



Le système immunitaire du porcelet au sevrage: quel impact de l'alimentation?

Eric ROYER

Institut Technique du Porc, Pôle Techniques d'élevage, 34 bd de la Gare, 31500 Toulouse.

Correspondance : eric.royer@itp.asso.fr

Introduction

La compréhension des mécanismes de la mise an place progressive du système immunitaire local chez les animaux domestiques et le porc a fait l'objet de progrès importants (voir les synthèses de BAILEY *et al.*, 2001 ; KING *et al.*, 2003). En particulier, le sevrage relativement précoce pratiqué dans l'élevage moderne apparaît comme une période de perturbations importantes du système immunitaire (réduction de la réaction lymphocytaire et de la production d'anticorps spécifiques, réduction de la capacité de production d'IL-2,..) Les interactions entre l'adaptation du système immunitaire, les effets du régime et de la flore intestinale apparaissent néanmoins relativement complexes chez le jeune animal et ne sont pas connues avec précision.

A court terme, l'arrêt progressif de l'emploi des antibiotiques facteurs de croissance en Europe renforce le besoin de solutions alimentaires et de conduite d'élevage face à des difficultés accrues lors du sevrage des porcelets. Pour plusieurs nutriments très impliqués dans les phénomènes immunitaires ou inflammatoires, les besoins sont influencés par le statut de l'animal. Aussi, différents travaux ont été entrepris ou sont en cours afin de déterminer les concentrations en nutriments ou le choix des matières premières permettant de favoriser l'équilibre des fonctions immunitaires lors des phases critiques de l'élevage et de favoriser une moindre sensibilité des animaux aux maladies (STAHLY, 1998 ; LALLES *et al.*, 2004). A cet égard, le concept « d'immuno-nutrition » a fait l'objet d'une application récente chez la truie reproductrice par MATTE et LESSARD (2003).

Il était donc utile de recenser les éventuelles recommandations pouvant être appliqués dans les conditions de l'élevage français. Le présent article présente, pour les phases de 1^{er} ou 2^{ème} âge, quelques exemples des relations entre certains des composants nutritionnels (acides aminés, vitamines) ou non-nutritionnels (mycotoxines, substances immuno-stimulantes, additifs) de l'aliment et les réponses immunitaires mesurées chez le jeune porcelet après le sevrage.

1. L'influence des réactions immunitaire et inflammatoire des porcelets sur les besoins en nutriments

1.1 Les effets de la concentration de l'aliment en protéines et en énergie.

Indépendamment des autres phénomènes liés au sevrage et en particulier à la période de sous-alimentation, les

modifications métaboliques associées à un challenge inflammatoire pourraient également modifier le niveau des besoins. Cette influence n'est cependant pas mise en évidence pour la plupart des grandes catégories de nutriments, à l'exception du profil en acides aminés.

Ainsi, la stimulation immunitaire n'a pas d'incidence sur le besoin total en acides aminés mesuré par VAN HEUGTEN *et al.* (1994). Le taux de protéines dans l'aliment influe de la même façon le niveau de performances et la réponse humorale de porcelets en 2^{ème} âge soumis ou non à une stimulation par un antigène non pathogène, le lipopolysaccharide (LPS) d'*Escherichia coli*.

Les mêmes auteurs estiment que le bilan net des besoins en énergie n'est pas augmenté lors de la stimulation immunitaire de porcelets sevrés. L'augmentation de la densité énergétique de l'aliment n'a pas d'effet sur la réduction de performance intervenant lors de la stimulation immunitaire (VAN HEUGTEN *et al.*, 1996). Les coûts énergétiques de l'entretien et du gain de poids sont identiques, quel que soit le niveau de stimulation immunitaire (WILLIAMS *et al.*, 1997a). A consommation énergétique égale, la source d'énergie du régime (graisse ou amidon) pourrait modifier certains paramètres de la réponse immunitaire cellulaire et humorale, mais de façon différente selon l'agent mitogène ou l'antigène utilisé et probablement en liaison avec le statut immunitaire de l'animal (VAN HEUGTEN *et al.*, 1996).

Enfin, l'utilisation ou non de matières premières élaborées (sources de protéines concentrées dont plasma, lactose) pour la formulation iso-énergétique et iso-acides aminés d'aliments 1^{er} âge, plus ou moins complexes, induit des modifications des performances indépendamment de l'effet négatif de la stimulation immunitaire des porcelets par le LPS (DRITZ *et al.*, 1996). En conséquence, il n'apparaît pas nécessaire de tenir compte du statut immunitaire des porcelets pour déterminer la complexité de la formule.

1.2 Les besoins en protéines et en acides aminés

Les besoins en acides aminés des porcs s'apprécient classiquement à partir du profil des protéines participant à la croissance corporelle et au besoin d'entretien. Lorsque le système immunitaire est stimulé, le profil des besoins apparaît modifié par l'état inflammatoire ou la réponse immunitaire (revue de LE FLOC'H, 2000) qui vont orienter le flux des acides aminés préférentiellement vers les tissus impliqués dans ces réponses. De plus, le catabolisme des protéines du muscle procure également au foie les substrats pour la néoglucogénèse et pour la synthèse des protéines inflammatoires. Les acides aminés apparaissent impliqués dans de nombreuses voies métaboliques, ont

plusieurs activités fonctionnelles qu'il convient de prendre en compte lors la détermination des besoins (revues de BURRIN et STOLL, 2003 et d'OBLED, 2004).

Parmi les acides aminés essentiels, la lysine n'apparaît pas limitante pour la réponse immunitaire (WILLIAMS *et al.*, 1997a, b). La thréonine contribue à l'intégrité du tissu digestif (LE FLOC'H *et al.*, 2004), et sa teneur dans l'aliment influence les concentrations en immunoglobulines mesurées dans le sérum (revue de LE FLOC'H, 2000).

Plusieurs acides aminés non essentiels, en particulier la cystéine, l'arginine et la glutamine peuvent devenir limitants du fait de la réduction de leur synthèse *de novo*, et/ou être insuffisants pour couvrir l'accroissement des besoins pour la synthèse de métabolites importants (revue d'OBLED, 2004). Le besoin en acides aminés soufrés (méthionine et cystéine) des porcs apparaît augmenté lors d'états inflammatoires, en particulier celui en cystéine impliquée dans la synthèse du glutathion dont la production est alors augmenté. Les utilisations de l'arginine et de la glutamine sont multiples et moins bien connues (OBLED, 2004). La glycine et la tyrosine pourraient également être utilisés lors de l'inflammation (MELCHIOR *et al.*, 2002).

Malgré une meilleure compréhension de l'utilisation des acides aminés lors de l'état inflammatoire, les études expérimentales sur le niveau des besoins restent trop peu nombreuses pour pouvoir exprimer des recommandations spécifiques. Chez le porc, les plus récents travaux de l'INRA ont porté sur le tryptophane dont le métabolisme peut être modifié par les réponses inflammatoire et immunitaire, parallèlement à son implication dans la synthèse des protéines inflammatoires (MELCHIOR *et al.*, 2002 ; 2004). Une inflammation pulmonaire entraîne une augmentation du catabolisme du tryptophane dans plusieurs organes par l'action de l'enzyme IDO (indolamine 2,3 dioxygénase), sous le contrôle des cytokines. Les porcelets de 40 jours d'âge en situation d'inflammation et recevant un aliment carencé en tryptophane (rapport Trp/Lysd = 0,14) ne parviennent pas à maintenir leurs concentrations plasmatiques en tryptophane alors que cela est le cas pour ceux recevant un aliment équilibré selon les recommandations habituelles (Trp/Lysd = 0,20). Ces derniers présentent une activité de l'IDO, des concentrations en haptoglobine, une protéine de l'inflammation, et des poids de poumons moins élevés suggérant un effet moins marqué de l'inflammation que pour les animaux carencés. L'apport d'antioxydants diminue l'activité de l'IDO et contribue à maintenir la concentration plasmatique de tryptophane chez les porcelets carencés et en situation d'inflammation. Lors d'une étude précédente (MELCHIOR *et al.*, 2002), la concentration plasmatique en tryptophane est apparue significativement diminuée et sans compensation après deux semaines, chez le porcelet recevant un aliment dont le rapport Trp/Lysd était de 0,17.

Cette réduction de la disponibilité du tryptophane, outre ses effets sur la croissance et le dépôt musculaire, pourrait également, en raison de son rôle dans la régulation de l'appétit, expliquer en partie la réduction de celui-ci.

