



# Métabolisme et besoins nutritionnels du porc en croissance en situation d'inflammation

**Elodie Merlot**

UMR PEGASE, INRA, 35590 Saint-Gilles

Les fondamentaux de l'AFTAA, session immunité et nutrition, Le Mans, 7 décembre 2016



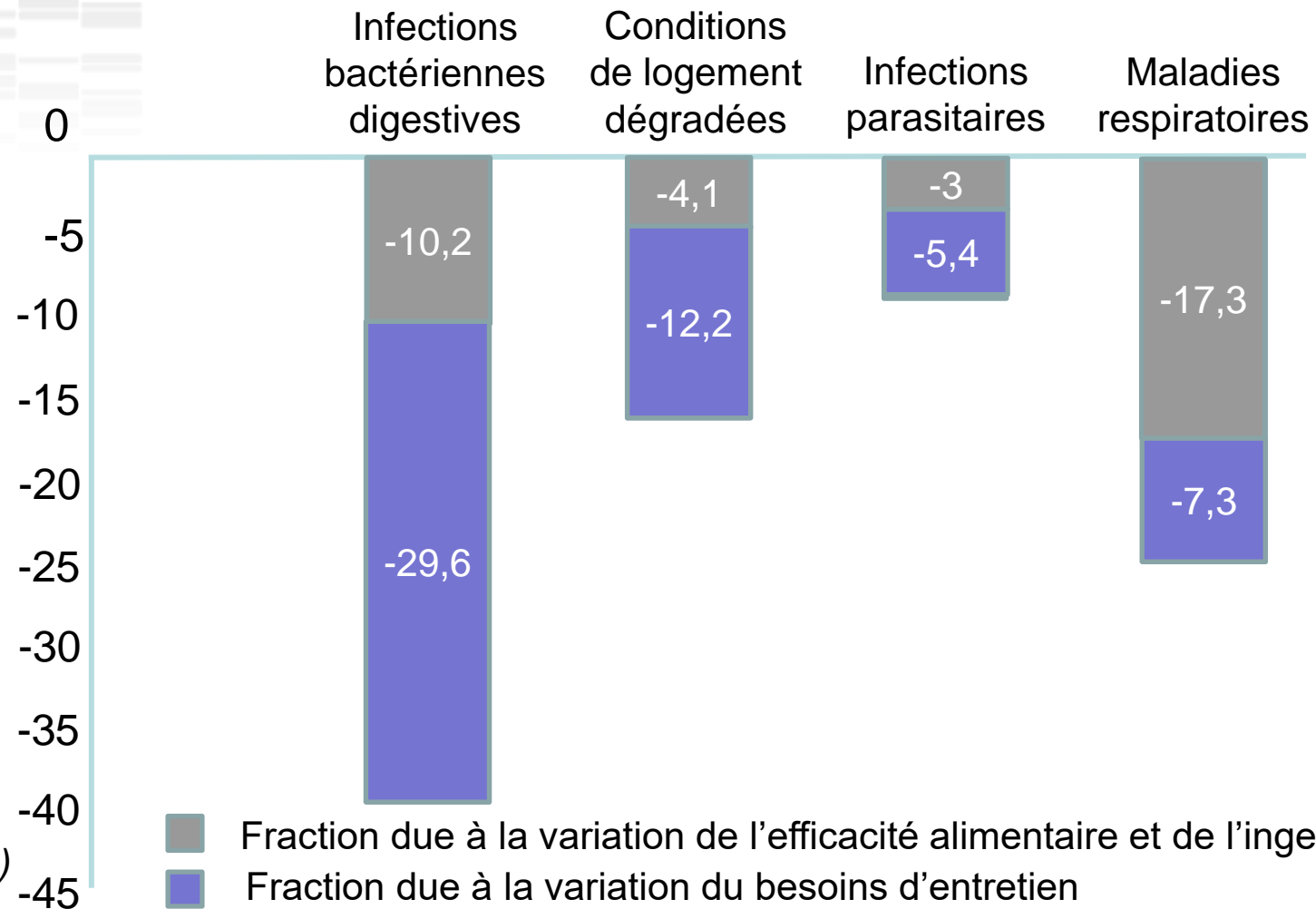
# La réponse immunitaire est-elle coûteuse au plan nutritionnel?



# Réponses de l'ingestion et de la croissance à diverses agressions microbiennes



Consommation  
moyenne  
et GMQ  
(en % du témoin)



(Pastorelli et al 2012)

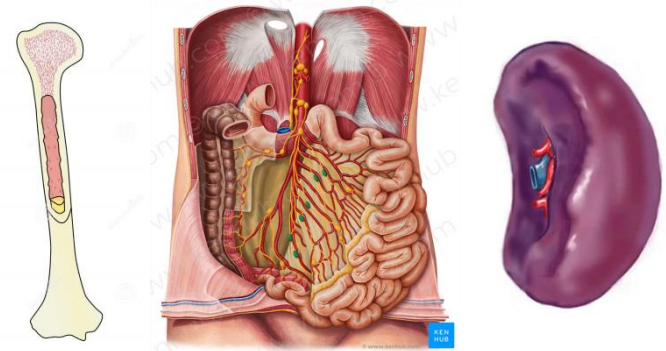
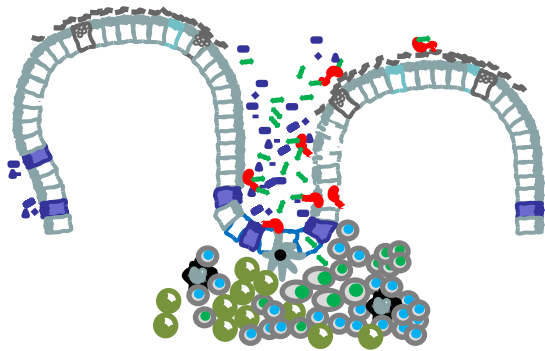
Fraction due à la variation de l'efficacité alimentaire et de l'ingestion  
 Fraction due à la variation du besoins d'entretien

# La réponse immunitaire

*Réponse locale  
(souvent au niveau des mucosal)*



*Réponse dans les organes  
lymphoïdes  
(ganglions, rate, moelle osseuse...)*



**Le système immunitaire est diffus => cela rend difficile**

- . l'estimation de sa masse**
- . la quantification de son coût d'activation**

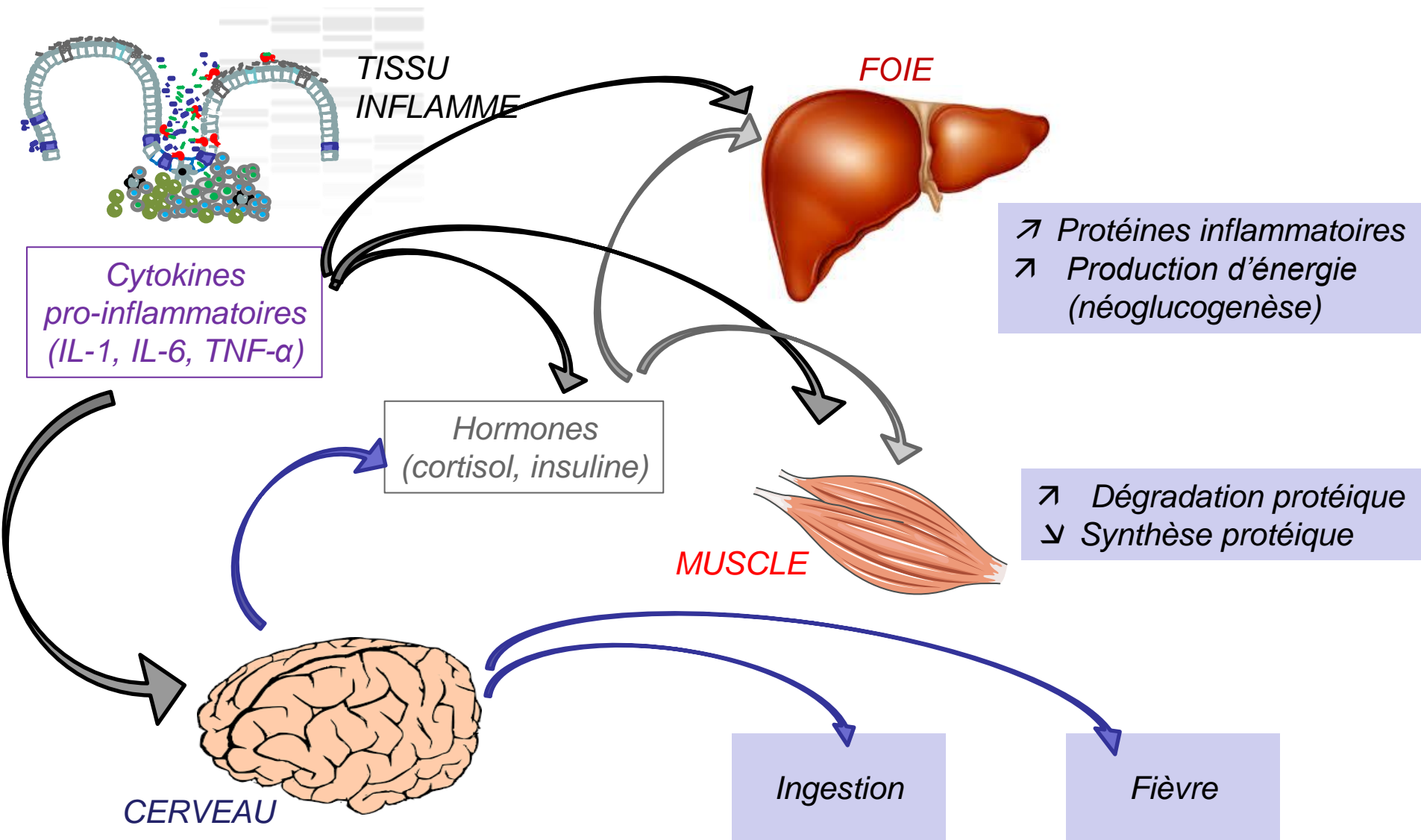
# Accrétion de masse dans quelques compartiments immunitaires

(Klasing 1998)

Processus biologique	Taux journalier de production de masse (mg/kg/d)	Espèce
Synthèse d'IgG	58	Poulet
Synthèse d'IgM	16	Poulet
Synthèse d'IgA	40	Humain
Synthèse d'IgG pour l'œuf	94	Poule
Production de globules blancs (moelle osseuse)	285	Humain
Prolifération lymphocytaire	485	Humain
Gain de poids	85 000	Poulet de chair

=> Même si un événement accroît l'activité du système immunitaire, il est douteux que les cellules immunitaires arrivent à un niveau de consommation de ressources nutritionnelles significatif au regard de ce qui est utilisé par le reste de l'organisme pour la croissance.

