n° 3, p. 1575-1580.

VERDIER, F, RABIONET, R, GOUILLEUX, F, BEISENHERZ-HUSS, C, VARLET, P, MULLER, O, MAYEUX, P, LACOMBE, C, GISSELBRECHT, S et CHRETIEN, S, 1998. A sequence of the CIS gene promoter interacts

preferentially with two associated STAT5A dimers: a distinct biochemical difference between STAT5A and STAT5B. In : *Molecular and cellular biology*. octobre 1998. Vol. 18, n° 10, p. 5852-5860.

VESTERLUND, Mattias, ZADJALI, Fahad, PERSSON, Torbjörn, NIELSEN, Michael Lund, KESSLER, Benedikt M., NORSTEDT, Gunnar et FLORES-MORALES, Amilcar, 2011. The SOCS2 Ubiquitin Ligase Complex Regulates Growth Hormone Receptor Levels. In : AGOULNIK, Irina (éd.), *PLoS ONE*. 29 septembre 2011. Vol. 6, n° 9, p. e25358.

VIGON, I, MORNON, J P, COCAULT, L, MITJAVILA, M T, TAMBOURIN, P, GISSELBRECHT, S et SOUYRI, M, 1992. Molecular cloning and characterization of MPL, the human homolog of the v-mpl oncogene: identification of a member of the hematopoietic growth factor receptor superfamily. In : *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 15 juin 1992. Vol. 89, n° 12, p. 5640-5644.

WEIGEL, K A, KEHRLI, M E, Jr, FREEMAN, A E, THURSTON, J R, STEAR, M J et KELLEY, D H, 1991. Association of class I bovine lymphocyte antigen complex alleles with in vitro blood neutrophil functions, lymphocyte blastogenesis, serum complement and conglutinin levels in dairy cattle. In : *Veterinary immunology and immunopathology*. février 1991. Vol. 27, n° 4, p. 321-335.

WELLER, J I, SARAN, A et ZELIGER, Y, 1992. Genetic and environmental relationships among somatic cell count, bacterial infection, and clinical mastitis. In : *Journal of dairy science*. septembre 1992. Vol. 75, n° 9, p. 2532-2540.

WITTHUHN, B A, QUELLE, F W, SILVENNOINEN, O, YI, T, TANG, B, MIURA, O et IHLE, J N, 1993. JAK2 associates with the erythropoietin receptor and is tyrosine phosphorylated and activated following stimulation with erythropoietin. In : *Cell*. 30 juillet 1993. Vol. 74, n° 2, p. 227-236.

WOELFLE, Joachim et ROTWEIN, Peter, 2004. In vivo regulation of growth hormone-stimulated gene transcription by STAT5b. In : *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*. mars 2004. Vol. 286, n° 3, p. E393-401.

WOJCHOWSKI, D M, GREGORY, R C, MILLER, C P, PANDIT, A K et PIRCHER, T J, 1999. Signal transduction in the erythropoietin receptor system. In : *Experimental cell research*. 25 novembre 1999. Vol. 253, n° 1, p. 143-156.

WORMALD, Samuel et HILTON, Douglas J, 2004. Inhibitors of cytokine signal transduction. In : *The Journal of biological chemistry*. 9 janvier 2004. Vol. 279, n° 2, p. 821-824.

YASUKAWA, H, MISAWA, H, SAKAMOTO, H, MASUHARA, M, SASAKI, A, WAKIOKA, T, OHTSUKA, S, IMAIZUMI, T, MATSUDA, T, IHLE, J N et YOSHIMURA, A, 1999. The JAK-binding protein JAB inhibits Janus tyrosine kinase activity through binding in the activation loop. In : *The EMBO journal*. 1 mars 1999. Vol. 18, n° 5, p. 1309-1320.

YASUKAWA, H, SASAKI, A et YOSHIMURA, A, 2000. Negative regulation of cytokine signaling pathways. In : *Annual review of immunology*. 2000. Vol. 18, p. 143-164.