A l'issue de ces travaux, il apparaît qu'un rapport Trp/Lys adapté pour des animaux sains peut s'avérer insuffisant pour les animaux dont le système immunitaire est sollicité et/ou dont le niveau alimentaire est faible. Chez le porcelet

en 2^{ème} âge, un rapport Trp/Lys de 20 à 20,5 % est généralement proposé (SEVE, 1994 ; CASTAING *et al.*, 2002) bien que l'intérêt d'apports plus élevés soit également discuté (SEVE et LE FLOC'H, 1998 ; CASTAING, 1999). Cependant les pratiques courantes de formulation s'établissent souvent sur des niveaux inférieurs compte tenu des impératifs économiques. Aussi, dans l'attente de la validation de ces observations dans des situations sanitaires plus proches des conditions d'élevage et d'éventuelles recommandations spécifiques (LE FLOC'H *et al.*, 2004), il semble qu'un apport en tryptophane respectant le minimum de 20 % de l'apport de lysine puisse être retenu dans les aliments porcelets.

1.3 Le rôle des micro-nutriments : exemple des vitamines

Les besoins en vitamines présentés par les principales tables institutionnelles d'alimentation des porcs (NRC, 1998 ; INRA, 1989) correspondent aux niveaux pour lesquels aucun signe clinique de déficit n'apparaît. Afin de permettre une croissance optimale des animaux en tenant compte de conditions d'élevage parfois difficiles, les apports couramment retenus sont généralement plus élevés, mais varient fortement entre les pratiques. Les travaux sur les besoins vitaminiques du porc restent peu nombreux et sont souvent relativement anciens. Cependant, plusieurs études récentes ont porté sur l'intérêt de supplémentations en vitamines afin d'améliorer les fonctions immunitaires ou de réduire l'incidence de certaines pathologies.

La **vitamine E** apparaît la plus importante pour son influence sur les fonctions immunitaires, alors même que les concentrations sériques de vitamine E diminuent après le sevrage du porcelet (MOREIRA et MAHAN, 2002). Grâce à son action antioxydante, la vitamine E a un effet favorable directement sur les membranes des cellules immunitaires. Par ailleurs, elle limiterait la conversion de l'acide arachidonique en prostaglandine E2, laquelle stimule les réactions inflammatoires, et elle présenterait un effet immuno-modulateur sur les cellules T CD4+ et CD8+. La bibliographie indique une synergie des supplémentations en vitamine E et en sélénium, lesquels présentent des mécanismes différents de stimulation de l'activité des lymphocytes T (revue de BERGES, 1999).

Le niveau de vitamine E dans l'aliment de la truie influence la concentration sérique en vitamine E et dans certaines conditions, le statut immunitaire des porcelets. BABINSZKY *et al.* (1991) observent une réponse immunitaire humorale significativement plus importante chez les porcelets vaccinés à l'ovalbumine une semaine après le sevrage, lorsque les truies reçoivent dans l'aliment une proportion plus importante de vitamine E (136 vs 13 ou 48 mg ou UI/kg). L'incidence, sur la concentration en immunoglobulines des porcelets au sevrage, de la teneur en vitamine E de l'aliment des truies est plus marquée lorsque le statut en sélénium de ces dernières est renforcé (MAVROMATIS *et al.*, 1999).

Après le sevrage, des porcelets privés de vitamine E et de sélénium présentent après 3 semaines une moindre prolifération des lymphocytes probablement sous l'influence de la présence dans le sang de métabolites

oxygénés capables de réactions oxydatives (LESSARD *et al.*, 1991). Les apports de vitamine E dans l'aliment des porcelets sevrés accroissent la concentration dans le sérum, le foie ou le tissu adipeux pour cette vitamine (MOREIRA *et al.*, 1999 ; MOREIRA et MAHAN, 2002). Le traitement dans l'eau de boisson permet de maintenir les concentrations sériques de vitamine E (ANDERSSON *et al.*, 2000). Cependant, les résultats de PELOWSKY *et al.* (1981) montrant chez le porcelet que la supplémentation de l'aliment avec 220 mg/kg de vitamine E et 0,5 mg/kg de sélénium augmente la production d'anticorps après stimulation par un antigène (érythrocytes de brebis), n'ont pas été confirmés par ceux de BONETTE *et al.* (1990a, b) avec plusieurs niveaux d'apports entre 11 et 550 mg/kg. Ces derniers auteurs qui n'observent pas non plus d'effet sur la réponse cellulaire estiment que, l'absence de vitamine E dans l'aliment des truies de 1981 d'une part, les apports correspondant aux normes NRC pour celles de 1990 d'autre part, pourraient expliquer ce phénomène. De ce fait la concentration sérique initiale de vitamine E au sevrage apparaissait beaucoup plus faible lors de la première étude que lors des suivantes. Sur le long terme, des apports de 100 ou 200 mg/kg d'aliment dès le sevrage et pendant 120 jours n'entraînent aucun effet par rapport à un niveau basal de 10 mg/kg, sur les fonctions des cellules phagocytaires, ni sur les populations des différents types de lymphocytes (CD2+, CD4+, CD8+, B) (MUDRON *et al.*, 2000). Ainsi, les porcelets nourris par des truies recevant un aliment correctement pourvu en vitamine E, semblent disposer de stocks suffisants au sevrage pour le bon fonctionnement du système immunitaire. La prise du colostrum (HAYEK *et al.*, 1989 ; HIRIDOGLOU *et al.*, 1995), puis la phase d'allaitement (LAURIDSEN *et al.*, 2002) apparaissent bien déterminantes dans le renforcement du statut en vitamine E du porcelet, faiblement pourvu à la naissance. Après le sevrage, l'absorption de la vitamine E de l'aliment est réduite, probablement en liaison avec la baisse de la sécrétion des enzymes pancréatiques nécessaires à l'hydrolyse des formes commerciales estérifiées de vitamine E (LAURIDSEN *et al.*, 2001), et se dégrade particulièrement lors des diarrhées de post sevrage (HOPPE, 1991; HOPPE *et al.*, 1993). Malgré l'absence d'effet direct sur les performances, MOREIRA et MAHAN (2002) constatent que des teneurs de 40 à 60 mg/kg dans les aliments 1^{er} âge, atteignant 80 à 100 mg/kg en l'absence de graisse ajoutée afin de tenir compte d'une moindre absorption, permettent de maintenir un équilibre de la concentration dans le sérum et dans les tissus, et proposent une réévaluation des recommandations NRC. Dans la pratique, des apports de ce niveau ou parfois largement supérieurs, peuvent limiter les effets de situations sanitaires et alimentaires détériorées chez des porcelets de statut initial non établi (COUSINS *et al.*, 1998). Lors de plusieurs cas de terrain aux Pays-Bas, l'augmentation de la teneur en vitamine E de 20 à 80 mg/kg d'aliment porcelet a effectivement contribué à maîtriser plusieurs cas de diarrhées de sevrage et de méningites à *Streptococcus suis* (LAMBERTS, 1997).

La **vitamine A** et les pro-vitamines A telles que le β -carotène, apparaissent essentielles dans le maintien des fonctions immunitaires. Le β -carotène, probablement en

GTV 2004. Atelier porcine, Tours, 27 mai 2004

raison de ses propriétés anti-oxydantes, pourrait influencer les fonctions immunitaires et la résistance aux maladies indépendamment de son rôle de précurseur de la vitamine A (SPEARS, 2000). LUDKE *et al.* (1985) ont montré que des porcelets et porcs totalement privés de vitamine A produisaient moins d'anticorps contre le lipopolysaccharide de *Salmonella* ser. Dublin et la γ -globuline humaine. Les études récentes confirment ce rôle clé même si certains aspects des réponses obtenues sont plus négatifs. Ainsi, les porcelets qui reçoivent un aliment contenant du β -carotène ont, après stimulation *in vitro* par différents mitogènes (phytohématagglutinine et concanavaleine A), une blastogenèse des lymphocytes plus élevée que ceux dont l'aliment n'a aucune supplémentation (ZOMBORSZKY-KOVACS *et al.*, 2000). L'injection de β -carotène ou de palmitate de vitamine A chez le porcelet augmente effectivement la prolifération lymphocytaire mais réduit également la capacité de destruction intracellulaire des *E. coli* par les neutrophiles (HOSKINSON *et al.*, 1992). Les investigations effectuées pour d'autres espèces semblent établir que des niveaux élevés de vitamine A pourraient interférer sur l'absorption et le métabolisme de la vitamine E. Chez le porc, cet antagonisme n'apparaît pas clair. Bien qu'une interaction entre les deux vitamines soit confirmée par les observations de HOPPE *et al.* (1992) et de ZOMBORSZKY-KOVACS *et al.* (2000), une étude importante n'a pas montré d'effet de niveaux élevés de vitamine A sur la concentration sérique de vitamine E, quelle que soit la teneur de vitamine E du régime (ANDERSON *et al.*, 1995). Compte tenu du rôle tampon joué par le foie, le statut de l'animal en vitamine A est mieux renseigné par la mesure du stock du foie alors que la concentration plasmatique ne reflète que les situations de déficit. Le stock de vitamine A dans le foie mesuré lors du sevrage est plus élevé qu'à la naissance. Par la suite, les apports alimentaires ont un effet significatif sur le stock du foie (HENNIG *et al.*, 1985), mais n'ont pas d'effet sur les performances zootechniques tant que le stock de vitamine A dans le foie reste supérieur à 50 UI/g pendant la période de sevrage (SCHONE et LUDKE, 1984). Pour LUDKE *et al.* (1985), le besoin de vitamine A déterminé au regard de la santé animale n'est pas supérieur à celui du besoin pour la croissance.