# La réponse inflammatoire systémique



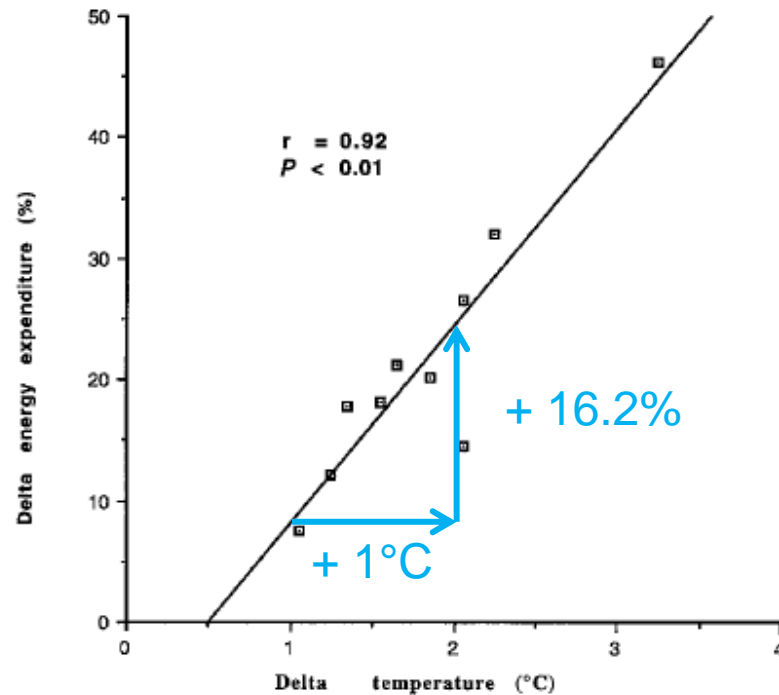
# Coût protéique de l'inflammation : synthèse protéique pendant une infection chez le rat

	Témoins "pair-fed"			infectés
Synthèse protéique corporelle totale	5.3 g/j	↗		6.8 g/j
tissu / organe %				
peau	30	≈		28
muscle	15	↘		7
foie	15	↗		32
rate	1	↗		3
intestin	19	≈		15
autres	20	≈		15

(Obled 2002)

# Coût énergétique de la réponse immunitaire

Coût de la fièvre chez l'enfant: ↗ de 16.2% des dépenses énergétiques / degré additionnel de température corporelle (Benhariz et al, 1997).



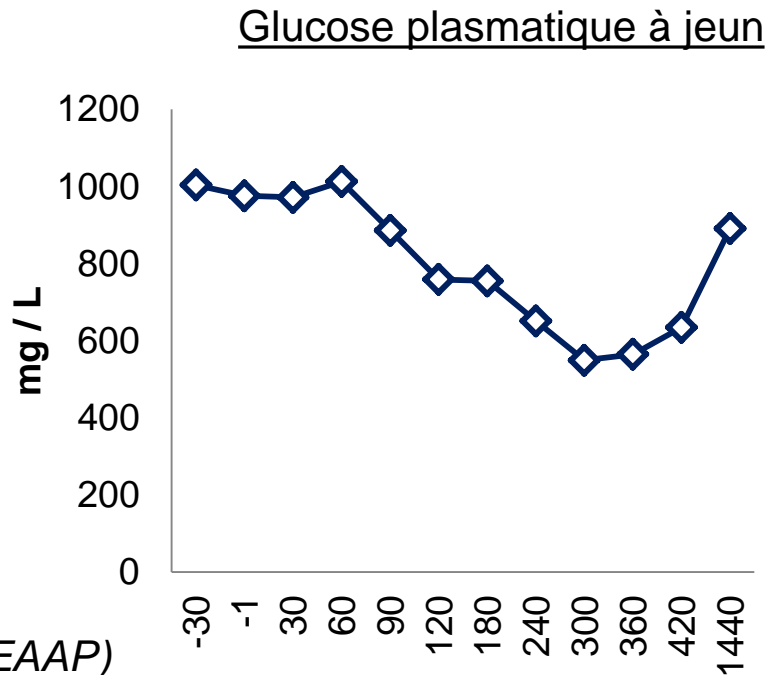
(Benhariz et al, 1997)

Fig. 2 Correlation between the difference in temperature between phase 1 and 2 ( $\Delta T^{\circ} = T^{\circ}_1 - T^{\circ}_2$ ) and the relative increase in EE ( $DEE = EE_1 - EE_2/EE_1$ ).



# Coût énergétique de la réponse immunitaire

Une inflammation systémique aigue induite par une injection d'endotoxines bactériennes (LPS) accroît **l'utilisation du glucose**:

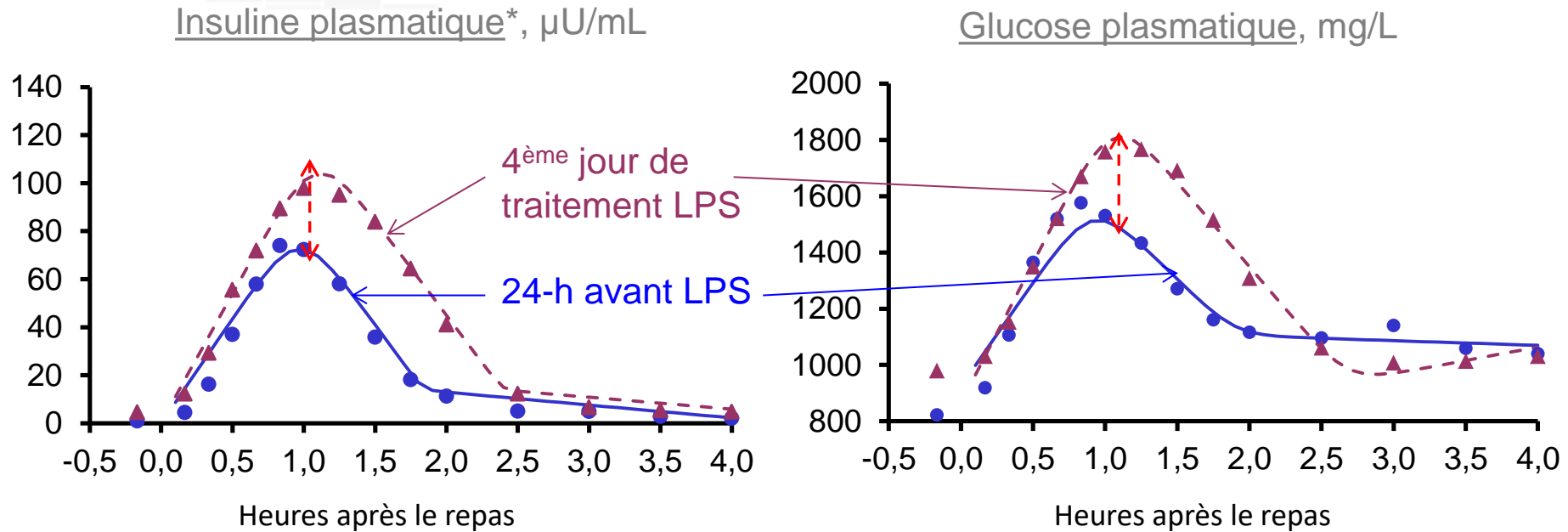


*=> Une inflammation sévère aigue génère une demande énergétique importante*

(Merlot et al, 2013 EAAP)

# Coût énergétique de la réponse immunitaire

Altérations du **métabolisme du glucose** chez des porcs en situation d'inflammation depuis 4 jours:



\*Insuline: hormone permettant l'utilisation du glucose par le corps (muscle, tissu adipeux, foie)

(Campos et al, 2015 ESPHM)

⇒ **L'inflammation altère l'utilisation du glucose.**

⇒ **Moins d'utilisation par le muscle?**

# Comment soutenir la réponse immunitaire via le levier alimentaire?

- ❖ Apporter à l'organisme...
  - ❖ Plus de protéines?
  - ❖ Des acides aminés spécifiquement impliqués dans la réponse immunitaire ou inflammatoire?
  
- ❖ Apporter de l'énergie pour soutenir l'accroissement du métabolisme dû au turn-over protéique élevé et à la fièvre?
  
- ❖ L'anorexie induite par l'inflammation est-elle mauvaise pour l'organisme malade?





**\_02**

# Influence du niveau alimentaire pendant la réponse immunitaire

# Forcer l'individu malade à s'alimenter est-il bénéfique?

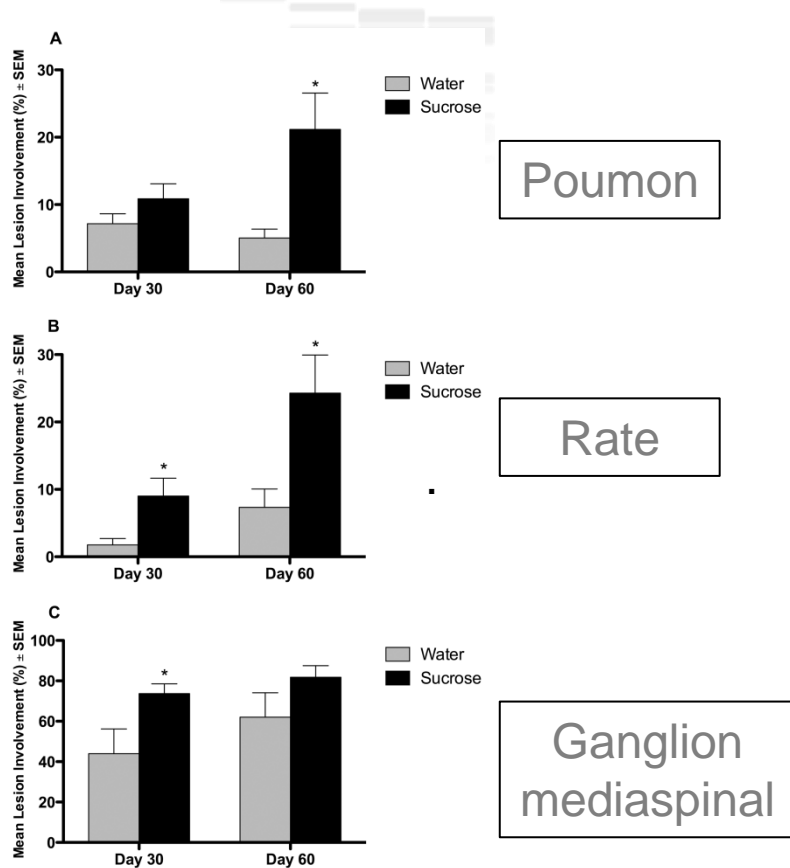
Chez la souris, l'alimentation forcée pour **compenser l'anorexie accroît la mortalité** suite à une infection par *Listeria monocytogenes*.

groupe	% mortalité	Temps de survie
Infectés, à volonté + alim. forcée	93%	3.9 j
Infectés, à volonté	43%	8.7 j

**=> Accroître l'ingestion n'améliore pas la défense contre une infection bactérienne.**

(Murray et al, 1979)

# Supplémenter l'individu malade en carbohydrates est-il bénéfique?



Chez le cochon d'inde, induire une **hyperglycémie** par apport de sucrose dans l'eau de boisson **accroît la charge en mycobactéries** dans les poumons et la rate.

