

Effet d'une supplémentation en vitamine D sur la réponse du métabolisme phosphocalcique de porcelets recevant un aliment contaminé au déoxynivalénol

Béatrice SAUVÉ (1), Younes CHORFI (2), Marie-Pierre LÉTOURNEAU MONTMINY (1), Frédéric GUAY (1)

(1) Département des sciences animales, Université Laval, 2425 rue de l'Agriculture, Québec (QC), Canada, G1V 0A6

(2) Département de biomédecine vétérinaire, Université de Montréal, 3200 rue Sicotte, Saint-Hyacinthe (QC), J2S 2M2

marie-pierre.letourneau-montminy@fsaa.ulaval.ca

Effet d'une supplémentation en vitamine D sur la réponse du métabolisme phosphocalcique chez des porcelets recevant un aliment contaminé au déoxynivalénol

Le déoxynivalénol (DON) induit une anorexie, un stress oxydatif ainsi qu'une altération du métabolisme du phosphore (P) et du calcium (Ca). Il a donc été proposé qu'une supplémentation en vitamine D₃ ou 25-OH-D₃ pouvait contrer les effets du DON. Un total de 66 porcelets (6,41 ± 0,897 kg) a reçu l'un des 6 traitements dans une expérience factorielle 2x3 : les traitements témoins (TEM) et DON et ces traitements étaient supplémentés ou non en vitamine D₃ ou 25-OH-D₃. La vitesse de croissance, la prise alimentaire ainsi que le contenu minéral osseux (CMO) de chaque porcelet ont été mesurés après 21 jours d'expérience. Des échantillons sanguins ont été prélevés pour évaluer la concentration en 25-OH-D₃, 1,25-(OH)₂-D₃, P et en Ca. Le DON a réduit le gain de poids moyen quotidien et la consommation moyenne journalière ($P < 0,001$). Le DON a toutefois augmenté le CMO par kg de poids vif ($P < 0,001$) comparé au TEM. Le DON a diminué les concentrations plasmatiques de 25-OH-D₃, 1,25-(OH)₂-D₃ et phosphate ($P < 0,001$). Dans la muqueuse intestinale, l'expression des gènes SLC20A2 ($P < 0,050$), SLC8A1 ($P < 0,032$) et Klotho ($P < 0,014$) était diminuée par la contamination au DON. Dans le rein, l'expression des gènes codant pour calbindin d28K ($P < 0,042$), SLC8A1 ($P < 0,026$), TRPV5 ($P < 0,041$), calbindin d9K ($P < 0,029$) et Klotho ($P < 0,013$) était diminuée par la contamination au DON, alors que l'expression de 1 α -hydroxylase tendait à être diminuée par le DON ($P = 0,072$). La supplémentation en vitamine D sans contamination au DON augmentait l'expression des gènes récepteur de la vitamine D (DON x VitD, $P < 0,014$), SLC8A1 (DON x VitD, $P < 0,036$) et Klotho (DON x VitD, $P < 0,025$) dans la muqueuse intestinale, mais cet effet n'a pas été observé lorsque les porcelets recevaient un aliment contaminé au DON où une diminution de l'expression était observée. Une contamination au DON induit une altération du métabolisme phosphocalcique et de la vitamine D en modifiant l'utilisation du Ca par des mécanismes encore en investigation.

Effect of feeding vitamin D supplementation on calcium and phosphorus metabolism in piglets fed a deoxynivalenol-contaminated diet

DON has been shown to induce anorexia, oxidative stress, and more recently, alterations in calcium (Ca) and phosphorus (P) metabolism. It was thus hypothesized that vitamin D₃ or 25-OH-D₃ can counteract the effects of DON in piglets. A total of 66 piglets received one of the 6 treatments in a 2 × 3 factorial design: a control (CON) or DON diet unsupplemented or supplemented with VitD₃ or 25-OH-D₃. After 21 days, piglets were weighed and feed intake was measured. Bone mineral content (BMC) of each piglet was measured with dual-intensity X-ray absorptiometry at 21 days. Blood samples were taken to assess concentrations of VitD, P and Ca. Results showed that DON had lower average daily feed intake and average daily gain ($P < 0,001$). DON also had higher BMC per kg live body weight ($P < 0,001$) than CON. DON had lower plasma concentrations of 25-OH-D₃, 1,25-(OH)₂-D₃ and phosphate ($P < 0,001$). SLC20A2 ($P < 0,050$), SLC8A1 ($P < 0,032$) and Klotho ($P < 0,014$) gene expression was downregulated by DON contamination in intestinal mucosae. Calbindin d28K ($P < 0,042$), SLC8A1 ($P < 0,026$), TRPV5 ($P < 0,041$), calbindin d9K ($P < 0,029$) and Klotho ($P < 0,013$) gene expression was downregulated by DON contamination in the kidney. The 1 α -hydroxylase gene expression tended to be downregulated by DON contamination in the kidney as well. VitD₃ and 25-OH-D₃ supplementation upregulated vitamin D receptor (DON x VitD, $P < 0,014$), SLC8A1 (DON x VitD, $P < 0,036$) and Klotho (DON x VitD, $P < 0,025$) in intestinal mucosae, although this effect was not observed when piglets received a DON contaminated feed which downregulated these genes. Thus, DON altered vitamin D-calcium-phosphorus metabolism by modifying Ca utilization through mechanisms that remain under investigation.

