

## La réponse inflammatoire diminue-t-elle la disponibilité du tryptophane chez le porc ?

*Delphine MELCHIOR, Nadine MÉZIÈRE, Bernard SÈVE et Nathalie LE FLOC'H*

*INRA-UMRVP, équipe nutrition et santé, 35590 Saint-Gilles*

### **La réponse inflammatoire diminue-t-elle la disponibilité du tryptophane chez le porc ?**

Chez le porc, l'inflammation est susceptible de modifier le métabolisme du tryptophane (Trp) et par conséquent le besoin en cet acide aminé. Dans cette étude, les conséquences d'une inflammation pulmonaire sur le métabolisme et la disponibilité du Trp ont été étudiées en fonction du niveau de cet AA dans l'aliment. Dix quadruplets de porcelets ont été sélectionnés à 40 jours d'âge. Au sein de chaque quadruplet, 4 traitements expérimentaux ont été comparés : 1. témoin sain et carence en Trp ; 2. inflammation et carence en Trp ; 3. inflammation et carence en Trp + antioxydant ; 4. inflammation et apport adéquat en Trp. L'inflammation induit une augmentation de l'activité de l'indoleamine 2,3 dioxygénase (IDO), enzyme impliquée dans le catabolisme du Trp, dans les poumons, les ganglions, le cœur et la rate ( $P < 0,01$ ). Les porcelets carencés en Trp et en situation d'inflammation ne parviennent pas à maintenir constantes les concentrations plasmatiques de Trp contrairement aux animaux en situation d'inflammation ayant reçu le régime équilibré en Trp ( $P < 0,001$ ). Chez ces derniers, les concentrations d'haptoglobine, l'activité de IDO et le poids des poumons sont moins élevés que chez les animaux carencés suggérant un effet moins marqué de l'inflammation lorsque les apports en Trp sont suffisants. L'apport d'antioxydants aux animaux carencés en Trp et souffrant d'inflammation réduit les conséquences de l'inflammation sur les concentrations en Trp et l'activité de IDO. Ces résultats suggèrent que l'inflammation pourrait réduire la disponibilité du Trp pour la croissance en augmentant son catabolisme et induire ainsi des besoins spécifiques en cet AA.

### **Does an inflammatory response decrease tryptophan availability in pigs?**

In pigs, inflammation could modify tryptophan (Trp) metabolism and consequently requirements. In this study, the effects of lung inflammation on Trp metabolism and availability were studied in relation to the Trp level of the diet. Ten blocks of 4 piglet littermates were selected at 40 days of age. Within each block, 4 experimental treatments were compared: 1. healthy control/Trp deficient diet; 2. inflammation/Trp deficient diet; 3. inflammation/Trp deficient diet + an antioxidant and 4. inflammation/Trp adequate diet. Inflammation induced an increase in indoleamine 2,3 dioxygenase (IDO) activity, an enzyme involved in Trp catabolism, in lung, lymph nodes, heart and spleen ( $P < 0.01$ ). Trp deficient piglets which were suffering from inflammation were not able to maintain plasma Trp concentrations constant ( $P < 0.001$ ) compared to TRP adequate piglets also suffering from inflammation. In addition, the TRP adequate group had lower plasma haptoglobin concentrations, IDO activity and lung weight compared to Trp deficient piglets suggesting that their inflammatory response was toned down when Trp supply covered requirements. The addition of an antioxidant to the diet of Trp deficient pigs with inflammation reduced the effects of inflammation on Trp concentrations and IDO activity. These results suggest that inflammation could reduce Trp availability for growth by increasing its catabolism and induce an additional specific requirement for Trp.