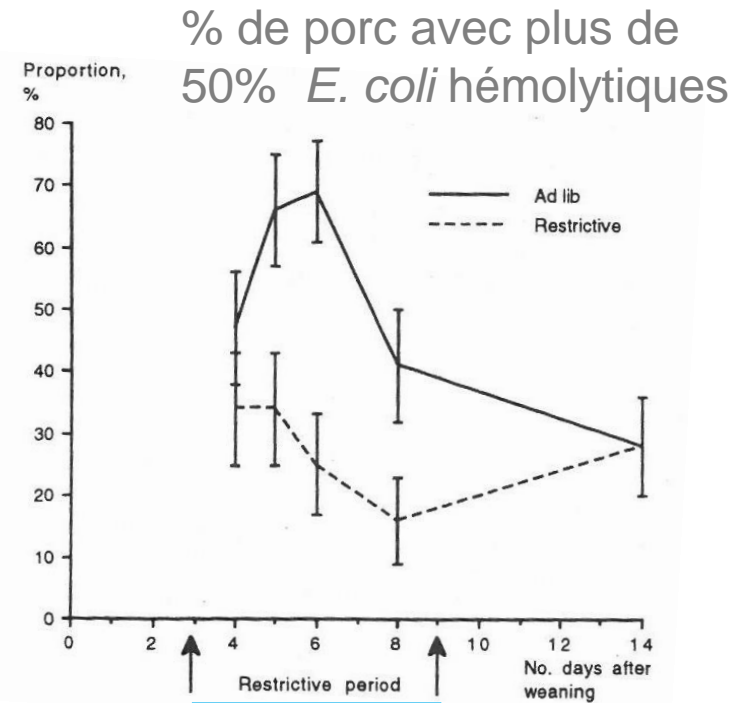
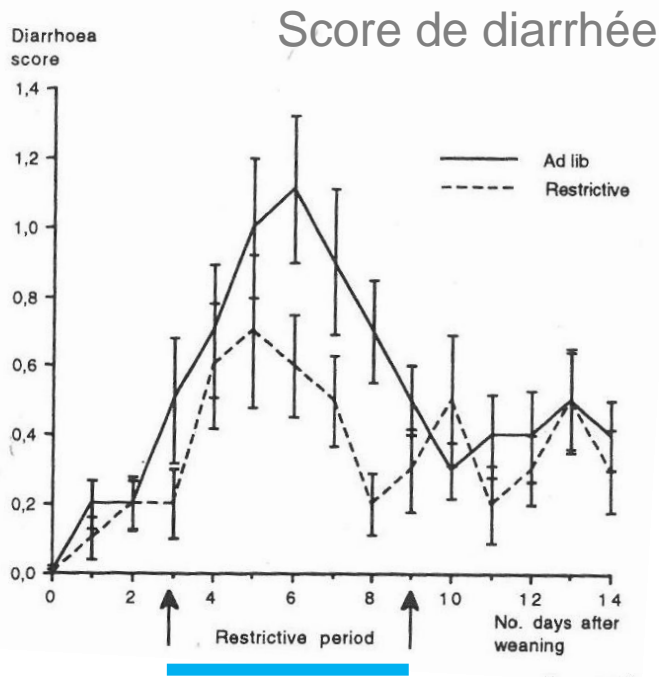
**=> L'apport d'énergie supplémentaire sous la forme de carbohydrates n'améliore pas la résistance contre une infection bactérienne.**

(Podell et al, 2012)

# Une restriction alimentaire modérée peut-elle être bénéfique à la santé lors de périodes critiques ?

Une **restriction alimentaire** les 6 jours suivant le sevrage **diminue la sévérité des diarrhées** chez le porcelet en post-sevrage

D. Rantzer et al.

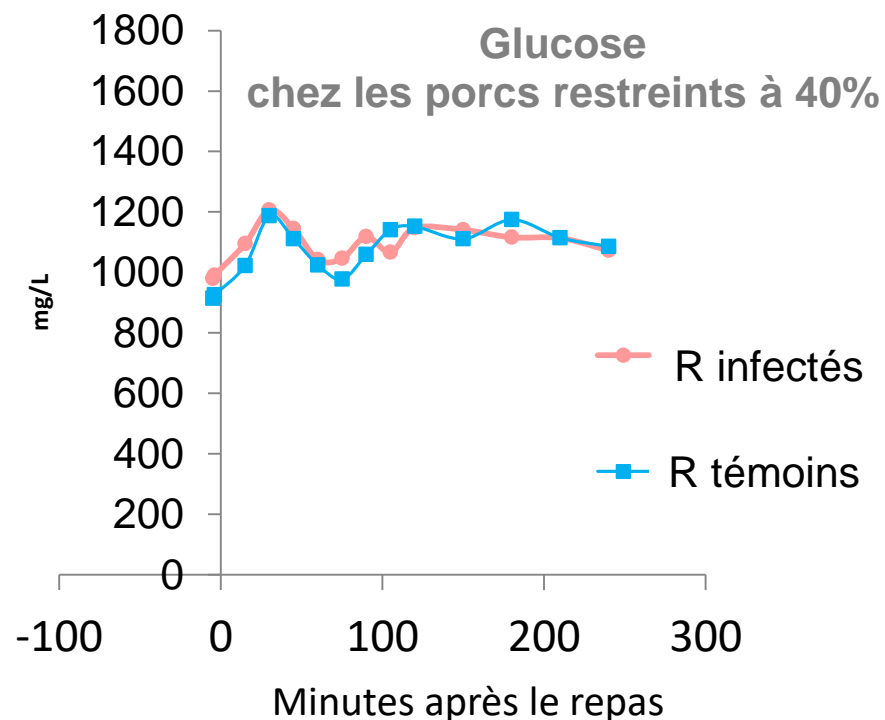
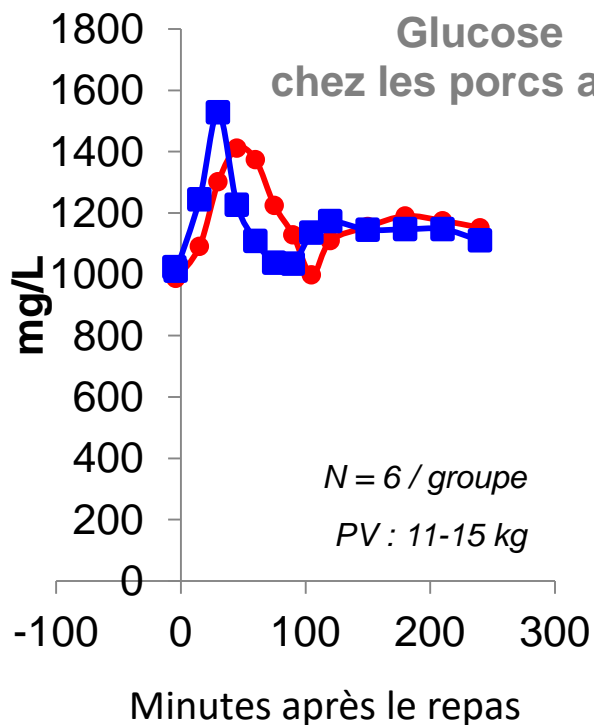


(Rantz

- Une restriction alimentaire modérée améliore la santé au sevrage
- Est-ce lié à une action locale au niveau digestif, ou à une action sur le système immunitaire?

# Une restriction alimentaire modérée pendant l'inflammation peut-elle être bénéfique pour l'animal malade?

Une **restriction de l'ingéré de 40%** pendant les 6 jours précédant une infection grippale chez le porcelet **limite les altérations métaboliques** liées à l'infection.

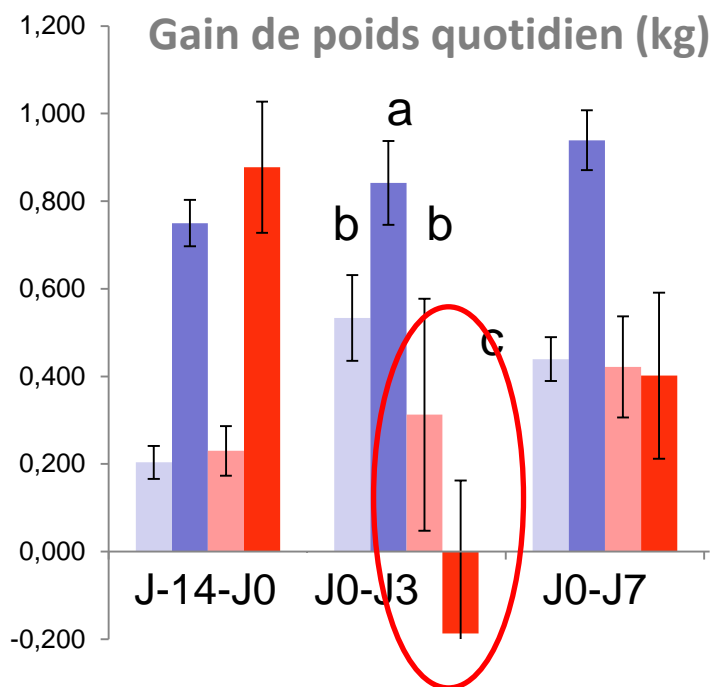


(Le Floc'h, 2014)



# Une restriction alimentaire modérée pendant l'inflammation peut-elle être bénéfique pour l'animal malade?

Une **restriction de l'ingéré de 40%** pendant les 6 jours précédant une infection grippale chez le porcelet **limite la perte de poids** pendant les 72h suivant l'infection.