INTRODUCTION

Le prix du porc à la production est variable et ne couvre pas toujours le coût de production. De plus, le coût de production et spécifiquement le coût associé aux aliments, qui compte pour 60% des coûts de production porcine, a fluctué significativement au cours des dernières années rendant encore plus difficile la rentabilité de la production (Centre de Développement du Porc du Québec, 2019 ; Éleveur de porcs du Québec, 2019). Dans ce contexte, la réduction du coût des aliments reste un défi constant pour les producteurs. Afin de diminuer ces coûts, les ingrédients des aliments peuvent être diversifiés, par exemple en introduisant des grains de moins bonne qualité et des coproduits. Cependant, cette diversification peut introduire des mycotoxines dans les aliments telles que le déoxynivalénol (DON). Cette mycotoxine est produite par un champignon du genre *Fusarium* et appartient au groupe des trichothécènes (Döll *et al.*, 2009). Il s'agit d'un métabolite secondaire qui contamine les grains tels que le blé, le maïs, l'orge et l'avoine (Mishra *et al.*, 2014). Chez le porc, il est connu que le DON entraîne une anorexie, une diminution de la croissance (Etienne, 2007; Bonnet *et al.*, 2012), une altération de la réponse immunitaire (Reddy *et al.*, 2018) et un stress oxydatif (Le Thanh *et al.*, 2016). D'autres études ont montré que le DON pouvait aussi modifier le métabolisme phosphocalcique (Le Thanh *et al.*, 2015) et de la vitamine D (Zbynovska *et al.*, 2013).

Le métabolisme phosphocalcique est régulé principalement par le niveau de parathormone (PTH) sécrétée par les glandes parathyroïdes et la vitamine D. En effet, la sécrétion de PTH augmente la concentration de Ca sanguin par son action sur la résorption osseuse et l'absorption rénale et intestinale du Ca (Nussey, Whitehead, 2001; Courbebaisse, Souberbielle, 2011), alors qu'elle diminue la réabsorption rénale du P (Berndt, Kumar, 2009). De son côté, le calcitriol (1,25(OH)₂D₃), la forme active de la vitamine D, stimule l'absorption intestinale du Ca et du P (Fukumoto, 2014; Pu *et al.*, 2016). Le calcitriol est également régulé par la sécrétion de PTH par une réaction négative entre ces deux hormones (Fukumoto, 2014; Oster *et al.*, 2018). Cette régulation implique également le facteur de croissance fibroblaste 23 (FGF23) responsable de l'inhibition de la réabsorption rénale du P, qui voit sa production augmentée par l'augmentation de calcitriol et de PTH (Fukumoto, 2014). Le Thanh *et al.* (2015) ont observé que le DON entraînait une meilleure rétention du Ca et une diminution de l'excrétion du Ca et du P chez le porc suggérant une action possible de DON sur le métabolisme de la vitamine D.

L'objectif de ce travail était donc dans un premier temps de confirmer l'impact du DON sur le contenu minéral osseux (CMO) et le métabolisme phosphocalcique. Dans un deuxième temps, l'objectif était d'évaluer l'impact d'une supplémentation en vitamine D lors d'une contamination au DON sur la croissance, le CMO et le métabolisme phosphocalcique.

1. MATERIEL ET METHODES

1.1. Animaux et plan expérimental

Soixante-six porcelets mâles castrés sevrés à 21 jours d'âge (6,41 ± 0,897 kg) ont été divisés en 33 enclos (2 porcelets/enclos) et ont reçu l'un des 6 traitements suivants dans une expérience factorielle 2x3 : les traitements témoin (TEM) et contaminé au DON (DON, 4 mg/kg provenant de blé

naturellement contaminé, Aflatoxines <1,0 ppb, Zearalénone <0,03 ppm, Fumonisine <0,1 ppm, ochratoxine <0,003 ppm, T-2 <0,06) et ces traitements étaient supplémentés ou non (SANS, 200 UI/kg) en vitamine D₃ (VitD₃, 2000 UI/kg) ou en vitamine 25-hydroxy-vitamine D₃ (25-OH-D₃, 2000 UI/kg). À leur arrivée, les porcelets ont été nourris avec un aliment commercial pour porcelets sevrés (Solio Agriculture, St-Romuald, Qc, Canada) durant une période d'adaptation de sept jours, puis ont reçu un même traitement parmi les six mentionnés précédemment pendant une période de 21 jours. À la fin de cette période, les porcelets ont été euthanasiés et des échantillons de la muqueuse du jéjunum et du rein gauche ont été prélevés sur chacun des porcelets. Les animaux ont été pesés au début et après 21 jours et la quantité d'aliments distribuée par l'évaluation des refus quotidiens a été évaluée chaque jour. Le CMO de la carcasse entière de chaque porcelet a été évalué après l'euthanasie par le dual-intensity X-ray absorptiometry (DXA) (DPX-L; Lunar Corp., Madison, WI).