Bien que la **vitamine C** soit synthétisée par les porcs, l'apport en vitamine C permettrait de lutter contre les effets du stress. En situation de stress, les besoins d'acide ascorbique pour la sécrétion de glucocorticoïdes (cortisol) sont augmentés et entraînent une diminution de la concentration plasmatique. Un déficit pourrait alors intervenir en vitamine C disponible pour la synthèse des lymphocytes dont les besoins sont élevés. (revue de BERGES, 1999). La concentration en vitamine C est plus élevée dans le colostrum que dans le lait de la truie et diminue au cours de la lactation, alors que la synthèse par le porcelet n'intervient qu'après le sevrage quel que soit l'âge (CHING et MAHAN, 1999). Aussi, les concentrations en vitamine C diminuent de la naissance au sevrage où elles atteignent un minimum et progressent ensuite (CHING et MAHAN, 1999). Les études de DE RODAS *et al.* (1997) contrairement à celle de ZIMMERMAN (1986) concluent à l'intérêt d'un apport lors du sevrage et dans les situations sanitaires critiques. MAHAN *et al.* (1994) observent une

amélioration des performances de 1^{er} âge, mais pas de celles de 2^{ème} âge ni d'engraissement, pour une supplémentation de l'aliment avec une dose faible ou élevée de vitamine C. L'influence de la vitamine C sur les fonctions immunitaires apparaît difficile à mettre en évidence. La réponse humorale, mesurée par MAHAN *et al.* (1994) après une stimulation par un antigène de *Salmonella typhimurium* en 2^{ème} âge, n'est pas influencée par la supplémentation en vitamine C. Les paramètres de la réponse immunitaire cellulaire (réponse intradermale à la phytohémagglutinine) ne sont pas modifiés et ceux de la réponse immunitaire humorale (niveaux d'IgG du plasma, anticorps à l'albumine du sérum bovin) étudiés par ZHAO *et al.* (2002) ne sont influencés que de façon tendancielle par un apport de 300 mg/ kg de vitamine C, largement supérieur aux niveaux couramment apportés.

Les effets éventuels des autres vitamines sur les fonctions immunitaires sont moins connus. Concernant la **vitamine D3**, un essai de vaccination à *Escherichia coli* F4+ conduit par les universités de Gand et de Louvain montre que le statut en vitamine D 3 pourrait également contribuer à la réussite vaccinale contre les entéropathogènes (VAN DER STEDE *et al.*, 2003).

Le statut des porcelets pour les **vitamines du groupe B** n'est pas toujours assuré lors du sevrage. En effet, le colostrum est riche en vitamines B9 et B12 et permet un net redressement des teneurs plasmatiques chez les porcelets alors que le lait de truie est relativement pauvre pour plusieurs vitamines hydrosolubles. (MATTE *et al.*, 1998 ; MATTE, 2003)

Les vitamines du groupe B, en raison de leur rôle dans les métabolismes énergétique et protéique, contribuent à la croissance musculaire. Chez le porcelet et le porc, les performances zootechniques et le dépôt protéique sont dépendants des niveaux apportés en riboflavine, acide pantothénique, pyridoxine et dans une moindre mesure en niacine. Ceci a conduit à des préconisations d'apports plus importants dans les aliments porcins. Les données disponibles semblent suggérer l'existence de ratios optimum entre les apports des différentes vitamines du groupe B, en particulier de la riboflavine et de la pyridoxine (MATTE *et al.*, 1998). Les travaux expérimentaux s'orientent donc vers la détermination de ces équilibres.

Plusieurs études ont montré que des apports alimentaires supplémentaires de 5 vitamines du groupe B (niacine, acide pantothénique, riboflavine, vitamine B12 et acide folique) très impliquées dans le dépôt protéique, permettent d'améliorer la consommation d'aliment et le gain quotidien. Ces réponses sont observées également pour des animaux soumis à des conditions sanitaires et de logement modérément dégradées (STAHLY et COOK, 1996 ; COEHLO *et al.*, 2001). Les concentrations optimales dans l'aliment pour ces 5 vitamines, estimées par STAHLY et COOK (1996) à environ 4 fois les normes NRC, ne diffèrent pas lorsque le système immunitaire de l'animal est sollicité.

Les interactions éventuelles entre vitamines sont implicitement prises en compte par plusieurs auteurs qui privilégient une approche globale et font évoluer simultanément les apports de l'ensemble des vitamines afin de déterminer les niveaux optimum. COUSINS (1996) a

comparé en post sevrage et en engraissement, 5 niveaux des vitamines lipo- et hydro-solubles et 3 niveaux de stress liés à la densité de logement, aux challenges infectieux, aux mycotoxines, et à la matière azotée. Les performances sont significativement améliorées pour les porcelets recevant entre 5 et 10 kg les 3 niveaux les plus élevés de vitamines correspondant à la moyenne et aux percentiles supérieurs des pratiques de l'industrie américaine, quelles que soient les conditions d'élevage. En 2^{ème} âge, CASTAING *et al.* (2001) comparant un niveau haut, moyen et bas de l'ensemble des vitamines (A, D3, E, K3, C, et groupe B) montrent la même supériorité des apports élevés lorsque les conditions d'élevage sont optimales ou comportent des facteurs de risque (aliment complexe et à 21% de MAT, surface et longueur de nourrisseur réduites, etc.).

Ainsi, l'augmentation globale des apports des principales vitamines se révèle favorable lorsque les conditions sanitaires sont dégradées mais sans différence avec l'amélioration obtenue chez les animaux élevés dans des conditions favorables.

2. Effets des composants de l'aliment sur la réponse immunitaire.

2.1 La qualité sanitaire des matières premières.

Les porcins sont exposés à la contamination par les mycotoxines produites par les moisissures sur les céréales cultivées (blé, maïs, orge,..). Or le système immunitaire apparaît particulièrement sensible à leurs effets sur l'inflammation, la réponse cellulaire et la réponse humorale (OSWALD *et al.*, 2003).

Chez les porcelets, l'aflatoxine B1, heureusement absente des matières métropolitaines, diminue l'expression de l'ARNm de cytokines pro- inflammatoires, augmente celles de cytokines anti- inflammatoires, et diminue la viabilité des macrophages (MARIN *et al.*, 2002). Une influence également négative des trichotécènes, des fumonisines et de l'ochratoxine A sur le nombre et l'activité des macrophages et neutrophiles et/ou leur production de cytokines est rapportée dans la revue d'OSWALD *et al.* (2003).

A des concentrations moyennes le DON peut altérer la réponse immunitaire humorale lorsqu'il est présent dans l'aliment pendant une longue période chez les animaux en phase de croissance (PINTON *et al.*, 2004) ou en post-sevrage (GROSJEAN *et al.*, 2002; SWAMY *et al.*, 2002). Comme pour d'autres mammifères, une augmentation de la concentration sérique en IgA et une diminution de celle en IgG, parallèlement à une augmentation de la capacité de prolifération lymphocytaire lymphocytaire ont été observées chez le porc. Le DON induit par ailleurs une réduction de la consommation qui pourrait aggraver l'altération de la paroi intestinale provoquée par l'anorexie chez le porcelet sevré. Cependant aux doses faibles inférieures à 900 µg/kg généralement observées en France, aucun effet du DON n'est relevé sur les performances zootechniques du porcelet et du porc, ni sur la réponse immunitaire (GROSJEAN *et al.*, 2003).

La réponse immunitaire cellulaire apparaît également affectée. Les aflatoxines ont un effet négatif sur la prolifération lymphocytaire après stimulation mais pas dans toutes les études. La présence d'aflatoxine dans le lait maternel peut conduire chez le porcelet à une altération

des cellules T immunocompétentes, à une réduction de leur capacité de prolifération et de l'efficacité fonctionnelle des macrophages (revue d'OSWALD *et al.*, 2003).

Cette altération des réponses immunitaires cellulaires et humorales peut être à l'origine d'une réduction de la résistance de l'individu. Une plus grande sensibilité aux maladies a été montrée chez les porcs ou porcelets exposés à l'ochratoxine A ou à la fumonisine B1. L'épithélium intestinal peut également être exposé. Les effets observés de la fumonisine B1 sur les cellules épithéliales suggèrent que cette mycotoxine qui contamine fréquemment le maïs pourrait réduire le renouvellement des cellules de l'épithélium et diminuer sa fonction de barrière (BOUHET *et al.*, 2004). Enfin les mycotoxines peuvent interférer avec le développement de l'immunité acquise lors de la vaccination. Ainsi la fumonisine B1 à faibles doses semble inhiber la prolifération lymphocytaire et altérer le rapport entre les cytokines Th1 et Th2, ce qui pourrait expliquer la réduction de la production d'anticorps spécifiques et l'échec de la vaccination (OSWALD *et al.*, 2003 ; TARANU *et al.*, 2003).

