

# Effets immunosupresseurs des mycotoxines chez le porc

Isabelle P. OSWALD

INRA UR66, Laboratoire de Pharmacologie-Toxicologie, 180 chemin de Tournefeuille, 31931 Toulouse cedex

Isabelle.Oswald@toulouse.inra.fr

## Effets immunosupresseurs des mycotoxines chez le porc

Les mycotoxines sont des métabolites secondaires secrétés par des moisissures appartenant principalement aux genres *Aspergillus*, *Penicilium* et *Fusarium*. Elles sont produites sur une large variété de matières premières avant, pendant, et après la récolte. Très résistantes aux traitements technologiques, les mycotoxines se retrouvent dans les denrées destinées à l'homme ou à l'animal où elles présentent un large spectre d'effets toxiques. La plupart des mycotoxines peuvent altérer les fonctions immunitaires. La sensibilité du système immunitaire provient de la vulnérabilité des cellules impliquées ; en effet, les cellules immunitaires sont en renouvellement continu et régulent un réseau complexe de communication entre des composants cellulaires et humoraux. L'immunosuppression induite par les mycotoxines peut se manifester par une diminution de l'activité des lymphocytes T et B, une baisse de la production d'anticorps et un ralentissement des fonctions effectrices des macrophages et /ou des neutrophiles... Le système immunitaire est responsable de la défense de l'organisme lors de l'invasion par un agent pathogène. La diminution des fonctions immunitaires par les mycotoxines peut réduire la résistance de l'hôte à des agents infectieux ainsi que l'efficacité vaccinale ou thérapeutique. Dans cette revue, nous résumerons les travaux montrant les effets immunosupresseurs des mycotoxines chez le porc et les conséquences en terme de santé du porc.

## Immunosuppressive effects of mycotoxins in pigs.

Mycotoxins are secondary metabolites secreted by mould belonging mainly to the genus *Aspergillus*, *Penicilium* and *Fusarium*. They are produced on a wide variety of raw material before, during and after harvest. Very resistant to technological treatments, mycotoxins can be present in foodstuffs intended for man and for animals, where they present a wide spectrum of toxic effects. Most mycotoxins can alter immune function. The sensitivity of the immune system to mycotoxin-induced immunosuppression arises from the vulnerability of the continually proliferating and differentiating cells that participate in immune mediated activities and regulate the complex communication network between cellular and humoral components. Mycotoxin induced immunosuppression may be manifested as depressed T or B lymphocyte activity, suppressed antibody production and impaired macrophage/ neutrophil-effector functions. The immune system is primarily responsible for defense against invading organisms. Suppressed immune function by mycotoxins may eventually decrease resistance to infectious diseases, reactivate chronic infections and/or decrease vaccine and drug efficacy. In this review, we shall summarize the work demonstrating the immunosuppressive effects of mycotoxin on pig and the consequences in terms of pig health.

## INTRODUCTION

Les mycotoxines sont des métabolites secondaires secrétés par des moisissures appartenant principalement aux genres *Aspergillus*, *Penicilium* et *Fusarium*. Elles sont produites sur une large variété de matières premières avant, pendant, et après la récolte. Très résistantes aux traitements technologiques, les mycotoxines se retrouvent dans les denrées destinées à l'homme ou à l'animal. Les mycotoxines offrent un large spectre d'effets toxiques. Les syndromes dus à l'ingestion de doses fortes ou moyennes de mycotoxines sont bien caractérisés et vont de la mortalité aiguë à une croissance réduite ou des problèmes de reproduction (Berry, 1988 ; Neldon-Ortiz et Quereshi, 1991). La consommation de quantités moindres de toxines peut conduire à une altération de la réponse immunitaire et diminuer la résistance aux maladies infectieuses.

Du point de vue de la santé animale, l'immunosuppression induite par les mycotoxines pourrait contribuer à l'apparition des symptômes observés dans certaines mycotoxicoses. Les mycotoxines peuvent aussi prédisposer les animaux d'élevage aux maladies infectieuses et réduire la productivité de ces animaux. Du point de vue de la santé publique, en prédisposant les animaux domestiques aux maladies infectieuses, les mycotoxines peuvent augmenter le risque de contamination des denrées alimentaires d'origine animale par des micro-organismes potentiellement pathogènes pour l'homme et accroître, suite aux traitements thérapeutiques, les résidus d'antibiotiques dans le lait et dans la viande. Enfin, l'ingestion ou l'inhalation de mycotoxines peut aussi directement affecter l'homme en contribuant à l'étiologie de certains dysfonctionnements du système immunitaire et/ou en augmentant sa sensibilité aux maladies infectieuses et aux cancers (Oswald et al., 2005).

La sensibilité du système immunitaire provient de la vulnérabilité des cellules impliquées. En effet, les cellules immunitaires sont en renouvellement continu et régulent un réseau complexe de communication entre des composants cellulaires et humoraux. L'immunosuppression induite par les mycotoxines peut se manifester par une diminution de l'activité des lymphocytes T et B, une baisse de la production d'anticorps et une inhibition des fonctions effectrices des macrophages et des neutrophiles, ou encore une altération de la réponse inflammatoire ou de la fonction de barrière des épithéliums. Une stimulation du système immunitaire peut aussi intervenir en présence de mycotoxines, cependant cette stimulation du système immunitaire n'est pas toujours désirable car elle peut conduire à une immunopathologie, une hypersensibilité et à des réactions allergiques.

