

Les additifs immunomodulateurs dans l'alimentation du porcelet sont-ils une alternative aux antimicrobiens facteurs de croissance ?

Mélanie GALLOIS, Isabelle P. OSWALD

INRA, Laboratoire de Pharmacologie-Toxicologie, 180 chemin de Tournefeuille, BP 93173, F-31027 Toulouse cedex 3

Isabelle.Oswald@toulouse.inra.fr

Les additifs immunomodulateurs dans l'alimentation du porcelet sont-ils une alternative aux antimicrobiens facteurs de croissance ?

Suite à l'interdiction européenne d'utiliser des antibiotiques promoteurs de croissance en alimentation animale, de nouvelles stratégies sont en cours de développement afin de maintenir les performances des animaux à leur niveau actuel, mais également d'augmenter la résistance des porcelets aux maladies à des périodes critiques telles que le sevrage. Stimuler les défenses naturelles *via* une supplémentation alimentaire avec des substances capables de moduler les fonctions immunitaires est une stratégie qui suscite actuellement de nombreuses recherches en nutrition animale. Dans cette revue, les principaux immunomodulateurs dont les effets ont été étudiés chez le porc seront détaillés : dérivés de paroi de levure (β -glucanes et mannanes), extraits de plantes et sous-produits animaux (plasma, colostrum...). La capacité des polysaccharides extraits de la paroi des levures à interagir avec les cellules phagocytaires est désormais établie. Cependant, les résultats des études menées chez le porc sont encore très confus essentiellement à cause du manque d'informations sur les additifs incorporés dans l'aliment. Les extraits de plantes (huiles essentielles et autres) offrent des résultats prometteurs, mais la rareté et la disparité des études ne permettent pas aujourd'hui d'affirmer des effets positifs sur l'immunité et la santé des porcelets. Actuellement, l'additif dont l'efficacité à moduler les fonctions immunitaires et à améliorer la santé des porcelets est clairement établie est le plasma animal. Ses effets bénéfiques seraient principalement liés aux immunoglobulines, mais également à d'autres composés non spécifiques capables d'entrer en compétition avec les bactéries pour les récepteurs intestinaux, voire de moduler directement les fonctions immunitaires.

Do immunomodulators represent an alternative to antimicrobial growth-promoters in piglet nutrition?

Alternative strategies to in-feed growth-promoting antibiotics are being developed to both maintain production efficiency and increase the resistance of piglets to disease, especially during the weaning transition where they are highly sensitive to digestive disorders. The incorporation in feed of substances able to modulate immune functions, and thus to stimulate host defence, is a strategy which is gaining increasing interest in animal nutrition. This review will focus on main components known to have immunomodulatory properties, and which have been the subject of nutritional investigations in pigs: yeast derivatives, different plant extracts and animal by-products. Yeast extracts (β -glucans and mannans) are known to interact with phagocytic cells. However, inconsistent results have been observed in piglets, mainly due to missing information about the nature of products added to feed in the different studies. The literature dealing with effects of various plant extracts on pig immunity offers some promising results, but is still too scarce and disparate to ascertain positive effects. To date, the spray-dried animal plasma is the alternative for which efficiency to both modulated immunity and improved health of piglets is established. Its positive effects on piglet immunity and health would be mainly provided by specific antibodies, but also by less specific plasma components able to enter in competition with bacteria for intestinal receptors and maybe to directly modulate immunity.

INTRODUCTION

L'addition de doses sub-thérapeutiques d'antibiotiques à l'aliment a permis d'améliorer l'efficacité des productions animales ces dernières décennies (Cromwell, 2002). A cause des risques potentiels pour la santé publique (développement d'antibiorésistances), l'emploi des antibiotiques en alimentation animale pour cette indication est désormais totalement interdit en Europe (JO, Règlement CE N° 1831, 2003). En élevage porcin, outre stimuler les performances, l'utilisation de faibles doses d'antibiotiques dans l'aliment a également contribué à maîtriser la santé des animaux à des périodes critiques de l'élevage telles que le sevrage. Aussi, des stratégies alternatives doivent être développées afin de limiter les impacts négatifs liés à cette interdiction.

Chez le porc, la période de post-sevrage est caractérisée par une diminution rapide, mais transitoire, de l'ingestion d'aliment qui est en partie responsable d'altérations structurales et fonctionnelles de l'intestin, et d'une sensibilité accrue des porcelets aux maladies digestives (Lallès et al., 2004). Diverses approches nutritionnelles ont été proposées afin de réduire les troubles digestifs en post-sevrage (Lallès et al., 2007). L'emploi de substances à propriétés immunomodulatrices dans l'alimentation animale est une stratégie qui a retenu l'attention de la communauté scientifique ces dernières années. En effet, un développement harmonieux de l'immunité innée et acquise dans la muqueuse intestinale du porcelet est crucial pour d'une part induire une tolérance vis-à-vis des antigènes alimentaires, et d'autre part permettre le développement d'une réponse active efficace face aux agents pathogènes. Or, le sevrage et en particulier l'arrêt des apports en lait affectent l'ontogénie des fonctions immunitaires. En effet, outre les anticorps transférés passivement, plusieurs autres composants du lait sont fortement impliqués dans la modulation des réactions immunitaires, aussi bien par des mécanismes suppresseurs que stimulateurs (Kelly et Coutts, 2000). L'emploi de substances immunomodulatrices en nutrition animale pourrait aider le porcelet à développer des réponses immunitaires actives «appropriées», c'est-à-dire permettant l'élimination des agents pathogènes tout en minimisant les dommages que ceux-ci pourraient occasionner.

Dans cette revue seront détaillées différentes substances à propriétés immunomodulatrices dont les effets ont été étudiés chez le porc : dérivés de parois de levures, extraits de plantes et sous-produits animaux.

1. PAROIS DE LEVURE

Le rôle des polysaccharides naturels (végétaux, levures, céréales, bactéries...) dans le développement des réponses immunitaires des mammifères est désormais reconnu (Tzianabos, 2000). Ainsi, les β -D-glucanes et la fraction glucidique des mannoprotéines, les α -D-mannanes, sont capables d'interagir avec les macrophages et les neutrophiles et d'influencer la réponse immunitaire innée (Tzianabos, 2000 ; Brown et Gordon, 2003).





Divers additifs alimentaires à base de mannanes et de glucanes sont commercialisés. Ces préparations sont principalement des extraits de parois cellulaires de levures, dont les taux en glucanes et mannanes, bien que variables, sont particulièrement élevés. Les levures utilisées pour préparer ces additifs sont généralement de l'espèce *Saccharomyces cerevisiae* qui est très utilisée en boulangerie et en brasserie. La composition et la pureté de ces extraits ne sont en général pas communiquées par leurs fabricants, ou seulement partiellement, ce qui pourrait expliquer la grande variation des niveaux d'incorporation de ces préparations dans les essais réalisés chez le porc (d'un facteur de 1 à 500 pour les glucanes, et de 1 à 30 pour les mannanes).