## INTRODUCTION

Dans les élevages porcins, la sollicitation du système immunitaire occasionnée par un épisode infectieux modéré, les périodes de transition ou de mauvaises conditions sanitaires ne permet pas aux animaux d'exprimer leur plein potentiel de croissance. Ces situations sont à l'origine de baisse d'appétit et de changements métaboliques orchestrés par l'action couplée des cytokines et des hormones. La réorientation des acides aminés (AA) vers les tissus impliqués dans les défenses de l'organisme va se faire alors au détriment des tissus assurant la croissance. Dans ces conditions, les AA peuvent être utilisés comme substrat énergétique. Ils peuvent aussi servir à la synthèse de protéines particulières comme les protéines de l'inflammation. Enfin, certains AA sont des précurseurs de molécules impliquées dans les défenses de l'organisme. L'utilisation des AA dans les voies métaboliques liées aux réponses immunitaires n'est pas toujours compensée par des apports exogènes ou endogènes suffisants. Ceci peut donc conduire à l'apparition de besoins spécifiques dont la connaissance et la prise en compte permettraient d'aider à préserver les performances et, éventuellement, à améliorer les défenses de l'organisme. Dans ce contexte, une étude préliminaire a permis d'identifier des AA dont le métabolisme était modifié au cours d'une inflammation pulmonaire chronique chez le porc (MELCHIOR et al, 2002). L'inflammation a induit une diminution des concentrations plasmatiques de tryptophane (Trp) suggérant une utilisation accrue de cet AA. Cette réponse singulière du Trp pose trois questions fondamentales : à quelles fins le Trp est-il utilisé au cours de l'inflammation ? L'augmentation de son utilisation au cours de l'inflammation peut-elle diminuer sa disponibilité pour d'autres fonctions physiologiques majeures telle que la croissance ? Enfin, une carence alimentaire en Trp peut-elle avoir un effet sur la réponse de l'organisme à l'inflammation ? D'après la littérature, deux voies d'utilisation du Trp pourraient être augmentées au cours de l'inflammation : la première est son incorporation dans les protéines inflammatoires synthétisées en grande quantité au cours de la réponse inflammatoire (REEDS et al, 1994) ; la seconde est la dégradation du Trp en kynurénine, catalysée par l'indoleamine 2,3 dioxygénase (IDO). Cette voie du catabolisme du Trp est régulée par les cytokines. Chez des porcelets atteints d'inflammation pulmonaire, IDO était bien induite mais sans que cela ne se répercute nécessairement sur les concentrations plasmatiques de Trp (MELCHIOR et al, 2003). Le premier objectif de cette étude était donc de déterminer l'effet de l'inflammation sur les concentrations plasmatiques de Trp en fonction des niveaux alimentaires de cet AA. Le second objectif était de déterminer si une carence en Trp imposée à des animaux pouvait modifier leur réponse à une inflammation pulmonaire. Enfin, la voie de IDO pouvant être associée aux défenses antioxydantes (THOMAS et STOCKER, 1999), nous avons testé l'effet d'un mélange antioxydant ajouté à l'aliment sur l'activité de IDO et les concentrations plasmatiques de Trp.

## 1. MATÉRIELS ET MÉTHODES

Cette étude a été réalisée à l'Unité Mixte de Recherches sur le Veau et le Porc de l'INRA à St Gilles. 40 porcelets Piétrain\*(Landrace Français\*Large White) ont été utilisés en deux répétitions.

### 1.1. Animaux et mise en lot

Les animaux ont été sevrés à 28 jours. Dix jours après le sevrage, 10 quadruplets de porcelets de même portée ont été sélectionnés sur la base de leur poids vif sans tenir compte du sexe. Un cathéter a été introduit dans une collatérale de la veine jugulaire sous anesthésie générale. Les porcelets ont alors été placés dans des cages individuelles dans une salle dont la température a été maintenue à 26°C. Dix jours après la pose du cathéter et après un jeûne de 12 heures, trois porcelets par quadruplet ont reçu une injection intraveineuse d'une émulsion composée de 3 mL d'adjuvant complet de Freund dans 7 mL de sérum physiologique stérile (INFL). L'adjuvant complet de Freund est une huile minérale contenant des cellules tuées de *Mycobacterium tuberculosis* dont l'injection par voie intraveineuse induit les lésions d'une pneumonie interstitielle (EDWARDS et SLAUSON, 1983). Le 4<sup>ème</sup> porcelet a reçu le même volume de sérum physiologique stérile (TEM).

### 1.2. Alimentation des animaux et groupes expérimentaux

Trois aliments à base de maïs, de pois et de tourteau de soja ont été fabriqués. Le premier aliment (tableau 1) a été formulé pour que l'apport du Trp soit de 20 % inférieur aux recommandations usuelles pour des animaux entre 10 et 20 kg (ratio Trp/Lys digestible = 0,14). Dans le second aliment, 0,05 % de Trp libre ont été ajoutés afin que l'apport total de Trp soit conforme aux recommandations INRA (Trp/Lys = 0,20) (SEVE et al, 1994). Enfin, le troisième aliment correspond à l'aliment carencé en Trp dans lequel a été ajouté 0,5 % d'un mélange oligovitaminique aux propriétés antioxydantes. Les 3 régimes sont isoénergétiques et isoazotés. Au sein d'un quadruplet, les aliments ont été distribués de la manière suivante (figure 1) : l'animal témoin sain a reçu l'aliment carencé en Trp (TEM TRP BAS). Parmi les trois animaux INFL, un animal a été nourri avec l'aliment déficient en Trp (INFL TRP BAS), un second porcelet a reçu le même régime auquel était ajouté le mélange antioxydant (INFL TRP BAS AOX), le dernier porcelet a été nourri avec l'aliment équilibré en Trp (INFL TRP EQUI).

