2006. Journées Recherche Porcine, **38**, 399-406.

Effets de la consommation d'aliment naturellement contaminé par du déoxynivalénol (DON) sur la réponse vaccinale du porc

Philippe PINTON (1), Francesc ACCENSI (1), Erwan BEAUCHAMP (1), Anne Marie COSSALTER (1), Patrick CALLU (2), François GROSJEAN (2) et Isabelle P. OSWALD (1)

(1) INRA. Unité de Pharmacologie-Toxicologie, 180 chemin de Tournefeuille, 31931 Toulouse cedex 9
(2) Arvalis - Institut du végétal, 27 rue de la Vistule, 75013 Paris

ppinton@toulouse.inra.fr

Effets de la consommation d'aliment naturellement contaminé par du déoxynivalénol (DON) sur la réponse vaccinale du porc

Un essai a été conduit sur 24 porcs afin d'étudier les effets de la consommation pendant 9 semaines d'un aliment naturellement contaminé par 2500 µg de DON/kg sur la réponse immunitaire vaccinale. Dix animaux ont reçu à partir de l'âge de 5 semaines un aliment contaminé et 14 ont reçu un aliment témoin non contaminé. A l'âge de 6 et 7,5 semaines, tous les animaux ont été "vaccinés" avec 2 mg d'ovalbumine diluée dans de l'adjuvant de Freund à l'exception de 4 animaux recevant l'aliment témoin et utilisés comme témoins de vaccination. L'ingestion d'aliment contaminé par le DON n'a pas affecté significativement la vitesse de croissance des animaux ni leur hémogramme. En revanche, l'ingestion de DON a modifié la réponse immunitaire humorale et cellulaire des porcs. L'ingestion de DON a augmenté la concentration sérique totale en immunoglobulines des classes A et M et chez les animaux vaccinés, la concentration en IgA et IgG spécifiques dirigées contre l'ovalbumine. Le DON n'a pas modulé la capacité de prolifération de lymphocytes lors d'une stimulation mitogénique non spécifique. En revanche, chez les animaux vaccinés, il a augmenté, de façon transitoire, la capacité des lymphocytes à proliférer lors d'une stimulation antigénique. En conclusion, le DON présent dans l'alimentation à une teneur moyenne pendant une longue période affecte le système immunitaire des porcs lors d'une réponse "vaccinale" à l'ovalbumine, ce qui laisse penser qu'il pourrait également affecter le système immunitaire des porcs lors d'une réponse à une vaccination contre un agent pathogène.

Effects of consumption of naturally contaminated feed by deoxynivalenol (DON) on the vaccinal immune response in pigs

A feeding trial has been carried out for 9 weeks on 24 pigs to determine the effects of a naturally deoxynivalenol contaminated diet (2500 µg/kg DON) on the vaccinal immune response. From the 5 weeks of age, 10 animals received a contaminated feed whereas 14 received a control non contaminated feed. At the age of 6 and 7.5 weeks, all the animals were vaccinated with 2mg of ovalbumin diluted in Freund adjuvant except for 4 animals receiving control feed that were kept as internal control for the vaccination protocol. The ingestion of DON contaminated feed did not significantly affect the animal growth rate and their haemogramm. By contrast, the humoral and the cellular immune responses of the pigs were modified. Indeed, the ingestion of DON increased the total serum concentration of class A and M immunoglobulins. It also increased, in the vaccinated animals, the concentration of specific IgA and IgG directed towards ovalbumin. It did not modulate the capacity of lymphocytes to proliferate upon a nonspecific mitogenic stimulation. On the other hand, in the vaccinated animals, the ingestion of DON contaminated feed increased, in a transient manner, the capacity of the lymphocytes to proliferate upon an antigenic stimulation. In conclusion, ingestion during a long period of feed contaminated with moderate level of DON modulates the immune response of pigs during a vaccination with ovalbumin. This would suggest that DON could also affect the immune system of the pigs during a vaccinal response against a pathogenic microorganism.

INTRODUCTION

Les mycotoxines sont des métabolites secondaires produits par certaines moisissures. Elles peuvent contaminer les denrées alimentaires destinées à l'homme ou à l'animal. En Europe, les conditions climatiques sont propices au développement sur les céréales, de souches de *Fusarium* susceptibles de produire du déoxynivalénol (DON). Cette mycotoxine, qui appartient au groupe des trichothécènes, résiste à la chaleur et persiste après disparition du champignon. En Europe, la contamination par le DON touche 57 % des échantillons analysés, principalement des céréales. Pour 7 % d'entre eux, la concentration est supérieure à 750 µg/kg (European Commission, 2003).