1.1. Glucanes

La structure des β -glucanes issus de parois de levures est différente de celles des glucanes extraits à partir de bactéries ou de céréales (Tableau 1). Or, la structure (taille, degré de ramification, type de liaisons osidiques...) et la solubilité des glucanes sont des paramètres fondamentaux pour leur activité (Bohn et BeMiller, 1995). Pour une souche de levure donnée, la structure et la répartition des fractions solubles et insolubles des β -glucanes peuvent être influencées par le procédé d'extraction utilisé (Tzianabos, 2000). Malheureusement, ces informations sur les glucanes incorporés dans l'aliment sont rarement indiquées, ce qui pourrait en partie expliquer les discordances entre études qui vont être détaillées ci-après.

Chez le porc, plusieurs études démontrent les propriétés anti-inflammatoires des glucanes. Lors d'une inflammation induite par injection intrapéritonéale de lipopolysaccharide (LPS), les glucanes préviennent l'élévation du taux de cytokines pro-inflammatoires (IL-6, TNF- α) dans la circulation, tout en stimulant la synthèse de cytokines impliquées dans la maîtrise des processus inflammatoires (IL-10) (Li et al., 2005, 2006). Les glucanes

Tableau 1 - Sources et structures des β -glucanes naturels

Type	Représentation de la structure	Description de la structure	Exemples Origine (nom commun)
Bactérie		Polymère linéaire d'unités β -(1-3)-D-glucopyranose	<i>Agrobacterium</i> biovar 1 (Curdlan)
Champignon		Polymère d'unités β -(1-3)-D-glucopyranose, avec des ramifications courtes en β -(1-6)	<i>Lentinus edodes</i> (Lentinan)
Levure		Polymère d'unités β -(1-3)-D-glucopyranose, avec des ramifications longues en β -(1-6)	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (Zymosan, Glucan phosphate)
Céréale		Polymère d'unités β -(1-4)-D-glucopyranose séparées par des unités simples en β -(1-3)	Avoine, orge, riz, blé, seigle

D'après Zekovic et al.(2005) et Volman et al. (2008)

modulent également la libération des protéines de la phase aigüe, dont la synthèse est régulée par les cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1, l'IL-6 ou le TNF (Baumann et Gauldie, 1994). Ainsi, ils s'opposent partiellement à l'augmentation du taux d'haptoglobine qui est observée dans les 2 semaines qui suivent un sevrage précoce (Dritz et al., 1995). Localement, les propriétés anti-inflammatoires des glucanes sont moins nettes. En effet, ils semblent capables de stimuler à la fois des réponses pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1 β) et anti-inflammatoires (antagoniste au récepteur de l'IL-1) dans la muqueuse intestinale de porcelets recevant une injection de LPS (Eicher et al., 2006). Par ailleurs, cible connue *in vitro* des β -glucanes (Brown et Gordon, 2003), la fonction des neutrophiles et des macrophages a été étudiée. Cependant, chez le porc, les capacités phagocytaires des neutrophiles ainsi que l'activité des macrophages pulmonaires ne semblent pas influencées par l'incorporation de β -glucanes dans le régime alimentaire des porcelets (Dritz et al., 1995 ; Sauerwein et al., 2007).

Tandis que la capacité globale des lymphocytes sanguins à proliférer semble elle aussi peu affectée par une supplémentation alimentaire avec des β -glucanes (Hiss et Sauerwein, 2003), la production des diverses classes d'immunoglobulines (Igs) est modulée de façon dose-dépendante par les glucanes. Ainsi, les faibles doses favoriseraient la production d'IgA tandis que les doses les plus fortes augmenteraient la production d'IgG (Sauerwein et al., 2007). Les β -glucanes peuvent sous certaines conditions modifier la répartition des différentes sous-classes de lymphocytes (lymphocytes T helper et cytotoxiques) (Kim et al., 2000 ; Hahn et al., 2006). L'influence d'une supplémentation avec des β -glucanes sur la réponse spécifique des porcelets à une immunisation est variable : dépression de la réponse au vaccin contre la rhinite atrophique (Hahn et al., 2006), effet adjuvant lors d'une immunisation par l'ovalbumine (Li et al., 2005), sans effets lors d'une vaccination avec le virus responsable du syndrome dysgénésique et respiratoire porcin (PRRS) (Hiss et Sauerwein, 2003).

Ainsi, les effets d'une supplémentation alimentaire en β -glucanes sur l'immunité sont assez divergents, tout comme leur capacité à promouvoir la croissance. La plupart du temps sans effets sur la croissance des animaux (Dritz et al., 1995 ; Hahn et al., 2006 ; Sauerwein et al., 2007), les glucanes peuvent dans certaines situations promouvoir la croissance et/ou l'ingestion d'aliment (Decuypere et al., 1998 ; Li et al., 2006) mais également altérer les performances des porcelets (Dritz et al., 1995 ; Kim et al., 2000). Dans la seule étude, à notre connaissance, où les effets des glucanes ont été étudiés en utilisant un modèle infectieux (*Streptococcus suis*), la santé des porcelets supplémentés avec des glucanes a été sérieusement compromise avec un taux de mortalité approchant les 50 % (Dritz et al., 1995). En plus des difficultés d'interprétation liées à la méconnaissance des produits incorporés dans l'aliment, d'autres hypothèses peuvent être émises pour expliquer ces faibles effets sur l'immunité et la santé des porcelets. Beaucoup d'études ont été conduites dans des environnements contrôlés, où de faibles taux de morbidité sont observés. Les effets potentiellement bénéfiques des β -glucanes sur l'immunité et la santé sont plus difficiles à mettre en évidence dans ces conditions. Par ailleurs, la biodisponibilité de ces différents extraits n'est pas documentée, ce qui pourrait contribuer à ces incohérences. Leur faible activité sur l'immunité

pourrait simplement résulter d'une incapacité à interagir avec les cellules immunitaires. Seule l'étude du devenir dans l'organisme de ces extraits (en fonction de leur structure) pourrait fournir des éléments de réponse.

1.2. Mannanes

La capacité des mannanes à adsorber les bactéries potentiellement pathogènes et à moduler les fonctions immunitaires (Sohn et al., 2000) rend leur emploi en nutrition animale potentiellement intéressant.

Au niveau intestinal, si les mannanes ne semblent pas influencer la colonisation de la *lamina propria* par les macrophages, leur capacités fonctionnelles semblent en revanche stimulées. En effet, *ex vivo*, la phagocytose d'érythrocytes ovins par les macrophages porcins est plus efficace lorsqu'ils sont isolés de la *lamina propria* jéjunale de porcelets supplémentés avec des mannanes (Davis et al., 2004a). En revanche, il a été montré que la colonisation de la lamina propria intestinale par les lymphocytes est réduite chez les porcelets supplémentés avec des mannanes (Lizardo et al., 2008). De plus, le profil lymphocytaire dans ce compartiment semble sous l'influence des mannanes, qui favorisent la colonisation par les lymphocytes cytotoxiques (Davis et al., 2004a). Après la naissance, l'infiltration de la *lamina propria* par les cellules T CD8+ est en général retardée (4 semaines après la naissance) par rapport à celle des cellules T CD4+ qui sont présentes dès 2 semaines d'âge (Bailey et al., 2001). Aussi, cette étude suggère que les mannanes favorisent l'établissement d'un répertoire cellulaire T mature au niveau gastro-intestinal. Cependant, d'autres investigations sont nécessaires pour confirmer cette hypothèse.