Les effets de différentes mycotoxines sur les fonctions immunitaires du porc justifient que les céréales utilisées pour l'alimentation des porcelets sevrés soient d'une qualité sanitaire irréprochable. Cependant les doses de toxines présentes, la durée d'exposition, le stade physiologique de l'animal sont à l'origine d'effets différents.

2.2 Le rôle des matières premières spécifiques : exemple des protéines de plasma.

Une voie spécifique d'investigation porte sur l'utilisation de sources d'anticorps afin de prolonger la protection immunitaire passive apportée par les anticorps du colostrum maternel. Outre les anticorps de l'œuf, les protéines de plasma sont la principale source d'anticorps étudiée.

Utilisées en Europe pour leur valeur protéique jusqu'au retrait de l'ensemble des produits d'origine animale, les protéines de plasma entraînent une hausse de l'ingéré et des paramètres zootechniques et renforcent certains paramètres de l'intégrité de la muqueuse (Van DIJK *et al.*, 2001a et b). Les protéines de plasma contiennent certaines protéines fonctionnelles y compris des immunoglobulines de classe G qui pourraient contribuer au maintien d'une immunité orale passive après le sevrage (QUIGLEY *et al.*, 2003). Leur intervention pourrait limiter l'attachement des bactéries pathogènes telles que *E. coli*. Les travaux de BOSI *et al.* (2001) montrent une réduction de la production d'IgA et des cytokines, et une amélioration de la morphologie intestinale, lors d'un challenge à *E. coli* K88 de porcs équipés des récepteurs intestinaux correspondants.

Cette réduction de l'excrétion fécale de pathogènes est rapportée de façon contradictoire selon les caractéristiques du plasma (revue de QUIGLEY *et al.*, 2003). Ainsi NOLLET *et al.* (1999) ont traité des protéines de plasma afin que le niveau d'anticorps F18 ne soit plus mesurable et obtiennent toujours une amélioration des signes cliniques après une stimulation à *E. coli*. Inversement OWUSU-ASIEDU *et al.* (2002) n'obtiennent pas cette amélioration avec des protéines de plasma traitées thermiquement chez des animaux soumis à *E. coli* K88-F18. Les observations de

NOLLET *et al.* (1999) pourraient donc être liées au taux d'incorporation important pratiqués et à la présence d'autres composants.

Le plasma contient en effet d'autres protéines fonctionnelles, en particulier des facteurs de croissance IGF-1 et glycoprotéines non immuno-globuliniques, pouvant contribuer à une restauration plus rapide des fonctions cellulaires et de l'intégrité de tissus altérés (CAMPBELL *et al.*, 2003). Les résultats concernant ces derniers effets restent cependant hétérogènes. Ainsi, Van DIJK *et al.* (2002) ne relèvent pas d'effet protecteur de 8% de protéines de plasma sur la dégradation de la muqueuse intestinale lors du sevrage de porcelets de 18 jours soumis à une faible pression infectieuse.

Les protéines de plasma semblent également induire un abaissement du niveau de stimulation immunitaire. Des résultats récents (TOUCHETTE *et al.*, 2002. FRANK *et al.*, 2003) montrent que l'activation basale du système immunitaire apparaît moindre pour les porcelets sevrés à 14 jours recevant des protéines de plasma. Ainsi, leur incorporation à 7% dans le régime réduit l'expression des ARNm codant des cytokines inflammatoires (IL-1 β et IL-6) et celle du Tumor necrosis factor (TNF- α) dans différents tissus. En revanche, les protéines de plasma entraînent pour les mêmes paramètres une sur-réponse à une stimulation au LPS (lipopolysaccharide), ce qui provoque une augmentation des altérations de la muqueuse.

La supplémentation en protéines de plasma reste une voie importante d'amélioration des paramètres immunitaires lors du sevrage. Le recours à ce produit, objet de nombreuses études en particulier en Amérique du Nord, nécessite cependant de répondre aux conditions réglementaires qui permettraient de nouveau son utilisation en Europe dans les aliments de sevrage.

2.3 Le rôle des additifs

Exemple des probiotiques

La colonisation bactérienne du tractus digestif et l'exposition aux antigènes bactériens jouent un rôle important dans le développement du système immunitaire intestinal. Les bactéries peuvent produire un vaste champ de molécules à effet modulateur ou producteur de cytokines qui vont diriger ou réguler la réponse de l'hôte. En particulier, la colonisation bactérienne contribue à induire et à maintenir la tolérance immunitaire vis à vis des antigènes alimentaires (STOCKES *et al.*, 1997 ; SIMON *et al.*, 2003).

Dans le but d'optimiser le fonctionnement du système immunitaire, KELLY et KING (2001) proposent le «challenge» de l'identification des bactéries et des antigènes bactériens qui pourraient être employés pour fournir une stimulation appropriée et optimale du système immunitaire. En outre, le potentiel immuno-modulateur des bactéries et des antigènes bactériens pourrait être utilisé afin d'ajuster ou de corriger une dysfonction ou hyperfonction immunitaire.

Plusieurs études chez l'homme ou chez les rongeurs ont effectivement montré la capacité des différentes familles bactériennes, en particulier des lactobacilles à stimuler les

défenses immunitaires. Chez le porc le nombre d'études apparaît plus faible.

SIMON *et al.* (2003) notent que peu d'observations ont été faites sur l'influence des bactéries sur le développement des cellules de l'immunité de l'intestin du jeune porcelet. Après la naissance, le profil de la colonisation bactérienne de porcelets par les bactéries commensales a des répercussions importantes sur la morphologie intestinale et l'expression des cytokines pro-inflammatoires qui interviennent dans l'orientation du métabolisme vers la réponse immunitaire au détriment de la croissance. Chez les porcelets gnotobiotiques inoculés avec *E.coli* K88 non pathogène, la taille des villosités intestinales est réduite et l'expression de l'ARNm des IL-1 β et IL-6 est significativement augmentée par rapport à ceux ayant également reçu *Lactobacillus fermentum* ou maintenus indemnes de germes, ces deux derniers groupes n'étant pas différents (SHIRKEY *et al.*, 2003).

La supplémentation en probiotiques pourrait jouer un rôle notable dans la défense du porcelet sevré contre les infections. Un effet bénéfique de l'apport de levures dans l'aliment sur la réponse immunitaire locale non spécifique mesurée par le nombre de macrophages a été rapporté pour le porcelet sevré (DI GIANCAMILLO *et al.*, Banff, 2003). L'apport d'*Enterococcus faecium* par SIMON *et al.* (2003) dans l'aliment des truies et des porcelets n'entraîne pas de modification des teneurs en IgA et en IgG dans le sérum des truies et porcelets ou dans le lait maternel, mais est à l'origine une réduction des lymphocytes CD8+ de l'épithélium des porcelets. Dans la même étude, bien que le nombre de coliformes totaux reste constant, les dénombrements pour les serovars pathogènes sont réduits de 50%. Une modification de certains paramètres immunitaires apparaît également possible chez l'animal plus âgé (SOLANO-AGUILAR *et al.*, 2003). Enfin, une supplémentation à *Bifidobacterium lactis* permet de réduire les diarrhées de sevrage du porcelet lors d'un challenge à *E. coli* et au rotavirus en liaison, parmi d'autres effets, avec une augmentation de la phagocytose et de la prolifération des lymphocytes (SHU *et al.*, 2001).

Exemple des prébiotiques

Certaines matières premières pourraient contribuer à une modulation immunitaire grâce à leurs propriétés prébiotiques. Des levures de brasserie déshydratées utilisées à 3 % dans l'alimentation de jeunes porcelets par WHITE *et al.* (2002) apportent une quantité de mannanes oligosaccharides (MOS) équivalente (0,16 %) à celle pratiquée dans les études spécifiques. Les auteurs constatent une hausse des taux d'IgG (significative) et d'IgA (non significative) dans le sérum.

Les substances prébiotiques enrichissent le milieu et favorisent le développement des bactéries bénéfiques afin que celles ci contribuent au développement d'un ou plusieurs des mécanismes de défense de l'animal hôte. Pendant la période de sevrage où la flore intestinale connaît des variations, la supplémentation symbiotique de fructooligosaccharide à celle de *Lactobacillus paracasei* de l'aliment du porcelet semble permettre une meilleure efficacité du probiotique à l'origine d'une hausse de la

phagocytose et du nombre de lymphocytes B et T (HERICH *et al.*, 2000; 2002).