1.2. Analyse des échantillons sanguins

Des prises de sang ont été réalisées sur chaque porcelet après 21 jours juste avant l'euthanasie. Ces échantillons sanguins ont été analysés pour la concentration en 25-OH-D₃ (Signalway Antibody, College Park, MD, USA), 1,25-(OH)₂-D₃ (BioVendor, Brno, République Tchèque), phosphate (BioAssay Systems, Hayward, CA, USA) et calcium (BioAssay Systems).

1.3. Analyse de l'expression des gènes

Le rein et la muqueuse du jéjunum ont été récoltés afin d'évaluer l'expression de certains gènes liés au métabolisme phosphocalcique et de la vitamine D. Pour ce faire, 50 mg de tissus ont été broyés dans 1 mL de TRIzol © (Thermo Fisher Scientific Inc., Carlsbad, CA, USA). La transcription inverse a été effectuée avec la qScript Flex (Qiagen Beverly Inc., Cummings, MA, USA). La qPCR a été effectuée avec PerfeCTa® SYBR® Green FastMix® (Quanta Bioscience Inc., Gaithersburg, MD, USA) par le Lightcycler 480. Dans un premier temps, l'expression des gènes du récepteur de la vitamine D (VDR) (Forward : 5'-AGGCTTCTTCAGACGGAGCAT-3', Reverse : 5'-ACTCCTTCATCATGCCGATGT-3'), SLC20A2 (transporteur Na-Pi type III, absorption intestinale et rénale du P) (Forward : 5'-GTGCACCTGCTCTTCCACTTC-3', Reverse : 5'-ACAAAGCTACCAGAGGACCAATG-3'), Klotho (corécepteur de FGF23) (Forward : 5'-ACGCGGAACATGACGTACAG-3', Reverse : 5'-CCTGCAAGGCGATGGAGAT-3'), CALB-1 (Calbindin-1, responsable de l'absorption rénale du Ca) (Forward : 5'-TGGATCAGTATGGGCAAAGAGA-3', Reverse : 5'-GTCTTCATGAATTCCTCACAGGACTT-3'), SLC8A1 (échangeur Na²⁺/Ca²⁺ 1, laisse entrer le Ca dans le sang) (Forward : 5'-AATTGCTAGAGCTACTGTGTATTTCG-3', Reverse : 5'-ATTGGGCTTCTTTATGGTTATTCT) et S100G (Calbindin D9K, transporteur de Ca) (Forward : 5'-GAAGGAGGAGCTGAAGCAACTG-3', Reverse : 5'-CACTAACACCTGGAATTCTTCAAAAC) a été évaluée dans tous les tissus. Dans un deuxième temps, l'expression des gènes 1α-hydroxylase (l'enzyme qui active la 25-OH-D₃ en 1-25-(OH)₂-D₃, calcitriol) (Forward : 5'-TGGGCTCTCTATGAACCTCTCTC-3', Reverse : 5'-GTCTTAGCACTTCTTGACCAC-3') et TRPV5 (transient receptor potential vanilloïde 5, canaux d'entrée du calcium dans le rein) (Forward : 5'-GCTGCGAGTACGTCGCTATGT-3', Reverse : 5'-CAGAGGGCTGTTTCTCAGAGAGA-3') a été évaluée dans le rein.

L'expression des gènes a ensuite été normalisée par rapport à des gènes de références, soient les gènes GAPDH (Forward : 5'-CCCCAACGTGTCGGTTGT-3', Reverse : 5'-CTCGGACGCCTGCTTAC-3'), β -Actine (Forward : 5'-CATCACCATCGGCAACGA-3', Reverse : 5'-GGATGTCGACGTCGCACTT-3') et HPRT (Forward : 5'-TTGTGGTAGGCTATGCCCTTGACT-3', Reverse : 5'-CTCAACTGAACTCTCTCTTAGG-3').

1.4. Statistiques

Les données ont été analysées selon une ANOVA de modèle mixte sur le logiciel Minitab (Minitab, LLC, State College, PA, USA) où la classe de poids des porcelets au début de l'essai était incluse comme l'effet aléatoire. Une expérience factorielle de 2 x 3 (DON x VitD) pour les données de croissance, les données sanguines et l'expression des gènes a permis d'évaluer les effets de DON et du supplément en vitamine D ainsi que de leurs interactions. L'unité expérimentale était le porc à l'intérieur de l'enclos, à l'exception de la consommation moyenne journalière (CMJ), du gain moyen quotidien (GMQ) et de l'indice de consommation (IC), où l'unité expérimentale était l'enclos de deux porcelets. Le modèle statistique avait comme variables fixes la contamination des aliments par le DON et la vitamine D. Les différences ont été considérées comme significatives avec $P < 0,05$ et les tendances avec $P < 0,10$.

