

DEVELOPPEMENT FONCTIONNEL DE L'IMMUNITE, MARQUEURS D'EVALUATION, LEVIERS NUTRITIONNELS

Oswald Isabelle¹ et Robert Fabrice²

¹ INRA, UMR 1331 Toxicologie Alimentaire, F-31027, Toulouse, France

² CCPA DELTAVIT, F-35150 Janze, France

ioswald@toulouse.inra.fr, frobert@ccpa.fr

RESUME

La réponse immunitaire est un mécanisme essentiel de défense de l'hôte. On distingue deux mécanismes : la réponse innée et la réponse acquise. La réponse innée est une réponse non spécifique qui se met en place très rapidement et se traduit souvent par une inflammation. La réponse immunitaire acquise nécessite une sensibilisation préalable et l'organisme élabore grâce aux lymphocytes, une réponse spécifique (anticorps, prolifération cellulaire et activité cytotoxique). La réponse immunitaire acquise induit un coût nutritionnel faible ce qui n'est pas le cas de la réponse inflammatoire. Celle-ci induit des besoins nutritionnels spécifiques, en particulier en protéine et acides aminés. En effet, les profils en acides aminés des protéines de l'inflammation sont différents de celui du muscle. De même, la réponse immune induit des besoins supplémentaires en antioxydants. Des apports complémentaires d'antioxydants peuvent améliorer les capacités de résistance des oiseaux mais seulement dans des conditions de dose et de niveau d'inflammation spécifiques. Les contaminants présents dans l'alimentation tels que les métaux lourds, les pesticides ou les mycotoxines peuvent aussi moduler les réponses immunitaires. La plupart du temps ceci se traduit par une immunosuppression en particulier au niveau de la réponse immunitaire acquise, une augmentation de la sensibilité aux infections ainsi qu'une diminution de l'efficacité vaccinale. En conclusion, inflammation et production sont le plus souvent antagonistes. La nutrition peut agir sur les deux paramètres mais l'optimum de formulation est dépendant du statut inflammatoire des animaux donc, des conditions d'élevage. L'inflammation modifie les besoins nutritionnels mais aussi l'effet des nutriments sur l'animal et en particulier sur ses performances zootechniques. La stimulation de la réponse immunitaire acquise, qui a un moindre coût nutritionnel, a moins d'effet sur les performances.

ABSTRACT

Immunity and nutrition: development, markers, and effect of the nutrition

The immune response is an essential defense mechanism of the host. Two mechanisms can be distinguished the innate and the acquired immune responses. The innate immune response is a non-specific response that occurs very rapidly leading to an inflammatory process. The acquired immune response requires a sensitization and the host elaborates a lymphocyte specific immune response (antibody, cell proliferation, cytotoxic activity). The acquired immune response has a reduced nutritional cost, which is not the case of the inflammatory response. This later response induces specific nutritional needs especially for amino acid and proteins. Indeed, muscle and inflammatory proteins have different amino acid profiles. The immune response also requires additional needs for antioxidant and addition of these compounds can improve the resistance of birds but only in specific conditions of dose and level of inflammation. Food contaminants, such as heavy metals, pesticides and mycotoxins can also modulate the immune responses. Most of the times these contaminants act on the acquire immune response leading to an increase susceptibility to infection and a decrease vaccine efficacy. In conclusion, inflammation and production are often conflicting goals. The nutrition can act on both parameters but the optimum of feed formulation is dependent on the inflammatory status of animals and thus on breeding conditions. Inflammation changes the nutritional needs but also the effect of nutrients on the animal especially zootechnical performances. The stimulation of the acquired immune response, which has a lower nutritional cost, has less effect on the performances.

INTRODUCTION : LA COMPLEXITE DE LA REPONSE IMMUNITAIRE

La réponse immunitaire est un mécanisme de défense essentiel contre tous les éléments étrangers (molécules, cellules ou microorganismes) qui pénètrent dans le corps ou contre toute atteinte à l'intégrité de l'organisme (brûlure, coupure...). Deux mécanismes différents constituent la réponse immunitaire : la réponse innée et la réponse acquise conduisant à la mise en place d'une mémoire.

La réponse innée est une réponse non spécifique qui se met en place très rapidement. Les cellules épithéliales constituent une première barrière de défense (Oswald, 2006). Dans un deuxième temps, interviennent les cellules phagocytaires (macrophages et neutrophiles). Ces cellules peuvent être activées lors d'une inflammation et sécrètent alors de nombreuses molécules qui permettent le recrutement et l'activation de nouvelles cellules afin de lutter contre l'agent agresseur, tels des cytokines inflammatoires (IL-1, TNF et IL-6), des métabolites de l'acide arachidonique (prostaglandines et leucotriènes), des composés réactifs de l'azote ou de l'oxygène (HO₂, O₂ -, NO....).

