

Conséquences d'une inflammation chronique sur les concentrations plasmatiques d'acides aminés chez le porcelet : Hypothèses sur l'implication du tryptophane dans la réponse immunitaire

Delphine MELCHIOR, Bernard SÈVE, Nathalie LE FLOC'H

Institut National de la Recherche Agronomique

Unité Mixte de Recherches sur le Veau et le Porc - 35590 Saint-Gilles

Avec la collaboration technique de Yvon COLLÉAUX, Philippe GAGNIER, Yves LEBRETON, Francis LE GOUËVEC, Nadine MÉZIÈRE, Alfred ROGER.

Conséquences d'une inflammation chronique sur les concentrations plasmatiques d'acides aminés chez le porcelet : Hypothèses sur l'implication du tryptophane dans la réponse immunitaire

Les conséquences d'une inflammation chronique sur les concentrations plasmatiques des acides aminés ont été étudiées sur six couples de porcelets frères ou sœurs, sevrés et sélectionnés à 28 jours sur la base de leur poids vif. Après implantation d'un cathéter dans la veine jugulaire, un porcelet par paire a reçu une injection intraveineuse d'Adjuvant Complet de Freund (AFC, lot AF) et le second une injection intraveineuse de sérum physiologique stérile (lot TEM). Afin de s'affranchir des variations de consommation induites par l'inflammation sur les concentrations d'acides aminés plasmatiques, les porcelets appariés ont reçu strictement la même quantité d'aliment grâce à la méthode du pair-feeding. Des prélèvements de sang ont été effectués quotidiennement afin de mesurer les concentrations plasmatiques d'haptoglobine et des acides aminés pendant 10 jours. L'injection d'AFC induit des baisses de consommation et de l'hyperthermie chez les animaux du lot AF. Les concentrations plasmatiques d'haptoglobine des animaux AF sont significativement supérieures à celles des animaux témoins tout au long de l'étude. L'injection d'AFC se traduit par une augmentation des concentrations plasmatiques de phénylalanine ($P=0,07$) et d'histidine ($P=0,04$) alors que les concentrations de tryptophane ($P<0,01$), de tyrosine ($P=0,04$) et de glycine ($P=0,03$) sont significativement diminuées par rapport à celles des témoins. Le tryptophane est le seul acide aminé dont la baisse des concentrations n'est pas compensée au cours des deux semaines d'étude. Il semble donc que son utilisation soit accrue au cours d'une inflammation chronique, suggérant qu'il pourrait jouer un rôle important dans les réponses inflammatoires et immunitaires.

Effects of chronic inflammation on plasma amino acid concentrations in piglets : hypothesis that tryptophan plays a role in the immune response.

In order to study the effects of chronic inflammation on plasma amino acid concentrations, six pairs of littermate piglets were weaned and selected at 28 days of age on the basis of their body weight. After catheterisation of the jugular vein, one littermate received i.v. Complete Freund Adjuvant (AFC, AF group) whereas the other littermate was injected with a sterile saline solution (control, group TEM). Piglets within a litter were pair-fed in order to avoid the confounding effect of feed intake, induced by inflammation, on plasma amino acid concentrations. Blood samples were taken daily for 10 days to measure plasma haptoglobin and amino acid concentrations. AFC injection induced a decrease in feed consumption, hyperthermia, and increased plasma haptoglobin concentrations. Plasma concentrations of phenylalanine ($P=0.07$) and histidine ($P=0.04$) were higher in the AF group than in the TEM group whereas the concentrations of tryptophan ($P<0.01$), tyrosine ($P=0.04$) and glycine ($P=0.03$) were significantly decreased relative to the control group. Tryptophan was the only amino acid for which the plasma concentrations did not return the control levels by the end of the experimental period. These data suggest that tryptophan utilisation may be increased during chronic inflammation, which may be due to its involvement in inflammatory and immune responses.

INTRODUCTION

Dans les élevages, les porcs sont sans cesse soumis à des antigènes de nature infectieuse ou non. La stimulation permanente du système immunitaire induit des changements métaboliques qui sont à l'origine de baisses de performances (VAN HEUGTEN et al, 1994 ; WILLIAMS et al, 1997). Le ralentissement de la croissance et l'altération de l'indice de consommation peuvent entraîner de lourdes pertes économiques et ce, surtout dans le cas de pathologies chroniques, qui restent à un niveau subclinique (MADEC et al, 1992). Les bouleversements métaboliques, dont l'organisme est le siège en situation d'inflammation, sont initiés par les cytokines proinflammatoires (IL-1 et TNF essentiellement) synthétisées par les macrophages et les lymphocytes. Elles provoquent la fièvre, diminuent l'appétit, et activent les cellules immunitaires (GRIMBLE, 1990). Elles favorisent la réorientation des nutriments vers les processus métaboliques qui supportent la réponse immunitaire au détriment des muscles squelettiques (BEISEL, 1977). Ainsi, les acides aminés provenant du catabolisme des protéines musculaires sont utilisés par le foie comme substrat pour la néoglucogenèse et pour la synthèse des protéines inflammatoires. Les acides