Le porc est l'espèce d'élevage la plus sensible au DON. De plus, son alimentation riche en céréales fait qu'il est particulièrement exposé à cette toxine. A des concentrations élevées (15 à 20 000 µg/kg) le DON provoque refus alimentaire et vomissements. Aux faibles concentrations, plusieurs études réalisées sur des porcelets ou sur des porcs en croissance ont montré que le DON peut diminuer la consommation alimentaire et altérer la réponse immunitaire (D'Mello et al., 1999 ; Rotter et al., 1996 ; Swamy et al., 2002). Plusieurs essais montrent que chez le porc l'indice de consommation est affecté à partir de 3000 µg/kg (D'Mello et al., 1999 ; Grosjean et al., 2003). L'effet sur la réponse immunitaire a été mis en évidence par l'augmentation de la concentration sérique en immunoglobulines de classe A (Grosjean et al., 2002 ; Swamy et al., 2002 ; Pinton et al., 2004) mais aussi par l'augmentation de la prolifération des lymphocytes après stimulation *in vitro* par un agent mitogène (Øvernes et al., 1997 ; Grosjean et al., 2002 ; Pinton et al., 2004). La plupart des données concernant les effets du DON sur le système immunitaire ont été obtenues chez des animaux dont le système immunitaire n'était pas stimulé naturellement. Chez la souris, une étude a cependant montré que lors d'une infection virale, l'ingestion d'une forte dose de toxine augmente la colonisation microbienne au niveau intestinal (Li et al., 2005). De même, l'exposition au lipopolysaccharide, un composant de la paroi des bactéries Gram+, potentialise les effets pro inflammatoires et cytotoxiques du DON (Uzarski et al., 2003 ; Islam et Pestka, 2005). Très peu de données concernent les effets du DON sur la réponse immunitaire vaccinale du porc (Øvernes et al., 1997 ; Rotter et al., 1994).

L'objectif de cette étude était d'analyser l'impact d'une concentration moyenne de DON dans l'aliment (2500 µg/kg) sur la réponse immunitaire à médiation cellulaire (prolifération lymphocytaire) et à médiation humorale (synthèse d'anticorps) chez des animaux vaccinés expérimentalement.

1. MATÉRIELS ET MÉTHODES

1.1. Composition et caractéristiques des blés et des aliments

Deux lots de blé (sain ou fusarié) sélectionnés par ARVALIS-Institut du végétal ont permis de fabriquer quatre aliments expérimentaux : 2 aliments de type porcelet 1er âge, sain (P1S) et contaminé (P1C), distribués pendant les 4 premières semaines de l'essai et 2 aliments de type 2ème âge sain (P2S) et contaminé (P2C), distribués jusqu'à la fin de l'expérience. Les teneurs en protéines, minéraux et matière grasse ont été mesurées par le laboratoire de biochimie d'Arvalis (Boigneville) (Tableau 1). Leur teneur en fusariotoxines a été déterminée par le laboratoire EUROFINS et a montré une absence de contamination des aliments témoins et une mono-contamination des aliments contaminés (Tableau 1).

1.2. Animaux et schéma expérimental

Vingt-quatre porcelets mâles issus de croisement femelle Large-White/Landrace X verrat Duroc/Piétrain/Large-White

Tableau 1 - Composition et caractéristiques des aliments

aliment	1er âge		2ème âge	
	Sain (P1S)	**Contaminé (P1C)**	**Sain (P2S)**	**Contaminé (P2C)**
Composition (%)				
Blé	53,46	48,11	55,8	49,16
Orge	12,43	12,05	23,19	23,22
Tourteau de soja	12,0	16,8	14,8	20,0
Huile de soja	2,0	3,0	1,0	2,5
Lait écrémé	15,0	15,0	-	-
AMV et acides aminés	5,11	5,04	5,21	5,62
Caractéristiques prévisionnelles				
MAT (g/kg à 870 g de MS)	227,3	222,8	203,2	198,9
DON (µg / kg brut)	< LD *	2463	< LD *	2517
NIV (µg / kg brut)	< LD *	14	< LD *	15
ZEN (µg / kg brut)	< LD *	5	< LD *	5
Caractéristiques mesurées				
MAT (g/kg à 870 g de MS)	227,8	223,1	203,5	200,4
DON (µg / kg brut)	42	2477	43	2210
NIV (µg / kg brut)	< LD *	< LD *	< LD *	< LD *
ZEN (µg / kg brut)	< LD *	< LD *	< LD *	< LD *

** Limites de détection : Déoxynivalénol (DON) : 30 µg/kg brut ; Nivalénol (NIV) : 50 µg / kg brut ; Zéaralenone (ZEN) : 20 µg / kg brut*

sevrés à 28 jours ont été répartis immédiatement après leur sevrage en 3 groupes de poids homogène. L'acclimatation au nouvel environnement a duré une semaine avec l'aliment P1S avant la distribution d'un des deux aliments P1S ou P1C. Quatre jours après le début de l'expérience, 20 animaux ont été vaccinés par injection sous-cutanée de 2 mg d'ovalbumine (Sigma, St-Quentin Fallavier) diluée dans de l'adjuvant incomplet de Freund (Sigma). L'injection de rappel a été réalisée après 15 jours de traitement. Dix animaux vaccinés ont reçu les aliments témoins (animaux témoins), 10 animaux vaccinés ont reçu les aliments contaminés (animaux DON) et les 4 animaux non vaccinés, témoins internes de l'efficacité de la vaccination, ont reçu les aliments témoins (témoins non vaccinés). Les aliments ont été distribués à volonté. La consommation alimentaire ainsi que le poids des animaux ont été mesurés de façon hebdomadaire durant toute l'expérience.