YOSHIMURA, A, OHKUBO, T, KIGUCHI, T, JENKINS, N A, GILBERT, D J, COPELAND, N G, HARA, T et MIYAJIMA, A, 1995. A novel cytokine-inducible gene CIS encodes an SH2-containing protein that binds to tyrosine-phosphorylated interleukin 3 and erythropoietin receptors. In : *The EMBO journal*. 15 juin 1995. Vol. 14, n° 12, p. 2816-2826.

ZANG, H, SATO, K, NAKAJIMA, H, MCKAY, C, NEY, P A et IHLE, J N, 2001. The distal region and receptor tyrosines of the Epo receptor are non-essential for in vivo erythropoiesis. In : *The EMBO journal*. 15 juin 2001. Vol. 20, n° 12, p. 3156-3166.

ZHANG, J G, METCALF, D, RAKAR, S, ASIMAKIS, M, GREENHALGH, C J, WILLSON, T A, STARR, R, NICHOLSON, S E, CARTER, W, ALEXANDER, W S, HILTON, D J et NICOLA, N A, 2001. The SOCS box of suppressor of cytokine signaling-1 is important for inhibition of cytokine action in vivo. In : *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 6 novembre 2001. Vol. 98, n° 23, p. 13261-13265.

ZHAO, Lequn, DONG, Hongyun, ZHANG, Cheng Cheng, KINCH, Lisa, OSAWA, Mitsujiro, IACOVINO, Michelina, GRISHIN, Nikolai V, KYBA, Michael et HUANG, Lily Jun-shen, 2009. A JAK2 interdomain linker relays Epo receptor engagement signals to kinase activation. In : *The Journal of biological chemistry*. 25 septembre 2009. Vol. 284, n° 39, p. 26988-26998.

ZHU, T, GOH, E L, GRAICHEN, R, LING, L et LOBIE, P E, 2001. Signal transduction via the growth hormone receptor. In : *Cellular signalling*. septembre 2001. Vol. 13, n° 9, p. 599-616.

Annexes

Annexe I : Fiche de mesure des animaux utilisés le 23 octobre

Mesures (initiales) :

Prise de notes (initiales) :

Date : 23/10/13

Fiche synthèse Format Brebis SOCS

Identifiant Brebis (N° national) :

Date de naissance :

Statut gestationnel :

Date IA/retour(s) :

Contrôle échographique : date et résultat :

Poids (kg) :

NEC :

Circonférence du thorax (en cm)

1) en arrière des coudes :

2) cercle de l'hypochondre :

Taille (en cm) :

3) Hauteur au garrot :

4) Hauteur au sacrum :

5) Hauteur de la pointe du jarret (G et D) : /

6) Hauteur de la pointe du coude (G et D) : /

7) Largeur de poitrine (= distance entre l'axe des membres antérieurs à la base du sternum) :

8) Profondeur de corps (= distance verticale maximale entre le sommet des apophyses vertébrales et la partie la plus basse de l'abdomen) :

9) Largeur entre les pointes des coudes (en cm)

10) Largeur entre les ischiums (en cm) :

11) Largeur entre les pointes des hanches (en cm)

12) Inclinaison du bassin : Av/=/Ar :

13.a) **Longueur thoraco-abdominale** (base du cou – base de la queue) :

13.b) **Longueur cou :**

Longueur des segments osseux :