aminés servent également de nutriments pour les cellules immunitaires permettant leur prolifération et la synthèse d'immunoglobulines. Si on considère que ces protéines présentent des profils différents de la protéine musculaire (LE FLOC'H, 2000) et que l'appétit est souvent diminué dans des situations d'inflammation, les apports exogènes et endogènes pourraient ne pas couvrir la demande du système immunitaire en acides aminés. Par exemple, durant des états inflammatoires, l'utilisation de la glutamine, substrat énergétique pour les cellules immunitaires, dépasserait la production musculaire endogène (ZIEGLER et al, 1993). En outre, certains acides aminés sont utilisés pour la synthèse de substances directement impliquées dans les mécanismes de défense tissulaire et cellulaire. C'est le cas de la cystéine, dont l'utilisation est augmentée pour la synthèse de glutathion, tripeptide doué de propriétés antioxydantes et protégeant la cellule de l'action des radicaux libres générés au cours des états septiques (MALMEZAT, 1997). De même, l'arginine est le précurseur du monoxyde d'azote qui, par son action cytotoxique, est un puissant antibactérien et antiparasitaire (EVOY et al, 1998).

Les modifications du métabolisme occasionnées par l'inflammation et la réponse immunitaire pourraient engendrer des besoins spécifiques en acides aminés. La connaissance et la prise en compte de ces besoins nutritionnels permettraient de préserver les défenses de l'animal tout en limitant la diminution des performances de croissance. Dans cette étude, nous nous proposons de mieux comprendre les conséquences d'une inflammation chronique sur le métabolisme des acides aminés chez des porcelets en post sevrage. Pour ce faire, nous avons analysé les conséquences de l'injection intraveineuse d'Adjuvant de Freund Complet (AFC) sur le profil des acides aminés plasmatiques. L'haptoglobine a été utilisée comme marqueur de l'inflammation.

1. MATÉRIELS ET MÉTHODES

1.1. Animaux et mise en lot

L'expérience a été réalisée à l'Unité Mixte de Recherches sur le Veau et le Porc de l'INRA à St Gilles. Douze porcelets, croisés Piétrain* (LandraceFrançais* LargeWhite) ont été sélectionnés au sevrage (28 jours). Les animaux ont été appariés par couple de frères ou sœurs sur la base de leur poids vif. Une semaine après le sevrage, un cathéter leur a été posé dans une veine jugulaire sous anesthésie générale.

A j0, dix jours après la pose du cathéter et après un jeûne de 12 heures, un porcelet par couple a reçu, par voie intraveineuse, une émulsion composée d'AFC (3 mL) et de sérum physiologique stérile (10 mL). L'AFC est une huile minérale contenant des cellules tuées de *Mycobacterium tuberculosis*. Ce premier lot de 6 porcelets a été nommé AF. Les 6 autres porcelets ont reçu le même volume de sérum physiologique stérile (lot témoin TEM).

1.2. Alimentation des animaux

Pendant toute la durée de l'expérience, les porcelets ont été nourris avec un aliment standard deuxième âge (tableau 1). La ration allouée a été déterminée sur une base de 40 g/kg

Tableau 1 – Composition de l'aliment

Composition,g/100g	
Blé	29,136
Mais	28,000
Orge	14,500
Tourteau Soja	23,578
Carbonate de calcium	1,250
Phosphate monobicalcique	1,486
Sel	0,400
Lysine 50% liquide	0,611
Méthionine hydroxy analogue	0,137
COV	0,500
Thréonine 40%	0,328
Résultats d'analyses,%	
Matière sèche	87,26
Matière azotée totale	18,7
Teneur en acides aminés,g/100g	
Lysine	1,269
Thréonine	0,870
Méthionine	0,317
Cystine	0,278
Tryptophane	0,286
Arginine	1,365
Histidine	0,522
Isoleucine	0,893
Leucine	1,568
Phénylalanine	0,974
Tyrosine	0,740
Valine	1,014

de poids vif. Le rapport tryptophane/lysine est égale à 0,225 ce qui est en accord avec le besoin en tryptophane déterminé par CHUNG et BAKER (1992).

Afin de s'affranchir de l'effet propre de la baisse d'appétit des porcelets du lot AF sur les performances et les concentrations plasmatiques des substances étudiées, les animaux du lot TEM ont été maintenus à un niveau d'alimentation égale à celui du lot AF en utilisant la méthode du pair-feeding. Pour chaque couple, le porcelet AF était nourri une heure avant le porcelet TEM. Au bout d'une heure, son refus était pesé et la ration du porcelet TEM était ajustée sur la quantité ingérée par son frère AF.