La réponse immunitaire acquise (ou spécifique) résulte d'une sensibilisation contre l'agent étranger par stimulation des lymphocytes. Lors d'une stimulation ultérieure, l'organisme qui a gardé en mémoire la stimulation précédente, élabore une réponse spécifique. Deux types de cellules participent à cette réponse : (i) les lymphocytes B qui sécrètent les anticorps et établissent la réponse à médiation humorale, (ii) les lymphocytes T qui participent à la réponse à médiation cellulaire en développant une activité cytotoxique et en sécrétant des cytokines. Bien qu'il soit facile de distinguer ces deux types de réponses, il est impossible de les considérer comme entièrement séparées. En effet, l'activation du système immunitaire conduisant à la production d'anticorps nécessite des interactions entre les lymphocytes T, les cellules présentatrices d'antigène et les lymphocytes B. De même la production de cytokines spécifiques par les lymphocytes T (cytokines Th1 : IFN- γ , IL-2 et TNF- α et cytokines Th2 : IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 et IL-13) va orienter l'immunité vers une réponse à médiation cellulaire ou une réponse à médiation humorale.

La réponse immunitaire est complexe et les nombreuses cellules agissent de concert pour se débarrasser des agresseurs. Les exemples présentés ci-dessous montrent que la nutrition peut agir sur les cellules de l'immunité et ainsi moduler la réponse immunitaire.

1. NUTRITION ET IMMUNITÉ

1.1. La réponse immunitaire induit des besoins nutritionnels spécifiques

Les recommandations nutritionnelles fournissent des niveaux pour optimiser les performances d'animaux sains. Des situations sanitaires plus ou moins dégradées induisent une immuno-modulation des animaux. Plusieurs questions se posent alors au nutritionniste. Les recommandations nutritionnelles à appliquer pour optimiser la production d'animaux « immunomodulés » sont-elles les mêmes que pour des animaux sains ? Faut-il au contraire cibler la réponse immunitaire et définir des besoins optimisant l'immunité de l'animal ? Enfin si les réponses aux 2 questions précédentes sont divergentes, quel est l'optimum ?

Bien que certains nutriments puissent moduler la réponse immunitaire acquise, celle-ci induit un coût nutritionnel faible. En revanche, l'activation de la réponse innée conduit à l'inflammation, dont le coût nutritionnel peut être élevé : réduction de l'ingéré, catabolisme musculaire pour fournir des métabolites à la néoglucogenèse. Comme le montre la Figure 1, ces stimulations immunitaires induisent des profondes modifications du métabolisme des oiseaux et de nombreuses conséquences nutritionnelles (Klasing et Korver, 1997; Korver, 2012; Reeds et Jahoor, 2001)

1.2 Protéine et acides aminés

Le métabolisme protéique est le métabolisme plus perturbé lors de stimulation du système immunitaire. Les protéines musculaires subissent un catabolisme en faveur de la synthèse de protéines de l'inflammation (protéines de phase aiguë) ou antioxydante (glutathion), de médiateurs de la réponse immune, de la prolifération des cellules immunitaires et de la production d'énergie par néoglucogenèse. Les profils en acides aminés de ces protéines de l'inflammation sont différents de celui du muscle. Dans une situation inflammatoire, l'animal a donc des besoins spécifiques en acides aminés (Klasing et Korver, 1997; Le Floc'h et al., 2003; Reeds et Jahoor, 2001). Au pic de la réponse inflammatoire ces protéines spécifiques pourraient représenter 25% des synthèses protéiques totales (Reeds et Jahoor, 2001). En particulier les besoins en acides aminés soufrés, glutamine, thréonine et arginine sont modifiés par une immuno-stimulation (Amadori et al., 2010). Les acides aminés limitant lors de l'inflammation ne sont donc plus les mêmes que pour l'animal sain (Reeds et Jahoor, 2001).

La mesure, sur des poulets expérimentalement infectés par un virus de la maladie de Gumboro, des performances de croissance, des anticorps induits et des scores lésionnels des bourses de Fabricius montre la complexité de la réponse (Maroufyan et al., 2010). Dans ce protocole, les poulets ont reçu 3 niveaux de méthionine et de thréonine. Le niveau témoin correspond à l'optimum de croissance sur des poulets sains, conforme aux recommandations du National Research Council (NRC 1994). Les autres niveaux

correspondent au double et au triple de ces recommandations (2NRC et 3NRC). Les niveaux les plus élevés en méthionine et en thréonine affectent négativement la croissance. Les groupes NRC et 2NRC montrent les mêmes performances de croissance. A l'inverse, les niveaux d'anticorps induits par l'infection augmentent avec les niveaux d'apport de méthionine (+10,7 et +17,9 % respectivement dans les groupes 2NRC et 3NRC) et de thréonine (+3,4 et +13,8 % respectivement dans les groupes 2NRC et 3NRC). Les lésions sur les bourses de Fabricius, pour les apports au triple des NRC, sont significativement plus faibles (Maroufyan et al., 2010). Des niveaux croissants de méthionine et de thréonine au-delà des recommandations nutritionnelles améliorent donc la réponse immunitaire mais dégradent la croissance au-delà d'un certain niveau. L'optimum de formulation en termes de croissance n'est pas l'optimum en termes d'immunité.

1.3 Antioxydants

Une partie de la réponse immunitaire s'appuie sur des cellules produisant des éléments pro-oxydant pour éliminer les pathogènes (Dietert et Golemboski, 1998; Costantini et Møller, 2009). Le stress oxydatif est induit par un déséquilibre entre la production de ces espèces pro-oxydantes et la quantité d'antioxydants présents dans les tissus. Une grande partie de ces antioxydants est d'origine alimentaire. Il y a donc lieu d'envisager si la réponse immune induit des besoins supplémentaires en antioxydants.