La distribution des aliments expérimentaux a commencé deux jours avant l'induction de l'inflammation. La ration journalière (environ 40g/kg de poids vif) a été distribuée en deux repas. De plus, afin de s'affranchir de l'effet propre de la baisse d'appétit induite par l'inflammation chronique et/ou la carence en TRP sur les performances et les concentrations plasmatiques des substances étudiées, les animaux d'un même quadruplet ont été maintenus à un même niveau d'alimentation.

### 1.3. Prélèvements et dosages

Des prélèvements sanguins ont été effectués à jeun, à partir du cathéter jugulaire, avant l'injection d'adjuvant pour obtenir le niveau basal et après 2, 5, 7 et 9 jours. Le sang a été immédiatement centrifugé et le plasma conservé à -20°C pour les dosages de Trp et d'haptoglobine. L'haptoglobine est une protéine positive majeure de l'inflammation chez le porc dont la concentration plasmatique augmente en situation d'inflammation. Elle est synthétisée par le foie sous l'action des

**Tableau 1** - Composition des deux régimes expérimentaux.

	régime	
	TRP BAS	TRP EQUI
<b>Composition centésimale,%</b>		
Maïs	54,6	54,6
Gluten maïs	10	10
Tourteau de soja	19	19
Pois	20	20
Carbonate	1,9	1,9
Phosphate	1,9	1,9
Sel	0,36	0,36
MOV	0,5	0,5
L-Lysine	0,3	0,3
DL-Méthionine	0,18	0,18
L-Thréonine	0,13	0,13
Tryptophane		0,05
<b>Composition chimique,%</b>		
Matières minérales	6,8	6,8
Matières azotées	18,2	18,2
Cellulose brute	3,2	3,2
Amidon	42,6	42,6
<b>Valeur nutritionnelle</b>		
Energie digestible,Mcal/kg	3,27	3,27
Energie nette,Mcal/kg	2,3	2,3
Lysine digestible, g/kg	10,2	10,2
Tryptophane digestible,g/kg	1,47	2,02
Ratio Trp/Lys	0,144	0,198

cytokines notamment de l'IL-6 et dans cette étude, elle est utilisée comme un indicateur de l'inflammation. Les concentrations plasmatiques de Trp ont été mesurées par HPLC selon la

méthode de WIDNER et al (1999). Les concentrations d'haptoglobine ont été mesurées par colorimétrie avec des kits commerciaux (Haptoglobin Assay, Tridelta, Ireland). Neuf jours après l'induction de l'inflammation, les animaux ont été abattus et les poumons, les ganglions trachéo-bronchiques, le cœur, le thymus, la rate, l'intestin grêle et le muscle semi-tendineux ont été prélevés, pesés et conservés à -80°C pour la mesure de l'activité de l'indoleamine 2,3 dioxygénase (IDO). La mesure de l'activité de IDO a été adaptée d'une technique utilisée chez le rat par LESTAGE et al (2002).

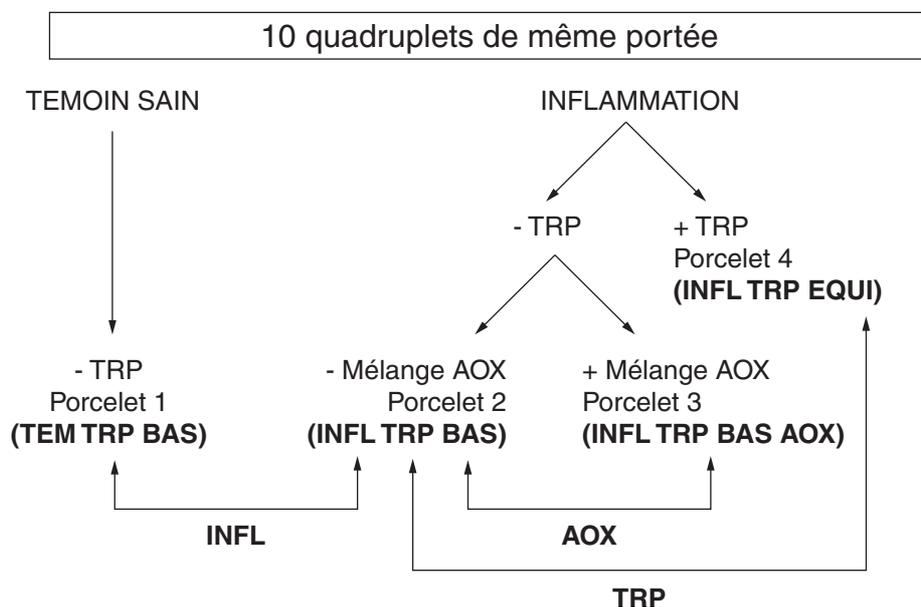
#### 1.4. Analyses statistiques (figure 1)