Plusieurs revues ont détaillé les effets des mycotoxines sur l'immunité des animaux de laboratoire (Corrier, 1991 ; Bondy et Petska, 2000) mais peu concernent les animaux domestiques. Dans cet article, nous présenterons à l'aide d'exemples les effets des mycotoxines sur les différents aspects de la réponse immunitaire : la réponse innée, la réponse à médiation cellulaire et la réponse à médiation humorale. Le système immunitaire étant impliqué dans la défense contre les agents pathogènes, nous concluons cet

article en analysant les conséquences de l'intoxication par les mycotoxines sur la santé du porc. En effet, l'inhibition des fonctions immunitaires par les mycotoxines peut diminuer la résistance aux maladies infectieuses, réactiver les infections chroniques ou réduire l'efficacité vaccinale et thérapeutique.

## 1. COMPLEXITÉ DE LA RÉPONSE IMMUNITAIRE

Chez les porcs comme chez tous les mammifères, 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 ( $\text{HO}_2$ ,  $\text{O}_2^-$ , NO ...).

La réponse immunitaire acquise 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- $\gamma$ , IL-2 et TNF 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 (Sher et al., 1992).

La réponse immunitaire est complexe et les nombreuses cellules agissent de concert pour se débarrasser des agresseurs. Les exemples présentés ci-dessous montrent que les mycotoxines peuvent agir sur toutes les cellules de l'immunité et agir ainsi aux différents niveaux de la réponse immunitaire.

## 2. MYCOTOXINES ET IMMUNITÉ INNÉE

Plusieurs études montrent que les mycotoxines, telles que les aflatoxines, l'ochratoxine ou les fumonisines peuvent affecter l'immunité innée. Elles peuvent agir à différents niveaux.

Certaines agissent sur la fonction de barrières des cellules épithéliales (revue par Bouhet et Oswald, 2005). D'autres affectent la viabilité et/ou l'activation des cellules phagocytaires (macrophages et neutrophiles). Enfin certaines agissent sur la synthèse de cytokines ou de médiateurs.

*In vitro*, l'Aflatoxine B1 (AFB1) inhibe la phagocytose, la destruction intracellulaire des microorganismes et la production spontanée des radicaux libres oxygénés par les macrophages péritonéaux de rat (Cusumano et al., 1990). Elle diminue également la phagocytose et entraîne des altérations cytoplasmiques et/ou une désintégration nucléaire sur les macrophages de poulet et de dinde cultivés *in vitro* (Neldon-Ortiz et Qureshi, 1991, 1992). En outre, l'ingestion par des rats ou des poussins d'AFB1 réduit leur nombre de macrophages et diminue les propriétés fonctionnelles de ces cellules (Michael et al., 1973 ; Raisuddin Singh et al., 1990 ; Ghosh et al., 1991). L'AFB1 modifie également la synthèse des cytokines inflammatoires chez la souris, l'homme et le bétail (revue par Meissonier et al., 2006).

Chez le porc, plusieurs études indiquent une altération de la réponse inflammatoire par les aflatoxines. L'exposition *in utero* des porcelets à l'Aflatoxine (par l'exposition des truies), inhibe la réponse oxydative des macrophages issus de monocytes sanguins mais n'affecte pas les fonctions phagocytaires de ces cellules. Les fonctions des neutrophiles, y compris leur motilité et leur chimiotactisme sont inhibées chez les porcelets provenant de truies intoxiquées par l'aflatoxine (Silvotti et al., 1997). Un essai d'alimentation conduit sur les porcelets sevrés nourris pendant 4 semaines avec de faibles doses d'Aflatoxine (140 et 280 ppb) a également montré une diminution de l'expression des ARN messagers codant pour les cytokines pro-inflammatoires (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) et une augmentation de l'expression de la cytokine anti-inflammatoire (IL-10) sur des cellules sanguines stimulées par la PHA (Marin et al., 2002). *In vitro*, le traitement des macrophages alvéolaires de porc par l'AFB1 diminue de façon dose dépendante leur viabilité et réduit les capacités de phagocytose de ces cellules. L'AFB1 provoque également une induction de l'expression de la protéine de stress lié à l'apoptose (HSP-72). Cependant dans cette expérience la mycotoxine n'a pas affecté l'expression des ARN messager codant pour l'IL-1 $\beta$  et le TNF- $\alpha$  (Liu et al., 2002).

L'ochratoxine A inhibe, *in vitro* le chimiotactisme des macrophages péritonéaux murins (Klinkert et al., 1981). De même, l'alimentation de poussins avec 4 ppm d'ochratoxine altère la motricité et la phagocytose de leurs neutrophiles (Chang et Hamilton, 1979). De plus, l'injection intra-péritonéale de 10-20 mg/kg de toxine chez la souris, augmente la capacité des macrophages à tuer les cellules tumorales mais provoque une myélotoxicité des cellules souches de moelle osseuse de la lignée macrophagique et granulocytaire (Boorman et al., 1984).