Les effets des mannanes sur les réponses immunitaires systémiques ont été étudiés plus en détail. L'apport de mannanes phosphorylés semble réduire le ratio neutrophiles/lymphocytes sanguins, suggérant que les mannanes pourraient diminuer la réponse inflammatoire associée au stress du sevrage (Davis et al., 2004a). Cependant, la concentration sérique en $\alpha 1$ glycoprotéine acide, une protéine de la phase aigüe, ne semble pas influencée par l'inclusion de mannanes dans le régime alimentaire des porcelets (Davis et al., 2004a). Le taux d'IgG plasmatique tend à être augmenté lorsque l'aliment est supplémenté avec 3 % de parois de levures de bière (taux final de 0,16 % de mannanes), cet effet étant plus marqué lorsque ces écorces de levure sont associées à de l'acide citrique (White et al., 2002). En revanche, les taux de lymphocytes auxiliaires et cytotoxiques circulants ne semblent pas sensible à une supplémentation par des mannanes (Kim et al., 2000). De même, *ex vivo*, la capacité à proliférer des lymphocytes isolés du sang périphérique en réponse à des mitogènes se révèle généralement peu affectée par l'inclusion de mannanes dans le régime alimentaire des porcelets (Davis et al., 2002, 2004a, 2004b), voire est réduite (Davis et al., 2004b).

Lors d'une infection par *Salmonella enterica* serovar Typhimurium, les concentrations sériques en haptoglobine sont augmentées chez les porcelets recevant un régime complétement en mannanes (Burkey et al., 2004). Contrairement au carbadox, l'inclusion de mannanes ne permet pas de réduire l'hyperthermie observée après une infection expérimentale par *S. enterica* (Burkey et al., 2004). De même, les mannanes s'avèrent inefficaces pour

réduire la colonisation intestinale et l'excrétion fécale des *E. coli* entérotoxigéniques (ETEC) chez des porcelets infectés expérimentalement par une souche d'*E. coli* K88 (White et al., 2002).

Comme pour les glucanes, l'incorporation de mannanes dans l'aliment donne des résultats contrastés, tant en ce qui concerne l'immunité que les performances ou la santé des porcelets.

2. EXTRAITS DE PLANTES

De nombreux extraits de plantes pourraient s'avérer efficaces dans la prévention des maladies des animaux d'élevage, notamment par leurs interactions possibles avec le système immunitaire (Wenk, 2003). Ils suscitent à cet effet un intérêt croissant dans l'industrie en tant qu'additifs alimentaires pour les espèces monogastriques (Windisch et al., 2008). Les plantes, et leurs composés bioactifs quand ils sont identifiés, sont une classe d'une diversité exceptionnelle et le potentiel des produits dérivés des plantes à améliorer la santé du porc commence à peine à être évaluée de manière rigoureuse *in vivo*. Seuls seront détaillés ci-après les extraits de plantes dont les effets sur l'immunité du porc semblent les plus prometteurs.

Chez l'homme, les herbes et les épices sont utilisés depuis des siècles à travers le Monde à des fins thérapeutiques (Stein et Kil, 2006). Ainsi, l'ail, la menthe poivrée, la camomille ou l'aloès sont utilisés comme remèdes aux troubles gastro-intestinaux (Amagase et al., 2001; Akerreta et al., 2007; Rodriguez-Fragoso et al., 2008). L'échinacée, la réglisse, la griffe du chat et l'ail sont connus pour leurs propriétés immunostimulantes (Craig, 1999). Les huiles essentielles sont souvent les composés biologiquement actifs, mais d'autres préparations à base de plantes démontrent un certain nombre d'activités biologiques.

Les Labiatae sont une grande famille de plantes aromatiques : basilic, aneth, fenouil, marjolaine, menthe, romarin, origan, sauge, thym (Craig, 1999). Les mélanges d'huiles essentielles à base de thymol et de carvacrol (dont les sources principales sont le thym et l'origan (Tableau 2)) semblent prometteurs en raison d'une part de leur propriétés antimicrobiennes (Cosentino et al., 1999) et d'autre part de leur potentiel immunomodulateur (Woollard et al., 2007). Le thymol, lorsqu'il est utilisé seul à un taux d'incorporation de 1%, semble agir sur l'immunité humorale et augmenter les concentrations sériques en IgA et IgM (Trevisi et al., 2007). Il démontre localement quelques propriétés anti-inflammatoires, comme en atteste la réduction de la teneur en ARN messagers du TNF- α dans la muqueuse stomacale (Trevisi et al., 2007). En revanche, ces propriétés anti-inflammatoires ne sont pas confirmées lorsqu'il est utilisé en mélange avec du carvacrol. En effet, un extrait contenant 6 % de carvacrol et 0,14 % de thymol, incorporé à un taux variant de 0,05 à 0,15 % dans le régime des porcelets, ne module pas les concentrations plasmatiques des protéines de la phase aiguë (Muhl et Liebert, 2007). Cependant, dans cette dernière expérience, la dose de thymol incorporée dans l'aliment était 50 à 150 fois plus faible que dans la première étude. L'inclusion d'un produit commercial composé d'huiles essentielles d'origan, d'anis et d'agrumes ne permet pas d'améliorer le statut sanitaire de porcelets élevés dans un environnement contrôlé (Kommera et al., 2006). En revanche, un extrait de fleurs et de feuilles séchées d'*Origanum vulgare*, enrichi en thymol et en carvacrol, permet de réduire la morbidité et la mortalité des porcs en retard de croissance en fin d'engraissement (Walter et Bilkei, 2004). Dans cette étude, les effets bénéfiques sur la santé étaient associés à une proportion accrue de lymphocytes T auxiliaires et cytotoxiques aussi bien dans le sang périphérique que dans les nœuds lymphatiques mésentériques (Walter et Bilkei, 2004).

Tableau 2 - Contenu en carvacrol et thymol des huiles essentielles d'origan et de thym

Source	Carvacrol (%)	Thymol (%)	Référence
Origan (<i>Oreganum spp.</i>)			
<i>O. acutidens</i>	87	traces	Kordali et al., 2008
<i>O. dictamnus</i>	55	0,4	Chorianopoulos et al., 2004
<i>O. floribundum</i>	2-30	8-28	Hazzit et al., 2006
<i>O. glandulosum</i>	1-8	24-36	Hazzit et al., 2006
<i>O. minutiflorum</i>	85	2	Baydar et al., 2004
<i>O. onites</i>	87	0,2	Baydar et al., 2004
<i>O. vulgare</i>	61-89	0-14	Chorianopoulos et al., 2004 ; Bozin et al., 2006
Thym (<i>Thymus spp.</i>)			
<i>T. capitatus</i>	3-11	29-46	Cosentino et al., 1999
<i>T. guyonii</i>	4	11	Hazzit et al., 2006
<i>T. herba-barona</i>	3-21	47-50	Cosentino et al., 1999
<i>T. longicaulis</i>	20-61	4-9	Chorianopoulos et al., 2004
<i>T. munbyanus</i>	8	38	Hazzit et al., 2006
<i>T. numidicus</i>	7	15	Hazzit et al., 2006
<i>T. pallescens</i>	42	0,1	Hazzit et al., 2006
<i>T. vulgaris</i>	6-70	0,6-48	Pina-Vaz et al., 2004 ; Bozin et al., 2006
<i>T. zygis</i>	2	40	Pina-Vaz et al., 2004