Les analyses statistiques et les comparaisons de moyennes ont été effectuées par analyse de la variance en utilisant les procédures GLM de SAS (1989). L'effet de l'inflammation a été testé sur les données des porcelets des traitements INFL TRP BAS et TEM TRP BAS (figure 2). L'effet du niveau alimentaire de Trp a été testé avec les données des animaux des groupes INFL TRP BAS et INFL TRP EQUI. L'effet du prémélange oligovitaminique a été testé sur les données des animaux des groupes INFL TRP BAS et INFL TRP BAS AOX. Les effets de l'inflammation, du niveau alimentaire de Trp et du mélange antioxydant ont été testés en utilisant comme erreur la résiduelle intra portée. Les interactions des effets INFL, CAR et AOX et du temps ont été testées par rapport à la variation résiduelle intra animal. Les moyennes ont été comparées grâce au test t de Student.

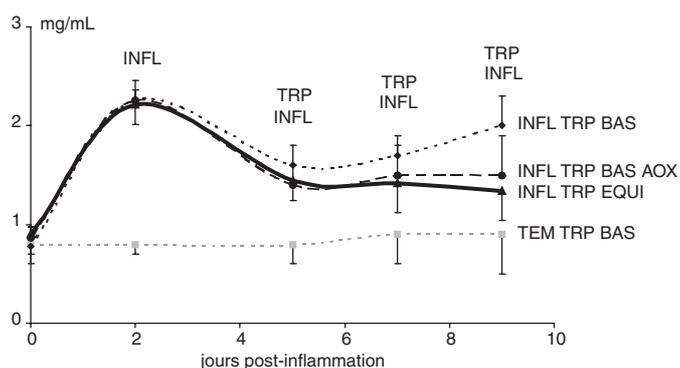
## 2. RÉSULTATS

### 2.1. Poids des organes et croissance des animaux

Le poids moyen des animaux un jour avant l'induction de l'inflammation était de  $11,8 \pm 1$  kg et de  $15 \pm 2$  kg neuf jours après (jour d'abattage). Aucun des trois effets étudiés INFL, TRP et AOX n'a eu d'effet significatif sur les gains moyens quotidiens des animaux (tableau 2). Rapportés au poids des



**Figure 1** - Schéma récapitulatif des groupes expérimentaux et des groupes utilisés dans les analyses statistiques pour déterminer les effets de l'inflammation (INFL), de la carence en Trp (TRP) et de l'ajout d'un mélange antioxydant (AOX).



Chez des animaux en situation d'inflammation pulmonaire nourris avec un régime équilibré en tryptophane (INFL TRP EQUI), ou un aliment carencé en tryptophane (INFL TRP BAS) et supplémenté avec un mélange antioxydant (INFL TRP BAS AOX) et chez des témoins sains ayant reçu l'aliment carencé en Trp (TEM TRP BAS). Les effets significatifs  $P < 0,05$  de l'inflammation, de la carence en Trp et de l'ajout d'un mélange antioxydant sont représentés respectivement par les abréviations INFL, TRP et AOX.

**Figure 2** - Variation des concentrations plasmatiques d'haptoglobine au cours du temps (moyennes et écart type entre lot)

animaux, les poids des poumons et de la rate sont plus élevés chez les animaux en situation d'inflammation que chez les témoins sains ( $P < 0,001$ ). En situation d'inflammation, le niveau de Trp dans le régime a un effet significatif sur le poids

des poumons des animaux : le poids des poumons des porcelets du groupe TRP BAS est plus élevé que celui du lot TRP EQUI ( $P < 0,001$ ). La carence en Trp diminue significativement le poids du muscle semi-tendineux ( $P < 0,05$ ). Chez les animaux INFL et carencés en Trp, l'ajout d'antioxydant se traduit par une diminution du poids du foie ( $P < 0,05$ ).

## 2.2. Activité de IDO

L'inflammation pulmonaire induit une augmentation significative de l'activité de IDO dans les poumons ( $P < 0,001$ ), les ganglions trachéo-bronchiques ( $P < 0,001$ ), le cœur ( $P < 0,01$ ) et la rate ( $P < 0,05$ ) (tableau 2). Au sein du groupe des animaux INFL, l'activité de IDO est significativement plus élevée dans les poumons ( $P < 0,01$ ) et le cœur ( $P < 0,001$ ) des animaux recevant le régime TRP BAS que ceux recevant le régime TRP EQUI. Chez les animaux en situation d'inflammation carencés en Trp, le mélange antioxydant a tendance à diminuer l'activité de IDO dans les poumons ( $P < 0,09$ ) et cet effet est significatif au niveau du cœur ( $P < 0,05$ ).