Comme le montre le Tableau 1, des poulets infectés par la maladie de Marek montrent une baisse de leur protection antioxydante et une augmentation des marqueurs de stress oxydatif signifiant des lésions biochimiques cellulaires (Keles et al., 2010). La même observation est faite lors d'infection à *Eimeria acervulina* (Tableau 2, Koinarski, 2005). Une méta-analyse a également été réalisée sur 16 essais dans lesquels l'immunité des oiseaux était stimulée soit par du lipopolysaccharide (LPS) d'*Escherichia coli* ou d'autres antigènes, soit par des infestations parasitaires (Costantini et Møller, 2009). Cette étude révèle que la stimulation du système immunitaire modifie significativement les marqueurs de stress oxydatif. La réponse immune a pour conséquence une chute des antioxydants dans les tissus et un risque accru de stress oxydatif. Elle induit donc des besoins en nutriments antioxydants supplémentaires.

Les jeunes oiseaux semblent particulièrement sensibles. Un déficit en antioxydants altère les capacités de défense des animaux. Ainsi des lots de poussins avec un niveau de stress oxydatif élevé à la mise en place montrent une mortalité ultérieure supérieure (Robert et al., 2010). Toutefois les apports d'antioxydants au-delà des recommandations nutritionnelles donnent des résultats variables. Par exemple des niveaux excessifs de vitamine E peuvent

avoir des effets immunosuppresseurs (Korver, 2012). De la même façon, l'ajout dans l'aliment d'antioxydants issus de pépins de raisin, à des poulets infectés par *Eimeria tenella* améliore la croissance des poulets et à dose faible réduit la mortalité. A dose élevée, la mortalité devient identique aux témoins infectés (Tableau 3 ; Wang et al., 2008).

Des apports complémentaires d'antioxydants peuvent donc améliorer les capacités de résistance des oiseaux mais dans des conditions de dose et de niveau d'immunostimulation spécifique.

2. LA NUTRITION IMMUNOMODULATRICE

Voilà un réel défi pour le nutritionniste : comment connaître et modéliser l'impact sur l'immunité des animaux d'élevage, des matières premières et additifs utilisés en nutrition animale ? Chaque option de formulation est susceptible d'avoir un impact sur le système immunitaire. Dans un environnement privilégiant une baisse du recours aux traitements antibiotiques, donc un axe préventif, il est indispensable de disposer de clés de formulation intégrant l'impact de nos choix nutritionnels sur l'immunité.

2.1. Quels phénomènes sont susceptibles d'induire une activation du système immunitaire ?

Les infections bactériennes, virales ou parasitaires induisent une activation du système immunitaire. Il semble cependant que l'organisme réponde par des voies similaires aux stimuli agressifs quelque soit leur nature : stress, traumatisme ou infection (Amadori et al., 2009). C'est ainsi que, sur des poulets cliniquement sains, dans des élevages commerciaux, des dosages de marqueurs sanguins d'inflammation (glycoprotéine acide alpha1) montrent une forte variabilité (Figure 2 - Enquête Immunobroiler CCPA 2012 – données non publiées). De plus dans certains élevages les niveaux observés sont équivalents à ceux obtenus lors de challenge inflammatoire sévère (Tableau 4). Les stimulations immunitaires sont donc d'origines multiples. En élevage s'associent des facteurs tels que des infections cliniques et sub-cliniques ou des stress divers. Expérimentalement une stimulation immunitaire via le LPS d'*E. coli* s'accompagne d'une baisse de la consommation et d'une dégradation de l'indice de consommation (Tableau 4). Cette altération des performances de croissance est également observée dans les élevages commerciaux. Le niveau de protéine inflammatoire plasmatique (glycoprotéine acide alpha1) évalué à 3 semaines d'âge apparaît corrélé positivement à l'indice de consommation ($r^2=0.36$, $p<0.05$, Enquête Immunobroiler CCPA 2012 en poulets standards – données non publiées).

L'impact de la réponse immune sur la croissance est dépendant de nombreux facteurs : nature du stimulus,

intensité de la stimulation, durée de la stimulation. A consommation égale, des poulets stimulés par différents types d'antigènes montrent une baisse de croissance variant de 10 à 17 % (Sandberg et al., 2007).

