



OATAO is an open access repository that collects the work of Toulouse researchers and makes it freely available over the web where possible

This is an author's version published in: <http://oatao.univ-toulouse.fr/> 25780

To cite this version:

Malosse, Audrey . *Suppléments alimentaires et renforcement des défenses immunitaires chez les bovins*. Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse – ENVT, 2019, 144 p.

Any correspondence concerning this service should be sent to the repository administrator: tech-oatao@listes-diff.inp-toulouse.fr

SUPPLEMENTS ALIMENTAIRES ET RENFORCEMENT DES DEFENSES IMMUNITAIRES CHEZ LES BOVINS

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*présentée et soutenue publiquement
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par

Audrey MALOSSE

Née, le 16 mai 1992 à Tournon Sur Rhône (07)

Directeur de thèse : Mr Gilles FOUCRAS

JURY

PRESIDENT :
Mr Gérard CAMPISTRON

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEURS :
Mr Gilles FOUCRAS
Mme Annabelle MEYNADIER

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE
Maitre de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

**Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation
ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE**

Directeur par intérim : Frédéric Bousquet

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

- M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
- M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Physiologie et Thérapeutique*
- Mme **CHASTANT-MAILLARD Sylvie**, *Pathologie de la Reproduction*
- Mme **CLAUW Martine**, *Pharmacie-Toxicologie*
- M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*
- M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie Pathologique*
- M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
- Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*
- M. **PETIT Claude**, *Pharmacie et Toxicologie*
- M. **SANS Pierre**, *Productions animales*
- M. **SHELCHER François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

PROFESSEURS 1° CLASSE

- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et Industrie des aliments*
- M. **BERTHELOT Xavier**, *Pathologie de la Reproduction*
- Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, Anatomie pathologique*
- M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et Industrie des aliments d'Origine animale*
- Mme **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie Vétérinaire*
- M. **DUCOS Alain**, *Zootchnie*
- M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **GUERIN Jean-Luc**, *Aviculture et pathologie aviaire*
- Mme **HAGEN-PICARD, Nicole**, *Pathologie de la reproduction*
- M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
- M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et Thérapeutique*
- M. **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- Mme **TRUMEL Catherine**, *Biologie Médicale Animale et Comparée*

PROFESSEURS 2° CLASSE

- Mme **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
- Mme **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
- M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
- Mme **LACROUX Caroline**, *Anatomie Pathologique, animaux d'élevage*
- Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*
- M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des Ruminants*
- M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, Imagerie médicale*
- M. **RABOISSON Didier**, *Productions animales (ruminants)*

PROFESSEURS CERTIFIÉS DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE

- Mme **MICHAUD Françoise**, *Professeur d'Anglais*
- M. **SEVERAC Benoît**, *Professeur d'Anglais*

MAITRES DE CONFÉRENCES HORS CLASSE

- M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la Reproduction*
- Mme **CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
- M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
- M. **JOUGLAR Jean-Yves**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*
- M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et Mathématiques*
- M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
- Mme **MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation*
- Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*
- M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et Infectiologie*

MAITRES DE CONFERENCES (classe normale)

- M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*
- Mme **BENNIS-BRET Lydie**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
- Mme **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
- Mme **BOUHSIRA Emilie**, *Parasitologie, maladies parasitaires*
- M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*
- M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
- Mme **DANIELS Hélène**, *Microbiologie-Pathologie infectieuse*
- Mme **DAVID Laure**, *Hygiène et Industrie des aliments*
- Mme **DEVIERS Alexandra**, *Anatomie-Imagerie*
- M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophthalmologie vétérinaire et comparée*
- Mme **FERRAN Aude**, *Physiologie*
- Mme **JOURDAN Géraldine**, *Anesthésie - Analgésie*
- Mme **LALLEMAND Elodie**, *Chirurgie des Equidés*
- Mme **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*
- M. **LE LOC'H Guillaume**, *Médecine zoologique et santé de la faune sauvage*
- M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
- Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie Chirurgicale*
- Mme **MILA Hanna**, *Elevage des carnivores domestiques*
- M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction (en disponibilité)*
- Mme **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
- Mme **PAUL Mathilde**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles et porcins*
- M. **VERGNE Timothée**, *Santé publique vétérinaire – Maladies animales règlementées*
- Mme **WASET-SZKUTA Agnès**, *Production et pathologie porcine*

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT CONTRACTUELS

- M. **DIDIMO IMAZAKI Pedro**, *Hygiène et Industrie des aliments*
- M. **LEYNAUD Vincent**, *Médecine interne*
- Mme **ROBIN Marie-Claire**, *Ophthalmologie*
- M. **TOUITOU Florian**, *Alimentation animale*

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

- Mme **BLONDEL Margaux**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
- M. **CARTIAUX Benjamin**, *Anatomie-Imagerie médicale*
- M. **COMBARROS-GARCIA Daniel**, *Dermatologie vétérinaire*
- M. **GAIDE Nicolas**, *Histologie, Anatomie Pathologique*
- M. **JOUSSERAND Nicolas**, *Médecine interne des animaux de compagnie*
- M. **LESUEUR Jérémy**, *Gestion de la santé des ruminants – Médecine collective de précision*

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Gérard CAMPISTRON

Professeur des Universités

Praticien hospitalier

Physiologie - Hématologie

Qui nous fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse.

Hommages respectueux.

A Monsieur le Professeur Gilles FOUCRAS

Professeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Pathologie des Ruminants

Pour avoir accepté de m'encadrer et m'avoir guidé dans la réalisation de ce travail.

Mes sincères remerciements.

A Madame le Docteur Annabelle MEYNADIER

Maitre de conférences de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Alimentation

Qui nous fait l'honneur de participer à ce jury de thèse.

Mes sincères remerciements.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES ABREVIATIONS.....	11
TABLE DES FIGURES.....	13
TABLE DES TABLEAUX	15
INTRODUCTION	17
PREMIERE PARTIE:LES MECANISMES DE DEFENSES IMMUNITAIRES	19
Introduction	21
I - Les barrières physico-chimiques et biologiques	21
I.1 - Les barrières physiques	21
I.2 - Les barrières chimiques	22
I.3 - Les microbiotes	23
II - La composition et les fonctions du système immunitaire.....	24
II.1 - Les acteurs du système immunitaire.....	24
II.1.1 - Les acteurs de l'immunité innée.....	24
II.1.2 - Les acteurs de l'immunité acquise.....	26
II.2 - Le déroulement d'une réponse immunitaire.....	28
II.2.1 - Les premières étapes au niveau local.....	28
II.2.2 - L'immunité acquise	32
II.2.3 - L'immunité locale.....	38
II.3 - La mémoire de l'immunité	38
III - Les déficits immunitaires et la prédisposition aux maladies infectieuses.....	40
III.1 - Les causes et les mécanismes généraux du déficit immunitaire	40
III.1.1 - Origine congénitale.....	40
III.1.2 - Les facteurs de prédisposition d'origine acquise.....	40
III.2 - Les facteurs et les périodes à risque.....	43
III.2.1 - Le veau nouveau-né.....	43
III.2.2 - Le veau sevré en atelier d'engraissement	45
III.2.3 - La période péripartum et la génisse laitière	45
III.2.4 - Les périodes de changement alimentaire.....	46
III.2.5 - Les conditions d'élevage et le niveau de production.....	47
III.3 - Les principales affections des bovins	48
III.4 - La prévention	49

DEUXIEME PARTIE :LES PRODUITS A ACTIVITÉ IMMUNOMODULATRICE.. 51

Introduction	53
I - Les apports de nutriments essentiels	55
I.1 - Les minéraux et oligo-éléments	55
I.1.1 - Définition.....	55
I.1.2 - Les oligo-éléments et les barrières physico-chimiques	55
I.1.3 - Les oligo-éléments et la protection contre les radicaux libres.....	56
I.1.4 - Les oligo-éléments et les cellules de l'immunité innée	57
I.1.5 - Les oligo-éléments et les cellules de l'immunité acquise.....	58
I.2 - Les vitamines	59
I.2.1 - Définition.....	59
I.2.2 - Les vitamines et les barrières physico-chimiques.....	60
I.2.3 - Les vitamines et leurs effets immunomodulateurs	61
I.2.4 - Les vitamines et la protection contre les radicaux libres	67
I.3 - Les acides aminés	67
I.3.1 - Définition.....	67
I.3.2 - Les acides aminés et les barrières physico-chimiques.....	68
I.3.3 - Les acides aminés et le système immunitaire	69
I.4 - Les acides gras essentiels	74
I.4.1 - Définition	74
I.4.2 - Les acides gras essentiels et les effets sur le microbiote intestinal	75
I.4.3 - Les acides gras essentiels et la production de substances anti-microbiennes.....	76
I.4.4 - Les effets des acides gras essentiels sur l'inflammation et sur le système immunitaire	76
II - L'apport de substances non alimentaires	78
II.1 - L'apport d'agents biologiques : les probiotiques	78
II.1.1 - Définition.....	78
II.1.2 - Les probiotiques et leurs effets sur les défenses immunitaires	78
II.2 - L'apport de molécules chimiques	84
II.2.1 - Les prébiotiques.....	84
II.2.2 - Les bêta-glucanes (β -glucanes).....	87
II.3 - L'apport d'extraits bruts	88
II.3.1 - Les plantes et extraits de plantes	88
II.3.2 - Les microalgues	93
III - Les applications pratiques	97
III.1 - Les recommandations en nutriments essentiels chez les bovins	97
III.2 - L'action à titre préventif	98

III.2.1 - Le veau nouveau-né.....	98
III.2.2 - Les veaux sevrés.....	103
III.2.3 - La vache en période peripartum	106
III.2.4 - Les génisses laitières	112
III.3 - L'activité adjuvante lors de maladie.....	114
III.3.1 - Lors d'affection de la sphère génito-mammaire.....	114
III.3.2 - Lors d'affections néonatales.....	115
III.4 - Bilan et recommandations pour l'utilisation des suppléments.....	116
III.4.1 - Recommandations pour l'utilisation à titre préventif.....	116
III.4.2 - Recommandations pour l'utilisation en complément de traitements curatifs.....	120
CONCLUSION.....	121
BIBLIOGRAPHIE... ..	125

TABLE DES ABREVIATIONS

1.25(OH)₂D₃: 1.25 dihydroxyvitamine D₃

AGNE: Acide Gras Non Estérifié

BCR: B-cell receptor (récepteur des lymphocytes B)

BLAD: Bovine Leukocyte Adhesion Deficiency

BVDV: Bovine Viral Diarrhea Virus (virus de la diarrhée virale bovine)

CD4: Cluster de différenciation 4

CD8: Cluster de différenciation 8

CMH: Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CP: Cytopathogène

CPA: Cellule Présentatrice d'Antigène(s)

DAMPs: Damage-Associated Molecular Patterns

DHA: Docosahexaenoic Acid (Acide docosahexaénoïque)

EFSA: European Food Safety Authority (Autorité Européenne de Sécurité des Aliments)

EPA: Eicosapentaenoic Acid (Acide eicosapentaénoïque)

ERK: Extracellular signal-Regulated Kinase

FOXP3: Forkhead box P3

GABA: Gamma-AminoButyric Acid (Acide gamma-aminobutyrique)

GALT: Gut-Associated Lymphoid Tissue (Tissu lymphoïde associé au tube digestif)

HMB: β-Hydroxy-β-MéthylButyrate

ICAM-1: InterCellular Adhesion Molecule-1

IL: Interleukine

iNOS: Oxyde Nitrique Synthase inductible

INRA: Institut National de la Recherche Agronomique

IPI: Infecté Permanent Immunotolérant

LPS: Lipopolysaccharide

LTc: Lymphocyte T cytotoxique

LTfh: Lymphocyte T helper folliculaire

LTh: Lymphocyte T helper

LTreg: Lymphocyte T régulateur

MALT: Mucosa-Associated Lymphoid Tissue (tissus lymphoïdes associés aux muqueuses)

MAPK: Mitogen Activated Protein Kinase

MEK: Mitogen-activated Extracellular signal-regulated protein Kinase

NCP: Non cytopathogène
NF κ B: Nuclear Factor kappa B (Facteur nucléaire kappa B)
NO: Oxyde Nitrique
NOS: Oxyde Nitrique Synthétase
NRC: National Research Council
PAMPs: Pathogen-Associated Molecular Patterns
PP2A: Protéine Phosphatase 2
PRR: Pattern Recognition Receptor
RAR: Retinoic Acid Receptor (Récepteur à l'acide rétinoïque)
RARE: Retinoic Acid Response Element (Élément de réponse à l'acide rétinoïque)
RXR: Retinoic X Receptor (Récepteur de rétinoïdes X)
TCR: T-Cell Receptor (récepteur des lymphocytes T)
TGF- β : Transforming Growth Factor-beta (Facteur de croissance transformant beta)
TLR: Toll Like Receptor
TNF: Tumor Necrosis Factor (Facteur de nécrose tumorale)
TPL-2: Tumor Progression Locus 2
VDR: Vitamin D Receptor (Récepteur à la vitamine D)
VDRE: Vitamin D3 Response Elements (Éléments de réponse à la vitamine D3)
ZO-1: Zonula Occludens-1

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Reconnaissance et élimination d'une cellule anormale par les cellules NK (Delves et Roitt, 2000a).....	31
Figure 2 : Développement des lymphocytes T (Parkin et Cohen, 2001).	33
Figure 3 : Développement et rôle des lymphocytes B (Parkin et Cohen, 2001).	35
Figure 4 : Structure et mode d'action des anticorps (Delves et Roitt, 2000b).	37
Figure 5 : Développement de l'immunité chez le veau (Chase et al., 2008).	44
Figure 6 : Effets des métabolites de la vitamine A sur l'immunité de la muqueuse intestinale avec ses effets sur les lymphocytes T naïfs (figure 6.a) et sur les lymphocytes B naïfs (figure 6.b) (Mora et al., 2008).	63
Figure 7 : Effets de l'acide rétinoïque et du 1,25 dihydroxyvitamine D3 dans le recrutement des lymphocytes dans les tissus lymphoïdes (Mora et al., 2008).....	64
Figure 8 : Effets immunomodulateurs de la vitamine D (Mora et al., 2008).	65
Figure 9 : Métabolisme de l'arginine dans un macrophage (Mori et Gotoh, 2000).....	72
Figure 10 : L'action de l'arginine dans les macrophages sur la synthèse d'oxyde nitrique et sur la voie de signalisation intracellulaire MEK/ERK (Mieulet et Lamb, 2011).....	73
Figure 11 : Mécanismes pouvant expliquer les effets des acides gras poly-insaturés sur l'inflammation et le système immunitaire (Calder et Grimble, 2002).	77
Figure 12 : Principaux mécanismes d'action des probiotiques au niveau intestinal (Bermudez-Brito et al., 2012).....	84
Figure 13 : Voies de signalisation induites par les polysaccharides végétaux au sein des macrophages (Yin et al., 2019).	90
Figure 14 : Effets de la spiruline sur le microbiote intestinal (Finamore et al., 2017).....	95

Figure 15 : Pourcentage de bactéries éliminées par les neutrophiles sans supplémentation en vitamine E (E-) et sélénium (Se-), ou avec une supplémentation en vitamine E (E+) et sélénium (Se+) (Hogan et al., 1990).....	107
Figure 16 : Pourcentage d'élimination intracellulaire des bactéries par les neutrophiles avec ou sans de vitamine E administrée par injection sous-cutanée (figure 16.a) ou dans l'alimentation (figure 16.b) (Hogan et al., 1992).....	108
Figure 17 : Concentration des cellules somatiques (CCS) moyenne exprimée en échelle logarithmique après inoculation intra-mammaire d'E.coli (Scaletti et al., 2003).	113
Figure 18 : Concentration bactérienne (UFC/mL) moyenne dans le lait exprimée en échelle logarithmique après inoculation intra-mammaire d'E. coli (Scaletti et al., 2003).....	113
Figure 19 : Score clinique moyen après inoculation intra-mammaire d'E. coli (Scaletti et al., 2003).....	113

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Effet de la glutamine, des corps cétoniques, des acides gras, du glucose et du déficit énergétique sur les fonctions des cellules immunitaires (Ingvarlsen et Moyes, 2013).	43
Tableau 2 : Rôles des acides aminés dans la réponse immunitaire (Li et al., 2007).	70
Tableau 3 : Effets des différentes souches de probiotiques sur l'équilibre Th1/Th2 (Delcenserie et al., 2008).	83
Tableau 4 : Propriétés biologiques et effets des principaux composants présents dans la Spiruline (d'après Wu et al. 2016).	94
Tableau 5 : Apports en oligo-éléments recommandés chez les bovins (Meschy, 2007).	97
Tableau 6 : Apports recommandés en vitamines chez les bovins (Meschy, 2007 ; National Research Council (U.S.), 2001).	98
Tableau 7 : Bilan des recommandations concernant l'utilisation des suppléments dans la prévention des affections des veaux nouveau-nés.	116
Tableau 8 : Bilan des recommandations concernant l'utilisation des suppléments dans la prévention des affections des veaux sevrés.	117
Tableau 9 : Bilan des recommandations concernant l'utilisation des suppléments dans la prévention des affections des vaches en période peripartum.	118
Tableau 10 : Bilan des recommandations concernant l'utilisation des suppléments dans la prévention des affections des génisses laitières.	119
Tableau 11 : Bilan des recommandations pour l'utilisation de suppléments dans la prise en charge des affections.	120

INTRODUCTION

Ces dernières années, les méthodes de lutte contre les micro-organismes pathogènes et les affections qu'ils engendrent chez les animaux d'élevage ont pris un nouveau tournant. L'émergence de résistances aux antibiotiques et le risque d'être confronté à des impasses thérapeutiques pour le traitement des infections chez l'homme et chez les animaux a conduit à la mise en place en France du plan EcoAntibio et à des mesures restrictives dans l'utilisation des molécules anti-infectieuses. Ce plan a pour objectif de changer les pratiques de prescription afin d'avoir une utilisation plus rationnelle des antibiotiques et de réduire leur consommation globale. Dans ce contexte, il semble intéressant de développer de nouveaux moyens de lutte contre les micro-organismes pathogènes afin de protéger les animaux contre des infections potentiellement mortelles, tout en utilisant les antibiotiques de façon raisonnée et en moindre quantité.

Lorsqu'un animal ou un individu est confronté à un micro-organisme pathogène, l'élimination de ce dernier peut se faire de deux manières. Par l'utilisation de molécules chimiques visant à le détruire ou à empêcher sa multiplication ; c'est le mécanisme d'action des antibiotiques. Il est également envisageable de renforcer les défenses immunitaires de l'animal afin de les rendre plus aptes à éliminer ou à contenir l'infection. Dans un contexte de réduction de l'utilisation des antibiotiques, ce dernier moyen de lutte semble intéressant, à la condition que le service rendu soit aussi bon que pour les molécules antibiotiques. Des produits destinés à renforcer les défenses immunitaires sont effectivement disponibles sur le marché. L'objectif de cette thèse est de faire un état des lieux des molécules ayant un effet connu ou démontré sur le système immunitaire et d'envisager leur utilisation pratique en élevage bovin.

La première partie présentera les mécanismes associés aux défenses immunitaires ainsi que les principales causes de déficit immunitaire connues chez les bovins. La deuxième partie s'attachera dans un premier temps à présenter les molécules ayant un impact sur les défenses immunitaires et leur mode d'action, avant d'envisager leur utilisation chez les ruminants.

PREMIERE PARTIE:

LES MECANISMES DE DEFENSES IMMUNITAIRES

Introduction

En infectiologie, les défenses immunitaires peuvent être définies comme l'ensemble des mécanismes de protection de l'organisme lui permettant de prévenir et de réagir à diverses agressions par des micro-organismes pathogènes (bactéries, virus, parasites ...) de façon à maintenir l'homéostasie de son milieu intérieur. Parmi celles-là, certaines sont présentes en permanence et peuvent être augmentées lors de contact avec un agent infectieux ; il s'agit des barrières physico-chimiques spontanées. Le système immunitaire constitue une deuxième ligne de défense qui entre en jeu lorsque ces premières barrières sont franchies ou dépassées. Classiquement, il est divisé en deux types d'immunité, l'immunité innée et l'immunité acquise. L'immunité innée constitue la première ligne de défense contre un agent infectieux. Elle apparaît immédiatement et elle est non spécifique de l'agent infectieux. L'immunité acquise ou spécifique intervient plus tardivement parmi les mécanismes de défense. Elle fait intervenir des effecteurs qui sont spécifiques de l'agent pathogène et elle s'acquiert et évolue tout au long de la vie de l'organisme. En pratique, immunité innée et acquise sont en interaction constante (Akira et al., 2006 ; Parkin et Cohen, 2001).

Un animal est considéré comme immun ou apte d'un point de vue immunitaire lorsqu'il possède tous les outils lui permettant de se défendre et de mettre en place une réponse immunitaire adéquate lorsqu'il est confronté à un agent pathogène.

I - Les barrières physico-chimiques et biologiques

Les barrières physico-chimiques et biologiques sont la première ligne de défense vis-à-vis d'un agent pathogène. Elles sont constamment présentes chez un individu, qu'il soit confronté ou non à cet agent.

I.1 - Les barrières physiques

Il s'agit des épithéliums de revêtement qui sont présents à l'interface avec le milieu extérieur, et aux portes d'entrée des agents pathogènes. Ils constituent les revêtements cutané, digestif, uro-génital, respiratoire et mammaire.

La structure même des épithéliums constitue une barrière physique. Elle est de type mono ou pluristratifié, c'est-à-dire constituée d'une ou plusieurs couches de cellules épithéliales liées

entre elles par des jonctions serrées, qui lui confèrent un certain degré d'étanchéité (Delves, 2008).

D'autres particularités propres à chaque épithélium permettent de renforcer leur fonction de barrière physique (Delves, 2008 ; Williams et Hussell, 2012) :

- le renouvellement cellulaire, parfois quotidien, notamment pour l'épithélium cutané et le tractus gastro-intestinal. Les cellules les plus superficielles sont éliminées ce qui assure une protection mécanique en permettant l'élimination dans le même temps des potentiels agents pathogènes qui sont attachés aux cellules le constituant ;

- la présence d'un épithélium cilié dans certaines portions de l'appareil respiratoire constituant l'appareil muco-ciliaire qui ramène vers l'extérieur les microbes qui ont dépassé la première barrière constituée par les voies respiratoires supérieures (cavités nasales, pharynx, larynx et trachée) et le mucus sécrété par les cellules épithéliales ;

- la présence d'un dépôt, et à certains moments d'un bouchon de kératine à l'extrémité du canal du trayon mammaire permettant de limiter l'entrée des micro-organismes à l'intérieur du trayon et de la glande mammaire.

Toutes altérations ou lésions de ces barrières physiques, comme des plaies, des brèches ou des excoriations, constituent une porte d'entrée pour les agents microbiens, potentiellement infectieux et pathogènes.

I.2 - Les barrières chimiques

Les barrières chimiques sont principalement constituées de sécrétions qui créent un environnement défavorable à la plupart des agents potentiellement pathogènes. Elles sont présentes dans l'ensemble de l'organisme, notamment dans le suc gastrique, le surfactant pulmonaire ou encore le mucus à la surface de l'épithélium digestif ou respiratoire. Ces sécrétions produisent une barrière supplémentaire qui éloigne les micro-organismes et prévient le contact direct avec les épithéliums qu'elles recouvrent ; elles contiennent aussi des produits au pouvoir anti-microbien (Delves, 2008 ; Gallo et Hooper, 2012). Leur fonction de barrière est assurée par :

- l'acidification du milieu notamment dans l'estomac. La composition du suc gastrique permet un abaissement du pH, créant un environnement défavorable pour une majorité de

micro-organismes qui sont détruits dans ce milieu ;

- le mucus, notamment présent à la surface de l'épithélium intestinal et respiratoire. Il est constitué de glycoprotéines qui lient des molécules d'eau, et des molécules anti-microbiennes (lysozymes, lactoferrine) capables de lyser les agents pathogènes.

Certains agents infectieux ont la capacité de survivre dans ces environnements. C'est le cas de certaines bactéries ayant développées des formes de résistance à ces mécanismes de défense (par exemple *Escherichia coli* (*E. coli*) capable de résister au pH gastrique par maintien de son pH interne).

I.3 - Les microbiotes

Les microbiotes constituent des barrières biologiques et agissent comme le dernier type de défenses. Il s'agit d'une population microbienne commensale qui est localisée à différents endroits de l'organisme, notamment dans l'intestin, sur la peau, la muqueuse vaginale et orale, ainsi que dans le rumen chez les ruminants.

Les microbiotes ruminal et intestinal sont les populations commensales les plus riches et complexes de l'organisme. Ils ont divers rôles :

- ils contribuent à la dégradation de divers composés grâce à la production d'enzymes microbiennes ;

- ils agissent sur la fonction intestinale par action sur la fonction et la motricité intestinales ;

- ils participent à l'activation et au maintien du système immunitaire digestif et dans le reste de l'organisme grâce aux cellules circulantes ;

- ils limitent la prolifération des autres micro-organismes éventuellement pathogènes dans l'intestin par des phénomènes de compétition pour l'utilisation des nutriments et l'accès aux cellules épithéliales ;

- ils synthétisent diverses molécules comme par exemple des peptides antimicrobiens, des bactériocines qui tuent les autres agents microbiens éventuellement pathogènes.

Chez les ruminants, les populations bactériennes composant le microbiote ruminal appartiennent au phylum des *Bacteroidetes* et des *Firmicutes*. Les *Bacteroidetes* sont des bactéries Gram-négatives comprenant les espèces Bacteroïdes. Les *Firmicutes* sont des bactéries Gram-positives comprenant des espèces appartenant à la classe des Clostridies et de

la famille des *Lactobacillaceae* et des *Enterococcaceae*. On trouve aussi le phylum des *Fibrobacteres* et des *Archae*. Le microbiote intestinal est composé des populations bactériennes des phylums *Bacteroidetes*, *Firmicutes* et *Fibrobacteres* chez les animaux sevrés et chez les adultes. Chez les veaux pré-ruminants, on retrouve les mêmes phylums auxquels s'ajoute le phylum des Actinobactéries comprenant les *Bifidobacteria* et les *Atopobium* (Gallo et Hooper, 2012 ; Uyeno et al., 2015).

Toutes ces barrières spontanées, naturellement présentes ou comme résultat d'une interaction avec les cellules et les tissus de l'hôte constituent le premier rempart vis-à-vis des micro-organismes qui sont potentiellement dangereux et peuvent perturber le milieu intérieur de l'hôte. Lorsque ces premières lignes de défenses sont défailantes et qu'un agent pathogène parvient à les dépasser, d'autres mécanismes de défense entrent alors en jeu, qui mobilisent différents effecteurs immunitaires, dont nous allons maintenant décrire les différentes catégories et les fonctions.

II - La composition et les fonctions du système immunitaire

Lorsque qu'un agent pathogène parvient à franchir les barrières physico-chimiques et biologiques, il va être reconnu par le système immunitaire qui s'active à son contact pour l'éliminer dans des délais plus ou moins longs et qui mobilise des acteurs solubles et cellulaires, aux activités complexes et parfois redondantes.

Dans un premier temps, au site d'entrée, l'agent infectieux va être détecté via la reconnaissance de certains de ses composés ou à cause des modifications structurales ou fonctionnelles que sa présence produit dans les cellules et les tissus de l'organisme qu'il colonise. Puis dans un second temps, avec un délai d'action plus long, d'autres effecteurs du système immunitaire vont être recrutés, en mobilisant une réponse immunitaire qui est spécifique de l'agent qui la suscite.

II.1 - Les acteurs du système immunitaire

II.1.1 - Les acteurs de l'immunité innée

L'immunité innée fait intervenir à la fois des effecteurs cellulaires, comprenant les cellules phagocytaires, les cellules libérant des médiateurs inflammatoires, les cellules Natural Killer (NK) et les cellules dendritiques, et des composants moléculaires, le complément, les protéines

de la phase aiguë et les cytokines (Delves et Roitt, 2000a). Les effecteurs cellulaires et moléculaires de l'immunité innée restent au sein des tissus ou circulent dans l'ensemble de l'organisme.

II.1.1.1 - Les effecteurs cellulaires

Les cellules phagocytaires regroupent les macrophages, les neutrophiles et les monocytes. Elles sont capables de reconnaître un agent infectieux, de l'internaliser et de l'éliminer par des mécanismes qui seront présentés par la suite. Les macrophages et les monocytes sont des cellules mononuclées capables de sécréter des molécules et contenant des lysosomes impliqués dans l'élimination des agents phagocytés. Les monocytes sont les formes circulantes des macrophages. Une fois recrutés et une fois qu'ils sont entrés dans les tissus, ils deviennent des macrophages ou des cellules dendritiques. Les neutrophiles sont des cellules dont le noyau est polylobé contenant des granules avec des substances anti-microbiennes (lysozyme, lactoferrine, défensines ...), des protéases neutres (collagénase, activateur du plasminogène ...) et d'autres enzymes leur permettant d'assurer leur rôle d'élimination des agents pathogènes et de nettoyage au sein des tissus infectés.

Les cellules NK sont de grands lymphocytes qui circulent dans le sang ; ce sont des cellules cytotoxiques spécialisées dans l'élimination des cellules tumorales ou infectées par un virus. Les mastocytes, les basophiles et les éosinophiles sont des cellules libérant des médiateurs inflammatoires, tels que les leucotriènes, les prostaglandines, l'histamine et d'autres cytokines. Les cellules dendritiques sont des cellules spécialisées capables de reconnaître et d'internaliser un agent infectieux, puis de migrer dans l'organisme pour recruter d'autres cellules immunitaires en leur présentant un antigène. (Akira et al., 2006 ; Parkin et Cohen, 2001 ; Roitt et al., 2002).

II.1.1.2 - Les effecteurs moléculaires

Les cytokines sont des molécules essentielles à la réponse immunitaire. Il s'agit de glycoprotéines sécrétées par les cellules immunitaires et agissant sur les cellules voisines qui deviennent à leur tour sécrétrices. Elles constituent des messagers moléculaires qui sont responsables de la mise en place de signaux intra-cellulaires après leur fixation sur des récepteurs cellulaires (Espinosa et Chillet, 2010 ; Parkin et Cohen, 2001). Il existe différents types de cytokines :

- les cytokines pro-inflammatoires, principalement les interleukines IL-1 (α et β), IL-6 et le facteur de nécrose tumorale TNF α (pour Tumor Necrosis Factor alpha) ;
- les cytokines anti-inflammatoires, qui préviennent les réactions inflammatoires excessives en limitant la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires ;
- les chimiokines qui interviennent dans la migration, l'activation et le chimiotactisme des cellules ; elles permettent d'attirer d'autres cellules de l'immunité au lieu de l'infection selon un gradient de concentration. On trouve par exemple l'interleukine IL-8 (ou CxCL-8).

Le système du complément correspond à une cascade d'activation de glycoprotéines appelées molécules du complément, principalement sécrétées par le foie et participant à la réponse immunitaire. Parmi ces molécules se trouvent les opsonines, des substances moléculaires capables de se fixer sur les micro-organismes afin de les rendre détectables par les cellules phagocytaires ; il s'agit de l'opsonisation. Elle intervient dans le chimiotactisme des cellules immunitaires, la détection et l'élimination d'un agent infectieux (l'opsonisation) et l'amplification de la réponse inflammatoire et de la réponse immunitaire spécifique. Il existe trois voies d'activation du complément (Espinosa et Chillet, 2010 ; Parkin et Cohen, 2001 ; Roitt et al., 2002) :

- la voie alterne : l'activation se fait par fixation d'une molécule du complément, le C3b, à la surface de l'agent infectieux ;
- la voie des lectines : l'activation se fait par l'interaction entre des carbohydrates microbiens et la lectine ;
- la voie classique : l'anticorps fixé sur l'agent pathogène est reconnu par un des composants du complément qui s'y fixe lui aussi, entraînant ainsi son activation et la mise en place d'une réaction en cascade, conduisant à la formation du complément C3b (responsable de l'opsonisation). Cette voie d'activation fait partie de l'immunité adaptative car elle est dépendante des anticorps.

II.1.2 - Les acteurs de l'immunité acquise

Les effecteurs de l'immunité acquise sont les lymphocytes. Il en existe deux types : les lymphocytes T et les lymphocytes B. Les lymphocytes T sont impliqués dans la réponse immunitaire cellulaire, c'est-à-dire que l'élimination du microbe repose sur l'action de cellules immunitaires qui le reconnaissent plus ou moins directement. Les lymphocytes B sont impliqués dans la production d'anticorps, responsables de la reconnaissance du micro-

organisme et de son élimination par divers mécanismes. Ils ont à leur surface des récepteurs permettant la reconnaissance spécifique d'un ou plusieurs antigènes. Pour les lymphocytes B, il s'agit d'une immunoglobuline de surface constituant le BCR. Pour les lymphocytes T, il s'agit d'un récepteur membranaire, le TCR (Espinosa et Chillet, 2010).

Les lymphocytes sont formés dans les organes lymphoïdes primaires, la moelle osseuse et le thymus pour les lymphocytes T. Le développement et la maturation des lymphocytes B se fait pour l'essentiel dans la moelle osseuse ; cela aboutit à la formation d'un répertoire de lymphocytes B avec une diversité de récepteurs d'origine combinatoire et complété par une grande capacité mutagène de la région variable impliquée dans la reconnaissance des agents infectieux. Ainsi, la diversité des récepteurs B résulte de mécanismes de recombinaison somatique basée principalement sur le hasard. Leur sélection se fait par contact avec les molécules du soi. Ceux qui interagissent trop fortement sont éliminés par apoptose car auto-réactifs, permettant ainsi le maintien de la tolérance vis-à-vis du soi. Cela conduit à la formation d'un répertoire de lymphocytes B matures mais naïfs car n'ayant jamais rencontré d'antigène exogène (Espinosa et Chillet, 2010).

Pour les lymphocytes T, leur développement se déroule au début dans la moelle osseuse, mais l'étape de maturation finale a lieu dans le thymus. De la même manière que pour les lymphocytes B, un répertoire de lymphocytes T avec une grande diversité de récepteurs TCR est produit. Ils vont alors subir une sélection thymique permettant de garder uniquement les lymphocytes T capables de reconnaître les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité CMH (sélection positive), ce qui délivre un signal leur permettant d'échapper à l'apoptose. Ils doivent aussi ne pas reconnaître les composants endogènes présentés en association avec les molécules du CMH. Pour cela, ils subissent une sélection négative qui permet de ne garder que les lymphocytes qui ont une très faible affinité pour des peptides du soi. Ceux ayant une forte affinité ou ne reconnaissant pas l'antigène sont éliminés (sélection négative) (Espinosa et Chillet, 2010 ; Parkin et Cohen, 2001).

Les lymphocytes T possèdent à leur surface des glycoprotéines qui assistent le lymphocyte dans son interaction avec le CMH. Ce sont les co-récepteurs. Il existe deux types de lymphocytes T selon la nature du co-récepteur : les lymphocytes auxiliaires (dits aussi helper, LTh), exprimant le co-récepteur CD4, et les lymphocytes cytotoxiques (LTc), exprimant le co-récepteur CD8.

Les lymphocytes sont ensuite stockés au sein des organes lymphoïdes secondaires (nœuds lymphatiques, rate, tissus lymphoïdes associés aux muqueuses ou MALT). Les lymphocytes B

ont une durée de vie plutôt courte, car, s'ils ne rencontrent pas l'antigène, ils meurent par apoptose. Les lymphocytes T ont aussi une durée de vie limitée, mais le contact régulier avec des peptides du soi qu'ils reconnaissent avec une faible affinité permet leur maintien en vie. Lors du contact avec des peptides étrangers qu'ils reconnaissent avec une forte affinité, l'activation se produit et une réponse immunitaire peut être initiée (Espinosa et Chillet, 2010).

II.2 - Le déroulement d'une réponse immunitaire

II.2.1 - Les premières étapes au niveau local

II.2.1.1 - La détection de l'agent étranger par les cellules résidentes

Au plan local, des cellules phagocytaires résidentes sont présentes dans les tissus ; il s'agit des macrophages, des cellules dendritiques et des mastocytes, qui assurent le premier rôle de reconnaissance et d'élimination de l'agent pathogène lorsque celui-ci a dépassé les barrières et pénétré les tissus de l'animal. La reconnaissance d'un agent pathogène conduit à l'activation de ces cellules, permettant à la fois son élimination et la libération de signaux responsables du recrutement d'autres cellules immunitaires sur le lieu du premier contact. La reconnaissance du micro-organisme peut se faire de manière directe ou indirecte (Espinosa et Chillet, 2010 ; Roitt et al., 2002) :

- la reconnaissance directe du microbe met en jeu une interaction entre des récepteurs membranaires présents à la surface ou dans les cellules de l'immunité innée, les PRRs (Pattern Recognition Receptors), et des molécules portées par les micro-organismes, les PAMPs (Pathogen-Associated Molecular Patterns). Les PAMPs sont des motifs plus ou moins conservés parmi les micro-organismes et qui sont absents chez l'hôte (lipopolysaccharides sur l'enveloppe microbienne par exemple). Ils répondent à plusieurs caractéristiques permettant d'éviter l'échappement des agents pathogènes à la reconnaissance par les cellules de l'immunité innée : i) ils sont uniquement présents ou produits par les micro-organismes, ii) ils varient assez peu ou pas du tout entre micro-organismes du même groupe, et iii) ils sont souvent essentiels à la survie de ces micro-organismes ;

- la reconnaissance indirecte via les molécules du système du complément, et l'opsonisation par des anticorps naturels qui reconnaissent des motifs multimériques présents à la surface des micro-organismes. Dans le cas d'une reconnaissance à l'entrée du microbe dans les tissus, ce système fait intervenir des protéines solubles qui se fixent sur le microbe. Il s'agit soit d'opsonine (C3b) lors de la mise en place de la voie alterne, soit de lectines circulantes.

Une autre voie peut permettre la reconnaissance indirecte du microbe. Il s'agit de la voie classique qui met en jeu les anticorps et fait intervenir en outre une reconnaissance spécifique de l'agent.

Les cellules immunitaires peuvent aussi reconnaître les DAMPs (Damage-Associated Molecular Patterns) ; il s'agit de molécules présentes dans les cellules de l'hôte et libérées suite à la lyse provoquée par un agent physique, chimique ou de nature infectieuse. Elles sont reconnues par les PRRs et sont responsables de la mise en place d'un signal au sein des cellules immunitaires (Rubartelli et Lotze, 2007).