La Fumonisine module aussi la réponse inflammatoire (Qureshi et Hagler, 1992 ; Liu et al., 2002 ; Bouhet et al., 2006). L'incubation des macrophages alvéolaires de porcs avec cette toxine diminue le nombre de cellules viables via une mort par apoptose, réduit leur activité phagocytaire et leur expression des ARNm codant pour l'IL-1 $\beta$  et le TNF- $\alpha$  (Liu et al., 2002).

Au niveau des cellules épithéliales intestinales porcines, la FB1 diminue les niveaux d'interleukine 8, une cytokine impliquée dans le recrutement cellulaire (Bouhet et al., 2006).

### 3. MYCOTOXINES ET IMMUNITÉ À MÉDIATION HUMORALE

Beaucoup de mycotoxines affectent l'immunité humorale et la synthèse d'anticorps (Bondy et Pestka, 2000 ; Oswald et al., 2005). L'effet du deoxynivalenol (DON), également appelé vomitoxine, sur la synthèse d'anticorps a été particulièrement étudié. Chez la souris, un des effets les plus marquants de cette toxine est une augmentation de la concentration en immunoglobulines A (IgA) dans le sérum et une diminution des IgM et des IgG (revue par Pestka, 2003). Chez la souris, le seuil de cet effet inducteur des IgA est 2 ppm, avec un effet maximal à 10-25 ppm. Le dérèglement de la production d'IgA peut persister jusqu'à 4 mois après le retrait de la toxine du régime alimentaire. L'augmentation des IgA sériques est moindre lors d'une exposition intermittente que d'une exposition continue (Pestka, 2003).

Les IgA jouent un rôle critique dans la réponse à médiation humorale car elles constituent la première ligne de défense contre les agents pathogènes au niveau de la muqueuse intestinale. Les plaques de Peyer, organes lymphoïdes situés au niveau de l'intestin, sont la principale source de cellules B impliquées dans la synthèse des IgA. Chez les souris ayant ingéré du DON, on constate que les lymphocytes des plaques de Peyer, et à un moindre degré les lymphocytes spléniques, produisent *in vitro* plus d'IgA que les cellules provenant d'animaux ayant reçu un régime témoin. Ceci suggère que le DON augmente la différenciation des cellules sécrétrices d'IgA au niveau des plaques de Peyer, ce qui a ensuite une répercussion sur le compartiment systémique (Pestka, 2003). L'augmentation de la production d'IgA induite par le DON est régulée par les lymphocytes T et les macrophages et serait dépendante de la synthèse d'IL-5 et à un moindre degré de la synthèse d'IL-6. Chez les souris, la pathologie immunitaire associée à la consommation de DON inclut également l'accumulation glomérulaire d'IgA et une hématurie. Elle est très similaire à celle observée dans les néphropathies humaines à IgA (Pestka, 2003).

Chez le porc, une augmentation des concentrations sériques en d'IgA totales est constatée dans la plupart des études (revue par Etienne, 2007). Cette augmentation s'observe pendant la phase de croissance des porcs, mais pas en fin de vie, et l'effet disparaît lorsque les animaux reçoivent un aliment sain (Pinton et al., 2004). Cependant, dans ces expériences les niveaux d'IgG dans le sérum ne sont pas systématiquement modulés par la mycotoxine (Grosjean et al., 2002 ; Swamy et al., 2002) de même que les niveaux de l'expression de plusieurs cytokines (IL-6, IL-10, IFN- $\beta$  et TNF- $\alpha$ ) (Grosjean et al., 2002).

### 4. MYCOTOXINES ET IMMUNITÉ À MÉDIATION CELLULAIRE

L'immunosuppression due aux mycotoxines peut aussi diminuer la réponse à médiation cellulaire. Ces effets ont été plus

particulièrement étudiés avec les aflatoxines (AF). Les effets de cette toxine sur l'immunité humorale sont observés à des concentrations plus élevées en toxine et sont variables selon les espèces (revue par Meissonier et al., 2006).

Chez les souris exposées par voie orale à l'AFB<sub>1</sub>, il y a une inhibition dose-dépendante de l'hypersensibilité retardée (DTH) à l'hémocyanine (Reddy et Sharma, 1989). Les souris intoxiquées montrent également au niveau de la rate une diminution du nombre de lymphocytes T CD4<sup>+</sup> et de la production d'IL-2 (Dugyala et Sharma, 1996 ; Hatori et al., 1991).