1.3. Prélèvements sur les animaux

Pour chaque animal, un prélèvement sanguin hebdomadaire a été réalisé à la veine jugulaire gauche dans des tubes contenant un anticoagulant. Les échantillons prélevés sur héparine de sodium ont servi au dosage plasmatique des immunoglobulines (Ig) et aux tests fonctionnels de prolifération lymphocytaire. Après 28 jours et 56 jours de traitement, des prélèvements supplémentaires sur EDTA ont servi à réaliser l'hémogramme.

1.4. Paramètres mesurés

1.4.1. Paramètres hématologiques

L'hémogramme (numérations des hématies, des leucocytes et des plaquettes, hématocrite, hémoglobinémie, volume globulaire moyen, concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine) a été obtenu à l'aide d'un analyseur d'hématologie Abacus junior vet (Union City, CA).

1.4.2. Prolifération des lymphocytes

L'évaluation de la capacité de prolifération des lymphocytes a été réalisée à partir de sang total dilué au 1/30^{e} dans du milieu de culture DMEM complet (Eurobio, Les Ulis). Les lymphocytes ont été stimulés de manière non spécifique avec 10 µg/ml de concanavaline A (Con A) (Sigma) ou de manière spécifique avec 10 µg/ml d'ovalbumine (Sigma). Des puits non stimulés ont servi de contrôle. Les cellules ont été incubées dans des plaques à 96 puits pendant 48 heures avant l'ajout de 0,5 µCi/puits de [^{3}H] méthylthymidine (MP Biomedicals, Illkirch). Après 24 heures de culture additionnelles, l'ADN des cellules a été récolté sur des filtres de fibre de verre et la prolifération lymphocytaire a été évaluée par le comptage en scintillation liquide de la radioactivité incorporée dans les cellules. Les résultats ont été exprimés en coups par minutes (cpm).

1.4.3. Concentration plasmatique en immunoglobulines

La concentration en immunoglobulines totales a été déterminée par ELISA dans les plasmas dilués au 1/4000^{e} (IgA), 1/60000^{e} (IgG) et 1/6000^{e} (IgM). Les anticorps de capture ont été utilisés à la concentration de 10 µg/ml. Les anticorps de détection, couplés à l'enzyme peroxydase de raifort, ont été utilisés à la concentration de 25 ng/ml (IgA), 10 ng/ml (IgG) et 10 ng/ml (IgM) selon les indications du fabricant (Bethyl, Interchim, Montluçon).
Pour le dosage des Ig spécifiques, l'ovalbumine (2 µg/ml) a été immobilisée sur la plaque ELISA pour la capture. Les plasmas ont été dilués au 1/800^{e} (IgG) et 1/50^{e} (IgA). Les anticorps de détection, anti-Ig porcines, couplés à l'enzyme peroxydase de raifort, ont été utilisés à la concentration de 125 ng/ml (IgA) et 30 ng/ml (IgG).
Les concentrations en Ig totales, exprimées en mg/ml, et les Ig spécifiques, exprimées en unités arbitraires, ont été déterminées par rapport à un sérum de référence.

1.5. Statistiques

Les résultats des paramètres hématologiques et immunitaires sont rapportés par leur moyenne ± l'erreur standard. Les données ont été analysées par des analyses de variance à un ou deux facteurs à l'aide du logiciel Statview. Les valeurs de probabilité P inférieures à 5 % ont été considérées comme significatives.

2. RÉSULTATS

2.1. Résultats des analyses des aliments utilisés

Les caractéristiques des aliments utilisés ont été conformes aux prévisions (Tableau 1). Seule la teneur en DON de l'aliment P2C a été trouvée un peu plus faible que celle attendue. Compte tenu de la difficulté habituelle d'échantillonnage, les teneurs en fusariotoxines des aliments sont rarement proches des teneurs prévisionnelles, et compte tenu de la bonne connaissance des lots de blé utilisés, nous avons choisi de prendre en considération les valeurs prévisionnelles plutôt que les teneurs mesurées.

2.2. Effets de la consommation de DON sur les paramètres zootechniques

Le poids des animaux a évolué de manière équivalente dans tous les groupes d'animaux : 19,4 ± 0,8 kg (témoins non vaccinés et sans DON), 21,5 ± 2,4 kg (témoins vaccinés sans DON), 22,1 ± 2,0 kg (vaccinés avec DON). Bien que nos installations n'aient pas permis une évaluation individuelle de la consommation alimentaire, nous n'avons pas observé de différences importantes entre les groupes d'animaux.