2.2. Pourquoi une stimulation immunitaire induit-elle une baisse de la croissance ?

Une activation du système immunitaire induit la synthèse de cytokines pro-inflammatoires. Certaines de ces cytokines (IL-1, IL-6) induisent à leur tour la synthèse des protéines de phase aigue comme la glycoprotéine acide alpha-1. Ces phénomènes inflammatoires modifient le métabolisme et engendrent une partition nutritionnelle en faveur du système immunitaire au détriment de la croissance ou de la production d'œufs (Williams et al., 1997 ; Klasing, 1998 ; Amadori et al., 2009 ; Buret, 2010). Ces effets délétères sont évidents lors de pathologies et expliquent les baisses de production des animaux malades. Ils peuvent cependant se produire en l'absence de tout signe clinique. Même à de faibles concentrations, des endotoxines au niveau digestif, peuvent exercer un effet pro-inflammatoire expliquant des sous performances de croissance de l'ordre de 15% (Houdijk et al., 2007 ; Klasing et Korver 1997 ; Mani et al., 2012). Les cytokines pro-inflammatoires produites lors de l'activation du système immunitaire exercent aussi un rôle central qui participe à l'antagonisme entre production et stimulation immunitaire. Cette action centrale des cytokines pro-inflammatoires induit en particulier une chute de consommation alimentaire (Klasing et Korver, 1997). L'analyse du mode d'action des antibiotiques qui étaient auparavant utilisés comme facteurs de croissance (AFC) avec des effets relativement constants, éclaire les relations entre les phénomènes inflammatoires précédemment évoqués et la croissance. Plusieurs arguments militent en faveur d'un mode d'action des AFC non basé uniquement sur leur effet antibactérien mais aussi sur des effets anti-inflammatoires (Niewold, 2007; Buret, 2010). Ces effets sont particulièrement bien décrits pour les macrolides et les cyclines (Black, 1997; Buret, 2010; Sapadin et Fleischmayer, 2006; Amin et al., 1996). Le Tableau 5 liste les modes d'action anti-inflammatoire de ces antibiotiques. Les médiateurs de l'inflammation cités dans ce tableau agissent directement ou indirectement sur la croissance. Par exemple le TNF- α , l'IL-1 β , l'IGF1 et le cortisol affectent à la fois la croissance et l'ingéré tandis que l'IL-6 affecte spécifiquement la croissance (Buret, 2010).

2.3. Ingrédients immunomodulateurs et croissance

Il est sans doute impossible de trouver une matière première ou un additif n'ayant pas, en plus de son intérêt purement nutritionnel, une influence (positive

ou négative) sur le système immunitaire. Certaines formulations alimentaires ont la capacité de moduler les défenses immunitaires. Stimuler les défenses immunitaires induit, au-delà d'un certain seuil, une baisse des performances. Quelle est donc la bonne stratégie ?

Si l'on observe la situation sur le terrain (Enquête Immunobroiler CCPA 2012 ; Figure 2), on constate que 58% des lots de poulets montrent des niveaux de protéine inflammatoire (glycoprotéine acide alpha1) au-delà de 400 mg/l, ce qui correspond à des niveaux obtenus lors d'immunostimulation expérimentale (Tableau 4). Cette enquête en poulet standard tendrait à montrer que la situation majoritaire sur le terrain est celle d'oiseaux immunostimulés. Dans cette situation, moduler le système immunitaire via la nutrition doit avoir comme objectif de réduire l'impact négatif de la stimulation immunitaire sur les performances sans dégrader la résistance des animaux. Si l'on admet qu'une part non négligeable de l'action des antibiotiques facteurs de croissance était liée à leur activité anti-inflammatoire, cet objectif est cohérent avec leurs effets sur le terrain.

Les huiles essentielles ont fait l'objet de nombreux essais en volailles. Elles sont utilisées couramment comme alternatives aux antibiotiques facteurs de croissance. Leurs modes d'action sont certainement multiples (Kyung-Woo, 2004). Il est toutefois intéressant de constater, qu'à l'instar des antibiotiques, les huiles essentielles les plus utilisées en nutrition des volailles, si elles exercent des actions antibactériennes, montrent également des activités anti-inflammatoires et anti-oxydantes. Elles ont donc des activités immunomodulatrices (Baylac et Racine, 2003; Mueller et al., 2010). Leur activité anti-inflammatoire s'exerce d'ailleurs à des doses très largement inférieures à leur activité anti-bactérienne. Ainsi, alors que les concentrations minimales inhibitrices du carvacrol varient, en fonction des familles bactériennes, entre 125 et 500 ppm, son activité anti-inflammatoire est déjà significative à 0,1 ppm (Landa et al., 2009; Kyung-Woo, 2004). Enfin si l'efficacité des huiles essentielles sur des animaux sains ou non immunostimulés est discutée, les résultats sur la croissance apparaissent généralement positifs sur des animaux subissant un challenge immunitaire (Kyung-Woo, 2004). On peut donc penser que leurs effets immunomodulateurs participent à leur efficacité sur la croissance (Gallois et al., 2009).

L'efficacité zootechnique d'un additif ou d'une matière première est dépendante du statut immunitaire des animaux sur lesquels il est utilisé. Certains ingrédients peuvent s'avérer des facteurs de croissance sur des poulets non immunostimulés et dégrader la croissance en cas d'immunostimulation, tout en améliorant certains paramètres de la réponse immunitaire (Buyse et al., 2009).

Les effets doses sont également à prendre en considération. Les additifs issus de *Saccharomyces*

cerevisiae renferment des constituants de parois cellulaires capables d'induire une réaction inflammatoire à forte dose et de diminuer cette réponse à plus faible dose en stimulant l'IL-10 (Dillon et Agrawal, 2006). Ce comportement est conforme à l'effet dose que l'on observe dans les essais zootechniques : un effet facteur de croissance à faible dose puis une dégradation progressive de la croissance avec des doses plus élevées. A des doses élevées, on privilégie le système immunitaire au détriment de la croissance (Tableau 6 ; Gao et al., 2008).