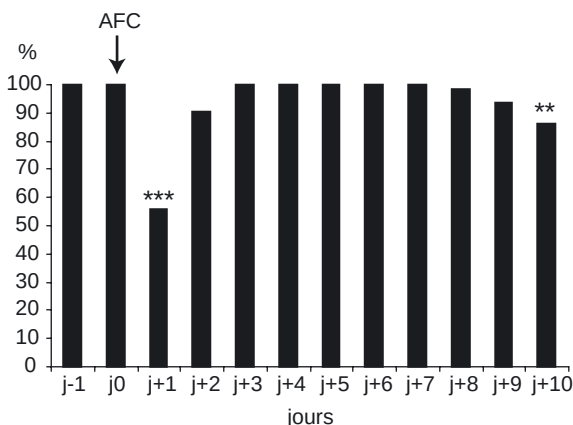
1.3. Prélèvements et dosages

Des prélèvements sanguins ont été effectués à partir du cathéter jugulaire à jeun, à j-3, j0 puis tous les jours jusqu'à j+10. Le sang ainsi récolté a été immédiatement centrifugé et le plasma conservé à - 20°C pour les différents dosages. Les températures rectales ont été relevées tous les jours et les porcelets ont été pesés à j-3, j0, j+4, et j+10. A j+10, les porcelets du lot AF ont été euthanasiés par une injection létale de pentobarbital.

Les concentrations plasmatiques d'acides aminés ont été déterminées par chromatographie liquide d'échange d'ions et détection par réaction colorimétrique à la ninhydrine (analyseur Biotronik LC5001).

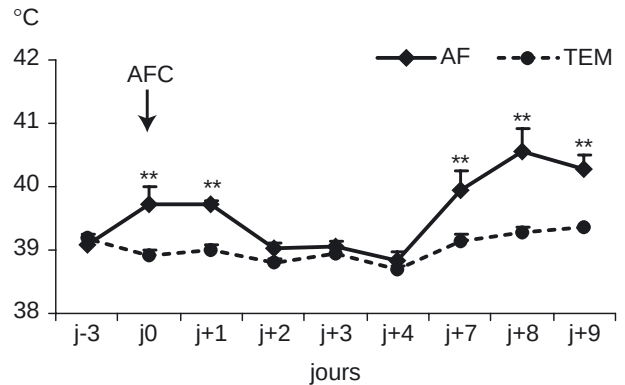
Les concentrations d'haptoglobine ont été déterminées selon la méthode de ELSON, 1974. Brièvement, l'haptoglobine présente dans le plasma à analyser forme un complexe avec l'hémoglobine d'une solution et protège cette dernière de la dégradation en milieu acide. Le dosage de la quantité d'hémoglobine liée à l'haptoglobine, après addition d'acide formique, permet d'estimer, indirectement, la quantité d'haptoglobine présente dans le plasma. La densité optique (DO) finale est alors proportionnelle à la concentration d'haptoglobine dans l'échantillon de plasma. Les concentrations sont exprimées en unités de DO (U).

Figure 1 - Quantité d'aliment consommée en proportion de la quantité allouée



Les différences significatives entre quantité d'aliment consommée et quantité d'aliment allouée sont notées ***($P<0,0001$) et **($P<0,001$).

Figure 2 - Evolution de la température rectale au cours du temps en fonction du lot



Les différences significatives entre les températures des porcelets du lot AF et du lot TEM sont notées **($P<0,001$).

1.4. Analyses statistiques

Les analyses statistiques et les comparaisons ont été effectuées par analyse de la variance en utilisant les procédures GLM de SAS (1989). Les effets du lot ont été testés en utilisant l'erreur donnée par la variation entre porcelets d'une même paire. Les effets de la date et leur interaction avec le lot ont été testés par rapport à la variation intra-porcelet en utilisant l'erreur résiduelle date*lot*paire. Les moyennes ont été comparées grâce au test t de Student. Les résultats présentés correspondent aux moyennes ajustées selon le modèle statistique utilisé.

2. RÉSULTATS

2.1. Performances zootechniques

L'injection d'AFC n'a pas d'effet significatif sur les gains de poids moyens quotidiens (GMQ). Néanmoins, entre j0 et j+4, la moyenne des GMQ du lot TEM (240 ± 10 g/jour) est supérieure à celle du lot AF (210 ± 40 g/jour).

L'injection d'AFC entraîne une baisse significative de la consommation d'aliment (figure 1). A j+1, la quantité moyenne ingérée, relative à la quantité allouée par porcelet, est diminuée de moitié ($P<0,001$). A j+2, les différences entre quantités d'aliment ingérées et allouées ne sont plus significatives montrant que les porcelets consomment à nouveau l'intégralité de la ration allouée. Néanmoins, à la fin de la deuxième semaine, des refus sont à nouveau notés sur les animaux du lot AF et, à j+10, la quantité moyenne d'aliment ingéré par porcelet est significativement inférieure à la quantité allouée ($P<0,01$).