Ce système de reconnaissance de l'agent pathogène permet aussi au système immunitaire de faire la différence entre les éléments du soi et ceux qui lui sont étrangers. En effet, pour la reconnaissance directe, les PAMPs sont présents uniquement chez les micro-organismes. Et en ce qui concerne la reconnaissance indirecte, les cellules du soi sont recouvertes de molécules capables d'inactiver le complément, évitant ainsi l'activation de la réponse immunitaire.

II.2.1.2 - Le recrutement des cellules mobiles

Le contact entre un agent pathogène et les cellules phagocytaires présentes dans les tissus conduit à l'activation de voies de signalisation intracellulaires qui sont responsables de la sécrétion de médiateurs chimiques et du recrutement d'autres cellules immunitaires à partir du sang. Cela se produit généralement dans les dix minutes suivant le contact avec l'agent pathogène dans les tissus.

Divers médiateurs chimiques sont produits ou libérés à ce moment de la réponse immunitaire (Espinosa et Chillet, 2010 ; Parkin et Cohen, 2001) :

- les cytokines pro-inflammatoires ;
- les chimiokines ;
- les amines ou lipides vaso-actifs : principalement sécrétés par les mastocytes, ils ont une action sur les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins en entraînant notamment la vasodilatation. C'est le cas par exemple de l'histamine, de la sérotonine ou des leucotriènes ;
- les anaphylatoxines : ce sont des molécules du complément, C3a et C5a. Elles ont différents rôles dont l'activation des neutrophiles circulants, la sécrétion de cytokines, la diapédèse et la dégranulation des mastocytes.

Toutes ces molécules sont reconnues par des récepteurs présents à la surface des cellules immunitaires. Elles sont responsables de la mise en place de la première phase de la réaction inflammatoire : la phase vasculaire, qui va aboutir au recrutement d'autres cellules immunitaires sur le lieu de l'infection. Une vasodilatation des capillaires sanguins et un relâchement des jonctions entre les cellules endothéliales apparaissent sous l'action des cytokines, des amines et des lipides vaso-actifs (l'histamine et les leucotriènes). Il en résulte une diminution du flux sanguin au site infectieux et une augmentation de la perméabilité capillaire permettant aux cellules immunitaires circulantes de rejoindre le site infectieux.

Le recrutement des cellules effectrices de l'immunité en dehors des vaisseaux est appelé l'extravasation. Elle est permise par l'adhérence des leucocytes aux cellules endothéliales due à leur interaction avec des récepteurs (intégrines et sélectines) surexprimés lors de la réaction inflammatoire. Les cellules peuvent entrer sur le site infectieux en passant entre les cellules endothéliales ; c'est ce que l'on appelle la diapédèse. Les cellules immunitaires suivent ensuite le gradient de chimiokines (principalement l'IL-8 pour les neutrophiles), pour rejoindre le lieu où se trouve l'agent pathogène (Espinosa et Chillet, 2010 ; Roitt et al., 2002).

Ainsi, suite à cette première phase de la réaction inflammatoire, de nouvelles cellules immunitaires sont recrutées et vont pouvoir aider les cellules phagocytaires qui étaient déjà présentes localement. Les premières cellules à être recrutées sont les polynucléaires neutrophiles qui vont assurer l'élimination des agents pathogènes grâce à la libération des substances contenues dans leurs granules. Dans un second temps, ce sont les monocytes qui sont recrutés et se différencient en macrophages et cellules dendritiques dans les tissus.

Enfin, les cellules NK arrivent rapidement sur le site. L'activation de ces cellules repose sur l'absence de signal inhibiteur à la surface de la cellule cible, comme l'expression du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I (CMH-I), ce qui conduit à l'activation des cellules NK. Les cellules du soi, quand elles ne sont pas infectées, expriment de façon homogène des molécules du complexe CMH-I qui est reconnu par les cellules NK entraînant leur inhibition (**Figure 1**).

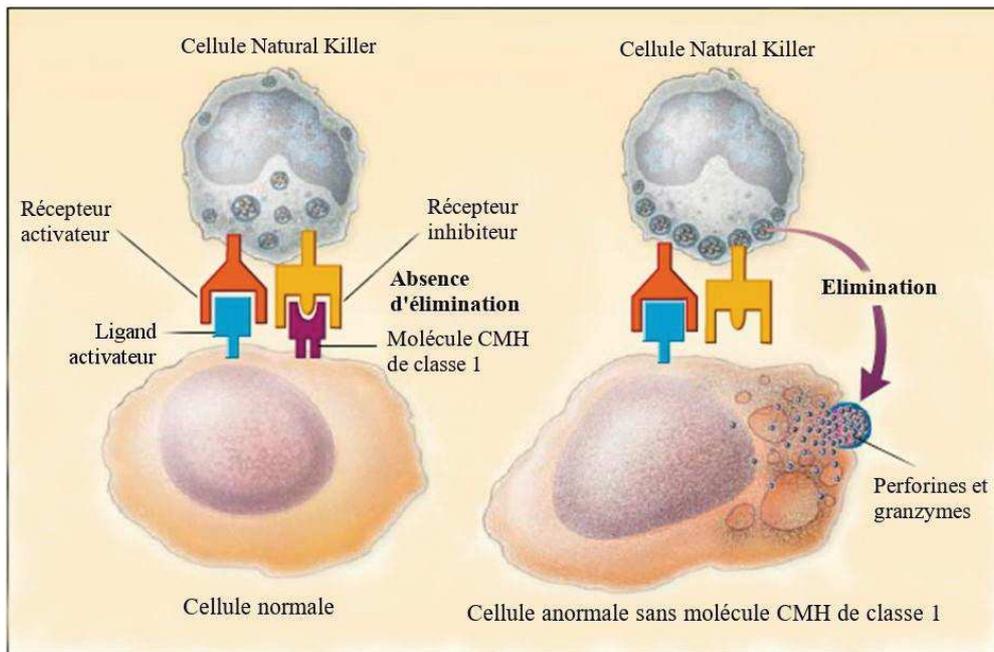


Figure 1 : Reconnaissance et élimination d'une cellule anormale par les cellules NK (Delves et Roitt, 2000a).

Généralement, les nouvelles cellules sont recrutées au bout de quatre heures après le début de l'infection. Elles vont à leur tour être activées au contact de l'agent et de ses produits, et mettre en place des mécanismes pour l'éliminer. C'est le début de la deuxième phase de la réaction inflammatoire : la phase effectrice (Delves et Roitt, 2000a ; Espinosa et Chillet, 2010 ; Roitt et al., 2002).

II.2.1.3 - L'élimination du micro-organisme

La reconnaissance du micro-organisme pathogène par les cellules immunitaires entraîne la mise en place d'une signalisation intracellulaire permettant à terme son élimination. Deux mécanismes sont alors nécessaires :

- la **phagocytose** : l'activation des cellules immunitaires entraîne une modification du cytosquelette cellulaire responsable de la formation de pseudopodes. L'agent pathogène est alors internalisé au sein d'un lysosome qui va fusionner avec un phagosome pour former un phago-lysosome dans lequel il sera détruit. La destruction se fait soit par des mécanismes générant des radicaux libres (appelé l'explosion respiratoire), faisant intervenir la NADPH oxydase membranaire ou la NO synthétase (NOS), soit par des mécanismes indépendants des radicaux libres avec l'intervention d'enzymes capables de digérer les micro-organismes (des protéases principalement) et des peptides antimicrobiens (défensines et cations notamment) ;

- la **dégranulation** : cela est possible pour les granulocytes et les mastocytes. Les granules contenus dans ces cellules sont notamment composés de protéines anti-microbiennes et d'enzymes protéolytiques, qui une fois libérées vont pouvoir détruire les microbes.

Les cellules NK, une fois activées, vont éliminer les cellules infectées. Cela se fait par libération de granules lytiques (contenant la perforine et des granzymes principalement), ou par expression de ligands de récepteur de la mort cellulaire (FasL ou TRAIL) (Espinosa et Chillet, 2010).

Les cellules immunitaires recrutées vont à leur tour sécréter des médiateurs permettant d'attirer et d'activer d'autres cellules, et ainsi d'amplifier la réponse immunitaire.

Lorsque ces premiers mécanismes de défense aboutissent à l'élimination du microbe, la réaction inflammatoire peut alors se terminer et se prolonger par des mécanismes de réparation et de cicatrisation. Si ce n'est pas le cas, l'infection persiste et les cellules immunitaires spécifiques de l'agent pathogène vont prendre le relais et compléter la réponse initiale.

II.2.2 - L'immunité acquise

II.2.2.1 - Le recrutement des cellules de l'immunité acquise

Parallèlement aux premières étapes de la réponse innée, les cellules dendritiques vont initier le recrutement de lymphocytes.

La reconnaissance d'antigènes étrangers immunogènes par les cellules dendritiques au lieu de l'infection entraîne (Espinosa et Chillet, 2010 ; Parkin et Cohen, 2001) :

- l'internalisation du microbe à l'intérieur de la cellule, l'apprêtement et la présentation de peptides issus de sa dégradation avec les molécules du CMH exprimées à la surface ;

- l'activation et l'expression de récepteurs aux chimiokines sécrétées dans les organes lymphoïdes secondaires ;

- la maturation avec l'expression de molécules transformant la cellule dendritique en cellule mûre capable de présenter l'antigène aux lymphocytes T (molécules de co-stimulation, d'adhésion, cytokines et chimiokines) ; on l'appelle alors cellule présentatrice d'antigène (CPA). Elle migre ensuite vers les organes lymphoïdes secondaires via la lymphe en suivant le gradient de concentration des chimiokines.

La CPA attire les lymphocytes T via des chimiokines qu'elle sécrète, et présente l'antigène via les molécules du CMH. Il existe deux types de molécules du CMH, le CMH-I et le CMH-II. Le

CMH portant l'antigène interagit avec le co-récepteur du lymphocyte T de manière spécifique. L'interaction se fait entre CMH-I et CD8 d'un côté, et CMH II-CD4 de l'autre. Cela induit l'activation et la différenciation des lymphocytes T en l'une des sous-populations suivantes (**Figure 2**) :

- des lymphocytes T auxiliaires ou helper (LTh), à la suite de l'interaction CMH II-CD4
- des lymphocytes T cytotoxiques (LTc), suite à l'interaction CMH I-CD8.

Lymphocytes T (LT)

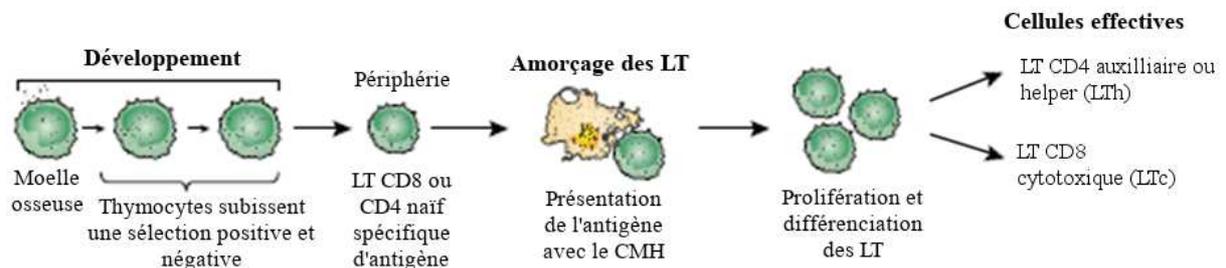


Figure 2 : Développement des lymphocytes T (Parkin et Cohen, 2001).

La présentation de l'antigène au sein des organes lymphoïdes secondaires peut aussi être le fait des lymphocytes B. Dans les deux cas, la reconnaissance par les récepteurs spécifiques, TCR ou BCR, et peptide du non-soi entraîne la mise en place de signaux d'activation au sein des lymphocytes permettant ensuite d'une part d'assurer leurs fonctions, et d'autre part de provoquer leur multiplication afin de former un grand nombre de clones spécifiques des antigènes de l'agent pathogène (expansion clonale).

II.2.2.2 - Fonctions et mode d'action des lymphocytes T

II.2.2.2.1 - Fonctions et activités des lymphocytes T auxiliaires

Le rôle principal des lymphocytes T auxiliaires (Th pour T helper) est d'activer et de contrôler l'action des autres cellules du système immunitaire par l'intermédiaire de l'expression de molécules de surface et via des cytokines qu'ils sécrètent.

Sous l'effet de signaux activateurs (comme les cytokines), les lymphocytes Th vont se différencier en plusieurs catégories, les principales sont (Espinosa et Chillet, 2010 ; Roitt et al., 2002) :

- les lymphocytes de type 1 (LTh1), essentiellement impliqués dans le développement et le maintien des réponses vis-à-vis des agents intracellulaires (bactéries, virus). Ils libèrent des cytokines, principalement l'interféron-gamma (INF- γ). Cela permet d'augmenter l'activité des macrophages en stimulant la production de superoxyde dismutase, d'augmenter l'expression des molécules du CMH à la surface des macrophages et des CPA, d'inhiber le développement des lymphocytes Th2 et d'activer les lymphocytes T cytotoxiques ;

- les lymphocytes de type 2 (LTh2). Ils sécrètent l'interleukine IL-4 permettant la commutation de classe des lymphocytes B (changement de classe des immunoglobulines) ;

- les lymphocytes de type 3 (LTh17) : ils sécrètent les interleukines IL-17 et IL-22 qui permettent le recrutement des neutrophiles, des macrophages et des lymphocytes Th1 ; ils sont plutôt associés aux réponses vis-à-vis des bactéries extracellulaires ;

- les lymphocytes T helper folliculaires (LTfh) : au sein des follicules ganglionnaires, ils aident les lymphocytes B à se différencier en plasmocytes producteurs d'anticorps dans le cadre de la réponse humorale T-dépendante ;

- les lymphocytes T régulateurs (LTreg) sont capables de sécréter des cytokines anti-inflammatoires, tels que l'interleukine IL-10 et le TGF- β capables de réduire, voire de terminer, la réaction immunitaire, et de limiter les réactions aberrantes potentiellement délétères pour l'organisme. Certains lymphocytes CD8 peuvent aussi acquérir ces compétences.

II.2.2.2.2 - *Rôle des lymphocytes T cytotoxiques*

Les lymphocytes LTc ont une activité cytotoxique envers des cellules infectées ou anormales, et sécrètent des médiateurs solubles (chimiokines et cytokines).

L'activité cytotoxique est permise par deux voies (Espinosa et Chillet, 2010) :

- la voie perforine-granzyme durant laquelle le lymphocyte libère des granules lytiques contenant notamment de la perforine, responsable de la formation de pores dans la membrane de la cellule cible, et du granzyme B, induisant l'expression de caspases déclenchant l'apoptose cellulaire ;

- la voie des récepteurs de mort cellulaire : les lymphocytes engagent des récepteurs de mort (Fas et TNF-R) induisant la voie des caspases initiatrices et effectrices de l'apoptose cellulaire.

II.2.2.3 - Activités et mode d'action des lymphocytes B

Les lymphocytes B se distribuent dans divers compartiments de l'organisme (Espinosa et Chillet, 2010) :

- dans les organes lymphoïdes secondaires en circulant dans le sang et la lymphe. Ils ont besoin de l'aide des lymphocytes LTfh pour être activés et ils sont responsables d'une réponse humorale T-dépendante ;

- dans les muqueuses, les séreuses et la zone marginale de la rate. Ils sont capables d'activation sans l'aide des lymphocytes LTfh dans le cadre de la réponse humorale T-indépendante (**Figure 3**).

Lymphocytes B (LB)

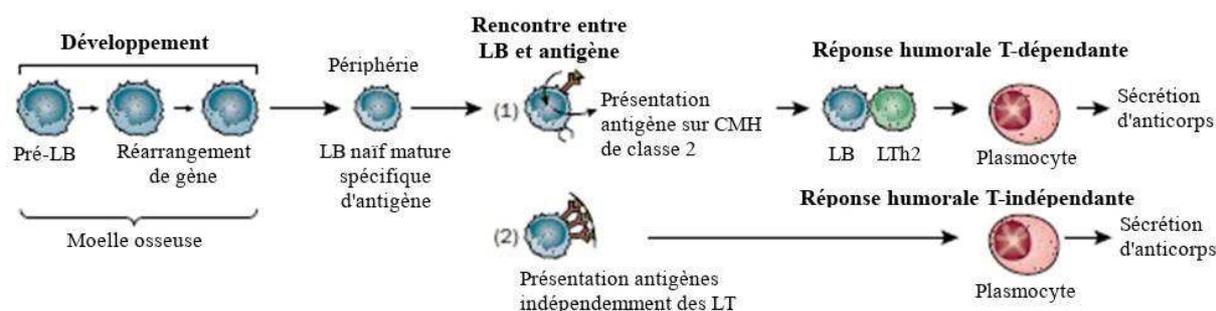


Figure 3 : Développement et rôle des lymphocytes B (Parkin et Cohen, 2001).

II.2.2.3.1 - La réponse humorale T-dépendante

Après reconnaissance de l'antigène par le BCR, les lymphocytes B impliqués dans la réponse humorale T-dépendante ne sont pas totalement activés ; ils ne seront capables de participer à la réponse immunitaire qu'une fois qu'ils auront reçu un second signal provenant des lymphocytes Tfh.

Pour cela, le lymphocyte B doit présenter à sa surface via le CMH, le peptide de l'antigène exogène, et interagir avec un lymphocyte Tfh activé par ce même peptide. La reconnaissance entre le lymphocyte B (qui joue ici le rôle de CPA) et le lymphocyte Tfh conduit à la mise en place de signaux intracellulaires responsables notamment de l'expression de molécules de surface permettant l'adhésion entre ces deux lymphocytes. Le lymphocyte Tfh sécrète aussi des cytokines permettant l'activation du lymphocyte B (Espinosa et Chillet, 2010 ; Parkin et Cohen, 2001).

La coopération entre lymphocyte B et lymphocyte Tfh conduit à des étapes successives :

- l'amplification clonale : le lymphocyte va démarrer un cycle cellulaire et subir de nombreuses mitoses responsables de la formation de nombreuses cellules, jusqu'à 10^5 à 10^6 cellules ;
- la différenciation du lymphocyte B activé en plasmocyte sécrétant des immunoglobulines solubles spécifiques de l'antigène ;
- la différenciation de certains plasmocytes en cellules mémoires.

II.2.2.3.2 - La réponse humorale T-indépendante

Les lymphocytes B impliqués dans la réponse humorale T-indépendante sont capables de reconnaître des antigènes divers (notamment d'enveloppes bactériennes ou virales) de manière non spécifique en faisant intervenir, comme pour les cellules phagocytaires, une interaction entre récepteurs PRRs et PAMPs. Dans ce contexte, le récepteur BCR n'entre pas en jeu. La reconnaissance entraîne une activation du lymphocyte B et sa différenciation en plasmocyte capable de sécréter des anticorps naturels (Espinosa et Chillet, 2010 ; Parkin et Cohen, 2001).

II.2.2.3.3 - Les immunoglobulines

Les immunoglobulines sont des glycoprotéines ayant un rôle de défense contre les antigènes exogènes ; elles sont aussi appelées anticorps. Elles reconnaissent des motifs peptidiques du soi ou du non-soi. Deux types d'anticorps peuvent être distingués (Espinosa et Chillet, 2010):

- les anticorps réguliers : ils sont produits suite à une immunisation et sont spécifiques du microbe rencontré pour lequel ils ont une forte affinité ;
- les anticorps naturels : ils sont produits en permanence par l'organisme sans immunisation préalable. Ils sont poly-spécifiques, c'est-à-dire qu'ils peuvent reconnaître une grande diversité d'antigènes mais leur affinité pour un antigène donné est faible.

De manière générale les immunoglobulines sont constituées (**Figure 4**) :

- d'une région variable, portée par le fragment Fab, propre à chaque immunoglobuline et spécifique d'un antigène donné. C'est cette partie de l'immunoglobuline qui va reconnaître l'antigène du microbe et se fixer à lui ;
- d'une région constante qui permet d'assurer la fonction effectrice de l'immunoglobuline. Elle est constituée d'un fragment constant appelé fragment Fc, qui est

reconnu par des récepteurs se trouvant sur les cellules phagocytaires ou qui se lie au complément.

De plus, les immunoglobulines sont constituées de deux paires de chaînes lourdes et légères (**Figure 4**). Il existe cinq types de chaînes lourdes définissant cinq classes d'immunoglobulines, les IgA, IgG, IgM, IgE et IgD.

Leurs fonctions sont diverses mais ont pour but commun l'élimination de l'antigène étranger (Espinosa et Chillet, 2010 ; Roitt et al., 2002) :

- la neutralisation : il s'agit de se lier à un antigène et d'inhiber son activité biologique ;
- l'activation de la voie classique du complément : l'anticorps fixé sur l'agent pathogène est reconnu par un des composants du complément qui s'y fixe lui aussi, entraînant ainsi son activation et la mise en place d'une réaction en cascade, conduisant à la formation du complément C3b (responsable de l'opsonisation) (**Figure 4**) ;
- l'opsonisation : la fixation sur l'antigène et la reconnaissance de la région Fc par un récepteur Fc (RFc) exprimé par des cellules phagocytaires et qui augmente la phagocytose ;
- la cytotoxicité dépendante des anticorps : les IgG peuvent être reconnues par les récepteurs des fragments Fc (RFc) à la surface des cellules NK par exemple et induire la lyse de la cellule liée.

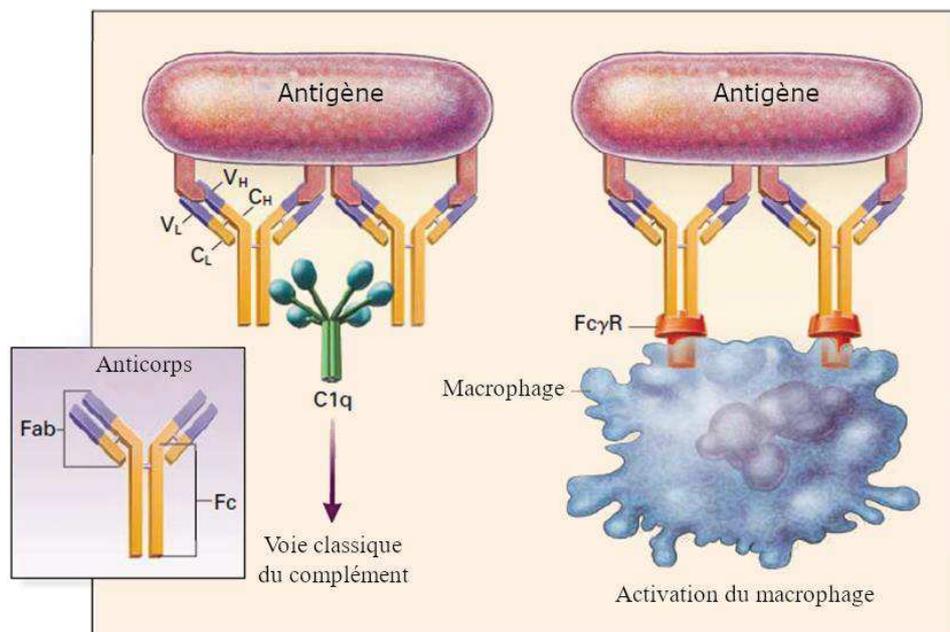


Figure 4 : Structure et mode d'action des anticorps (Delves et Roitt, 2000b).

Une fois activés, les lymphocytes vont migrer au site de l'infection par chimiotactisme, en suivant le gradient de concentration des cytokines sécrétées par les cellules phagocytaires, où ils vont pouvoir exercer leurs fonctions.

II.2.3 - L'immunité locale

Certaines cellules immunitaires se trouvent déjà dans les tissus à proximité des portes d'entrée des agents pathogènes. Elles constituent le système immunitaire propre aux muqueuses désignées comme tissu lymphoïde associé aux muqueuses (comme le GALT pour l'appareil digestif ou le BALT pour Bronchial Associated Lymphoid Tissue au niveau de l'appareil respiratoire).

On trouve au sein de ce tissu :

- un site inducteur représenté par un organe lymphoïde associé aux muqueuses : il s'agit des plaques de Peyer dans l'intestin grêle et des amygdales dans la cavité oro-pharyngée par exemple ;

- un site effecteur, la *lamina propria*, autour des sites inducteurs et qui reçoit les effecteurs de la réponse immunitaire générés dans les sites inducteurs (Espinosa et Chillet, 2010).

Lorsqu'un agent pathogène se développe à la surface d'une de ces muqueuses, les cellules M des plaques de Peyer permettent son entrée et le dirige vers le tissu lymphoïde sous-jacent. La mise en place de la réponse immunitaire se fait ensuite de la même manière que décrit précédemment (présentation d'antigène par les CPA aux cellules lymphoïdes, activation des lymphocytes T et B).

II.3 - La mémoire de l'immunité

La mémoire immunitaire est principalement basée sur les lymphocytes T et B. Après leur activation suite à la reconnaissance d'un agent pathogène, l'expansion clonale et leur persistance dans l'organisme à une fréquence plus élevée que celle qui pré-existait avant le contact permettent de produire une réponse immunitaire plus rapide et plus efficace lors d'une seconde exposition au même micro-organisme. Parallèlement à la réponse immunitaire effectrice, certains lymphocytes vont se différencier en cellules mémoires (Espinosa et Chillet, 2010).

Pour les lymphocytes B, il y a différenciation :

- de plasmocytes mémoires : ils restent plusieurs années dans la moelle osseuse et sont capables de sécréter des anticorps en permanence et maintiennent un titre anticorps résiduel ;
- des lymphocytes B mémoires : ils se trouvent dans les organes lymphoïdes secondaires (rate, nœuds lymphatiques et MALT). Ils n'ont pas d'activité sécrétoire mais ils circulent entre les organes lymphoïdes secondaires, y compris ceux où ils ont été activés, et peuvent être à nouveau mobilisés si un nouveau contact intervient.

Les lymphocytes T vont aussi participer à la mémoire immunitaire. Il existe :

- des lymphocytes mémoires centraux qui sont inactifs. Ils circulent au sein de l'organisme notamment dans les organes lymphoïdes secondaires où leurs précurseurs ont été activés ;
- les lymphocytes effecteurs mémoires, qui circulent dans le sang, la rate et les tissus non-lymphoïdes. Ils ont la capacité d'assurer leurs fonctions avec une réponse plus rapide et une amplitude augmentée lorsqu'ils sont une nouvelle fois activés.

Un autre type de mémoire immunitaire a été récemment mis en évidence. Il est défini par le terme d'immunité entraînée pour le distinguer de la précédente et concerne principalement les cellules de l'immunité innée. Cela correspond à la capacité de l'organisme de développer une réponse immunitaire non spécifique plus marquée lors d'un nouveau contact avec un agent infectieux. Elle repose sur les cellules de l'immunité innée comme les macrophages, les monocytes et les cellules NK. Il semblerait que d'autres cellules non immunitaires possèdent aussi cette propriété et qu'elles aient un rôle dans ce type de mémoire, notamment les cellules souches et les fibroblastes. Les mécanismes à l'origine de cette mémoire sont (Hamada et al., 2018 ; Netea et al., 2016) :

- des mécanismes épigénétiques : il s'agit de modifications chimiques de l'ADN. Il n'y a pas de modification de la séquence d'ADN, mais ces modifications entraînent une modulation de l'expression des gènes à certains loci du génome. Les loci sont rendus plus ou moins accessibles en raison de la compaction de l'ADN et de la possibilité de fixation des facteurs de transcription et de la machinerie enzymatique de la transcription. On trouve notamment une méthylation de l'ADN, et des méthylations et acétylations des histones. Elles permettent de diminuer la compaction de l'ADN permettant ainsi de rendre plus accessible la séquence d'ADN notamment au niveau des régions promotrices et amplificatrices. Ainsi lors d'une seconde stimulation, l'ADN sera transcrit plus efficacement ;

- des mécanismes immuno-métaboliques : la rencontre avec certains microbes serait responsable de changements des voies métaboliques des cellules de l'immunité innée.

Les cellules de l'immunité innée ont normalement une durée de vie courte. Dans ce contexte, leur durée de vie serait soit plus longue, de quelques semaines à un mois voire une année contre à peine une semaine en temps normal. Par ailleurs, la production de médiateurs comme les cytokines inflammatoires est augmentée.

III - Les déficits immunitaires et la prédisposition aux maladies infectieuses

III.1 - Les causes et les mécanismes généraux du déficit immunitaire

III.1.1 - Origine congénitale

Le déficit immunitaire d'origine congénitale peut être d'origine génétique. Chez les bovins, une seule anomalie génétique responsable d'une atteinte du système immunitaire a été identifiée. Il s'agit du BLAD (Bovine Leukocyte Adhesion Deficiency), une anomalie génétique autosomale récessive dans la race Holstein. Elle est due à une mutation du gène exprimant la protéine CD18 faisant partie de l'hétérodimère CD11/CD18 intervenant dans la structure de la molécule d'adhésion, l'intégrine $\beta 2$. Elle fait aussi partie de l'hétérodimère du récepteur du C3b à la surface des neutrophiles et des monocytes. Cette maladie est associée à un défaut de migration, d'adhésion et de fonctionnement des leucocytes, principalement des neutrophiles. Cliniquement, la maladie se manifeste par l'apparition de diverses affections chez les veaux (diarrhée, affections respiratoires, lésions buccales et cutanées) et conduit à une mortalité dans 100% des cas avant l'âge de 1 an. Les programmes de sélection génétique avec la mise à l'écart de la reproduction des animaux porteurs de la mutation par la réalisation de tests génétiques a permis l'éradication de la maladie dans cette population (Boichard, 2013 ; Nagahata, 2004 ; Pastoret, 1998).

III.1.2 - Les facteurs de prédisposition d'origine acquise

Le déficit immunitaire peut apparaître au cours de la vie d'un organisme suite à l'exposition à des agents responsables d'une immunosuppression ou à des conditions de vie responsables d'une altération du fonctionnement du système immunitaire.

III.1.2.1 - Les causes infectieuses

Le virus de l'immunodéficience bovine (ou BIV) est un lentivirus qui cible les cellules immunitaires, principalement les lymphocytes, les monocytes et les macrophages. Il est généralement non pathogène et il n'a pas été identifié d'affections majeures liées à sa présence en élevage. Peu d'informations sur sa pathogénie, son mode de transmission et les répercussions cliniques sont disponibles. Les études expérimentales suggèrent qu'il serait responsable d'un dysfonctionnement du système immunitaire. Il semblerait qu'il soit responsable d'une infection chronique qui évolue à bas bruit. La prolifération virale est réactivée en présence de facteurs favorisants, le stress, les infections intercurrentes ou avec l'âge. Il est responsable d'une lymphocytose persistante, un lymphadénopathie, des lésions du système nerveux central, de faiblesse et d'émaciation. L'atteinte du système immunitaire pourrait rendre les animaux infectés plus sensibles aux infections secondaires (Bhatia et al., 2013 ; Gonda et al., 1994).

Un autre agent infectieux est responsable d'un déficit immunitaire chez les bovins, c'est le virus de la diarrhée virale bovine (BVDV). Il s'agit d'un Pestivirus infectant les cellules épithéliales et les cellules lymphoïdes. Il existe différentes souches virales réparties en deux biotypes, les biotypes cytopathogènes (CP) qui sont responsables en laboratoire de la mort cellulaire et les biotypes non cytopathogènes (NCP) qui n'entraînent pas la lyse en culture cellulaire. Le moment où survient l'infection et le biotype impliqués déterminent les manifestations cliniques. Lorsque l'infection survient chez une femelle gravide par un biotype NCP, le virus est capable de passer la barrière placentaire et d'infecter le fœtus, ce qui n'est pas le cas pour les biotypes CP. Une infection par le virus NCP pendant les 40 premiers jours de gestation conduit à l'avortement. Entre le 30ème et le 125ème jour de gestation, l'infection peut conduire à un avortement, des malformations congénitales (nerveuses, cutanées ou oculaires) ou la naissance d'un animal infecté permanent immunotolérant (IPI). Les animaux IPI résultent de l'infection du fœtus pendant le développement de son système immunitaire qui considère alors le virus comme appartenant au soi, et devient tolérant vis-à-vis de celui-ci. Le système immunitaire n'élimine pas le virus et les animaux naissent infectés de manière permanente. Lors d'une infection après 125 jours de gestation, le système immunitaire est compétent et ne considère donc pas le virus comme faisant partie du soi ; les animaux développent alors des maladies sévères, principalement respiratoires ou digestives, durant les premiers mois de vie en raison d'une immunosuppression. Chez les animaux adultes en dehors de la gestation, l'infection provoque le plus souvent des symptômes cliniques mineurs avec une hyperthermie transitoire

et une leucopénie. Elle peut parfois provoquer des symptômes plus graves comme des troubles respiratoires, avec un effet potentialisateur du BVDV sur les autres agents responsables d'affections respiratoires, des troubles digestifs avec principalement de la diarrhée sanguinolente à hémorragique chez les adultes et les jeunes bovins, et de la diarrhée chez les veaux nouveau-nés en favorisant le développement des germes responsables de ces affections, et éventuellement des troubles hémorragiques (purpura, diarrhée hémorragique). Lors d'infection par un virus CP d'un animal non IPI, les signes cliniques sont minimes. Au contraire lorsqu'un virus CP infecte un animal IPI, donc porteur du virus NCP, celui-ci développe une maladie des muqueuses qui se caractérise par l'apparition d'ulcérations à l'intérieur de la bouche et du tractus gastro-intestinal avec du ptyalisme, une hyperthermie et parfois une diarrhée sanguinolente. L'infection par le virus BVD conduit à une immunodépression marquée à cause de sa capacité à infecter certaines cellules immunitaires. Il est responsable d'une diminution du nombre de lymphocytes B et de lymphocytes T, et une diminution de la synthèse des immunoglobulines par les lymphocytes B. Il a aussi un impact sur les autres cellules immunitaires, car il diminue la production de chimiokines. En raison de cette immunosuppression, le virus BVD est responsable de l'apparition d'infections intercurrentes (Houe, 1995 ; Schelcher et al., 1993).

III.1.2.2 - Les causes alimentaires

L'alimentation a un rôle primordial dans le bon fonctionnement du système immunitaire. Les états de malnutrition ou les animaux ayant un apport alimentaire inadapté à leur état physiologique sont sujets à des déficits immunitaires. L'alimentation fournit les principaux métabolites utilisés comme sources d'énergie par les cellules immunitaires, le glucose, les acides gras non estérifiés, le bêta-hydroxybutyrate et la glutamine. Ils ont un impact sur le fonctionnement des cellules immunitaires (**Tableau 1**) et tout déséquilibre de leur apport a un impact sur la réponse immunitaire (Ingvarsen et Moyes, 2013 ; Segovia, 2015).

Le déficit énergétique est responsable d'une lipomobilisation massive aboutissant à la libération d'acides gras non estérifiés (AGNE) qui peuvent conduire à la formation de corps cétoniques. Ces métabolites ont un impact négatif sur les cellules du système immunitaire (**Tableau 1**) (Esposito et al., 2014 ; Ingvarsen et Moyes, 2013). Ils sont aussi responsables d'une diminution de l'ingestion de matière sèche accentuant ainsi le déficit énergétique.

Tableau 1 : Effet de la glutamine, des corps cétoniques, des acides gras, du glucose et du déficit énergétique sur les fonctions des cellules immunitaires (Ingvarsten et Moyes, 2013).

Molécule	Effet sur les cellules immunitaires	
	Inhibition	Stimulation
Glutamine		Production de cytokines et de métabolites réactifs dérivés de l'oxygène ; division cellulaire ; phagocytose ; quantité de LT CD4
Glucose		Prolifération ; survie ; phagocytose ; différenciation ; chimiotactisme ;
Corps cétoniques	Chimiotactisme ; explosion respiratoire ; production de métabolites réactifs dérivés de l'oxygène ; blastogenèse des lymphocytes, sécrétion d'IgM	
Acides gras	Sécrétion d'IgM ; production de cytokines ; viabilité cellulaire ; diapédèse ; présentation d'antigènes	Explosion respiratoire ; nécrose ; production de cytokines et de métabolites réactifs dérivés de l'oxygène ; activation des TLR et signalisation
Déficit énergétique	Phagocytose ; diapédèse ; d'antigènes ; phase aiguë de la réponse inflammatoire ; explosion respiratoire ; production de cytokines	Chimiotactisme ; présentation d'antigènes ; phase aiguë de la réponse inflammation ; production de cytokines ; signalisation des TLR

III.2 - Les facteurs et les périodes à risque

III.2.1 - Le veau nouveau-né

A la naissance, le veau possède un système immunitaire développé mais peu performant. Pendant la gestation, le système immunitaire du fœtus se développe avec l'élaboration des différents effecteurs immunitaires, les cellules de l'immunité innée et de l'immunité adaptative (Barrington et Parish, 2001 ; Chase et al., 2008). Toutefois, le fœtus se développe dans un environnement protégé, chez les ruminants, la placentation étant de type épithélichorial, c'est-à-dire que le placenta est composé de six couches tissulaires rendant le transfert transplacentaire quasiment impossible (Barone, 2001). Ainsi, le veau naît avec une immunité adaptative naïve car il n'a pas eu de contact avec des antigènes étrangers, en l'absence d'infection, et sans anticorps car les anticorps maternels ne peuvent pas franchir la barrière placentaire (Barrington

et Parish, 2001 ; Chase et al., 2008). Seules de rares IgM sont présentes. A cela s'ajoute le fait que l'activité des cellules de l'immunité adaptative est diminuée autour de la mise-bas suite à l'augmentation de la production de cortisol par le fœtus (Barrington et Parish, 2001 ; Chase et al., 2008). Une immunosuppression est observée autour de la mise-bas en raison de la présence de plusieurs substances aux effets immunosuppresseurs, les œstrogènes et le cortisol (Chase et al., 2008). La quantité de ces effecteurs immunitaires est plus faible que chez l'adulte, et leurs capacités fonctionnelles et leur nombre va augmenter entre la naissance et les trois premières semaines de vie (Barrington et Parish, 2001).

A la naissance, le veau possède donc un système immunitaire qui s'est développé pendant toute la gestation mais qui est encore naïf ou dont les capacités fonctionnelles sont faibles. Il est donc très vulnérable et le transfert de l'immunité par le colostrum constitue une étape clé pour l'acquisition des défenses immunitaires avant le développement et la maturation de sa propre immunité (**Figure 5**). Le transfert colostral doit être précoce et de bonne qualité au risque que le veau présente pendant une période plus ou moins longue une sensibilité accrue aux agents pathogènes (Chase et al., 2008).