Parmi les principaux ingrédients susceptibles d'interagir avec l'immunité, il faut citer les acides aminés, les oligo-éléments, les vitamines, les acides gras, les nucléotides, les extraits de plantes (flavonoïdes, acides phénoliques, terpènes, alcaloïdes), les parois cellulaires à activité antigénique (levures, végétaux, algues) ainsi que les pro- et prébiotiques (Gallois et al., 2009). Les probiotiques sont des bactéries ayant un effet potentiellement bénéfique sur la santé tandis que les prébiotiques sont des ingrédients alimentaires non digestible qui stimulent les probiotiques.

2.4. Nutrition et vaccination

La nutrition peut aussi agir sur la réponse immunitaire acquise et en particulier sur la vaccination. Nous avons distribué à des poulets via l'eau de boisson une association de flavonoïdes antioxydants et de zinc, du jour précédant le rappel de vaccination Gumboro (Poulvac® bursine 2) donc à 19 jours d'âge (J19) puis pendant 4 jours. Afin de s'assurer que chaque poussin ait bien ingéré la dose prévue, la vaccination a été réalisée par gavage (canule dans le jabot) à J8 et à J20. A 36 jours d'âge des prises de sang ont été réalisées sur les 40 poulets de chaque groupe pour évaluer les titres en anticorps Gumboro. L'apport de zinc et de flavonoïdes a permis d'améliorer la prise vaccinale de 39 % par rapport au animaux témoin ($p < 0.001$) (Figure 3). Les performances de croissance des poulets n'ont pas été affectées (Tableau 7). La nature de l'alimentation des oiseaux au moment d'une vaccination module la réponse vaccinale.

3. CONTAMINANTS ET IMMUNITÉ

Les contaminants présents dans l'alimentation des volailles tels que les métaux lourds, les pesticides ou les mycotoxines peuvent aussi moduler les réponses immunitaires. La plupart du temps ceci se traduit par une immunosuppression. Par exemple, chez des poulets recevant pendant 3 mois un aliment contaminé avec 20 ppm de carbaryl on observe une diminution à la fois de la capacité phagocytaire des macrophages et de la prolifération des lymphocytes (Singh et al., 2007).

Les études sur les effets immunosuppresseurs des mycotoxines sont les plus nombreuses. Ces toxines

peuvent cibler les différents composants de la réponse immunitaire. Certaines agissent sur la fonction de barrières des cellules épithéliales (Bouhet et Oswald, 2005), d'autres sur les cellules phagocytaires (macrophages et neutrophiles), enfin certaines modulent la synthèse de cytokines ou de médiateurs. L'ingestion par des poussins d'aflatoxine B1 réduit le nombre de macrophages et diminue les propriétés fonctionnelles de ces cellules (Ghosh et al., 1991). Cette toxine modifie également la synthèse des cytokines inflammatoires chez le poulet. Lors d'une exposition prolongée à cette toxine (0.2 mg/kg d'aliment pendant 4 mois), on observe aussi une diminution de la réponse d'anticorps lors de vaccination contre différentes infections telles que les maladies de Newcastle et de Gumboro ainsi que la bronchite infectieuse. Cette altération de la réponse immunitaire se traduit par une mortalité accrue lors d'une infection d'épreuve (Gabal et Azzam, 1998).

L'ochratoxine A altère également les fonctions des neutrophiles tels que leur chimiotactisme et leur phagocytose. Cette toxine diminue également la réponse vaccinale contre la maladie de Newcastle (Stoev et al., 2002). Des effets immunomodulateurs ont également été décrits pour les autres mycotoxines telles que le déoxynivalenol ou la fumonisine B1.

La présence dans les aliments de contaminants alimentaires peut altérer l'immunité. Au niveau de la vaccination, ceci pourrait se traduire par une rupture de l'immunité vaccinale et à terme, provoquer l'émergence de maladies infectieuses même dans des élevages convenablement vaccinés.

CONCLUSIONS

Inflammation et production sont le plus souvent antagonistes. La nutrition peut agir sur les deux paramètres mais l'optimum de formulation est dépendant de l'état inflammatoire des animaux donc, des conditions d'élevage et des connaissances disponibles (et modélisables) de l'impact des nutriments sur ces fonctions. L'inflammation modifie les besoins nutritionnels mais aussi l'effet des nutriments sur l'animal et en particulier sur ses performances zootechniques.

Sur le plan expérimental, il est nécessaire de pouvoir déterminer des recommandations nutritionnelles pour maintenir l'équilibre entre performances et immunité. Il faut pour cela évaluer l'impact de l'inflammation sur les besoins nutritionnels et sur l'effet des additifs et matières premières. De nombreuses questions expérimentales se posent. Quels marqueurs utiliser pour caractériser l'état inflammatoire des animaux ? Quel(s) modèle(s) d'inflammation mettre en œuvre pour les essais nutritionnels. Tout essai nutritionnel devrait fournir des éléments indiquant le niveau d'immuno-stimulation des animaux, l'impact sur les performances zootechniques et sur l'immunité (biomarqueurs, morbidité, mortalité). Sans ces

informations l'extrapolation des résultats dans d'autres conditions d'élevage sera hasardeuse. La stimulation de la réponse immunitaire acquise, qui a un coût nutritionnel plus faible, affecte moins les performances. Dans ce contexte, des animaux sélectionnés pour leur réponse immunitaire acquise montrent une plus grande résistance à certaines infections avec peu d'influence sur les performances (Yunis et al., 2002 ; Stear et al., 2002). Alors faut-il stimuler les défenses immunitaires ou au contraire les réduire pour maintenir la production ? Il

faut être capable de faire les deux : connaître les effets des additifs et des matières premières sur l'immunité et avoir les outils nécessaires pour choisir la meilleure solution en fonction des situations d'élevage.