Le cinnamaldehyde, un composant majeur de l'huile essentielle de cannelle, est également reconnu pour ses vertus antimicrobiennes (Burt, 2004) et immunomodulatrices (Koh et al., 1998). Une préparation végétale contenant 5 % de carvacrol (*Origanum spp.*), 3 % de cinnamaldehyde (*Cinnamomum spp.*) et 2 % de capsicum oleorésine (*Capsicum annum*), incorporée dans l'aliment des porcelets à un taux de 0,03 %, limite la colonisation du jéjunum par les lymphocytes (diminution du nombre de lymphocytes intra-épithéliaux) et accroît celle de la *lamina propria* colique (Manzanilla et al., 2006). Cette préparation est en revanche sans effets sur la répartition des sous-populations de cellules mononuclées dans les Plaques de Peyer iléales, et elle n'affecte ni les performances ni la santé des porcelets (Nofrarias et al., 2006).

Les Echinacées sont des plantes originaires d'Amérique du Nord, dont 3 espèces sont connues pour leur utilisation en phytothérapie : *Echinacea angustifolia*, *E. purpurea* et *E. pallida*. Les principaux composants bioactifs d'*E. purpurea* seraient l'acide cichorique, un phénol, des alkamides et des polysaccharides. Lorsque le jus issu de la pression des parties aériennes de la plante est ajouté au régime des porcs en post-sevrage ou à celui des porcs en finition, les performances de croissance sont inchangées, mais l'efficacité alimentaire tend à être améliorée (Maass et al., 2005). Le nombre de lymphocytes circulants et leur fonctionnalité, i.e. leur capacité à proliférer, ne sont pas modifiés par les extraits de cette plante. En revanche, *E. purpurea* s'avère un adjuvant de l'immunité efficace, en améliorant la réponse humorale au vaccin contre le Rouget du porc (Maass et al., 2005). Ces résultats sont encourageants, mais des études complémentaires doivent être menées pour déterminer les bénéfices sur la santé de l'inclusion de cette plante dans l'alimentation du porcelet.

Les propriétés immunomodulatrices des β -glucanes extraits de l'herbe chinoise *Astragalus membranaceus* ont également fait l'objet d'investigations chez le porc. Ils démontrent des propriétés anti-inflammatoires en neutralisant l'augmentation des concentrations plasmatiques d'IL-1 β et de prostaglandine E2 induites par une injection intramusculaire de LPS (Mao et al., 2005). Par ailleurs, ils stimulent les réponses immunitaires à médiation cellulaire. En effet, le nombre de leucocytes circulants est augmenté en réponse à une supplémentation avec *A. membranaceus*, principalement par la contribution des lymphocytes auxiliaires (Yuan et al., 2006). De plus, la capacité fonctionnelle des cellules T isolées du sang périphérique de porcelets sevrés est stimulée de façon dose-dépendante par ces β -glucanes végétaux (Mao et al., 2005). Simultanément, les β -glucanes d'*Astragalus* conduisent à l'augmentation des concentrations sériques en IL-2 et interféron- γ (IFN- γ), mais à des concentrations en IL-4 et IL-10 inchangées (Mao et al., 2005 ; Yuan et al., 2006). Ce profil cytokinique suggère un profil de réponse lymphocytaire de type Th1 (immunité à médiation cellulaire). L'immunité humorale spécifique n'est quant à elle pas influencée par les β -glucanes issus d'*A. membranaceus* (Yuan et al., 2006). Ainsi, les β -glucanes d'*A. membranaceus* démontrent des propriétés anti-inflammatoires et stimulent l'immunité à médiation cellulaire. Les conséquences de ces modulations sur la capacité des porcelets à lutter contre les agents potentiellement pathogènes restent cependant à déterminer.

3. SOUS-PRODUITS ANIMAUX

3.1. Plasma

Les propriétés biologiques du plasma animal, un sous-produit des abattoirs, sont largement documentées et d'ores et déjà exploitées en nutrition porcine (Coffey et Cromwell, 2001).

Les différentes études sur les effets des protéines plasmatiques (généralement introduites dans l'aliment à des taux compris entre 6 et 10%) sur les réactions immunitaires de la muqueuse intestinale concordent. L'effet majeur du plasma est la diminution de l'infiltration intestinale par les cellules de l'immunité aussi bien spécifique (lymphocytes) que non spécifique (macrophages) (Jiang et al., 2000 ; Nofrarias et al., 2006, 2007). Cette moindre colonisation serait la conséquence de sollicitations antigéniques plus limitées dans l'intestin de porcelets supplémentés avec du plasma animal (Nofrarias et al., 2007). Par ailleurs, des vertus anti-inflammatoires du plasma sont rapportées chez des animaux infectés par une souche d'ETEC K88, avec une diminution de l'expression des gènes codant pour les cytokines pro-inflammatoires (IL-8 et TNF- α) (Bosi et al., 2004). Ce contrôle de l'inflammation pourrait être la conséquence d'une moindre colonisation de l'intestin par des agents pathogènes, comme en attestent les plus faibles titres en IgA et les altérations plus limitées de la muqueuse intestinale (Bosi et al., 2004).

Pour ce qui concerne les réactions immunitaires systémiques, la littérature suggère que le plasma sensibiliserait les porcelets à certains challenges inflammatoires. En effet, en conditions d'élevage, le plasma n'influence pas les concentrations sériques en IFN- γ ou TNF- α , mais suite à une injection intrapéritonéale de LPS, les porcelets supplémentés avec du plasma présentaient des concentrations sériques en IFN- γ ou TNF- α très augmentées par rapport aux animaux contrôles, cette réponse étant associée à des lésions intestinales sévères (Touchette et al., 2002). De même, suite à une injection intraveineuse avec du LPS, l'augmentation des concentrations sériques en IL-6 et IL-1 β est potentialisée chez les porcelets supplémentés avec du plasma, tandis que celle en protéine réactive C est diminuée (Frank et al., 2003). Dans ces modèles d'étude, la forte dose d'agent phlogogène (75-150 μ g de LPS/kg de poids vif) utilisée et le mode d'administration choisi (voie parentérale), ne permettent cependant pas de conclure quant aux effets pro- ou anti-inflammatoires que le plasma pourrait exercer dans le cas d'une exposition entérale aux agents pathogènes de la sphère digestive.