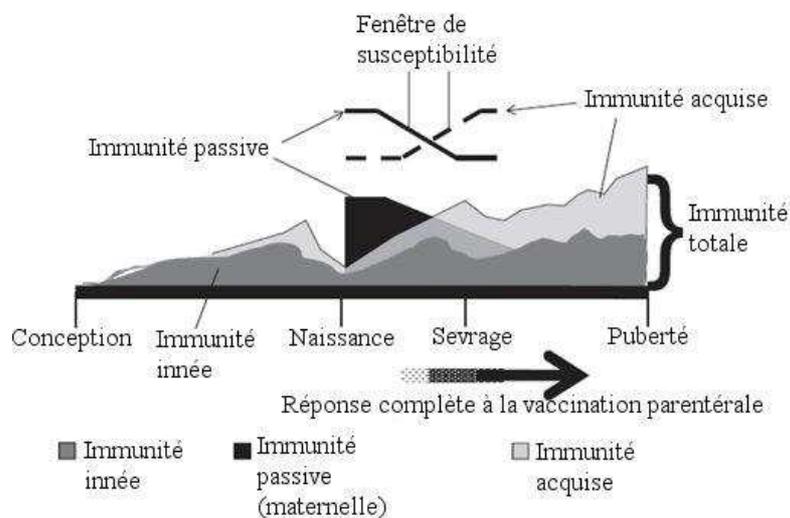


Figure 5 : Développement de l'immunité chez le veau (Chase et al., 2008).

Les veaux ne sont pas capables de synthétiser de l'acide ascorbique avant l'âge de trois semaines ; son apport par l'alimentation est donc essentiel mais le lait ne représente pas une source majeure d'acide ascorbique. De fait, les quantités fournies aux veaux sont souvent inférieures aux besoins, particulièrement dans la première semaine de vie. De ce fait, les veaux peuvent présenter des déficits en acide ascorbique qui pourraient être associés à une diminution

de la résistance aux infections, notamment digestives et respiratoires (Cummins et Brunner, 1989 ; Seifi et al., 1996).

III.2.2 - Le veau sevré en atelier d'engraissement

Le sevrage et l'entrée en atelier d'engraissement sont des périodes à risques pour les veaux. Le changement d'alimentation, le transport vers les ateliers d'engraissement, la mise en lot avec des animaux provenant d'autres élevages et les modifications des conditions d'élevage sont autant de modifications conduisant à un stress et à des altérations des fonctions immunitaires des animaux les rendant plus susceptibles à l'apparition de diverses affections. Le stress engendré par ces modifications peut aussi conduire à une diminution de la prise alimentaire pouvant conduire à des carences en nutriments essentiels, notamment pour le bon fonctionnement des défenses immunitaires (Galyean et al., 1999).

III.2.3 - La période péripartum et la génisse laitière

La période péripartum correspond à la période qui s'étend de trois semaines avant et jusqu'à trois semaines après la mise-bas environ. Elle constitue une période à risque majeure pour l'apparition de maladies infectieuses en raison du nombre important de modifications qui surviennent. Ce stade physiologique est associé à des changements métaboliques et endocriniens. En fin de gestation, la lactation se prépare et les besoins du fœtus en nutriments nécessaires à sa croissance est élevé ; cela conduit à une augmentation marquée des besoins énergétiques. A cela s'ajoute le fait que la capacité d'ingestion de la vache est réduite en raison de la place occupée par le fœtus dans l'abdomen et d'un appétit réduit. Cela conduit à l'apparition d'un déficit énergétique dont les conséquences sont présentées dans le **Tableau 1**. Des modifications endocriniennes surviennent aussi pendant cette période avec la modification de l'homéostasie de certaines hormones ayant un impact sur la régulation du métabolisme. C'est le cas notamment des hormones de la reproduction.

De plus, la période péripartum est associée à une altération des fonctions immunitaires. Diverses études ont montré l'existence d'une altération des fonctions des cellules immunitaires pendant la période péripartum : une diminution des fonctions des neutrophiles, une modification de la numération/formule avec une neutrophilie, une éosinopénie, une lymphopénie et une monocytose, et une diminution de la concentration d'immunoglobulines

plusieurs semaines avant la mise-bas. Ces effets sont d'autant plus marqués chez les vaches multipares. A cela s'ajoute les modifications hormonales et métaboliques précédemment citées. Cela a un impact au niveau de l'immunité générale, mais aussi au niveau des organes reproducteurs et de la mamelle (Segovia, 2015). Ces effets sont d'autant plus marqués que les apports nutritionnels de base ne sont pas respectés et que le niveau de production de l'animal est élevé.

De plus, la mise bas et le début de la lactation sont associés à une altération des premières défenses comme les barrières physico-chimiques. L'ouverture du col associée à la mise bas constitue une porte d'entrée pour les micro-organismes d'origine fécale notamment. Le début de la lactation est quant à lui associé à une ouverture du canal du trayon avec éjection du bouchon de kératine, environ sept jours avant la mise-bas, qui constituait jusqu'alors une barrière physique efficace contre l'invasion de la mamelle par des bactéries. Une mauvaise hygiène de traite ou une contamination de la mamelle par l'environnement peuvent permettre ensuite l'entrée de micro-organisme à l'intérieur du trayon et l'apparition d'une mammite (Goff et Horst, 1997).

Les génisses laitières sont soumises aux mêmes facteurs de risques que les vaches en période peripartum. A cela s'ajoute le fait que les génisses sont généralement mises à la reproduction avant la fin de leur croissance et les rations qui leur sont fournies ne sont pas toujours adaptées à couvrir leurs besoins. Ces éléments favorisent la mise en place de carences en certains nutriments essentiels, et de déséquilibres énergétiques et métaboliques associés à une augmentation du risque d'apparition de mammites (Heinrichs et al., 2009).

III.2.4 - Les périodes de changement alimentaire

Lors d'un changement d'alimentation trop brutal, des déséquilibres du microbiote intestinal peuvent être observés, comme présenté dans le paragraphe I. 3 de cette partie. Il constitue une barrière de défense primordiale au niveau intestinal. Les périodes de changement d'alimentation, comme la période du sevrage des veaux et la période du tarissement et surtout de la préparation du vêlage, avec passage d'une alimentation pour vache tarie à une alimentation pour vache en lactation, constituent des périodes de plus grande vulnérabilité du microbiote digestif, en particulier ruminal.

III.2.5 - Les conditions d'élevage et le niveau de production

Une forte densité animale en élevage constitue un risque d'augmentation de la transmission des agents pathogènes entre les animaux, et favorise la détérioration des conditions d'ambiance, rendant le terrain plus favorable à l'apparition de maladies chez les animaux.

Le niveau de production est aussi un facteur de risque pour l'apparition de certaines affections, bien que cette notion soit discutée. Les vaches laitières hautement productrices auraient un risque plus élevé de présenter des mammites, des rétentions placentaires, des métrites et d'autres affections notamment métaboliques (Ingvartsen et Moyes, 2013). Lorsque les animaux ont un potentiel de production élevée, ils orientent l'énergie et les nutriments apportés par l'alimentation vers la production laitière ; ainsi, un déficit énergétique et nutritionnel est possible, pouvant altérer certaines fonctions, dont l'immunité.

Certains facteurs de stress auxquels les animaux sont exposés dans les différents systèmes d'élevage, peuvent aussi avoir des conséquences délétères sur le fonctionnement du système immunitaire. Le stress est responsable d'une activation neuro-endocrinienne aboutissant à la production d'hormones du stress, et de cortisol, un glucocorticoïde considéré comme un médiateur principal lors de stress. Lorsque les glucocorticoïdes sont présents de façon ponctuelle et transitoire, lors de stress aigu, ils stimulent le système immunitaire dans le but de préparer l'organisme à une potentielle agression par un agent pathogène. Mais lorsqu'ils sont présents sur une plus longue période, lors de stress chronique ou répété par exemple, les effets sur le système immunitaire deviennent alors délétères et peuvent conduire à favoriser l'apparition de maladies (Carroll et Forsberg, 2007 ; Merlot et al., 2015). Le stress peut se manifester sous différentes formes, physique ou psychique. L'exposition de la vache gravide à un stress important peut avoir des conséquences sur sa propre immunité et sur celle du fœtus. Lorsqu'une vache en gestation subit un stress thermique, des altérations du système immunitaire peuvent apparaître. En fin de gestation, une diminution de la synthèse d'immunoglobulines après une immunisation peut être présente, ainsi qu'une diminution des capacités d'élimination des micro-organismes pathogènes par les neutrophiles (Merlot et al., 2015). Le fœtus peut être soumis à un stress prénatal, c'est-à-dire qu'il est affecté par les altérations survenant chez la mère lorsque celle-ci est soumise à des facteurs de stress. Dans ces cas, le transfert de l'immunité passive est altéré. Ces animaux ont des concentrations en IgG plus faibles alors que celles du colostrum ne sont pas modifiées. Il semblerait que ce soit le

transfert des IgG à travers la muqueuse intestinale des veaux qui est altéré. Concernant l'effet sur les cellules immunitaires, peu d'études ont été réalisées chez le veau ; il semblerait cependant que le stress prénatal provoque une altération de la prolifération des lymphocytes (Merlot et al., 2015).

III.3 - Les principales affections des bovins

Nous nous intéressons ici uniquement aux principales affections résultant d'un déficit immunitaire chez les bovins. Ces affections sont associées aux facteurs de risque et aux périodes à risque précédemment cités.

A la naissance, les principales affections touchant les veaux nouveau-nés concernent les sphères respiratoire et digestive. La diarrhée néonatale constitue la principale affection touchant les veaux nouveau-nés. Elle représente jusqu'à 60 à 80% des symptômes observés chez les veaux de moins d'un mois (Fournier et Naciri, 2007). Cette affection touche aussi les veaux en période de sevrage à cause du changement alimentaire responsable d'une perturbation du microbiote intestinal. Les affections respiratoires constituent la deuxième cause de maladie chez ces animaux ; leur incidence est variable et peut aller jusqu'à 36% des affections chez les veaux non sevrés (Thoisy, 2013).

Les bovins sevrés présentent souvent des atteintes respiratoires après leur entrée en atelier d'engraissement ou dans les élevages de génisses laitières. Ils sont principalement touchés par les bronchopneumonies infectieuses enzootiques (BPIE). Elles affectent principalement les veaux dans leurs premiers mois de vie et les jeunes bovins mis à l'engraissement. Les causes de son apparition chez les animaux sont multifactorielles. Elles apparaissent le plus fréquemment après la mise en lot d'animaux provenant de différentes exploitations. Leur apparition est liée à une association entre la présence d'agents infectieux et l'existence de facteurs de risque favorisant leur développement. Les agents infectieux impliqués ne sont pas clairement identifiés mais il semblerait que certains aient un pouvoir pathogène majeur ; c'est le cas entre autres de *Mannheimia haemolytica* et du virus respiratoire syncytial bovin (BRSV). Les facteurs de risque impliqués sont une diminution des défenses immunitaires des animaux, des conditions d'élevage défavorables avec une forte densité animale, des conditions d'ambiance défavorables notamment au niveau ventilation, un mélange d'animaux provenant de différents élevages ayant chacun leur propre microbisme. Le stress provoqué par le transport

et par la mise en lots constitue aussi un facteur de risque. Cliniquement cette affection se manifeste par une hyperthermie, du jetage et des troubles respiratoires tels qu'une polypnée, de la toux. L'existence d'un déficit immunitaire constitue un facteur de risque supplémentaire et déterminant dans l'apparition de ces affections (Maillard, 2008 ; Schelcher et Valarcher, 1999).

Chez la vache en période péripartum, les principales affections en lien éventuellement avec un déficit immunitaire sont les infections des différents organes sollicités pendant cette période, la mamelle et l'appareil génital. Les mammites et les métrites sont les maladies infectieuses les plus fréquentes. En période péripartum, les vaches sont aussi sujettes à la fièvre de lait, à la rétention placentaire et aux affections métaboliques, mais ces maladies ne sont généralement pas liées à une diminution des capacités du système immunitaire. Les génisses laitières sont souvent atteintes de mammites.

Les autres affections liées à un déficit du système immunitaire mais sans être associées à une période bien précise de la vie de l'animal, sont pour la plupart des affections d'origine infectieuse.

III.4 - La prévention

La prévention d'un déficit immunitaire peut se faire par la gestion des facteurs de risque.

L'apport d'une ration alimentaire équilibrée, adaptée aux besoins, au stade physiologique et au niveau de production de l'animal est primordial afin d'éviter tout déficit énergétique et toute carence responsable d'une détérioration du fonctionnement immunitaire. La prévention des états de malnutrition permet de diminuer les risques d'apparition d'affections favorisées par un état immunitaire moins performant. Cela est d'autant plus important chez des animaux ayant un niveau de production élevé.

Concernant les veaux nouveau-nés, le transfert colostrale est essentiel. Le colostrum doit être de bonne qualité et l'ingestion doit être réalisée dans les six premières heures de vie et en quantité suffisante. La prévention d'un défaut du transfert colostrale permet de prévenir les principales affections touchant les veaux nouveau-nés. La surveillance de la prise colostrale doit être systématique par l'éleveur.

Les changements brutaux d'alimentation, comme cela peut être observé lors du sevrage, peuvent être à l'origine d'un déséquilibre du microbiote intestinal et favoriser l'apparition

d'affections digestives ou l'absorption de toxines ou autres métabolites microbiens par l'intestin. Afin de prévenir cette anomalie, la réalisation d'une transition alimentaire est recommandée.

Les conditions d'élevage ont une influence sur l'apparition des affections. Le respect de conditions d'ambiance adéquates en appliquant les recommandations concernant la densité animale, l'hygiène des bâtiments et la ventilation est un bon moyen de prévention.

En cas d'épidémie au sein d'un élevage, des mesures permettant de diminuer la pression d'infection et de limiter la transmission aux autres animaux dans l'élevage est un moyen à même de limiter les affections au sein d'un élevage.

La vaccination est un autre moyen de prévention, elle a pour but de stimuler l'immunité de l'animal contre un agent infectieux afin qu'il soit plus apte à se défendre contre celui-ci en cas d'infection. Il est aussi de possible de vacciner les vaches gestantes afin de protéger les veaux nouveau-nés par transfert colostral.

Une autre stratégie de prévention de ces déficits immunitaires consiste à apporter des composés susceptibles de stimuler les défenses immunitaires. Pour cela, il existe sur le marché des produits ayant des propriétés immunostimulantes, la deuxième partie a pour but de présenter ces produits et leurs effets immunostimulants.

DEUXIÈME PARTIE :

**LES PRODUITS A ACTIVITÉ
IMMUNOMODULATRICE**

Introduction

Pour l'homme, les produits qui sont utilisés dans le but de moduler les défenses immunitaires d'un individu sont des compléments alimentaires. Les compléments alimentaires sont définis par le Décret n°2006-352 comme « des denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal, et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés » (Ministère de l'économie, des finances et de l'industrie, Ministère de la justice, Ministère de la santé et des solidarités, Ministère de l'agriculture et de la pêche, 2006). Ce même décret définit les substances autorisées à être utilisées dans les compléments alimentaires (Ministère de l'économie, des finances et de l'industrie, Ministère de la justice, Ministère de la santé et des solidarités, Ministère de l'agriculture et de la pêche, 2006) :

- « Les nutriments définis aux 2° de l'article 2 » c'est-à-dire les vitamines et minéraux ;
- « Les substances à but nutritionnel ou physiologique définies aux 3° de l'article 2 » c'est-à-dire « les substances chimiquement définies possédant des propriétés nutritionnelles ou physiologiques » autre que les vitamines et minéraux. Dans cette catégorie, on trouve les acides aminés, les enzymes, les pré- et les pro-biotiques, les acides gras essentiels, les plantes et extraits de plantes, et diverses substances bioactives ;
- « Plantes et préparations de plantes » ;
- « Les additifs, les arômes et les auxiliaires technologiques dont l'emploi est autorisé en alimentation humaine ».

Pour l'alimentation animale les additifs sont définis par le Règlement (CE) n°1831/2003 comme « des substances, micro-organismes ou préparations, autres que les matières premières pour aliments des animaux et les prémélanges, délibérément ajoutés aux aliments pour animaux ou à l'eau pour remplir notamment une ou plusieurs des fonctions » (Parlement Européen et Conseil, 2003). L'ajout d'un additif dans l'alimentation animale est soumis à une autorisation. Le règlement précédemment cité précise les caractéristiques qui doivent être respectées par un additif pour prétendre à l'obtention de cette autorisation (Parlement Européen et Conseil, 2003):

- « L'additif pour l'alimentation animale ne doit pas : a) avoir un effet néfaste sur la santé animale, la santé humaine ou l'environnement ; b) être présenté de manière telle que cela pourrait induire l'utilisateur en erreur ; c) porter atteinte au consommateur par l'altération des caractéristiques spécifiques des produits d'origine animale ou induire le consommateur en erreur quant aux caractéristiques spécifiques des produits d'origine animale » ;

- « L'additif pour l'alimentation animale doit : a) avoir un effet positif sur les caractéristiques des aliments pour animaux ; b) avoir un effet positif sur les caractéristiques des produits d'origine animale ; c) avoir un effet positif sur la couleur des poissons ou oiseaux d'ornement ; d) répondre aux besoins nutritionnels des animaux ; e) avoir un effet positif sur les conséquences environnementales de la production animale ; f) avoir un effet positif sur la production, le rendement ou le bien-être des animaux, notamment en influençant la flore gastro-intestinale ou la digestibilité des aliments pour animaux, ou g) avoir un effet coccidiostatique ou histomonostatique ».

Il existe plusieurs catégories d'additifs pour l'alimentation animale : les additifs technologiques, sensoriels, nutritionnels, zootechniques et les coccidiostatiques et histomonostatiques. « Les antibiotiques autres que les coccidiostatiques ou les histomonostatiques ne sont pas autorisés en tant qu'additifs pour l'alimentation animale » (Parlement Européen et Conseil, 2003).

Par la suite, seuls les produits ayant des effets démontrés ou potentiels sur les défenses immunitaires seront présentés. Les allégations santé faites pour un complément alimentaire sont soumises à l'accord de la Commission européenne et des Etats membres. L'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (AESA ou EFSA pour European Food Safety Authority) a publié un document présentant les exigences scientifiques relatives aux allégations santé concernant le système immunitaire et les défenses contre les micro-organismes pathogènes. Il présente notamment le nombre d'études conseillées, les paramètres à mesurer pour évaluer les défenses immunitaires, ainsi que les extrapolations possibles entre espèces (EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), 2016).

Les deux premiers paragraphes de cette partie présentent les effets des différents produits disponibles, sur les défenses immunitaires déduits des différentes études *in vitro* ou *in vivo* réalisées chez l'homme ou chez différentes espèces d'animaux, principalement de laboratoire. Le dernier paragraphe s'attachera plus particulièrement à présenter leurs effets sur les défenses immunitaires des bovins, lorsqu'ils sont utilisés dans le cadre d'une supplémentation.

I - Les apports de nutriments essentiels

I.1 - Les minéraux et oligo-éléments

I.1.1 - Définition

Les minéraux sont des micronutriments présents dans la terre et l'eau, et les aliments via les végétaux consommés par les animaux. Parmi ces minéraux, se trouvent les oligo-éléments qui sont définis comme des minéraux présents en très faibles quantités dans l'organisme. Il s'agit du sélénium, du zinc, du fer, de l'iode, du cuivre, du manganèse, du molybdène, du cobalt, du chrome et du fluor. A ceux-là s'ajoutent les minéraux qui ne font pas partis des oligo-éléments car ils sont présents en quantité beaucoup plus grande : le calcium, le chlore, le sodium, le potassium et le magnésium (Meschy, 2010 ; Underwood et Suttle, 1999).

I.1.2 - Les oligo-éléments et les barrières physico-chimiques

Les oligo-éléments sont principalement impliqués dans le maintien de l'intégrité des barrières physiques. L'action des oligo-éléments peut se faire de différentes manières :

- en participant au maintien de l'intégrité des épithéliums, peau et muqueuses. Le zinc est le principal oligo-élément impliqué dans cet effet (Maggini et al., 2007). Le zinc permet le maintien de l'intégrité des jonctions serrées essentielles à la formation d'une barrière épithéliale optimale et fonctionnelle. Il participe aussi à l'organisation du cytosquelette (Finamore et al., 2017 ; Maggini et al., 2007). Cet effet serait lié à l'état de phosphorylation des protéines constituant les jonctions serrées, principalement les occludines et la protéine zonula occludens ZO-1. Une carence en zinc provoque une déphosphorylation de ces protéines conduisant à une dérégulation et une rupture des jonctions serrées (Finamore et al., 2017).

- par action sur les mécanismes de la kératinisation. Certains oligo-éléments sont impliqués dans la synthèse et la formation de la kératine (Yatoo et al., 2013). Le zinc est celui qui a le plus fort impact ; il agit à trois niveaux : au niveau catalytique par action sur les enzymes impliquées dans la kératinisation, au niveau structural par implication directe dans la structure des protéines de kératinisation (protéines en doigt de zinc par exemple), au niveau de la régulation de la synthèse des protéines et des hormones intervenant dans la kératinisation (Tomlinson et al., 2004 ; Yatoo et al., 2013).

Les autres éléments ayant un rôle dans la kératinisation sont le cuivre, le manganèse et le calcium qui sont impliqués dans le fonctionnement d'enzymes intervenant dans ce processus (Yatoo et al., 2013). Le sélénium a aussi un effet sur la kératinisation via la protection contre les radicaux libres. Toutefois, il semblerait qu'un apport excessif de sélénium ait un effet délétère sur la kératinisation, par diminution de la formation des ponts disulfures entre les fibres de kératine (Tomlinson et al., 2004).

Les oligo-éléments en agissant sur la kératinisation diminuent indirectement l'incidence de certaines affections. L'apport au-delà des recommandation de zinc organique permettrait une diminution des infections intra-mammaires via son action sur la synthèse de kératine par l'épithélium qui tapisse le canal du trayon (Spears et Weiss, 2008).

I.1.3 - Les oligo-éléments et la protection contre les radicaux libres

Les oligo-éléments agissent en tant que co-facteurs des enzymes impliquées dans la protection contre les radicaux libres (Failla, 2003 ; Maggini et al., 2007). Leur rôle est essentiel car elles permettent de neutraliser les radicaux libres produits suite à un stress oxydatif. L'accumulation de radicaux libres est responsable de la détérioration des cellules de l'organisme, dont les cellules immunitaires, notamment par oxydation des lipides constituant leur membrane (Sordillo et Aitken, 2009). Les enzymes impliquées dans ces mécanismes et les oligo-éléments qui les constituent sont listés ci-dessous :

- la glutathion-peroxydase : cette enzyme intervient dans la réduction du peroxyde d'hydrogène et des hydroperoxydes organiques, pouvant causer la détérioration des cellules. Elle est constituée de plusieurs sous-unités contenant chacune une molécule de sélénium sous forme de sélénocystéine (Brown et Arthur, 2001 ; Chappuis, 1991). Le sélénium est donc un oligo-élément constitutif de la glutathion peroxydase et il est essentiel à son activité biologique. Le cuivre semble aussi avoir un rôle dans l'activité de la glutathion-peroxydase (Maggini et al., 2007 ; Yatoo et al., 2013)

- la superoxyde-dismutase : cette enzyme est modulée par le zinc et le cuivre, le cuivre ayant une action au niveau du site catalytique et le zinc étant responsable de la structure tridimensionnelle de l'enzyme (Failla, 2003 ; Maggini et al., 2007 ; Tomlinson et al., 2004)

- la thiorédoxine réductase : il s'agit d'une séléno-enzyme qui intervient notamment dans la protection contre les radicaux libres et la croissance cellulaire. Son activité est

directement liée au sélénium disponible dans l'organisme (Failla, 2003 ; Maggini et al., 2007 ; Mustacich et Powis, 2000).

La carence de certains oligo-éléments peut provoquer une diminution de l'activité de certaines cellules phagocytaires. Ainsi, lors de carence en sélénium, une diminution de l'activité des neutrophiles a été notée. Elle semble être liée à la diminution d'activité de la glutathion-peroxydase au sein de ces cellules (Spears, 2000).

I.1.4 - Les oligo-éléments et les cellules de l'immunité innée

I.1.4.1 - Les effets sur le recrutement cellulaire

Le recrutement et la migration des cellules immunitaires peuvent être modulés par certains oligo-éléments. C'est le cas du zinc qui participe au recrutement et au chimiotactisme des cellules immunitaires, notamment ceux des neutrophiles (Ibs et Rink, 2003). Le sélénium est aussi impliqué dans le chimiotactisme et la migration des cellules phagocytaires. Son rôle se ferait par l'intermédiaire de la thiorédoxine réductase qui affecte notamment le facteur nucléaire de transcription kappa B (NFκB) impliqué dans la transcription de molécules d'adhésion et de cytokines (Chappuis, 1991 ; Maggini et al., 2007 ; Spears et Weiss, 2008).

I.1.4.2 - Les effets sur l'activité des cellules

L'activité des cellules immunitaires peut être modifiée par le statut en oligo-éléments de l'organisme. Il s'agit principalement de :

- la modulation de l'activité des cellules NK par le zinc et le sélénium (Ibs et Rink, 2003 ; Kiremidjian-Schumacher et al., 1994 ; Maggini et al., 2007)

- la modulation des réactions permettant la bactéricidie et l'élimination des agents pathogènes après phagocytose par les cellules immunitaires. C'est le cas notamment du zinc qui est impliqué dans la génération des molécules oxydantes de l'explosion respiratoire, et du fer qui est essentiel au fonctionnement de la myéloperoxydase, une enzyme impliquée dans l'élimination des bactéries par les neutrophiles (Ibs et Rink, 2003 ; Maggini et al., 2007).

I.1.5 - Les oligo-éléments et les cellules de l'immunité acquise

I.1.5.1 - Les effets sur la différenciation et la prolifération

Le développement et la prolifération des cellules intervenant dans l'immunité spécifique peuvent être influencés principalement par le zinc et le sélénium. Le zinc est un élément essentiel pour les cellules dotées d'une grande capacité proliférative et il est associé au développement des lymphocytes T dans le thymus (Failla, 2003 ; Maggini et al., 2007). Lors de carence en zinc dans des études réalisées à l'aide de modèles murins, une atrophie thymique est observée, associée à une diminution du nombre de précurseurs des lymphocytes T dans cet organe. La même chose est observée avec des animaux de laboratoire pour les lymphocytes B, mais d'une manière moins marquée que pour les lymphocytes T (Failla, 2003 ; Ibs et Rink, 2003). La supplémentation en sélénium permet chez l'homme une augmentation de la prolifération des lymphocytes après stimulation par un mitogène (Brown et Arthur, 2001 ; Chappuis, 1991 ; Roy et al., 1994).

I.1.5.2 - Les effets sur l'activité des lymphocytes T

Les différents types de lymphocytes T peuvent être affectés par la quantité des oligo-éléments disponibles :

- l'activité des lymphocytes T cytotoxiques. Parmi les oligo-éléments impliqués, on peut notamment citer le zinc, pour lequel des carences sont associées à une diminution de la quantité des précurseurs des LTc, des lymphocytes T CD8⁺ (Ibs et Rink, 2003). Le sélénium est associé à une augmentation de l'activité des LTc lors de supplémentation (Kiremidjian-Schumacher et al., 1994) ;

- les lymphocytes T auxiliaires peuvent eux-aussi être affectés par la carence en zinc. Cela concerne principalement l'équilibre entre les lymphocytes T de type 1 et 2, notamment en modifiant la nature des cytokines sécrétées. Le zinc affecte la production des cytokines par les lymphocytes Th1, comme l'interleukine IL-2 et l'interféron IFN-gamma (Ibs et Rink, 2003 ; Maggini et al., 2007). Celles produites par les lymphocytes Th2 ne sont pas affectées ou de façon moindre. Ainsi, lors de carence en zinc, un déséquilibre de la balance entre les deux types de réponse est observé en faveur des lymphocytes de type 2 (Ibs et Rink, 2003).

I.1.5.3 - Les effets sur la production d'immunoglobulines

La production d'immunoglobulines par les lymphocytes B peut être modulée par les oligo-éléments. Ils sont capables d'augmenter la production d'immunoglobulines, comme dans le cas du sélénium pour lequel il a été montré que l'apport de sélénium au-delà des recommandations chez des vaches permettrait une augmentation de la quantité d'immunoglobulines IgG et IgM dans le sang, mais aussi dans le colostrum et le sang du veau après ingestion du colostrum (Awadeh et al., 1998 ; Suttle, 2010). De plus, une carence en sélénium est associée à une diminution du titre des anticorps (Chappuis, 1991 ; Ibs et Rink, 2003). Le zinc aurait aussi cette propriété. Des études *in vitro* ont montré la corrélation entre la réponse humorale produite par la vaccination et l'apport de zinc. Toutefois, un apport excessif de zinc a des effets négatifs sur la production d'immunoglobulines (Ibs et Rink, 2003 ; Maggini et al., 2007).

Au final, les effets des oligo-éléments sur le système immunitaire sont principalement liés au zinc et au sélénium. Les autres oligo-éléments semblent aussi avoir un effet immunomodulateur, principalement mis en évidence par les modifications observées lors de carences, même s'il est moindre : l'iode aurait un effet par son implication dans la synthèse des hormones thyroïdiennes, et le magnésium joue le rôle de co-facteur pour la synthèse des immunoglobulines. (Meschy, 2010 ; Tam et al., 2003).

I.2 - Les vitamines

I.2.1 - Définition

Les vitamines sont des micro-nutriments apportés par l'alimentation et nécessaires à l'organisme qui est dans l'incapacité de les synthétiser par lui-même à l'exception des vitamines K et D.

Les vitamines sont impliquées dans de nombreuses fonctions biologiques et interviennent dans la prévention de certaines affections et maladies (Combs et McClung, 2017). Elles sont réparties en deux catégories :

- les **vitamines hydrosolubles** : elles sont solubles dans l'eau et ne sont pas stockées dans l'organisme. C'est le cas de la vitamine C (ou acide ascorbique) et des vitamines B (B1 à B12)

- les **vitamines liposolubles** : elles sont solubles dans les graisses et peuvent donc être stockées dans l'organisme. C'est le cas de la vitamine A, vitamine D, vitamine E et vitamine K.

Pour certaines de ces vitamines, ce sont les formes métabolisées qui sont actives. C'est le cas notamment pour les vitamines A et D, avec respectivement l'acide rétinoïque et la 1,25 dihydroxyvitamine D3 (1,25(OH)₂D₃), qui sont les formes biologiquement actives (Maggini et al., 2007). Ces métabolites sont capables d'interagir avec des récepteurs nucléaires qui activent le promoteur de gènes, suite à la fixation sur un site de reconnaissance spécifique (Mora et al., 2008). L'acide rétinoïque et la 1,25(OH)₂D₃ possèdent chacun un récepteur nucléaire. Le récepteur nucléaire de l'acide rétinoïque est noté RAR pour Retinoic Acid Receptor, et le récepteur nucléaire de la vitamine D est noté VDR pour Vitamin D Receptor. Ces récepteurs nucléaires forment des homodimères ou des hétérodimères avec le récepteur X des rétinoïdes (RXR pour Retinoic X Receptor). Une fois le métabolite fixé, ces dimères vont se fixer sur une séquence promotrice de gènes ; pour la vitamine D, il s'agit de la séquence VDRE (pour Vitamin D3 Response Element) ; pour l'acide rétinoïque, il s'agit de la séquence RARE (pour Retinoic Acid Response Element) (Mora et al., 2008).

I.2.2 - Les vitamines et les barrières physico-chimiques

I.2.2.1 - La vitamine A

La vitamine A est impliquée dans l'intégrité des épithéliums muqueux (Bates, 1995 ; McCullough et al., 1999). La carence en vitamine A est associée à une perte de la structure ciliée des cellules épithéliales, ainsi qu'à la perte de la production de mucine au sein de l'intestin grêle (Semba, 1998). La vitamine A est aussi impliquée dans la différenciation terminale des kératinocytes (Tomlinson et al., 2004).

I.2.2.2 - La vitamine D

La vitamine D module la fonction de la barrière intestinale, par son effet sur le microbiote qui y réside et sur l'intégrité de l'épithélium.

La vitamine D a une influence sur la composition du microbiote intestinal (Assa et al., 2014 ; Kong et al., 2008 ; Ooi et al., 2013). La carence en vitamine D chez la souris conduit à la modification du profil bactérien au sein du microbiote intestinal (Assa et al., 2014 ; Ooi et al., 2013).

La vitamine D est aussi impliquée dans le maintien de l'intégrité de la barrière épithéliale, par action sur les jonctions entre cellules, et notamment sur les jonctions serrées (Assa et al., 2014 ;

Kong et al., 2008). La vitamine D régule de façon positive l'expression de certaines protéines constitutives des jonctions serrées (ZO-1, claudine 1 et 2 et E-cadhérine), et participe ainsi au maintien de la perméabilité de la muqueuse intestinale (Kong et al., 2008).

I.2.3 - Les vitamines et leurs effets immunomodulateurs

I.2.3.1 - La vitamine E

La vitamine E donne naissance à plusieurs composés, les tocophérols et les tocotriénols. La forme la plus biologiquement disponible et la mieux caractérisée est l'alpha-tocophérol (Mora et al., 2008). La vitamine E agit sur la libération des cytokines par les macrophages et les monocytes, et elle diminue la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6 et TNF α). Elle agit sur le chimiotactisme et l'adhérence des cellules immunitaires en modulant l'expression des molécules d'adhésion vasculaire et intercellulaire et certaines chimiokines. La vitamine E a aussi la capacité d'agir directement sur les cellules immunitaires, en diminuant la production de cytokines par les lymphocytes T et les macrophages (Mora et al., 2008).

Plusieurs études ont mis en évidence les effets de la supplémentation en vitamine E chez les ruminants. Elle entraîne une amélioration des fonctions des cellules phagocytaires, notamment l'activité bactéricide des neutrophiles (McDowell et al., 1996), la réponse à une stimulation des lymphocytes (McDowell et al., 1996), et la synthèse d'anticorps chez le veau (Reddy et al., 1986 ; 1987).

I.2.3.2 - La vitamine A

De manière générale, la vitamine A, par l'intermédiaire principalement de son métabolite actif l'acide rétinoïque, permet la bonne activité des cellules du système immunitaire.

Pour les cellules phagocytaires, l'acide rétinoïque permet par l'intermédiaire de son récepteur nucléaire, de moduler la phagocytose des macrophages, plus particulièrement l'explosion respiratoire (Maggini et al., 2007 ; Semba, 1998). Les neutrophiles sont aussi affectés : le chimiotactisme et leurs capacités d'adhésion, de phagocytose et de neutralisation des molécules oxydantes. Une altération de ces mécanismes est observée lors de carence (Semba, 1998). Les cellules NK sont affectées par la carence en vitamine A à cause d'une diminution de leur nombre et de leur activité cytolytique (Semba, 1998 ; Maggini et al., 2007).

L'acide rétinoïque agit aussi sur les cellules dendritiques, conduisant à une diminution de la présentation d'antigènes s'il est en quantité réduite. Il favorise leur maturation et leur capacité de présentation des antigènes en présence de stimuli inflammatoires comme le facteur de nécrose tumorale-alpha (TNF α pour Tumor Necrosis Factor alpha). Il est aussi capable de favoriser leur migration en augmentant l'expression de métalloprotéinases matricielles, des enzymes responsables de la lyse des protéines constitutives de la matrice extracellulaire et intervenant notamment dans l'infiltration tumorale et dans la migration des cellules dendritiques infiltrant la tumeur. Le parallèle peut être fait avec le foyer infectieux et inflammatoire. Il semblerait aussi que les cellules dendritiques soient capables de stocker l'acide rétinoïque pour ensuite le libérer directement à proximité des lymphocytes T ou d'autres cellules immunitaires (Mora et al., 2008 ; Chantrain et DeClerck, 2002).

Concernant les lymphocytes, l'acide rétinoïque favorise leur prolifération et renforce les fonctions cytotoxiques. Ses actions sur les lymphocytes T sont les suivantes (Mora et al., 2008) :

- modulation des réponses T car l'acide rétinoïque promeut la différenciation des lymphocytes Th2 en induisant l'expression des gènes responsables de la production de l'IL-4 et des facteurs de transcription promoteurs des lymphocytes Th2, et en bloquant l'expression du facteur de transcription T-bet des cellules Th1. La promotion de la réponse de type 2 peut se faire de façon indirecte par la modulation des cellules présentatrices d'antigènes ou encore directement via les récepteurs RAR (Maggini et al., 2007 ; Mora et al., 2008) ;

- modulation de la différenciation des lymphocytes T régulateurs. Il stimule l'expression du facteur de transcription FOXP3 (pour Forkhead box P3) et le facteur de croissance TGF- β . Cela est aussi observé dans le tissu lymphoïde associé au tube digestif (GALT pour Gut Associated Lymphoid Tissue), notamment via les macrophages, et en régulant positivement l'expression des récepteurs à la surface des lymphocytes Treg, permettant leur recrutement et leur adhésion au niveau intestinal (Mora et al., 2008) ;

- modulation de la différenciation des lymphocytes Th17 en fonction de la concentration en acide rétinoïque. Des concentrations basses sont nécessaires à la différenciation des LTh17 mais des concentrations trop élevées ont un effet inhibiteur. Les mécanismes à l'origine de cette différenciation impliquent la combinaison de l'expression de cytokines et de facteurs de transcription comme FOXP3 (Mora et al., 2008).

L'acide rétinoïque agit aussi sur la production d'immunoglobulines par les lymphocytes B. Les mécanismes impliqués font intervenir les actions présentées précédemment qui ont un impact direct sur l'activité des lymphocytes B, la modulation de la différenciation des LT CD4, et la

modulation de l'activité des cellules dendritiques (Mora et al., 2008). La sécrétion d'IgA nécessite la présence d'IL-5, d'oxyde nitrique (NO pour Nitric oxide) et de l'oxyde nitrique synthase inducible (iNOS pour inducible Nitric Oxide Synthase). L'acide rétinoïque active l'oxyde nitrique et iNOS via la fixation de son récepteur sous la forme d'un hétérodimère RAR-RXR (Mora et al., 2008).

Tous les effets de la vitamine A sur les lymphocytes T et B sont résumés dans la **Figure 6**.