2.3. Effets de la consommation sur les paramètres hématologiques

Une analyse statistique à deux facteurs (régime alimentaire et temps) montre que les nombres de globules blancs, de lymphocytes, de monocytes, de granulocytes, de plaquettes, de globules rouges, le volume globulaire moyen, l'hématocrite, la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine et la concentration en hémoglobine ne sont pas modifiés par l'exposition au DON ($P > 0,08$) (Tableau 2).

Tableau 2 - Effet de l'exposition au DON sur l'hémogramme des porcs

	Prélèvement à 28 jours		Prélèvement à 56 jours	
Groupes d'animaux	**Témoin**	**DON**	**Témoin**	**DON**
Globules blancs (10^9 /L)	27,3 ± 6,9	25,5 ± 8,6	23,0 ± 8,5	19,2 ± 6,7
Lymphocytes (10^9 /L)	9,4 ± 2,3	11,2 ± 3,9	10,9 ± 4,5	12,8 ± 4,8
Monocytes (10^9 /L)	0,7 ± 0,2	0,7 ± 0,3	1,3 ± 0,9	1,0 ± 0,4
Granulocytes (10^9 /L)	16,3 ± 6,3	14,7 ± 5,4	10,1 ± 6,6	9,1 ± 3,1
Plaquettes (10^9 /L)	824 ± 196	526 ± 214	935 ± 246	738 ± 245
Globules rouges (10^{12} /L)	7,8 ± 0,8	7,8 ± 1,9	9,5 ± 1,9	9,9 ± 1,1
Volume globulaire moyen (fL)	42,3 ± 3,9	40,9 ± 3,1	35,8 ± 4,5	35,0 ± 4,5
Hématocrite (%)	32,0 ± 3,5	31,5 ± 2,9	31,8 ± 4,8	30,4 ± 1,7
Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (g/dL)	34,8 ± 22,3	26,4 ± 2,2	25,1 ± 4,4	24,1 ± 0,9
Concentration en hémoglobine (g/dL)	11,1 ± 5,6	8,4 ± 2,0	8,3 ± 1,1	8,3 ± 0,7

L'effet du DON sur les différents composants de l'hémogramme n'est pas significatif (P >0,08).

2.4. Effet du DON sur la prolifération lymphocytaire

Les résultats des tests de prolifération lymphocytaire après stimulation mitogénique et antigénique sont rapportés respectivement figure 1a et figure 1b.

Nous avons vérifié que la Con A stimulait la prolifération non spécifique des lymphocytes : les comptages obtenus dans les puits contenant la Con A étaient compris entre 40000 et 75000 cpm contre 500 à 3000 cpm pour les puits contrôle. En revanche, aucune différence dans la prolifération non spécifique des cellules provenant des animaux contrôle par rapport aux cellules provenant des animaux DON n'a été mise en évidence tout au long de l'expérience.

Les lymphocytes ont également été stimulés par l'antigène vaccinal, l'ovalbumine, afin d'étudier la réponse cellulaire spécifique. Tout d'abord, aucune prolifération en présence d'ovalbumine n'a été détectée chez les animaux non vaccinés. D'autre part, jusqu'au prélèvement suivant le rappel de vaccination et quelle que soit l'alimentation reçue, aucune prolifération cellulaire après stimulation par l'ovalbumine chez les animaux vaccinés n'a été observée. Par contre, à la 3ème semaine de traitement, soit 6 jours après le rappel de vaccination, la prolifération des lymphocytes des animaux DON a rapidement augmenté (+79,6 %, P=0,029) par rapport à celle des animaux contrôle. La semaine suivante, la prolifération des lymphocytes des 2 groupes d'animaux a atteint un niveau identique. Par la suite, la capacité à proliférer des lymphocytes des animaux contrôle est restée stable alors que celle des animaux DON a diminué (-19,7 %, P=0,056).

2.5. Effet du DON sur concentration plasmatique en IgA, IgG, IgM

Les résultats de l'impact du DON sur les réponses immunitaires humorales totales et spécifiques sont présentés respectivement dans les figures 2 et 3.