Chez les porcs, les travaux sur les effets de l'Aflatoxine sur l'immunité à médiation cellulaire ont conduit à des résultats contradictoires. Plusieurs articles ont démontré une réduction de stimulation de lymphocytes par des mitogènes chez les animaux recevant l'alimentation contaminée avec 280 à 2500 ppb d'aflatoxine (Millers et al., 1981 ; van Heugten et al., 1994 ; Harvey et al., 1995). En revanche, d'autres auteurs n'ont observé aucune inhibition de la réponse lymphoproliférative aux mitogènes chez les porcs recevant l'alimentation contaminée avec 500 à 800 ppb d'Aflatoxine (Panangala et al., 1986 ; Silvotti et al., 1995). En utilisant des doses inférieures de mycotoxine (140 et 280 ppb) nous n'avons pas détecté d'effet de l'Aflatoxine sur l'expression des cytokines régulatrices produites par les lymphocytes Th1 (IL-2) ou Th2 (IL-4) par les cellules sanguines stimulées par la PHA (Marin et al., 2002). Les jeunes porcelets sont particulièrement sensibles à cette toxine (Silvotti et al., 1997). En effet, après exposition des truies pendant la gestation et la lactation à 800 ppb d'AFB<sub>1</sub> ou d'AFG<sub>1</sub>, les mycotoxines ont été détectées dans le lait jusqu'à des niveaux de 0,5 ppb. Chez les porcelets on observe des modifications fonctionnelles des cellules immunitaires. La prolifération des lymphocytes en réponse aux mitogènes est réduite et les macrophages issus des monocytes ont une production d'anion superoxyde diminuée (Silvotti et al., 1997).

L'immunosuppression induite par l'AFB<sub>1</sub> semble être contrôlée génétiquement. En effet, les lymphocytes humains exprimant l'antigène HLA-A3 sont plus sensibles à l'AFB<sub>1</sub> que ceux n'exprimant pas cet antigène (Wang et al., 1987). De même, la comparaison de deux lignées de poulets sélectionnées pour leur taux de protéines plasmatiques révèle que ces lignées diffèrent aussi pour leur sensibilité à l'AFB<sub>1</sub>. En effet, suite à une administration orale d'AFB<sub>1</sub>, les lymphocytes T et les thymocytes provenant des animaux ayant un taux élevé de protéines plasmatiques prolifèrent moins que ceux provenant de la lignée de poulets ayant un faible taux de protéines plasmatiques (Scott et al., 1991).

Les bases moléculaires et cellulaires des effets de l'AFB<sub>1</sub> semblent être directement liées à l'altération de la synthèse protéique. En effet, l'AFB<sub>1</sub> est métabolisée *in vivo* en AFB<sub>1</sub> epoxydes qui, en se liant à l'ADN et à l'ARN, inhibent la synthèse protéique (Meissonier et al., 2006). Ceci provoque de nombreux bouleversements cellulaires, en particulier au niveau des cellules immunitaires dont la prolifération et la synthèse de médiateurs sont altérées. La modulation de la synthèse de cytokines par l'AFB<sub>1</sub> joue un rôle important

dans l'altération de l'immunité à médiation cellulaire provoquée par cette mycotoxine (Walsh et al., 1991 ; Dugyala et Sharma, 1996). Des études *in vitro* montrent également que l'AFB<sub>1</sub> provoque une altération sélective de l'ultra-structure des mitochondries mais qu'elle n'affecte pas les autres organelles cellulaires ni la membrane plasmique des lymphocytes T (Rainbow et al., 1994).

## 5. IMPLICATIONS POUR LA SANTÉ DU PORC

### 5.1. Sensibilité aux maladies infectieuses

De par leurs effets sur les réponses à médiation cellulaire et à médiation humorale, les mycotoxines ont été impliquées dans la diminution de la résistance de l'hôte aux maladies infectieuses. Ceci a été montré non seulement chez la souris (Bondy et Pestka 2000 ; Li et al., 2005) mais également chez le lapin (Niyo et al., 1988) et le poulet (Boochuvit et al., 1975 ; Bekesi et al., 1997). Chez le porc, la consommation d'une alimentation contaminée par de l'aflatoxine augmente la sévérité de l'infection par *Erysipelothrix rhusiopathiae* comme l'indique l'analyse des lésions macroscopiques après infection expérimentale (Cysewski et al., 1978). De même, l'exposition à cette toxine réduit le temps d'incubation et prolonge la durée et la sévérité de l'épisode diarrhéique lors d'une infection par *Treponema hydropsyneriae* (Joens et al., 1981). Plus récemment, Stoev et al. (2000) ont montré que l'ingestion d'aliment contaminé par l'ochratoxine A augmente la sensibilité des porcs aux infections naturelles. Dans cette expérience, la salmonellose est apparue spontanément chez tous les porcelets recevant un régime contaminé par 3 ppm d'OTA et chez 1/3 des animaux recevant un régime contaminé par 1 ppm de toxine. En revanche, aucun animal recevant le régime témoin n'a été affecté. Dans une seconde expérience, les auteurs ont vacciné les porcs contre *Salmonella choleraesuis*, agent de la diarrhée hémorragique. Chez ces animaux, l'ingestion de nourriture contaminée a conduit à des infections naturelles par *Serpulina hydropsyneriae* et *Campylobacter coli* (Stoev et al., 2000).