Les propriétés promotrices de croissance du plasma sont largement documentées (Jiang et al., 2000 ; Bosi et al., 2004 ; Nofrarias et al., 2006 ; Niewold et al., 2007 ; Nofrarias et al., 2007) et sont d'autant plus évidentes dans certaines conditions : en élevage conventionnel par rapport à un environnement contrôlé (Coffey et Cromwell, 1995), lors d'un sevrage précoce (Torrallardona et al., 2002) ou encore lorsque le plasma est d'origine porcine plutôt que bovine (Hansen et al., 1993 ; van Dijk et al., 2001). Indépendamment d'être une source de protéines de haute qualité nutritionnelle, ces observations suggèrent que le plasma aurait des effets bénéfiques directs sur la santé des animaux. Chez des porcelets infectés oralement par différentes souches d'*E. coli* pathogènes (van Dijk et al., 2002 ; Bosi et al., 2004 ; Yi et al., 2005 ; Niewold et al., 2007 ; Torrallardona et al., 2007), la

supplémentation en plasma permet généralement de prévenir les retards de croissance et les signes cliniques. L'utilisation d'un plasma issu de porcs préalablement immunisés avec un vaccin contre les *E. coli* néonataux s'avère encore plus efficace pour limiter la prévalence des diarrhées et diminuer parallèlement l'excrétion d'ETEC (Niewold et al., 2007). Ces résultats suggèrent un certain degré de spécificité d'action du plasma animal. Cependant, un plasma dépourvu d'anticorps dirigés contre les facteurs d'adhésion de la souche d'*E. coli* utilisée lors d'un challenge oral (O141:K85ab exprimant la *fimbriae* F18ac) s'est également révélé efficace pour protéger les porcelets contre la maladie de l'œdème (Nollet et al., 1999). Ces résultats sont donc en faveur d'une protection conférée par des anticorps spécifiques, mais ils suggèrent également l'implication de composés non spécifiques dans la protection contre les agents infectieux. La fraction glycanes des glycoprotéines pourrait par exemple entrer en compétition avec les *E. coli* pour les récepteurs intestinaux (Nollet et al., 1999). L'intervention directe d'autres composés plasmatiques sur le système immunitaire n'est pas à exclure. Tous ces mécanismes pourraient concourir à l'efficacité du plasma animal à promouvoir les performances et la santé des porcelets (Figure 1).

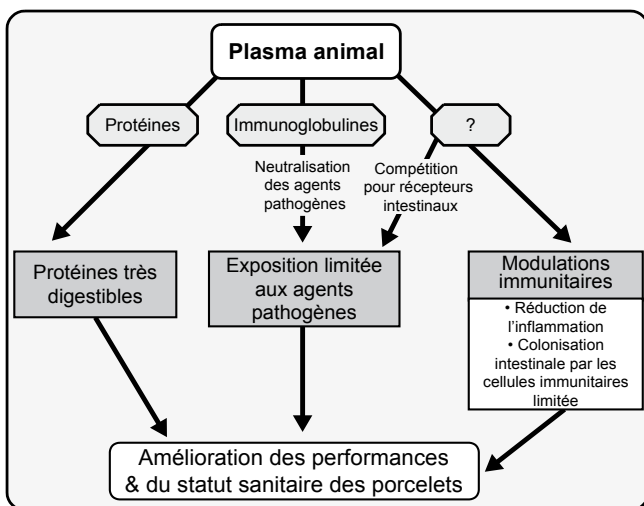


Figure 1 - Mécanismes d'action potentiels ou avérés du plasma animal

3.2. Autres produits d'origine animale

En période post-natale, la prise de colostrum par le nouveau-né est essentielle. En plus du transfert passif d'anticorps, il fournit des facteurs de croissance et des facteurs anti-microbiens (IGF, TGF, EGF, lactoferrine, lysozyme...) qui vont soutenir le nouveau-né dans sa lutte contre les micro-organismes environnementaux (Pakkanen et Aalto, 1997). Chez le porcelet, il a été montré que l'addition de colostrum bovin à l'aliment favorise la restauration de la muqueuse intestinale en stimulant la migration des cellules épithéliales le long de l'axe crypte-villosité et en diminuant l'apoptose apicale des entérocytes (Huguet et al., 2007). Des études récentes suggèrent que le colostrum bovin possède également des propriétés immunomodulatrices sur les tissus lymphoïdes associés au système digestif. En fonction du segment intestinal considéré, le colostrum bovin induit des profils cytokiniques de type Th1 (IL-2, IFN- γ , IL-12) ou Th2 (IL-4, IL-10) chez le porcelet (Boudry et al., 2007). Dans les Plaques de Peyer iléales, un profil Th2 (augmentation de l'expression des gènes

codant pour l'IL-4 et IL-10) a été observé aux dépens du profil Th1 (diminution de l'expression du gène codant pour l'IFN- γ), suggérant que le colostrum bovin favoriserait le développement des réactions humorales (Boudry et al., 2007). L'inverse a été observé dans le jéjunum. Cette bipolarité des réponses immunitaires pourrait s'avérer utile dans un contexte d'exposition à une large variété d'antigènes. Par ailleurs, bien que diminuant la colonisation des Plaques de Peyer par les cellules mononuclées, le colostrum bovin semble stimuler leur capacité à proliférer (Boudry et al., 2007). Le colostrum aurait une action principalement limitée au système digestif, les réponses immunitaires systémiques n'ayant pas été influencées dans cette étude. À notre connaissance, les bénéfices pour la santé qui pourraient résulter de ces modulations immunitaires n'ont pas encore été évalués.

La lactoferrine est une glycoprotéine de la famille des transferrines, qui est retrouvée de façon ubiquiste dans les sécrétions animales (colostrum, lait, larmes). Cette protéine possède des propriétés antimicrobiennes et régule les réactions immunitaires non spécifiques (Levy et Viljoen, 1995). Chez le porc, une supplémentation avec de la lactoferrine augmente les concentrations sériques en IL-2 et en fraction C4 du complément à des niveaux supérieurs à ceux observés chez les témoins supplémentés avec des antibiotiques (Shan et al., 2007). La lactoferrine a également des effets positifs sur la capacité des lymphocytes sanguins et spléniques à proliférer en réponse à une stimulation par des mitogènes. Parallèlement, les concentrations sériques en IgG, IgA et IgM sont plus élevées. Ces modulations immunitaires sont accompagnées d'une réduction de la prévalence des diarrhées, équivalente à la protection conférée par un mélange auréomycine/flavomycine (Shan et al., 2007). À notre connaissance, l'influence de la lactoferrine sur l'immunité locale intestinale et son potentiel à stimuler les réactions immunitaires spécifiques n'a pas été étudiée chez le porc et pourrait faire l'objet de nouvelles investigations.

CONCLUSION

Si les effets immunomodulateurs de certaines substances sont souvent bien documentés *in vitro*, leur efficacité en tant qu'additif alimentaire n'est pas toujours aussi nette. Plusieurs explications peuvent être avancées.