(Le Floc'h, 2014)

Restreints témoins

Ad Lib témoins

Restreints infectés

Ad lib infectés

**=> La restriction alimentaire a limité les conséquences métaboliques de l'inflammation et la perte de croissance associée**

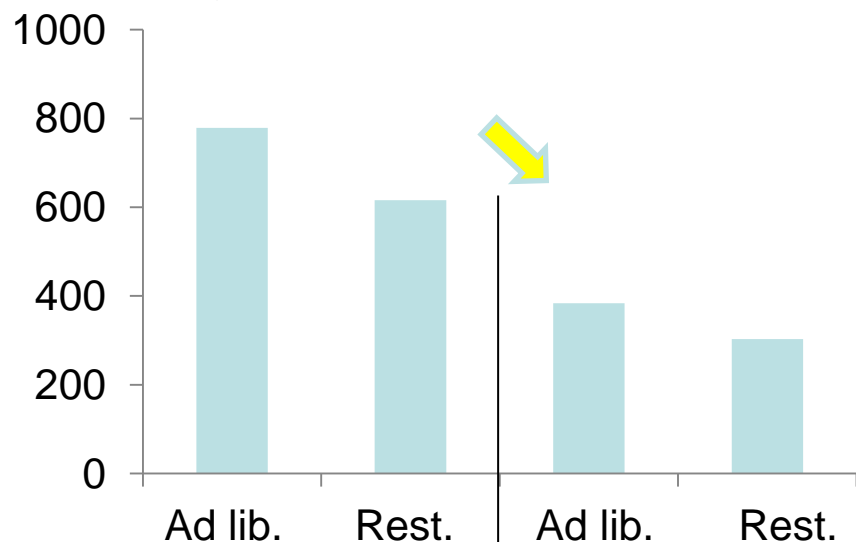
# Une restriction alimentaire modérée pendant l'inflammation peut-elle être bénéfique pour l'animal malade?

Conséquences d'une **restriction de l'ingéré de 40%** au sevrage **sur l'inflammation** dans un modèle d'hygiène dégradée par de mauvaises conditions de logement des porcs.

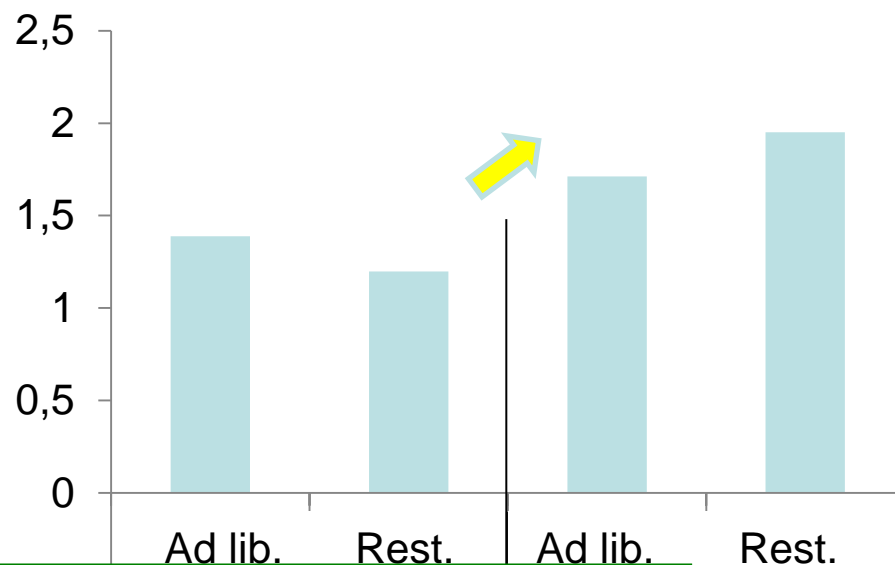
N = 20 / groupe

PV : 43 kg

GMQ (g / jour)



Haptoglobine (mg/ML)



⇒ **La restriction alimentaire n'a pas limité l'inflammation et la perte de croissance associée**

⇒ **Efficacité de la restriction alimentaire non systématique**

(Le Floc'h et al, 2011)

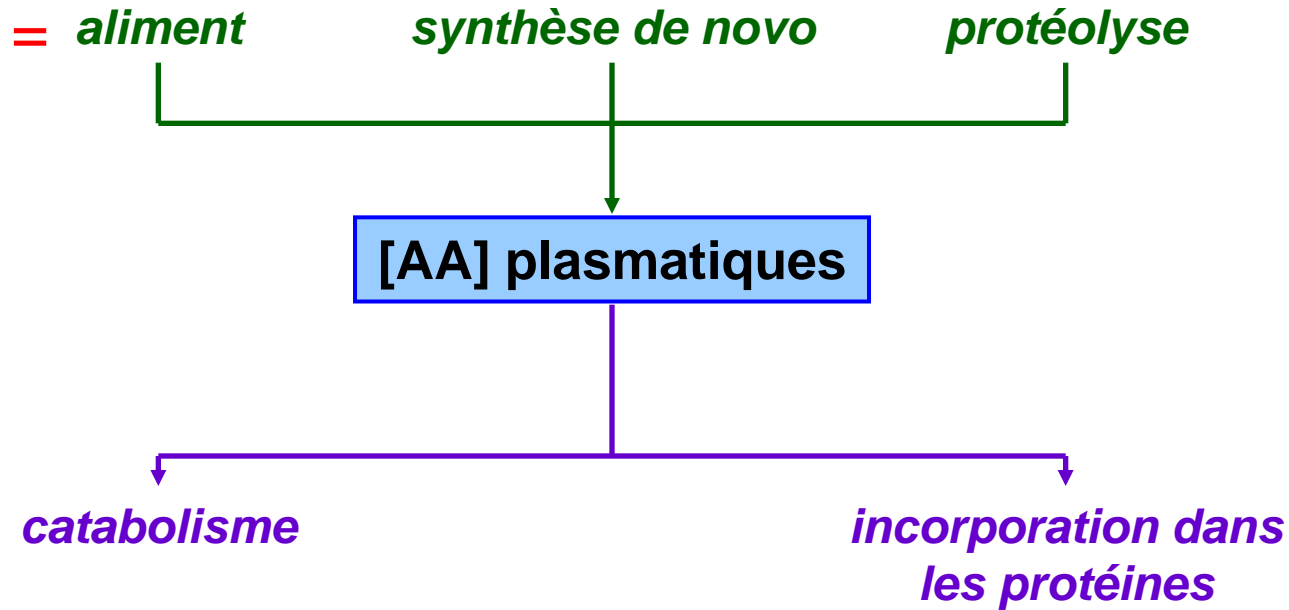


# \_03

## Métabolisme des acides aminés pendant la réponse immunitaire

# Etude du métabolisme des acides aminés

Les concentrations plasmatiques en acides aminés peuvent être utilisées pour détecter des changements de leur métabolisme



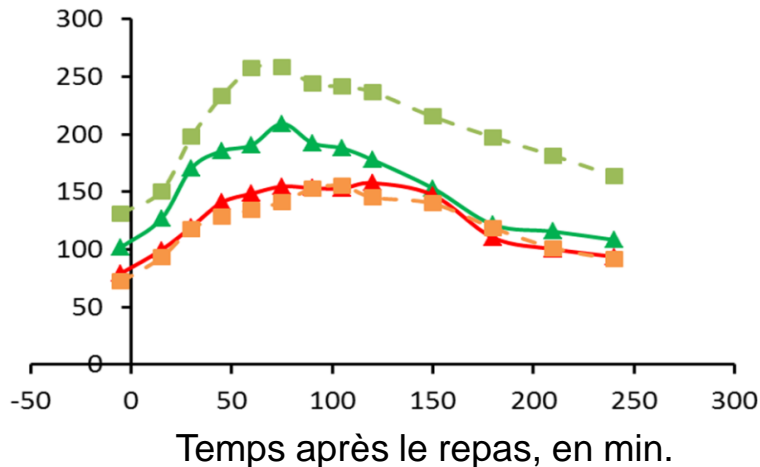
# Conséquence d'une infection respiratoire chez le porcelet sur la thréonine et l'arginine\*

Chez des porcelets co-infectés par le mycoplasme et un virus grippal H1N1, l'avidité est accrue pour la thréonine et l'arginine après le repas:

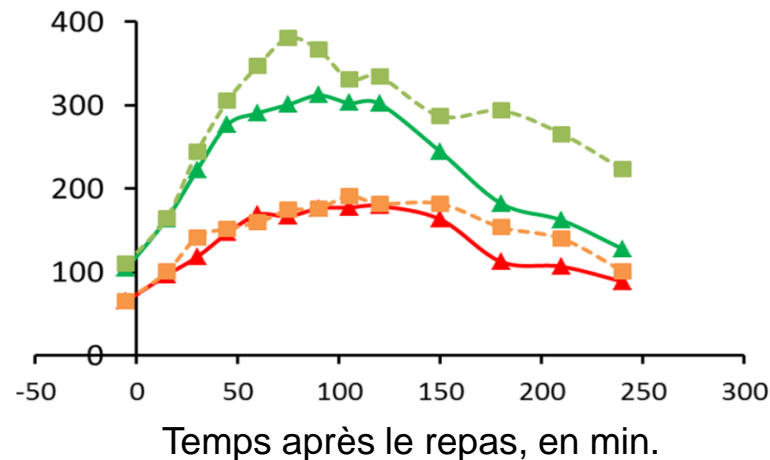
N = 6 / groupe

PV : 11-15 kg

Thréonine,  $\mu\text{M}$



Arginine,  $\mu\text{M}$



- ▲ Tém-AL
- Tém-Rest
- ▲ MH1N1-AL
- MH1N1-Rest

\*Les concentrations en acides aminés plasmatiques ont été mesurées après que les porcs aient tous reçus la même quantité d'aliment (200g) après une période de jeûne nocturne.

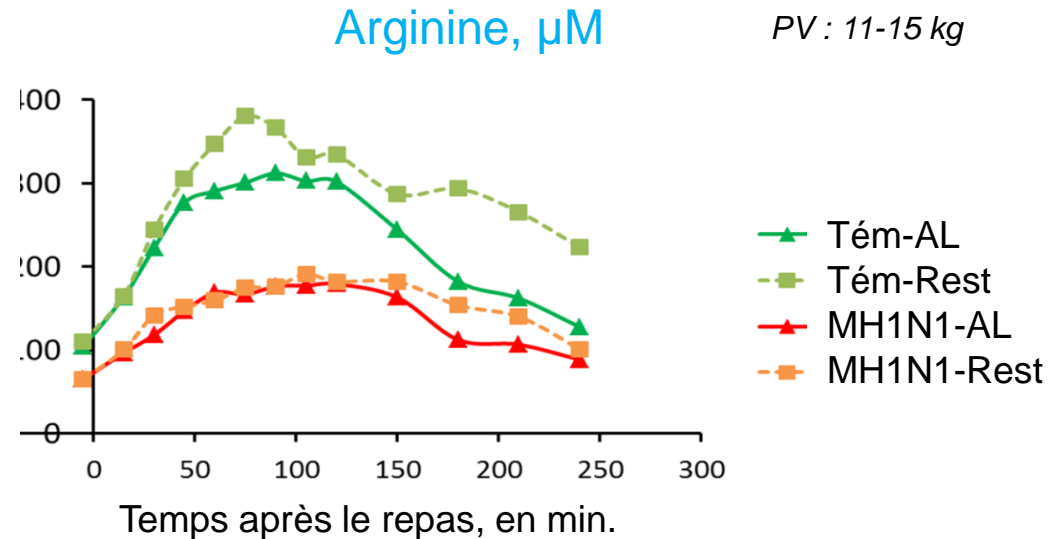
Le test a été réalisé 23 j après inoculation de Mycoplasme, et 3 j après inoculation de grippe H1N1.