Nous avons également noté que la mycotoxine FB1 constitue un facteur prédisposant pour les infections entériques et pulmonaires (Oswald et al., 2003 ; Halloy et al., 2005). Les porcelets sevrés ont reçu pendant 7 jours une dose quotidienne de 0,5 mg de FB1/kg de poids corporel administrée sous forme d'extrait brut ou de toxine purifiée. Le dernier jour de traitement, les porcs ont été inoculés oralement avec une souche pathogène *Escherichia coli* responsable d'infections extraintestinales ; les animaux ont été sacrifiés 24 heures plus tard. Nos données indiquent que l'administration par voie orale de FB1 augmente de manière significative la colonisation du petit et du gros intestins par la souche infectante d'*E. coli* (Oswald et al., 2003). Cette sensibilité est associée à une diminution de l'expression des ARNm codant pour l'IL-8 dans l'iléum des porcs traités par la FB1. En outre, des expériences *in vitro* réalisées sur une ligne intestinale de cellules épithéliales porcines montrent que la FB1 diminue la synthèse de cette cytokine inflammatoire (Bouhet et al., 2006). D'autres expériences indiquent également que la FB1 bloque la prolifération des cellules intestinales épithéliales et

altère leur capacité à former une monocouche (Bouhet et al., 2004). Nous pensons que, (i) en diminuant les niveaux d'IL-8, la FB1 diminue le recrutement des cellules inflammatoires dans l'intestin et (ii) en affectant la prolifération et l'intégrité de la monocouche de cellules épithéliales, cette toxine augmente la translocation des bactéries à travers l'épithélium. Les deux phénomènes peuvent participer à la plus grande sensibilité des animaux aux infections intestinales. Dans le cas des infections pulmonaires, en utilisant un protocole similaire, nous avons montré qu'une ingestion de FB1 augmente la sévérité de l'infection à *Pasteurella multocida* (Halloy et al., 2005).

## 5.2. Réactivation d'infections chroniques

L'effet de la consommation de mycotoxines sur la réactivation de l'infection chronique a été également étudié, toutefois les expériences n'ont pas été réalisées chez les porcs mais chez les rongeurs (Venturini et al., 1996).

Chez un individu immunocompétent, la toxoplasmose progresse vers une phase chronique caractérisée par la présence de kystes dans les muscles ou le cerveau. Chez ces individus, la rupture d'un kyste n'a pas de conséquence et l'infection reste latente. Chez un individu immunodéprimé tels qu'un patient atteint du SIDA, la rupture d'un kyste est associée à la formation de nouveaux kystes et à la progression de la maladie (Suzuki et Remington, 1993). Venturini et al (1996) ont montré que la consommation de faibles doses de toxines T2 ou d'AFB<sub>1</sub> est capable de réactiver l'infection toxoplasmique. En effet, chez des souris infectées par *Toxoplasma gondii* et ayant une alimentation normale, le pourcentage de kystes rompus est de 15 %. Ce pourcentage passe à 56 et 29 chez les souris ayant ingéré pendant 6 semaines de l'AFB<sub>1</sub> et de la toxine T2, respectivement.

## 5.3. Efficacité vaccinale

L'immunité acquise au cours de la vaccination peut aussi être affectée par les mycotoxines. Par exemple, chez le porc, l'AFB<sub>1</sub> diminue l'immunité acquise lors de la vaccination contre le rouget (Cysewski et al., 1978). Dans cette expérience, des porcs recevant une alimentation témoin ou contaminée avec de l'aflatoxine ont été vaccinés avec un vaccin tué contre le rouget ; 21 jours plus tard les animaux ont été infectés avec une souche virulente d'*Erysipelothrix rhusiopathiae* (Cysewski et al., 1978). Dans le groupe de porcs recevant le régime normal (6 animaux), 3 animaux étaient totalement immunisés et 2 partiellement immunisés. En revanche, dans le groupe de porcs recevant l'AFB<sub>1</sub>, aucun des animaux n'était totalement immunisé, un seul était partiellement immunisé et 5 étaient sensibles à l'infection (Cysewski et al., 1978).

Récemment, nous avons montré que l'ingestion de faibles doses d'une autre mycotoxine, la FB1, diminue la réponse anticorps spécifique développée lors d'une vaccination (Taranu et al., 2005). En effet, une exposition prolongée (28 jours) à une alimentation contaminée par 8 ppm de FB1 ne modifie pas la concentration totale des trois sous-classes d'immunoglobulines (IgG, IgA et IgM) mais diminue

de manière significative la réponse spécifique en anticorps vis-à-vis d'un antigène modèle. L'analyse *in vitro* sur des lymphocytes de porc indique que cette toxine inhibe la prolifération cellulaire (Gouze et Oswald, 2001) et modifie la synthèse de cytokine (Taranu et al., 2005). La FB1 augmente la synthèse d'IFN- $\gamma$ , une cytokine de type Th1 impliquée dans l'immunité à médiation cellulaire et diminue la synthèse d'IL-4, une cytokine Th2 impliquée dans la réponse humorale. Ce changement de prolifération de lymphocyte et de production de cytokine pourrait expliquer l'échec de la vaccination que nous avons observé *in vivo*. Il est à noter que cet effet de la FB1 sur la réponse vaccinale et la synthèse de cytokines est plus marqué chez les porcs mâles que chez les animaux femelles (Marin et al., 2006).

La présence de mycotoxines dans l'alimentation pourrait conduire à une rupture de l'immunité vaccinale et donc à terme, provoquer l'émergence de maladies infectieuses même dans des élevages convenablement vaccinés (Pier, 1992).