La rareté mais aussi la disparité des études concernant les effets des additifs alimentaires sur l'immunité du porc peuvent expliquer un certain nombre de discordances concernant leur efficacité : composition variable des additifs, différentes périodes de supplémentation, diversité des schémas expérimentaux ou des paramètres mesurés... Ainsi, depuis la fabrication de l'aliment et jusqu'à leur absorption intestinale, les additifs sont soumis à une myriade d'événements qui peuvent réduire leur activité. De plus, la teneur en principe actif dans l'aliment est souvent inconnue, voire la composition même de l'additif n'est pas communiquée. C'est le cas pour les glucanes et les mannanes extraits des parois de levures qui sont majoritairement des produits commerciaux, mais également pour les extraits de plantes dont la teneur en principe(s) actif(s) dépend des conditions de croissance, de récolte, de stockage et de préparation (Wenk, 2003). De même, la capacité des huiles essentielles (composés extrêmement volatils) à résister aux températures utilisées lors de la granulation des aliments peut être mise en

doute. En dépit de ces éléments qui devraient impérativement être communiqués dans toute étude scientifique, certains schémas expérimentaux ne sont pas adaptés à l'étude du potentiel immunomodulateur des additifs alimentaires. Ainsi, beaucoup d'études s'intéressent à l'impact des additifs sur la réponse immunitaire systémique, alors que leurs effets biologiques sont principalement attendus au niveau intestinal. Les effets des additifs alimentaires sur le développement des réponses immunitaires dans les tissus lymphoïdes associés à la muqueuse digestive devraient être plus largement documentés. Des études pharmacocinétiques sont également nécessaires pour connaître le devenir de ces additifs dans l'organisme, et ainsi comprendre leurs effets.

Enfin, si les additifs alimentaires modulent la réponse immunitaire, leur impact sur la santé des porcelets est parfois difficile à apprécier. En effet, si la stimulation efficace de l'immunité active est indispensable pour éliminer les agents potentiellement pathogènes, des effets immunosuppresseurs sont également souhaités pour limiter les réactions potentiellement dommageables pour l'organisme (inflammation ou hypersensibilité par exemple) (Kelly et Coutts, 2000). Ceci est particulièrement vrai pour la muqueuse intestinale où une homéostasie doit

être maintenue pour à la fois tolérer les antigènes des bactéries commensales ou alimentaires, et limiter l'invasion par les agents pathogènes (Sansonetti, 2004). Aussi, l'étude des effets des immunomodulateurs employés en tant qu'additifs alimentaires implique nécessairement que les porcelets soient soumis à une pression infectieuse importante pour être en mesure d'apprécier leur résistance aux infections. Or, la plupart des études sont menées en environnement contrôlé et les sollicitations du système immunitaire des animaux sont probablement trop faibles pour apprécier les effets d'un additif immunomodulateur. Le recours à des modèles physio-pathologiques (inflammation, immunisation, infection...) dans les expériences *in vivo* est donc nécessaire pour évaluer les effets des substances potentiellement immunomodulatrices sur l'immunité et sur la santé simultanément.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient l'Union Européenne pour son support financier qui a permis des recherches sur cette thématique (projet Feed for Pig Health n° FP6-FOOD-1-506144). Ils sont seuls responsables de cette revue, et leur opinion ne reflète pas nécessairement celle de l'Union Européenne.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Akerreta S., Caverio R.Y., Lopez V., Calvo M.I., 2007. Analyzing factors that influence the folk use and phytonomy of 18 medicinal plants in Navarra. *J. Ethnobiol. Ethnomed.*, 3, 16-35.
- Amagase H., Petesch B.L., Matsuura H., Kasuga S., Itakura Y., 2001. Intake of garlic and its bioactive components. *J. Nutr.*, 131, 955S-962S.
- Bailey M., Plunkett F.J., Rothkotter H.J., Vega-Lopez M.A., Haverson K., Stokes C.R., 2001. Regulation of mucosal immune responses in effector sites. *Proc. Nutr. Soc.*, 60, 427-435.
- Baumann H., Gauldie J., 1994. The acute phase response. *Immunol. Today*, 15, 74-80.
- Baydar H., Sagdic O., Ozkan G., Karadogan T., 2004. Antibacterial activity and composition of essential oils from *Origanum*, *Thymbra* and *Satureja* species with commercial importance in Turkey. *Food Control*, 15, 169-172.
- Bohn J.A., BeMiller J.N., 1995. (1→3)-β-D-Glucans as biological response modifiers: a review of structure-functional activity relationships. *Carbohydr. Polym.*, 28, 3-14.
- Bosi P., Casini L., Finamore A., Cremokolini C., Meriardi G., Trevisi P., Nobili F., Mengheri E., 2004. Spray-dried plasma improves growth performance and reduces inflammatory status of weaned pigs challenged with enterotoxigenic *Escherichia coli* K88. *J. Anim. Sci.*, 82, 1764-1772.
- Boudry C., Buldgen A., Portetelle D., Collard A., Thewis A., Dehoux J.P., 2007. Effects of oral supplementation with bovine colostrum on the immune system of weaned piglets. *Res. Vet. Sci.*, 83, 91-101.
- Bozin B., Mimica-Dukic N., Simin N., Anackov G., 2006. Characterization of the volatile composition of essential oils of some lamiaceae spices and the antimicrobial and antioxidant activities of the entire oils. *J. Agric. Food Chem.*, 54, 1822-1828.
- Brown G.D., Gordon S., 2003. Fungal β-glucans and mammalian immunity. *Immunity*, 19, 311-315.
- Burkey T.E., Dritz S.S., Nietfeld J.C., Johnson B.J., Minton J.E., 2004. Effect of dietary mannanoligosaccharide and sodium chlorate on the growth performance, acute-phase response, and bacterial shedding of weaned pigs challenged with *Salmonella enterica* serotype Typhimurium. *J. Anim. Sci.*, 82, 397-404.
- Burt S., 2004. Essential oils: their antibacterial properties and potential applications in foods—a review. *Int. J. Food Microbiol.*, 94, 223-253.
- Chorianopoulos N., Kalpoutzakis E., Aliogiannis N., Mitaku S., Nychas G.J., Haroutounian S.A., 2004. Essential oils of *Satureja*, *Origanum*, and *Thymus* species: chemical composition and antibacterial activities against foodborne pathogens. *J. Agric. Food Chem.*, 52, 8261-8267.
- Coffey R.D., Cromwell G.L., 1995. The impact of environment and antimicrobial agents on the growth response of early-weaned pigs to spray-dried porcine plasma. *J. Anim. Sci.*, 73, 2532-2539.
- Coffey R.D., Cromwell G.L., 2001. Use of spray-dried animal plasma in diets for weanling pigs. *Pig News Inf.*, 22, 39N-48N.
- Cosentino S., Tuberoso C.I., Pisano B., Satta M., Mascia V., Arzedi E., Palmas F., 1999. *In-vitro* antimicrobial activity and chemical composition of Sardinian *Thymus* essential oils. *Lett. Appl. Microbiol.*, 29, 130-135.
- Craig W.J., 1999. Health-promoting properties of common herbs. *Am. J. Clin. Nutr.*, 70, 491S-499S.
- Cromwell G.L., 2002. Why and how antibiotics are used in swine production. *Anim. Biotechnol.*, 13, 7-27.
- Davis M.E., Maxwell C.V., Brown D.C., de Rodas B.Z., Johnson Z.B., Kegley E.B., Hellwig D.H., Dvorak R.A., 2002. Effect of dietary mannan oligosaccharides and(or) pharmacological additions of copper sulfate on growth performance and immunocompetence of weanling and growing/finishing pigs. *J. Anim. Sci.*, 80, 2887-2894.
- Davis M.E., Maxwell C.V., Erf G.F., Brown D.C., Wistuba T.J., 2004a. Dietary supplementation with phosphorylated mannans improves growth response and modulates immune function of weanling pigs. *J. Anim. Sci.*, 82, 1882-1891.