(Le Floc'h, 2014)

# Conséquence d'une infection respiratoire chez le porcelet sur la thréonine et l'arginine

Chez des porcelets co-infectés par le mycoplasme et un virus grippal H1N1, l'avidité est accrue pour la thréonine et l'arginine après le repas:

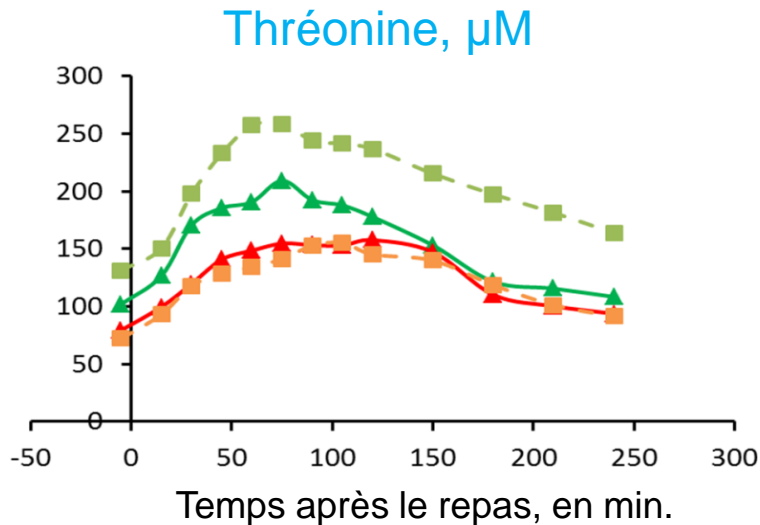
=> Utilisée pour la synthèse de NO par l'enzyme iNOS?



(Le Floc'h, 2014)

# Conséquence d'une infection respiratoire chez le porcelet sur la thréonine et l'arginine

Chez des porcelets co-infectés par le mycoplasme et un virus grippal H1N1, l'avidité est accrue pour la thréonine et l'arginine après le repas:

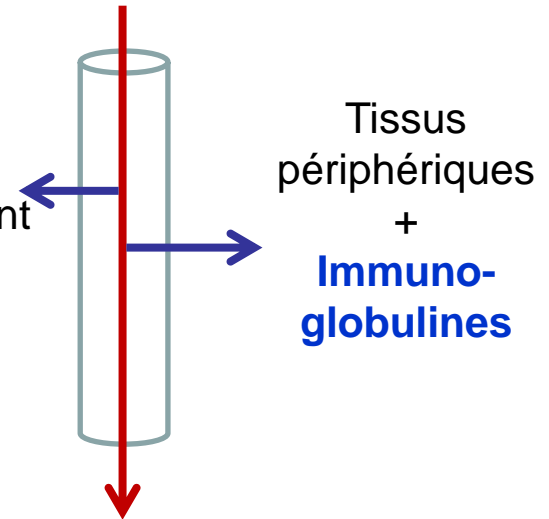


50 % de la Thr est prélevées par les viscères immédiatement après absorption

=> incorporation dans les mucines

(13-26 % de Thr / AA totaux)

Thr alimentaire

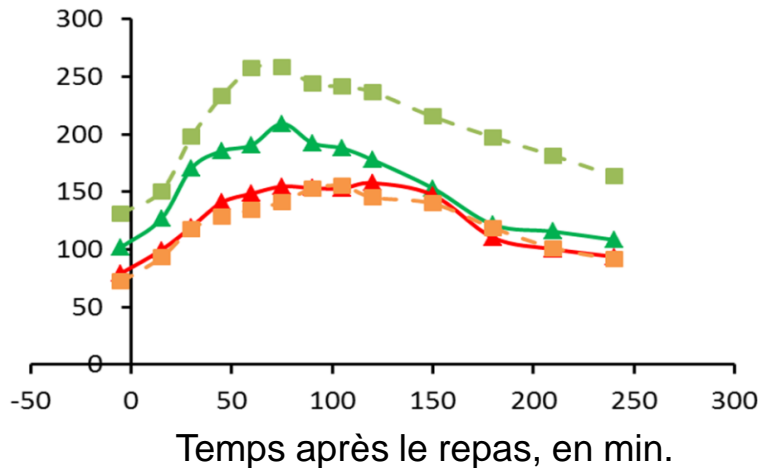


(Le Floc'h, 2014)

# Conséquence d'une infection respiratoire chez le porcelet sur la thréonine et l'arginine

Chez des porcelets co-infectés par le mycoplasme et un virus grippal H1N1, l'avidité est accrue pour la thréonine et l'arginine après le repas:

Thréonine,  $\mu\text{M}$



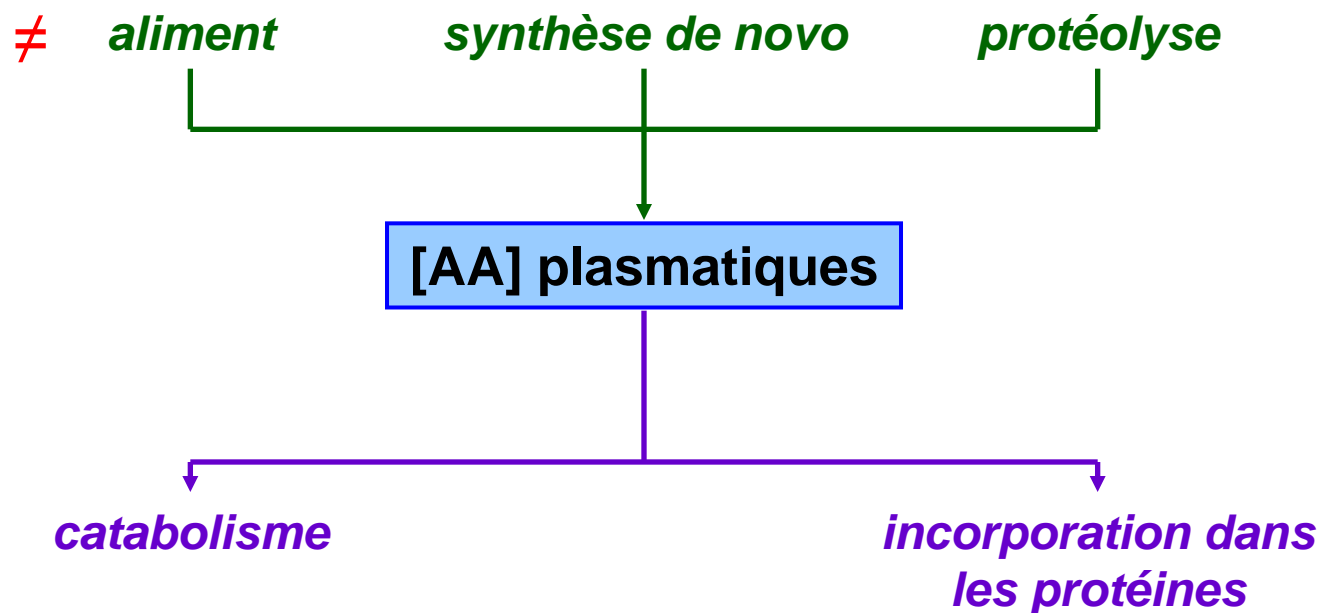
IgG (mg/mL) J-14 J-4 J+7

C-AL	2.86	1.56	2.84
C-FR	2.35	1.93	2.74
MH1N1-AL	2.75	2.3	7.99
MH1N1-FR	2.68	2.14	8.28

=> Thr utilisée pour la synthèse de protéines riches en Thr comme les immunoglobulines?

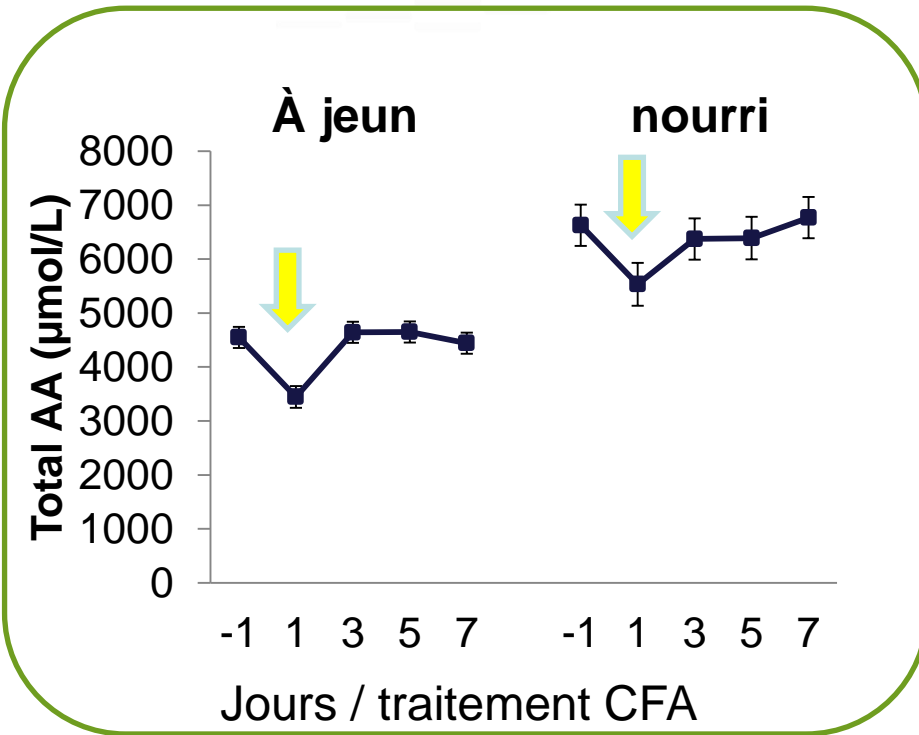


# Conséquence d'une inflammation respiratoire chez le porcelet sur le pool total d'acides aminés

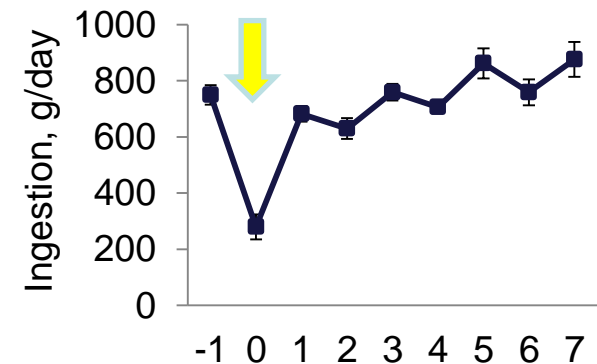
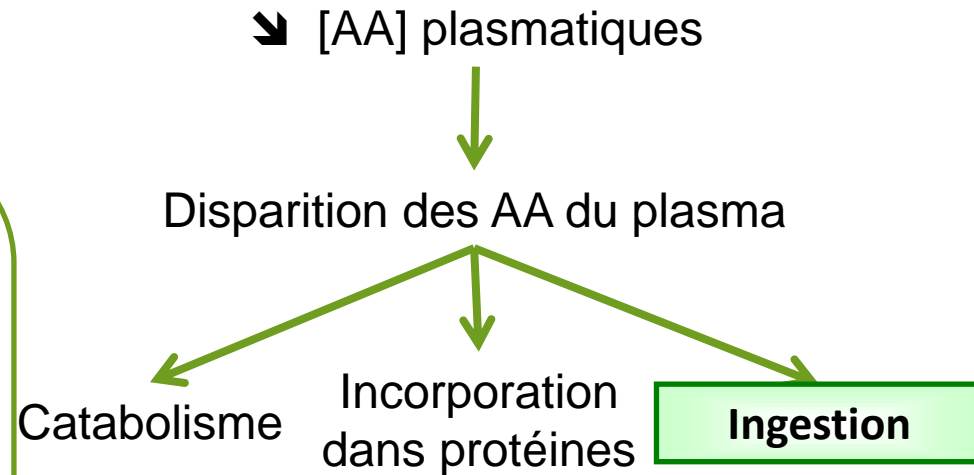