REMERCIEMENTS

Triskalia et CAM53 pour leur participation à l'enquête immunobroiler CCPA 2012.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Amadori M., Stefanon B., Sgorlon S., Farinacci M., 2009. Ital. J. Anim. Sci., (8 Suppl 1), 287-299.
- Amin A.R., Attur M.G., Thakker G.D., Patel P.D., Vyas P.R., Patel R.N., Patel I.R., Abramson S.B., 1996. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, (93), 14014-9.
- Amsden G.W., 2005. J. Antimicrob. Chemother., (55), 10-21.
- Baylac S., Racine P. 2003. Int. J. Aromatherapy, (13), 138-42.
- Black P.N. 1997. Eur. Respir. J., (10), 971-972.
- Bouhet S., Oswald I.P. 2005. Vet. Immunol. Immunopathol., (108), 199-209.
- Buret A.G., 2010. Can J. Vet. Res., (74), 1-10.
- Buyse J., Swennen Q., Vandemaele F., Klasing K., Niewold T., Baumgartner M., Goddeeris B., 2009. J. Anim. Physiol. Anim. Nutr (Berlin), (93), 512-9.
- Costantini D., Møller A.P., 2009. Comp. Biochem. Physiol. A Mol. Integr. Physiol., (153), 339-44.
- Dietert R.R., Golemboski, K.A., 1998. Poult. Sci., (77), 990-7.
- Dillon S., Agrawal S., Banerjee K., Letterio J., Denning T.L., Oswald-Richter K., Kasproicz D.J., Kellar K., Pare J., van Dyke T., Ziegler S., Unutmaz D., Pulendran B. 2006. J. Clin. Invest., (116), 916-28.
- Gabal M.A., Azzam A.H., 1998, Avian Pathol., (27), 290-295.
- Gallois M., Rothkötter H.J., Bailey M., Stokes C.R., Oswald I.P., 2009. Animal, (3), 1644-61.
- Gao J., Zhang H.J., Yu S.H., Wu S.G., Yoon I., Quigley J., Gao Y.P., Qi G.H., 2008. Poult. Sci., (87), 1377-84.
- Ghosh R.C., Chauhan H.V., Jha G.J., 1991. Vet. Immunol. Immunopathol., (28), 165-72.
- Houdijk J., Campbell F., Fortomaris P., Eckersall P., Kyriazakis I., 2007. Livest. Sci., (108), 182-5.
- Keles H., Fidan A., Cigerci I.H., Kucukkurt I., Karadas E., Dundar Y., 2010. Vet. Immunol. Immunopathol., (133), 51-8.
- Klasing K.C. 1998. Poult. Sci., (77), 983-989.
- Klasing K.C., Korver D.R., 1997. J. Anim. Sci., (75), 58-67.
- Koinarski V., 2005. Rev. Med. Vet., (156), 498-502.
- Korver D.R., 2012. Anim. Feed Sci. Technol., (173), 54-64.
- Kyung-Woo L., 2004. Int. J. Poultry Sci., (3), 738-752.
- Landa P., Kokoska L., Pribylova M., Vanek T., Marsik P., 2009. Arch. Pharm. Res., (32), 75-8.
- Le Floc'h N., Melchior D., Obled C., 2003. Livest. Prod. Sci., (87), 37-45.
- Mani V., Weber T.E., Baumgard L.H., Gabler N.K., 2012. J. Anim. Sci., (90), 1452-1465.
- Maroufyan E., Kasim A., Hashemi S.R., Loh T.C., Bejo M.H., Davoodi H., 2010. Am. J. Applied Sci., (7), 44-50.
- Mueller M., Hobiger S., Jungbauer A., 2010. Food Chem., (122), 987-96.
- National Research Council, 1994. Nutrient Requirement of Poultry. 9th Edn., National Academy Press, Washington DC., pp176.
- Niewold T., 2007. Poult. Sci., (86), 605-9.
- Oswald I.P., 2006. Vet. Res., (37), 359-368.
- Reeds P.J., Jahoor F., 2001. Clin. Nut., (20, Supl 1), 15-22.
- Robert F., Panheleux M., Gouin O., Bal D., 2010. XIIIth European Poultry Conference, Tours, pp. 1836-1841.
- Sandberg F.B., Emmans G.C., Kyriazakis I., 2007. Animal, (1), 67-86.
- Sapadin A.N., Fleischmajer R., 2006. J. Am. Acad. Dermatol. (54), 258-65.
- Shapira L., Soskolne W.A., Houry Y., Barak V., Halabi A., Stabholz A., 1996. Infect. Immun., (64), 825-8.
- Singh B.P., Singhal L., Chauhan R.S., 2007. Indian J. Exp. Biol. (45) 890-5.
- Stoev S.D., Djuvinov D., Mirtcheva T., Pavlov D., Mantle P. 2002. Toxicol. Lett. (135), 33-50.
- Stear M.J., Bishop S.C., Mallard B.A., Raadsma H. 2002. Res. Vet. Sci. (71), 1-7.
- Takahashi K., Mashiko T., Akiba Y., 2000. Poult. Sci., (79), 743-7.
- Wang M.L., Suo, X., Gu J.H., Zhang W.W., Fang, Q., Wang, X., 2008. Poult. Sci., (87), 2273-80.
- Williams N.H., Stahly T.S., Zimmerman D.R., 1997. J. Anim. Sci., (75), 2472-80.
- Yunis R., Ben-Davis A., Heller E.D., Cahaner A., 2002. Poultry Sci., (81), 149-159.