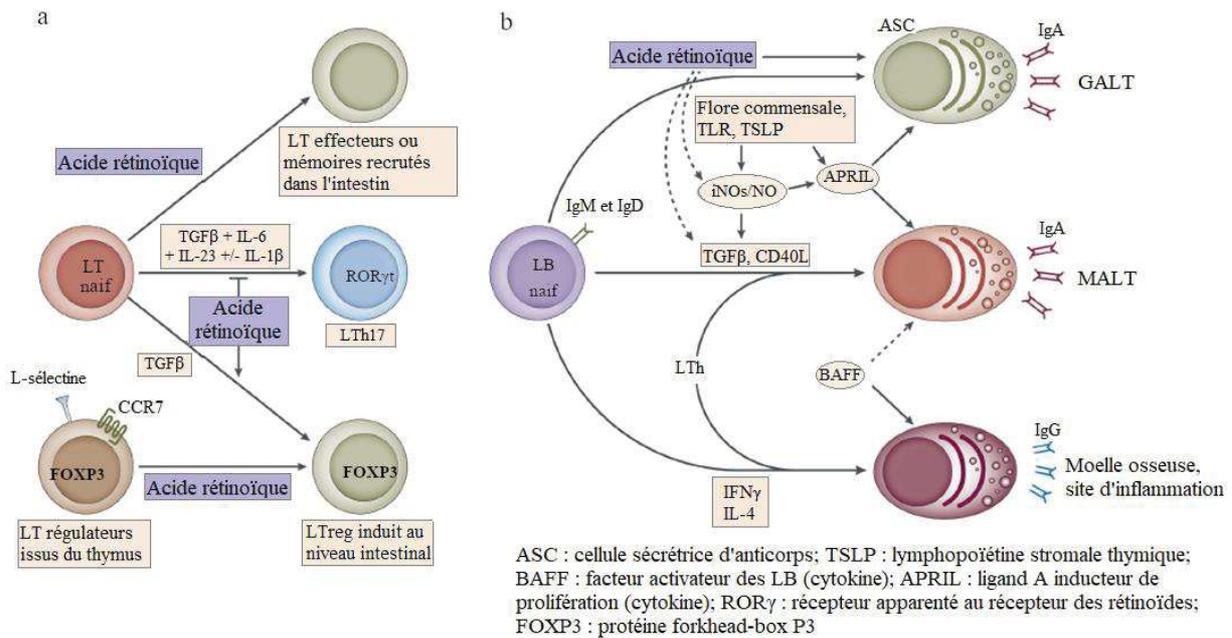


Figure 6 : Effets des métabolites de la vitamine A sur l'immunité de la muqueuse intestinale avec ses effets sur les lymphocytes T naifs (figure 6.a) et sur les lymphocytes B naifs (figure 6.b) (Mora et al., 2008).

Enfin, l'acide rétinoïque a un effet sur le recrutement et la migration des cellules immunitaires, principalement en régulant l'expression des protéines impliquées dans la migration (**Figure 7**). Il permet d'induire l'expression d'intégrines et de molécules, telles que la molécule d'adhésion ICAM-1 (InterCellular Adhesion Molecule-1) et la $\alpha_4\beta_7$ -intégrine, impliquées dans l'adhésion des cellules immunitaires aux cellules endothéliales (Semba, 1998 ; Maggini et al., 2007 ; Mora et al., 2008).

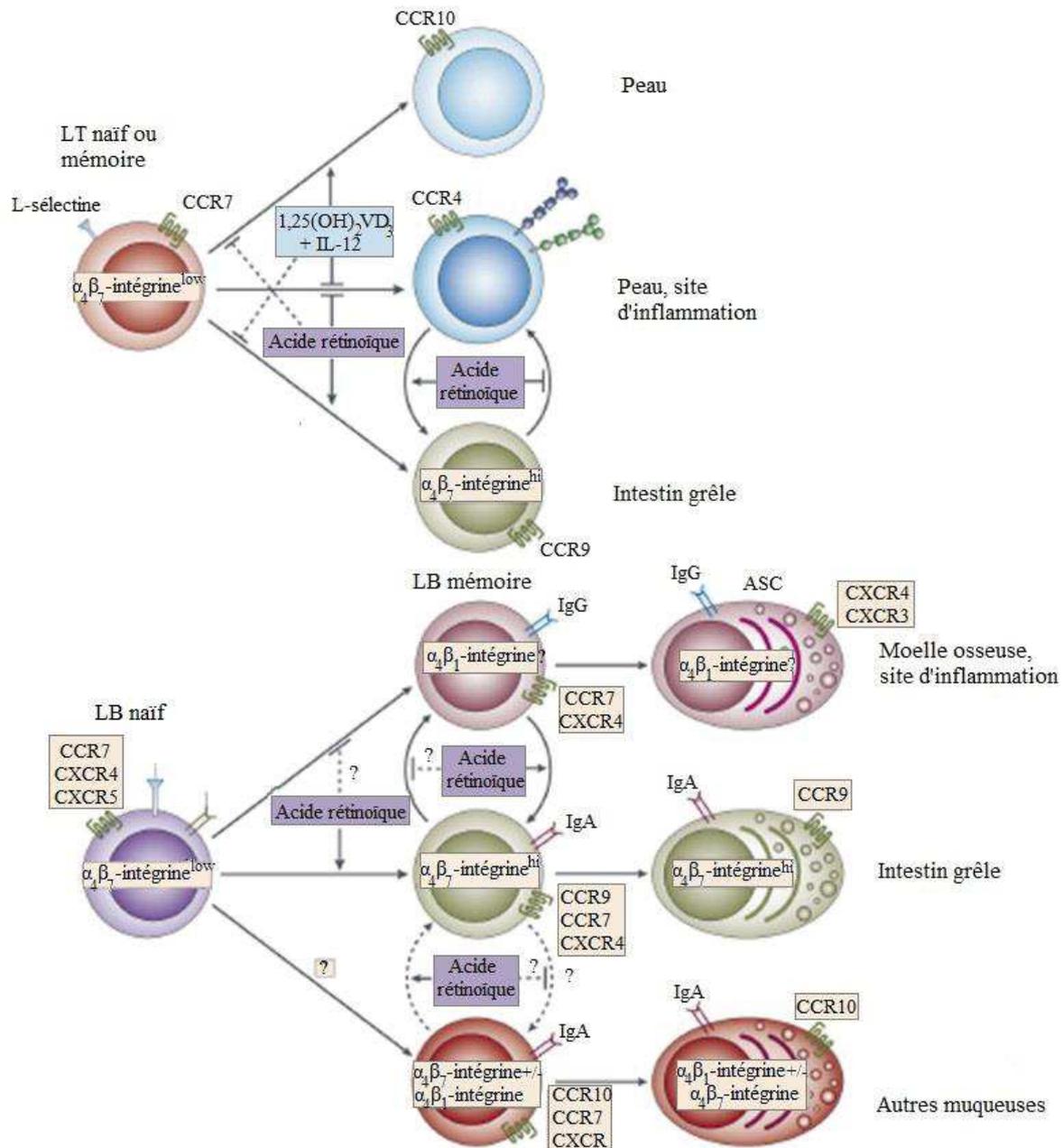


Figure 7 : Effets de l'acide rétinoïque et du 1,25 dihydroxyvitamine D3 dans le recrutement des lymphocytes dans les tissus lymphoïdes (Mora et al., 2008).

I.2.3.3 - La vitamine D

La forme active de la vitamine D, la $1,25(OH)_2D_3$ a principalement un effet inhibiteur sur les cellules du système immunitaire, et notamment sur les lymphocytes. Il semblerait que cet effet soit plus marqué pour les lymphocytes T que pour les lymphocytes B (Maggini et al., 2007 ; Mora et al., 2008). Les études réalisées *in vitro* ont mis en évidence l'inhibition de leur prolifération, de l'expression de certaines cytokines, comme l'interleukine IL-2 et l'interféron

IFN-gamma, et de la cytotoxicité médiée par les lymphocytes T CD8 (Bhalla et al., 1986 ; Mora et al., 2008 ; Rigby et al., 1984). Cela serait lié à la fixation de l'hétérodimère VDR-RXR sur les séquences VDRE des promoteurs de gènes codant l'IL-2. L'effet inhibiteur est plus marqué pour les lymphocytes T mémoire, ce qui est en lien avec la plus forte concentration en VDR dans les lymphocytes T effecteurs et mémoire (Mora et al., 2008). La 1,25(OH)₂D₃ est cependant responsable d'un déséquilibre des réponses, en favorisant la réponse de type 2 par inhibition de l'induction des cytokines produites par les lymphocytes Th1. Elle est aussi responsable de l'inhibition de la réponse des lymphocytes Th17 (Mora et al., 2008).

La prolifération et l'activité des lymphocytes B sont réduites par l'action de la 1,25(OH)₂D₃ avec un blocage de la production des immunoglobulines. L'effet sur les lymphocytes B pourrait être une conséquence indirecte de son effet sur les lymphocytes T CD4 et sur les cellules présentatrices d'antigènes (Maggini et al., 2007 ; Mora et al., 2008).

La prolifération et l'activité des macrophages et des monocytes sont augmentées par la 1,25(OH)₂D₃, avec une augmentation de la production de cytokines et de peptides bactéricides, dont la cathélicidine. Les mécanismes mis en jeu font intervenir la fixation des récepteurs nucléaires aux séquences promotrices de gènes dans ces cellules (Mora et al., 2008 ; Maggini et al., 2007).

Tous ces effets du 1.25 dihydroxyvitamine D₃ sur les cellules immunitaires sont résumés dans les **Figure 7** et **Figure 8**.

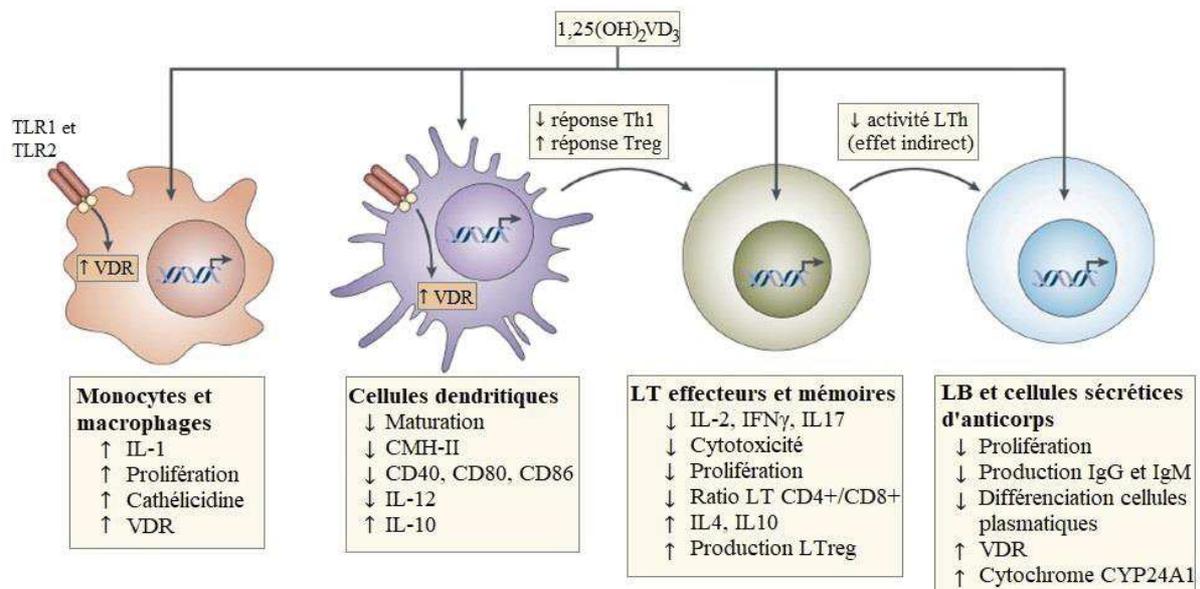


Figure 8 : Effets immunomodulateurs de la vitamine D (Mora et al., 2008).

Dans les études *in vitro*, la 1,25 dihydroxy-vitamine D3 a un effet négatif sur la migration des cellules immunitaires, et notamment celle des lymphocytes. Elle agit notamment de manière antagoniste sur l'acide rétinoïque par compétition pour les mêmes récepteurs notamment ceux présents sur les lymphocytes T (Mora et al., 2008). Elle bloquerait aussi la régulation de molécules d'adhésion, comme la E-sélectine, et la synthèse de chimiokines (Mora et al., 2008).

I.2.3.4 - La vitamine C

La vitamine C est capable de renforcer le système immunitaire. Elle est présente en quantité élevée dans les leucocytes et a un effet sur les fonctions des neutrophiles et des monocytes, en particulier. La vitamine C est capable d'augmenter le chimiotactisme, la phagocytose, la production de dérivés réactifs de l'oxygène et l'élimination des micro-organismes. Elle a aussi un effet sur les lymphocytes en favorisant leur différenciation et leur prolifération (Carr et Maggini, 2017 ; Maggini et al., 2007). Des études réalisées chez l'homme ont montré que l'apport de vitamine C chez des personnes en bonne santé permet d'améliorer le chimiotactisme des neutrophiles, de stimuler la prolifération des lymphocytes T et d'augmenter la production de cytokines et d'immunoglobulines. La vitamine C permettrait aussi d'améliorer les fonctions d'autres cellules immunitaires, notamment celles des cellules NK (Maggini et al., 2007).

I.2.3.5 - Les vitamines B

Les vitamines B ayant le plus fort impact sur le système immunitaire sont les vitamines B6, B9 ou acide folique, et la vitamine B12 ou cobalamine (Maggini et al., 2007). La vitamine B6 est essentielle pour la synthèse des acides nucléiques et les biosynthèses. Elle intervient donc dans la production d'anticorps et de cytokines en tant que co-enzyme (Rucker et al., 2001). Chez l'homme, la carence en vitamine B6 est associée à une altération de la prolifération et de l'activité des lymphocytes, la diminution de la production de certaines cytokines et des anticorps, de l'activité des cellules NK. Elle est aussi responsable d'une modification des profils de la réponse T auxiliaire, en supprimant la réponse de type 1 et en favorisant plutôt la réponse de type 2 (Maggini et al., 2007). La vitamine B9 est aussi essentielle à la synthèse d'acides nucléiques et à celle des protéines. Elle agit principalement en association avec les vitamines B6 et B12. Lors de carence en vitamine B9 chez l'homme, il est observé une diminution de la proportion des lymphocytes T circulants et de leur capacité de prolifération en réponse à un mitogène. Une modification de l'activité des cellules NK a aussi été notée, mais les conclusions

des études semblent contradictoires (Maggini et al., 2007). La vitamine B12 agit principalement en association avec la B9, les carences observées chez l'homme conduisent à une diminution du nombre de lymphocytes et à une suppression de l'activité des cellules NK (Maggini et al., 2007).

I.2.4 - Les vitamines et la protection contre les radicaux libres

La vitamine E, et particulièrement sa forme biologiquement active, le tocophérol, est une molécule anti-oxydante importante pour les mécanismes non enzymatiques de la lutte contre les radicaux libres (Sordillo et Aitken, 2009). Elle a la capacité de rendre inactifs les dérivés réactifs de l'oxygène et les lipides hyperoxydés, permettant ainsi leur maintien à des concentrations physiologiques basses (McDowell et al., 1996).

D'autres vitamines ont des propriétés anti-oxydantes, même si elles sont toutefois moindres par rapport à celles de la vitamine E. C'est le cas de la vitamine C, qui permet le maintien du potentiel redox des cellules et le recyclage de la vitamine E, et du bêta-carotène qui permet à la fois d'éliminer les radicaux libres et de prévenir leur formation (Sordillo et Aitken, 2009).

I.3 - Les acides aminés

I.3.1 - Définition

Les acides aminés sont des composants organiques ayant pour structure commune un groupe carboxyle (COOH) et un groupe amine (NH₂). Ils interviennent dans la formation des protéines pour les acides aminés protéinogènes, des sucres pour les acides aminés glucoformateurs et d'autres molécules (Darmaun, 2008). Les acides aminés sont classés selon la capacité de l'organisme à les synthétiser. Les acides aminés essentiels ne sont pas synthétisés par l'organisme et doivent donc obligatoirement être apportés par l'alimentation à la différence des acides aminés non essentiels pouvant être synthétisés par l'organisme. Les acides aminés essentiels sont l'isoleucine, la leucine, la lysine, la méthionine, la phénylalanine, la thréonine, le tryptophane, l'histidine et la valine. Chez les ruminants, l'apport d'acides aminés essentiels par la ration n'est pas indispensable car les micro-organismes présents dans le rumen ont la capacité de les synthétiser et de fournir de l'azote. Chez les polygastriques, on parle plutôt d'acides aminés limitants pour évoquer l'apport restreint de protéines dans la ration limitant la

production d'acides aminés et d'azote par les micro-organismes ruminants. Les principaux acides aminés limitants sont la méthionine et la lysine.

I.3.2 - Les acides aminés et les barrières physico-chimiques

Plusieurs acides aminés sont impliqués dans le maintien de l'intégrité de l'épithélium intestinal. Les principaux acides aminés impliqués sont : la glutamine, l'arginine, la glycine, la lysine et le tripeptide qu'est le glutathion.

La glutamine constitue un substrat énergétique pour les cellules à renouvellement rapide (Cynober et al., 1993). Les mécanismes mis en jeu ne sont pas clairement établis, mais des études ont mis en évidence certains éléments :

- l'apport de glutamine permet de limiter l'atrophie cellulaire fréquemment observée lors de l'alimentation de rats par voie parentérale totale (O'Dwyer et al., 1989). Cela pourrait être dû au rôle de la glutamine dans le métabolisme et la réplication cellulaires, du fait que cet acide-aminé est incorporé comme base nucléique au sein de l'ADN ou utilisé comme source d'énergie (O'Dwyer et al., 1989 ; Wang et al., 2009). Un autre mécanisme peut être éventuellement considéré. Il s'agit de l'action de la glutamine comme sécrétagogue, c'est-à-dire comme stimulant de la sécrétion d'hormones par les glandes endocrines, comme notamment l'intervention de l'entéroglucagon qui exerce un effet trophique sur la muqueuse intestinale (O'Dwyer et al., 1989) ;

- la supplémentation en glutamine permet le maintien de la taille des villosités intestinales chez le rat lors d'endotoxémie (Wang et al., 2009)

L'arginine est un acide aminé non-essentielle participant à de nombreuses fonctions physiologiques et métaboliques. Il participe aussi au maintien de l'intégrité de la muqueuse intestinale et au maintien de la fonction de barrière (Wang et al., 2009). Dans des études réalisées chez le rat, il limite les lésions de la muqueuse intestinale causées par les lipopolysaccharides (LPS), améliore la survie et la fonction de barrière lors d'ischémie mésentérique intestinale lorsqu'il est fourni en prévention, et améliore la structure de la muqueuse intestinale (Mueller et al., 1998 ; 2000 ; Schleiffer et Raul, 1996 ; Sukhotnik et al., 2004 ; Wang et al., 2009).

Le glutathion est un tripeptide composé de trois acides aminés, la glycine, la cystéine et l'acide glutamique (Wang et al., 2009). Il est impliqué dans la protection cellulaire et dans le maintien de la fonction de barrière intestinale. Les cas de carence en glutathion sont associés à des lésions sévères de la muqueuse intestinale avec des lésions des cellules épithéliales, une dégénérescence mitochondriale et des villosités atrophiées (Wang et al., 2009)

La glycine et la lysine semblent elles-aussi impliquées dans les mécanismes de maintien de l'intégrité de la muqueuse intestinale (Wang et al., 2009).

I.3.3 - Les acides aminés et le système immunitaire

La disponibilité en acides aminés est primordiale pour le bon fonctionnement du système immunitaire. Ils participent à la synthèse des protéines, des polypeptides et d'autres molécules importantes dans le fonctionnement du système immunitaire. Les acides aminés peuvent agir directement ou indirectement par l'intermédiaire de leurs métabolites (Li et al., 2007). De nombreux acides aminés ont un rôle dans le système immunitaire avec une importance plus ou moins marquée, l'ensemble de ses effets est répertorié dans le **Tableau 2**. Par la suite, seuls les principaux effets sur le système immunitaire et les acides aminés impliqués seront présentés. La plupart des effets présentés ont été démontrés dans des études réalisées sur des animaux de laboratoire ou chez l'homme.

Tableau 2 : Rôles des acides aminés dans la réponse immunitaire (Li et al., 2007).

Effets	Acides aminés	Produits intermédiaires
Stimulation ou régulation de la prolifération des lymphocytes	Alanine	Action directe
	Arginine	Polyamines
	BCAA	Glutamine
	Proline	P5C
	Sérine	Action directe
	Thréonine	Action directe
	Méthionine	Polyamines
Activation des fonctions des macrophages et élimination des micro-organismes pathogènes	Glutamine, aspartate, glycine	Acides nucléiques
	Arginine	NO
	BCAA	Glutamine
	Proline	H ₂ O ₂
Activation de la production d'immunoglobulines	Lysine	Action directe
	Alanine	Action directe
	BCAA	Action directe, glutamine
	Sérine	Action directe
Modulation de la production de cytokines pro ou anti-inflammatoires, inhibition ou stimulation	Thréonine	Action directe
	Arginine	NO
	BCAA	Action directe, glutamine
Effets anti-oxydants	Tryptophane	Sérotonine, mélatonine
	Cystéine	Taurine, Glutathion, Acide urique
	Sérine	Glycine
	Tryptophane	Sérotonine, mélatonine
	Tyrosine	Mélanine
	Arginine	Polyamines, créatine
	Méthionine	Polyamine, créatine, cystéine
	Glycine	Créatine, glutathion, acide urique
Modulation du système immunitaire sans précisions l'effet	Cystéine, glutamate	Glutathion
	Acides aminés	Protéines
	Histidine	Acide urocanique
	Leucine	HMB
	Proline	H ₂ O ₂
	Tryptophane	ANS
	Tyrosine	Dopamine
	Cystéine, Glutamine, Glycine	Glutathion

BCAA : acides aminés ramifiés (isoleucine, leucine, valine) ; P5C : pyrroline-5-carboxylate ; HMB : β-hydroxy-β-méthylbutyrate.

I.3.1.1 - Les effets sur la production et la prolifération de cellules immunitaires

Certains acides aminés stimulent la prolifération des cellules immunitaires, principalement celle des lymphocytes.

C'est le cas de l'arginine qui a aussi une action sur la structure des organes lymphoïdes : chez des animaux de laboratoire, elle a permis une diminution de l'involution du thymus, et elle accroît la prolifération des lymphocytes. Cela a aussi été montré chez des individus sains suite à la supplémentation en arginine (Zempleni et Daniel, 2003). Son action sur la production de lymphocytes se fait aussi par l'intermédiaire des autres molécules qu'elle est capable d'induire, telles que l'insuline, l'hormone de croissance, la prolactine et l'insulin-like growth factor-1 (ou facteur de croissance ressemblant à l'insuline) (Li et al., 2007). L'hormone de croissance est responsable d'une augmentation de la production des lymphocytes T dans le thymus et de leur réponse aux cytokines. Elle conduit aussi à une augmentation du nombre de précurseurs hématopoïétiques dans la moelle osseuse et à une meilleure présentation antigénique par les cellules dendritiques (Li et al., 2007).

Les acides aminés qui constituent un substrat énergétique pour les cellules, participent aussi à la production des cellules immunitaires. La glutamine est un substrat énergétique majeur pour les cellules immunitaires et agit comme précurseur de la pyridine et de la purine. Cela explique sa capacité à favoriser la prolifération des lymphocytes en réponse à un agent mitogène (Cynober et al., 1993 ; Li et al., 2007).

I.3.1.2 - Les effets sur les fonctions des cellules immunitaires

Les acides aminés peuvent moduler les fonctions des cellules immunitaires ; cela concerne leur capacité d'élimination des micro-organismes pathogènes, la production de cytokines et la production d'immunoglobulines.

L'arginine a une action sur l'activité des cellules immunitaires : augmentation de l'activité des cellules NK cytotoxiques, des monocytes et des macrophages (Li et al., 2007 ; Zempleni et Daniel, 2003). Les mécanismes à l'origine de ces effets sont soit dépendants de l'oxyde nitrique qu'elles produisent, soit indépendants de l'oxyde nitrique et font intervenir d'autres molécules

qu'elle module, telles que des hormones ou des molécules issues de son métabolisme (**Figure 9**) (Zempleni et Daniel, 2003 ; Mori et Gotoh, 2000 ; Mieulet et Lamb, 2011).

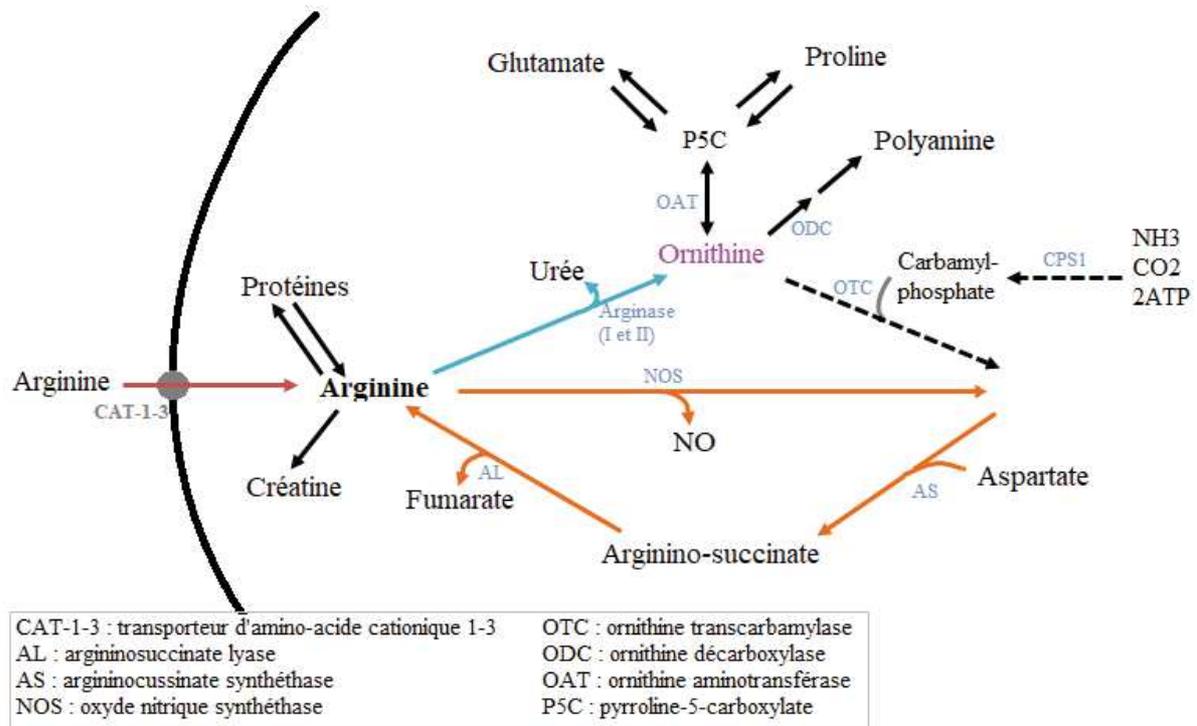


Figure 9 : Métabolisme de l'arginine dans un macrophage (Mori et Gotoh, 2000).

L'arginine est responsable de la formation d'oxyde nitrique, principalement par le biais d'enzymes présentes dans les cellules immunitaires, notamment dans les macrophages. La formation de l'oxyde nitrique à partir de l'arginine se fait via l'oxyde nitrique synthétase. L'arginine est donc directement impliquée dans les mécanismes d'élimination des agents pathogènes par les cellules phagocytaires lors de l'explosion respiratoire (Mori et Gotoh, 2000 ; Li et al., 2007).

La prolactine, une des molécules dont elle induit la production, agit sur la libération de cytokines par les lymphocytes Th1 et sur l'expression du CMH de classe II (Li et al., 2007). Enfin, elle est à l'origine de la formation de molécules autres que l'oxyde d'azote et qui peuvent être impliquées dans les fonctions immunitaires. Elle peut être métabolisée en ornithine (**Figure 9**) qui est un acide aminé capable de moduler la réponse immunitaire (Mori et Gotoh, 2000).

Elle est aussi capable d'activer la voie de signalisation intracellulaire des MAP kinases (MAPK pour Mitogen Activated Protein Kinase) (**Figure 10**) dans les cellules de Küpffer (Mieulet et Lamb, 2011). Cette voie de signalisation constitue une voie de prolifération cellulaire et permet la production de $TNF\alpha$. De manière résumée, lorsqu'un lipopolysaccharide (LPS) est reconnu par le récepteur TLR4 (Toll Like Receptor-4) exprimé à la surface du macrophage, cela conduit

à la phosphorylation de la sérine thréonine kinase TPL-2 (Tumor Progression Locus 2) permettant la libération d'arginine du complexe ternaire et son activation. L'arginine permet d'inhiber la déphosphorylation de la sérine thréonine kinase TPL-2 par la protéine phosphatase 2 (PP2A) et ainsi de maintenir son activité. La protéine kinase MEK (Mitogen-activated extracellular signal-regulated protein kinase) est alors phosphorylée par la sérine thréonine kinase TPL-2 pouvant à son tour phosphoryler la protéine kinase ERK (Extracellular signal-Regulated Kinase). En l'absence d'arginine la sérine thréonine kinase TPL-2 serait inactivée en raison de sa déphosphorylation par la phosphatase PP2A (Mieulet et Lamb, 2011).

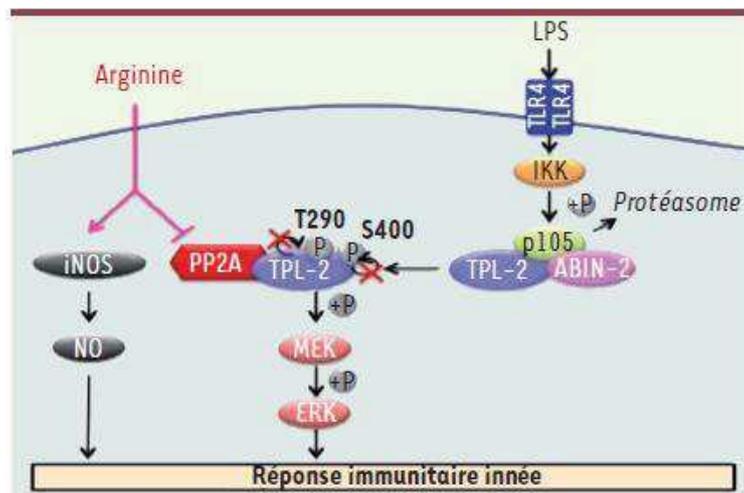


Figure 10 : L'action de l'arginine dans les macrophages sur la synthèse d'oxyde nitrique et sur la voie de signalisation intracellulaire MEK/ERK (Mieulet et Lamb, 2011).

Concernant les autres acides aminés ayant un effet sur les fonctions des cellules immunitaires, les études réalisées *in vitro* et *in vivo* ont permis de préciser l'impact de la glutamine sur les différents acteurs du système immunitaire. Concernant les cellules phagocytaires, la glutamine favorise la production d'oxyde nitrique par les macrophages. Elle est utilisée comme précurseur de nombreuses molécules dont le NADPH, utilisé par la suite pour la synthèse d'oxyde nitrique. Elle est aussi à l'origine de la production d'arginine qui est essentielle aux macrophages (Li et al., 2007). Elle module la production de cytokines par les macrophages et les monocytes, car il a été montré que l'apport de glutamine à une certaine dose permet d'augmenter la production d'IL-1, de TNF α par les macrophages murins, et la production d'IL-6 et d'IL-8 par les monocytes humains (Li et al., 2007). Elle permettrait une augmentation des fonctions bactéricides des neutrophiles et des capacités tueuses des cellules NK, notamment vis-à-vis des cellules tumorales (Li et al., 2007 ; Ogle et al., 1994).

L'asparagine permet d'augmenter l'activité de certaines enzymes comme la iNOS dans les macrophages. L'aspartate permet de maintenir une quantité correcte de NO en participant au maintien de l'apport en arginine par le recyclage de la citrulline produite par la iNOS. Le glutamate régule l'expression de la iNOS, et constitue un substrat pour la synthèse du neurotransmetteur GABA (Gamma-aminobutyric acid) dans les lymphocytes et les macrophages (Li et al., 2007).

Les acides aminés ramifiés sont la leucine, l'isoleucine et la valine. Ils sont utilisés par les lymphocytes où ils sont dégradés par des enzymes spécifiques et sont impliqués dans la synthèse de cytokines et d'anticorps (Li et al., 2007). Le mécanisme expliquant l'effet de la leucine sur le système immunitaire semble faire intervenir un de ses métabolites, le β -Hydroxy- β -Méthylbutyrate noté HMB (Li et al., 2007).

I.3.1.3 - Autres effets des acides aminés

Certains acides aminés sont impliqués dans la diminution du stress oxydatif. C'est le cas du glutamate qui participe à l'élimination des radicaux libres en tant que précurseur de la synthèse de glutathion (Li et al., 2007).

Des études réalisées sur des animaux de laboratoire et chez l'homme ont mis en évidence des effets bénéfiques de l'apport d'acides aminés dans la récupération lors de certaines affections. Aucune étude n'a trouvé d'effet similaire chez les bovins. L'arginine permet une amélioration de la cicatrisation des plaies chez des animaux de laboratoire. Chez l'homme, l'apport d'arginine dans les aliments nutritifs utilisés par voie parentérale est associé à une diminution de la durée d'hospitalisation et de la sévérité des complications chez des individus ayant subi une chirurgie, ou après un traumatisme, des brûlures ou d'autres affections graves. Les mêmes observations ont été faites lors d'apport de glutamine (Li et al., 2007 ; Zempleni et Daniel, 2003).

I.4 - Les acides gras essentiels

I.4.1 - Définition

Les acides gras sont des acides organiques qui entrent dans la composition des lipides. Ils sont constitués d'une chaîne de carbones liés par des liaisons carboniques, et qui se termine par un

groupement acide de type COOH. Ils sont divisés en deux grandes catégories : les acides gras saturés, c'est-à-dire présentant uniquement des liaisons carboniques simples, et les acides gras insaturés, qui ont une ou plusieurs liaisons carboniques (Gottrand, 2007). Les acides gras essentiels sont des acides gras insaturés possédant une double liaison carbonique en n-3 pour les oméga-3, ou en n-6 pour les oméga-6. Le précurseur de la série des oméga-3 est l'acide linoléique, qui donne naissance à l'acide éicosapentaénoïque (EPA pour Eicosapentaenoic Acid) et l'acide docosahexaénoïque (DHA pour Docosahexaenoic Acid)). Le précurseur de la série des oméga-6 est l'acide linoléique, dont est dérivé l'acide arachidonique (Calder, 2001 ; Gottrand, 2007).

I.4.2 - Les acides gras essentiels et les effets sur le microbiote intestinal

Plusieurs études récentes ont tenté de savoir si les oméga-3 pouvaient avoir un impact sur le microbiote intestinal. La majorité des études réalisées chez l'homme montre que l'apport d'oméga-3 dans l'alimentation conduit à des modifications de la composition du microbiote intestinal, principalement en modifiant en plus ou en moins, les proportions de certaines populations bactériennes (Costantini et al., 2017 ; Noriega et al., 2016). Il a notamment été établi que l'apport d'oméga-3 dans l'alimentation pendant quelques semaines permettait d'augmenter la quantité de bactéries du phylum *Firmicutes* et une diminution des bactéries du phylum *Bacteroidetes* et *Actinobacteria*. Ces changements sont toutefois temporaires puisqu'un retour à un régime classique conduit à une modification de ces proportions (Costantini et al., 2017 ; Noriega et al., 2016).

Les mécanismes expliquant l'effet des oméga-3 sur la flore intestinale ne sont pas clairement établis. Il semblerait qu'ils provoquent une augmentation des bactéries productrices de certains acides gras à courtes chaînes, principalement le butyrate, ayant un rôle important dans le maintien d'un intestin en bonne santé, via notamment l'apport d'énergie à la muqueuse colique (Costantini et al., 2017 ; Parada Venegas et al., 2019). L'autre mécanisme pouvant être impliqué concerne l'attachement des bactéries à la muqueuse intestinale. En effet il semblerait que les oméga-3 aient un impact sur les sites d'attachement des bactéries, en modifiant la composition des acides gras constitutifs de l'épithélium intestinal (Costantini et al., 2017). Par ce mécanisme, ils favorisent l'effet bénéfique des probiotiques lorsqu'ils sont administrés de manière concomitante.

I.4.3 - Les acides gras essentiels et la production de substances anti-microbiennes

Les acides gras essentiels seraient associés à la production de substances anti-microbiennes suite à leur hydrolyse par des complexes enzymatiques. Cela dépendrait de la structure des acides gras et notamment de la longueur de leur chaîne carbonée, de la présence, la localisation et du nombre de double liaison carbone-carbone (Costantini et al., 2017). Les acides gras insaturés auraient une activité anti-microbienne plus forte que les acides gras saturés, les conformations en cis ayant elles-aussi une activité anti-microbienne plus élevée (Costantini et al., 2017).

I.4.4 - Les effets des acides gras essentiels sur l'inflammation et sur le système immunitaire

Les effets des acides gras poly-insaturés sur l'immunité et l'inflammation s'expliquent par trois mécanismes qui sont résumés dans la **Figure 11** (Calder et Grimble, 2002). Les acides gras poly-insaturés sont incorporés parmi les phospholipides membranaires. De cette manière, ils ont un impact sur :

- la fluidité des membranes cellulaires. Cela a des conséquences sur l'activité des récepteurs et des enzymes présents au sein de la membrane. Les effets démontrés avec des apports maîtrisés en acides gras poly-insaturés dans l'alimentation semblent moins marqués que ceux qui ont pu être observés chez les animaux de laboratoire. Cela peut être expliqué par la quantité administrée qui est largement plus grande chez les animaux de laboratoire (Calder et Grimble, 2002) ;

- la production de médiateurs biologiques comme les eicosanoïdes. Les eicosanoïdes sont des messagers chimiques qui agissent sur le système immunitaire. Ils regroupent les thromboxanes, les leucotriènes, les lipoxines, l'acide hydroperoxy-eicosatétraénoïque et l'acide hydroxyeicosatétraénoïque. Ils sont produits à partir des acides gras poly-insaturés (acide arachidonique, EPA et DHA) se trouvant le plus souvent dans les membranes cellulaires (Calder et Grimble, 2002) ;

- les voies de signalisation moléculaires car certaines des molécules impliquées dans ces voies de signalisation sont produites à partir des phospholipides membranaires, la modification de leur composition peut donc affecter les molécules produites, et donc avoir un impact sur les voies de signalisation à l'intérieur des cellules immunitaires (Calder et Grimble, 2002) ;

- l'interaction avec des facteurs de transcription, comme le facteur NF- κ B qui module l'expression de gènes codant des cytokines, des molécules d'adhésion cellulaire, des facteurs de croissance et des protéines de la phase aiguë (Zempleni et Daniel, 2003).