2. RESULTATS

2.1. Performance de croissance

Aucune interaction n'a été notée entre la contamination au DON et la supplémentation en vitamine D pour les performances de croissance (GMQ, CMJ et IC) et le CMO/kg PV et la supplémentation en vitamine D n'a pas modifié ces paramètres. Le GMQ et la CMJ étaient inférieurs chez les porcelets recevant un aliment contaminé au DON (Tableau 1, $P < 0,001$). L'IC (CMJ/GMQ) n'était toutefois pas affecté par la contamination au DON. Le ratio du CMO/kg de poids vif (%) était supérieur chez les porcelets nourris avec l'aliment contaminé au DON par rapport au TEM ($P < 0,001$).

2.2. Métabolisme de la vitamine D et phosphocalcique

Aucune interaction n'a été notée entre la contamination au DON et la supplémentation en vitamine D pour les paramètres plasmatiques mesurés. La contamination des aliments au DON a entraîné une réduction des concentrations plasmatiques de 25-OH-D₃ (Tableau 2, $P < 0,021$), 1,25-(OH)₂-D₃ ($P < 0,026$) et phosphate ($P < 0,01$). La supplémentation en vitamine D (vitD₃ et 25-OH-D₃) n'a pas influencé la concentration en vitamine D (25-OH-D₃ et 1,25-(OH)₂-D₃) et en P. La contamination des aliments par le DON et la supplémentation en vitamine D n'ont eu aucun effet sur la concentration en Ca.

Dans la muqueuse intestinale, l'expression des gènes SLC20A2 (Tableau 3, $P < 0,050$), SLC8A1 ($P < 0,032$) et Klotho ($P < 0,014$) était diminuée par le lot contaminé avec de la DON. L'expression du gène VDR des porcelets sans supplémentation en vitamine D était augmentée par un aliment contaminé au DON alors la supplémentation en vitamine D, principalement en VitD₃, diminuait cette expression en présence de DON (Figure 1, DON x VitD, $P < 0,014$). Toujours dans la muqueuse intestinale, l'expression de SLC8A1 et de Klotho était plus élevée lorsque les porcelets étaient supplémentés en vitamine D (VitD₃ et 25-OH-D₃), mais cet effet n'a pas été observé lorsque les porcelets

recevaient un aliment contaminé au DON où une diminution de l'expression était observée (Figures 2 et 3, DON x VitD, $P < 0,036$ et $P < 0,025$). Dans le rein, l'expression des gènes CALB-1 ($P < 0,042$), SLC8A1 ($P < 0,026$), TRPV5 ($P < 0,041$), S100G ($P < 0,029$) et Klotho ($P < 0,013$) était diminuée par le lot contaminé avec de la DON, alors que l'expression de 1 α -hydroxylase tendait à être également diminuée par le DON ($P = 0,072$). À noter que la supplémentation en vitamine D n'a eu aucun effet sur l'expression de ces gènes.

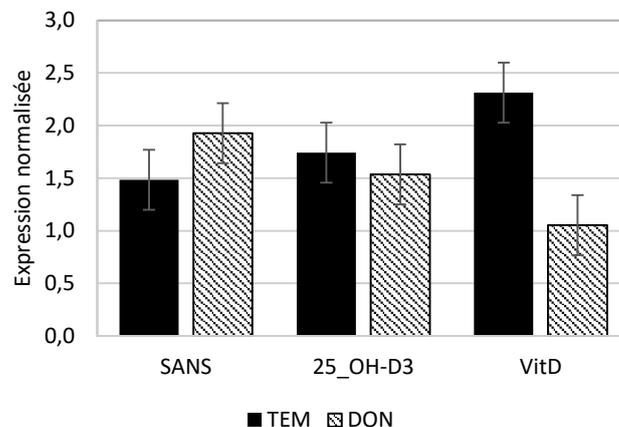


Figure 1 - Effet de la contamination au DON et de la supplémentation en vitamine D sur l'expression de VDR dans la muqueuse intestinale (interaction DON x VitD, $P < 0,014$)

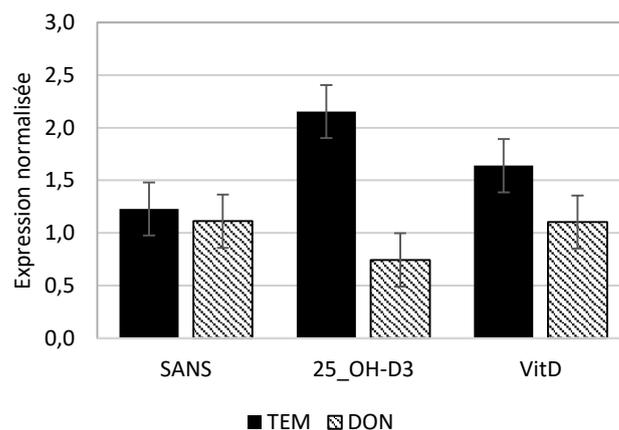


Figure 2 - Effet d'une interaction entre la contamination au DON et la vitamine D sur l'expression de Klotho dans la muqueuse intestinale (interaction DON x VitD, $P < 0,036$)