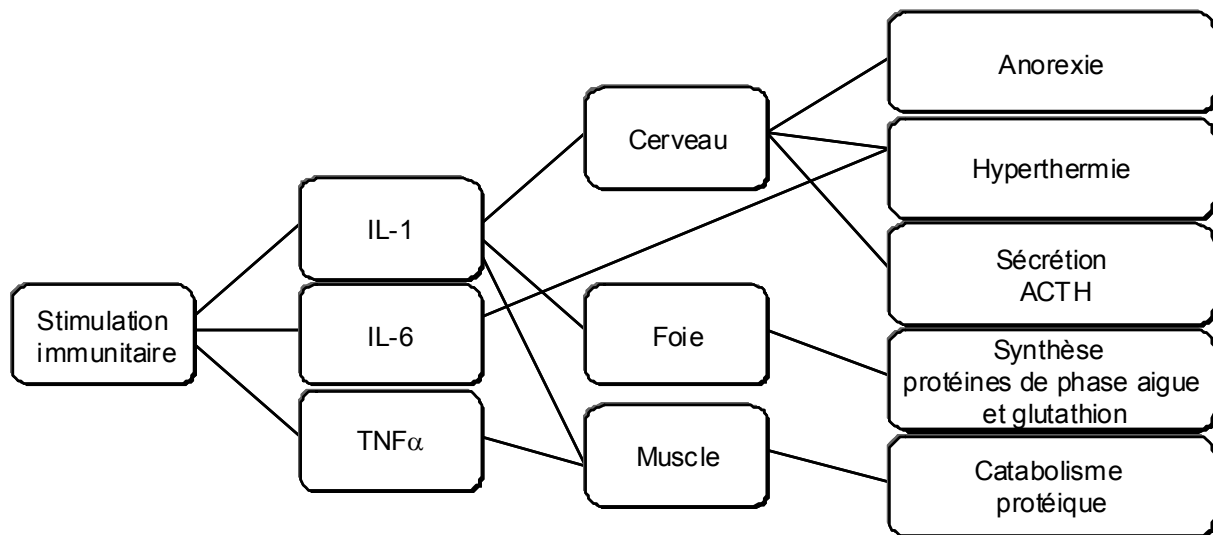


Figure 1. Résumé de l'impact d'une stimulation immunitaire sur le métabolisme (d'après Reeds et Jahoor, 2001)

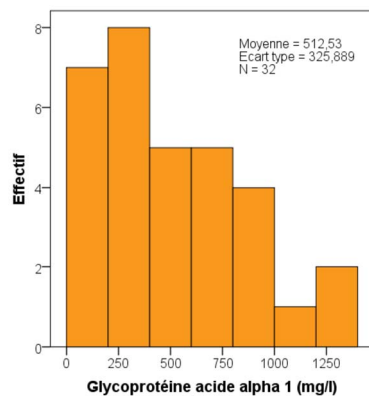


Figure 2. Répartition des niveaux de glycoprotéine acide alpha 1 observés sur des poulets apparemment sains dans 32 bâtiments de poulets standards entre 22 et 28 jours d'âge (Enquête Immunobroiler CCPA 2012 – données non publiées).

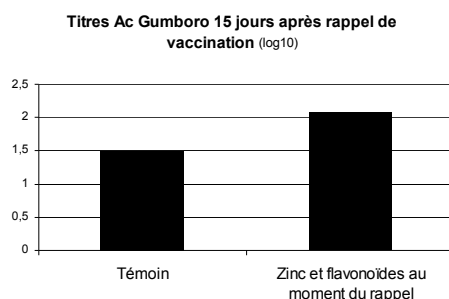


Figure 3. Augmentation des anticorps anti-gumboro lors de distribution de zinc et de flavonoïdes au moment du rappel vaccinal ($p < 0,001$) (CCPA 2007 – données non publiées)

	Malondialdehyde MDA (μmol/l)	Essai COMET (unité arbitraire)	Dérivés protéiques carbonylés (mmol/mg protéine)	Activité anti-oxydante des plasmas (mmol/l)
	Peroxydation lipidique	Oxydation de l'ADN	Oxydation des protéines	Protection anti-oxydante
Poulets non infectés	5,61	72,44	1,15	3,71
Poulets infectés par la Maladie de Marek	9,56 *	202,28 *	1,75 *	1,1 *

* différence statistique entre les poulets non infectés et les animaux infectés ($p < 0,01$)