2.2. Températures rectales (figure 2)

L'injection d'AFC induit une hyperthermie ($P<0,01$). La moyenne des températures des porcelets du lot AF ($39,6 \pm 0,8^\circ\text{C}$) est significativement supérieure à celle des témoins ($39,0 \pm 0,1^\circ\text{C}$). L'interaction date*lot est significative ($P<0,002$). L'augmentation des températures des animaux AF est significative à j0 et j+1. A j+2, les températures rectales ne diffé-

Tableau 2 – Effets de l'injection d'AFC et de la date sur les concentrations plasmatiques de divers acides aminés mesurées à jeun.

Acides Aminés	Concentrations plasmatiques nmol/mL (1)		Signification statistique		
	Lot AF	Lot TEM	Date	Lot	Interaction Date*Lot
Glycine	1046 ± 34	1229 ± 39	0,0001	0,0260	0,0194
Tyrosine	49 ± 2	59 ± 3	0,0001	0,0370	0,0117
Tryptophane	36 ± 2	46 ± 2	0,0001	0,0042	0,0001
LNA(2)	610 ± 16	615 ± 15	0,0001	0,7588	0,0322
TRP/LNA	0,060 ± 0,003	0,076 ± 0,002	0,0001	0,0094	0,0001
Histidine	40 ± 2	32 ± 1	0,0001	0,0356	0,0086
Phénylalanine	78 ± 3	73 ± 2	0,0001	0,0672	0,0018
Lysine	56 ± 6	54 ± 7	0,0001	0,8477	0,7292

(1) Moyennes ajustées accompagnées de leur écart-type.

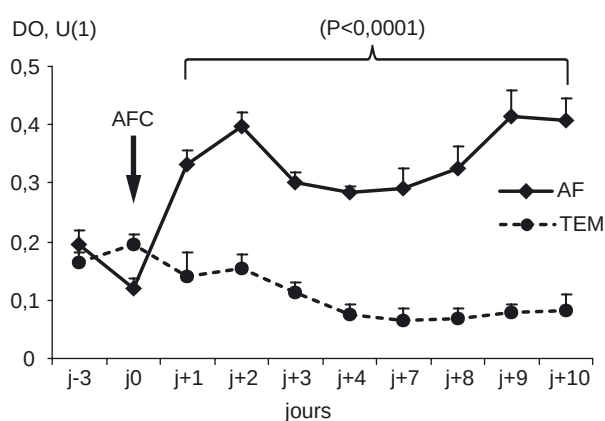
(2) LNA acides aminés neutres lourds, ramifiés (Isoleucine, leucine, Valine) et aromatiques. TRP tryptophane.

rent plus significativement entre les deux lots et jusqu'à la fin de la première semaine d'étude. Elles augmentent à nouveau, dans le lot AF, à la fin de la deuxième semaine d'étude ($P < 0,001$).

2.3. Haptoglobine (Figure 3)

Durant toute l'étude, les concentrations plasmatiques d'haptoglobine des animaux AF sont significativement supérieures à celles des témoins ($P < 0,01$). L'interaction date*lot est significative ($P < 0,001$). Chez les porcelets du lot AF, les concentrations quadruplent entre j0 et j+2, augmentant de $0,12 \text{ U} \pm 0,02$ à $0,39 \text{ U} \pm 0,02$. Entre j+2 et j+3, la concentration plasmatique d'haptoglobine des animaux AF diminue légèrement ($P < 0,001$) puis se stabilise en plateau jusqu'à j+8. Néanmoins, à la fin de la deuxième semaine, les concentrations augmentent à nouveau significativement ($P < 0,001$) chez les porcelets AF. Par contre, les concentrations d'haptoglobine mesurées dans le plasma des porcelets témoins diminuent progressivement ($P < 0,002$) au cours de l'étude.

Figure 3 - Evolution des concentrations plasmatiques d'haptoglobine au cours du temps, en fonction du lot



(1) U représente une unité de densité optique (DO)

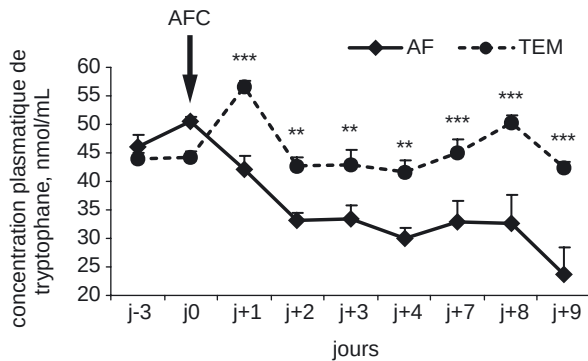
2.4. Modifications des profils plasmatiques des acides aminés (tableau 2)