Les oligosaccharides prébiotiques disponibles diffèrent par la longueur des chaînes associant les molécules de fructose et glucose, ce qui peut influencer la partie de l'intestin où le prébiotique sera fermenté. Dans une synthèse récente, PATTERSON et BURKHOLDER (2003) rapportent que les résultats chez l'homme ou les rongeurs mettent en évidence l'influence des prébiotiques sur la flore intestinale et le statut immunitaire de la muqueuse alors que les données sont moins concluantes chez le porc. Pour cette espèce, les études avec une augmentation du nombre de lactobacilles contrastent avec celles où peu de modifications sont détectées. Sur le plan immunitaire, de nombreux effets sont recensés chez les mammifères (HURNIK *et al.*, 2004), mais ils suggèrent chez le porc l'existence d'interactions complexes.

Alors que la prolifération lymphocytaire n'est pas affectée par la supplémentation en mannanes oligosaccharides dans une première étude de DAVIS *et al.* (2002), les mesures effectuées lors d'une étude ultérieure montrent, en l'absence ou après stimulation par la phytohémagglutinine ou le mitogène du pokeweed, une réduction de la capacité de prolifération des lymphocytes de porcelets de 7 semaines d'âge ayant reçu des mannanes phosphorylés (DAVIS *et al.*, 2004). Ces résultats sont en accord avec ceux de HURNIK *et al.* (2004) observant une réduction de la capacité de prolifération lymphocytaire, une augmentation du nombre de leucocytes et une légère baisse du nombre de lymphocytes après 4 à 5 semaines de distribution d'une dose modérée de β -glucane à des porcelets sevrés à 3 semaines d'âge. Dans la même étude, la production d'anticorps spécifiques au virus du SDRP est améliorée significativement 28 jours après la vaccination. Les oligosaccharides semblent donc avoir un effet favorable sur la réponse immunitaire spécifique, ce que confirment les titrages d'anticorps mesurés chez la poule pondeuse après sensibilisation aux érythrocytes ovins (COTTER *et al.*, 2000). Par ailleurs, les β -glucanes induiraient une modulation de l'immunité non spécifique, ce qui concorde avec d'autres résultats montrant une diminution du rapport entre les lymphocytes T CD4 et CD8 avec plusieurs sources de d'oligosaccharides (KIM *et al.*, 2000) et permettrait une meilleure utilisation des nutriments pour la croissance selon les conclusions de WILLIAMS *et al.* (1997c). Mais ce moindre coût en nutriments pour l'immunité non spécifique sans doute en liaison avec une réduction de la production de cytokines inflammatoires, ne présente pas que des effets favorables. Ainsi, la supplémentation en β -glucanes chez des porcelets sevrés à 18 jours ne renforce pas l'activité bactéricide contre *S. aureus* par les macrophages et les neutrophiles, ni l'expression du récepteur au LPS (DRITZ *et al.*, 1995). Les faibles doses de β -glucanes (.025 et .05%) améliorent la croissance et diminuent la concentration en haptoglobine, une protéine de l'inflammation, probablement en liaison avec une modification du rapport entre la sécrétion de l'IL-1 et de son antagoniste. En revanche, ces porcelets ayant reçu du β -glucane présentent une plus grande susceptibilité à *S. suis* entraînant une plus forte mortalité et un score clinique plus sévère après un challenge à 4 semaines de post-

sevrage (DRITZ *et al.*, 1995). Dans une autre étude, les performances de porcelets soumis à un challenge à *Salmonella typhimurium* ne sont pas améliorées de façon significative par la supplémentation en mannanes oligosaccharides alors qu'elles le sont en présence de carbadox (BURKEY *et al.*, 2002).

Dans leur revue, PATTERSON et BURKHOLDER (2003) estiment que la plupart des études n'énumèrent qu'un nombre limité d'espèces bactériennes, et que des interactions sont possibles avec le profil microbien originel de l'individu et avec la quantité d'oligosaccharides des autres matières du régime. Dans plusieurs études (DRITZ *et al.*, 1995; HURNIK *et al.*, 2004), les effets des β -glucanes sont diminués ou annulés avec de fortes doses. Des études supplémentaires apparaissent nécessaires sur les modes d'action et sur les conditions dans lesquelles un effet favorable des prébiotiques peut être obtenu.

Conclusion

Les exemples évoqués dans le présent article sur les relations entre les paramètres alimentaires et les réponses immunitaires montrent des perspectives pouvant conduire à certaines adaptations des recommandations nutritionnelles concernant les aliments de post-sevrage mais demandent pour la plupart une validation à plus grande échelle.

Les études expérimentales sur la connaissance des besoins en nutriments liés aux réponses inflammatoire et immunitaire sont récentes et encore peu nombreuses. En conséquence des recommandations pratiques apparaissent prématurées. On peut cependant veiller à couvrir les besoins en tryptophane à un niveau proche de celui recommandé pour les aliments 1^{er} âge.

Il apparaît prudent d'améliorer l'expertise sur les relations entre l'aliment, le statut immunitaire et la résistance aux maladies avant de préconiser l'augmentation des apports en certains nutriments ou le choix de certaines matières en vue afin de renforcer les fonctions immunitaires. A plusieurs reprises, les effets sur les paramètres

immunitaires apparaissent mais les conséquences physiopathologiques et zootechniques doivent être précisées. L'hypothèse d'un coût pour la performance d'une augmentation de l'activité immunitaire (SPURLOCK, 1997) semble confirmée, mais une réduction de la production de cytokines inflammatoires peut s'avérer contre-productive lorsque l'organisme est confronté à l'arrivée d'un pathogène. Aussi les travaux expérimentaux doivent comporter des phases de validation technique, économique et sanitaire dans des conditions proches des élevages commerciaux et sur des nombres importants d'animaux.

Par ailleurs, les paramètres mesurés lors des études sur l'incidence de certains nutriments ou matières premières concernent généralement la réponse cellulaire ou humorale, mais rarement les mécanismes de la tolérance vis à vis des antigènes des bactéries commensales ou de l'aliment. Or, la mise en place du système immunitaire digestif apparaît comme le développement progressif d'un système capable d'exprimer à la fois des réponses immunitaires effectives ou régulatrices (BAILEY *et al.*, 2001 ; KING *et al.*, 2003). La contribution de l'aliment au maintien de cet équilibre, via l'intervention des différents types de cellules T, lors des changements successifs de la structure immunologique intestinale semble justifier des études supplémentaires.

Enfin, l'effet du sevrage chez le jeune porcelet apparaît multifactoriel, et une approche des réponses immunitaires ne peut donc être dissociée des autres événements du sevrage. L'acquisition de l'immunité passive puis active peut être l'objet de fortes différences entre animaux d'une même portée (LE DIVIDICH *et al.*, 2004). Les matières premières ou nutriments ont généralement une influence sur l'équilibre et la composition de la flore digestive, sur la structure et la fonctionnalité de la muqueuse.

Les travaux en cours en particulier dans le cadre du projet européen Healthy Pig Gut (LALLES *et al.*, 2004) associent les approches physiologiques, microbiologiques et immunitaires du sevrage et de ses conséquences sur la santé digestive du porcelet, et devraient permettre une meilleure connaissance des mécanismes intervenant sur la santé digestive des porcelets.

Références

1. ANDERSON L.E. Sr, MYER R.O., BRENDENMUHL J.H., McDOWELL L.R., The effect of excessive dietary vitamine A on performance and vitamin E status in swine fed diets varying in dietary vitamin E. *Journal of Animal Science*, 1995, 73 : 1093-1098.
2. ANDERSSON M., ERICSSON A., HOLMGREN N., Strategic treatment of weaner pigs with vitamin E in water. In : *Proceedings of 16th International Pig Veterinary Society Congress*, Melbourne, Australia, 17-20 Sept. 2000, 259.
3. BABINSKY L., LANGHOUT D.J., VERSTEGEN M.W., den HARTOG L.A., JOLING P., NIEUWLAND M., Effect of vitamin E and fat source in sows' diets on immune response of suckling and weaned piglets. *Journal of Animal Science*, 1991, 69 :1833-1842.
4. BAILEY M., VEGA-LOPEZ M.A., ROTHKÖTTER H.J., HAVERSON K., BLAND P.W., MILLER B.G., STOKES C.R., Enteric immunity and gut health. In *The weaner pig : nutrition and management*. M.A. Varley et J. Wiseman (ed), CABI Publishing, Wallingford, UK, 2001, 207-222.
5. BERGES E., El papel de las vitaminas E y C sobre el sistema inmunitario de la cerda y los lechones. *Anaporc*, 1999, 192 :5-26.
6. BONNETTE E. D., KORNEGAY E. T., LINDEMANN M. D., NOTTER D. R., Influence of two supplemental vitamin E levels and weaning age on performance, humoral antibody production and serum cortisol levels of pigs. *Journal of Animal Science*, 1990, 68 :1346-1353.
7. BONNETTE E. D., KORNEGAY E. T., LINDEMANN M. D., HAMMERBERG C., Humoral and cell-mediated immune response and performance of weaned pigs fed four supplemental vitamin E levels and housed at two nursery temperatures. *Journal of Animal Science*, 1990, 68 :1337-1345.
8. BOSI P., HAN I.K., JUNG H.J., HEO K.N., PERINI S., CASTELLAZZI A.M., CASINI L., CRESTON D., GREMOKOLINI C. Effect of different spray-dried plasmas on growth, ileal digestibility, nutrient deposition, immunity and health of early-weaned pigs challenged with *E. coli* K88. *Asian-australasian Journal of Animal Science*, 2001, 38-1143.
9. BOUHET S., HOURCADE E., FIKRY A., MARTINEZ S., OSWALD I.P., Effet de la fumonisine B1, une mycotoxine inféodée au maïs, sur les cellules épithéliales intestinales porcines, 2004. *Journées Rech. Porcine en France*, 36, 309-314.
10. BURKEY T.E., DRITZ S.S., NIETFIELD J.C., JOHNSON B.J., MINTON J.E., Effects of mannanoligosaccharide an sodium chlorate on growth performance of nursery pigs during an acute enteric disease challenge with *Salmonella enterica* ser. Typhimurium. *KSU Swine day 2002*, SRP 897, Kansas State University, November 2002 : 56-59.
11. BURRIN D., STOLL B., Enhancing intestinal function to improve growth and efficiency. In *Proceedings of 9th International Symposium on Digestive Physiology*, vol. 1, BALL R.O. (ed), Banff, AB, Canada, 2003, 121-137.