Tableau 1. Impact chez les poulets d'une infection par le virus de la maladie de Marek sur des paramètres plasmatique de stress oxydatif (d'après Keles et al., 2010)

Groupes	Performances zootechniques post-infestation (J12-J20)		Marqueurs de stress oxydant (J20 post infection)			
	Gain de poids (g/poulet)	Indice de consommation	MDA (μmol/l)	Carotène (μmol/l)	Vitamine A (UI/100ml)	Vitamine C (μmol/l)
Poulets sains	272	1,35	2,55	8,53	476	101,1
Poulets infestés par <i>E. acervulina</i>	142*	2,33*	2,76*	2,28*	234*	69,3*

* différence statistique entre les poulets non infectés et les animaux infectés ($p < 0,05$)

Tableau 2. Impact d'une infestation par *Eimeria acervulina* sur le stress oxydatif des poulets (MDA : Malondialdehyde) (d'après Koinarski, 2005)

Traitement	mg/kg d'aliment	Score lésionnel	Mortalité %	GMQ 15 jours post infestation (g/j/poulet)
Témoin non infesté		0	0	26,6 ^a
Témoin infecté par <i>E. tenella</i>		4 ^a	46	13,6 ^c
Animaux infectés + Salinomycin	60	1,67 ^{bc}	10	20 ^b
Animaux infectés + Extrait de raisin (dose faible)	10	2 ^{bc}	6,7	18,8 ^b
Animaux infectés + Extrait de raisin (dose élevée)	80	1,67 ^{bc}	40	18,8 ^b

^{abc} les données d'une même colonne avec des lettres différentes diffèrent significativement ($p < 0,05$)

Tableau 3. Effet d'antioxydants extraits de pépins de raisin sur la croissance (GMQ = gain de poids moyen quotidien) et la mortalité de poulets infestés par *Eimeria tenella* (d'après Wang et al., 2008).

	Groupe expérimental	
	Témoin (injection de soluté physiologique)	Stimulation inflammatoire (injection de LPS + Sephadex)
Consommation (g / 5 jours)	437 ± 10	389 ± 13 *
Gain de poids (g / 5 jours)	296 ± 9	247 ± 14 *
Alpha-1-glycoprotéine acide (AGP) plasmatique (mg/l)	215 ± 28	442 ± 24 *

*valeur significativement différente du témoin, $p < 0,05$)

Tableau 4. Effet d'une stimulation immunitaire par injection de LPS d'*E.coli* et de Sephadex à des poulets sur la croissance et les niveaux circulants de glycoprotéine acide alpha 1 (d'après Takahashi et al., 2000).

AFC	Action anti-inflammatoire	références
Tétracyclines	Inhibition NOS Baisse de production de NO Stimulation de IL 10 Inhibition TNF α - IL 1 β	(Shapira et al., 1996)
Macrolides	Inhibition NOS Baisse de production de NO Stimulation de IL-10 Inhibition TNF α - IL 1 β Inhibition COX 2 + 1 Inhibition PLA 2	(Amsden, 2005; Buret, 2010)

Tableau 5. Effet anti-inflammatoire d'antibiotiques utilisés « facteur de croissance »
(NOS : Nitric oxyde synthase; NO : monoxyde d'azote ; COX : cyclo-oxygénase ; PLA 2: Phospholipase A2)

	Niveau d'inclusion de la levure (g/kg d'aliment)			
	0	2,5	5	7,5
Poids à 42 jours (g)	2378 ^b	2459 ^a	2404 ^{ab}	2357 ^b
Indice de consommation à 42 jours	2,03 ^a	1,95 ^b	2,00 ^{ab}	2,02 ^{ab}
Anticorps Newcastle à 21 jours (unités arbitraires)	4,33 ^{bc}	3,91 ^c	5,00 ^{ab}	5,92 ^a
Immunoglobulines A sécrétoires à 21 jours	8,62 ^c	13,63 ^b	21,19 ^a	22,46 ^a
Immunoglobulines M (IgM) à 21 jours (ng/ml)	261,9 ^b	416 ^{ab}	391,1 ^{ab}	598,2 ^a

^{abc} les données d'une même colonne avec des lettres différentes diffèrent significativement (p<0,05)

Tableau 6. Effet de doses croissantes de levure (*Saccharomyces cerevisiae*) sur les performances et l'immunité des poulets (d'après Gao et al., 2008).

	Témoins	Flavonoïdes +zinc (au rappel vaccinal J19-J23)
Phase globale (0-35 jours)		
Poids initial	45,2 \pm 2,7	45,2 \pm 2,6
Poids final	2313 \pm 218	2335 \pm 100
CMJ	111,0 \pm 10,6	111,0 \pm 4,4
GMQ	64,8 \pm 6,2	65,4 \pm 2,8
IC	1,71 \pm 0,03	1,70 \pm 0,04
Phase 20-35 jours		
CMJ	174,2 \pm 19,1	175,0 \pm 6,9
GMQ	97,8 \pm 12,0	99,7 \pm 4,8
IC	1,78 \pm 0,06	1,76 \pm 0,05

Tableau 7. Performances de croissance des poulets ayant reçu un complément nutritionnel lors du rappel de vaccination Gumboro à 20 jours (CCPA 2007 – données non publiées)