L'injection d'AFC a un effet significatif sur les concentrations plasmatiques des acides aminés suivants : glycine, tyrosine, histidine, et tryptophane. Les concentrations des autres acides aminés ne sont pas affectées par le traitement expérimental. Dans le cas de l'histidine, les concentrations mesurées sont significativement plus élevées chez les porcelets AF que chez les témoins ($P < 0,05$). L'interaction lot*date est significative ($P < 0,01$). Chez les porcelets AF, les concentrations augmentent pour atteindre un premier pic à j+3 ($51 \pm 6 \text{ nmol/mL}$), puis elles diminuent jusqu'à j+7 pour augmenter à nouveau jusqu'à une valeur maximale à j+9 ($58 \pm 4 \text{ nmol/mL}$). La même réponse est observée pour la phénylalanine mais les différences ne sont pas significatives ($P < 0,07$).

Les concentrations plasmatiques de glycine, tyrosine et tryptophane mesurées chez les porcelets AF sont significativement inférieures à celles des témoins après l'induction de l'inflammation ($P < 0,05$ pour la glycine et la tyrosine et $P < 0,01$ pour le tryptophane). Pour ces trois acides aminés, l'interaction date*lot est significative ($P < 0,05$ pour la glycine et la tyrosine et $P < 0,01$ pour le tryptophane). Dès la fin de la première semaine, les niveaux plasmatiques de glycine et tyrosine ne diffèrent plus significativement entre les deux lots, mais, à partir de j+7 pour la glycine et j+8 pour la tyrosine, les concentrations des animaux témoins sont à nouveau plus élevées que celles des AF. En revanche, après l'injection d'AFC, les concentrations de tryptophane diminuent chez les porcelets AF sans retrouver leur niveau basal pour atteindre une valeur moyenne minimum égale à $23,6 \pm 1 \text{ nmol/mL}$, neuf jours après l'injection de l'AFC (figure 4). Le rapport des concentrations de tryptophane sur la somme des concentrations des acides aminés neutres lourds (isoleucine, leucine, valine, tyrosine et phénylalanine) est influencé par l'injection d'AFC de la même manière que les concentrations de tryptophane : ce rapport est

moins élevé (tableau 2) chez les porcelets du lot AF que chez les TEM ($P<0,01$).

Figure 4 - Evolution des concentrations plasmatiques de tryptophane au cours du temps, en fonction du lot



Les différences significatives entre les concentrations plasmatiques de tryptophane entre le lot AF et le lot TEM sont notées

***($P<0,0001$) et **($P<0,001$).

3. DISCUSSION

3.1. L'adjuvant de Freund comme modèle d'inflammation chronique

Un des objectifs de cette étude est l'élaboration d'un modèle d'inflammation chronique afin de déterminer les acides aminés dont les concentrations plasmatiques sont affectées dans les états inflammatoires. Ne disposant pas de structures expérimentales permettant l'inoculation à nos animaux d'agents pathogènes vivants, nous avons été contraints de développer un modèle non infectieux d'inflammation en utilisant différentes substances. Parmi ces substances, le LPS (lipopolysaccharide bactérien) est le plus couramment utilisé. Cependant, injecté par voie intraveineuse, il induit une réponse transitoire, parfois très violente pouvant provoquer la mort en mimant les symptômes du choc septique. L'AFC est utilisé comme adjuvant de la réponse immunitaire. Injecté par voie intraveineuse, EDWARDS et al (1983) ont reproduit, chez le porc, les lésions d'une pneumonie interstitielle. Au regard de nos résultats, les effets de l'injection d'AFC persistent au cours des deux semaines de l'étude. Les animaux AF semblent présenter une réponse triphasique : une réponse immédiate dans les deux jours qui suivent l'injection puis un rétablissement partiel, enfin, une réponse tardive qui suggère la mise en place d'une inflammation chronique puisque de nombreux paramètres ne reviennent pas à leurs niveaux initiaux.

3.2. L'haptoglobine comme marqueur de l'inflammation

L'haptoglobine est une protéine inflammatoire : elle est synthétisée par le foie sous l'action de l'interleukine 6. Cette cytokine est produite par les macrophages et les lymphocytes T sous l'action de divers produits bactériens et

d'autres cytokines (IL-1 et TNF). L'augmentation des concentrations d'haptoglobine que nous avons observée est en accord avec les résultats obtenus chez des porcs soumis à différents types d'infection et d'inflammation (ASAI et al, 1999; LAMPREAVE et al, 1994). Dans des conditions de stress immunitaire, l'haptoglobine joue des rôles variés : elle limite la formation de radicaux libres, elle régule la réponse immunitaire à médiation cellulaire et humorale et elle a des activités antiinflammatoires et antibactériennes (WASSELL, 2000). Dix jours après l'injection d'AFC, les concentrations d'haptoglobine restent très élevées dans le sang des porcelets AF. ASAI et al (1999) ont observé que, 21 jours après l'inoculation du virus responsable du syndrome dysgénésique et respiratoire porcin, les niveaux d'haptoglobine étaient encore significativement plus élevés chez les porcelets infectés que chez les porcelets sains. L'haptoglobine apparaît donc comme un bon marqueur d'inflammation ou d'infection chronique chez le porc.