## 2.3. Variations des concentrations plasmatiques d'haptoglobine (figure 2)

A partir du jour d'induction de l'inflammation, les concentrations plasmatiques d'haptoglobine sont significativement plus élevées chez les animaux INFL que chez les TEM. L'effet de

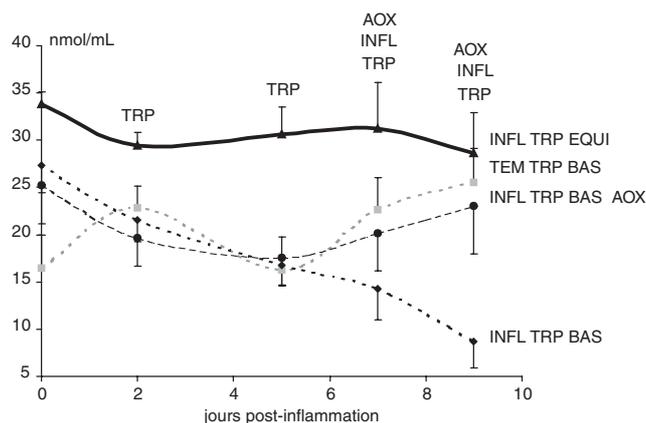
**Tableau 1** - Activité de IDO (Indoleamine 2,3 dioxygénase)\*

	Traitements				Effets		
	INFLAMMATION			TEMOIN	INFL	TRP	AOX
	TRP EQUI	TRP BAS	AOX	TRP BAS			
<b>Activité de IDO nmol Kyn/mL/H/mg de protéines</b>							
Poumons	12 ± 15	31 ± 19	19 ± 24	1 ± 0,2	***	**	TD
Ganglions	13 ± 7	19 ± 8	16 ± 8	3 ± 1,5	***	NS	NS
Thymus	4 ± 0,5	5 ± 2	6 ± 2	6 ± 0,6	NS	NS	NS
Coeur	0,1 ± 0,09	0,3 ± 0,1	0,2 ± 0,08	0,1 ± 0,1	**	***	**
Intestin	1 ± 0,5	1 ± 0,3	1 ± 0,6	1 ± 0,8	NS	NS	NS
Rate	1,2 ± 0,9	2,3 ± 1,5	2,3 ± 3	0,6 ± 0,1	***	TD	NS
<b>Poids des tissus/Poids des animaux</b>							
Poumons	15 ± 3	20 ± 4	18 ± 4	14 ± 5	***	***	NS
Coeur	5 ± 0,5	4 ± 0,5	4 ± 0,6	4 ± 0,3	NS	NS	NS
Intestin	35 ± 4	34 ± 2	33 ± 4	32 ± 6	NS	NS	NS
Rate	2 ± 0,5	2,3 ± 0,5	2 ± 0,3	1,9 ± 0,6	***	NS	TD
Foie	23 ± 2	23 ± 12	21 ± 2	22 ± 2	NS	NS	*
Muscle st <sup>1</sup>	4 ± 0,4	3,7 ± 0,5	4 ± 0,3	3,9 ± 0,5	NS	*	NS
<b>Gain moyen quotidien g/jour</b>							
	394 ± 100	424 ± 76	417 ± 118	423 ± 99	NS	NS	NS

\* poids des tissus rapportés aux poids des animaux et GMQ (moyennes et écart type entre lot) chez des animaux en situation d'inflammation pulmonaire nourris avec un régime équilibré en tryptophane (INFL TRP EQUI), ou un aliment carencé en tryptophane (INFL TRP BAS) et supplémenté avec un mélange antioxydant (INFL TRP BAS AOX) et chez des témoins sains ayant reçu l'aliment carencé en Trp (TEM TRP BAS). Les effets de l'inflammation, de la carence en Trp et de l'ajout d'un mélange antioxydant sont représentés respectivement par les abréviations INFL, TRP et AOX. NS : Non Significatif  $P > 0,1$  ; TD :  $0,05 < P < 0,1$  ; \*  $P < 0,05$  ; \*\*  $P < 0,01$  et \*\*\*  $P < 0,001$ .