12. CAMPBELL J.M., QUIGLEY J.D., CRENSHAW J.D., RUSSELL L.E., POLO F.J., Effects of spray-dried animal plasma on enteric tissue growth following challenge. In Proceedings of 9th International Symposium on Digestive Physiology, vol. 2, BALL R.O. (ed), Banff, AB, Canada, 2003, 189-191.
13. CASTAING J. Recherche, pour les porcelets et les porcs charcutiers, de l'apport optimal de tryptophane dans les aliments maïs à taux protéique réduit. Journées Rech. Porcine en France, 1999, 31, 275-282.
14. CASTAING J., CAMBEILH D., HAMELIN C., Incidence des apports en vitamines sur les performances des porcelets en deuxième âge. Journées de la recherche Porcine en France, 2001, 33 :227-232.
15. CASTAING J., CAMBEILH D., RELANDEAU C., Intérêt de la supplémentation en L-tryptophane de l'aliment 2ème âge à base de maïs. Journées Rech. Porcine en France, 2002, 34, 115-120.
16. CHING S., MAHAN D.C., Ascorbic acid synthesis in the fetal, nursing, and weaned pig. Journal of Animal Science, 1999, 77 (suppl. 1), 58 [abstr.].
17. COEHLIO M., COUSINS B., MCKNIGHT W., Impact of a targeted B-Vitamin regimen on rate and efficiency of growth on lean growth genotype pigs from 6 to 110 kilograms of body weight. Journal of Animal Science, 2001, 79 (suppl. 1), 68 [abstr.].
18. COTTER P.F., MALZONE A., PALUCH B., LILBURN M.S., SEFTON A.E., Modulation of humoral immunity in commercial laying hens by a dietary probiotic. Poultry Science, 2000, 79 (suppl1), 38 [abstr.]
19. COUSINS B., Effect of vitamin supplementation and stress on pig growth performance and carcass characteristics. In : Proceedings Congress American association of swine practitioners, 1996 :11-25.
20. COUSINS B.W., COELHO M.B., LYNCH G.L., Effect of maternal and progeny vitamin E supplementation on performance of growing pigs. Journal of Animal Science, 1998, 76 (suppl. 1), 190 [abstr.].
21. DAVIS M.E., MAXWELL C.V., BROWN D.C., DE RODAS B.Z., JOHNSON Z.B., KEGLEY E.B., HELLWIG D.H., DVORAK R.A., Effect of dietary mannan oligosaccharides and(or) pharmacological additions of copper sulfate on growth performance and immunocompetence of weanling and growing/finishing pigs. Journal of Animal Science, 2002, 80: 2887-2894.
22. DAVIS M.E., BROWN D.C., MAXWELL C.V., JOHNSON Z.B., KEGLEY E.B., DVORAK R.A., Effect of phosphorylated mannans and pharmacological additions of zinc oxide on growth and immunocompetence of weanling pigs. Journal of Animal Science, 2004, 82: 581-587.
23. DI GIANCAMILLO A., BONTEMPO V., SAVOINI G., PARATTE R., CHEVAUX E., DELL'ORTO V., DOMENEGHINI C., Oral feeding with live yeast : impact on some GALT (gut-associated lymphoid tissue) parameters and cell proliferation in weaning piglets. In Proceedings of 9th International Symposium on Digestive Physiology, vol. 2, BALL R.O. (ed), Banff, AB, Canada, 2003, 262-264.
24. DRITZ D.D., SHI J., KIELIAN T.L., GOODBAND R.D., NELSEN J.L., TOKACH M.D., CHENGAPPA M.M., SMITH J.E., BLECHA F., Influence of dietary β -glucan on growth performance, nonspecific immunity, and resistance to Streptococcus suis infection in weanling pigs. Journal of Animal Science, 1995, 73: 3341-3350.
25. DRITZ D.D., OWEN K.Q., GOODBAND R.D., NELSEN J.L., TOKACH M.D., CHENGAPPA M.M., BLECHA F., Influence of Lipopolysaccharide-induced immune challenge and complexity on growth performance and acute-phase protein production in segregated early-weaned pigs. Journal of Animal Science, 1996, 74 : 1620-1628.
26. FRANK J.W., CARROLL J.A., ALLEE G.L., ZANNELLI M.E., The effects of thermal environment and spray-dried plasma on the acute-phase response of pigs challenged with lipopolysaccharide. Journal of Animal Science, 2003, 81, 1166-1176.
27. GROSJEAN F., TARANU I., SKIBA F., CALLU P., OSWALD I., Comparaison de blés fusariés naturellement à des blés sains dans l'alimentation du porcelet sevré. 2002. Journées Rech. Porcine en France, 34, 333-339.
28. GROSJEAN F., CALLU P., PINTON P., SKIBA F., BARRIER-GUILLOT B., OSWALD I., 2003 Journées Rech. Porcine en France, 35, 443-450.
29. HAYEK M.G., MITCHELL G.E. Jr, HARMON R.J., STAHLY T.S., CROMWELL G.L., TUCKER R.E., BARKER K.B. Porcine immunoglobulin transfer after prepartum treatment with selenium or vitamin E. Journal of Animal Science, 1989, 67 (5) :1299-1306.
30. HENNIG A, SCHONE F, LUDKE H, PANNDORF H, GEINITZ D., [Vitamin A requirement of growing swine. 2. Effect of the vitamin A supply on the vitamin A concentrations in the liver and plasma of piglets and fattening swine]. Archiv für Tierernährung, 1985, 35(1) :19-31.
31. HERICH R., BOMBA A., REVAJOVA V., NEMCOVA R., GANCARCICOVA S., GUBA P., LEVKUT M., The effect of *Lactobacillus paracasei* and fructo-oligosaccharide Raftilose P95 administration on immune system of newborn piglets and weaned pigs. In Proceedings of the 16th International Pig Veterinary Society Congress, Melbourne, Australia, 17-20 sept. 2000 : 184.
32. HERICH R., REVAJOVA V., LEVKUT M., BOMBA A., NEMCOVA R., GUBA P., GANCARCICOVA S., The effect of *Lactobacillus paracasei* and Raftilose P95 on the non-specific immune response of piglets. Food and Agricultural Immunology, 2002, 14 (3) : 171-179.
33. HIDIOGLOU M., BATRA T.R., FARNWORTH E.R., MARKHAM F., Effect of vitamin E supplementation on immune status and alpha-tocopherol in plasma of piglets. Reproduction, Nutrition, Development., 1995, 35 (4) :443-450.
34. HOPPE P.P., Comparison of plasma alpha- and gamma-tocopherols after oral and intramuscular administration of RRR-alpha-tocopherol or RRR-gamma-tocopherol to weanling pigs. International Journal for Vitamin and Nutrition Research, 1991, 61(2) :114-119.
35. HOPPE P.P., SCHONER F.J., FRIGG M., Effects of dietary retinol on hepatic retinol storage and on plasma and tissue α -tocopherol in pigs. International Journal for Vitamin and Nutrition Research, 1992, 62 (2) :121-129.
36. HOPPE P.P., SCHONER F.J., WIESCHE H., STAHLER-GEYER A., KAMMER J., HOCHADEL H., Effect of graded dietary alpha-tocopherol supplementation on concentrations in plasma and selected tissues of pigs from weaning to slaughter. Zentralblatt für Veterinärmedizin A, 1993, 40(3):219-28.
37. HOSKINSON C.D., CHEW B.P., WONG T.S., Effects of injectable beta-carotene and vitamin A on lymphocyte proliferation and polymorphonuclear neutrophil function in piglets. Biologia Neonatorum, 1992, 62(5) :325-336.
38. HURNIK D., FOOTE K., VANDERSTICHEL R., PHIPPS J., PATELAKIS S., VAN LUNEN T., A description of the effect of a purified β -glucan extract on the antibody responses to PRRS Virus vaccination and to lymphocyte proliferation of weaned pigs. In Proceedings American Association of Swine Veterinarians, March 6-9 2004, Des Moines, Iowa.
39. KELLY D., KING T.P., Digestive physiology and development in pigs. In The weaner pig : nutrition and management. M.A. Varley et J. Wiseman (ed), CABI Publishing, Wallingford, UK, 2001, 179-206.
40. KIM J.D. HYUN Y. SOHN K.S. WOO H.J. KIM T.J. HAN I.K.? Effects of immuno-stimulators on growth performance and immune response in pigs weaned at 21 days of age. Journal of Animal and Feed Sciences, 2000, 9 : 333-346.
41. KING M.R., KELLY D., MOREL P.C.H., PLUSKE J.R., Aspects of intestinal immunity in the pig around weaning. In Weaning the pig : concepts and consequences. J.R. Pluske, J. LeDividich et M.W.A. Verstegen (ed), Wageningen Academic Publishers, Wageningen, NL, 2003, 219-257.
42. LALLES J.P., KONSTANTINOV S., ROTHKÖTTER H.J., Bases physiologiques, microbiologiques et immunitaires des troubles digestifs du sevrage chez le porcelet : données récentes dans le contexte de la suppression des antibiotiques additifs alimentaires, Journées Rech. Porcine en France, 2004, 36, 139-150.
43. LAMBERTS F.J., Vitamine E als mogelijk hulpmiddel bij het beheersen van ziekteproblematiek op varkensbedrijven : een veldproef. (La vitamine E comme aide possible pour le contrôle de problèmes sanitaires en élevage porcin : un essai terrain). Tijdschrift voor Diergeneeskunde, 1997, 122 (7) :190-192.
44. LAURIDSEN C., HEDEMANN M.S., JENSEN S.K., Hydrolysis of tocopherol and retinyl esters by porcine carboxyl ester hydrolase is affected by their carbohydrate moiety and bile acids. J. Nutr. Biochem., 2001, 12, 219-224.
45. LAURIDSEN C., ENGEL H., JENSEN S.K., CRAIG A.M., TRABER M.G., Lactating sows and suckling piglets preferentially incorporate RRR- over all-rac-alpha-tocopherol into milk, plasma and tissues. Journal of Nutrition, 2002, 132 (6) :1258-1264.
46. LE DIVIDICH J., MARTINEAU G.P., THOMAS F., DEMAY H., RENOULT H., HOMO C., BOUTIN D., GAILLARD L., SUREL Y., BOUETARD R., MASSARD M., Acquisition de l'immunité passive chez les porcelets et production de colostrum chez la truie. Journées Rech. Porcine en France, 2004, 36, 451-456.
47. LE FLOC'H N. Conséquences d'un état inflammatoire ou infectieux sur le métabolisme et le besoin en acides aminés chez le porc. INRA Prod. Anim., 2000, 13 (1), 3-10.
48. LE FLOC'H N., JONDREVILLE C., MELCHIOR D., SEVE B., MATTE J. Impact du statut sanitaire en post-sevrage sur les performances de croissance et les niveaux plasmatiques d'acides aminés, de minéraux et de vitamines. Journées Rech. Porcine en France, 2004, 36, 159-164.
49. LESSARD M., YANG W.C., ELLIOTT G.S., REBAR A.H., VAN VLEET J.F., DESLAURIERS N., BRISSON G.J., SCHULTZ R.D., Cellular immune responses in pigs fed a vitamin E- and selenium-deficient diet. Journal of Animal Science, 1991, 69: 1575-1582.
50. LUDKE H, SCHONE F, HENNIG A, SEFFNER W, STEINBACH G., [Vitamin A requirements of growing swine. 3. Effect of vitamin A supply on the state of health of piglets and fattening swine]. Archiv für Tierernährung, 1985, 35(2):97-108.