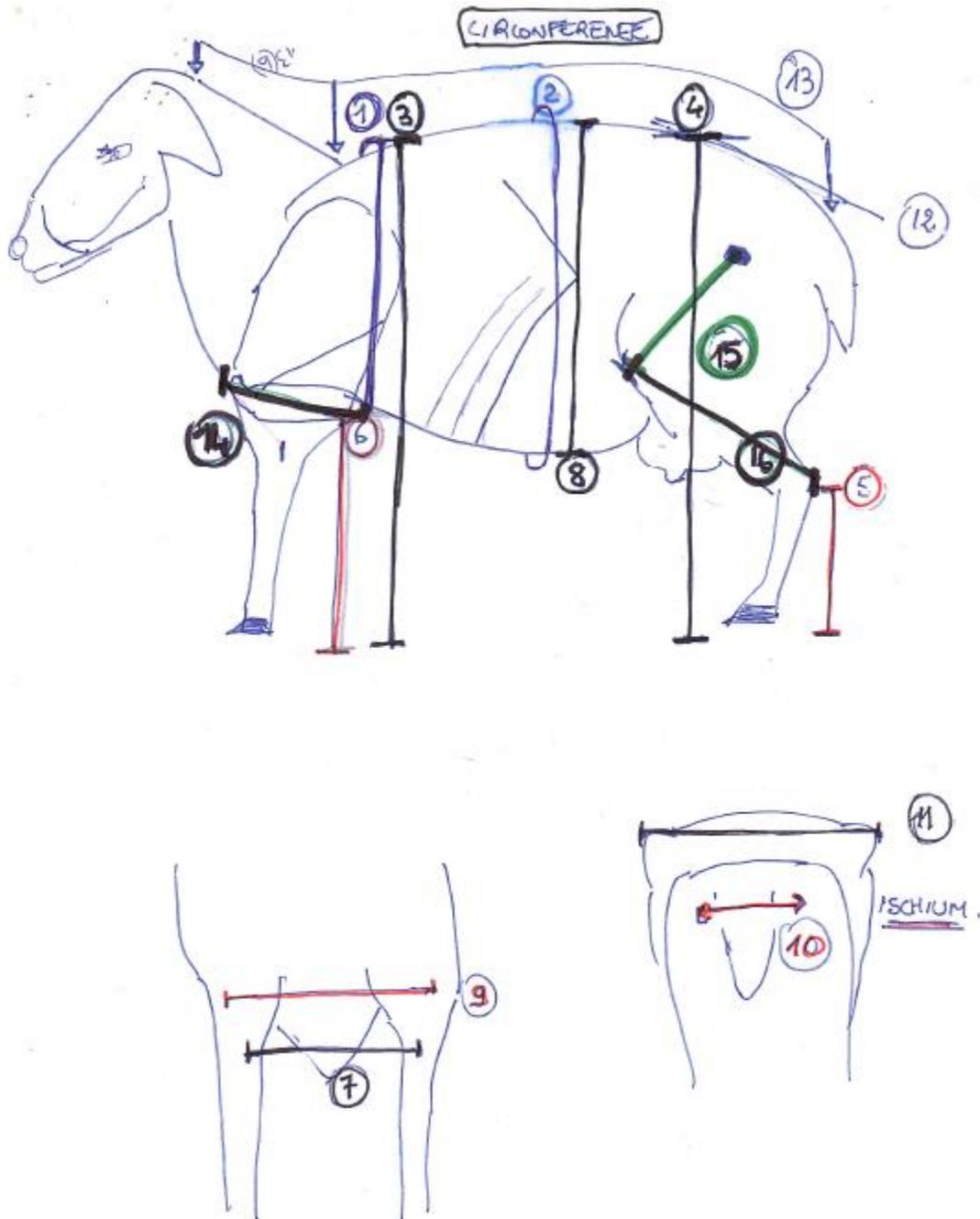
14) **Humérus** (pointe de l'épaule-coude) :

15) **Fémur** (tête fémorale-pointe du grasset) :

16) **Tibia** (pointe du grasset-pointe du jarret) :

17) **Tempérament à la manipulation** : 1 (docile) à 5 :

**Annexe II : Points de mesures utilisés pour l'étude à l'échelle de l'échantillon de brebis
Lacaune**



Annexe III : Moyenne et écart-type du poids des brebis en fonction du génotype *Socs2* des brebis à différentes dates.