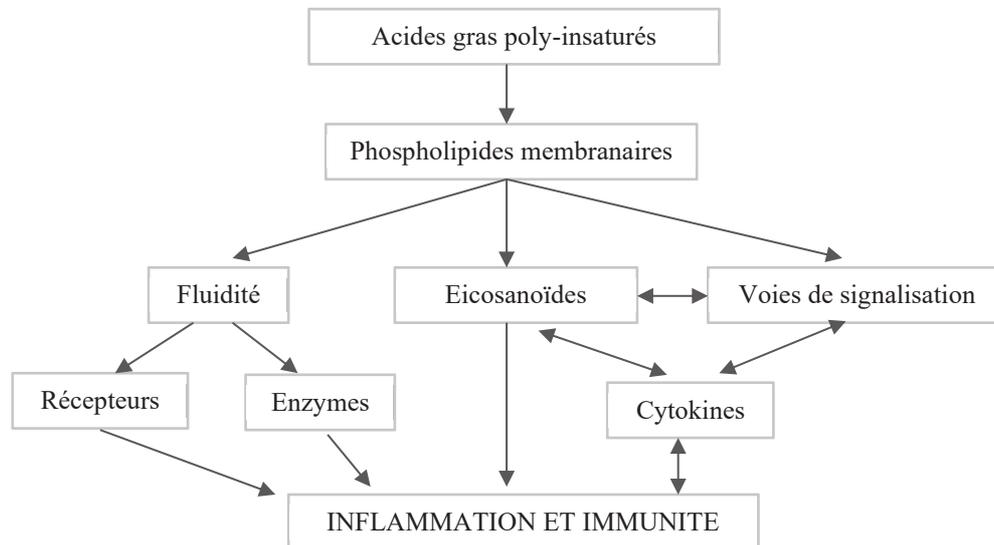


Figure 11 : Mécanismes pouvant expliquer les effets des acides gras poly-insaturés sur l'inflammation et le système immunitaire (Calder et Grimbale, 2002).

De manière générale, les acides gras essentiels ont un effet immunosuppresseur qu'il s'agisse des oméga-3 ou des oméga-6. Les études réalisées *in vitro* et *in vivo* autant chez l'animal que chez l'homme vont dans le sens d'une diminution du chimiotactisme des cellules immunitaires, de leur activité, que ce soit la phagocytose avec une diminution de la production de superoxyde par les neutrophiles ou leur capacité de réponse à une stimulation par un mitogène pour les lymphocytes, ou encore l'activité des cellules NK (Calder et Grimbale, 2002 ; Calder, 2001). Concernant l'effet sur la réaction inflammatoire, l'effet observé est différent entre les oméga-3 et les oméga-6. Les oméga-3 sont plutôt responsables d'un effet anti-inflammatoire, alors que les oméga-6 vont plutôt favoriser les effets pro-inflammatoires. L'impact sur le profil inflammatoire se fait principalement par la diminution de la production de cytokines (Calder, 2001 ; Calder et Grimbale, 2002).

Finalement, dans un contexte d'inflammation chronique, l'intérêt de l'apport supplémentaire d'acides gras poly-insaturés, et surtout de l'apport en oméga-3, serait de réduire les effets délétères des réactions exacerbées. Pour autant, une alimentation carencée en acide linoléique et en acide linoléique est associée à une altération des fonctions immunitaires, avec une

diminution de l'attraction de certaines cellules immunitaires, de leur prolifération et de leur activité cytotoxique (Zempleni et Daniel, 2003).

II - L'apport de substances non alimentaires

II.1 - L'apport d'agents biologiques : les probiotiques

II.1.1 - Définition

Les probiotiques sont définis comme des "micro-organismes vivants qui, administrés en quantités adéquates, sont bénéfiques pour la santé de l'hôte" (Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) et Organisation Mondiale de la Santé (OMS), 2001 ; Guarner et Schaafsma, 1998).

Les micro-organismes considérés comme des probiotiques sont le plus souvent (Gournier-Chateaur, 1994) :

- des bactéries parmi les genres *Bacillus*, *Enterococcus*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* parmi lesquels on trouve l'espèce *Lactobacillus caseii* ou *Lactobacillus acidophilus* ;
- des levures : *Saccharomyces cerevisiae*

Pour être considéré comme un probiotique, le produit utilisé doit respecter certaines caractéristiques : "il doit être produit d'une façon viable et à grande échelle, doit rester viable et stable pendant le stockage et l'utilisation, doit survivre dans l'écosystème intestinal et l'hôte doit tirer des bénéfices de la cohabitation" (Fuller, 1992).

Les probiotiques agissent à plusieurs niveaux : indirectement au sein de l'intestin parmi les autres micro-organismes constituant le microbiote digestif, sur les micro-organismes pathogènes en prévenant leur activité, ou directement sur le système immunitaire.

II.1.2 - Les probiotiques et leurs effets sur les défenses immunitaires

II.1.2.1 - Les effets sur l'intestin et le microbiote intestinal

Comme présenté dans la première partie, le microbiote intestinal est composé d'une grande diversité de micro-organismes, certains ayant des effets bénéfiques mais d'autres étant

potentiellement pathogènes. Pour un organisme en bonne santé, ce sont majoritairement les micro-organismes aux effets bénéfiques qui prédominent. Chez l'homme et chez les animaux, les bactéries bénéfiques sont les Lactobacilles, les Bifidobactéries et des Eubactéries. D'autres peuvent avoir un effet à la fois bénéfique et être potentiellement pathogènes : il s'agit des Entérocoques, de *Escherichia coli*, des Streptocoques et des Bactéroïdes. Enfin, certaines sont pathogènes dans presque tous les cas, comme notamment les Staphylocoques et les Clostridies (Gibson et Roberfroid, 1995).

Les micro-organismes utilisés comme probiotiques sont des micro-organismes bénéfiques, avec principalement les Bifidobactéries et les Lactobacilles (Gournier-Chateaur, 1994). L'apport de ces micro-organismes comme probiotiques est un moyen de renforcer le microbiote intestinal. Les effets bénéfiques des probiotiques sur le microbiote intestinal s'opèrent de différentes manières :

- par création d'un environnement défavorable aux autres bactéries. Par leur métabolisme, les Bifidobactéries produisent des acides organiques, des acides lactique et acétique, responsables de la diminution du pH du milieu environnant (Gournier-Chateaur, 1994 ; Gibson et Roberfroid, 1995). De nombreux micro-organismes pathogènes ne survivent pas dans un milieu à pH bas. De ce fait, les probiotiques ont un effet antimicrobien (Gibson et Roberfroid, 1995). Ces bactéries produisent aussi des acides gras à courtes chaînes, comme le butyrate, le propionate et l'acétate, qui sont aussi responsables d'une diminution du pH, du maintien de l'intégrité de l'épithélium intestinal (Parada Venegas et al., 2019) ;

- par compétition pour les ressources et le substrat. Les bactéries fournies par les probiotiques vont utiliser les nutriments à leur disposition au détriment des autres bactéries (Gournier-Chateaur, 1994 ; Oelschlaeger, 2010) ;

- par diminution de l'adhésion des agents pathogènes aux cellules épithéliales (Coconnier et al., 1993 ; Hudault et al., 1997 ; Gournier-Chateaur, 1994 ; Oelschlaeger, 2010). Des études *in vitro* ont permis de montrer que la présence de Lactobacilles dans le milieu de culture permet de diminuer l'attachement et l'invasion des cellules épithéliales intestinales par les bactéries entéropathogènes, telles que les Salmonelles (Hudault et al., 1997 ; Coconnier et al., 1993). Les mécanismes mis en jeu ne sont pas clairement établis mais il semblerait qu'ils soient liés à l'adhésion des bactéries contenues dans les probiotiques aux cellules épithéliales

entraînant ainsi un encombrement stérique pour les récepteurs des cellules épithéliales (Coconnier et al., 1993) ;

- par production de substances anti-microbiennes (Gillor et al., 2008 ; Gournier-Chateaur, 1994 ; Oelschlaeger, 2010). Les principales substances ayant une action sur les micro-organismes pathogènes sont les bactériocines. Il s'agit de protéines produites par les bactéries - 99% des bactéries en produisent au moins une contre les bactéries proches - ; elles ont un effet bactéricide et bactériostatique (Gillor et al., 2008 ; Héchard et Sahl, 2002). Leur action se fait principalement par la perméabilisation de la membrane cellulaire des bactéries par formation de pores en son sein, entraînant une dissipation du potentiel de membrane, une fuite des composés cytoplasmiques (acides aminés, ions ...), et ainsi un arrêt des synthèses cellulaires (Gillor et al., 2008 ; Héchard et Sahl, 2002).

II.1.2.2 - Les effets sur la barrière intestinale

La barrière intestinale est caractérisée par l'existence d'un épithélium intestinal jointif et par la présence de mucus à sa surface. Les probiotiques ont la capacité d'améliorer la fonction de barrière intestinale, en ayant un impact sur ces deux aspects.

Les probiotiques ont la capacité de stimuler la production de mucine, une glycoprotéine sécrétée par les cellules de l'épithélium intestinal et un des composants majeurs du mucus présent à la surface de l'épithélium intestinal (Stahl et al., 2008). Les Lactobacilles sont capables d'augmenter l'expression du gène codant la mucine par les cellules épithéliales intestinales (Mack et al., 1999 ; Mattar et al., 2002). L'augmentation de la production de mucine induite par les Lactobacilles serait associée à une diminution de l'adhésion des bactéries entéropathogènes aux cellules épithéliales en les tenant éloignées (Mack et al., 1999).

Les probiotiques interviennent aussi dans le maintien de l'intégrité de l'épithélium intestinal. Dans des études *in vitro* sur des cellules humaines et dans des études *in vivo* chez des rats lors d'affection de l'intestin ou lors d'infection par des bactéries entéro-invasives, l'apport de probiotiques a permis un maintien de l'intégrité de l'épithélium intestinal et une diminution des translocations bactériennes (Luyer et al., 2005 ; Resta-Lenert et Barrett, 2003). Il semblerait que cela soit lié aux protéines constituant les jonctions cellulaires, particulièrement les

occludines et la zonula occludens, sur leur expression ou le maintien de leur niveau de phosphorylation (Resta-Lenert et Barrett, 2003 ; Song et al., 2014).

II.1.2.3 - Les effets sur le système immunitaire

Les probiotiques sont capables de modifier le fonctionnement du système immunitaire en agissant sur les différentes cellules qui le composent.

Tout d'abord, ils peuvent augmenter la capacité de phagocytose des cellules phagocytaires (Delcenserie et al., 2008). Plusieurs études réalisées chez l'homme ou sur des animaux de laboratoire ont montré que l'apport de certaines souches de Lactobacilles ou de Bifidobactéries permet une augmentation significative de l'activité phagocytaire des cellules du sang périphérique, des macrophages ou des monocytes (Arunachalam et al., 2000 ; Donnet-Hughes et al., 1999 ; Pelto et al., 1998 ; Perdigón et al., 1988). Les mécanismes mis en jeu ne sont pas clairement identifiés, certains auteurs ont suggéré une augmentation de l'expression des récepteurs permettant la phagocytose, des récepteurs du complément et des récepteurs des immunoglobulines, à la surface des cellules phagocytaires en présence de Lactobacilles ou de Bifidobactéries chez des individus sains (Pelto et al., 1998). Cet effet semble aussi lié à l'état de santé de l'individu, les personnes présentant une intolérance au lait présentaient eux une diminution de l'expression de ces récepteurs en présence de ces bactéries (Pelto et al., 1998).

Les probiotiques peuvent aussi moduler le fonctionnement des cellules dendritiques. Ils agissent sur leur maturation, sur l'expression des cytokines et sur le type de molécules du complexe majeur d'histocompatibilité exprimées à leur surface (Christensen et al., 2002 ; Delcenserie et al., 2008 ; Hart, 2004). Par le biais de la modulation des cellules dendritiques, les probiotiques modulent aussi l'activité des lymphocytes T (Delcenserie et al., 2008).

Les probiotiques ont la capacité d'augmenter l'activité des cellules NK (Delcenserie et al., 2008). Les Lactobacilles et les Bifidobactéries sont notamment capables d'accroître le potentiel cytotoxique des cellules NK, l'arrêt de l'apport de probiotiques étant associé à une diminution de cette capacité. Il semblerait que la modulation de l'activité des cellules NK soit liée à la production de cytokines impliquées dans l'activité de ces cellules, les interleukines IL-12 et IL-15, suite à l'interaction des probiotiques avec les cellules épithéliales (Delcenserie et al., 2008).

Ils ont aussi la capacité de moduler la production de cytokines ; cela résulterait de l'interaction entre les probiotiques et les cellules de l'épithélium intestinal (Delcenserie et al., 2008).

Les probiotiques ne modulent pas seulement l'activité des cellules de l'immunité innée, ils ont aussi un impact sur les cellules de l'immunité spécifique. Ils sont notamment capables de stimuler la production d'immunoglobulines. Cela concerne principalement la production d'immunoglobulines IgA (Delcenserie et al., 2008). Il a été montré que l'apport de probiotiques a permis une production d'IgA par les lymphocytes B supérieure après stimulation par un mitogène chez des souris ou chez des enfants souffrant de diarrhée aiguë à rotavirus (Isolauri et al., 2001).

Ils seraient aussi responsables de l'augmentation de la réponse à médiation cellulaire et seraient capables de moduler l'équilibre entre la réponse de type 1 et de type 2 (Delcenserie et al., 2008). Les différentes études réalisées ne montrent pas toutes le même résultat. Pour certaines, les probiotiques orientent la réponse vers le type 1, alors que pour d'autres, il y a une orientation vers le type 2. Il en est de même pour la production de cytokines. Certaines études montrent que les probiotiques favorisent la production de cytokines pro-inflammatoires alors que dans d'autres études, ce sont les cytokines anti-inflammatoires qui dominent (Delcenserie et al., 2008). Il semblerait que l'orientation de la réponse immunitaire vers l'un ou l'autre type, ainsi que le profil des cytokines exprimées (plutôt pro-inflammatoire ou anti-inflammatoire) dépendent de la souche bactérienne utilisée comme probiotique (**Tableau 3**) (Delcenserie et al., 2008).

Tableau 3 : Effets des différentes souches de probiotiques sur l'équilibre Th1/Th2 (Delcenserie et al., 2008).

Bactéries	Effet sur la balance Th1/Th2	Hôte	Référence
<i>Lactobacillus plantarum</i>	↑ Th1	Homme	(Pochard et al., 2002)
<i>L. lactis</i>	↑ Th1	Homme	(Pochard et al., 2002)
<i>L. casei</i>	↑ Th1	Homme Souris	(Perdigón et al., 2002 ; Pochard et al., 2002)
<i>L. casei</i> Shirota	↑ Th1	Souris	(Shida et al., 2002)
	↓ Th1	Souris	(Perdigón et al., 2002)
<i>L. rhamnosus</i> GG	↑ Th1	Homme	(Pochard et al., 2002 ; Pohjavuori et al., 2004 ; Sütas et Hurme et et al., 1996)
<i>L. rhamnosus</i> HNOOI	↑ Th1 ; ↑ Th2	Souris	(Cross et al., 2002)
<i>L. johnsonii</i>	Néant	Souris	(Shida et al., 2002)
<i>L. salivarius</i>	↓ Th1	Murin	(Sheil, 2004)
<i>L. reuteri</i>	↓ Th1	Souris	(Pena et al., 2005)
<i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i>	↑ Th1	Souris	(Perdigón et al., 2002)
<i>L. acidophilus</i>	↑ Th1 ; ↑ Th2	Souris	(Perdigón et al., 2002)
<i>Bifidobacterium infantis</i>	↓ Th1	Souris	(McCarthy, 2003)
<i>E. coli</i> Nissle 1917	↓ Th1	Homme (<i>in vitro</i>)	(Sturm et al., 2005)

Certains probiotiques sont associés à une diminution de la prolifération des lymphocytes (Delcenserie et al., 2008). Cet effet dépend de la souche bactérienne. Il semblerait notamment que les souches *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus gasseri* et *Lactobacillus rhamnosus* soient responsables d'une diminution de la prolifération des lymphocytes (Kirjavainen et al., 1999 ; Sütas et Soppi et et al., 1996). Cet effet semble intéressant dans le contexte des réactions d'hypersensibilité alimentaires causées par une hyper-réactivité du système immunitaire en présence de certains constituants alimentaires. C'est le cas par exemple des allergies au lait de vache chez l'homme (Sütas et Soppi et et al., 1996).

La **Figure 12** présente les principaux mécanismes d'action des probiotiques au niveau intestinal.

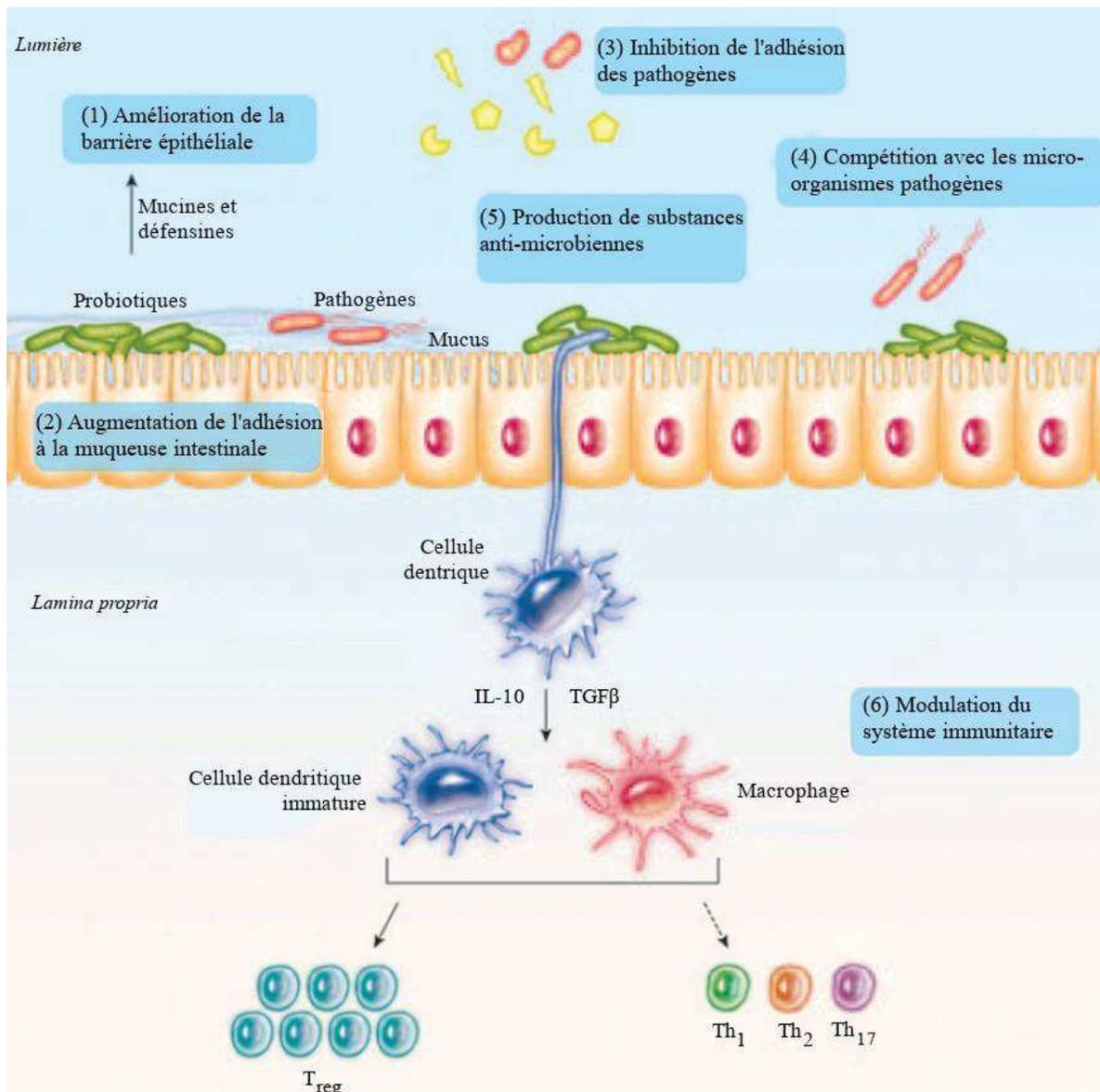


Figure 12 : Principaux mécanismes d'action des probiotiques au niveau intestinal (Bermudez-Brito et al., 2012).

II.2 - L'apport de molécules chimiques

II.2.1 - Les prébiotiques

II.2.1.1 - Définition

Les prébiotiques sont définis comme "des ingrédients alimentaires non digestibles qui ont un effet bénéfique sur l'hôte en induisant des changements spécifiques de la composition et/ou de l'activité de la microflore intestinale" (Gibson et Roberfroid, 1995).

Parmi les composants alimentaires, les oligosaccharides et les polysaccharides peuvent être considérés comme des prébiotiques, à la condition qu'ils répondent aux critères suivants (Gibson et al., 2004 ; Roberfroid et al., 2008) :

- « doit être résistant à l'acidité gastrique, à l'hydrolyse par les enzymes et à l'absorption gastro-intestinale » ;
- « doit être fermenté par la microflore intestinale » ;
- « doit stimuler sélectivement la croissance et/ou l'activité des bactéries intestinales associées à la santé et au bien-être » ;
- ne pas être « ni digéré, ni assimilé dans la partie supérieure du tractus gastro-intestinal » ;
- « être fermenté dans le colon et stimuler, de façon sélective, la croissance d'un nombre limité de bactéries potentiellement favorables » ;
- « altérer la composition de la microflore colique en faveur d'une flore potentiellement plus saine » ;
- « éventuellement induire des effets systémiques qui peuvent être bénéfiques pour la santé de l'hôte ».

Les prébiotiques peuvent être utilisés en association avec les probiotiques sous la forme de synbiotiques : il s'agit d'un « mélange de pro- et de prébiotiques qui influence favorablement l'hôte en améliorant la survie et l'implantation de suppléments alimentaires microbiens et vivants dans le tractus gastro-intestinal » (Gibson et Roberfroid, 1995).

II.2.1.2 - Les pré-biotiques et leurs effets sur les défenses immunitaires

II.2.1.2.1 - *Les effets sur les barrières naturelles*

Les prébiotiques peuvent modifier le microbiote intestinal en induisant des changements de la composition de la population qui le constitue, en stimulant de manière sélective les populations bactériennes bénéfiques et ayant une activité immunomodulatrice, telles que les Bifidobactéries et les Lactobacilles (Shokryazdan et al., 2017).

Parmi les prébiotiques ayant cet effet, on trouve notamment l'inuline et l'oligofructose ayant des propriétés bifidogènes, c'est-à-dire qu'ils sont capables de stimuler la croissance spécifique des Bifidobactéries et d'autres micro-organismes bénéfiques de la flore intestinale (Roberfroid et al., 2008). Cela est possible grâce à la capacité des Bifidobactéries de fermenter sélectivement

les fructo-oligosaccharides grâce à la production de Béta-fructosidases (Gibson et Roberfroid, 1995). Les Bifidobactéries utilisent les prébiotiques comme substrats au détriment des autres bactéries présentes (Roberfroid et al., 2008).

Certains prébiotiques seraient aussi capables de diminuer l'adhésion des bactéries pathogènes, notamment celles qui sont entéro-invasives par adhésion aux cellules de l'épithélium intestinal (Oyofu et al., 1989 ; Shokryazdan et al., 2017).

Les constituants des prébiotiques, tels que le fructose sont fermentés par les bactéries de la flore microbienne et conduisent à la formation d'acides gras à courtes chaînes. Les acides gras à courtes chaînes sont responsables i) d'une acidification du milieu qui est défavorable au développement des bactéries pathogènes, ii) d'un maintien de l'intégrité de l'épithélium intestinal notamment par induction de gènes codant pour les protéines constitutives des jonctions serrées (Parada Venegas et al., 2019).

Les prébiotiques contribuent également à la fonction de barrière intestinale par diminution de la perméabilité intestinale, par stimulation de l'épithélium intestinal et par augmentation de la production de mucus. Concernant la perméabilité intestinale, les prébiotiques ont un effet principalement au niveau des jonctions serrées via la production des protéines qui les composent, ici les occludines et la zonula occludens ZO-1, par l'intermédiaire des acides gras à courtes chaînes (Parada Venegas et al., 2019). Les prébiotiques participent à l'amélioration du développement de l'intestin grêle, ainsi qu'à l'augmentation de la taille des villosités, de la profondeur des cryptes et du nombre de cellules caliciformes par villosité (Shokryazdan et al., 2017). Cela participe au maintien de l'intégrité de l'épithélium intestinal qui contribue à la fois à assurer son rôle de barrière physique et chimique (par la sécrétion de mucus) et sa fonction d'absorption des nutriments. Enfin, ils permettent d'augmenter la production de mucus par les cellules épithéliales ce qui contribue au maintien de la fonction de barrière chimique. Il a par exemple été montré que les acides gras à courtes chaînes issus de la fermentation du fructose par les Bifidobactéries favorisent la production de mucine dans le colon chez l'homme et chez les animaux de laboratoire (Lomax et Calder, 2008).

II.2.1.2.2 - Les effets sur le système immunitaire

Les effets des prébiotiques sur le système immunitaire sont moins bien étudiés que ceux des probiotiques. Ils ont principalement été démontrés chez l'homme et chez des animaux de laboratoire. Ils seraient principalement liés à leur capacité à augmenter la quantité de bactéries

bénéfiques dans le tube digestif et l'impact de ces bactéries sur le système immunitaire (Lomax et Calder, 2008 ; Schley et Field, 2002). Les prébiotiques amélioreraient les fonctions et l'activité de phagocytose des macrophages (Lomax et Calder, 2008 ; Shokryazdan et al., 2017), la production de cytokines, indirectement via la stimulation par des bactéries bénéfiques et les produits issus de leur fermentation, ou directement par leur absorption par les cellules intestinales et la production d'IgA au niveau intestinal (Hosono et al., 2003 ; Shokryazdan et al., 2017).

II.2.2 - Les bêta-glucanes (β -glucanes)

Les β -glucanes sont des polysaccharides présents dans certains végétaux et les parois cellulaires de certaines bactéries, de champignons, comme *Aspergillus fumigatus*, et de levures, comme *Saccharomyces cerevisiae*.

La structure des β -glucanes est variable et il semblerait que leurs propriétés soient assez dépendantes de leur conformation. Les études *in vitro* et *in vivo* réalisées chez les animaux et chez l'homme ont permis de montrer que ce sont principalement les β -glucanes issus des champignons et des levures qui ont des propriétés immunomodulatrices au contraire des β -glucanes provenant des céréales qui sont connus pour avoir des effets délétères sur la santé (Bashir et Choi, 2017 ; Volman et al., 2008).

II.2.2.1 - Les effets sur les cellules immunitaires

Les β -glucanes ont des propriétés immunostimulantes qui ont été mises en évidence dans des études *in vitro* et dans des essais cliniques.

Dans des études réalisées chez l'homme et chez la souris, il a été montré qu'ils jouent un rôle sur les fonctions des cellules immunitaires, en augmentant l'explosion respiratoire des leucocytes et leur activité anti-microbienne. Ils ont aussi un effet sur l'activation et la maturation des cellules dendritiques immatures (Bashir et Choi, 2017).

Les macrophages et les cellules dendritiques reconnaissent particulièrement les β -glucanes qui agissent comme des PAMPs sur les PRRs de ces cellules. Elles possèdent à leur surface le récepteur dectine-1 qui reconnaît spécifiquement les glucanes β -(1-3)(1-6)- des champignons, des plantes et des bactéries. Cette reconnaissance conduit à la mise en place de nombreuses voies de signalisation activant des mécanismes impliqués dans la réponse immunitaire innée ; la phagocytose, la production de radicaux libres et la production de cytokines inflammatoires

et de chimiokines. Il n'est pas exclu que d'autres récepteurs comme le récepteur du complément soient impliqués (Kim et al., 2011 ; Volman et al., 2008). Les autres cellules de l'immunité, comme les lymphocytes et les cellules NK, sont aussi activées par les β -glucanes. L'administration de β -glucanes à des animaux de laboratoire et chez l'homme a permis d'améliorer leur réponse face aux infections, les β -glucanes semblant fournir des effets protecteurs vis-à-vis de ces infections. Toutefois aucun effet significatif n'a été observé sur la concentration des cytokines et des immunoglobulines spécifiques dans ces études. Ces effets sont aussi observés lors de l'administration orale de β -glucanes. L'apport en tant qu'additif dans l'alimentation des animaux est déjà réalisée afin de renforcer le système immunitaire, un effet sur l'immunité des muqueuses ayant été rapporté (Volman et al., 2008).

II.2.2.2 - Les effets sur la prédisposition aux infections

Diverses études cliniques ont recherché les effets de l'apport de β -glucanes sur la résistance de l'hôte aux infections. Il a été mis en évidence, dans des études réalisées chez le rat et le singe, une meilleure résistance des animaux à des infections causées par divers agents infectieux comme par exemple le virus de la fièvre de la vallée du Rift chez le rat (Bashir et Choi, 2017).

II.3 - L'apport d'extraits bruts

II.3.1 - Les plantes et extraits de plantes

II.3.1.1 - Définition

Certaines plantes ont des propriétés bénéfiques pour la santé, et elles sont classées parmi les plantes médicinales. Elles sont utilisées dans le cadre de la phytothérapie et de l'aromathérapie. La phytothérapie concerne l'utilisation thérapeutique de plantes médicinales et de leurs extraits. Elle a pour caractéristique d'avoir une action progressive. L'aromathérapie définit l'utilisation d'huiles essentielles extraites des plantes médicinales. Il s'agit dans ce cas de produits très concentrés en principe actif (Labre, 2017).

De nombreuses plantes médicinales sont disponibles dans la pharmacopée. Après une présentation des composés des plantes médicinales ayant des effets sur les défenses immunitaires, le dernier paragraphe présentera les principales plantes ayant ces propriétés.

II.3.1.2 - Les principaux composés des plantes et leurs effets sur les défenses immunitaires

Les principaux composés pour lesquels des effets sur les défenses immunitaires ont été prouvés sont les polysaccharides, les flavonoïdes, les phytostérols et les terpénoïdes (Katerere et Luseba, 2010). Les plantes médicinales sont supposées avoir des propriétés immunomodulatrices via un ou plusieurs de ces composés.

II.3.1.2.1 - *Les flavonoïdes*

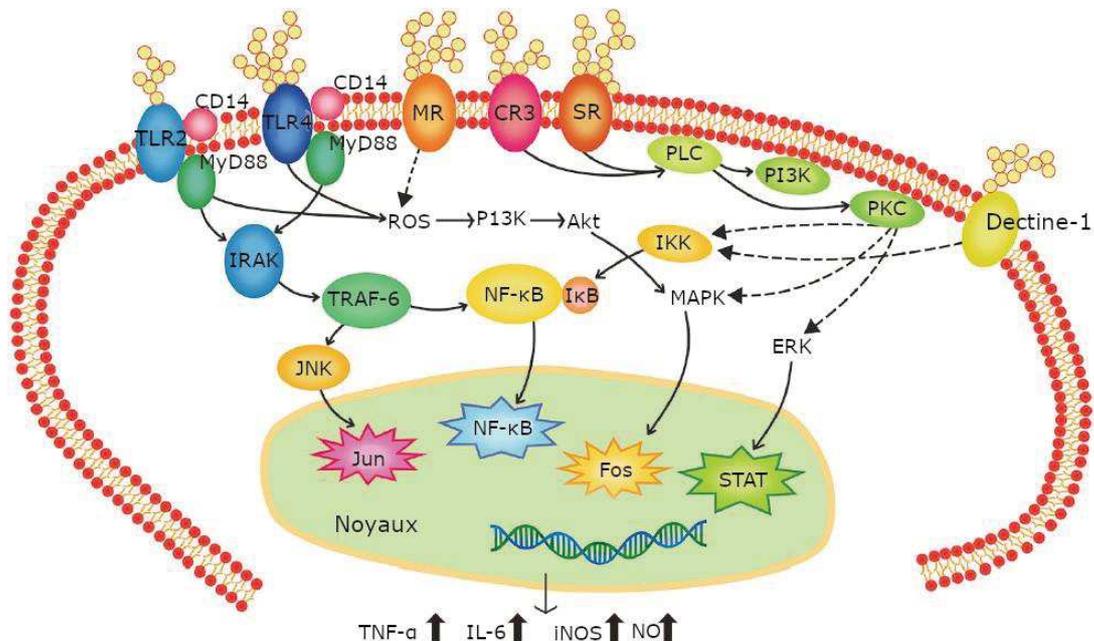
Les flavonoïdes sont des pigments présents dans la majorité des plantes et qui sont responsables de leur coloration. Il existe plusieurs classes de flavonoïdes selon leur structure et leur degré d'oxydation (Cushnie et Lamb, 2005 ; Pietta, 2000). Leurs propriétés sont variées. Ils ont notamment des propriétés anti-oxydantes puissantes ainsi que des effets anti-inflammatoires, antimicrobiens et anti-allergiques, une activité estrogénique, vasculaire, des capacités d'inhibition des enzymes et de cytotoxicité envers les cellules tumorales. Ils sont aussi reconnus comme ayant des effets veino-actifs (Bruneton, 2009 ; Pietta, 2000). Selon la classe de flavonoïdes, les effets sur le système immunitaire peuvent être immunostimulants ou immunosuppresseurs, en fonction de leur capacité anti-oxydante (Katerere et Luseba, 2010). L'activité anti-oxydante des flavonoïdes semble être liée à leur capacité à fixer les radicaux libres formés dans l'organisme (Bruneton, 2009).

II.3.1.2.2 - *Les polysaccharides issus de plantes*

Les polysaccharides sont des sucres complexes présents dans certaines plantes (Wynn et Fougère, 2007). Ils ont de nombreuses fonctions, dont des fonctions immunomodulatrices, anti-tumorales et anti-virales. Ces composés ont à la fois une action sur les cellules de l'immunité, aussi bien innée qu'adaptative, et sur la production de cytokines. Ils auraient notamment des effets sur la production d'oxyde nitrique par les macrophages (Yin et al., 2019).

Il a été proposé que ces effets soient liés à l'interaction des polysaccharides végétaux avec les récepteurs PRRs présents à la surface des macrophages (Yin et al., 2019). Différentes sortes de récepteurs peuvent être impliquées : les récepteurs Toll-like comme TLR-2, TLR-4, le récepteur du complément 3 (CR3), le récepteur aux mannoses (MR), le récepteur éboueur ou « scavenger receptor » (SR) et les récepteurs dectine-1 et 2 (**Figure 13**). L'interaction des

polyosides végétaux avec ces récepteurs conduit à la mise en place de voies de signalisation impliquant différents facteurs de transcription, tels que la protéine kinase MAPK (Mitogen Activated Protein Kinase) et le facteur NFκB. Ces facteurs de transcription activent ensuite la transcription des gènes responsables de la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires et de l'oxyde nitrique (Yin et al., 2019).



Akt : protéine kinase B, CR3 : récepteur du complément 3, ERK : extracellular signal regulated kinase, IKK : I-kB kinase, iNOS : oxyde nitrique synthase inducible, IRAK : kinase associée à IL-1R, JNK : Jun N-terminal kinase, MAPK : Mitogen Activated Protein Kinase, MR : récepteur du mannose, MyD88 : facteur de différenciation myéloïde-88, NF-κB : facteur nucléaire de transcription kappa-B, NO : oxyde nitrique, PI3K : phosphoinositide-3-kinase, PKC : protein kinase C, PLC : phospholipase C, ROS : dérivés réactifs de l'oxygène, SR : récepteur scavenger ou éboueur, STAT : facteur transducteurs du signal et activateurs de la transcription, TLR2 : récepteur Toll-like 2, TLR4 : récepteur Toll-like 4, TNF-α : Facteur de nécrose tumorale, TRAF-6 : facteur-6 associé aux récepteurs TNF-6

Figure 13 : Voies de signalisation induites par les polysaccharides végétaux au sein des macrophages (Yin et al., 2019).

Un autre mécanisme a été proposé pour expliquer leurs propriétés. Il impliquerait la phagocytose des polyosides végétaux par les macrophages. Leur dégradation incomplète par les cellules immunitaires conduirait à l'activation de voies de signalisation par les composés issus de cette dégradation (Yin et al., 2019).

Les polyosides végétaux pourraient aussi avoir un effet sur le microbiote intestinal, leur mode d'action peut alors être considéré comme semblable à celui des prébiotiques. Ils peuvent être utilisés par les bactéries lactiques et par les Bifidobactéries, leur fermentation conduisant à la formation d'acides gras à courtes chaînes qui ont des propriétés anti-inflammatoires et des effets sur la barrière et la flore intestinale, comme indiqué précédemment dans le paragraphe II.4.1.2.1 de ce chapitre (Parada Venegas et al., 2019 ; Xu et al., 2017).

II.3.1.2.3 - Les phytostérols

Les phytostérols sont des composés naturellement présents dans les plantes. Leur structure est proche de celle du cholestérol, et de ce fait, ils sont connus pour diminuer l'absorption intestinale du cholestérol (Ling et Jones, 1995). Ils auraient aussi des propriétés anti-inflammatoires, anti-bactériennes, anti-fongiques et anti-tumorales, ainsi que des effets sur le système immunitaire (Katerere et Luseba, 2010 ; Ling et Jones, 1995). Le β -sitostérol est le phytostérol majoritaire dans les plantes. Avec son composé glucoside, il a des propriétés immunomodulatrices (Bouic et Lamprecht, 1999). Ils sont capables d'augmenter la prolifération et l'activité des lymphocytes T, et l'activité des cellules NK (Bouic et Lamprecht, 1999 ; Katerere et Luseba, 2010 ; Ling et Jones, 1995). Ils modifient aussi le type de cytokines sécrétées par les lymphocytes, en favorisant la sécrétion des cytokines du type 1 (Bouic et Lamprecht, 1999).

II.3.1.2.4 - Les terpénoïdes

Les terpénoïdes sont des hydrocarbures synthétisés par les plantes, dont il existe différents types selon la structure. Leurs activités sont variées ; ils ont notamment des activités anti-cancéreuses, anti-bactériennes et anti-parasitaires, anti-inflammatoires, anti-oxydantes et immunomodulatrices (Brahmkshatriya, 2013). Concernant les propriétés immunomodulatrices, ils sont capables d'augmenter la production d'anticorps, et les caroténoïdes, qui font partie des terpénoïdes, sont capables d'augmenter l'activité des cellules NK et des cellules présentatrices d'antigènes (Brahmkshatriya, 2013).