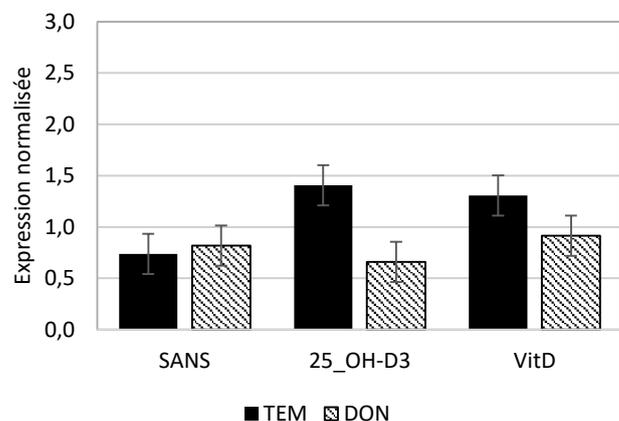


Figure 3 - Effet d'une interaction entre la contamination au DON et la vitamine D sur l'expression de SLC8A1 dans la muqueuse intestinale (interaction DON x VitD, $P < 0,025$)

Tableau 1- Effet de la contamination au DON et de la supplémentation en vitamine D sur les performances de croissance et le contenu minéral osseux après 21 jours de croissance

	TEM			DON			SEM	Valeur de P	
	SANS	25_OH-D ₃	VitD ₃	SANS	25_OH-D ₃	VitD ₃		DON	VitamineD
GMQ, kg/j	0,553 ^a	0,551 ^a	0,562 ^a	0,336 ^b	0,367 ^b	0,371 ^b	0,020	0,001	0,656
CMJ, kg/j	0,745 ^a	0,760 ^a	0,774 ^a	0,477 ^b	0,479 ^b	0,524 ^b	0,029	0,001	0,514
IC	1,350	1,382	1,377	1,410	1,315	1,414	0,019	0,630	0,326
CMO/ PV	1,265 ^a	1,298 ^a	1,273 ^a	1,417 ^b	1,407 ^b	1,403 ^b	0,024	0,001	0,863

TEM : Témoin, DON : déoxynivalénol, 25-OH-D₃: 25-hydroxyl-Vitamine D₃, VitD₃ : vitamine D₃, GMQ : gain moyen quotidien, IC : indice de consommation, CMJ : consommation moyenne journalière, CMO/PV : contenu minéral osseux kg/poids vif du porcelet kg

Tableau 2 - Impact d'une contamination au DON sur la concentration en vitamine D, en phosphore et en calcium dans le plasma

	TEM			DON			SEM	Valeur de P	
	SANS	25_OH-D ₃	VitD ₃	SANS	25_OH-D ₃	VitD ₃		DON	VitamineD
<i>Plasma</i>									
25-OH-D ₃ , ng/mL	11,33 ^a	14,61 ^a	10,66 ^a	4,28 ^b	5,81 ^b	10,70 ^b	1,956	0,021	0,449
1,25-OH ₂ -D ₃ , pg/mL	146,49 ^a	156,98 ^a	161,94 ^a	137,08 ^b	138,37 ^b	132,32 ^b	5,310	0,026	0,617
Phosphate, mM	2,37 ^a	2,24 ^a	2,54 ^a	2,26 ^b	2,15 ^b	2,16 ^b	0,050	0,01	0,198
Calcium, mM	3,02	2,91	2,99	2,76	2,94	2,90	0,095	0,38	0,927
P/Ca	0,79	0,77	0,85	0,84	0,74	0,76	0,039	0,548	0,508

TEM : Témoin, DON : déoxynivalénol, VitD₃ : vitamine D₃, 25-OH-D₃: 25-hydroxyl-Vitamine D₃, 1,25-OH₂-D₃: calcitriol, P/Ca : rapport phosphore/calcium

Tableau 3 - Impact d'une contamination au DON sur l'expression des gènes liés au métabolisme de la vitamine D et phosphocalcique

	TEM			DON			SEM	Valeur de P	
	SANS	25_OH-D ₃	VitD ₃	SANS	25_OH-D ₃	VitD ₃		DON	VitamineD
<i>Jéjunum</i>									
VDR ¹	1,48	1,74	2,31	1,93	1,54	1,05	0,182	0,203	0,965
SLC20A2	0,88 ^a	1,14 ^a	1,51 ^a	0,93 ^b	0,84 ^b	0,97 ^b	0,050	0,050	0,106
SLC8A1 (LOG10) ²	-0,17 ^a	0,11 ^a	0,10 ^a	-0,09 ^b	-0,27 ^b	-0,07 ^b	0,167	0,032	0,228
Klotho ³	1,23 ^a	2,15 ^a	1,64 ^a	1,11 ^b	0,74 ^b	1,10 ^b	0,092	0,014	0,441
<i>Rein</i>									
CALB-1	2,93 ^a	2,27 ^a	2,62 ^a	1,57 ^b	1,18 ^b	1,16 ^b	0,428	0,042	0,758
SLC8A1	1,49 ^a	1,49 ^a	1,37 ^a	1,09 ^b	0,94 ^b	0,94 ^b	0,138	0,026	0,825
TRPV5 (LOG10)	-0,08 ^a	0,20 ^a	-0,30 ^a	-0,32 ^b	-0,27 ^b	-0,30 ^b	0,130	0,041	0,120
S100G (LOG10)	0,64 ^a	0,44 ^a	0,24 ^a	-0,02 ^b	0,12 ^b	0,04 ^b	0,120	0,029	0,633
Klotho	1,04 ^a	1,28 ^a	1,11 ^a	0,88 ^b	0,82 ^b	0,90 ^b	0,081	0,013	0,765
1 α -Hydroxylase (LOG10)	-0,13 ^A	-0,10 ^A	-0,13 ^A	-0,20 ^B	-0,49 ^B	-0,23 ^B	0,081	0,072	0,528