- Davis M.E., Brown D.C., Maxwell C.V., Johnson Z.B., Kegley E.B., Dvorak R.A., 2004b. Effect of phosphorylated mannans and pharmacological additions of zinc oxide on growth and immunocompetence of weanling pigs. *J. Anim. Sci.*, 82, 581-587.
- Decuypere J., Dierick N., Boddez S., 1998. The potentials for immunostimulatory substances (β -1,3/1,6 glucans) in pig nutrition. *J. anim. Feed Sci.*, 7, 259-265.
- Dritz S.S., Shi J., Kielian T.L., Goodband R.D., Nelssen J.L., Tokach M.D., Chengappa M.M., Smith J.E., Blecha F., 1995. Influence of dietary β -glucan on growth performance, nonspecific immunity, and resistance to *Streptococcus suis* infection in weanling pigs. *J. Anim. Sci.*, 73, 3341-3350.
- Eicher S.D., McKee C.A., Carroll J.A., Pajor E.A., 2006. Supplemental vitamin C and yeast cell wall β -glucan as growth enhancers in newborn pigs and as immunomodulators after an endotoxin challenge after weaning. *J. Anim. Sci.*, 84, 2352-2360.
- Frank J.W., Carroll J.A., Allee G.L., Zannelli M.E., 2003. The effects of thermal environment and spray-dried plasma on the acute-phase response of pigs challenged with lipopolysaccharide. *J. Anim. Sci.*, 81, 1166-1176.
- Hahn T.W., Lohakare J.D., Lee S.L., Moon W.K., Chae B.J., 2006. Effects of supplementation of β -glucans on growth performance, nutrient digestibility, and immunity in weanling pigs. *J. Anim. Sci.*, 84, 1422-1428.
- Hansen J.A., Nelssen J.L., Goodband R.D., Weeden T.L., 1993. Evaluation of animal protein supplements in diets of early-weaned pigs. *J. Anim. Sci.*, 71, 1853-1862.
- Hazzit M., Baaliouamer A., Faleiro M.L., Miguel M.G., 2006. Composition of the essential oils of *Thymus* and *Origanum* species from Algeria and their antioxidant and antimicrobial activities. *J. Agric. Food Chem.*, 54, 6314-6321.
- Hiss S., Sauerwein H., 2003. Influence of dietary β -glucan on growth performance, lymphocyte proliferation, specific immune response and haptoglobin plasma concentrations in pigs. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr. (Berl.)*, 87, 2-11.
- Huguet A., Le Normand L., Fauquant J., Kaeffer B., Le Huerou-Luron I., 2007. Influence of bovine colostrum on restoration of intestinal mucosa in weaned piglets. *Livest. Sci.*, 108, 20-22.
- Jiang R., Chang X., Stoll B., Fan M.Z., Arthington J., Weaver E., Campbell J., Burrin D.G., 2000. Dietary plasma protein reduces small intestinal growth and lamina propria cell density in early weaned pigs. *J. Nutr.*, 130, 21-26.
- Journal officiel de l'Union européenne, 2003. Règlement (CE) N° 1831/2003 du Parlement européen et du Conseil du 22 septembre 2003 relatif aux additifs destinés à l'alimentation des animaux, L 268, 29-43.
- Kelly D., Coutts A.G., 2000. Early nutrition and the development of immune function in the neonate. *Proc. Nutr. Soc.*, 59, 177-185.
- Kim J.D., Hyun Y., Sohn K.S., Woo H.J., Kim T.J., Han I.K., 2000. Effects of immunostimulators on growth performance and immune response in pigs weaned at 21 days of age. *J. anim. Feed Sci.*, 9, 333-346.
- Koh W.S., Yoon S.Y., Kwon B.M., Jeong T.C., Nam K.S., Han M.Y., 1998. Cinnamaldehyde inhibits lymphocyte proliferation and modulates T-cell differentiation. *Int. J. Immunopharmacol.*, 20, 643-660.
- Kommera S.K., Mateo R.D., Neher F.J., Kim S.W., 2006. Phytobiotics and organic acids as potential alternatives to the use of antibiotics in nursery pig diets. *Asian-Aust. J. Anim. Sci.*, 19, 1784-1789.
- Kordali S., Cakir A., Ozer H., Cakmakci R., Kesdek M., Mete E., 2008. Antifungal, phytotoxic and insecticidal properties of essential oil isolated from Turkish *Origanum acutidens* and its three components, carvacrol, thymol and p-cymene. *Bioresour. Technol.*, 99, 8788-8795.
- Lallès J.P., Boudry G., Favier C., Le Floch N., Luron I., Montagne L., Oswald I.P., Pié S., Piel C., Sève B., 2004. Gut function and dysfunction in young pigs: physiology. *Anim. Res.*, 53, 301-316.
- Lallès J.P., Bosi P., Smidt H., Stokes C.R., 2007. Nutritional management of gut health in pigs around weaning. *Proc. Nutr. Soc.*, 66, 260-268.
- Levay P.F., Viljoen M., 1995. Lactoferrin: a general review. *Haematologica*, 80, 252-267.
- Li J., Xing J., Li D., Wang X., Zhao L., Lv S., Huang D., 2005. Effects of β -glucan extracted from *Saccharomyces cerevisiae* on humoral and cellular immunity in weaned piglets. *Arch. Anim. Nutr.*, 59, 303-312.
- Li J., Li D.F., Xing J.J., Cheng Z.B., Lai C.H., 2006. Effects of β -glucan extracted from *Saccharomyces cerevisiae* on growth performance, and immunological and somatotrophic responses of pigs challenged with *Escherichia coli* lipopolysaccharide. *J. Anim. Sci.*, 84, 2374-2381.
- Lizardo R., Nofrarias M., Guinvarch J., Justin A.L., Auclair E., Brufau J., 2008. Influence de l'incorporation de levures *Saccharomyces cerevisiae* ou de leurs parois dans l'aliment sur la digestion et les performances zootechniques des porcelets en post-sevrage. *Journées Rech. Porcine*, 40, 183-190.
- Maass N., Bauer J., Paulicks B.R., Bohmer B.M., Roth-Maier D.A., 2005. Efficiency of *Echinacea purpurea* on performance and immune status in pigs. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr. (Berl.)*, 89, 244-252.
- Manzanilla E.G., Nofrarias M., Anguita M., Castillo M., Perez J.F., Martin-Orue S.M., Kamel C., Gasa J., 2006. Effects of butyrate, avilamycin, and a plant extract combination on the intestinal equilibrium of early-weaned pigs. *J. Anim. Sci.*, 84, 2743-2751.
- Mao X.F., Piao X.S., Lai C.H., Li D.F., Xing J.J., Shi B.L., 2005. Effects of β -glucan obtained from the Chinese herb *Astragalus membranaceus* and lipopolysaccharide challenge on performance, immunological, adrenal, and somatotrophic responses of weanling pigs. *J. Anim. Sci.*, 83, 2775-2782.
- Muhl A., Liebert F., 2007. No impact of a phyto-genic feed additive on digestion and unspecific immune reaction in piglets. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr. (Berl.)*, 91, 426-431.
- Niewold T.A., van Dijk A.J., Geenen P.L., Roodink H., Margry R., van der Meulen J., 2007. Dietary specific antibodies in spray-dried immune plasma prevent enterotoxigenic *Escherichia coli* F4 (ETEC) post weaning diarrhoea in piglets. *Vet. Microbiol.*, 124, 362-369.
- Nofrarias M., Manzanilla E.G., Pujols J., Gibert X., Majo N., Segales J., Gasa J., 2006. Effects of spray-dried porcine plasma and plant extracts on intestinal morphology and on leukocyte cell subsets of weaned pigs. *J. Anim. Sci.*, 84, 2735-2742.
- Nofrarias M., Manzanilla E.G., Pujols J., Gibert X., Majo N., Segales J., Gasa J., 2007. Spray-dried porcine plasma affects intestinal morphology and immune cell subsets of weaned pigs. *Livest. Sci.*, 108, 299-302.
- Nollet H., Deprez P., Van Driessche E., Muylle E., 1999. Protection of just weaned pigs against infection with F18+ *Escherichia coli* by non-immune plasma powder. *Vet. Microbiol.*, 65, 37-45.
- Pakkanen R., Aalto J., 1997. Growth factors and antimicrobial factors of bovine colostrum. *Int. Dairy J.*, 7, 285-297.
- Pina-Vaz C., Goncalves Rodrigues A., Pinto E., Costa-de-Oliveira S., Tavares C., Salgueiro L., Cavaleiro C., Goncalves M.J., Martinez-de-Oliveira J., 2004. Antifungal activity of Thymus oils and their major compounds. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.*, 18, 73-78.
- Rodriguez-Fragoso L., Reyes-Esparza J., Burchiel S.W., Herrera-Ruiz D., Torres E., 2008. Risks and benefits of commonly used herbal medicines in Mexico. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 227, 125-135.
- Sansonetti P.J., 2004. War and peace at mucosal surfaces. *Nat. Rev. Immunol.*, 4, 953-964.
- Sauerwein H., Schmitz S., Hiss S., 2007. Effects of a dietary application of a yeast cell wall extract on innate and acquired immunity, on oxidative status and growth performance in weanling piglets and on the ileal epithelium in fattened pigs. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr. (Berl.)*, 91, 369-380.
- Shan T., Wang Y., Liu J., Xu Z., 2007. Effect of dietary lactoferrin on the immune functions and serum iron level of weanling piglets. *J. Anim. Sci.*, 85, 2140-2146.
- Sohn K.S., Kim M.K., Kim J.D., Han I.K., 2000. The role of immunostimulants in monogastric animal and fish - Review. *Asian-Australas. J. anim. Sci.*, 13, 1178-1187.
- Stein H.H., Kil D.Y., 2006. Reduced use of antibiotic growth promoters in diets fed to weanling pigs: dietary tools, part 2. *Anim. Biotechnol.*, 17, 217-231.