II.3.1.3 - Quelques exemples de plantes aux propriétés immunostimulantes

II.3.1.3.1 - Les échinacées

Les échinacées constituent un ensemble de plantes médicinales du genre *Echinacea* spp. On trouve notamment l'échinacée pourpre (*Echinacea purpurea*) et l'échinacée angustifolia (*Echinacea angustifolia*) qui sont les espèces les plus utilisées et les mieux étudiées pour leur propriétés immunostimulantes (Katerere et Luseba, 2010 ; Wynn et Fougère, 2007). Elles étaient traditionnellement utilisées par les indiens d'Amérique du Nord comme cicatrisant pour

des affections cutanées telles que les brûlures, les piqûres d'insectes ou les morsures de serpents et lors de toux, de maux d'estomac ou de céphalées (Bruneton, 2009 ; Wynn et Fougère, 2007). Elles sont considérées comme ayant des propriétés immunostimulantes notamment sur les défenses immunitaires non spécifiques (Bruneton, 2009 ; Wynn et Fougère, 2007). Elles agissent sur l'activité des monocytes, des macrophages et des cellules NK, en favorisant la phagocytose et la sécrétion de cytokines, principalement les interférons, et les immunoglobulines. A cela s'ajoute une activité antivirale et antimycosique (Barrett, 2003 ; Bruneton, 2009 ; Labre, 2017). Ces propriétés semblent être liées à certains de leurs composés, les polysaccharides, les alkylamides et l'échinacoside (Bruneton, 2009 ; Wynn et Fougère, 2007).

Elles peuvent être utilisées dans différentes situations comme les affections respiratoires, en prévention de la grippe ou du rhume chez l'homme, ou dans la prise en charge des mammites récidivantes et des métrites chez les bovins (Katerere et Luseba, 2010 ; Labre, 2017). La majorité des effets immunostimulants de ces plantes a été démontrée chez le porc. Chez les bovins peu d'études ont été réalisées ; elles ont montré une augmentation significative du niveau de lymphocytes T CD4+ chez des bovins supplémentés pendant 17 jours avec de l'Echinacée. Cela était associé à une diminution du pourcentage de monocytes et de lymphocytes B (Katerere et Luseba, 2010).

II.3.1.3.2 - Les autres extraits de plantes

Diverses plantes semblent avoir des effets bénéfiques sur les défenses immunitaires par leur composition en substances actives présentées précédemment. Parmi ces plantes peuvent être citées :

- la boswellie (*Boswellia serrata*), notamment la résine et les acides qui en sont extraits, ont la capacité d'agir sur le système immunitaire. Les capacités à moduler le système immunitaire semblent dépendre de la dose et peuvent stimuler la production d'anticorps ou inhiber certaines fonctions des cellules, en affectant le facteur de transcription NFκB (Ammon, 2010) ;

- la *Scutellaria baicalensis* est une plante utilisée en médecine chinoise. Elle est composée de flavonoïdes lui conférant des effets anti-inflammatoires et anti-oxydants. L'apport de *Scutellaria baicalensis* dans l'alimentation de vaches laitières après le vêlage pendant 60 jours a permis une diminution significative de la concentration de cellules somatiques dans le lait. Il

a aussi été observée une tendance à la diminution de l'incidence des mammites lors de son ajout pendant une courte (5 jours) ou une longue période (60 jours) (Olagaray et al., 2019) ;

- la *Macleaya cordata* est une plante médicinale. Elle contient des alcaloïdes isoquinolines qui lui confèrent des propriétés anti-microbiennes, anti-inflammatoires, immunomodulatrices et anti-fongiques. L'ajout d'extrait de *Macleaya cordata* au lait de veaux nouveau-nés pendant 3 semaines permet une diminution significative de l'incidence des affections respiratoires. L'apport d'extrait de *Macleaya cordata* n'a pas permis de modifier de manière significative l'incidence des diarrhées chez des veaux, ni la concentration de cellules somatiques chez des vaches laitières (Köroğlu, 2019 ; Wang et al., 2018) ;

- plusieurs autres plantes médicinales sont utilisées pour leurs propriétés immunomodulatrices. On trouve notamment le thym (*Thymus vulgaris*), l'arbre à thé (*Melaleuca alternifolia*), l'origan compact (*Origanum compactum*) qui ont des propriétés immunostimulantes et anti-infectieuses lorsqu'ils sont utilisés sous forme d'huiles essentielles. Ils peuvent ainsi être utilisés lors d'infection (Labre, 2017).

II.3.2 - Les microalgues

Les microalgues sont des organismes uni- ou pluri-cellulaires indifférenciés, majoritairement présentes dans les milieux aquatiques, et qui se développent dans des conditions environnementales particulières propres à chaque espèce. Elles sont composées de nombreuses substances ayant des propriétés anti-oxydantes, anti-microbiennes, anti-tumorales, anti-inflammatoires, anti-allergiques et immunomodulatrices. Il s'agit des caroténoïdes, de la phycocyanine, de composés phénoliques, d'acides aminés, d'acides gras polyinsaturés et de polysaccharides sulfatés. Certaines micro-algues ont des effets bénéfiques sur la santé ; c'est le cas de *Chlorella*, *Spirulina* et *Dunaliella*, qui sont utilisées dans les domaines pharmaceutiques, nutritionnels et cosmétiques. La spiruline (*Spirulina*) est l'une des microalgues ayant le plus d'intérêt en santé humaine et animale et qui a été la mieux étudiée. Ce sont ses effets qui seront présentés par la suite (Baky et El-Baroty, 2013).

II.3.2.1 - Propriétés

La spiruline est une algue planctonique microscopique qui pousse naturellement dans les lacs chauds et alcalins (principalement au Mexique et dans certains pays d'Afrique). C'est une cyanobactérie filamenteuse du genre *Arthrospira* possédant une paroi de type Gram négatif

(Girardin-Andréani, 2005). Elle est riche en protéines, vitamines, minéraux, oligo-éléments, et acides gras essentiels. Elle est aussi composée de phycocyanine qui est un pigment respiratoire polypeptidique propre à la spiruline (Belay et al., 1993 ; Girardin-Andréani, 2005). Les spirulines les plus utilisées et les mieux étudiées en médecine sont *Spirulina platensis* et *Spirulina maxima* (Wu et al., 2016). Les effets bénéfiques de la spiruline sur la santé ont été montrés dans plusieurs études, avec des effets anti-oxydants, anti-inflammatoires, immunomodulateurs et des activités anti-cancéreuses, anti-virales et anti-bactériennes. De plus, des effets positifs sont notés chez l'homme dans quelques affections, notamment l'hyperlipidémie, l'obésité ou la malnutrition, le diabète (Belay et al., 1993 ; Girardin-Andréani, 2005 ; Wu et al., 2016). Ces effets sont permis par les différents composés présents dans la spiruline qui ont chacun des propriétés notamment anti-oxydantes, anti-inflammatoires ou immunomodulatrices (**Tableau 4**).

Tableau 4 : Propriétés biologiques et effets des principaux composants présents dans la Spiruline (d'après Wu et al. 2016).

Ingrédients	Propriétés biologiques	Effets spécifiques
Phycocyanine	Anti-oxydant, anti-cancéreux, anti-inflammatoire	Diminution des radicaux peroxydes, de la peroxydation des lipides, du cholestérol total, des lipoprotéines de basse densité, du cox-2, iNOS, ROS, MDA, TNF-alpha, IL-6 et IL-1
Beta-carotène	Anti-oxydant, anti-cancéreux, immunomodulateur, anti-inflammatoire	Inhibition du facteur nucléaire NF-κB, protection contre l'oxygène singulet médiateur de peroxydation lipidique, accumulation intracellulaire de ROS, inhibition de l'expression des gènes inflammatoires
Polysaccharides sulfatés	Anti-oxydant, anti-coagulant, anti-cancéreux, anti-inflammatoire, immunomodulateur, anti-viral, anti-nociceptif, anti-hyperlipidémique, anti-hépatotoxique	Réparation des lésions de l'ADN, protection contre les lésions liées à l'hypoxie, diminution du stress oxydatif (effets sur le nettoyage des radicaux hydroxyles et superoxydes, inhibition de la peroxydation lipidique), iNOS, TNF-alpha, IL-6, IL-8, triacylglycérole plasmatique, cholestérol total, niveau de lipoprotéines plasmatique de basse-densité
Acide gamma-linolenic	Anti-bactérien, anti-oxydant, anti-inflammatoire, anti-cancéreux, anti-fibrotique, anti-angiogénique	Inhibition des beta-sécrétases, diminution des antioxydants contenu dans les cellules tumorales et l'expression des oncogènes Ras et Bcl-2, induction de l'apoptose des cellules tumorales par la production de radicaux libres, peroxydation lipidique et activation de la caspase-3
Sulfolipides	Anti-viral, anti-cancéreux, anti-inflammatoire, anti-prolifératif	Inhibition de l'activité de l'ADN polymérase, diminution de la demande en phosphore, inhibition de la production d'anions superoxydes

II.3.2.2 - La spiruline et le microbiote intestinal

L'effet de la spiruline sur le microbiote intestinal se fait de deux manières : en favorisant les bactéries bénéfiques, et en limitant le développement de bactéries aux effets supposés délétères (**Figure 14**).

La spiruline a la capacité de promouvoir la croissance de bactéries bénéfiques au sein du microbiote intestinal (Belay et al., 1993 ; Finamore et al., 2017). Ces effets sont démontrés majoritairement par des études *in vitro* montrant l'action positive d'un produit extracellulaire de la spiruline sur la croissance *in vitro* de bactéries lactiques (Finamore et al., 2017 ; Parada et al., 1998). D'autres études réalisées *in vivo* sur des souris mettent en évidence la modification de la composition du microbiote intestinal chez des souris nourries avec de la spiruline (Finamore et al., 2017). Elle peut aussi avoir un effet sur les probiotiques. Il a notamment été montré que la présence de Spiruline dans des yaourts a un effet stimulant sur la croissance et sur la survie des Bifidobactéries, des Lactobacilles et des Streptocoques durant la fermentation ou le stockage de ce type de produit (Finamore et al., 2017). Cet effet positif sur les micro-organismes contenus dans les probiotiques serait attribué au niveau élevé en substances azotées notamment en acides aminés libres et en composés phénoliques (**Figure 14**), qui ont une activité stimulatrice de la croissance des probiotiques (Finamore et al., 2017). La spiruline a aussi la capacité d'inhiber la croissance de certaines bactéries Gram-négatives ou -positives, via des métabolites extracellulaires ayant une activité anti-microbienne (Finamore et al., 2017).

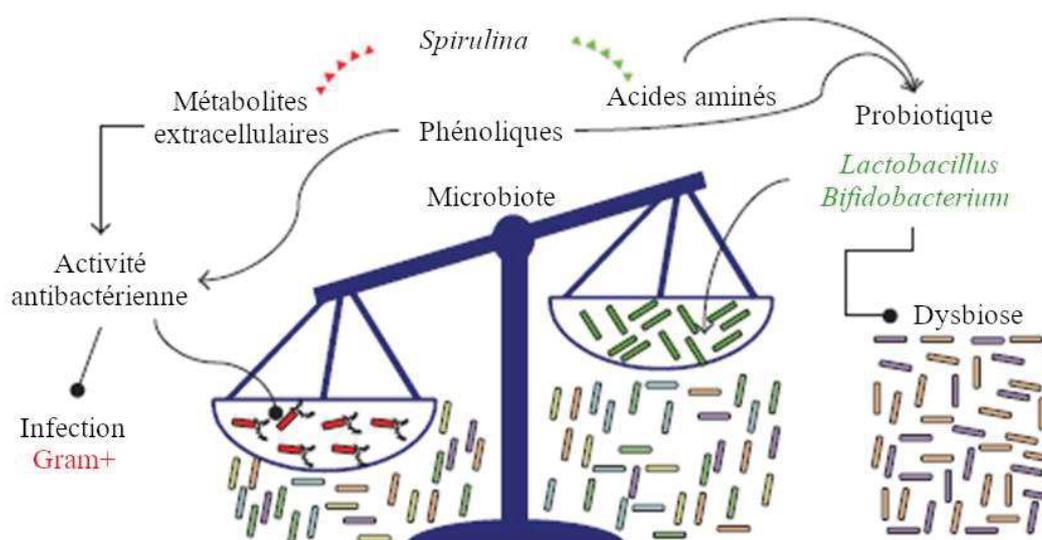


Figure 14 : Effets de la spiruline sur le microbiote intestinal (Finamore et al., 2017).

II.3.2.3 - Les effets anti-inflammatoires et anti-oxydants de la spiruline

La spiruline a des effets anti-inflammatoires qui seraient liés à sa capacité d'inhibition sélective de la cyclo-oxygénase Cox-2, sa capacité à éliminer les radicaux libres et à limiter la peroxydation des lipides (Wu et al., 2016). Elle permet de diminuer l'inflammation et ses dommages chez des individus avec une maladie inflammatoire, comme une colite ou une arthrite (Wu et al., 2016).

Les effets anti-oxydants de la spiruline sont permis par certains constituants, comme la phycocyanine, le bêta-carotène et les vitamines et minéraux qu'elle contient (Wu et al., 2016). L'activité anti-oxydante semble majoritairement due à la phycocyanobiline, un pigment composant la spiruline, et à l'allophycocyanine, une protéine présente dans la spiruline, ces deux composés ayant les propriétés anti-oxydantes les plus fortes (Wu et al., 2016). Les autres constituants, la phycocyanine, la phycocyanobiline et le bêta-carotène, permettent les effets anti-oxydants de la spiruline grâce à leur capacité d'élimination des radicaux libres, de réduction de l'activité de certaines enzymes et d'action sur les voies de transduction des effets anti-oxydants et anti-inflammatoires, notamment en agissant sur le facteur de transcription NF- κ B (Wu et al., 2016).

II.3.2.4 - La spiruline et le système immunitaire

La spiruline est active sur le système immunitaire. Certains composés de cette algue, notamment la phycocyanine ont des effets immunomodulateurs. Ils sont capables de stimuler la production d'anticorps et de modifier l'expression de gènes codant certaines cytokines, les interleukines IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IFN- γ , IL-17, et le TNF- α , en augmentant ou en diminuant la transcription de leurs gènes (Wu et al., 2016).

La spiruline, *Spirulina platensis*, aurait des effets suppresseurs de tumeurs. Cela serait possible de manière indirecte par l'augmentation de la production de TNF α et d'IFN γ (Hirahashi et al., 2002 ; Wu et al., 2016). Les mécanismes impliqués dans les effets immunostimulants sont liés à ses principaux composés, la phycocyanine, la phycocyanobiline et le bêta-carotène (Belay et al., 1993 ; Wu et al., 2016).

La spiruline semble plutôt affecter les cellules de l'immunité innée et les lymphocytes T, la production d'immunoglobulines n'étant pas affectée par la spiruline, mais des études supplémentaires sont nécessaires pour évaluer ses fonctions de manière plus précise (Finamore

et al., 2017). Les études *in vivo* réalisées chez l'homme montrent de manière générale une augmentation de l'activité des cellules NK suite à la supplémentation en spiruline. Mais ces effets sont modulés par la durée de la supplémentation et la quantité de Spiruline administrée quotidiennement (Finamore et al., 2017 ; Hirahashi et al., 2002). Le mécanisme n'est pas clairement établi, mais la spiruline pourrait former un complexe de récepteurs favorisant l'activation des cellules immunitaires par les cytokines (Wu et al., 2016).

III - Les applications pratiques

III.1 - Les recommandations en nutriments essentiels chez les bovins

La ration de base d'un bovin doit fournir à l'animal les nutriments nécessaires en qualité et en quantité suffisantes pour le bon fonctionnement de son organisme dans l'état physiologique où il se trouve. Les apports recommandés en nutriments essentiels sont notamment définis dans les tables NRC (National Research Council) et les tables INRA (Institut National de la Recherche Agronomique).

Les recommandations concernant les apports en minéraux sont tirées des recommandations de l'INRA éditées en 1998 et mises à jour en 2007 (**Tableau 5**). Les recommandations concernant les apports en vitamines sont tirées du NRC 2001. Il n'existe pas de recommandation concernant l'apport des vitamines B, les données disponibles concernant l'apport permettant une amélioration de la santé des vaches (**Tableau 6**) (Meschy, 2007 ; National Research Council (U.S.), 2001).

Tableau 5 : Apports en oligo-éléments recommandés chez les bovins (Meschy, 2007).

Minéraux	Apports recommandés (g/kg MS)	Seuil de toxicité (g/kg MS)
Cuivre	10	30
Zinc	50	250
Manganèse	50	1000
Iode	0,2-0,8	8
Sélénium	0,1	0,5
Molybdène	0,1	3
Cobalt	0,3	10

Tableau 6 : Apports recommandés en vitamines chez les bovins (Meschy, 2007 ; National Research Council (U.S.), 2001).

Vitamines		Apports recommandés (UI/kg MS)		Limite de toxicité
		Moins de 40% concentré	Plus de 40% concentré	
Vitamine A	Lactation	4200	6600	66000
	Gestation	6000	9000	
Vitamine D		1000		10000
Vitamine E	Lactation	15	40	2000
	Gestation	25	-	
Biotine (apport permettant une amélioration de la santé)		20 mg/jour		

Dans la suite de cette partie nous nous intéresserons aux effets bénéfiques d'une supplémentation en nutriments essentiels, c'est-à-dire lorsque l'on fournit à l'animal des quantités en nutriments supérieures aux apports recommandés.

III.2 - L'action à titre préventif

III.2.1 - Le veau nouveau-né

III.2.1.1 - Renforcement des défenses immunitaires propres du veau nouveau-né

La diarrhée est l'une des affections les plus fréquentes chez le veau nouveau-né. Elle est multifactorielle et principalement liée à la prolifération digestive de germes et à la colonisation de la muqueuse intestinale par des agents pathogènes. A la naissance, les veaux n'ont pas de microbiote intestinal, la colonisation du tube digestif débutant après la naissance par l'ingestion de micro-organismes présents dans le tractus génital de la vache (si naissance par les voies naturelles), le colostrum et l'environnement de vie du couple mère-veau. L'absence de microbiote intestinal constitue un terrain favorable à l'invasion de l'épithélium intestinal par des agents pathogènes. Il paraît donc intéressant de s'intéresser aux probiotiques et aux prébiotiques, afin d'ensemencer ou de renforcer le microbiote intestinal. Plusieurs études cliniques ont montré l'intérêt de l'administration de probiotiques chez des veaux nouveau-nés. Elle permet une diminution de la sévérité et de la durée de la diarrhée, avec une efficacité qui semble être plus élevée quand les animaux sont soumis à une situation de stress (Uyeno et al., 2015).

L'apport de probiotiques dans l'alimentation des veaux nouveau-nés a aussi un effet bénéfique sur la production d'anticorps. Une étude a montré que l'apport de *Lactobacillus acidophilus* et de *Lactobacillus plantarum* dans l'aliment d'allaitement des veaux âgés d'une semaine permettait une augmentation significative de la quantité d'IgG circulantes, et cela dès deux semaines après le début de la supplémentation (Al-Saiady, 2010).

Les prébiotiques ont un effet bénéfique lorsque des troubles digestifs apparaissent. Une diminution de la sévérité de la diarrhée chez des veaux a été mise en évidence lors de l'apport de 2g par jour de mannan-oligosaccharides dans le lait. Les résultats sont les mêmes que ceux observés après administration d'antibiotiques (Heinrichs et al., 2003). Les mêmes résultats ont été observés lors de l'apport de galactosyl-lactose (Quigley et al., 1997).

Toutefois, d'autres études sont en désaccord avec ces résultats. Ces dernières n'ont pas mis en évidence de différence significative des paramètres sanguins, notamment pour le nombre de cellules immunitaires, ni de différence pour les signes digestifs malgré une légère diminution de l'excrétion fécale de bactéries. Ces résultats, en contradictions avec la majorité des études, pourraient s'expliquer par le fait qu'ils ont été obtenus chez des veaux en bonne santé, et non soumis à un stress. Le bénéfice des probiotiques ou des prébiotiques serait donc plus marqué lorsqu'ils sont administrés à des animaux ayant une santé altérée ; ils permettraient de limiter l'apparition des affections, ou de réduire la sévérité des affections chez des animaux à risque élevé de déclarer ces signes (A.J. Heinrichs et al., 2009 ; Mohamadi Roodposhti et Dabiri, 2012).

L'apport de β -glucanes chez le veau nouveau-né permet de favoriser le développement du microbiote intestinal avec des effets sur sa composition. La supplémentation est associée à une diminution de la quantité de bactéries pathogènes *E.coli* et à une augmentation du nombre de bactéries favorables du genre *Lactobacillus*. Elle a aussi un effet sur la structure de la barrière intestinale, en améliorant la taille des villosités, cela permettant une amélioration de la digestion. Les β -glucanes ont la capacité d'activer l'immunité. Il a été montré que l'administration de β -glucanes était associée à une activation des macrophages et à une augmentation de la concentration des anticorps dans le sérum des veaux. Leur utilisation chez les veaux nouveau-nés semble intéressante afin de favoriser le développement de leur propre système immunitaire.

Les études investiguant les bénéfices de la supplémentation en vitamine E chez les veaux nouveau-nés ont mis en évidence que l'apport d' α -tocophérol par voie orale ou injection systémique permet d'augmenter de manière significative la réponse des lymphocytes à une stimulation (Reddy et al., 1986 ; 1987). En effet les veaux ayant reçu une supplémentation en vitamine E par voie orale ont une réponse vaccinale contre l'herpès virus bovin BoHV-1 supérieure après la deuxième injection ; cet effet était plus marqué pour des apports de vitamine E de 125 et 200 UI par jour. Dans ce même cas, la réponse des lymphocytes à une stimulation était supérieure, cette augmentation étant liée à une diminution de la concentration du cortisol lors de la supplémentation en vitamine E (Reddy et al., 1987). Dans une autre étude, la supplémentation à base d' α -tocophérol par voie orale ou après une injection de 1400 mg par semaine permet une augmentation significative de la quantité d'IgM (Reddy et al., 1986).

La vitamine C semble avoir un intérêt chez le veau. Plusieurs études ont mis en évidence l'effet de la supplémentation en vitamine C sur les fonctions des neutrophiles et sur la réponse anticorps après vaccination. Cet apport supplémentaire de vitamine C permet de prévenir la diarrhée chez le veau et de diminuer les signes respiratoires (Matsui, 2012). En effet une supplémentation en acide ascorbique par voie orale pendant 3 semaines est associée à un nombre moins grand de veaux avec de la diarrhée. Cet effet semble être associé à une concentration plasmatique en acide ascorbique plus élevée chez les animaux supplémentés. D'autres études ont montré que les veaux en bonne santé ont une concentration plasmatique en acide ascorbique plus élevée que les animaux avec une affection respiratoire ou digestive (Sahinduran et Albay, 2004). Des revues de cas cliniques vont aussi dans le sens d'un effet préventif de l'apport d'acide ascorbique chez le veau nouveau-né, en particulier sur l'incidence des affections digestives (Hemingway, 1991). Une autre étude a montré que l'apport d'acide ascorbique pendant les trois premières semaines de vie du veau permet une diminution significative de l'incidence de la diarrhée, avec un risque 2,8 fois moindre que les veaux non supplémentés (Seifi et al., 1996). Il se pourrait toutefois que l'effet bénéfique de la supplémentation en acide ascorbique sur le système immunitaire soit lié aux conditions d'élevage, le bénéfice d'une telle supplémentation étant observé quand les animaux sont élevés dans des conditions d'élevage défavorables, mais pas forcément lorsque les conditions sont optimales. C'est ce qui pourrait expliquer les résultats variables entre les études (Cummins et Brunner, 1989). D'après ces études les quantités d'acide ascorbique à distribuer au cours des trois premières semaines de vie de l'animal sont : de 3g par jour la première semaine, 2g par

jour la deuxième semaine et 1g par jour la troisième semaine (Hemingway, 1991 ; Seifi et al., 1996).

Concernant les acides gras, une étude a montré que l'apport d'acides linoléique et linoléique au-delà des recommandations à des veaux nés de mères dont la ration était déficitaire en acides gras diminuait la sévérité de la diarrhée, parallèlement à l'augmentation de la quantité d'acides gras ingérée et retardait l'âge d'apparition de la diarrhée. Aucun effet sur les troubles respiratoires n'a été observé. Concernant les effets sur le système immunitaire, l'étude n'a pas mis en évidence de bénéfice significatif de cette consommation sur les fonctions immunitaires. Cette étude a permis d'établir la quantité d'acide linoléique et d'acide linoléique que devrait consommer des veaux non sevrés pour obtenir des effets bénéfiques sur l'immunité et sur l'apparition et la sévérité de la diarrhée néonatale. Il a été établi que l'apport de 3 à 5 g par jour d'acide linoléique, et de 0,3 à 0,6 g par jour d'acide alpha-linolénique permettait de tels bénéfices (Garcia et al., 2015). Toutefois, ces effets ont été démontrés chez des animaux provenant de mères n'ayant pas reçu d'apport d'acide gras pendant la gestation. Il se pourrait donc que les effets observés soient différents lorsque les veaux sont nés de mères consommant une ration équilibrée, puisqu'une autre étude réalisée sur des veaux dont les mères n'étaient pas carencées en acides gras n'a pas montré de différence sur la consistance des fèces (Ghasemi et al., 2017). Une autre étude a obtenu des résultats similaires (Ballou et DePeters, 2008).

Les autres types de produits pouvant être utilisés sont les extraits bruts avec notamment les plantes médicinales. L'utilisation d'extrait de *Macleaya cordata* permettrait de diminuer les affections respiratoires des veaux nouveau-nés. L'utilisation en prévention consiste à l'ajout de 10g par veau et par jour d'extrait de *Macleaya cordata* dans le lait jusqu'à 25 jours d'âge. L'apport de cet extrait a permis de diminuer l'incidence des maladies respiratoires. Cette utilisation n'a pas d'effet sur la prévention de la diarrhée néonatale (Köroğlu, 2019).

La spiruline semble aussi avoir des effets sur l'immunité des veaux nouveau-nés et leur susceptibilité aux affections. L'apport de 6 mg par jour de spiruline dans l'aliment d'allaitement pendant 45 jours est associé à une augmentation significative de la quantité de leucocytes et de la quantité de globulines à partir de 45 jours de supplémentation, sans avoir d'effet sur la quantité d'IgG et d'IgM. Une tendance à la diminution de l'incidence des principales affections chez les veaux nouveau-nés est également rapportée. Aucun effet sur la croissance des veaux

n'a cependant été observée. Ces résultats sont en accord avec d'autres études récemment publiées (Ghattas et al., 2019).

III.2.1.2 - Amélioration de la qualité du colostrum

Le colostrum constitue une source primordiale d'anticorps pour le veau nouveau-né. Outre les recommandations classiques permettant un transfert de l'immunité colostrale adapté, il peut être intéressant de connaître l'effet d'une supplémentation de la mère sur la composition du colostrum, notamment sa teneur en immunoglobulines. L'apport d'oligo-éléments organiques au-delà des recommandations par voie orale chez des vaches en gestation au début de la période sèche a permis une augmentation significative de la quantité d'anticorps dans le colostrum, évaluée à 19%, sans avoir d'effet sur sa composition en oligo-éléments. La mortalité des veaux issus de ces mères était plus faible, mais cet effet n'est vrai que pour les veaux nés de vaches multipares. Aucune différence sur l'apparition d'affections chez ces vaches n'a été observée (Formigoni et al., 2011).

III.2.1.3 - Les produits disponibles sur le marché

Actuellement, les produits commercialisés avec une indication sur leur capacité à renforcer les défenses immunitaires des veaux nouveau-nés sont majoritairement des composés présentés dans le paragraphe I et II. Dans la majorité des cas, ce sont des probiotiques, des minéraux et des vitamines ; dans certains cas, on trouve des extraits de plantes.

Différents types de produits sont disponibles sur le marché selon la période d'utilisation et l'objectif recherché :

- certains peuvent être utilisés dans le but d'optimiser le transfert colostrale afin de favoriser l'immunité passive et d'ensemencer le tube digestif du veau nouveau-né avec des bactéries bénéfiques. Ces produits contiennent principalement des probiotiques, des prébiotiques, du colostrum, des vitamines et des extraits de plantes, comme *Macleaya cordata*. Ces produits peuvent être utilisés dès la naissance du veau avec l'administration du colostrum maternel. Ils sont utilisés en compléments de celui-ci et non en substitution ;

- d'autres sont utilisés plutôt dans le cadre de la gestion des troubles digestifs, comme la diarrhée néonatale ou lors du sevrage. La composition de ces produits comprend des vitamines, des minéraux et des extraits de plantes, certains contenant éventuellement des probiotiques. Il

semblerait qu'il y ait un plus grand intérêt à l'utilisation de produits contenant des probiotiques ou des prébiotiques afin de rétablir la flore intestinale ;

L'administration peut se faire dès la naissance du veau lorsque l'on se trouve dans un élevage avec une incidence élevée de diarrhée néonatale ou en complément de la prise en charge de la diarrhée du veau.

- les produits destinés à la gestion des troubles respiratoires des veaux sont dans la majorité des cas composés d'extraits de plantes. Au vu des éléments présentés dans le paragraphe II.5.1 de la deuxième partie, les produits composés de *Macleaya cordata* semble avoir un intérêt dans la prévention des troubles respiratoires. La présence de vitamines, notamment de vitamine C, est aussi un élément favorable ;

- la supplémentation en oligo-éléments et en vitamines, comme vu précédemment favorise les défenses immunitaires.

III.2.2 - Les veaux sevrés

III.2.2.1 - L'apport de vitamines et d'oligo-éléments

Les veaux sont soumis lors du sevrage à différents facteurs de risques responsables d'affections notamment respiratoires. Des études ont recherché les effets de l'apport de nutriments essentiels tels que les vitamines et les oligo-éléments au-delà des recommandations sur les performances et la santé des animaux entrant en atelier d'engraissement. S'il est admis que les états de carences en vitamines et oligo-éléments chez les animaux sont associés à un moins bon fonctionnement des défenses immunitaires (Spears, 2000), les bénéfices de leur apport au-delà des recommandations ne sont pas clairs.

Une méta-analyse réalisée en 2009 a analysé les résultats d'études publiées entre 1950 et 2006 visant à évaluer les effets de la supplémentation en vitamine E et en sélénium sur la santé et les performances des animaux à l'engraissement. Les résultats obtenus semblent mettre en évidence une tendance à la diminution de la morbidité lors de la supplémentation par voie orale en vitamine E. Une seule étude met en évidence une diminution significative, toutefois le groupe contrôle ne recevait aucune complémentation en vitamine E ce qui pourrait être un biais dans les résultats du fait d'un possible état de carence de ces animaux. Il semblerait toutefois que l'apport à long-terme de vitamine E soit associé à une diminution significative de la morbidité, plus que l'apport au-delà des quantités recommandées. Cette méta-analyse n'a pas trouvé d'effets bénéfiques de la supplémentation en sélénium par voie orale qu'elle soit associée

ou non à une supplémentation en vitamine E. La supplémentation par injection en vitamine E et en sélénium, seule ou en association, n'a pas d'effet significatif sur la morbidité des animaux à l'engraissement (Cusack et al., 2009). Au contraire, une autre revue met en évidence l'existence de deux études montrant les effets bénéfiques de la supplémentation en vitamine E des veaux après leur entrée à l'engraissement. L'apport de vitamine E dans le premier mois suivant l'arrivée des veaux a permis une augmentation du gain de poids et une diminution du nombre de jours durant lesquels les animaux étaient malades et de la morbidité de 13,4%. Ces effets ont été notés pour une supplémentation à hauteur de 1600 UI par animal par jour les 21 premiers jours puis 800 UI par animal et par jour les 7 derniers jours. Il semblerait de plus qu'un apport trop faible de vitamine E ne soit pas associé à une détérioration des performances puisque certaines études n'ont pas noté de bénéfices lors de la supplémentation de 0 à 200 UI par animal et par jour pendant 131 jours (McDowell et al., 1996). Il semblerait aussi que l'injection d' α -tocophérol à l'entrée en engraissement permette d'augmenter la production d'anticorps (Nockels, 1996).

De même, les effets de la supplémentation concomitante en vitamines A, D, E et C à l'entrée des veaux à l'engraissement ne semble pas avoir d'effet significatif sur le nombre d'animaux atteints d'affections respiratoires. Toutefois, il semblerait que l'injection de 5g de vitamine C en parallèle de la mise en place d'un traitement antibiotique permette une réduction de la mortalité des veaux atteints d'affections respiratoires (Cusack et al., 2008).

L'intérêt de l'apport de certains oligo-éléments a été analysé dans une étude où des veaux en pré-conditionnement ont reçu pendant 45 jours une supplémentation avec un mélange de cuivre, zinc, cobalt et manganèse. Il n'a pas été mis en évidence d'effet significatif de cette supplémentation sur le taux de morbidité et de mortalité (Lippolis et Cooke et Silva et al., 2017).

Finalement, il n'est pas clairement établi que l'apport de vitamines et d'oligo-éléments au-delà des recommandations ait un effet stimulant sur les défenses immunitaires des veaux à l'engraissement et permette une réduction de l'incidence des affections. Toutefois, durant ces périodes de mise en lot, les animaux sont soumis à un stress élevé pouvant conduire à une diminution de l'ingestion d'aliment et donc à des carences en nutriments essentiels. Dans ces cas, l'apport de vitamines et de minéraux chez des animaux probablement en état de carence peut être bénéfique pour le fonctionnement de leur défenses immunitaires. Une étude a révélé que les veaux présentant des carences en sélénium au moment du sevrage avaient encore une

concentration sanguine en sélénium faible, 3 semaines après le sevrage, et cela malgré des apports en vitamines et minéraux respectant les recommandations. La supplémentation en sélénium a permis une augmentation des concentrations sanguines en sélénium et une augmentation de l'activité de la glutathion peroxydase (Beck et al., 2005).

III.2.2.2 - L'apport d'agents biologiques et de molécules chimiques

Les produits contenant des agents biologiques, comme les probiotiques, ont montré leur intérêt notamment dans les contextes d'affections digestives des veaux nouveau-nés. Leur utilisation chez des veaux plus âgés peut sembler intéressante en raison de la nécessité de maintenir un équilibre du microbiote intestinal dans des contextes de changements alimentaires parfois brutaux. Peu d'études sont disponibles sur les bénéfices d'une telle utilisation sur leurs défenses immunitaires et sur l'incidence des principales affections. Une étude a mis en évidence une tendance à la réduction de l'excrétion d'*E. coli* lors de l'administration de probiotiques. Toutefois les résultats ne sont pas significatifs et l'incidence des troubles digestifs pouvant être associés n'a pas été investiguée, ce qui ne permet pas d'émettre avec certitude des recommandations concernant la prévention par l'administration de probiotiques des affections digestives chez les veaux à l'engraissement (Ran et al., 2018).

D'autres études ont recherché les effets de l'administration de produits immunostimulants sur l'incidence des affections respiratoires. Dans ces études, les produits utilisés sont des mélanges de différents immunostimulants et les résultats obtenus entre les deux études sont contradictoires. Une première étude met en évidence une diminution de l'incidence des affections respiratoires durant la période précédant le transport des veaux en atelier d'engraissement. Dans ce cas, les veaux avaient reçu un mélange de probiotiques, de prébiotiques et de béta-glucanes dès la mise en lot. Aucun effet significatif sur l'incidence des affections respiratoires n'a été noté dans la période suivant l'entrée en atelier d'engraissement (Silva et al., 2018). Une autre étude a investigué les effets de l'administration à des veaux à l'engraissement de deux types d'immunostimulants chacun constitué d'un mélange de levures *Saccharomyces cerevisiae*, de produit de fermentation de champignons, de vitamines et de minéraux ou d'un mélange de colostrum, de polysaccharides dérivés de plantes, de probiotiques produisant des lactates, de vitamines et de minéraux. Il a été noté un renforcement de l'immunité innée par l'augmentation de la concentration de certains effecteurs, l'interleukine

IL-8 et le facteur de nécrose tumoral TNF- α . Toutefois aucun effet significatif sur l'incidence des affections respiratoires n'a été observé (Lippolis et Cooke et Schumacher et al., 2017).

III.2.2.3 - L'apport d'extraits végétaux

Peu d'études ont été réalisées sur l'impact de l'utilisation d'extraits végétaux sur les affections des veaux en atelier d'engraissement. Une étude a été réalisée pour investiguer les effets de l'administration d'alcaloïdes isoquinolines, composant extrait de la plante *Macleaya cordata*, sur les performances de veaux à engraissement. Elle ne met pas en évidence d'effets sur les performances des veaux mais augmente le rendement de carcasse. L'impact sur la santé des animaux n'a pas été étudié (Michels et al., 2018). Aucune autre information n'a été trouvée concernant des recommandations pour la prévention des affections respiratoires chez les veaux sevrés. Au vu des résultats bénéfiques obtenus lors de l'administration de *Macleaya cordata* à des veaux nouveau-nés sur les affections respiratoires (Köroğlu, 2019), son utilisation peut sembler intéressante dans la prévention de leur apparition, mais des études supplémentaires chez les veaux sevrés sont nécessaires.

III.2.3 - La vache en période peripartum

III.2.3.1 - L'apport de vitamine E et de sélénium au-delà des recommandations

En période peripartum, les études réalisées semblent montrer que la supplémentation en vitamine E et en sélénium a un effet bénéfique sur le système immunitaire de la vache. Le bénéfice est principalement lié aux propriétés anti-oxydantes et permet une diminution des principales affections qui apparaissent pendant cette période, c'est-à-dire principalement des affections de la sphère génito-mammaire.

L'étude *in vitro* des capacités d'élimination des agents pathogènes par les neutrophiles a permis de montrer que la supplémentation en vitamine E de vaches laitières pendant la période sèche et pendant les 21 premiers jours de la lactation était responsable d'une augmentation des capacités d'élimination de bactéries pathogènes, comme *Staphylococcus aureus* et *Escherichia coli* (**Figure 15**), sans pour autant avoir d'effet sur leurs capacités de phagocytose. L'apport de sélénium a permis un maintien du niveau d'activité de la glutathion peroxydase entre 21 et 51

jours après le vêlage (Hogan et al., 1990). Dans cette même étude, la supplémentation en sélénium n'était pas associée à une augmentation significative des capacités d'élimination des agents pathogènes par les neutrophiles.