51. MAHAN D.C., LEPINE A.J., DABROWSKI K., Efficacy of Magnesium-L-Ascorbyl-2-Phosphate as a vitamin C source for weanling and growing-finishing swine. *Journal of Animal Science*, 1994, 72 :2354-2361.
52. MARIN D.E., TARANU I., BUNACIU R.P., PASCALE F., TUDOR D.S., AVRAM N., SARCA M., CUREU I., CRISTE R.D., SUTA V., OSWALD I.P., Changes in performance, blood parameters, humoral and cellular immune responses in weanling piglets exposed to low doses of aflatoxin. *Journal of Animal Science*, 2002, 80 (5) :1250-1257.
53. MATTE J.J., GIRARD C., SEVE B., 1998. La vitamine B6 (pyridoxine) et la vitamine B2 (riboflavine) : doit-on réviser les recommandations pour le porcelet en sevrage hâtif ? *Journées de la recherche Porcine en France*, 1998, 30, 253-257.
54. MATTE J.J., LESSARD M., Immunonutrition and immunology of reproduction of pigs. In : *Proc. of Alltech's 19th annual symposium*, T.P. Lyons & K.A. Jacques (ed), Nottingham Univ. Press, Nottingham (UK), 2003, 185-200.
55. MATTE J.J., Les vitamines du groupe B : à ne pas négliger chez la truie et ses porcelets. In *Journée nutrition des porcs*, DSM Nutritional Products, Rennes, 25 novembre 2003, 30 p.
56. MAVROMATIS J., KOPTOPOULOS G., KYRIAKIS S.C., PASTERIADIS A., SAOULIDIS K., Effects of alpha-tocopherol and selenium on pregnant sows and their piglets' immunity and performance. *Zentralblatt für Veterinärmedizin A*, 1999, 46 (9) :545-553.
57. MELCHIOR D., SEVE B., LE FLOC'H N. Conséquences d'une inflammation chronique sur les concentrations plasmatiques d'acides aminés chez le porcelet : Hypothèses sur l'implication du tryptophane dans la réponse immunitaire. *Journées Rech. Porcine en France*, 2002, 34, 341-347.
58. MELCHIOR D., MEZIERE N., SEVE B., LE FLOC'H N. La réponse inflammatoire diminue-t-elle la disponibilité du tryptophane chez le porc ? *Journées Rech. Porcine en France*, 2004, 36, 165-172.
59. MOREIRA I., MAHAN D.C., CHING S., WISEMAN T.G., Efficacy of vitamin E in the diets or drinking water of 2-week old weaned pigs. *Journal of animal Science*, 1999, 77 (suppl. 1), 58 [abstr.].
60. MOREIRA I., MAHAN D.C., Effect of dietary levels of vitamin E (all-rac-tocopheryl acetate) with or without added fat on weanling pig performance and tissue alpha-tocopherol concentration. *Journal of animal Science*, 2002, 80 :663-669.
61. MUDRON P., LEVKUT M., REVAJOVA V., KOVAC G., Study of immune response in pigs fed with high vitamin E dosages. *Deutsche Tierärztliche Wochenschrift*, 2000, 107 (10) :411-414.
62. NOLLET H., DEPREEZ P., Van DRIESSCHE E., MUYLLE E. Protection of just weaned pigs against infection with F18+ *Escherichia coli* by non-immune plasma powder. *Veterinary Microbiology*, 1999, 65 (1), 37-45.
63. OBLED C. Necesidades de aminoácidos en estados inflamatorios. *Avances en tecnología porcina*, 2004, 1 (3), 4-20.
64. OSWALD I.P., BOUHET S., MARIN D.E., PINTON P., TARANU I., Mycotoxin effects on the pig immune system. In : *Proc. of Alltech's 19th annual symposium*, T.P. Lyons & K.A. Jacques (ed), Nottingham Univ. Press, Nottingham (UK), 2003, 213-221.
65. OWUSU-ASIEDU A., BAIDOO S.K., NYACHOTI C.M., MARQUARDT R.R. Response of early-weaned pigs to spray-dried porcine or animal plasma-based diets supplemented with egg-yolk antibodies against enterotoxigenic *Escherichia coli*. *J. Anim Science*, 2002, 80, 2895-2903.
66. PATTERSON J.A., BURKHOLDER K.M., Prebiotic feed additives: rationale and use in pigs. In *Proceedings of 9th International Symposium on Digestive Physiology*, vol. 1, BALL R.O. (ed), Banff, AB, Canada, 2003, 319-331.
67. PEPLOWSKI M.A., MAHAN D.C., MURRAY F.A., MOXON A.L., CANTOR A.H., EKSTROM K.E., Effect of dietary and injectable vitamin E and selenium in weanling swine antigenically challenged with sheep red blood cells. *Journal of animal Science*, 1981, 51 :344-351.
68. PINTON P., ROYER E., ACCENSI F., GUELFY J.F., BOURGES-ABELLA N., GRANIER R., GROSJEAN F., OSWALD I., Effets zootechniques et immunitaires de la consommation d'aliment naturellement contaminé par du déoxyvalérol (DON) chez le porc en phase de croissance ou de finition. 2004. *Journées Rech. Porcine en France*, 36, 301-308.
69. QUIGLEY J.D., CAMPBELL J.M., CRENSHAW J.D., RUSSELL L.E., POLO F.J., Effects of spray-dried animal plasma on intestinal health of weaned pigs challenged with *Escherichia coli*. In *Proceedings of 9th International Symposium on Digestive Physiology*, vol. 2, BALL R.O. (ed), Banff, AB, Canada, 2003, 75-77.
70. RODAS B.Z. de, MAXWELL C.V., DAVIS M.E., MANDALI S., BROEKMAN E., CHUNG J., Efficacy of Rovimix® Stay-C®25 as a vitamin C source for segregated and conventionally weaned pigs. In : 1997 *Animal Science Research Report*, Oklahoma State University (ed), 1997. 10 p.
71. SCHONE F, LUDKE H. [Vitamin A requirement of growing swine. 1. Effect of vitamin A supply on growth of piglets and fattening swine]. *Archiv für Tierernährung* 1984, 34(3) :205-218.
72. SEVE B. Alimentation du porc en croissance : intégration des concepts de protéine idéal, de disponibilité digestive des acides aminés et d'énergie nette. *INRA Prod. Anim.*, 1994, 7, 275-291.
73. SEVE B., LE FLOC'H N., Valorisation mutuelle du L-tryptophane et de la L-thréonine supplémentaires dans l'aliment 2^{ème} âge du porcelet. *Journées Rech. Porcine en France*, 1998, 209-216.
74. SHIRKEY T.W., GOLDADE B.G., SIGGERS R.H., DREW M.D., LAARVELD B., VAN KESSEL A.G., Effect of commensal bacteria on intestinal morphology and expression of pro-inflammatory cytokine genes in the gnotobiotic pig. In *Proceedings of 9th International Symposium on Digestive Physiology*, vol. 2, BALL R.O. (ed), Banff, AB, Canada, 2003, 290-292.
75. SHU Q., QU F., GILL H.S., Probiotic treatment using *Bifidobacterium lactis* HN019 reduces weanling diarrhea associated with rotavirus and *Escherichia coli* infection in a piglet model. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2001, 33(2) :171-177.
76. SIMON O., VAHJEN W., SCHAREK L., Micro-organisms as feed additives – Probiotics. In *Proceedings of 9th International Symposium on Digestive Physiology*, vol. 1, BALL R.O. (ed), Banff, AB, Canada, 2003, 295-318.
77. SOLANO-AGUILAR G., LEDBETTER T., DAWSON H., SCHOENE N., URBAN J. Jr., The effect of dietary probiotic on the immune response of pigs. In *Proceedings of 9th International Symposium on Digestive Physiology*, vol. 2, BALL R.O. (ed), Banff, AB, Canada, 2003, 69-71.
78. SPEARS J.W., Micronutrients and immune function in cattle. *Proceedings of the Nutrition Society*, 2000, 59(4) :587-594.
79. SPURLOCK M.E., Regulation of metabolism and growth during immune challenge: an overview of cytokine function. *Journal of Animal Science*, 1997, 75: 1773-1783.
80. STAHLY T.S., COOK D., Dietary B vitamin needs of pigs experiencing a moderate or high level of antigen exposure. *ISU Swine Research Report*, 1996, ASL-R1373, Iowa State University (ed), Ames, 38-41.
81. STAHLY T.S., Impact of immune system activation on growth and optimal dietary regimens of pigs. *The Pig Journal*, 1998, 41 : 65-74.
82. STOKES C.R., BAILEY M., HAVERSON K., BLAND P.W., The role of the gastrointestinal immune system in the control of responses to dietary antigens. In *Proceedings of 7th International Symposium on Digestive Physiology in pigs*, EAAP n°88, J.P. Laplace, C. Février and A. Barbeau (ed), INRA, St-Malo, France, 1997 : 212-221.
83. SWAMY H.V.L.N., SMITH T.K., McDONALD E.J., BOERMANS H.J., SQUIRES E.J., Effects of feeding a blend of grains naturally contaminated with *Fusarium* mycotoxins on swine performance, brain regional neurochemistry, and serum chemistry and the efficacy of a polymeric glucomannan mycotoxin adsorbent. 2002. *J. Anim. Sci.*, 80, 32-57.
84. TARANU I., MARIN D.E., PASCALE F., HABEAN M., HEBAN V., BAILLY J.D., OSWALD I.P., Effet d'une mycotoxine, la fumonisine B1, sur la réponse vaccinale chez le porcelet, 2003. *Journées Rech. Porcine en France*, 35, 451-458.
85. TOUCHETTE K.J., CARROLL J.A., ALLEE G.L., MATTERI R.L., DYER C.J., BEAUSANG L.A., ZANNELLI M.E. Effect of spray-dried plasma and lipopolysaccharide exposure on weaned pigs : 1. Effects on the immune axis of weaned pigs. *J. Anim. Sci.*, 2002, 80, 494-501.
86. Van der STEDE Y., COX E., VERDONCK F., VANCAENEGHEM S., GODDEERIS B.M., Reduced faecal excretion of F4+E coli by the intramuscular immunisation of suckling piglets by the addition of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 or CpG-oligodeoxynucleotides. *Vaccine*, 2003, 21(9-10) :1023-1032.
87. Van DIJK A.J., EVERTS H., NABUURS M.J.A., MARGRY R.J.C.F., BEYNEN A.C. Growth performance of weanling pigs fed spray-dried animal plasma : a review. *Livestock Production Science*, 2001, 68 (2/3), 263-274.
88. Van DIJK A.J., NIEWOLD T.A., MARGRY R.J., Van den HOVEN S.G., NABUURS M.J., STOCKHOFE-ZURWIEDEN N., BEYNEN A.C. Small intestinal morphology in weaned piglets fed a diet containing spray-diet porcine plasma. *Research Veterinary Science*, 2001, 71 (1), 17-22.
89. Van DIJK A.J., NIEWOLD T.A., NABUURS M.J., Van HEES J., DE BOT P., STOCKHOFE-ZURWIEDEN N., UBBINK-BLANKSMA M., BEYNEN A.C. Small intestinal morphology and disaccharidase activities in early-weaned piglets fed a diet containing spray-dried porcine plasma. *Journal of Veterinary Medicine*, 2002, 49 (2), p.81.
90. VAN HEUGTEN E., SPEARS J.W., COFFEY M.T., The effect of dietary protein on performance and immune response in weanling pigs subjected to an inflammatory challenge. *Journal of Animal Science*, 1994, 72, 2661-2669.
91. VAN HEUGTEN E., COFFEY M.T., SPEARS J.W., Effects of immune challenge, dietary energy density, and source of energy on performance and immunity in weanling pigs. *Journal of Animal Science*, 1996, 74, 2431-2440.