- Torrallardona D., Conde R., Esteve-Garcia E., Brufau J., 2002. Use of spray dried animal plasma as an alternative to antimicrobial medication in weanling pigs. *Anim. Feed Sci. Technol.*, 99, 119-129.
- Torrallardona D., Conde R., Badiola I., Polo J., 2007. Evaluation of spray dried animal plasma and calcium formate as alternatives to colistin in piglets experimentally infected with *Escherichia coli* K99. *Livest. Sci.*, 108, 303-306.
- Touchette K.J., Carroll J.A., Allee G.L., Matteri R.L., Dyer C.J., Beausang L.A., Zannelli M.E., 2002. Effect of spray-dried plasma and lipopolysaccharide exposure on weaned pigs: I. Effects on the immune axis of weaned pigs. *J. Anim. Sci.*, 80, 494-501.
- Trevisi P., Meriardi G., Mazzoni M., Casini L., Tittarelli C., De Filippi S., Minieri L., Lalatta-Costerbosa G., Bosi P., 2007. Effect of dietary addition of thymol on growth, salivary and gastric function, immune response, and excretion of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium, in weaning pigs challenged with this microbe strain. *Ital. J. Anim. Sci.*, 6 (Suppl. 1), 374-376.
- Tzianabos A.O., 2000. Polysaccharide immunomodulators as therapeutic agents: structural aspects and biologic function. *Clin. Microbiol. Rev.*, 13, 523-533.
- van Dijk A.J., Everts H., Nabuurs M.J.A., Margry R.J.C.F., Beynen A.C., 2001. Growth performance of weanling pigs fed spray-dried animal plasma: a review. *Livest. Prod. Sci.*, 68, 263-274.
- van Dijk A.J., Enthoven P.M.M., Van den Hoven S.G.C., Van Laarhoven M.M.M.H., Niewold T.A., Nabuurs M.J.A., Beynen A.C., 2002. The effect of dietary spray-dried porcine plasma on clinical response in weaned piglets challenged with a pathogenic *Escherichia coli*. *Vet. Microbiol.*, 84, 207-218.
- Volman J.J., Ramakers J.D., Plat J., 2008. Dietary modulation of immune function by β -glucans. *Physiol. Behav.*, 94, 276-284.
- Walter B.M., Bilkei G., 2004. Immunostimulatory effect of dietary oregano etheric oils on lymphocytes from growth-retarded, low-weight growing-finishing pigs and productivity. *Tijdschr. diergeneesk.*, 129, 178-181.
- Wenk C., 2003. Herbs and botanicals as feed additives in monogastric animals. *Asian-Aust. J. Anim. Sci.*, 16, 282-289.
- White L.A., Newman M.C., Cromwell G.L., Lindemann M.D., 2002. Brewers dried yeast as a source of mannan oligosaccharides for weanling pigs. *J. Anim. Sci.*, 80, 2619-2628.
- Windisch W.M., Schedle K., Plitzner C., Kroismayr A., 2008. Use of phytogetic products as feed additives for swine and poultry. *J. Anim. Sci.*, 86, E140-E148.
- Woollard A.C., Tatham K.C., Barker S., 2007. The influence of essential oils on the process of wound healing: a review of the current evidence. *J. Wound Care*, 16, 255-257.
- Yi G.F., Carroll J.A., Allee G.L., Gaines A.M., Kendall D.C., Usry J.L., Toride Y., Izuru S., 2005. Effect of glutamine and spray-dried plasma on growth performance, small intestinal morphology, and immune responses of *Escherichia coli* K88+-challenged weaned pigs. *J. Anim. Sci.*, 83, 634-643.
- Yuan S.L., Piao X.S., Li D.F., Kim S.W., Lee H.S., Guo P.F., 2006. Effects of dietary *Astragalus* polysaccharide on growth performance and immune function in weaned pigs. *Anim. Sci.*, 62, 501-507.
- Zekovic D.B., Kwiatkowski S., Vrvic M.M., Jakovljevic D., Moran C.A., 2005. Natural and modified (1 \rightarrow 3)- β -D-glucans in health promotion and disease alleviation. *Crit. Rev. Biotechnol.*, 25, 205-230.