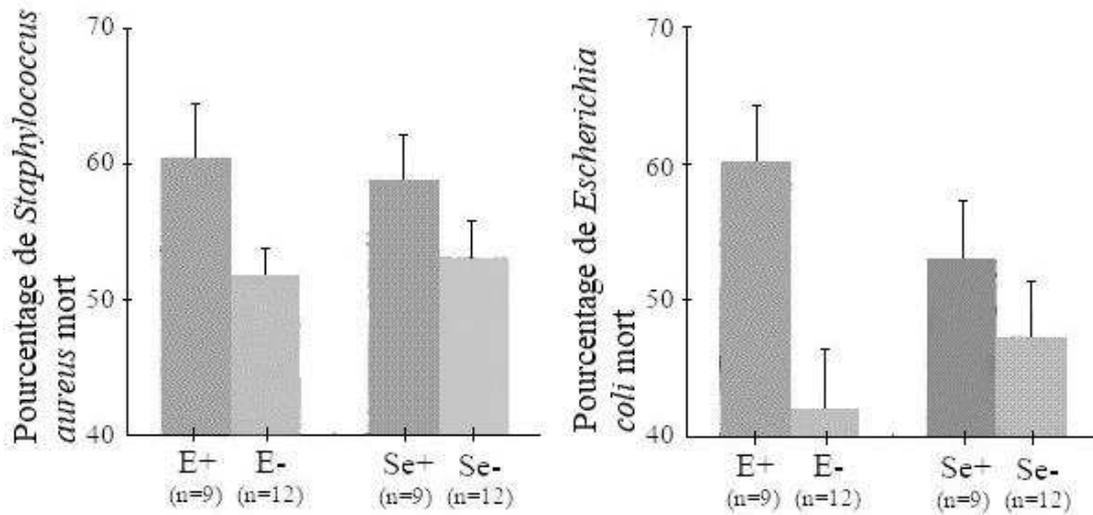


Figure 15 : Pourcentage de bactéries éliminées par les neutrophiles sans supplémentation en vitamine E (E-) et sélénium (Se-), ou avec une supplémentation en vitamine E (E+) et sélénium (Se+) (Hogan et al., 1990).

Une autre étude *in vitro* a permis d'évaluer l'effet de la supplémentation en vitamine E sur la capacité d'élimination des bactéries par les neutrophiles et de préciser le mode d'administration et le moment où les capacités d'élimination sont les plus élevées. Dans cette étude, les vaches ont reçu soit une supplémentation alimentaire en vitamine E avec 1040 UI par jour en plus de l'apport de vitamine E dans la ration de base pendant toute la période sèche, et avant le vêlage où les vaches ont reçu deux injections de vitamine E par voie sous-cutanée (3000 UI, 10 jours et 4 jours avant la mise bas). Les résultats obtenus ont montré que l'apport supplémentaire de vitamine E par voie parentérale permettait une augmentation des capacités de bactéricidie des neutrophiles dès le vêlage alors que la supplémentation dans la ration permettait une augmentation de cette propriété seulement au bout de 4 semaines après le vêlage (**Figure 16**). Dans cette étude, la supplémentation par voie parentérale semble donc plus intéressante car elle permet de stimuler les fonctions des neutrophiles autour du vêlage, qui correspond à la période où le risque infectieux est le plus marqué (Hogan et al., 1992).

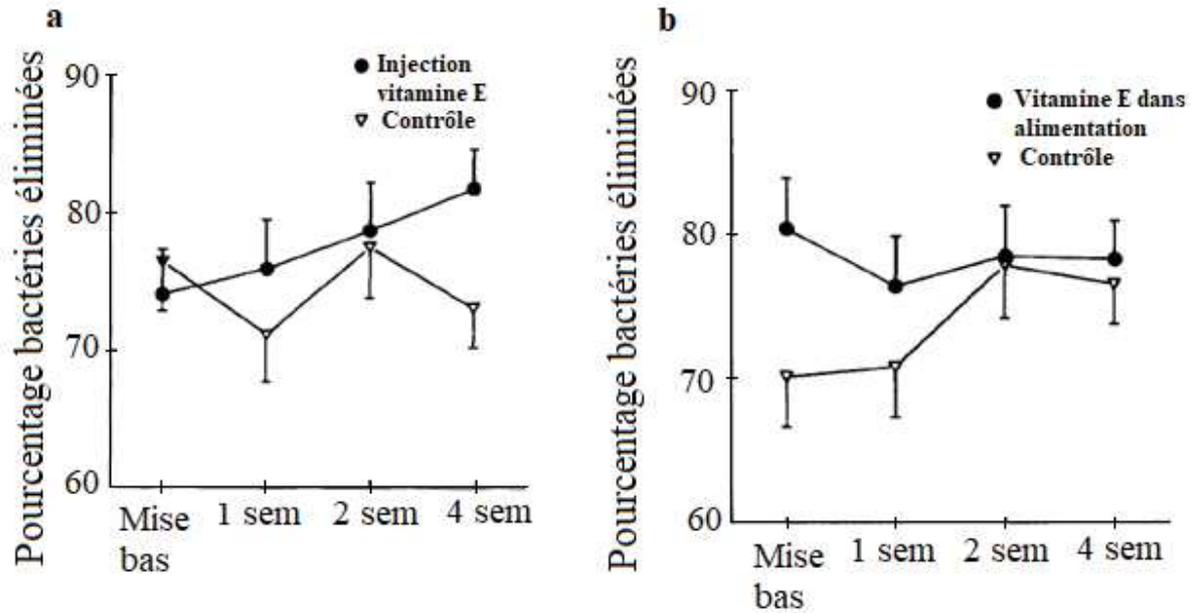


Figure 16 : Pourcentage d'élimination intracellulaire des bactéries par les neutrophiles avec ou sans de vitamine E administrée par injection sous-cutanée (figure 16.a) ou dans l'alimentation (figure 16.b) (Hogan et al., 1992).

L'apport au-delà des recommandations en vitamine E et en sélénium est associé à un effet bénéfique sur la réduction d'apparition des affections de la sphère génito-mammaire qui sont très fréquentes à ce stade physiologique. Plusieurs études montrent une diminution de l'incidence des mammites cliniques et de la durée des signes cliniques avec des pourcentages de réduction pouvant varier d'une étude à l'autre, bien que les réductions soient relativement proches (Hogan et al., 1993). L'apport supplémentaire de vitamine E dans la ration à raison de 740 UI par vache et par jour dès le tarissement permet une diminution de l'incidence des mammites cliniques de 37%, et une diminution de leur durée de 44%. La supplémentation en sélénium par injection intramusculaire 21 jours avant la mise-bas à raison de 0,1 mg/kg permet une diminution de 12% de l'incidence des mammites et de 46% de la durée d'expression des signes cliniques associés. La combinaison d'une supplémentation en vitamine E et en sélénium n'a pas plus d'impact sur la diminution de l'incidence de cette affection mais permet de diminuer la durée de son expression clinique de 62% (Smith et al., 1984).

La supplémentation en vitamine E et en sélénium a aussi un effet sur les affections de l'appareil reproducteur apparaissant après le vêlage. La supplémentation combinée de sélénium et de vitamine E permet une diminution de l'incidence de la rétention placentaire et des kystes ovariens (Harrison et al., 1984). Seul l'apport de sélénium au-delà des recommandations permet une diminution de l'incidence des métrites en période post-partum, avec une diminution de 83%

à 65%, l'association d'une supplémentation en sélénium et en vitamine E permet une diminution de l'incidence à 57% ; toutefois, l'apport supplémentaire de vitamine E seul n'a aucun effet sur l'apparition des métrites. Les quantités de vitamine E et de sélénium apportées en supplément correspondent à celles citées précédemment (Harrison et al., 1984).

En résumé, l'apport de vitamine E et de sélénium au-delà des recommandations NRC permet de diminuer l'incidence des principales affections touchant les vaches dans la période peripartum. L'apport de sélénium doit être supérieur à 0,3 ppm, soit 3 mg par jour en période sèche et 6 mg par jour en lactation. En se basant sur les expériences réalisées *in vivo*, la valeur de 0,1 mg/kg de sélénium administré par injection intra-musculaire semble correcte. Il est recommandé de respecter des concentrations sanguines en sélénium comprises entre 0,2 µg/ml et 1 µg/ml (Hogan et al., 1993 ; Smith et al., 1984). Concernant la vitamine E, un apport de 1000 UI par jour pendant la période sèche et pendant la période de lactation semble être associé à des effets bénéfiques. Il peut aussi être intéressant pour les animaux ayant un risque d'apparition de ces affections plus grand, de réaliser deux injections de vitamine E à 3000 UI, 10 et 5 jours avant la mise-bas, ce qui permettrait d'avoir des neutrophiles avec des capacités anti-microbiennes optimales au moment du vêlage (Hogan et al., 1993 ; Smith et al., 1984).

III.2.3.2 - L'apport de minéraux et d'oligo-éléments

L'apport de zinc au-delà des recommandations pendant la période peripartum, de 40 jours avant la mise-bas jusqu'à 100 jours après la mise-bas, a permis une diminution de l'incidence des mammites. Les mêmes résultats ont été observés lors de l'apport combiné de zinc, de cuivre et de manganèse entre 6 semaines avant la mise-bas et 305 jours après la mise bas (Wilde, 2006). Le zinc aurait aussi un effet préventif sur l'apparition des boiteries, qui constituent des affections fréquentes en période peripartum. Le zinc jouant un rôle important dans la kératinisation, une supplémentation permet une amélioration de l'aspect microscopique de la corne et de sa résistance. Une supplémentation sur une longue période, 12 mois, a permis de diminuer les érosions de la corne et les infections podales (Wilde, 2006).

Les effets de l'apport combiné au-delà des recommandations de minéraux sur les affections génito-mammaires et sur le système immunitaire semblent montrer qu'il n'y a pas de bénéfice significatif sur les métrites ou sur l'immunité générale (Bicalho et al., 2014). En revanche, cela permettrait une diminution significative de l'incidence des mammites uniquement chez des

vaches multipares, cet effet n'étant pas observé chez les primipares (Machado et al., 2013). Dans ces études, la supplémentation a été effectuée par la réalisation de deux injections en période pré-partum, il serait intéressant de savoir si les résultats seraient identiques lors d'une supplémentation par voie orale pendant une plus longue période. Aucune étude n'a été trouvée sur ce sujet.

III.2.3.3 - L'apport d'autres nutriments

L'intérêt de l'apport d'autres nutriments essentiels au-delà des valeurs recommandées n'est pas clairement établi.

Les études réalisées *in vivo* ont montré des résultats différents quant au bénéfice d'une supplémentation en vitamine A et en β -carotène. Pour certaines, cet apport au-delà des recommandations apporte un effet bénéfique au système immunitaire au niveau mammaire, tandis que dans d'autres études, l'apport supplémentaire de vitamine A et de β -carotène n'a pas d'impact sur l'incidence des mammites. Le β -carotène a toutefois un effet positif sur la diminution du taux de rétention placentaire lorsqu'il est apporté au-delà des seuils recommandés. Au vu de l'inconstance des résultats et du petit nombre d'études réalisées la supplémentation en vitamine A ne semble pour l'instant pas présenter un intérêt majeur pour diminuer l'incidence des affections survenant en période peripartum (Akordor et al., 1986 ; Oldham et al., 1991).

Les mêmes conclusions peuvent être faites concernant la supplémentation en vitamine C, avec des résultats d'études inconstants concernant la prévention des affections (Carroll et Forsberg, 2007).

Peu d'études sont disponibles sur l'effet d'une supplémentation en acides aminés sur les affections de la période peripartum. Les quelques études réalisées ont étudié l'effet d'un apport supplémentaire de méthionine protégée, suggérant son effet bénéfique sur les fonctions immunitaires sans avoir vraiment décrit d'effet sur l'incidence des affections liées à un déficit d'immunité pendant cette période (Osorio et al., 2013). Une autre étude a analysé l'effet de l'apport de glutamine au niveau duodénal sans avoir réussi à montrer un effet bénéfique sur l'incidence des principales affections (Doepel et al., 2006).

III.2.3.4 - L'apport d'extraits bruts

Les effets immunostimulants de l'*Echinacea purpurea* lors de son administration chez des vaches en période peripartum ont été étudiés. Ils sembleraient qu'ils dépendent du type de préparation, de la dose et de la période d'administration. Ainsi selon les différentes études réalisées les effets identifiés ne sont pas les mêmes. De ce fait, il semble que l'apport de 300g par jour de plante entière sèche pendant 3 semaines, dès 10 jours avant la mise-bas, permette une augmentation significative de la quantité d'immunoglobulines chez les vaches 3 semaines après le vêlage. Mais cet apport ne permettrait pas de modifier de manière significative la quantité d'immunoglobulines dans le sérum des veaux, ni dans le colostrum et n'a aucun effet sur la concentration des cellules somatiques dans le lait. D'autres études ont mis en évidence une diminution significative de la concentration cellulaire après l'ajout d'*Echinacea* dans l'alimentation (Dymnicka et al., 2004).

Chez la vache adulte de manière générale, les probiotiques et les prébiotiques permettent principalement d'améliorer la digestion des fibres par le microbiote ruminal, et de modifier l'environnement ruminal, principalement en stabilisant le pH. Certaines levures contenues dans les probiotiques, c'est le cas de *Saccharomyces cerevisiae*, contribuent à la croissance des micro-organismes ruminiaux, par l'apport de vitamines, d'oligoéléments et d'acides aminés, contribuant ainsi à la stabilisation de l'environnement ruminal. Aucune étude ne montre les bénéfices de l'utilisation des probiotiques sur l'apparition d'affections, toutefois l'effet sur l'environnement ruminal et sur la digestibilité des fibres alimentaires peut indirectement avoir un effet sur la santé générale de l'animal en diminuant le risque d'apparition d'autres affections non liées à un déficit immunitaire (Uyeno et al., 2015).

Les bactéries se trouvant dans la flore du tractus vaginal, l'apex du trayon et dans les fèces, comme les *Lactobacilles*, semblent avoir la capacité d'inhiber d'autres micro-organismes pathogènes. Il a été suggéré que ces micro-organismes pourraient être utilisés comme probiotiques pour prévenir l'apparition de certaines infections, notamment les métrites chez la vache (Nader-Macías et al., 2008 ; Otero et al., 2006). A ce jour, aucune étude n'a été publiée sur les bénéfices d'une telle utilisation.

III.2.3.5 - Les produits disponibles sur le marché

Comme pour les produits destinés aux veaux, ceux à destination des vaches adultes sont souvent composés de plusieurs des types de suppléments précédemment présentés. Les produits disponibles sont destinés à être utilisés dans le cadre de :

- la gestion des mammites, les produits intéressants pour cette période sont ceux contenant du sélénium, de la vitamine E, et éventuellement de l'*Echinacea purpura* sous forme de plante entière sèche ;
- la préparation au vêlage, avec des produits contenant principalement du sélénium et de la vitamine E mais aussi d'autres oligo-éléments ;
- la supplémentation en oligo-éléments et en vitamines. Il existe des produits sous forme de bolus qui permettent d'apporter des oligo-éléments et des vitamines ;
- le maintien de l'équilibre de la flore intestinale. Dans ce cas il faut s'assurer que les éléments ne soient pas dégradés dans le rumen ; il doit s'agir de molécules rumino-résistantes. Certains produits contiennent des probiotiques, et l'utilisation de tels produits chez la vache adulte ne semble pas présenter un grand intérêt pour le renforcement des défenses immunitaires.

III.2.4 - Les génisses laitières

De manière générale, les études réalisées chez les vaches en période peripartum incluent des génisses laitières, les recommandations faites pour la prévention des mammites durant cette période physiologiques pouvant être appliquées aux génisses laitières (Heinrichs et al., 2009).

La supplémentation en vitamine E et en sélénium, qui permet une réduction de la prévalence des infections intra-mammaires de 42% et une diminution de l'incidence des mammites cliniques pendant les quatre premiers jours de la lactation de 57%. Ces résultats ont été obtenus avec une supplémentation avec 0,1 mg/kg de sélénium en injection sous-cutanée 21 jours avant le vêlage puis de 0,3 mg/kg de sélénium et de 88 UI/kg de vitamine E pendant la lactation (Hogan et al., 1993).

Concernant la supplémentation en oligo-éléments, une étude a mis en évidence que la réduction de l'incidence des mammites observée chez les vaches multipares suite à l'administration d'une préparation contenant du zinc, du manganèse, du sélénium et du cuivre n'est pas observée chez les primipares (Machado et al., 2013). Une autre étude a montré que l'administration par voie

orale de 20 ppm de cuivre, 60 jours avant la mise-bas et jusqu'à 30 jours après le début de la lactation, a permis une réduction de la concentration des cellules somatiques (**Figure 17**), du nombre de bactéries dans le lait (**Figure 18**) et de la sévérité de l'expression clinique des mammites (**Figure 19**), jusqu'à 48 heures après l'inoculation intra-mammaire d'*E.coli* (Scaletti et al., 2003). Toutefois, les résultats sur le niveau d'infections intra-mammaires chez les génisses supplémentées en cuivre sont variables, il semblerait qu'il y ait une tendance à la réduction du taux d'infections intra-mammaires chez ces animaux (Heinrichs et al., 2009).

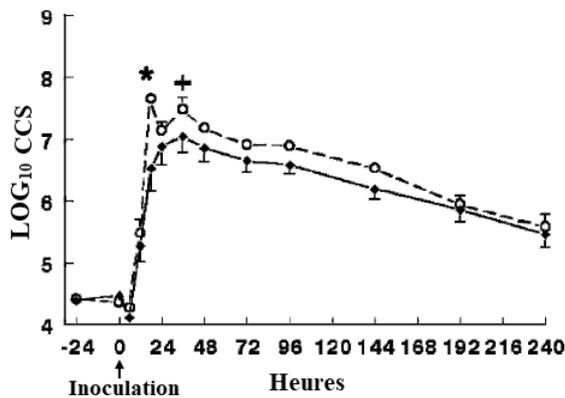


Figure 17 : Concentration des cellules somatiques (CCS) moyenne exprimée en échelle logarithmique après inoculation intra-mammaire d'*E.coli* (Scaletti et al., 2003).

(* P = 0.001, + P = 0.064)

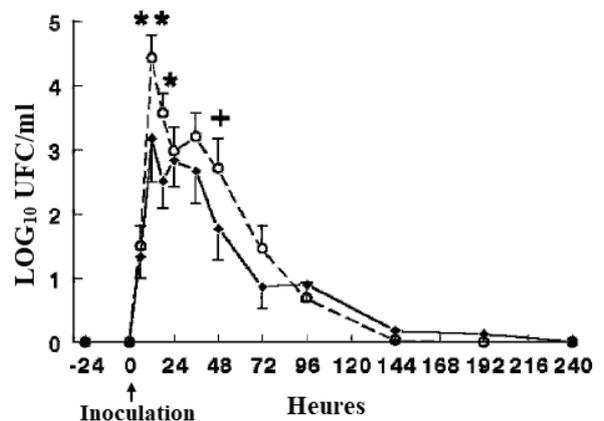


Figure 18 : Concentration bactérienne (UFC/mL) moyenne dans le lait exprimée en échelle logarithmique après inoculation intra-mammaire d'*E. coli* (Scaletti et al., 2003).

(** P = 0.02, * P = 0.05, + P = 0.068)

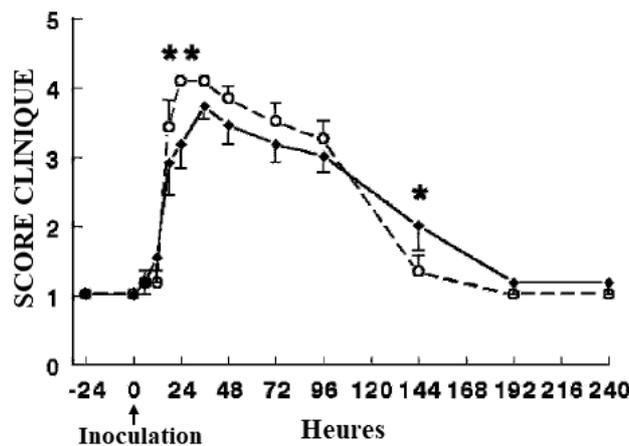


Figure 19 : Score clinique moyen après inoculation intra-mammaire d'*E. coli* (Scaletti et al., 2003).

(** P = 0.03, * P = 0.04)

III.3 - L'activité adjuvante lors de maladie

L'utilisation de suppléments semble de premier abord plus approprié pour la prévention des affections fréquemment rencontrées en élevage bovin, plutôt qu'à la prise en charge d'affections déjà présentes chez l'animal. Il existe toutefois des indications à leur utilisation dans ce contexte. C'est le cas lors d'affection touchant la sphère génitale ou mammaire, ou encore lors d'affections néonatales. Seuls les produits pouvant être utilisés dans le cadre de la prise en charge d'affections liées à un déficit immunitaire et pouvant être utilisés dans le cadre de ce traitement, grâce à leurs effets sur le système immunitaire, seront présentés par la suite.

III.3.1 - Lors d'affection de la sphère génito-mammaire

Plusieurs études ont recherché l'intérêt d'une supplémentation en vitamine C dans la prise en charge thérapeutique des mammites. Elles ont permis de mettre en évidence qu'un apport de vitamine C par voie parentérale, permet d'améliorer la récupération des mammites cliniques. Dans les études réalisées, la supplémentation était faite avec une ou deux administrations par voie intraveineuse, ou par voie sous-cutanée de 25 mg d'acide ascorbique, ou par supplémentation dans l'alimentation de 30 g par jour d'acide ascorbique permettant de diminuer la concentration cellulaire dans le lait (Matsui, 2012). Cette supplémentation ne remplace pas les autres traitements nécessaires pour la prise en charge des mammites cliniques, notamment le traitement antibiotique, mais permet d'apporter un élément supplémentaire pouvant accélérer la guérison des animaux.

Concernant l'utilisation de sélénium et de vitamine E pour la prise en charge complémentaire des mammites et des infections utérines, aucune étude sur les effets de la supplémentation dans ce contexte n'a été trouvée. Toutefois, compte-tenu des résultats présentés précédemment (paragraphe III.2.3.1) il semblerait que des effets bénéfiques d'une supplémentation en sélénium et en vitamine E n'apparaissant qu'après une administration sur une longue période, cet apport semble peu compatible avec une utilisation comme traitement complémentaire des mammites et des métrites. Les mêmes conclusions peuvent être déduites concernant l'utilisation d'oligo-éléments (Hogan et al., 1992 ; Wilde, 2006).

III.3.2 - Lors d'affections néonatales

Les probiotiques peuvent aussi être utilisés dans la prise en charge la diarrhée néonatale. Ils permettent en effet de rééquilibrer le microbiote intestinal et d'améliorer la guérison des animaux atteints. Ils peuvent être utilisés en association avec des prébiotiques qui vont favoriser le développement des bactéries bénéfiques présentes dans les probiotiques. Enfin l'apport de toutes les molécules avec un impact sur l'épithélium intestinal semble intéressant dans ce contexte où la barrière intestinale est souvent endommagée ; c'est le cas des oligo-éléments, des vitamines et des acides aminés.

L'utilisation de plantes médicinales peut représenter un intérêt dans la prise en charge de ce type d'affections néonatales. Ainsi, lors de diarrhée, l'utilisation d'*Allium sativum* semble être intéressante. Plusieurs études ont montré son intérêt dans ce contexte, cela étant lié à ses effets anti-bactérien, anti-diarrhéique, anti-inflammatoire ainsi qu'aux effets immunomodulateurs permis par un de ses composants l'allicin (Ayrle et al., 2016).

Une autre plante médicinale présente un intérêt majeur pour la stimulation du système immunitaire, il s'agit de l'*Echinacea purpurea*, dont la principale indication est l'utilisation dans des contextes d'affections respiratoires peu après l'apparition des signes cliniques (Ayrle et al., 2016).

III.4 - Bilan et recommandations pour l'utilisation des suppléments

III.4.1 - Recommandations pour l'utilisation à titre préventif

Tableau 7 : Bilan des recommandations concernant l'utilisation des suppléments dans la prévention des affections des veaux nouveau-nés.

VEAUX NOUVEAU-NÉS	
Causes du déficit immunitaire	
- Système immunitaire naïf, non fonctionnel	- Défaut de transfert colostral
Principales affections liées à un déficit immunitaire	
<i>Entérites néonatales</i>	<i>Affections respiratoires</i>
Apports permettant le renforcement du système immunitaire	
Renforcer le microbiote intestinal par l'utilisation de :	Utilisation de vitamine C :
- probiotiques : composés de Lactobacilles ou de Bifidobacteries	Administration par voie orale
- prébiotiques : utilisation de mannan-oligosaccharides ou de galactosyl-lactose	- 3 g par jour la 1 ^{ère} semaine, 2 g par jour la 2 ^{ème} semaine et 1 g par jour la 3 ^{ème} semaine
A mélanger dans le lait	Permet une diminution des symptômes respiratoires
Ne remplace pas la prise de colostrum	Utilisation de <i>Macleaya cordata</i> :
Utilisation de vitamine C :	- Ajout de 10 g par veau par jour dans le lait
- administration par voie orale	Administration jusqu'à 25 jours d'âge
- 3 g par jour la 1 ^{ère} semaine, 2 g par jour la 2 ^{ème} semaine et 1 g par jour la 3 ^{ème} semaine	
Permet une diminution de l'incidence de la diarrhée	Prévention des affections respiratoires
Renforcement du système immunitaire du veau :	
- Vitamine E ou α-tocophérol : injection (125 ou 200 UI par jour) ou administration par voie orale (1400 mg par semaine)	
- Spiruline : ajout de 6 mg par jour dans le lait pendant 45 jours	
- <i>Echinacea purpura</i>	
Pour les veaux nés de mères carencées en acides gras :	
- Acide linoléique : 3 à 5 g par jour	
- Acide linoléique : 0,3 à 0,6 g par jour	
Exemples de produits disponibles sur le marché (liste non exhaustive)	
Produits favorisant le transfert colostral :	
chez OBIONE : Colostrobione ® et Colostro Flash ® à base de pré- et probiotiques, d'oligo-éléments, de vitamines, de <i>Macleaya cordata</i> . Chez VITAL-CONCEPT : Vitastim ® composé de colostrum, de vitamines et de probiotiques.	
Produits destinés à la gestion des diarrhées :	
chez OBIONE : Lacténergie ® et Lactydravo ® à base de probiotiques, d'oligo-élément et d'extraits de plantes. Chez VITAL-CONCEPT : Vitagerm ® composé de jus d'orge germé riche en bactéries lactiques	

Tableau 8 : Bilan des recommandations concernant l'utilisation des suppléments dans la prévention des affections des veaux sevrés.

VEAUX SEVRÉS	
Causes du déficit immunitaire	
- Stress	- Modifications conditions élevage et alimentation
- Diminution ingestion alimentaire	
Principales affections liées à un déficit immunitaire	
<i>Affections respiratoires</i>	
Apports permettant le renforcement du système immunitaire	
Absence de recommandations clairement établies	
Intérêt supplémentation en vitamines et minéraux au-delà des recommandations chez des veaux potentiellement carencés en nutriments essentiels.	
Suppléments pouvant avoir un intérêt :	
Vitamine E : tendance diminution incidence des affections respiratoires	
Diminution de la morbidité pour 1600 UI/jour les 21 premiers jours puis 800 UI/jour les 7 derniers jours	
<i>Macleaya cordata</i> : diminution incidence affections respiratoires démontrée chez les veaux nouveau-nés, potentiel intérêt chez les veaux sevrés	

Tableau 9 : Bilan des recommandations concernant l'utilisation des suppléments dans la prévention des affections des vaches en période peripartum.

VACHES EN PÉRIODE PERIPARTUM	
Causes du déficit immunitaire	
<ul style="list-style-type: none"> - Modifications métaboliques : diminution de la capacité d'ingestion autour du vêlage conduisant à un déficit en nutriments et un déficit énergétique - Modifications endocriniennes : présence d'hormones aux effets immunosuppresseurs - Altération des barrières physico-chimiques : ouverture du col lors de la mise bas, éjection du bouchon de kératine présent dans le canal du trayon 	
Principales affections liées à un déficit immunitaire	
<i>Mammites</i>	<i>Métrites</i>
Apports permettant le renforcement du système immunitaire	
<p>Diminution de l'incidence et de la durée des mammites :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vitamine E : ajout de 1000 UI par jour par vache dès le tarissement - Sélénium : ajout de 3 mg/jour en période sèche et 6 mg/jour en lactation ou injection de 0,1 mg/kg 21 jours avant la mise bas <p>Seul ou en association</p>	<p>Diminution de l'incidence des métrites :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vitamine E : ajout de 1000 UI par jour par vache dès le tarissement - Sélénium : ajout de 3 mg/jour en période sèche et 6 mg/jour en lactation ou injection de 0,1 mg/kg 21 jours avant la mise bas <p>Utilisation en association</p> <p>La vitamine E seule n'a pas d'impact. Le sélénium seul a un impact</p>
<p>Renforcement du système immunitaire de la vache :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Echinacea purpura</i> : ajout de 300 g par jour de plante sèche entière 10 jours avant la mise bas pendant 3 semaines - Oligo-éléments 	
<p>Améliorer la qualité du colostrum et les défenses immunitaires du veau :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Oligo-éléments : apport au-delà des recommandations dès le début de la période de tarissement 	
Exemples de produits disponibles sur le marché (liste non exhaustive)	
<p>Produits utilisables pour la prévention des mammites :</p> <p>chez OBIONE : Obigest® composé d'oligo-éléments et de vitamines dont le sélénium et la vitamine E. Chez VITAL-CONCEPT : Vita ES® et Se-Pill chez MS SCHIPPERS composés de vitamine E et de sélénium.</p>	
<p>Produits utilisables pour renforcer les défenses immunitaires de la vache et améliorer la qualité du colostrum :</p> <p>chez OBIONE : Obi 360® composé de sélénium, iode, zinc, manganèse, cuivre. Chez VITAL-CONCEPT : Vitalivit® et Bolus Extra® ou Bolus Dry cow® chez MS SCHIPPERS apportant des vitamines et des oligo-éléments.</p>	

Tableau 10 : Bilan des recommandations concernant l'utilisation des suppléments dans la prévention des affections des génisses laitières.

GÉNISSES LAITIÈRES
Causes du déficit immunitaire
<ul style="list-style-type: none">- Déséquilibres énergétiques et métaboliques- Carences en nutriments essentiels- Altération des barrières physico-chimiques : éjection du bouchon de kératine présent dans le canal du trayon
Principales affections liées à un déficit immunitaire
<i>Mammites</i>
Apports permettant le renforcement du système immunitaire
Réduction de l'incidence des mammites : Sélénium : 0,1 mg/kg par injection sous-cutanée 21 jours avant le vêlage puis 0,3 mg/kg de sélénium pendant la lactation Vitamine E : 88 UI/kg pendant la lactation
Réduction de la sévérité des signes cliniques de mammites : Cuivre : 20 ppm par voie orale 60 jours avant la mise-bas et pendant les 30 premiers jours de lactation

III.4.2 - Recommandations pour l'utilisation en complément de traitements curatifs

Tableau 11 : Bilan des recommandations pour l'utilisation de suppléments dans la prise en charge des affections.

AFFECTIONS NÉONATALES

Apports permettant le renforcement du système immunitaire

Utilisation des produits cités dans la prévention des affections des veaux nouveau-nés.

Rééquilibrer le microbiote intestinal : utilisation de **probiotiques** et de **pré-biotiques**

Renforcer la barrière intestinale : **oligo-éléments, vitamines, acides aminés, pré- et probiotiques**

Renforcer les défenses immunitaires : utilisation de **plantes médicinales** notamment *Allium sativum* et *Echinacea purpurea*

Ne remplace pas les prises en charge classiques

AFFECTIONS GÉNITO-MAMMAIRES

Apports permettant le renforcement du système immunitaire

Affections mammaires :

- **Vitamine C** : administration sous-cutanée ou intraveineuse de 25 g ou ajout de 30 g par jour dans la ration

Permet une meilleure récupération des mammites cliniques

Ne remplace pas les prises en charge classiques

CONCLUSION

Les défenses immunitaires sont des moyens de protection et de lutte contre les micro-organismes pathogènes et elles sont essentielles à la santé et la survie des animaux. Dans certaines situations, les animaux sont confrontés à des déficits de la réponse immunitaire plus ou moins marqués, favorisant les infections et entraînant l'apparition de maladies. Depuis de nombreuses années, le contrôle des infections repose sur l'utilisation d'antibiotiques à titre curatif, mais aussi dans le but de prévenir l'apparition des maladies d'origine bactérienne. Avec l'apparition de bactéries multi-résistantes aux antibiotiques en médecine humaine surtout, une utilisation des antibiotiques réduite et raisonnée est promue dans tous les secteurs médicaux chez l'homme et chez l'animal, De nouvelles stratégies de lutte contre les agents infectieux doivent aussi être envisagées afin de maintenir un bon statut sanitaire des animaux. Le renforcement des défenses immunitaires de l'hôte peut être un moyen utile pour limiter les infections et le recours aux traitements anti-infectieux.

Cette étude bibliographique a permis de faire le point sur les substances nutritives et non alimentaires ayant un effet immunomodulateur. La plupart des nutriments essentiels sont liés au bon fonctionnement des défenses immunitaires puisqu'ils constituent des éléments essentiels au bon fonctionnement des cellules de l'organisme, et donc de celui des cellules immunitaires. La couverture des besoins physiologiques de l'animal est nécessaire pour une activité optimale des fonctions immunitaires, mais un petit nombre de composés ont des effets bénéfiques sur les défenses immunitaires lorsqu'ils sont apportés au-delà des recommandations. Les substances non alimentaires, les pré- et les probiotiques, les plantes médicinales et les microalgues ont des propriétés immunostimulantes démontrées dans des études réalisées le plus souvent chez les animaux de laboratoire ou chez l'homme. Il est intéressant de savoir comment ces nutriments et substances actives peuvent être utilisés dans les élevages bovins afin de renforcer les défenses immunitaires des animaux notamment dans les périodes où elles sont diminuées. Toutes ces substances n'ont pas fait l'objet d'étude chez les bovins.

Pour les veaux nouveau-nés, les principales causes de déficit immunitaire sont liées au défaut de transfert de l'immunité passive et au fait que ces animaux naissent avec un système immunitaire fonctionnel mais naïf. Les études réalisées sur ces animaux ont permis d'établir que l'apport de probiotiques et de prébiotiques pendant les premières semaines de vie favorise le développement du microbiote intestinal et qu'il est bénéfique à la santé du veau en diminuant le risque d'apparition et la sévérité des entérites néonatales responsables de la diarrhée. Les

produits intéressants pour le renforcement des défenses immunitaires du veau sont ceux composés de vitamines, d'oligo-éléments, de pré- et probiotiques. Les extraits de plantes et les microalgues comme la spiruline semblent aussi permettre de renforcer les défenses immunitaires.

La période peripartum est une autre phase de la vie des bovins au cours de laquelle les défenses immunitaires peuvent être diminuées. Durant cette période, l'utilisation de produits renforçant les défenses immunitaires permet de prévenir l'apparition des affections couramment rencontrées chez la vache laitière, notamment les mammites et les métrites. Selon les études réalisées, il est recommandé d'augmenter les apports de vitamine E et de sélénium à la vache quelques semaines avant la mise-bas, dans le but de diminuer l'incidence des mammites et des métrites. L'apport au-delà des besoins en oligo-éléments et en vitamines ainsi que l'administration d'extraits de plantes médicinales permet d'accroître les défenses immunitaires de ces animaux.

Les produits présents sur le marché sont la plupart du temps un mélange de plusieurs de ces substances. Les produits doivent être choisis selon les effets de leurs composants sur les défenses immunitaires et selon le stade physiologique durant lequel ils sont utilisés. Pour prévenir la diarrhée du veau nouveau-né, il faudra privilégier les produits contenant des pré- et des probiotiques. Pour la prévention des mammites chez la vache laitière, il faudra utiliser des produits contenant de la vitamine E et du sélénium en quantités suffisantes.

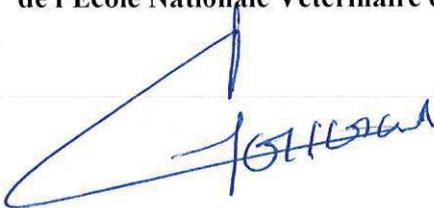
Au final, l'utilisation des produits à effets immunostimulants se fait principalement dans le cadre de la prévention des affections les plus fréquentes rencontrées en élevage bovin. Cela ne remplace pas les traitements conventionnels, mais peut permettre, en renforçant les défenses immunitaires de l'animal, de diminuer l'utilisation de molécules chimiques et notamment d'antibiotiques.

AGREMENT SCIENTIFIQUE

En vue de l'obtention du permis d'imprimer de la thèse de doctorat vétérinaire

Je soussigné, Gilles FOUCRAS, Enseignant-chercheur, de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, directeur de thèse, certifie avoir examiné la thèse de **Audrey MALOSSE** intitulée « **Suppléments alimentaires et renforcements des défenses immunitaires chez les bovins** » et que cette dernière peut être imprimée en vue de sa soutenance.

Fait à Toulouse, le 16/10/2019
Professeur Gilles FOUCRAS
Enseignant-chercheur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse



Vu :
Le Président du jury :
Professeur Gérard CAMPISTRON

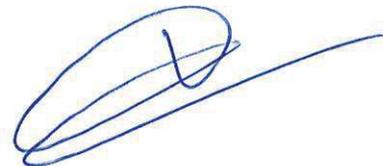


Vu :
Le Directeur par intérim de l'Ecole
Nationale Vétérinaire de Toulouse
Frédéric BOUSQUET

En déléguation,

Caroline LACROUX
Directrice de l'enseignement
et de la vie étudiante

Vu et autorisation de l'impression :
Présidente de l'Université Paul Sabatier
Madame Régine ANDRE-OBRECHT



Mme Audrey MALOSSE
a été admis(e) sur concours en : 2014
a obtenu son diplôme d'études fondamentales vétérinaires le : 18/07/2018
a validé son année d'approfondissement le : 05/09/2019
n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.

BIBLIOGRAPHIE

AKIRA, Shizuo, UEMATSU, Satoshi et TAKEUCHI, Osamu, 2006. Pathogen Recognition and Innate Immunity. In : *Cell*. Vol. 124, n° 4, p. 783-801. DOI 10.1016/j.cell.2006.02.015.

AKORDOR, F.Y., STONE, J.B., WALTON, J.S., LESLIE, K.E. et BUCHANAN-SMITH, J.G., 1986. Reproductive Performance of Lactating Holstein Cows Fed Supplemental β -Carotene. In : *Journal of Dairy Science*. Vol. 69, n° 8, p. 2173-2178. DOI 10.3168/jds.S0022-0302(86)80650-6.