<sup>1</sup> st : semi-tendineux.

l'interaction niveau de Trp et du temps est significatif ( $P < 0,05$ ), au sein du groupe des animaux INFL : les concentrations plasmatiques d'haptoglobine des animaux TRP EQUI suivent la même courbe de variation que celle des porcelets TRP BAS jusqu'au cinquième jour. Les concentrations d'haptoglobine deviennent ensuite significativement plus élevées chez les animaux carencés en Trp que chez les porcelets nourris avec le régime équilibré en Trp. Les porcelets carencés en Trp et supplémentés en antioxydants suivent la même évolution que ceux recevant le régime équilibré en Trp mais la différence avec ceux recevant le régime carencé n'est pas statistiquement significative ( $P = 0,3$ ).



Chez des animaux en situation d'inflammation pulmonaire nourris avec un régime équilibré en tryptophane (INFL TRP EQUI), ou un aliment carencé en tryptophane (INFL TRP BAS) et supplémenté avec un mélange antioxydant (INFL TRP BAS AOX) et chez des témoins sains ayant reçu l'aliment carencé en Trp (TEM TRP BAS). Les effets significatifs  $P < 0,05$  de l'inflammation, de la carence en Trp et de l'ajout d'un mélange antioxydant sont représentés respectivement par les abréviations INFL, TRP et AOX.

**Figure 3** - Variation des concentrations plasmatiques de Trp au cours du temps (moyennes et écart type entre lot)

#### 2.4. Variations des concentrations plasmatiques de Trp

Les variations des concentrations plasmatiques de Trp sont présentées dans la figure 3. Chez les animaux en situation d'inflammation, les concentrations plasmatiques de Trp des porcelets nourris avec le régime TRP EQUI sont plus élevées que celles des porcelets nourris avec le régime TRP BAS et cette différence s'accroît au cours du temps ( $P < 0,05$ ). Au sein du groupe des porcelets carencés en Trp, l'effet de l'interaction INFL\*temps est hautement significatif ( $P < 0,001$ ) : les concentrations plasmatiques de Trp des animaux du lot INFL ne sont pas significativement différentes de celles des porcelets TEM, la première semaine suivant l'induction de l'inflammation. Cependant, dès le cinquième jour, les concentrations plasmatiques de Trp des animaux sains augmentent et deviennent significativement plus élevées que celles des animaux INFL chez qui elles continuent à décroître. L'effet de l'interaction AOX\*temps est significatif ( $P < 0,01$ ). En fin d'étude, les concentrations plasmatiques de Trp des animaux souffrant d'inflammation ayant reçu l'aliment carencé en Trp et supplémenté en antioxydant sont plus élevées que celles des porcelets n'ayant pas reçu le mélange antioxydant.

### 3. DISCUSSION

Dans cette étude, l'inflammation a induit, chez les animaux ayant reçu un aliment carencé en Trp, une diminution des concentrations plasmatiques de Trp et une augmentation de l'activité de IDO dans les poumons, les ganglions et le cœur. La diminution des concentrations plasmatiques de Trp pourrait donc s'expliquer par une stimulation de son catabolisme. Ainsi, dans divers cas de stress immunitaires, la diminution des concentrations plasmatiques de Trp a été associée à l'augmentation de sa dégradation sous l'action de IDO (WIDNER et al, 2000 ; BROWN et al, 1991). Si on considère les concentrations plasmatiques de Trp comme un indicateur de la disponibilité de cet AA, la dégradation de Trp par IDO, au cours de l'inflammation, pourrait donc diminuer sa disponibilité pour d'autres fonctions physiologiques telles que la synthèse de sérotonine ou la croissance. Par exemple, WIDNER et al, (2000) suggèrent que la diminution de la disponibilité du Trp au cours de différentes pathologies chroniques s'accompagne d'une diminution des quantités de sérotonine dans le cerveau pouvant entraîner des désordres neurologiques et psychiatriques. L'effet de la carence en Trp sur le poids du muscle semi tendineux montre que le compartiment musculaire pourrait être affecté si les apports sont insuffisants. Dans cette étude, la comparaison des deux niveaux alimentaires, carencé ou équilibré en Trp, montre que, au cours de l'inflammation, la diminution des concentrations plasmatiques de Trp n'est pas systématique mais qu'elle dépend des apports alimentaires de Trp. En effet, les animaux carencés en Trp et en état d'inflammation ne parviennent pas à maintenir les concentrations plasmatiques de Trp constantes contrairement aux porcelets ayant reçu le régime équilibré en Trp. Il semble donc que, lorsque le Trp n'est pas apporté en quantité suffisante, l'accroissement de son utilisation pour satisfaire les besoins engendrés par l'inflammation n'est pas compensé. Par conséquent, la disponibilité de cet AA pourrait être diminuée et des besoins spécifiques en Trp pourraient apparaître. Dans une étude antérieure (MELCHIOR et al, 2002), nous avons observé une baisse similaire des concentrations plasmatiques de Trp à la suite de l'induction de l'inflammation alors que les animaux avaient reçu un aliment dont l'apport de Trp était de 17 % de la lysine digestible. Il semblerait donc qu'un ratio Trp/Lys de 0,17 puisse être limitant dans des conditions critiques de santé et ce, surtout si l'appétit des animaux est également diminué. L'ajout d'un mélange antioxydant a tendance à diminuer l'activité de IDO dans les poumons de porcelets en situation d'inflammation pulmonaire chronique. Il existe cependant une grande variabilité de réponse entre les porcelets expérimentaux. Dans le cœur où l'activité de IDO est très faible, le cocktail antioxydant diminue significativement l'activité de IDO. Ces résultats sont en accord avec une étude réalisée in vitro qui montre que des antioxydants comme la pyrrolidine dithiocarbamate inhibent l'activité de IDO dans des macrophages humains (THOMAS et al, 2001). Dans une autre étude, THOMAS et al (1994) ont montré que le monoxyde d'azote (NO) inhibait l'activité de IDO. L'ensemble de ces résultats montre que IDO peut être régulée par des réactions rédox suggérant que cette voie pourrait être un système de défense contre les dommages oxydatifs causés par l'inflam-