En début d'expérience, les concentrations plasmatiques en IgA, IgG et IgM totales étaient identiques dans tous les groupes d'animaux. Une augmentation significative des concentrations en IgA, IgG et IgM en fonction de l'âge des animaux a été observée. Par ailleurs, l'analyse statistique à deux facteurs (régime alimentaire et temps) a montré un effet stimulant du DON sur la production des IgA (+46,7 %, P=0,0001) et IgM (+19,1 %, P=0,0016) entre le début et la fin de l'expérience. Cet effet est visible notamment pour les IgA dès la 2ème semaine d'exposition à la toxine. La concen-

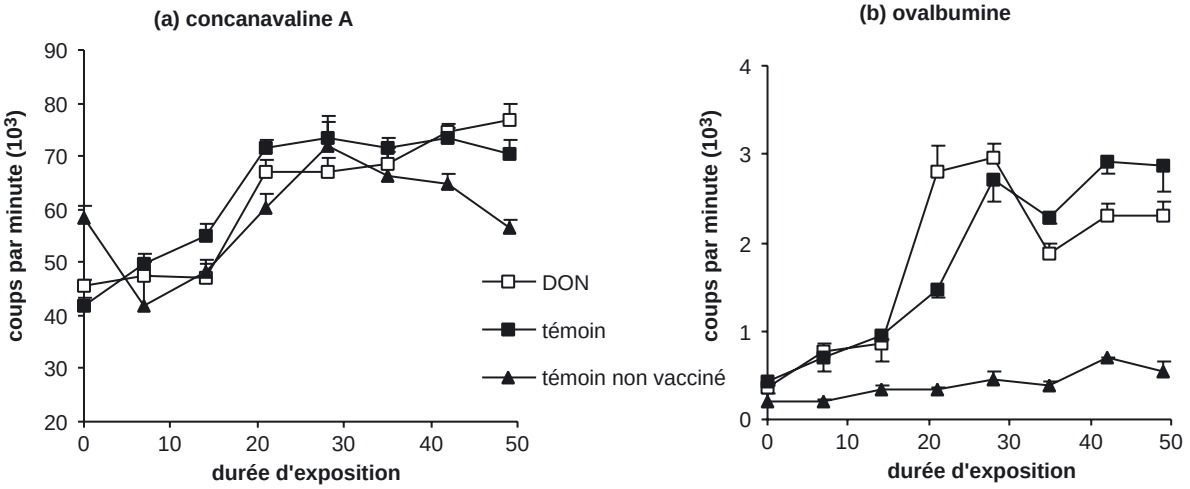

Figure 1 - Effet de l'exposition au DON sur la prolifération lymphocytaire non spécifique (stimulation par la concanavaline A) et spécifique (stimulation par l'ovalbumine)

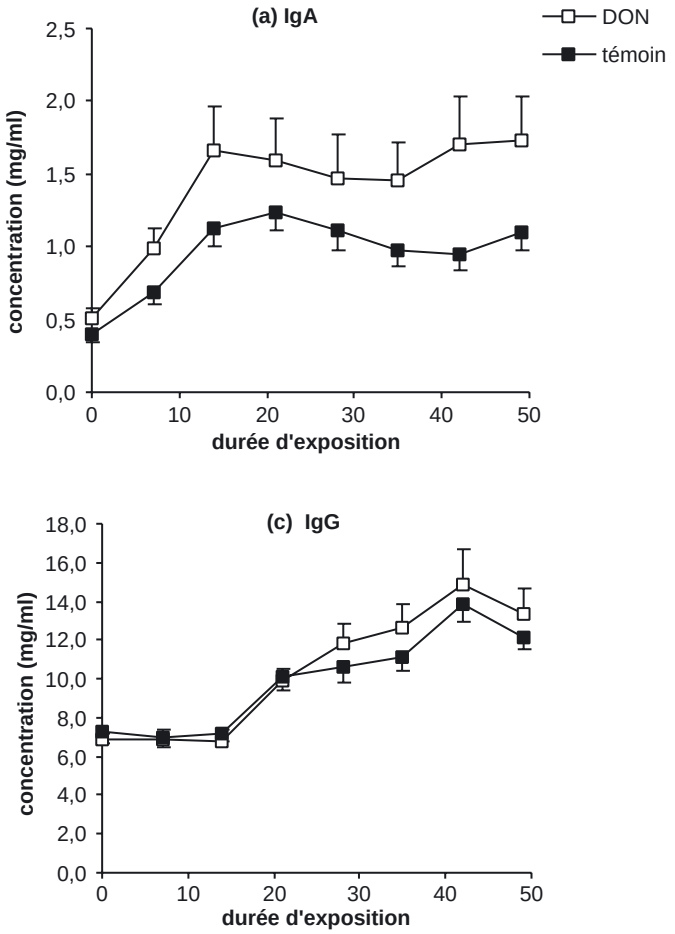

Figure 2 - Effet de l'exposition au DON sur la concentration plasmatique de différentes sous classes d'immunoglobulines

tration en IgG n'a pas été affectée significativement par le traitement (+4,8 %, P=0,288).

Comme attendu, les concentrations en IgG et IgA anti-ovalbumine dans les plasmas provenant des animaux non vaccinés ont été inférieures aux limites de détection. Chez les animaux vaccinés, ces concentrations en anticorps spécifiques ont augmenté dès le prélèvement suivant le rappel de vaccination. Une analyse statistique à deux facteurs (régime alimentaire et temps) a montré un effet stimulant du DON sur la production des IgA dirigées contre l'ovalbumine (+160 %, P=0,001). En revanche, le régime alimentaire a eu un impact modéré sur la concentration plasmatique en IgG (+15 %, P=0,178).