TEM : Témoin, DON : déoxynivalénol, 25-OH-D₃: 25-hydroxyl-Vitamine D₃, VitD₃ : vitamine D₃, VDR : récepteur de la vitamine D, SLC20A2 : transporteur Na-Pi type III, SLC8A1 : échangeur sodium/calcium I, CALB-1 : Calbindin-1, TRPV5 : transient receptor potential vanilloïde 5, S100G : Calbindin D9K

¹Interaction DON x VitD (P < 0.014)

²Interaction DON x VitD (P < 0.025)

³Interaction DON x VitD (P < 0.036)

3. DISCUSSION

L'objectif de cette étude était d'étudier l'impact du DON et d'une supplémentation en vitamine D sur le CMO et le métabolisme phosphocalcique et de la vitamine D du porcelet. Dans un premier temps, comme observée précédemment, la contamination au DON a réduit la prise alimentaire et la croissance chez les porcelets (Le Thanh *et al.*, 2015; Lessard *et al.*, 2015; Reddy *et al.*, 2018) sans effet de la supplémentation en vitamine D. La diminution de la croissance est principalement causée par la diminution de la prise alimentaire (Lessard *et al.*, 2015). Plusieurs mécanismes pourraient entraîner l'anorexie observée. Chez le porc, l'ingestion de DON augmente la concentration plasmatique de sérotonine (5-HT), responsable du contrôle de l'appétit, des nausées et du vomissement (Wu *et al.*, 2013). Cette augmentation de sérotonine dans le sang pourrait être contrôlée par l'activation du récepteur sensible au calcium (CaSR) dans les glandes parathyroïdes (Wu *et al.*, 2016), qui régule également le métabolisme phosphocalcique en supprimant la sécrétion de PTH (Brown *et al.*, 1993) et en augmentant celle de calcitonine (Lavigne *et al.*, 1998) ce qui limite la résorption osseuse et la réabsorption de Ca au niveau rénal (Riccardi *et al.*, 1998) pour protéger contre l'hypercalcémie (Nussey, Whitehead, 2001 ; Kantham *et al.*, 2009).

Les résultats d'expression des gènes du métabolisme phosphocalcique et de la vitamine D semblent appuyer une action hypocalcémiant du DON par la stimulation du CaSR. En effet, bien que la concentration plasmatique de Ca n'ait pas été modifiée, la contamination au DON par l'alimentation a diminué l'expression des gènes associés à la réabsorption du Ca au niveau rénal. En fait, la diminution de l'expression rénale de l'échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 1 (SLC8A1), du transporteur de Ca calbindin d28k (CALB-1), du transporteur de Ca calbindin d9K (S100G) et des canaux d'entrée du Ca TRPV5 par la contamination des aliments par le DON indique une possible diminution de la réabsorption rénale du Ca (Suzuki *et al.*, 2008). Cette diminution de la réabsorption du Ca suggère une réduction de l'action de la PTH sur le rein (Riccardi *et al.*, 1998). Cependant, l'expression du SLC20A2 qui régule la réabsorption du P dans le rein n'était pas modifiée.

Au niveau rénal, le DON a diminué l'expression de la 1α -hydroxylase qui est responsable de la synthèse de la forme active de la vitamine D, le calcitriol ($1,25\text{-OH}_2\text{-D}_3$) (Combs, 2008). Le rôle de la PTH sur la synthèse de calcitriol est bien connu (Brenza and DeLuca, 2000). Cependant, l'expression du gène Klotho, un corécepteur qui active le FGF23 en s'y liant, était réduite. L'hormone hypophosphatémiant FGF23 a comme principale action la diminution de la réabsorption rénale de P et la modulation de la bioactivation de vitamine D pour prévenir l'hypervitaminose en vitamine D (Haussler *et al.*, 2012). Des études ont également confirmé que le FGF23 peut inhiber la PTH dans les glandes parathyroïdes (Clinkenbeard, White, 2016). À l'inverse, la PTH augmente la production de FGF23 afin de réguler la concentration de P (Fukumoto, 2014; Lederer, 2014).

Au niveau intestinal, la contamination des aliments par le DON a diminué l'expression du SLC20A2 dans la muqueuse intestinale du jéjunum pouvant expliquer en partie la réduction

du P plasmatique chez les porcelets contaminés au DON. De façon générale, l'ajout de vitamine D a peu modifié la réponse du DON. Les seules interactions sont au niveau intestinal, où une diminution de l'expression du VDR, de l'échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 1 (SLC8A1) et du Klotho est observée chez les porcelets contaminés au DON seulement lors d'ajout de vitamine D. Ces liens entre la supplémentation en vitamine D et le DON au niveau intestinal nécessitent davantage d'études.