	C/C	C/T	T/T	"T"
Poids à la naissance	3,3 ± 0.6 *	3,4 ± 0.8 *	3,9 ± 0.5	3,6 ± 0.7
Poids au sevrage	14,6 ± 2.2	14,3 ± 1.9	14,4 ± 1.0	14,3 ± 1.4
Poids à 90j	22,7 ± 3.5	23,1 ± 3.7	23 ± 1.6	23,1 ± 2.7
Poids à 120 j	34,3 ± 3.2	34,4 ± 1.0	35,3 ± 2.6	34,8 ± 1.8
Poids à la mise à la Lutte 1	53,3 ± 3.9	52,8 ± 3.3 *	56,4 ± 3.9	54,6 ± 3.9
Poids à la mise-bas 1	66,1 ± 5.9	65,9 ± 4.8	71,8 ± 9.2	69,2 ± 7.8
Poids à la mise à la traite 1	64,6 ± 5.4	67,2 ± 4.9	62,1 ± 32.5	64,7 ± 22.1
Poids au tarissement 1	61,6 ± 7.6 *	62,4 ± 5.0 *	70,5 ± 11.2	66,4 ± 9.2
Poids à la mise à la lutte 2	57,3 ± 4.8 **	59,0 ± 2.8 *	66,7 ± 9.3	62,9 ± 7.6 *
Poids à la mise-bas2	72,4 ± 1.6	74,6 ± 7.5	85,5 ± 11.8	80,1 ± 10.6
Poids à la mise à la traite 2	73,3 ± 0.8	71.0 ± 6.9 *	83,8 ± 10.2	77,4 ± 10.5
Poids au tarissement 2	66,2 ± 0.2	64,5 ± 6.5 *	80,2 ± 13.9	72,4 ± 13
Poids à la manipulation	60,8 ± 4.9 **	63,5 ± 6.7	71,2 ± 11.9	67,3 ± 10.1 *

*p<0.09 avec le test de Student en prenant pour valeur de base les individus T/T

**P<0.05 avec le test de Student en prenant pour valeur de base les individus T/T

Annexe IV a : Mesures morphologiques des 17 brebis

Brebis (250162868)	20191	11112	11165	20190	20302	30133	11304	11037	11242
génotype socs2	C/T	C/T	C/T	T/T	T/T	T/T	T/T	T/T	T/T
mesure 1 (cm)	106	118	106	104	104	104	116	104	119
mesure 2 (cm)	128	141	129	27	126	117	138	126	136
mesure 3 (cm)	73	75	68	78	73	70	75	73	78
mesure 4 (cm)	77	80	70	81	76	77	77	77	82
mesure 5 (cm)	30	30	26	30	29	31	29	28	31
mesure 6 (cm)	45	45	43	49	47	47	48	47	49
mesure 7 (cm)	15	18	17	18	19	17	22	18	24
mesure 8 (cm)	41	46	41	41	39	39	42	42	46
mesure 9 (cm)	20	23	20	19	21	19	26	19	25
mesure 10 (cm)	13	17	15	14	16	15	17	16	16
mesure 11 (cm)	23	26	23	22	22	20	25	21	25
mesure 12	Ar								
mesure 13 (cm)	84	95	87	87	96	86	96	84	95
mesure 14 (cm)	23	22	19	24	26	22	22	30	26
mesure 15 (cm)	21	21	19	21	22	21	21	21	22
mesure 16 (cm)	27	29	27	29	28	27	29	24	30
mesure 17 (cm)	27	28	25	28	27	29	28	26	31

Annexe IV b : Mesures morphologiques des 17 brebis

Brebis (250162868)	20334	11046	30067	20068	20181	30343	11018	20332
génotype socs2	C/C	C/C	C/C	C/C	C/C	C/T	C/T	C/T
mesure 1 (cm)	104	115	100	104	105	107	105	106
mesure 2 (cm)	121	133	118	128	122	122	124	130
mesure 3 (cm)	73	69	67	70	68	69	69	71
mesure 4 (cm)	78	70	69	75	71	73	74	77
mesure 5 (cm)	29	28	29	26	26	30	28	28
mesure 6 (cm)	26	42	39	44	41	44	42	45
mesure 7 (cm)	17	18	18	18	18	17	18	16
mesure 8 (cm)	38.5	39	38	39	40	39	42	44
mesure 9 (cm)	19	22	20	19	22	20	22	18
mesure 10 (cm)	13	15	15	14	14	14	15	15
mesure 11 (cm)	22	26	22	24	24	23	25	26
mesure 12	Ar	Ar	0	Ar	Ar	Ar	Ar	Ar
mesure 13 (cm)	87	87	81	84	82	88	90	87
mesure 14 (cm)	24	24	22	27	23	22	22	25
mesure 15 (cm)	21	21	19	20	22	21	20	20
mesure 16 (cm)	24	24	24	25	26	27	27	26
mesure 17 (cm)	24	24	29	25	26	24	27	24