92. WHITE L.A., NEWMAN M.C., CROMWELL G.L., LINDEMANN M.D. Brewers diet yeast as a source of mannan oligosaccharides for weanling pigs. *Journal of Animal Science*, 2002, 80, 2619-2628.
93. WILLIAMS N.H., STAHLY T.S., ZIMMERMAN D.R., Effect of chronic immune system activation on the rate, efficiency, and composition of growth and lysine needs of pigs fed from 6 to 27 kg. *Journal of Animal Science*, 1997 75: 2463-2471.
94. WILLIAMS N.H., STAHLY T.S., ZIMMERMAN D.R., Effect of level of chronic immune system activation on the growth and dietary lysine needs of pigs fed from 6 to 112 kg. *Journal of Animal Science*, 1997 75: 2481-2496
95. WILLIAMS N.H., STAHLY T.S., ZIMMERMAN D.R., Effect of chronic immune system activation on body nitrogen retention, partial efficiency of lysine utilization, and lysine needs of pigs. *Journal of Animal Science*, 1997 75: 2472-2480.
96. ZIMMERMAN D.R., Vitamin C supplementation of pig starters. In : *Annual Animal Research Report*, Iowa State Univ. (ed), Ames, Iowa, 1986, 45-47.
97. ZHAO J., LI D., PIAO X., YANG W., WANG F., Effects of vitamin C supplementation on performance, iron status and immune function of weaned piglets. *Archiv für Tierernährung*, 2002, 56(1):33-40
98. ZOMBORSZKY-KOVACS M, BARDOS L, BIRO H, TUBOLY S, WOLF-TASKAI E, TOTH A, SOOS P., Effect of beta-carotene and nucleotide base supplementation on blood composition and immune response in weaned pigs. *Acta Veterinaria Hungarica*, 2000, 48(3):301-311.