Récemment, la concentration plasmatique moyenne d'haptoglobine a été mise en relation avec le niveau d'hygiène des élevages de porcs (LIPPERHEIDE et al, 2000). Ainsi, chez des porcs élevés dans des conditions sanitaires peu satisfaisantes, les concentrations d'haptoglobine étaient élevées sans pour autant qu'il y ait de manifestations cliniques. Ces observations montrent que les concentrations plasmatiques d'haptoglobine dans le plasma pourraient être corrélées à de mauvaises conditions d'hygiène et qu'elles pourraient permettre de détecter en élevage des inflammations ou infections subcliniques.

3.3. Variations des concentrations plasmatiques d'acides aminés lors d'un stress immunitaire

Dans cette étude préliminaire, nous avons choisi d'analyser seulement les concentrations plasmatiques des acides aminés. Or, cette concentration est la résultante de flux métaboliques utilisant (synthèse protéique et catabolisme) ou apportant (protéolyse et alimentation) des acides aminés. La modification d'au moins deux flux peut ne pas se répercuter sur les concentrations plasmatiques. Il est probable que le métabolisme d'un certain nombre d'acides aminés ait été modifié dans nos conditions expérimentales bien que seules les concentrations de cinq acides aminés aient été affectées. Ainsi, les concentrations plasmatiques de tyrosine, tryptophane et glycine du lot AF sont inférieures à celles du lot témoin alors que celles d'histidine et de phénylalanine sont plus élevées.

Les résultats concernant les variations des concentrations plasmatiques des acides aminés au cours de stress immunitaires chez le porc sont peu nombreux et controversés. Chez des porcelets atteints de gastro-entérite, les concentrations de la plupart des acides aminés non essentiels (glycine, alanine, sérine, acide glutamique et proline) et de la méthionine sont augmentées comparativement à des témoins non infectés (ISOUN et al, 1973). Au cours d'une septicémie induite par ponction du cæcum, les concentrations artérielles, à jeun, des acides aminés essentiels, à l'exception du tryptophane, sont supérieures à celles mesu-

rées chez les animaux témoins (LINDBERG et al, 1981). Dans une étude plus récente réalisée par YOO et al (1997), l'injection intra péritonéale d'E. coli a pour effet de diminuer les concentrations plasmatiques de nombreux acides aminés (dont la glycine, le tryptophane et la tyrosine) à l'exception de la phénylalanine dont la concentration est plus élevée chez les animaux témoins que chez les porcelets infectés. Cependant, dans la plupart des études citées ci-dessus (ISOUN et al, 1973 ; YOO et al, 1997), une partie des effets observés est probablement due aux différences de consommation entre les porcelets infectés et les témoins. Ceci expliquerait que, dans notre étude, les effets du traitement expérimental soient limités à un petit nombre d'acides aminés et que l'amplitude des différences avec les témoins soit moins importante. Par ailleurs, le principal avantage de la méthode du pair-feeding utilisée dans notre expérience est de mettre en évidence les variations spécifiquement attribuables à l'inflammation. En outre, selon le modèle de "ce stress immunitaire" utilisé, il est probable que la réponse immunitaire soit orientée différemment et que, selon les organes touchés, le métabolisme de certains acides aminés soit plus ou moins affecté.

Dans la présente étude, les concentrations de phénylalanine ont tendance à être plus élevées dans le lot TEM par rapport au lot AF ($P < 0.07$). Cette différence est significative dans le cas de l'histidine ($P < 0.05$). L'accumulation de ces acides aminés dans le plasma en situation de stress immunitaire a été décrite chez l'homme (ENWONWU et al, 1999; ENWONWU et al, 2000), le porc (YOO et al, 1997) et le rat (MALMEZAT, 1997). L'augmentation des concentrations plasmatiques de ces acides aminés peut être la conséquence du catabolisme musculaire mais aussi de l'inhibition de leurs enzymes de dégradation (ENWONWU et al, 1999). Dans la présente étude, l'accumulation de la phénylalanine ne serait pas prévenue par son incorporation dans les protéines de l'inflammation pourtant riches en résidus phénylalanine au même titre que le tryptophane et la tyrosine (REEDS et al, 1994).