Annexe V : Mesures hématologiques de l'échantillon des 17 brebis

Brebis	Génotype	NEUT 10³/μL	LYMPH 10³/μL	MONO 10³/μL	EO 10³/μL	BASO 10³/μL
25016286830343	C/C	1,58	4,25	0,21	0,07	0,09
25016286820190	C/C	2,11	4,5	0,09	0,6	0,04
25016286811018	C/C	1,97	6,66	0,22	0,4	0,04
25016286820332	C/C	1,75	2,12	0,15	0,33	0,06
25016286820302	C/C	2,13	4,87	0,14	0,34	0,05
25016286820191	C/T	1,99	4,12	0,2	0,51	0,03
25016286830133	C/T	1,67	4,55	0,14	0,28	0,06
25016286811112	C/T	2,93	4,65	0,16	0,46	0,01
25016286811165	C/T	1,73	3,39	0,25	0,94	0,03
25016286820334	C/T	8,39	4,22	0,41	0,46	0,04
25016286811304	C/T	2,86	4,91	0,43	0,31	0,07
25016286811046	T/T	2,24	4,77	0,13	0,54	0,03
25016286811037	T/T	2,47	5,21	0,61	0,37	0,05
25016286830067	T/T	2,29	5,73	0,11	0,43	0,06
25016286820068	T/T	2,28	2,9	0,33	0,16	0,02
25016286820181	T/T	2,22	4,15	0,35	0,4	0,04
25016286811242	T/T	2,19	3,8	0,2	0,48	0,03
Moyenne		2.2	4.4	0.24	0.42	0.44
Ecart-type		0.38	1.04	0.14	0.19	0.20

Brebis	Génotype	WBC 10³/μL	RBC 10⁶/μL	HCT %	HGB g/dL	PLT 10³/μL
25016286830343	C/C	6,2	11,21	42,1	12,5	219
25016286820190	C/C	7,34	9,97	32,9	10,8	230
25016286811018	C/C	9,29	9,27	35,5	9,8	258
25016286820332	C/C	4,41	9,51	31,4	10,7	380
25016286820302	C/C	7,53	8,39	31	9,9	338
25016286820191	C/T	6,85	8,08	28,2	9,2	529
25016286830133	C/T	6,7	11,2	38,7	12,7	292
25016286811112	C/T	8,21	10,51	34,4	12,2	100
25016286811165	C/T	6,34	9,7	35,2	11,3	364
25016286820334	C/T	13,52	8,33	28,4	8,6	278
25016286811304	C/T	8,58	9,31	36,7	11,6	495
25016286811046	T/T	7,71	10,08	38,8	11,6	108
25016286811037	T/T	8,71	9,09	32,7	10	502
25016286830067	T/T	8,62	10,05	37,3	12	298
25016286820068	T/T	5,69	9,05	27,2	9,2	516
25016286820181	T/T	7,16	9,73	30,2	10,8	536
25016286811242	T/T	6,7	10,14	38,3	12,1	516
Moyenne		7.6	8.48	33.94	10.88	325
Ecart-type		1.96	3.4	4.28	1.26	122

Annexe VI : Moyenne, écart-type et p-value des valeurs hématologiques par génotype Socs2 chez l'échantillon de brebis Lacaune Lait

	Moyenne RBC	Ecart-type RBC	Test Student	P-value
C/C	9 448 000	749 946	C/C vs C/T	0.249
C/T	7 940 102	4497252	C/C vs T/T	0.236
T/T	8 133 218	4093539	C/C vs C/T	0.471
« T »	8 045 438	4059410	C vs T	0.146

Génotype	Moyenne Hématocrite	Ecart-type Hématocrite	P-value
C/C	32.3	5.3	0.287
C/T	34.1	4.6	0.166
T/T	35.1	3.3	0.350
« T »	34.6	3.9	0.174

Génotype	Moyenne Hémoglobine	Ecart-type Hémoglobine	P-value
C/C	10.4	1.5	0.280
C/T	11.0	1.3	0.186
T/T	11.2	1.1	0.374
« T »	11.1	1.2	0.184