mation. Le rôle antioxydant potentiel de IDO a été suspecté lorsqu'il a été établi que cette enzyme utilisait les ions superoxydes comme substrat et comme catalyseur (HAYAISHI et al, 1975). Par ce biais, IDO pourrait protéger la cellule de l'effet de ces radicaux libres. D'autre part, des métabolites produits dans cette voie de dégradation du Trp, comme l'acide-3-hydroxy-anthralinique et la 3-hydroxy-kynurénine, auraient des propriétés antioxydantes (CHRISTEN et al, 1990). Dans le domaine médical, la dégradation du Trp dans la voie de la Kynurénine sous l'action de IDO a suscité beaucoup d'intérêt ces vingt dernières années car cette voie enzymatique pourrait être aussi impliquée dans des mécanismes de défense hôte/pathogène (PFEFFERKORN, 1984) et dans la régulation de la réponse immunitaire à médiation cellulaire (MELLOR et al, 2002). Au niveau tissulaire, la déplétion du milieu en Trp qui résulte de l'activation de IDO est un mécanisme de régulation de la prolifération des lymphocytes T (FALLARINO et al, 2002), des bactéries (MACKENZIE et HADDING, 1998), des virus (BURUDI et al, 2002) et des parasites (PFEFFERKORN, 1984). Le rôle de IDO dans la régulation de la réponse immunitaire locale pourrait aussi être lié aux différents métabolites produits à partir du Trp (FRUMENTO et al, 2002). Par ailleurs, IDO ne serait pas régulée par son substrat, le Trp, mais par les cytokines (TAYLOR et FENG, 1991), en particulier par l'interféron-gamma (TAKIKAWA et al, 1998). L'augmentation de l'activité de IDO dépend donc du degré d'activation du système immunitaire. Ainsi, chez des patients atteints de pathologies pulmonaires, la baisse des concentrations plasmatiques de Trp et l'augmentation de l'activité de IDO ont été mises en relation avec la gravité des pathologies observées (MEYER et al, 1995). Chez les animaux carencés en Trp, l'inflammation a bien entraîné une augmentation de l'activité de IDO, du poids des poumons, probablement dues à l'afflux de sang et de cellules immunitaires et des concentrations plasmatiques d'haptoglobine. Cependant l'ensemble de ces effets était moins marqué chez les porcelets alimentés avec un régime adéquat en Trp que chez les carencés. Ces résultats suggèrent que l'effet de l'inflammation a été atténué chez les animaux ayant reçu le régime équilibré en Trp. Le Trp pourrait donc jouer un rôle dans la régulation de la réponse inflam-

matoire. Il est bien établi que, non seulement l'activité de IDO (TAKIKAWA et al, 1998), mais aussi la production d'haptoglobine (WASSEL et al, 2000) sont régulées par des cytokines. Ainsi le Trp et ses métabolites pourraient jouer un rôle dans une boucle de régulation mettant en jeu l'activation de IDO et la production de cytokines.

## CONCLUSION

Cette étude montre que le catabolisme du Trp est augmenté chez des porcelets en situation d'inflammation pulmonaire chronique. Dans ces conditions, l'activation de la dégradation du Trp par IDO, sous le contrôle des cytokines, pourrait entraîner une baisse des concentrations plasmatiques de Trp et, par conséquent, diminuer la disponibilité de cet acide aminé pour d'autres fonctions physiologiques telles que la croissance. De plus, au cours de l'inflammation, les apports alimentaires ne sont pas toujours suffisants pour compenser la baisse des concentrations plasmatiques de Trp.