# Conséquence d'une inflammation respiratoire chez le porcelet sur le pool total d'acides aminés\*

## Concentrations en acides aminés totaux

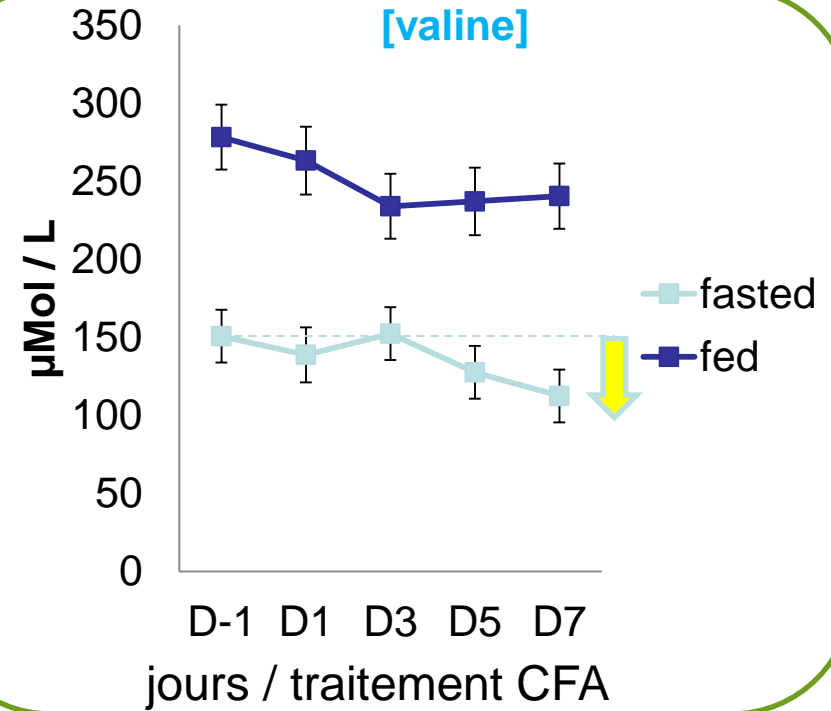
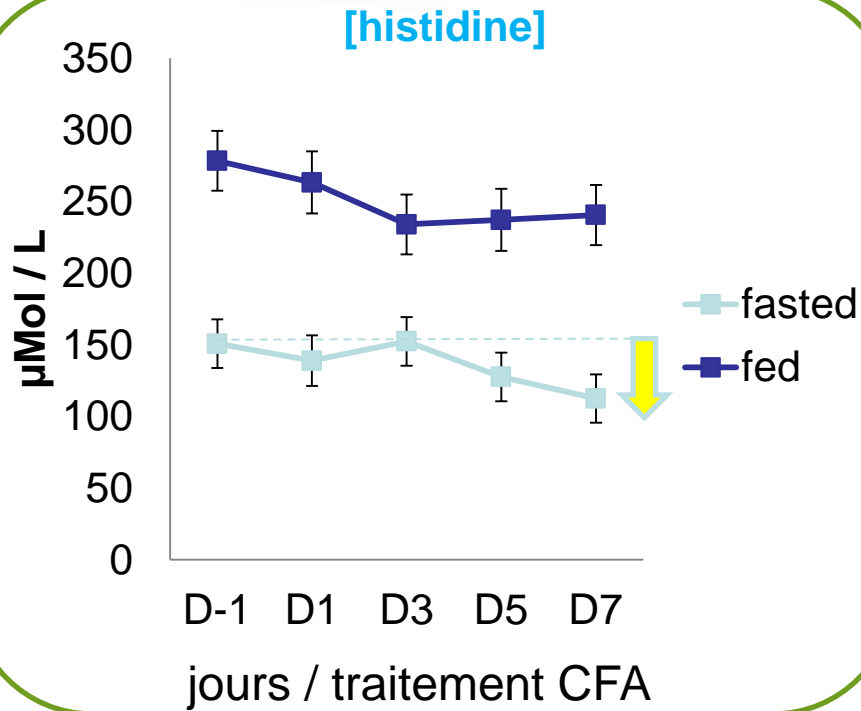


\*L'inflammation pulmonaire a été induite par injection d'adjuvant de Freund (CFA) par voie intra-veineuse au jour J0.



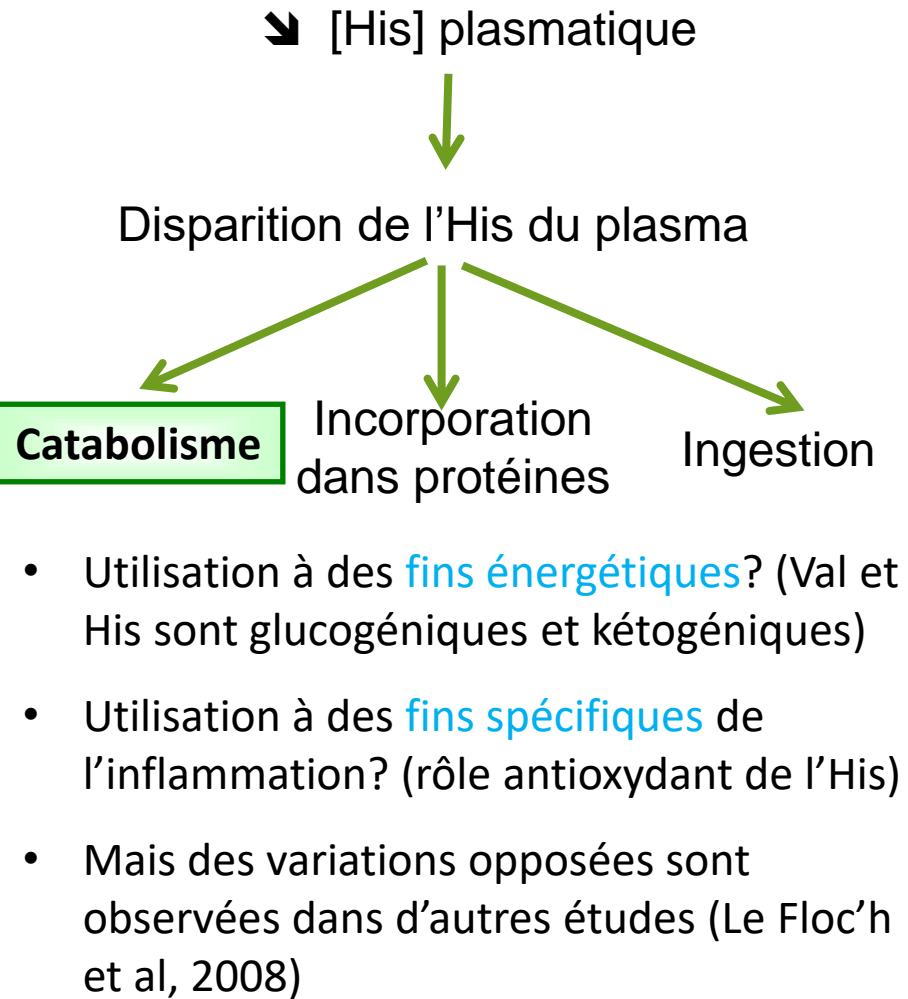
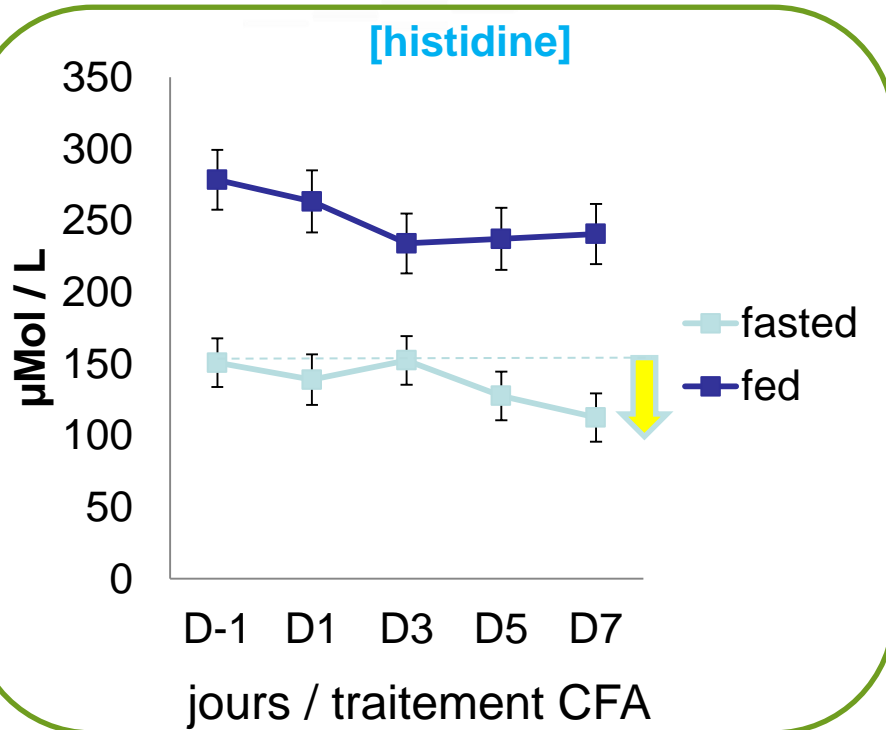
(Merlot et al, 2016)

# Conséquence d'une inflammation respiratoire chez le porcelet pour l'histidine et la valine\*



\*L'inflammation pulmonaire a été induite par injection d'adjuvant de Freund (CFA) par voie intra-veineuse au jour J0.