La tyrosine, le tryptophane et la phénylalanine sont des précurseurs de la synthèse de neurotransmetteurs dans le cerveau. Ces acides aminés sont en compétition pour leur entrée dans le cerveau puisqu'ils possèdent les mêmes systèmes de transport à travers la barrière hémato-encéphalique. Dans le cerveau, il a été montré que l'activité de certains enzymes de dégradation de la tyrosine et du tryptophane pouvait être inhibée par l'augmentation supra-normale des quantités de phénylalanine (ENWONWU et al, 1999). Les variations des concentrations plasmatiques de tyrosine, de tryptophane et de phénylalanine observées au cours de l'inflammation pourraient ainsi avoir des répercussions sur la synthèse de neurotransmetteurs.

Notre étude montre que l'injection d'AFC a pour effet de diminuer les concentrations plasmatiques de glycine et de tyrosine. L'utilisation de ces deux acides aminés est donc probablement accrue au cours de l'inflammation. La tyrosine serait incorporée en grande quantité dans les protéines de l'inflammation (REEDS et al, 1994). La glycine fait partie des acides aminés glucoformateurs et il est probable que son pré-

lèvement au niveau du foie soit accru pour produire l'énergie nécessaire au système immunitaire. Par ailleurs, la glycine entre dans la composition du glutathion, tripeptide jouant un rôle important dans les mécanismes de défense cellulaire.

3.4. Implications du tryptophane dans la réponse immunitaire

La diminution des concentrations plasmatiques de tryptophane observée suggère une utilisation accrue de cet acide aminé au cours de l'inflammation. Contrairement à d'autres paramètres étudiés qui retournent à leur niveau initial, les porcelets AF semblent ne pas parvenir à compenser cette utilisation. La diminution des concentrations plasmatiques de tryptophane a été rapportée dans des situations variées de stress immunitaire, chez la souris (SAITO et al, 1992), le porc (LINDBERG et al, 1981; YOO et al, 1997) et l'homme (BROWN et al, 1991; ENWONWU et al, 1999; PFEFFERKORN, 1984). Dans notre étude, il est le seul acide aminé essentiel dont la concentration ait diminué de manière aussi importante après l'injection d'AFC. Ceci suggère que l'utilisation du tryptophane pourrait correspondre à un réel besoin spécifique de la réponse immunitaire, besoin qui ne se limiterait pas à son incorporation dans les protéines inflammatoires.

La voie principale du catabolisme du tryptophane est celle aboutissant à la formation de la kynurénine. MEYER et al (1995) ont montré que des patients atteints de pathologie pulmonaire présentaient une diminution des concentrations plasmatiques de tryptophane alors que les concentrations de kynurénine augmentaient par rapport à celles observées chez les témoins. Parmi les enzymes qui induisent la dégradation du tryptophane en kynurénine, IDO (l'indoleamine 2,3 dioxygénase) est activée spécifiquement en réponse à des infections virales ou bactériennes, à l'administration de LPS et aux cytokines dont l'interferon γ (BROWN et al, 1991). La dégradation du tryptophane dans les monocytes et les macrophages sous l'action de IDO pourrait être un mécanisme de défense efficace prévenant les dommages tissulaires occasionnés par l'inflammation (THOMAS et al, 1999). En effet, le catabolisme du tryptophane par cette voie nécessite l'utilisation d'ions superoxydes protégeant la cellule de la grande réactivité de ces molécules. Enfin, les métabolites produits par la dégradation du tryptophane (l'acide 3-hydroxy-anthralinique et 3-hydroxy-kynurénine) ont des propriétés antioxydantes (THOMAS et al, 1999). Pour le moment, nous ne disposons d'aucune donnée concernant l'étude de cette voie métabolique chez le porc. Cependant, au regard de son importance chez d'autres espèces, il est probable que l'utilisation accrue du tryptophane puisse s'expliquer, au moins en partie, par l'activation de la dégradation du tryptophane en kynurénine sous l'action de IDO.

D'après GROSS et al (1980), le tryptophane pourrait également jouer un rôle essentiel dans le maintien de la production normale d'anticorps en favorisant la synthèse protéique. Ils rapportent aussi que, lorsque le tryptophane est apporté à seulement 25% du besoin dans l'alimentation, des rats présentaient une diminution des fonctions cyto-

toxiques des lymphocytes en réponse à une injection de cellules cancéreuses.

Dans des cas d'inflammation, le rôle de l'IL-1 comme principal modulateur de l'appétit a été largement décrit dans la littérature (ROTHWELL et LUHESHI, 2000). Néanmoins, chez le porc, il semble que la diminution des concentrations de tryptophane et du rapport TRP/LNAA dans le plasma s'accompagne d'une baisse de l'appétit (SEVE, 1999). L'implication du tryptophane dans la régulation de l'appétit du porc a fait l'objet de plusieurs hypothèses alternatives, parmi lesquelles la synthèse de sérotonine (dont le tryptophane est le précurseur), ou l'induction

d'une résistance à l'insuline (SEVE, 1999). Par conséquent la diminution de concentration du tryptophane observée dans notre étude pourrait être une composante de la baisse de l'appétit.