3. DISCUSSION

Dans la littérature, l'effet du DON le plus généralement décrit chez le porc est une sous-consommation alimentaire estimée à 4 % par 1000 µg/kg d'aliment pour les concentrations supérieures à 1000 µg DON/kg (Rotter et al., 1996 ; D'Mello et al., 1999 ; Dänicke et al., 2002). Cependant, les différentes études publiées ont été obtenues dans des conditions expérimentales différentes du point de vue notamment de la présentation de la toxine, du niveau de contamination, de l'âge des animaux, et du nombre de répétitions. Dans notre étude, nous n'observons pas d'effet important de la contamination de l'aliment par 2500 µg /kg de DON sur la consommation alimentaire ou sur le gain de poids des animaux. Cependant, nos installations et la conduite du protocole ne sont pas adaptées à des mesures précises des paramètres zootechniques pour observer des effets à ce niveau de contamination.

La consommation d'aliment contenant 2500 µg /kg de DON ne semble pas modifier les paramètres de l'hémogramme mesurés après 5 et 9 semaines de traitement. Les données publiées montrent que le DON ne semble affecter l'hémogramme qu'à des concentrations élevées. En effet, la consommation de 3000 µg/kg de DON pendant 32 jours

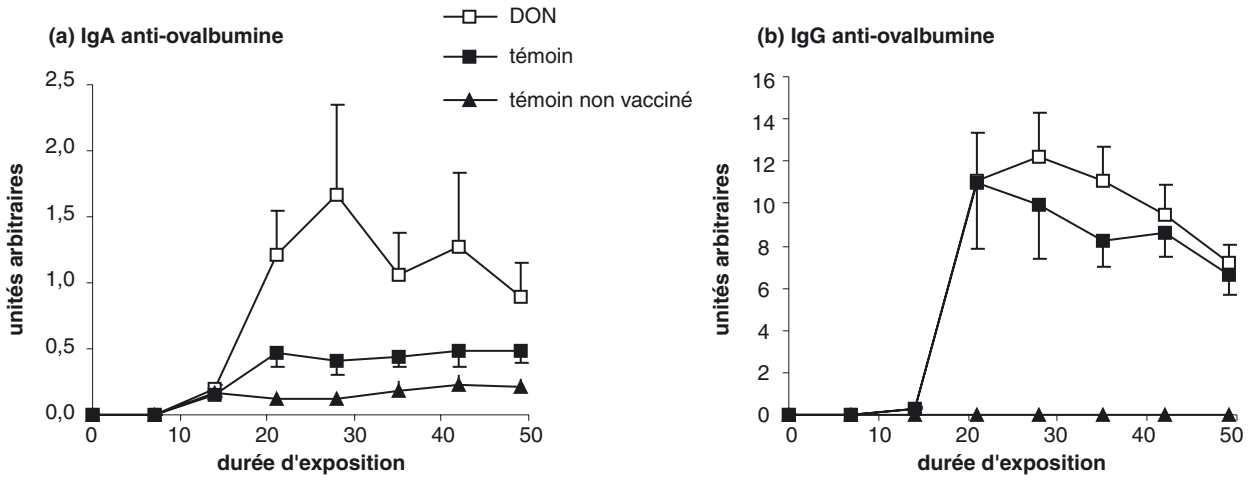

Figure 3 - Effet de l'exposition au DON sur la concentration plasmatique des immunoglobulines spécifiques

provoque une augmentation transitoire des globules rouges et de l'hématocrite (Prelusky et al., 1994) tandis que la consommation de 3500 µg/kg de DON pendant 12 semaines entraîne une diminution temporaire du volume globulaire moyen (Bergsjo et al., 1993). Le volume corpusculaire moyen ainsi que la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine ne sont pas modifiés par la consommation pendant 21 jours d'un aliment contaminé par 4600 µg/kg de DON (Swamy et al., 2002).