## 5.4. Efficacité thérapeutique

Les effets des mycotoxines ont également été étudiés sur l'efficacité des traitements thérapeutiques (Varga et Vanyi 1992). La contamination de l'alimentation avec diverses doses de toxine T2 a réduit de manière significative l'efficacité d'un anti-coccidien, le lasalocid, chez les poulets. Cet effet est dose-dépendant comme indiqué par le taux de mortalité et le pourcentage d'animaux développant des lésions lors d'une infection expérimentale d'*Eimeria tenella* ou *E. mitis* (Varga et Vanyi, 1992). Ces effets peuvent avoir des conséquences notables chez les animaux pour lesquels nous comptons sur un traitement thérapeutique efficace pour prévenir les maladies infectieuses.

## CONCLUSION

Les exemples traités dans cette revue montrent clairement que les mycotoxines peuvent altérer la réponse immunitaire chez les porcs. Ceci a des conséquences en termes de sensibilité aux infections, de réactivation d'infections latentes mais aussi en termes d'efficacité vaccinale et thérapeutique.

Cependant, plusieurs faits n'ont pas été pris en considération. Par exemple, les effets nutritionnels comme le refus alimentaire peuvent contribuer aux changements observés. D'autre part, la plupart des études ont été conduites avec des doses élevées ou moyennes de mycotoxines, or il est important de connaître les effets des faibles doses en particulier dans une optique réglementaire. Enfin les mycotoxines sont souvent produites simultanément, mais on ne connaît pas les effets combinés de ces toxines. Elles peuvent agir de manière additive ou synergique comme cela a été décrit pour l'aflatoxine et la toxine T-2 (Pier, 1992) ou pour le déoxynivalenol et l'acide fusarique (Smith, 1992). Ces effets combinés des mycotoxines, voire entre mycotoxines et autres contaminants alimentaires (pesticides, métaux lourds, agents infectieux ...) sont également très importants à identifier et il convient de poursuivre une recherche soutenue dans ce domaine.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Bekesi L., Hornok S., Szigeti G., Dobos-Kovacs M., Szell Z., Varga I., 1997. Effect of F-2 and T-2 fusariotoxins on experimental *Cryptosporidium baileyi* infection in chickens. *Int. J. Parasitol.*, 27, 1531-1536.
- Berry C.L., 1988. The pathology of mycotoxins. *J. Pathol.*, 154, 301-311.
- Bondy G.S., Pestka J.J., 2000. Immunomodulation by fungal toxin. *J. Toxicol. Env. Health part B.* 3, 109-143.
- Boochvuit B., Hamilton P.B., Burmeister H.R., 1975. Interaction of T-2 toxin with *Salmonella* infection in chickens. *Poult. Sci.*, 54, 1693-1696.
- Boorman G.A., Hough H.L., Dieter M.P., Hates H.T., Pohland A.E., Stack M., Luster M.I., 1984. Myelotoxicity and macrophage alteration. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 72, 304-312.
- Bouhet S., Hourcade E., Loiseau N., Fikri A., Martinez S., Roselli M., Galtier P., Mengheri E., Oswald I.P., 2004. The mycotoxin, fumonisin B1 alters the proliferation and the barrier function of porcine intestinal epithelial cells. *Toxicol. Sci.*, 77, 165-171.
- Bouhet S., Oswald I.P., 2005. The effects of mycotoxins, fungal food contaminants, on the intestinal epithelial cell derived innate immune response. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 108, 199-209.
- Bouhet S., Le Dorze E., Pérès S.Y., Fairbrother J.M., Oswald I.P. 2006. Mycotoxin fumonisin B1 selectively down-regulates basal IL-8 expression in pig intestine: *in vivo* and *in vitro* studies. *Food Chem. Toxicol.*, 44, 1768-1773.
- Chang C.F., Hamilton P.B., 1979. Impaired phagocytosis in heterophils from chickens during ochratoxicosis. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 48, 459-466.
- Corrier D.E., 1991. Mycotoxicosis : mechanisms of immunosuppression. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 30, 73-87.
- Cusumano V., Costa G.B., Seminara S., 1990. Effect of aflatoxins on rat peritoneal macrophages. *Appl. Environ. Microbiol.*, 56, 3482-3484.
- Cysewski S.J., Wood R.L., Pier A.C., Baetz A.L., 1978. Effects of aflatoxin on the development of acquired immunity to swine erysipelas. *Am. J. Vet. Res.*, 1978, 39, 445-448.
- Dugyala R.R., Sharma R.P., 1996. The effect of aflatoxin B1 on cytokine mRNA and corresponding protein levels in peritoneal macrophages and splenic lymphocytes. *Int. J. Immunopharmacol.*, 18, 599-608.
- Etienne M. 2007. Effets biologiques et physiologiques d'une mycotoxine, le déoxynivalénol (DON), chez le porc. *Journées Rech. Porcine*, 39, 407-418.
- Ghosh R.C., Chauhan H.V.S., Jah G.J., 1991. Suppression of cell-mediated immunity by purified aflatoxin B1 in broiler chicks. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 28, 165-172.