Un lien entre le DON et le métabolisme phosphocalcique a déjà été mis en évidence par Le Thanh *et al.* (2015) qui ont montré qu'une contamination au DON (4 mg/kg) entraînait une augmentation de la rétention de Ca de 80% en raison d'une digestibilité accrue (26%) et de pertes urinaires réduites (83%) une dizaine de jours après le début de la contamination au DON. Ces résultats vont cependant à l'inverse d'une réduction de la PTH ou d'une augmentation de la calcitonine par l'activation du CaSR tel que le montrent les résultats des expressions des gènes notamment. Dans la présente étude, le CMO était néanmoins augmenté par les aliments contaminés par le DON sans effet de l'ajout de vitamine D. Chez l'homme, la calcitonine est connue pour ses effets anti-résorptifs en réduisant directement la résorption ostéoclastique conduisant à une augmentation de la densité minérale osseuse et de la résistance osseuse (Karsdal *et al.*, 2008). Dans le même sens, une diminution de la PTH réduit la résorption osseuse. Une moindre résorption pourrait expliquer une meilleure minéralisation.

D'autres études seront nécessaires afin d'évaluer l'impact du DON sur le métabolisme phosphocalcique et le CaSR. Des analyses de marqueurs de formation et de résorption osseuse sont notamment en cours pour tenter d'élucider les mécanismes sous-jacents de DON sur le métabolisme phosphocalcique. Il est également possible que les résultats observés de l'expression des gènes proviennent en partie de l'anorexie.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