Plusieurs paramètres de la réponse immunitaire non spécifique et spécifique ont été analysés au niveau cellulaire et au niveau humoral. La prolifération cellulaire non spécifique n'est pas altérée par la consommation de DON. Nos résultats confirment des données obtenues chez des porcelets ou des porcs en croissance ingérant des aliments contaminés par 3000 à 4700 µg DON/kg d'aliment (Rotter et al., 1994 ; Øvernes et al., 1997). Nous avons également étudié la réponse humorale non spécifique et mis en évidence une augmentation de la concentration plasmatique en IgA chez les animaux ingérant du DON. Ces résultats sont en accord avec les données de la littérature obtenues chez le porc (Swamy et al., 2002 ; Grosjean et al., 2003). Le mécanisme qui conduit, après ingestion de DON, à la production d'IgA par certains lymphocytes B présents notamment dans les plaques de Peyer, a été caractérisé chez la souris et passe par la production par certains macrophages ou lymphocytes T, de cytokines telles que IL-2, IL-5 et IL-6, capables d'activer la production d'IgA (Pestka et Smolinski, 2005). Dans notre expérience, nous avons montré une augmentation significative de la concentration en IgM chez les animaux DON. Des résultats identiques ont été décrits chez des porcelets consommant pendant 28 jours un aliment contaminé par 4600 µg/kg de DON (Swamy et al., 2002 ; Grosjean et al., 2003). Chez la souris, en revanche, on observe une diminution des concentrations sériques en IgM et en IgG, qui dépendent de la concentration de DON ingérée (Forsell et al., 1986). Il semble donc que chez le porc et la souris l'ingestion de DON provoque une augmentation de la concentration sérique en IgA. En revanche, l'effet du DON sur les concentrations des autres classes d'immunoglobulines semble spécifique d'espèce.

L'évaluation de la réponse immunitaire à une vaccination, à la fois aux niveaux cellulaire et humoral, représente la partie originale de cette étude. La réponse cellulaire spécifique augmente chez les animaux exposés à la toxine. Dans un premier temps, on observe une augmentation de la prolifération cellulaire spécifique puis la consommation de DON durant 5 semaines entraîne une immunosuppression. Cet effet biphasique est à rapprocher des données obtenues in vitro et in vivo chez la souris où de faibles doses sont immunostimulatrices et provoquent l'induction de gènes codant pour des cytokines, tandis que les fortes doses entraînent une apoptose des macrophages ou des lymphocytes T et B (Azcona-Olivera et al., 1995 ; Pestka et al., 2004).

La réponse humorale spécifique (IgA et IgG anti-ovalbumine) est augmentée chez les animaux ingérant du DON. Chez le porc, les données bibliographiques ne décrivent pas cet effet immunostimulateur du DON. Ainsi, le titre en anticorps anti-globules rouges de mouton n'est pas modifié et la réponse anticorps à la toxine tétanique est significativement plus faible chez des porcs ingérant 3000 à 4700 µg DON/kg d'aliment (Rotter et al., 1994 ; Øvernes et al., 1997).

Chez la souris, lors d'une infection virale, l'ingestion unique d'une très forte dose de DON augmente la réponse IgA et IgG spécifique du virus (Li et al., 2005). De même, une alimentation contaminée par 25 000 µg DON/kg augmente la concentration sérique en IgA spécifique vis à vis d'antigènes distribués per os. En revanche, chez ces souris, on observe une diminution de la réponse IgG spécifique (Pestka et al., 1990). Le mode d'administration de l'antigène (injection intramusculaire versus administration par voie alimentaire) pourrait donc expliquer la différence obtenue sur l'effet du DON sur les IgG spécifiques. Il est probable que la dérégulation de la production d'immunoglobulines est contrôlée par les cytokines comme le TGF-β qui stimule la commutation isotypique vers les IgA ou les cytokines de type Th2 qui sont impliquées dans la différentiation terminale des lymphocytes B (Li et al., 2005). Dans ce but nous allons étudier l'expression de ces cytokines au niveau local (intestin, ganglion mésentérique) et systémique (rate, sang périphérique) chez les animaux ayant ou non ingéré du DON.

En conclusion, nous avons montré que le DON présent dans l'aliment des porcelets à une concentration moyenne (2500 µg/kg) modifie certains paramètres de la réponse immunitaire au niveau cellulaire et humoral, en particulier dans le cadre d'une vaccination. Les modifications observées vont à l'encontre d'une vision simpliste selon laquelle le DON aurait des effets imunosuppresseurs. Il semble maintenant intéressant de refaire la même expérimentation mais cette fois en remplaçant l'ovalbumine par un véritable vaccin afin d'évaluer les conséquences des modifications de la réponse vaccinale lors d'un challenge infectieux après vaccination.