- Gouze M.E., Oswald I.P., 2001. Effets d'une mycotoxine inféodée au maïs, la fumonisine B1, sur les lymphocytes porcins. *Journées Rech. Porcine en France*, 33, 277-281.
- Grosjean F., Taranu I., Skiba F., Callu P, Oswald I., 2002. Comparaison de blés fusariés naturellement à des blés sains dans l'alimentation du porcelet sevré. *Journées Rech. Porcine*, 34, 333-339.
- Halloy D.J., Gustin P.G., Bouhet S., Oswald I.P., 2005. Oral exposure to culture material extract containing fumonisins predisposes swine to the development of pneumonitis caused by *Pasteurella multocida* type A. *Toxicology*, 213, 34-44.
- Harvey, R.B., Kubena L.F., Elissade M.H., Corrier D.E., Phillips T.D., 1995. Influence of the antibiotics lincomycin and tylosin on aflatoxicosis when added to aflatoxin-contaminated diets of growing swine. *J. Vet. Diagn. Invest.* 7, 374-379.
- Hatori Y., Sharma R.P., Warren R.P., 1991. Resistance of C57B1/6 mice to immunosuppressive effects of aflatoxin B1 and relationship with neuroendocrine mechanisms. *Immunopharmacology*, 22, 127-136.
- Joens L.A., Pier A.C., Cutlip R.C., 1981. Effects of aflatoxin consumption on the clinical course of swine dysentery. *Am. J. Vet. Res.*, 42, 1170-2.
- Klinkert W., Lorkowsky G., Creppy E.E., Dirheimer G., Rosenthaler R., 1981. Inhibition of macrophage migration by ochratoxin A and citriline, and prevention by phenylalanine of the ochratoxin-A-induced inhibition. *Tox. Eur. Res.* 3, 185-189.
- Li M., Cuff C.F., Pestka J., 2005. Modulation of murine host response to enteric reovirus infection by the trichothecene deoxynivalenol. *Toxicol. Sci.*, 87, 134-45.
- Liu B.H., Yu F.Y., Chan M.H., Yang Y.L., 2002. The effects of mycotoxins, fumonisin B1 and aflatoxin B1, on primary swine alveolar macrophages. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 80, 197-204.
- Marin D.E., Taranu I., Bunaciu P.R., Pascale F., Tudor D.S., Avram N., Sarca M., Cureu I., Criste R.D., Suta V., Oswald I.P., 2002. Changes in performance, blood parameters, humoral and cellular immune response in weanling piglets exposed to low doses of Aflatoxin. *J. Anim. Sci.* 80, 1250-1257.
- Marin D.E., Taranu I., Pascale F., Lionide A., Burlacu R., Bailly J.D., Oswald I.P. 2006. Gender-related differences in the immune response of weaning piglets exposed to low dose of fumonisin extract. *Br. J. Nut.*, 5, 1185-1192.
- Meissonnier G.M., Marin D.E., Galtier P., Bertin G., Taranu I., Oswald I.P. 2006. Modulation of the immune response by a group of fungal food contaminant, the aflatoxins. In: E. Mengheri, M. Roselli, M.S. Bretti and A. Finamore (Eds) *Nutrition and Immunity*, 147-166.
- Michael G.Y., Thaxton P., Hamiston P.B., 1973. Impairment of the reticuloendothelial system of chickens during aflatoxicosis. *Poult. Sci.*, 52, 1206-1207.
- Miller D.M., Stuart B.P., Crowell W.A., 1981. Experimental aflatoxicosis in swine: morphological and clinical pathological results. *Can. J. Comp. Med.*, 45, 343-51.
- Neldon-Ortiz D.L., Qureshi M.A., 1991. Direct and microsomal activated aflatoxin B1 exposure and its effects on turkey peritoneal macrophages *in vitro*. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 109, 432-442.
- Neldon-Ortiz D.L., Qureshi M.A., 1992. The effects of direct and microsomal activated aflatoxin B1 on chicken peritoneal macrophages *in vitro*. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 31, 61-76.
- Niyo K.A., Richard J.L., Niyo Y., Tiffany L.H., 1988. Pathologic, hematologic, and serologic changes in rabbits given T-2 mycotoxin orally and exposed to aerosols of *Aspergillus fumigatus* conidia. *Am. J. Vet. Res.*, 49, 2151-2160.
- Oswald I.P., Desautels C., Laffitte J., Fournout S., Pérès S.Y., Odin M., Le Bars P., Le Bars J., Fairbrother J.M. 2003. The mycotoxin, fumonisin B1, increases intestinal colonization by pathogenic *Escherichia coli* in pigs. *Appl. Environ. Microbiol.*, 69, 5870-5874.
- Oswald I.P., Marin D.E., Bouhet S., Pinton P., Taranu I., Accensi F. 2005. Immunotoxicological risk of mycotoxin for domestic animals in Europe. *Food Addit. Contam.* 22, 354-360.
- Oswald I.P. 2006. Role of intestinal epithelial cells in the innate immune response of the pig intestine. *Vet. Res.*, 37, 359-368.
- Panangala V. S., Giambone J.J., Diener U.L., Davis N.D., Hoerr F.J., Mitra A., Schultz R.D., Wilt G.R., 1986. Effects of aflatoxin on the growth performance and immune responses of weanling swine. *Am. J. Vet. Res.*, 47, 2062-2067.
- Pestka J.J. 2003. Deoxynivalenol-induced IgA production and IgA nephropathy-aberrant mucosal immune response with systemic repercussions. *Toxicol Lett.* 140-141, 287-295.
- Pier A.C., 1992. Major biological consequences of aflatoxicosis in animal production. *J. Anim. Sci.*, 70, 3964-3967.