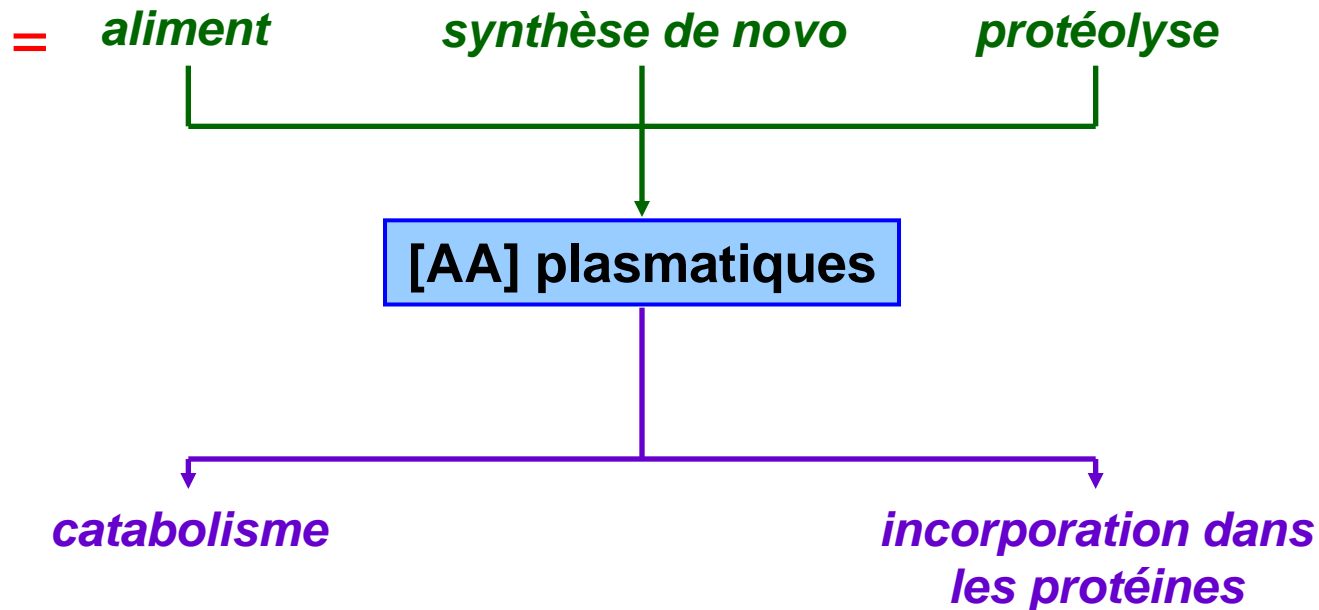
# Conséquence d'une inflammation respiratoire chez le porcelet pour l'histidine et la valine\*



=> Suggère un **niveau sub-limitant** dans les régimes?

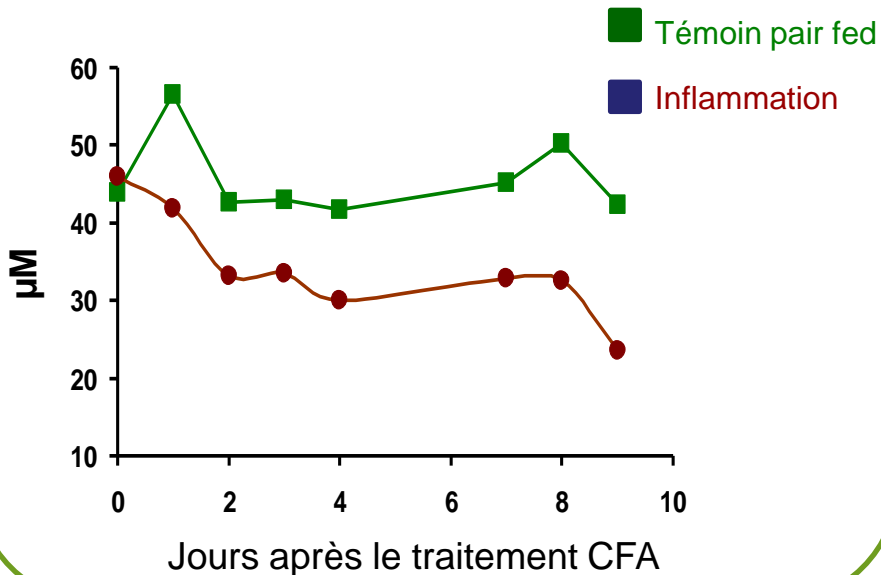


# Conséquence d'une inflammation respiratoire chez le porcelet pour le tryptophane



# Conséquence d'une inflammation respiratoire chez le porcelet pour le tryptophane\*

[Tryptophane]



\*L'inflammation pulmonaire a été induite par injection d'adjuvant de Freund (CFA) par voie intra-veineuse au jour J0.

↘ [Trp] plasmatique

Disparition du Trp du plasma

Catabolisme

Incorporation dans protéines riches en Trp

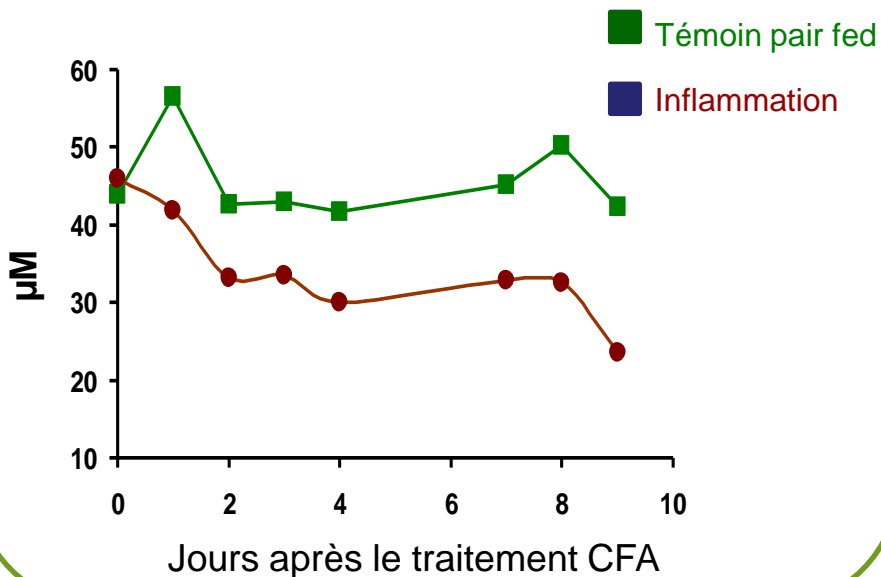
~~Ingestion~~

- Incorporation dans les protéines inflammatoires de la phase aiguë ? (haptoglobine ↗ dans le lot CFA)
- Catabolisme spécifique du Trp pendant l'inflammation?

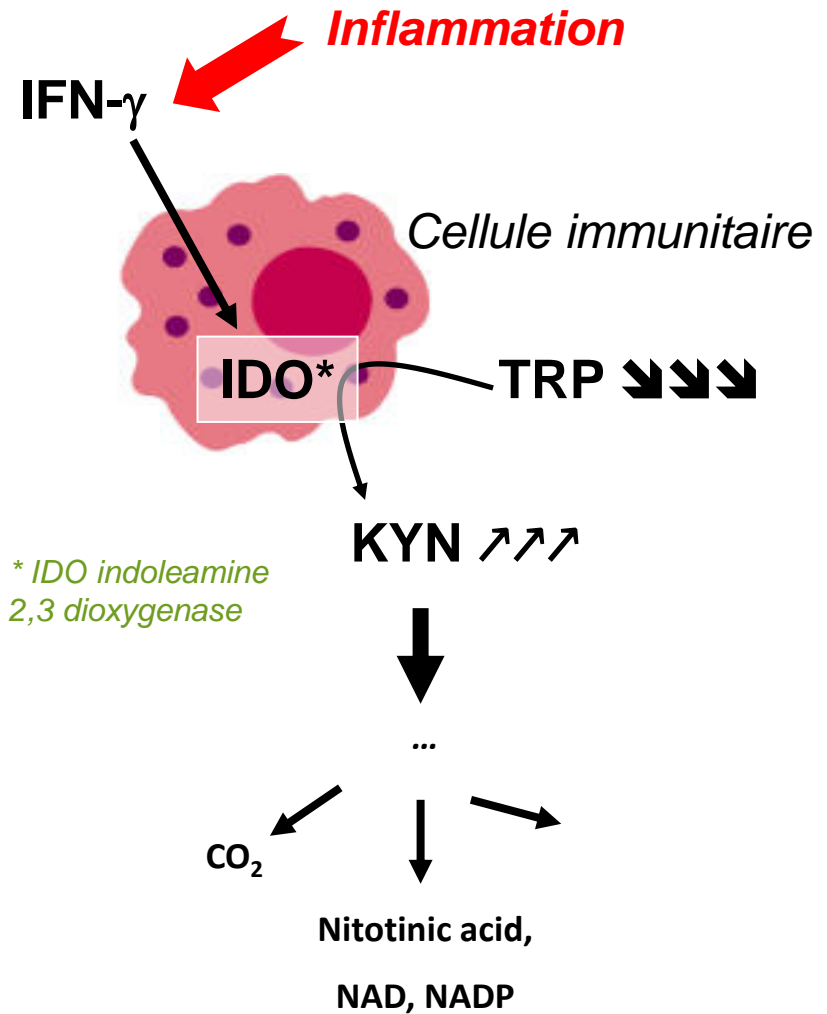
(Melchior et al, 2005)

# Conséquence d'une inflammation respiratoire chez le porcelet pour le tryptophane\*

[Tryptophane]

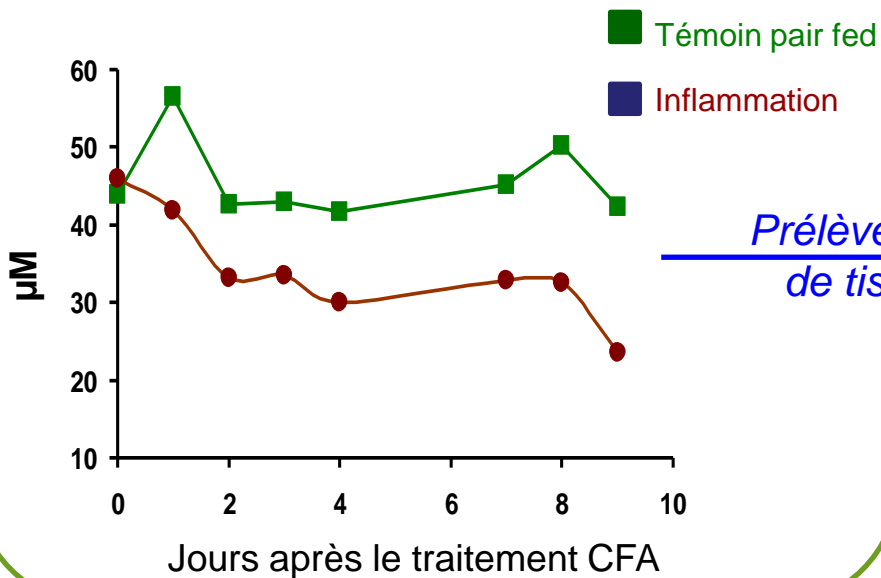


\*L'inflammation pulmonaire a été induite par injection d'adjuvant de Freund (CFA) par voie intra-veineuse au jour J0.