REMERCIEMENTS

Cette étude entre dans le cadre du projet de recherches intégrées « RARE Fusariotoxines 2003-2006 » et a pu être réalisée grâce au soutien financier du Ministère français de la Jeunesse, de l'Education Nationale et de la Recherche. Francesc Accensi a bénéficié de bourses post-doctorales du Département de Santé Animale de l'INRA et du Ministère français de la Jeunesse, de l'Education Nationale et de la Recherche.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Azcona-Olivera J. I., Ouyang Y., Murtha J., Chu F. S., Pestka J. J., 1995. Induction of cytokine mRNAs in mice after oral exposure to the trichothecene vomitoxin, deoxynivalenol : relationship to toxin distribution and protein synthesis inhibition. Toxicol. Appl. Pharmacol., 133, 109-120.
- Bergsjo B., Langseth W., Nafstad I., Jansen J. H., Larsen H. J., 1993. The effects of naturally deoxynivalenol-contaminated oats on the clinical condition, blood parameters, performance and carcass composition of growing pigs. Vet. Res. Commun., 17, 283-294.
- D'Mello J., Placinta C., MacDonald A., 1999. *Fusarium* mycotoxins : a review of global implications for animal health, welfare and productivity. Animal Feed Sci. Technol., 80, 183-205.
- Dänicke S., Gadeken D., Ueberschar K. H., Meyer U., Scholz H., 2002. Effects of *Fusarium* toxin contaminated wheat and of a detoxifying agent on performance of growing bulls, on nutrient digestibility in wethers and on the carry over of zearalenone. Arch. Tierernahr., 56, 245-261.
- European Commission, 2003. SCOOP Task 3.2.10. Collection of occurrence data of *Fusarium* toxins in food and assessment of dietary intake by the population of EU Members States, Subtask I : Trichothecenes. European Commission, Directorate General Health and Consumer Protection, Brussels. http://europaeuint/comm/food/fs/scoop/task3210pdf, 11-237.
- Forsell J. H., Witt M. F., Tai J. H., Jensen R., Pestka J. J., 1986. Effects of 8-week exposure of the B6C3F1 mouse to dietary deoxynivalenol, vomitoxin and zearalenone. Food Chem. Toxicol., 24, 213-219.
- Grosjean F., Taranu I., Skiba F., Callu P., Oswald I., 2002. Comparaisons de blés fusariés naturellement à des blés sains, dans l'alimentation du porcelet sevré. Journées Rech. Porcine, 34, 333-339.
- Grosjean F., Callu P., Pinton P., Skiba F., Barrier-Guillot B., Oswald I., 2003. Quantification des effets de la consommation de déoxynivalénol (DON) par le porcelet sevré. Journées Rech. Porcine, 35, 443-450.
- Islam Z., Pestka J. J., 2005. LPS priming potentiates and prolongs proinflammatory cytokine response to the trichothecene deoxynivalenol in the mouse. Toxicol. Appl. Pharmacol., Sous presse.
- Li M., Cuff C. F., Pestka J. J., 2005. Modulation of Murine Host Response to Enteric Reovirus Infection by the Trichothecene Deoxynivalenol. Toxicol Sci., 87, 134-145.
- Øvernes G., Matre T., Sivertsen T., Larsen H. J., Langseth W., Reitan L. J., Jansen J. H., 1997. Effects of diets with graded levels of naturally deoxynivalenol-contaminated oats on immune response in growing pigs. Zentralbl Veterinarmed A, 44, 539-550.
- Pestka J. J., Moorman M. A., Warner R. L., 1990. Altered serum immunoglobulin response to model intestinal antigens during dietary exposure to vomitoxin, deoxynivalenol. Toxicol, Lett., 50, 75-84.
- Pestka, J. J., Zhou, H. R., Moon, Y., Chung, Y. J., 2004. Cellular and molecular mechanisms for immune modulation by deoxynivalenol and other trichothecenes: unraveling a paradox. Toxicol. Lett., 153, 61-73.
- Pestka, J. J., Smolinski, A. T., 2005. Deoxynivalenol: toxicology and potential effects on humans. J. Toxicol. Environ. Health B Crit. Rev., 8, 39-69.
- Pinton P., Royer E., Accensi F., Marin D., Guelfi J.F, Bourgès-Abella N., Granier R., Grosjean F., Oswald I. P., 2004. Effets zootechniques et immunitaires de la consommation d'aliment naturellement contaminé par du déoxynivalénol (DON) chez le porc en phase de croissance ou de finition. Journées Rech. Porcine, 36, 301-308.
- Prelusky D. B., Gerdes R. G., Underhill K. L., Rotter B. A., Jui P. Y., Trenholm H. L., 1994. Effects of low-level dietary deoxynivalenol on haematological and clinical parameters of the pig. Nat. Toxins, 2, 97-104.
- Rotter B. A., Thompson B. K., Lessard M., Trenholm H. L., Tryphonas H., 1994. Influence of low-level exposure to *Fusarium* mycotoxins on selected immunological and hematological parameters in young swine. Fundam. Appl. Toxicol., 23, 117-124.
- Rotter B. A., Prelusky D. B., Pestka J. J., 1996. Toxicology of deoxynivalenol, vomitoxin. J. Toxicol. Environ. Health, 48, 1-34.
- Swamy H. V., Smith T. K., MacDonald E. J., Boermans H. J., Squires E. J., 2002. 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. J. Anim. Sci., 80, 3257-3267.
- Uzarski R. L., Islam Z., Pestka J. J., 2003. Potentiation of trichothecene-induced leukocyte cytotoxicity and apoptosis by TNF-alpha and Fas activation. Chem. Biol. Interact., 146, 105-119.