- Pinton P., Royer E., Accensi F., Marin D., Guelfi J.F., Bourges-Abella N., Granier R., Grosjean F., Oswald I.P. 2004. Effets de la consommation d'aliments naturellement contaminés par du deoxynivalenol (DON) chez le porc en phase de croissance ou de finition. Journées Rech. Porcine, 36, 301-308.
- Qureshi M.A., Hagler W.M.Jr., 1992. Effect of fumonisin B1 exposure on chicken macrophage functions in vitro. Poultry Sci., 71, 104-112.
- Rainbow L., Maxwell S.M., Hendrickse R.G., 1994. Ultrastructural changes in murine lymphocytes induced by aflatoxin B1. Mycopathologia, 125, 33-39.
- Raisuddin Singh K.P., Zaidi S.I.A., Saxena A.K., Ray P.K., 1990. Effect of aflatoxin of lymphoid cells of weaning rat. J. Appl. Toxicol., 10, 245-250.
- Reddy R.V., Sharma R.P., 1989. Effects of aflatoxin B1 on murine lymphocytic functions. Toxicology, 54, 31-44.
- Scott T.R., Rowland S.M., Rodgers R.S., Bodine A.B., 1991. Genetic selection for aflatoxin B1 resistance influences chicken T-cell and thymocyte proliferation. Dev. Comp. Immunol., 15, 383-391.
- Sher A., Gazzinelli R.T., Oswald I.P., Clerici M., Kulberg M., Pearce E.J., Berzofsky J.A., Mosmann T.R., James S.L., Morse H.C., Shearer G.M., 1992. Role of T-cell derived cytokines in the down regulation of immune responses in parasitic and retroviral infection. Immunological Rev., 127, 183-204.
- Silvotti L., Di Lecce R., Bonomi A., Borghetti P., Perillo A., Piedimonte G., Corradi A., Cabassi E., 1995. In vitro responses of macrophages and lymphocytes of pigs fed with aflatoxin B1 and G1. Eur. J. Vet. Pathol., 1, 117-121.
- Silvotti L., Petterino C., Bonomi A., Cabassi E., 1997. Immunotoxicological effects on piglets of feeding sows diets containing aflatoxins. Vet. Rec., 141, 469-472.
- Smith T.K., 1992. Recent advances in the understanding of *Fusarium* trichothecene mycotoxicoses. J. Anim. Sci., 70, 3989-93.
- Stoev S.D., Goundasheva D., Mirtcheva T., Mantle P.G., 2000. Susceptibility to secondary bacterial infections in growing pigs as an early response in ochratoxicosis. Exp Toxicol. Pathol., 52, 287-96.
- Suzuki Y., Remington J.S., 1993. Toxoplasmic encephalitis in AIDS patients and experimental models for study of the disease and its treatment. Res. Immunol., 144, 66-67.
- Swamy H.V., Smith T.K., Mac Donald 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 glucosaminan mycotoxin adsorbent. J. Anim. Sci., 80, 3257-3267.
- Taranu I., Marin D.E., Bouhet S., Pascale F., Bailly J.D., Miller J.D., Pinton P., Oswald I.P., 2005. Mycotoxin, Fumonisin B1, alters the cytokine profile and decreases the vaccinal antibody titer in pigs. Toxicol. Sci., 84, 301-307.
- van Heughten, E., Spears J.W., Coffey M.T., Kegley E.B., Qureshi M.A., 1994. The effect of methionine and aflatoxin on immune function in weanling pigs. J. Anim. Sci., 72, 658-664.
- Varga I., Vanyi A., 1992. Interaction of T-2 fusariotoxin with anticoccidial efficacy of lasalocid in chickens. Int. J. Parasitol., 22, 523-5.
- Venturini M.C., Quiroga M.A., Riso M.A., Di Lorenzo C., Omata Y., Venturini L., Godoy H., 1996. Mycotoxin T-2 and aflatoxin B1 as immunosuppressors in mice chronically infected with *Toxoplasma gondii*. J. Comp. Path., 116, 229-237.
- Walsh C.J., Bodine A.B., Scott T.R., 1991. Co-mitogenic assay for assessing the effects of aflatoxin B1 on interleukin-1 production in bovine macrophages. Drug Dev. Res., 1991, 24, 157-166.
- Wang C.Y., Yu X.S., Hong J.X., Lin T.Z., Yang Y.Q., 1987. HLA related genetic control of natural killer activity and aflatoxin B1 suppression of lymphocytic blastogenesis. Chin. Med. J., 100, 29-33.