En définitive, cette étude associée aux études que nous avons effectuées précédemment suggèrent qu'un ratio Trp/Lys qui répond aux besoins d'animaux sains peut s'avérer insuffisant dans des situations critiques de santé surtout lorsque l'appétit des animaux est altéré. Bien que cette étude apporte un certain éclairage sur les mécanismes d'intervention du Trp dans la réponse inflammatoire chez le porcelet, ces derniers méritent encore d'être approfondis.

Ces observations réalisées dans des conditions précises d'expérimentation nécessitent maintenant d'être transposées dans des conditions plus proches de l'élevage conventionnel afin de déterminer si le besoin en Trp peut être modifié dans certaines situations sanitaires critiques.

## REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient la société Ajinomoto-eurolysine pour le soutien financier apporté à ce travail. Nous remercions également la société INZO de nous avoir gracieusement fourni le mélange oligovitaminique antioxydant.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- BURUDI E.M.E., MARCONDES C.G., WATRY D.D., ZANDONATTI M., TAFFE M.A., FOX H.S., 2002. *Journal of Virology*, 76, 12233-12241.
- BROWN R.R., OSAKI Y., DATTA S. P., BORDEN E. C., SONDEL P. M., MALONE, D. G., 1991. *Adv Exp Med Biol*, 294, 425-435.
- CHRISTEN S., PETERHANS E., STOCKER R., 1990. *Proc. Natl. Acad.Sci. USA*, 87, 2506-2510.
- EDWARDS J.F., SLAUSON D.O., 1983. *J. Comp. Path.*, 93, 353-361.
- FALLARINO F., GROHMANN U., VACCA C., BIANCHI R., ORABONA C., SPRECA A., FIORETTI M.C., PUC CETTI P., 2002. *Cell death and differentiation*, 9, 1069-1077.
- FRUMENTO G., ROTONDO R., TONETTI M., DAMONTE G., BENATTI U., FERRARA G.B., 2002. *J. Exp. Med.*, 196, 459-468.
- HAYAISHI O., HIRATA F., FUJIWARA M., OHNISHI T., NUKIWA T., 1975. *Proceeding of the tenth FEBS Meeting*. 131-144.
- LESTAGE J., VERRIER D., PALIN K., DANTZER R., 2002. *Brain, Behavior, and Immunity*, 16, 596-601.
- MACKENZIE C.R., HADDING U., 1998. *The Journal of Infectious Diseases*, 178, 875-878.
- MELCHIOR D., SEVE B., LE FLOC'H N., 2002. *Journées Rech. Porcine*, 34, 341-347.
- MELCHIOR D., MEZIERE N., SEVE B., LE FLOC'H N., 2003. *EAAP congress, Rostock-Warnemünde, Germany*, 311-314.
- MELLOR A.L., KESKIN D.B., JOHNSON T., CHANDLER P., MUNN D.H., 2002. *J. Immunol.*, 168, 3771-3776.
- 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.
- PRESTON T., SLATER C., MCMILLAN D.C., FALCONER J.S., SHENKIN A., FEARON K.C.H., 1998. *J. Nutr.*, 128, 1355-1360.
- REEDS P.J., FJELD C.R., JAHOOOR F., 1994. *J. Nutr.*, 124, 906-910.
- TAKIKAWA O., KUROIWA T., YAMAZAKI F., KIDO R., 1998., *J Biol Chem*, 263, 2041-2048.
- SEVE B., 1994. *INRA Prod.Anim.* 7(4), 275-291.
- TAYLOR M.W., FENG G., 1991. *J. FASEB*, 5, 2516-2522.
- THOMAS S.R., MORH D., STOCKER R., 1994. *J. Biol. Chem.*, 269, 14457-14464.
- THOMAS S.R., STOCKER R., 1999. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 467, 541-552.
- THOMAS S.R., SALAHIFAR H., MASHIMA R., HUNT N.H., RICHARDSON D.R., STOCKER R., 2001. *J. Immunol.*, 166, 6332-6340.
- WASSELL J., 2000. *Clin. Lab.*, 46, 547-552.
- WIDNER B., WERNER E. R., SCHENNACH H., FUCHS D., 1999, in Huether et al., *Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York*, 827-832.
- WIDNER B., LEDOCHOWSKI M., FUCHS D., 2000. *Current Drugs Metabolism*, 1, 193-204.