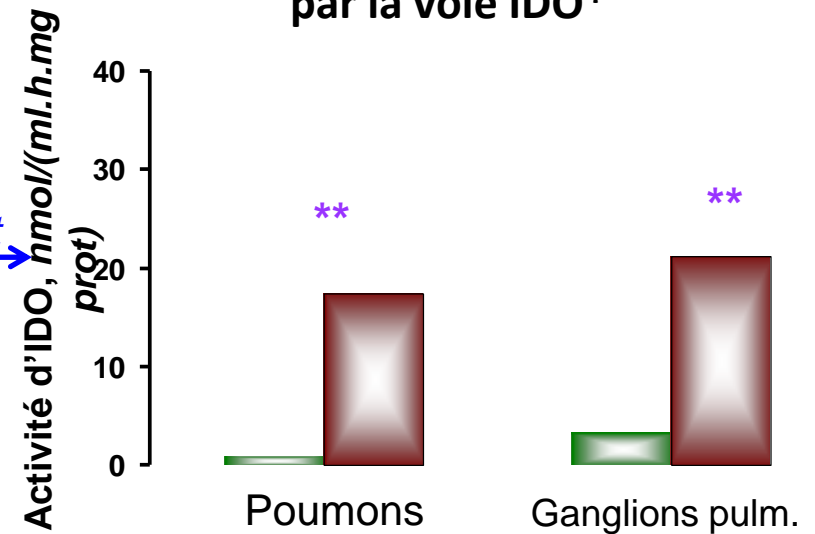


# Conséquence d'une inflammation respiratoire chez le porcelet pour le tryptophane\*

## [Tryptophane à jeun]



## ↗ du catabolisme du TRP par la voie IDO\*



\*L'inflammation pulmonaire a été induite par injection d'adjuvant de Freund (CFA) par voie intra-veineuse au jour J0.

\* IDO indoleamine 2,3 dioxygénase

(Melchior et al, 2005)





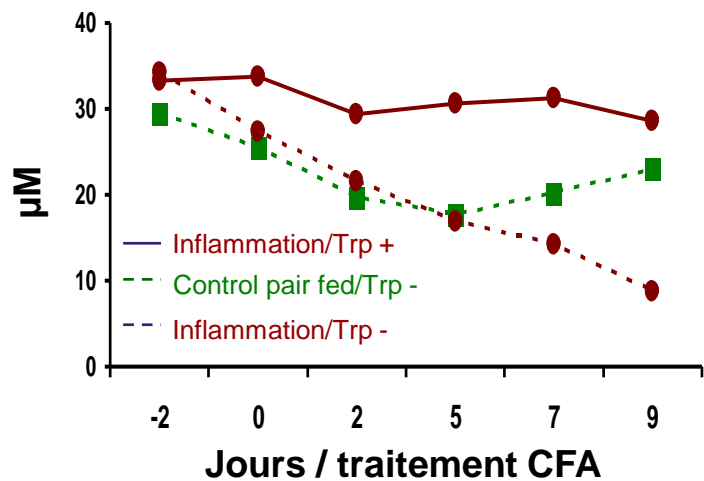
**\_04**

# Quels ajustements nutritionnels pour soutenir les défenses immunitaires et la santé?

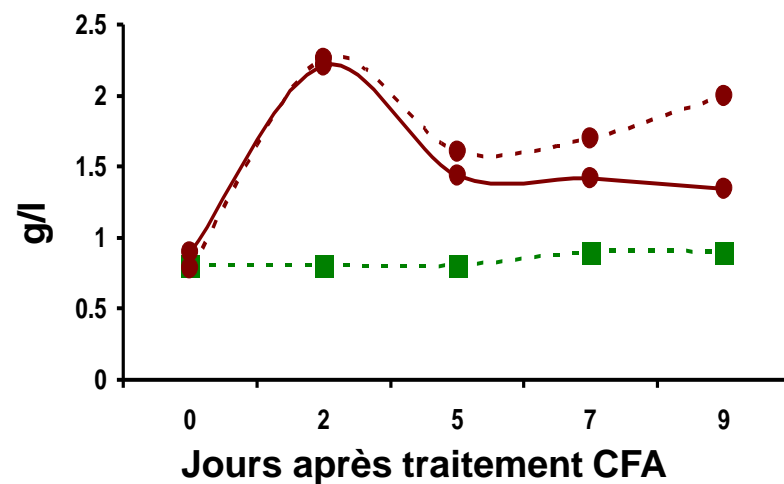
# Influence du tryptophane alimentaire pendant une inflammation pulmonaire\*

\*Porcelets exposés à une inflammation pulmonaire chronique induite par l'injection de CFA et nourris avec un régime légèrement déficient ou approprié en tryptophane (1.5 vs. 2.0 g de Trp/kg d'aliment).

## [Tryptophane plasmatique à jeun]



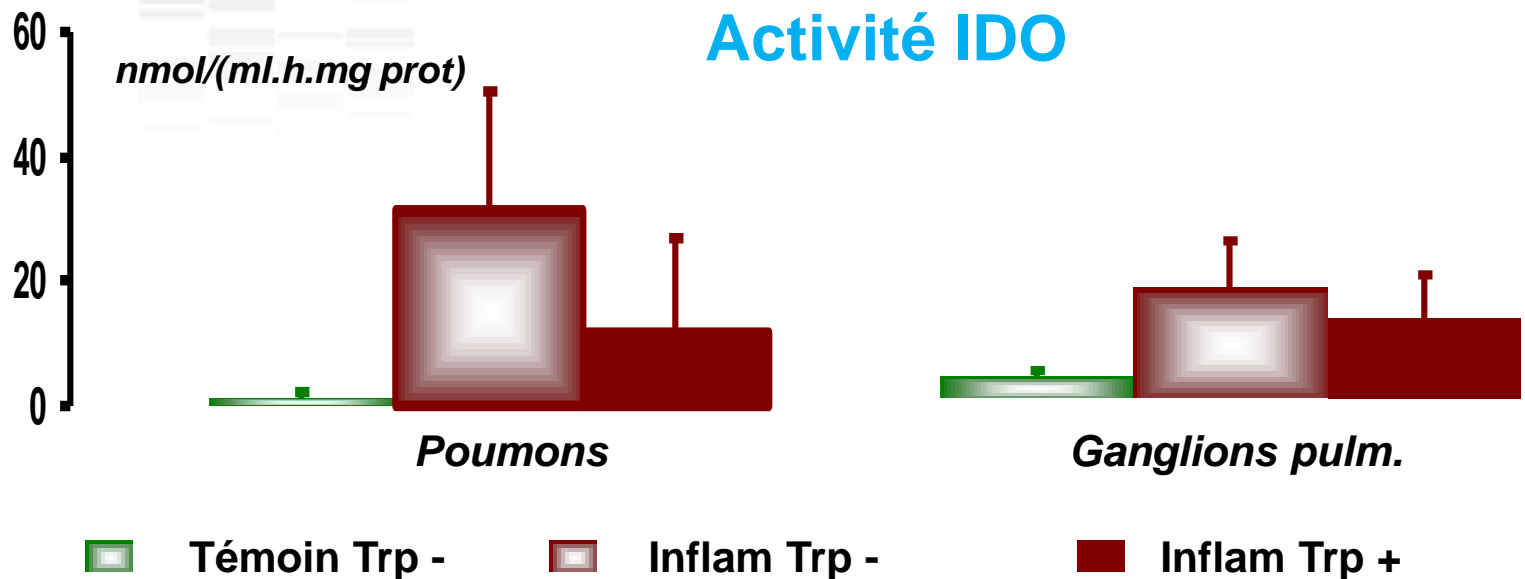
## [haptoglobine plasmatique]



**La supplémentation en TRP maintient les concentrations plasmatiques de TRP et limite l'inflammation**

(Eckardt et al 2009)

# Influence du tryptophane alimentaire pendant une inflammation pulmonaire



## Poids poumons (g / kg poids vif)

Témoins	Inflam Trp-	Inflam Trp+
143	204	153

**La supplémentation en Trp diminue l'inflammation pulmonaire et l'activité d'IDO**

(Melchior et al 2004)

# Influence du tryptophane alimentaire pendant une inflammation

- TRP au-delà des recommandations (0.30 vs 0.18%) limite le stress oxydant induit par des injections de diquat\* chez le porcelet:

- SOD\* and GPx\* dans le foie et ➤ MDA\* plasmatique

- Urée plasmatique

- Pas d'impact positif sur les performances de croissance

*Mao et al 2014*

*\* Diquat : un herbicide connu pour induire du stress oxydant; SOD and GPx : enzymes anti-oxydantes, MDA: biomarqueur de stress oxydant*

- TRP au-delà des recommandations (0.24 vs 0.74%) réduit l'impact du sevrage:

- réponse du cortisol salivaire

- Maintient la morphologie intestinale

- Pas d'impact positif sur les performances de croissance

*Koopmans et al 2006*

- TRP administré par voie intra-gastrique réduit les lésions intestinales causées par le DSS\* chez des porcelets nouveau-nés:

- Réponse inflammatoire locale

- Meilleure santé (diarrhées moins sévères)

*Kim et al J 2010*

*\* Dextran sodium sulfate*

**La supplémentation en Trp peut être une stratégie adaptée à l'animal malade**



.036

# Conclusion

## Perspectives en recherche

- ✓ Les interactions entre l'alimentation et la santé sont complexes et diverses
- ✓ Besoin de connaissances supplémentaires
  - Fonctions spécifiques des nutriments au-delà des performances de production
  - Rôle de la flore digestive

## Perspectives pour une application au terrain

Existence de différentes stratégies possibles pour **la formulation des aliments** et **les pratiques alimentaires** pour préserver la santé et les performances:

- Stratégie préventive → identifier les nutriments sub-limitants
- Stratégie curative → problème de l'ingestion
- Stratégie corrective → favoriser la croissance compensatrice