Génotype	Moyenne RBC	Ecart-type RBC	P-value
C/C	9 448 000	749 946	0.249
C/T	7 940 102	4497252	0.236
T/T	8 133 218	4093539	0.471
« T »	8 045 438	4059410	0.146

Génotype	Moyenne WBC	Ecart-type WBC	Test Student	P-value
C/C	8540.2	2980.5	C/C vs C/T	0.156
C/T	6883.3	1699.0	C/C vs T/T	0.263
T/T	7593.3	881.4	C/C vs C/T	0.192
« T »	7238.3	1342.6	C vs T	0.197

Génotype	Moyenne Neutrophiles	Ecart-type Neutrophiles	P-value
C/C	2 258	33,0	0,120
C/T	1993	485.2	0.456
T/T	2238	398.4	0.181
« T »	2116	442.2	0.147

Génotype	Moyenne Lymphocytes	Ecart-type Lymphocytes	P-value
C/C	4 355	1030,3	0,424
C/T	4198	1499.7	0.280
T/T	4640	486.6	0.259
« T »	4419	1087.7	0.456

Génotype	Moyenne Monocytes	Ecart-type Monocytes	P-value
C/C	266	136,7	0.169
C/T	198	37.6	0.492
T/T	268	206.1	0.224
« T »	233	145.9	0.337

Génotype	Moyenne Eosinophiles	Ecart-type Eosinophiles	P-value
C/C	398	142.9	0.348
C/T	452	284.6	0.493
T/T	397	121.1	0.338
« T »	424	210.5	0.402

Génotype	Moyenne Basophiles	Ecart-type Basophiles	P-value
C/C	38	14.8	0.349
C/T	43	28.0	0.102
T/T	50	14.1	0.309
« T »	47	21.5	0.213

Génotype	Moyenne Plaquettes	Ecart-type Plaquettes	P-value
C/C	251 000	80 598	0.324
C/T	279 000	109 625	0.004
T/T	432 167	90 886	0.012
« T »	355 583	124 961	0.054

Annexe VII : Moyenne et écart-type du poids des brebis en fonction du génotype *Socs2* des brebis à différentes dates.

	C/C	C/T	T/T	"T"
Poids à la naissance	3,3 ± 0.6 *	3,4 ± 0.8 *	3,9 ± 0.5	3,6 ± 0.7
Poids au sevrage	14,6 ± 2.2	14,3 ± 1.9	14,4 ± 1.0	14,3 ± 1.4
Poids à 90j	22,7 ± 3.5	23,1 ± 3.7	23 ± 1.6	23,1 ± 2.7
Poids à 120 j	34,3 ± 3.2	34,4 ± 1.0	35,3 ± 2.6	34,8 ± 1.8
Poids à la mise à la Lutte 1	53,3 ± 3.9	52,8 ± 3.3 *	56,4 ± 3.9	54,6 ± 3.9
Poids à la mise-bas 1	66,1 ± 5.9	65,9 ± 4.8	71,8 ± 9.2	69,2 ± 7.8
Poids à la mise à la traite 1	64,6 ± 5.4	67,2 ± 4.9	62,1 ± 32.5	64,7 ± 22.1
Poids au tarissement 1	61,6 ± 7.6 *	62,4 ± 5.0 *	70,5 ± 11.2	66,4 ± 9.2
Poids à la mise à la lutte 2	57,3 ± 4.8 **	59,0 ± 2.8 *	66,7 ± 9.3	62,9 ± 7.6 *
Poids à la mise-bas2	72,4 ± 1.6	74,6 ± 7.5	85,5 ± 11.8	80,1 ± 10.6
Poids à la mise à la traite 2	73,3 ± 0.8	71.0 ± 6.9 *	83,8 ± 10.2	77,4 ± 10.5
Poids au tarissement 2	66,2 ± 0.2	64,5 ± 6.5 *	80,2 ± 13.9	72,4 ± 13
Poids à la manipulation	60,8 ± 4.9 **	63,5 ± 6.7	71,2 ± 11.9	67,3 ± 10.1 *