CONCLUSION

Le modèle que nous avons développé dans notre étude nous suggère que l'utilisation du tryptophane serait spécifiquement augmentée au cours de l'inflammation. L'implication probable de cet acide aminé dans les réponses immunitaires et inflammatoires peut avoir des répercussions sur l'appétit et la croissance des animaux.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ASAI T., MORI M., OKADA M., URUNO K., YAZAWA S., SHIBATA I., 1999. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 70, 143-148.
- BROWN R.R., OZAKI Y., DATTA S.P., BORDEN E.C., SONDEL P.M., MALONE D.G., 1991. *Adv Exp Med Biol*, 294, 425-435.
- BEISEL W. R., 1977. In : H. H. Draper (Ed.). Vol I, 125-143. Plenum. New York. NY.
- CHUNG T. K., BAKER D. H., 1992a. *J. Anim. Sci.*, 70, 3102-3111.
- EDWARDS J.F., SLAUSON D.O., 1983. *J. Comp. Path.*, 93, 353-361.
- ELSON E.C., 1974. *Am. J. Clin. Path.*, 62, 655-663.
- ENWONWU, C.O., AFOLABI, B.M., SALAKO, L.A., IDIGBE, E.O., AL-HASSAN, H., RABIAU, R.A., 1999. In *Q J Med*, 92, 495-503.
- ENWONWU C.O., AFOLABI B.M., SALAKO L.O., IDGIBE E.O., BASHIRELAHI N., 2000. *J. Neural Transm*, 107, 1276-1287.
- EVOY D., LIEBERMAN M.D., FAHEY T.J., DALY J.M., 1998. *Nutrition*, 14, 611-617.
- GRIMBLE R.F., 1990. *Nutr. Res. Rev.*, 3, 193-210.
- GROSS R.L., NEWBERNE P.M., 1980. *Physiol. Rev.*, 60, 188-302.
- ISOUN T., WHITEHAIR C.K., BERGEN W.G., 1973. *Am. J. Clin. Nutr.*, 26, 835-844.
- LAMPREAVE F., GONZALES-RAMON N., MARTINEZ-AYENSA S., HERNANDEZ M.A., LORENZO H.C., GARCIA-GIL A., PINEIRO A., 1994. *Electrophoresis*, 15, 672-676.
- LE FLOC'H N., 2000. *INRA Prod. Anim.*, 13, 3-10.
- LINDBERG B.O., CLOWES G.H., Jr., 1981. *Surgery*, 90, 278-290.
- LIPPERHEIDE C., RABE M., KNURA S., PETERSEN B., 2000. *Tierärztl. Umschau*, 55, 30-36.
- MADEC F., FOURICHON C., MORVAN P., LABBE A., 1992. *INRA Prod. Anim.*, 5, 149-161.
- MALMEZAT T., 1997. Thèse de doctorat de l'université d'Auvergne.
- MEYER K.C., AREND R.A., KAYALOGLU M.V., ROSENTHAL N.S., BYRNE G.I., BROWN R.R., 1995. *J Lab Clin Med*, 126, 530-540.
- PFEFFERKORN E.R., 1984. *Proc. Natl. Acad. sci. USA*, 81, 908-912.
- REEDS P.J., HUTCHENS T.W., 1994. *J. Nutr.*, 124, 1754S-1764S.
- ROTHWELL N.J., LUHESHI G.N., 2000. *Trends Neurosci*, 23, 618-625.
- SAITO K., MARKEY S.P., HEYES M.P., 1992. *Neurosciences*, 51, 25-39.
- SEVE B., 1999. In : Huether G., Kochen W., Simat T. J., Steinhart H. Vol. 467, chap. 8, 729-741. Kluwer Academic, New York (USA).
- THOMAS S.R., STOCKER R., 1999. *Adv Exp Med Biol*, 467, 541-552.
- VAN HEUGTEN E., SPEARS J.W., COFFEY M.T., 1994. *J. Anim. Sci.*, 72, 2661-2669.
- WASSELL J., 2000. *Clin. Lab.*, 46, 547-552.
- WILLIAMS N.H., STAHLY T.S., ZIMMERMAN D.R., 1997. *J. Anim. Sci.*, 75, 2481-2496.
- YOO S.S., FIELD C.J., MCBURNEY M.I., 1997. *The Journal of Nutrition*, 127, 2253-2259.
- ZIEGLER T.R., SMITH R.J., BYRNE T.A., WILMORE D.W., 1993. *Clin. Nutr.*, 12, 82-90.