En conclusion, la contamination au DON diminue la croissance en raison de l'anorexie qu'elle induit chez les porcelets. La vitamine D n'a pas permis de rétablir ces paramètres lorsque les porcelets recevaient de façon chronique sur une période de 21 jours un aliment contaminé au DON. Également, le DON augmente la minéralisation osseuse et entraîne une diminution de la concentration de vitamine D et de phosphate sanguin. De plus, le DON altère le métabolisme de la vitamine D en modifiant la réponse des gènes 1α -hydroxylase et VDR. Enfin, la réponse des gènes responsables de l'absorption du Ca dans l'intestin et le rein est modifiée par la contamination au DON, tout comme certains gènes impliqués dans la réabsorption et l'excrétion du P pour répondre à une hypercalcémie et hyperphosphatémie dont la cause demeure inconnue. D'autres études seront nécessaires afin de mieux comprendre le rôle du DON sur la minéralisation osseuse et le métabolisme phosphocalcique et de la vitamine D. Par conséquent, une étude est prévue afin d'évaluer les changements du métabolisme phosphocalcique et osseux chez des porcelets recevant un aliment contaminé au DON sur une période plus courte. La réponse aigüe sera évaluée, de même que l'évolution du CMO.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Berndt T., Kumar R., 2009. Novel Mechanisms in the Regulation of Phosphorus Homeostasis. *Physiology*, 24, 17-25.
- Bonnet M.S., Roux J., Mounien L., Dallaporta M., Troadec J.-D., 2012. Advances in Deoxynivalenol Toxicity Mechanisms: The Brain as a Target. *Toxins*, 4, 1120-1138.
- Brenza H.L., DeLuca H.F., 2000. Regulation of 25-hydroxyvitamin D3 1 α -hydroxylase gene expression by parathyroid hormone and 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Arch. Biochem. Biophys.*, 381, 143-152.
- Brown EM, Gamba G, Riccardi D, Lombardi M, Butters R, Kifor O, Sun A, Hediger MA, Lytton J, Hebert SC. Cloning and characterization of an extracellular Ca(2_s)-sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature*, 366: 575–580, 1993.
- Centre de développement du porc du Québec, 2019. Site web: <http://www.cdpq.ca/cdpq.ca/files/df/dfc46284-d3a1-48d1-9339-70ce1e7fe5b4.pdf>. Page consultée en août 2020.
- Clinkenbeard E.L., White K.E., 2016. Systemic Control of Bone Homeostasis by FGF23 Signaling. *Curr. Mol. Bio. Rep.*, 2, 62-71.
- Combs G.F., 2008. The vitamins: fundamental aspects in nutrition and health. Eds, Elsevier Academic Press, Amsterdam, xix, 583 p p.
- Courbebaïsse M., Souberbielle J.-C., 2011. Équilibre phosphocalcique : régulation et explorations. *Néphrol. Thérapeutique.*, 7, 118-138.
- Döll S., Schrick J.A., Dänicke S., Fink-Gremmels J., 2009. Interactions of deoxynivalenol and lipopolysaccharides on cytokine excretion and mRNA expression in porcine hepatocytes and Kupffer cell enriched hepatocyte cultures. *Toxicol. Lett.*, 190, 96-105.
- Les Éleveurs de porcs du Québec. 2019. Rapport 2018-2019. <https://rapport2018-2019.lesleveursdeporcsduquebec.com>. Page consultée en août 2020.
- Etienne M., 2007. Synthèse - Effets biologiques et physiologiques d'une mycotoxine, le deoxynivalenol (DON), chez le porc. *Journées Rech. Porcine*, 39, 407-418.
- Fukumoto S., 2014. Phosphate metabolism and vitamin D. *BoneKEy reports*, 3, 497-497.
- González-Vega J.C., Stein H.H., 2014. - invited review - calcium digestibility and metabolism in pigs. *Asian-Australas. J. Anim. Sci.*, 27, 1-9.
- Jeffrey R. Lavigne, Richard J. Zahradnik, Rebecca L. Conklin, Lyssa D. Lambert, Mary A. Logan, Ashutosh Parihar & John Fox. 1998. Stimulation of calcitonin secretion by calcium receptor activators. *Endocr* 9, 293–301
- Haussler M.R., Whitfield G.K., Haussler C.A., Jurutka P.W., 2012. The role of vitamin D in the FGF23, klotho, and phosphate bone-kidney endocrine axis. *Rev. Endocr. Metab. Disord.*, 13, 57-69.
- Kantham L., Quinn S.J., Egbuna O.I., Baxi K., Butters R., Pang J.L., Pollak M.R., Goltzman D., Brown E.M., 2009. The calcium-sensing receptor (CaSR) defends against hypercalcemia independently of its regulation of parathyroid hormone secretion. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 60, E915.
- Karsdal M.A.D., Henriksen K., Arnold M., Christiansen C., 2008. Calcitonin — A Drug of the Past or for the Future? : Physiologic Inhibition of Bone Resorption while Sustaining Osteoclast Numbers Improves Bone Quality. *BioDrugs*, 22, 137-144.
- Le Thanh B.V., Lessard M., Chorfi Y., Guay F., 2015. The efficacy of anti-mycotoxin feed additives in preventing the adverse effects of wheat naturally contaminated with *Fusarium* mycotoxins on performance, intestinal barrier function and nutrient digestibility and retention in weanling pigs. *Can. J. Anim. Sci.*, 95, 197-209.
- Le Thanh B.V., Lemay M., Bastien A., Lapointe J., Lessard M., Chorfi Y., Guay F., 2016. The potential effects of antioxidant feed additives in mitigating the adverse effects of corn naturally contaminated with *Fusarium* mycotoxins on antioxidant systems in the intestinal mucosa, plasma, and liver in weaned pigs. *Mycotoxin Res.*, 32, 99-116.
- Lederer E., 2014. Regulation of serum phosphate. *J. Physiol.*, 592, 3985-3995.
- Lessard M., Savard C., Deschene K., Lauzon K., Pinilla V.A., Gagnon C.A., Lapointe J., Guay F., Chorfi Y., 2015. Impact of deoxynivalenol (DON) contaminated feed on intestinal integrity and immune response in swine. *Food Chem. Toxicol.*, 80, 7-16.
- Mishra S., Dwivedi P.D., Pandey H.P., Das M., 2014. Role of oxidative stress in Deoxynivalenol induced toxicity. *Food Chem. Toxicol.*, 72, 20-29.
- Nussey, Stephen, and Saffron A. Whitehead. 2001. "Endocrinology: an integrated approach." In. Oxford: Bios.
- Pu F., Chen N., Xue S., 2016. Calcium intake, calcium homeostasis and health. *Food Sci. Hum. Wellness*, 5, 8-16.
- Reddy K.E., Lee W., Jeong J.y., Lee Y., Lee H.-J., Kim M.S., Kim D.-W., Yu D., Cho A., Oh Y.K., Lee S.D., 2018. Effects of deoxynivalenol- and zearalenone-contaminated feed on the gene expression profiles in the kidneys of piglets. *Asian-Australas. J. Anim. Sci.*, 31, 138-148.
- Riccardi D., Hall A.E., Chattopadhyay N., Xu J.Z., Brown E.M., Hebert S.C., 1998. Localization of the extracellular Ca²⁺/polyvalent cation-sensing protein in rat kidney. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 274, F611-F622.
- Suzuki Y., Landowski C.P., Hediger M.A., 2008. Mechanisms and Regulation of Epithelial Ca²⁺ Absorption in Health and Disease. *Annu. Rev. Physiol.*, 70, 257-271.
- Wu W., Zhou H.-R., Bursian S.J., Link J.E., Pestka J.J., 2016. Calcium-Sensing Receptor and Transient Receptor Ankyrin-1 Mediate Emesis Induction by Deoxynivalenol (Vomitoxin). *Toxicol. Sci.*, 155, 32-42.
- Wu W., Bates M.A., Bursian S.J., Flannery B., Zhou H.-R., Link J.E., Zhang H., Pestka J.J., 2013. Peptide YY3–36 and 5-Hydroxytryptamine Mediate Emesis Induction by Trichothecene Deoxynivalenol (Vomitoxin). *Toxicol. Sci.*, 133, 186-195.
- Zbynovska K., Petruska P., Capcarová M., 2013. Effect of deoxynivalenol on some haematological, biochemical and antioxidant parameters of porcine blood in vitro. *J. Microbiol., Biotechnol. Food. Sci.*, 2, 1611-1628.