*p<0.09 avec le test de Student en prenant pour valeur de base les individus T/T

**P<0.05 avec le test de Student en prenant pour valeur de base les individus T/T

*** p< 0.005 avec le test de Student en prenant pour valeur de base les individus T/T

Annexe VIII : Liens de parenté des 18 brebis utilisées pour les mesures et les prélèvements

ANL	IPG	LIGNEE	GENOTYPE	Date naissance	PERE	MERE
111037	16286811037	CCS+	SOCS2	T T 29/11/2010	12000497051175	16286880306
111165	16286811165	CCS+	SOCS2	C T 30/11/2010	12000497051175	16286890143
120068	16286820068	CCS+	SOCS2	C C 28/11/2011	12000497051175	16286860087
111304	16286811304	CCS+	SOCS2	T T 01/12/2010	16340360116	16286880817
111112	16286811112	CCS+	SOCS2	C T 30/11/2010	16340360116	16286800121
111046	16286811046	CCS+	SOCS2	C C 29/11/2010	16340360116	16286890075
111242	16286811242	CCS+	SOCS2	T T 01/12/2010	16353700096	16286880409
111018	16286811018	CCS+	SOCS2	C T 28/11/2010	16353700096	16286890407
111143	16286811143	CCS+	SOCS2	C C 30/11/2010	16163764156	16286880197
120302	16286820302	CCS+	SOCS2	T T 01/12/2011	16146760035	16286890046
120332	16286820332	CCS+	SOCS2	C T 01/12/2011	16146760035	16286890385
120181	16286820181	CCS+	SOCS2	C C 29/11/2011	16146760035	16286890189
120190	16286820190	CCS-	SOCS2	T T 30/11/2011	16372900178	16286800362
120191	16286820191	CCS-	SOCS2	C T 30/11/2011	16372900178	16286800362
120334	16286820334	CCS-	SOCS2	C C 01/12/2011	16372900178	16286880427
130133	16286830133	CCS-	SOCS2	T T 28/11/2012	16372900178	16286811532
130343	16286830343	CCS-	SOCS2	C T 30/11/2012	16372900178	16286810333
130067	16286830067	CCS-	SOCS2	C C 27/11/2012	16372900178	16286890174

Titre : Caractérisation des phénotypes associés à un QTL de résistance aux mammites chez la brebis laitière de race Lacaune

Résumé :

La race Lacaune est la race ovine laitière la plus représentée sur le territoire français en termes d'effectif. Elle est aujourd'hui sélectionnée pour sa capacité laitière, la composition de son lait et la résistance à certaines maladies, dont les mammites. La diminution de la concentration cellulaire du lait (CCS) est aujourd'hui le critère de sélection utilisé par la filière, pour indirectement accroître la résistance des animaux aux mammites. Les méthodes génomiques permettent aujourd'hui d'identifier des portions du génome déterminant en fonction des objectifs de sélection choisis. Ces travaux ont permis l'identification d'une mutation du gène *socs2* localisé sur le chromosome OAR3. La protéine SOCS-2 est à l'origine de la régulation de nombreux signaux cellulaires impliqués dans des fonctions immunitaires et métaboliques. En comparant les phénotypes des trois génotypes du gène *socs2*, nous avons pu mettre en évidence que la présence de l'allèle T est à l'origine d'une augmentation significative de la taille, de la production laitière et également de la réponse inflammatoire mammaire chez ces animaux.

Mots clés : sélection génomique, brebis, QTL, CCS, mammite

Abstract :

Lacaune ovine breed is the most represented on the French territory in terms of numbers. This breed is selected for its milking ability, the milk composition and resistance to several diseases, and particularly mastitis. The decrease of the milk somatic cell concentration (SCC) is today the selection criterion used by the dairy sheep industry, to indirectly improve the resistance of animals to mastitis. Genomic approaches now identify key portions of the genome depending on the breeding objectives. A point mutation of the *socs2* gene, located on chromosome OAR3, has been identified. SOCS-2 protein accounts for the regulation of certain cellular immune and metabolic processes. By comparing the phenotypic profiles of the three genotypes of *socs2* in Lacaune ewes, we were able to show that the presence of the T allele is causing a significant increase in the height, but also a higher milk production and mammary inflammatory response in these animals.

Keywords: genomic selection, dairy ewes, QTL, SCC, mastitis