AL-SAIADY, M.Y., 2010. Effect of Probiotic Bacteria on Immunoglobulin G Concentration and Other Blood Components of Newborn Calves. In : *Journal of Animal and Veterinary Advances*. Vol. 9, n° 3, p. 604-609. DOI 10.3923/javaa.2010.604.609.

AMMON, H. P. T., 2010. Modulation of the immune system by *Boswellia serrata* extracts and boswellic acids. In : *Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*. Vol. 17, n° 11, p. 862-867. DOI 10.1016/j.phymed.2010.03.003.

ARUNACHALAM, K., GILL, H. S. et CHANDRA, R. K., 2000. Enhancement of natural immune function by dietary consumption of *Bifidobacterium lactis* (HN019). In : *European Journal of Clinical Nutrition*. Vol. 54, n° 3, p. 263-267.

ASSA, A., VONG, L., PINNELL, L. J., AVITZUR, N., JOHNSON-HENRY, K. C. et SHERMAN, P. M., 2014. Vitamin D Deficiency Promotes Epithelial Barrier Dysfunction and Intestinal Inflammation. In : *Journal of Infectious Diseases*. Vol. 210, n° 8, p. 1296-1305. DOI 10.1093/infdis/jiu235.

AWADEH, F T, KINCAID, R L et JOHNSON, K A, 1998. Effect of level and source of dietary selenium on concentrations of thyroid hormones and immunoglobulins in beef cows and calves. In : *Journal of Animal Science*. Vol. 76, n° 4, p. 1204. DOI 10.2527/1998.7641204x.

AYRLE, Hannah, MEVISSSEN, Meike, KASKE, Martin, NATHUES, Heiko, GRUETZNER, Niels, MELZIG, Matthias et WALKENHORST, Michael, 2016. Medicinal plants – prophylactic and therapeutic options for gastrointestinal and respiratory diseases in calves and piglets? A systematic review. In : *BMC Veterinary Research* [en ligne]. Vol. 12, n° 1. DOI 10.1186/s12917-016-0714-8. Disponible à l'adresse : <http://bmcvetres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12917-016-0714-8>.

BAKY, Hanaa H. Abd El et EL-BAROTY, Gamal S., 2013. Healthy Benefit of Microalgal Bioactive Substances. In : *Journal of Aquatic Science*. Vol. 1, n° 1, p. 11-22. DOI 10.12691/jas-1-1-3.

BALLOU, M.A. et DEPETERS, E.J., 2008. Supplementing Milk Replacer with Omega-3 Fatty Acids from Fish Oil on Immunocompetence and Health of Jersey Calves. In : *Journal of Dairy Science*. Vol. 91, n° 9, p. 3488-3500. DOI 10.3168/jds.2008-1017.

BARONE, Robert, 2001. *Anatomie comparée des mammifères domestiques. Tome 4 : Splanchnologie 2. Appareil uro-génital, foetus et ses annexes, péritoine et topographie abdominale*. 3ème édition. Paris : Ed. Vigot. ISBN 978-2-7114-9012-7.

BARRETT, B., 2003. Medicinal properties of *Echinacea*: A critical review. In : *Phytomedicine*. Vol. 10, n° 1, p. 66-86. DOI 10.1078/094471103321648692.

BARRINGTON, G. M. et PARISH, S. M., 2001. Bovine neonatal immunology. In : *The Veterinary Clinics of North America. Food Animal Practice*. Vol. 17, n° 3, p. 463-476.

BASHIR, Khawaja Muhammad et CHOI, Jae-Suk, 2017. Clinical and Physiological Perspectives of β -Glucans: The Past, Present, and Future. In : *International Journal of Molecular Sciences*. Vol. 18, n° 9, p. 1-48. DOI 10.3390/ijms18091906.

BATES, C.J., 1995. Vitamin A. In : *The Lancet*. Vol. 345, n° 8941, p. 31-35. DOI 10.1016/S0140-6736(95)91157-X.

BECK, P.A., WISTUBA, T.J., DAVIS, M.E. et GUNTER, S.A., 2005. Effects of Feeding Supplemental Organic or Inorganic Selenium to Cow-Calf Pairs on Selenium Status and Immune Responses of Weaned Beef Calves. In : *The Professional Animal Scientist*. Vol. 21, n° 2, p. 114-120. DOI 10.15232/S1080-7446(15)31179-7.

BELAY, Amha, OTA, Yoshimichi, MIYAKAWA, Kazuyuki et SHIMAMATSU, Hidenori, 1993. Current knowledge on potential health benefits of Spirulina. In : *Journal of Applied Phycology*. Vol. 5, n° 2, p. 235-241. DOI 10.1007/BF00004024.

BERMUDEZ-BRITO, Miriam, PLAZA-DÍAZ, Julio, MUÑOZ-QUEZADA, Sergio, GÓMEZ-LLORENTE, Carolina et GIL, Angel, 2012. Probiotic Mechanisms of Action. In : *Annals of Nutrition and Metabolism*. Vol. 61, n° 2, p. 160-174. DOI 10.1159/000342079.

BHALLA, A. K., AMENTO, E. P. et KRANE, S. M., 1986. Differential effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on human lymphocytes and monocyte/macrophages: inhibition of interleukin-2 and augmentation of interleukin-1 production. In : *Cellular Immunology*. Vol. 98, n° 2, p. 311-322.

BHATIA, Sandeep, PATIL, S. S. et SOOD, R., 2013. Bovine immunodeficiency virus: a lentiviral infection. In : *Indian Journal of Virology*. Vol. 24, n° 3, p. 332-341. DOI 10.1007/s13337-013-0165-9.

BICALHO, M.L.S., LIMA, F.S., GANDA, E.K., FODITSCH, C., MEIRA, E.B.S., MACHADO, V.S., TEIXEIRA, A.G.V., OIKONOMOU, G., GILBERT, R.O. et BICALHO,

R.C., 2014. Effect of trace mineral supplementation on selected minerals, energy metabolites, oxidative stress, and immune parameters and its association with uterine diseases in dairy cattle. In : *Journal of Dairy Science*. Vol. 97, n° 7, p. 4281-4295. DOI 10.3168/jds.2013-7832.

BOICHARD, D., 2013. BLAD ou « Bovine Leucocyte Adhesion Deficiency ». In : *Observatoire National des Anomalies Bovines* [en ligne]. [Consulté le 1 août 2019]. Disponible à l'adresse : <https://www.onab.fr/Anomalies-identifiees/BLAD>.

BOUIC, P. J. et LAMPRECHT, J. H., 1999. Plant sterols and sterolins: a review of their immune-modulating properties. In : *Alternative Medicine Review: A Journal of Clinical Therapeutic*. Vol. 4, n° 3, p. 170-177.

BRAHMKSHATRIYA, Priyanka P., 2013. Terpenes: Chemistry, Biological Role, and Therapeutic Applications. In : RAMAWAT, K.G. et MÉRILLON, J.M (éd.), *Natural Products: Phytochemistry, Botany and Metabolism of Alkaloids, Phenolics and Terpenes* [en ligne]. Berlin Heidelberg : Springer-Verlag. p. 2665-2691. [Consulté le 28 juin 2019]. ISBN 978-3-642-22144-6. Disponible à l'adresse : https://doi.org/10.1007/978-3-642-22144-6_120.

BROWN, Km et ARTHUR, Jr, 2001. Selenium, selenoproteins and human health: a review. In : *Public Health Nutrition*. Vol. 4, n° 2b, p. 593-599. DOI 10.1079/PHN2001143.

BRUNETON, Jean, 2009. *Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales*. Paris : Tec & Doc. ISBN 978-2-7430-1188-8.

CALDER, P. C. et GRIMBLE, R. F., 2002. Polyunsaturated fatty acids, inflammation and immunity. In : *European Journal of Clinical Nutrition*. Vol. 56, n° 3, p. S14. DOI 10.1038/sj.ejcn.1601478.

CALDER, Philip C., 2001. Polyunsaturated fatty acids, inflammation, and immunity. In : *Lipids*. Vol. 36, n° 9, p. 1007-1024. DOI 10.1007/s11745-001-0812-7.

CARR, Anitra et MAGGINI, Silvia, 2017. Vitamin C and Immune Function. In : *Nutrients*. Vol. 9, n° 11, p. 1211. DOI 10.3390/nu9111211.

CARROLL, Jeffery A. et FORSBERG, Neil E., 2007. Influence of Stress and Nutrition on Cattle Immunity. In : *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*. Vol. 23, n° 1, p. 105-149. DOI 10.1016/j.cvfa.2007.01.003.

CHANTRAIN, Christophe et DECLERCK, Yves A., 2002. Les métalloprotéases matricielles et leurs inhibiteurs synthétiques dans la progression tumorale. In : *médecine/sciences*. Vol. 18, n° 5, p. 565-575. DOI 10.1051/medsci/2002185565.

CHAPPUIS, Philippe, 1991. *Les oligoéléments en Médecine et Biologie*. Paris : Lavoisier. ISBN 978-2-85206-714-1.

- CHASE, Christopher C.L., HURLEY, David J. et REBER, Adrian J., 2008. Neonatal Immune Development in the Calf and Its Impact on Vaccine Response. In : *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*. Vol. 24, n° 1, p. 87-104. DOI 10.1016/j.cvfa.2007.11.001.
- CHRISTENSEN, Hanne R., FRØKIÆR, Hanne et PESTKA, James J., 2002. Lactobacilli Differentially Modulate Expression of Cytokines and Maturation Surface Markers in Murine Dendritic Cells. In : *The Journal of Immunology*. Vol. 168, n° 1, p. 171-178. DOI 10.4049/jimmunol.168.1.171.
- COCONNIER, M. H., BERNET, M. F., KERNÉIS, S., CHAUVIÈRE, G., FOURNIAT, J. et SERVIN, A. L., 1993. Inhibition of adhesion of enteroinvasive pathogens to human intestinal Caco-2 cells by *Lactobacillus acidophilus* strain LB decreases bacterial invasion. In : *FEMS microbiology letters*. Vol. 110, n° 3, p. 299-305. DOI 10.1111/j.1574-6968.1993.tb06339.x.
- COMBS, Gerald F et MCCLUNG, James P, 2017. *Vitamins - fundamental aspects in nutrition and health*. Fifth edition. S.l. : Elsevier. ISBN 978-0-12-802965-7.
- COSTANTINI, Lara, MOLINARI, Romina, FARINON, Barbara et MERENDINO, Nicolò, 2017. Impact of Omega-3 Fatty Acids on the Gut Microbiota. In : *International Journal of Molecular Sciences*. Vol. 18, n° 12, p. 2645. DOI 10.3390/ijms18122645.
- CROSS, Martin, MORTENSEN, Rikke, KUDSK, Jane et GILL, Harsharnjit, 2002. Dietary intake of *Lactobacillus rhamnosus* HN001 enhances production of both Th1 and Th2 cytokines in antigen-primed mice. In : *Medical Microbiology and Immunology*. Vol. 191, n° 1, p. 49-53. DOI 10.1007/s00430-002-0112-7.
- CUMMINS, K.A. et BRUNNER, C.J., 1989. Dietary Ascorbic Acid and Immune Response in Dairy Calves. In : *Journal of Dairy Science*. Vol. 72, n° 1, p. 129-134. DOI 10.3168/jds.S0022-0302(89)79088-3.
- CUSACK, Paul, MCMENIMAN, Neil, RABIEE, Ahmad et LEAN, Ian, 2009. Assessment of the effects of supplementation with vitamin E on health and production of feedlot cattle using meta-analysis. In : *Preventive Veterinary Medicine*. Vol. 88, n° 4, p. 229-246. DOI 10.1016/j.prevetmed.2008.12.002.
- CUSACK, Pmv, MCMENIMAN, Np et LEAN, Ij, 2008. Effects of injectable vitamins A, D, E and C on the health and growth rate of feedlot cattle destined for the Australian domestic market. In : *Australian Veterinary Journal*. Vol. 86, n° 3, p. 81-87. DOI 10.1111/j.1751-0813.2008.00255.x.
- CUSHNIE, T.P. Tim et LAMB, Andrew J., 2005. Antimicrobial activity of flavonoids. In : *International Journal of Antimicrobial Agents*. Vol. 26, n° 5, p. 343-356. DOI 10.1016/j.ijantimicag.2005.09.002.

CYNOBER, Luc, VASSON, Marie-Paule, FARGES, Marie-Chantal, LE BOUCHER, Jacques et GIBOUDEAU, Jacqueline, 1993. Acides aminés et immunité. In : *Nutrition Clinique et Métabolisme*. Vol. 7, n° 2, p. 183-189. DOI 10.1016/S0985-0562(05)80049-4.

DARMAUN, Dominique, 2008. Qu'est-ce qu'un acide aminé essentiel en 2008 ? In : *Nutrition Clinique et Métabolisme*. Vol. 22, n° 4, p. 142-150. DOI 10.1016/j.nupar.2008.10.007.

DELCENSERIE, V., MARTEL, D., LAMOUREUX, M., AMIOT, J., BOUTIN, Y. et ROY, D., 2008. Immunomodulatory effects of probiotics in the intestinal tract. In : *Current Issues in Molecular Biology*. Vol. 10, n° 1-2, p. 37-54.

DELVES, Peter J, 2008. *Fondements de l'immunologie*. Bruxelles : De Boeck. ISBN 978-2-8041-5690-9.

DELVES, Peter J. et ROITT, Ivan M., 2000a. The Immune System. First of two parts. In : MACKAY, Ian R. et ROSEN, Fred S. (éd.), *New England Journal of Medicine*. Vol. 343, n° 1, p. 37-49. DOI 10.1056/NEJM200007063430107.

DELVES, Peter J. et ROITT, Ivan M., 2000b. The Immune System. Second of two parts. In : MACKAY, Ian R. et ROSEN, Fred S. (éd.), *New England Journal of Medicine*. Vol. 343, n° 2, p. 108-117. DOI 10.1056/NEJM200007133430207.

DOEPEL, L., LESSARD, M., GAGNON, N., LOBLEY, G.E., BERNIER, J.F., DUBREUIL, P. et LAPIERRE, H., 2006. Effect of Postruminal Glutamine Supplementation on Immune Response and Milk Production in Dairy Cows. In : *Journal of Dairy Science*. Vol. 89, n° 8, p. 3107-3121. DOI 10.3168/jds.S0022-0302(06)72585-1.

DONNET-HUGHES, A., ROCHAT, F., SERRANT, P., AESCHLIMANN, J. M. et SCHIFFRIN, E. J., 1999. Modulation of Nonspecific Mechanisms of Defense by Lactic Acid Bacteria: Effective Dose. In : *Journal of Dairy Science*. Vol. 82, n° 5, p. 863-869. DOI 10.3168/jds.S0022-0302(99)75304-X.

DYMNICKA, M., ŁOZICKI, A., KOZIOROWSKI, M., KLUPCZYŃSKI, J., MICIŃSKI, J. et MŚCISZ, A., 2004. The effect of *Echinacea purpurea* on the immunological function of the mammary gland of cows during the perinatal period. In : *Journal of Animal and Feed Sciences*. Vol. 13, n° Suppl. 2, p. 11-14. DOI 10.22358/jafs/70281/2004.

EFSA NDA PANEL (EFSA PANEL ON DIETETIC PRODUCTS, NUTRITION AND ALLERGIES), 2016. Guidance on the scientific requirements for health claims related to the immune system, the gastrointestinal tract and defence against pathogenic microorganisms: Guidance for claims on the immune system, GI, and defence against pathogens. In : *EFSA Journal*. Vol. 14, n° 1, p. 4369. DOI 10.2903/j.efsa.2016.4369.

ESPINOSA, Eric et CHILLET, Pascal, 2010. *Immunologie*. Paris : Ellipses. ISBN 978-2-7298-6076-9.

ESPOSITO, Giulia, IRONS, Pete C., WEBB, Edward C. et CHAPWANYA, Aspinas, 2014. Interactions between negative energy balance, metabolic diseases, uterine health and immune response in transition dairy cows. In : *Animal Reproduction Science*. Vol. 144, n° 3-4, p. 60-71. DOI 10.1016/j.anireprosci.2013.11.007.

FAILLA, Mark L., 2003. Trace Elements and Host Defense: Recent Advances and Continuing Challenges. In : *The Journal of Nutrition*. Vol. 133, n° 5, p. 1443S-1447S. DOI 10.1093/jn/133.5.1443S.

FINAMORE, Alberto, PALMERY, Maura, BENSEHAILA, Sarra et PELUSO, Ilaria, 2017. Antioxidant, Immunomodulating, and Microbial-Modulating Activities of the Sustainable and Ecofriendly Spirulina. In : *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. Vol. 2017, p. 1-14. DOI 10.1155/2017/3247528.

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS (FAO) et ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ (OMS), 2001. *Rapport de la consultation mixte d'experts FAO/OMS sur l'évaluation des propriétés sanitaires et nutritionnelles des probiotiques dans les aliments, y compris le lait en poudre contenant des bactéries lactiques vivantes* [en ligne]. Cordoba, Argentine. [Consulté le 2 mai 2019]. Disponible à l'adresse : <https://www.jstor.org/stable/1523706?origin=crossref>.

FORMIGONI, Andrea, FUSTINI, Mattia, ARCHETTI, Laura, EMANUELE, Stephen, SNIFFEN, Charles et BIAGI, Giacomo, 2011. Effects of an organic source of copper, manganese and zinc on dairy cattle productive performance, health status and fertility. In : *Animal Feed Science and Technology*. Vol. 164, n° 3-4, p. 191-198. DOI 10.1016/j.anifeedsci.2011.01.010.

FOURNIER, R. et NACIRI, M., 2007. Epidémiologie des diarrhées néonatales bovines - Prévalence des agents de diarrhée chez le jeune veau. In : *Le Point Vétérinaire*. n° 273, p. 58-63.

FULLER, Ray, 1992. *Probiotics: The scientific basis*. First edition. S.l. : Springer Science & Business Media. ISBN 978-94-011-2364-8.

GALLO, Richard L. et HOOPER, Lora V., 2012. Epithelial antimicrobial defence of the skin and intestine. In : *Nature Reviews Immunology*. Vol. 12, n° 7, p. 503-516. DOI 10.1038/nri3228.

GALYEAN, M L, PERINO, L J et DUFF, G C, 1999. Interaction of cattle health/immunity and nutrition. In : *Journal of Animal Science*. Vol. 77, n° 5, p. 1120. DOI 10.2527/1999.7751120x.

GARCIA, M., SHIN, J.H., SCHLAEFLI, A., GRECO, L.F., MAUNSELL, F.P., SANTOS, J.E.P., STAPLES, C.R. et THATCHER, W.W., 2015. Increasing intake of essential fatty acids from milk replacer benefits performance, immune responses, and health of preweaned Holstein calves. In : *Journal of Dairy Science*. Vol. 98, n° 1, p. 458-477. DOI 10.3168/jds.2014-8384.

- GHASEMI, E., AZAD-SHAHRAKI, M. et KHORVASH, M., 2017. Effect of different fat supplements on performance of dairy calves during cold season. In : *Journal of Dairy Science*. Vol. 100, n° 7, p. 5319-5328. DOI 10.3168/jds.2016-11827.
- GHATTAS, T.A, DAWOUD, E.N, MAHROUS, A.F et ELGABRY, E.A, 2019. Effect of *Spirulina platensis* supplementation on growth, some biochemical and immunological parameters in suckling calves. In : *Journal of the Egyptian Veterinary Medicine Association*. Vol. 79, n° 2, p. 443-460.
- GIBSON, Glenn R., PROBERT, Hollie M., LOO, Jan Van, RASTALL, Robert A. et ROBERFROID, Marcel B., 2004. Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. In : *Nutrition Research Reviews*. Vol. 17, n° 2, p. 259-275. DOI 10.1079/NRR200479.
- GIBSON, Yr et ROBERFROID, Marcel B, 1995. Dietary Modulation of the Human Colonic Microbiota: Introducing the Concept of Prebiotics. In : *The Journal of Nutrition*. p. 12.
- GILLOR, O., ETZION, A. et RILEY, M. A., 2008. The dual role of bacteriocins as anti- and probiotics. In : *Applied Microbiology and Biotechnology*. Vol. 81, n° 4, p. 591-606. DOI 10.1007/s00253-008-1726-5.
- GIRARDIN-ANDRÉANI, C., 2005. Spiruline: système sanguin, système immunitaire et cancer. In : *Phytotherapie*. Vol. 3, n° 4, p. 158-161. DOI 10.1007/s10298-005-0095-9.
- GOFF, J.P. et HORST, R.L., 1997. Physiological Changes at Parturition and Their Relationship to Metabolic Disorders. In : *Journal of Dairy Science*. Vol. 80, n° 7, p. 1260-1268. DOI 10.3168/jds.S0022-0302(97)76055-7.
- GONDA, Matthew A., D. GENE, Luther, STEVEN E., Fong et GREGORY J., Tobin, 1994. Bovine immunodeficiency virus: molecular biology and virus-host interactions. In : *Virus Research*. Vol. 32, n° 2, p. 155-181. DOI 10.1016/0168-1702(94)90040-X.
- GOTTRAND, F., 2007. Acides gras polyinsaturés et immunité. In : *Archives de Pédiatrie*. Vol. 14, p. 5-7. DOI 10.1016/S0929-693X(07)78704-3.
- GOURNIER-CHATEAUR, Nathalie, 1994. *Les probiotique en alimentation animale et humaine*. Paris : Lavoisier. ISBN 978-2-85206-967-1.
- GUARNER, F et SCHAAFSMA, G. J, 1998. Probiotics. In : *International Journal of Food Microbiology*. Vol. 39, n° 3, p. 237-238. DOI 10.1016/S0168-1605(97)00136-0.
- HAMADA, Attoumani, TORRE, Cédric, DRANCOURT, Michel et GHIGO, Eric, 2018. Trained Immunity Carried by Non-immune Cells. In : *Frontiers in Microbiology*. Vol. 9, p. 3225. DOI 10.3389/fmicb.2018.03225.

- HARRISON, Joseph H., HANCOCK, Dale D. et CONRAD, H.R., 1984. Vitamin E and Selenium for Reproduction of the Dairy Cow. In : *Journal of Dairy Science*. Vol. 67, n° 1, p. 123-132. DOI 10.3168/jds.S0022-0302(84)81275-8.
- HART, A L, 2004. Modulation of human dendritic cell phenotype and function by probiotic bacteria. In : *Gut*. Vol. 53, n° 11, p. 1602-1609. DOI 10.1136/gut.2003.037325.
- HÉCHARD, Yann et SAHL, Hans Georg, 2002. Mode of action of modified and unmodified bacteriocins from Gram-positive bacteria. In : *Biochimie*. Vol. 84, n° 5-6, p. 545-557.
- HEINRICHS, A.J., JONES, C.M., ELIZONDO-SALAZAR, J.A. et TERRILL, S.J., 2009. Effects of a prebiotic supplement on health of neonatal dairy calves. In : *Livestock Science*. Vol. 125, n° 2-3, p. 149-154. DOI 10.1016/j.livsci.2009.04.003.
- HEINRICHS, A.J., JONES, C.M. et HEINRICHS, B.S., 2003. Effects of Mannan Oligosaccharide or Antibiotics in Neonatal Diets on Health and Growth of Dairy Calves. In : *Journal of Dairy Science*. Vol. 86, n° 12, p. 4064-4069. DOI 10.3168/jds.S0022-0302(03)74018-1.
- HEINRICHS, COSTELLO, S et JONES, C, 2009. Control of heifer mastitis by nutrition. In : *Veterinary Microbiology*. Vol. 134, n° 1-2, p. 172-176. DOI 10.1016/j.vetmic.2008.09.025.
- HEMINGWAY, D. C., 1991. Vitamin C in the prevention of neonatal calf diarrhea. In : *The Canadian Veterinary Journal*. Vol. 32, n° 3, p. 184.
- HIRAHASHI, Tomohiro, MATSUMOTO, Misako, HAZEKI, Kaoru, SAEKI, Yoshiko, UI, Michio et SEYA, Tsukasa, 2002. Activation of the human innate immune system by Spirulina: augmentation of interferon production and NK cytotoxicity by oral administration of hot water extract of *Spirulina platensis*. In : *International Immunopharmacology*. Vol. 2, n° 4, p. 423-434. DOI 10.1016/S1567-5769(01)00166-7.
- HOGAN, J.S., SMITH, K.L., WEISS, W.P., TODHUNTER, D.A. et SCHOCKEY, W.L., 1990. Relationships Among Vitamin E, Selenium, and Bovine Blood Neutrophils. In : *Journal of Dairy Science*. Vol. 73, n° 9, p. 2372-2378. DOI 10.3168/jds.S0022-0302(90)78920-5.
- HOGAN, J.S., WEISS, W.P. et SMITH, K.L., 1993. Role of Vitamin E and Selenium in Host Defense Against Mastitis. In : *Journal of Dairy Science*. Vol. 76, n° 9, p. 2795-2803. DOI 10.3168/jds.S0022-0302(93)77618-3.
- HOGAN, J.S., WEISS, W.P., TODHUNTER, D.A., SMITH, K.L. et SCHOENBERGER, P.S., 1992. Bovine Neutrophil Responses to Parenteral Vitamin E. In : *Journal of Dairy Science*. Vol. 75, n° 2, p. 399-405. DOI 10.3168/jds.S0022-0302(92)77775-3.
- HOSONO, Akira, OZAWA, Akane, KATO, Rina, OHNISHI, Yoshie, NAKANISHI, Yusuke, KIMURA, Teiji et NAKAMURA, Ryo, 2003. Dietary Fructooligosaccharides Induce

Immunoregulation of Intestinal IgA Secretion by Murine Peyer's Patch Cells. In : *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*. Vol. 67, n° 4, p. 758-764. DOI 10.1271/bbb.67.758.

HOUE, Hans, 1995. Epidemiology of Bovine Viral Diarrhea Virus. In : *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*. Vol. 11, n° 3, p. 521-547. DOI 10.1016/S0749-0720(15)30465-5.

HUDAULT, S, LIÉVIN, V, BERNET-CAMARD, M F et SERVIN, A L, 1997. Antagonistic activity exerted in vitro and in vivo by *Lactobacillus casei* (strain GG) against *Salmonella typhimurium* C5 infection. In : *Applied and Environmental Microbiology*. Vol. 63, n° 2, p. 513-518.

IBS, Klaus-Helge et RINK, Lothar, 2003. Zinc-Altered Immune function. In : *The Journal of Nutrition*. Vol. 133, n° 5, p. 1452S-1456S. DOI 10.1093/jn/133.5.1452S.

INGVARTSEN, K. L. et MOYES, K., 2013. Nutrition, immune function and health of dairy cattle. In : *animal*. Vol. 7, n° s1, p. 112-122. DOI 10.1017/S175173111200170X.

ISOLAURI, Erika, SÜTAS, Yelda, KANKAANPÄÄ, Pasi, ARVILOMMI, Heikki et SALMINEN, Seppo, 2001. Probiotics: effects on immunity. In : *The American Journal of Clinical Nutrition*. Vol. 73, n° 2, p. 444s-450s. DOI 10.1093/ajcn/73.2.444s.

KATERERE, David R. et LUSEBA, Dibungi (éd.), 2010. *Ethnoveterinary botanical medicine: herbal medicines for animal health*. Boca Raton, Fla. : CRC. ISBN 978-1-4200-4560-4.

KIM, Hyung Sook, HONG, Jin Tae, KIM, Youngsoo et HAN, Sang-Bae, 2011. Stimulatory Effect of β -glucans on Immune Cells. In : *Immune Network*. Vol. 11, n° 4, p. 191. DOI 10.4110/in.2011.11.4.191.

KIREMIDJIAN-SCHUMACHER, L., ROY, M., WISHE, H. I., COHEN, M. W. et STOTZKY, G., 1994. Supplementation with selenium and human immune cell functions. II. Effect on cytotoxic lymphocytes and natural killer cells. In : *Biological Trace Element Research*. Vol. 41, n° 1-2, p. 115-127.

KIRJAVAINEN, Pirkka V., EL-NEZAMI, Hani S., SALMINEN, Seppo J., AHOKAS, Jorma T. et WRIGHT, Paul F.A., 1999. The effect of orally administered viable probiotic and dairy lactobacilli on mouse lymphocyte proliferation. In : *FEMS Immunology & Medical Microbiology*. Vol. 26, n° 2, p. 131-135. DOI 10.1111/j.1574-695X.1999.tb01380.x.

KONG, Juan, ZHANG, Zhongyi, MUSCH, Mark W., NING, Gang, SUN, Jun, HART, John, BISSONNETTE, Marc et LI, Yan Chun, 2008. Novel role of the vitamin D receptor in maintaining the integrity of the intestinal mucosal barrier. In : *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. Vol. 294, n° 1, p. G208-G216. DOI 10.1152/ajpgi.00398.2007.

KÖROĞLU, Irmak, 2019. Effect of milk replacer added *Macleaya cordata* extract calf body weight and health. In : *Journal of Istanbul Veterinary Sciences*. Vol. 3, n° 2, p. 32-36. DOI 10.30704/http-www-jivs-net.568061.

LABRE, Philippe, 2017. *Médecines naturelles en élevage: Santé du troupeau en agriculture biologique*. S.l. : Femenvet. ISBN 978-2-9516515-2-4.

LI, Peng, YIN, Yu-Long, LI, Defa, KIM, Sung Woo et WU, Guoyao, 2007. Amino acids and immune function. In : *British Journal of Nutrition*. Vol. 98, n° 2, p. 237-252. DOI 10.1017/S000711450769936X.

LING, W.H et JONES, P.J.H, 1995. Dietary phytosterols: A review of metabolism, benefits and side effects. In : *Life Sciences*. Vol. 57, n° 3, p. 195-206. DOI 10.1016/0024-3205(95)00263-6.

LIPPOLIS, K. D., COOKE, R. F., SCHUMAHER, T., BRANDÃO, A. P., SILVA, L. G. T., SCHUBACH, K. M., MARQUES, R. S. et BOHNERT, D. W., 2017. Physiologic, health, and performance responses of beef steers supplemented with an immunomodulatory feed ingredient during feedlot receiving. In : *Journal of Animal Science*. Vol. 95, n° 11, p. 4945-4957. DOI 10.2527/jas2017.1837.

LIPPOLIS, K. D., COOKE, R. F., SILVA, L. G. T., SCHUBACH, K. M., BRANDAO, A. P., MARQUES, R. S., LARSON, C. K., RUSSELL, J. R., ARISPE, S. A., DELCURTO, T. et BOHNERT, D. W., 2017. Effects of organic complexed or inorganic Co, Cu, Mn and Zn supplementation during a 45-day preconditioning period on productive and health responses of feeder cattle. In : *Animal*. Vol. 11, n° 11, p. 1949-1956. DOI 10.1017/S1751731117001033.

LOMAX, Amy R. et CALDER, Philip C., 2008. Prebiotics, immune function, infection and inflammation: a review of the evidence. In : *British Journal of Nutrition*. Vol. 101, n° 5, p. 633-658. DOI 10.1017/S0007114508055608.

LUYER, Misha D., BUURMAN, Wim A., HADFOUNE, M'hamed, SPEELMANS, Gea, KNOL, Jan, JACOBS, Jan A., DEJONG, Cornelis H. C., VRIESEMA, Aldwin J. M. et GREVE, Jan Willem M., 2005. Strain-specific effects of probiotics on gut barrier integrity following hemorrhagic shock. In : *Infection and Immunity*. Vol. 73, n° 6, p. 3686-3692. DOI 10.1128/IAI.73.6.3686-3692.2005.

MACHADO, V.S., BICALHO, M.L.S., PEREIRA, R.V., CAIXETA, L.S., KNAUER, W.A., OIKONOMOU, G., GILBERT, R.O. et BICALHO, R.C., 2013. Effect of an injectable trace mineral supplement containing selenium, copper, zinc, and manganese on the health and production of lactating Holstein cows. In : *The Veterinary Journal*. Vol. 197, n° 2, p. 451-456. DOI 10.1016/j.tvjl.2013.02.022.

- MACK, David R., MICHAEL, Sonia, WEI, Shu, MCDOUGALL, Laura et HOLLINGSWORTH, Michael A., 1999. Probiotics inhibit enteropathogenic *E. coli* adherence in vitro by inducing intestinal mucin gene expression. In : *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. Vol. 276, n° 4, p. G941-G950. DOI 10.1152/ajpgi.1999.276.4.G941.
- MAGGINI, Silvia, WINTERGERST, Eva S., BEVERIDGE, Stephen et HORNIG, Dietrich H., 2007. Selected vitamins and trace elements support immune function by strengthening epithelial barriers and cellular and humoral immune responses. In : *The British Journal of Nutrition*. Vol. 98 Suppl 1, p. S29-35. DOI 10.1017/S0007114507832971.
- MAILLARD, R., 2008. Les broncho-pneumonies infectieuses enzootiques (BPIE) de mise en lots. In : *Maladies des bovins*. 4ème édition. Paris : France Agricole Editions. p. 216-225.
- MATSUI, T., 2012. Vitamin C Nutrition in Cattle. In : *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*. Vol. 25, n° 5, p. 597-605. DOI 10.5713/ajas.2012.r.01.
- MATTAR, A.F, TEITELBAUM, Daniel, R., Drongowski, F., Yongyi, C., Harmon et A., Coran, 2002. Probiotics up-regulate MUC-2 mucin gene expression in a Caco-2 cell-culture model. In : *Pediatric Surgery International*. Vol. 18, n° 7, p. 586-590. DOI 10.1007/s00383-002-0855-7.
- MCCARTHY, J, 2003. Double blind, placebo controlled trial of two probiotic strains in interleukin 10 knockout mice and mechanistic link with cytokine balance. In : *Gut*. Vol. 52, n° 7, p. 975-980. DOI 10.1136/gut.52.7.975.
- MCCULLOUGH, F. S., NORTHROP-CLEWES, C. A. et THURNHAM, D. I., 1999. The effect of vitamin A on epithelial integrity. In : *The Proceedings of the Nutrition Society*. Vol. 58, n° 2, p. 289-293.
- MCDOWELL, L. R., WILLIAMS, S. N., HIDIROGLOU, N., NJERU, C. A., HILL, G. M., OCHOA, L. et WILKINSON, N. S., 1996. Vitamin E supplementation for the ruminant. In : *Animal Feed Science and Technology*. Vol. 60, n° 3, p. 273-296. DOI 10.1016/0377-8401(96)00982-0.
- MERLOT, E, QUESNEL, H et PRUNIER, A, 2015. Conséquences du stress maternel pendant la gestation sur l'immunité et la santé des nouveau-nés en élevage. In : *INRA Productions animales*. Vol. 28, n° 4, p. 283-294.
- MESCHY, F, 2007. Alimentation minérale et vitaminique des ruminants : actualisation des connaissances. In : *INRA Productions animales*. Vol. 20, n° 119-128, p. 10.
- MESCHY, François, 2010. *Nutrition minérale des ruminants*. Versailles : Éditions Quae. ISBN 978-2-7592-0508-0.

MICHELS, Alex, NEUMANN, Mikael, MATTOS LEÃO, Guilherme Fernando, RECK, Angela Maria, BERTAGNON, Heloisa Godoi, LOPES, Leandro Sâmia, DE SOUZA, André Martins, SANTOS, Leslei Caroline dos et STADLER JÚNIOR, Edelmir Sílvio, 2018. Isoquinoline alkaloids supplementation on performance and carcass traits of feedlot bulls. In : *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*. Vol. 31, n° 9, p. 1474-1480. DOI 10.5713/ajas.17.0868.

MIEULET, Virginie et LAMB, Richard F., 2011. Arginine et réponse immunitaire innée : Au-delà de la production de monoxyde d'azote. In : *Médecine/Sciences*. Vol. 27, n° 5, p. 461-463. DOI 10.1051/medsci/2011275005.

MINISTÈRE DE L'ÉCONOMIE, DES FINANCES ET DE L'INDUSTRIE, MINISTÈRE DE LA JUSTICE, MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SOLIDARITÉS, MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE ET DE LA PÊCHE, 2006. *Décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires*. S.l. : s.n.

MOHAMADI ROODPOSHTI, Pezhman et DABIRI, Najafgholi, 2012. Effects of Probiotic and Prebiotic on Average Daily Gain, Fecal Shedding of *Escherichia Coli*, and Immune System Status in Newborn Female Calves. In : *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*. Vol. 25, n° 9, p. 1255-1261. DOI 10.5713/ajas.2011.11312.

MORA, J. Rodrigo, IWATA, Makoto et VON ANDRIAN, Ulrich H., 2008. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. In : *Nature Reviews. Immunology*. Vol. 8, n° 9, p. 685-698. DOI 10.1038/nri2378.

MORI, Masataka et GOTOH, Tomomi, 2000. Regulation of Nitric Oxide Production by Arginine Metabolic Enzymes. In : *Biochemical and Biophysical Research Communications*. Vol. 275, n° 3, p. 715-719. DOI 10.1006/bbrc.2000.3169.

MUELLER, A. R, PLATZ, K. -P, HECKERT, C, HÄUSLER, M, RADKE, C et NEUHAUS, P, 1998. L-Arginine application improves mucosal structure after small bowel transplantation. In : *Transplantation Proceedings*. Vol. 30, n° 5, p. 2336-2338. DOI 10.1016/S0041-1345(98)00644-7.

MUELLER, A. R, PLATZ, K. -P, SCHIRMEIER, A, NÜSSLER, N. C, SEEHOFER, D, SCHMITZ, V, NÜSSLER, A. K, RADKE, C et NEUHAUS, P, 2000. L-arginine application improves graft morphology and mucosal barrier function after small bowel transplantation. In : *Transplantation Proceedings*. Vol. 32, n° 6, p. 1275-1277. DOI 10.1016/S0041-1345(00)01222-7.

MUSTACICH, D. et POWIS, G., 2000. Thioredoxin reductase. In : *The Biochemical Journal*. Vol. 346 Pt 1, p. 1-8.

- NADER-MACÍAS, M. Elena Fátima, OTERO, M. Claudia, ESPECHE, M. Carolina et MALDONADO, Natalia C., 2008. Advances in the design of probiotic products for the prevention of major diseases in dairy cattle. In : *Journal of Industrial Microbiology & Biotechnology*. Vol. 35, n° 11, p. 1387-1395. DOI 10.1007/s10295-008-0438-2.
- NAGAHATA, Hajime, 2004. Bovine Leukocyte Adhesion Deficiency (BLAD): A Review. In : *Journal of Veterinary Medical Science*. Vol. 66, n° 12, p. 1475-1482. DOI 10.1292/jvms.66.1475.
- NATIONAL RESEARCH COUNCIL (U.S.) (éd.), 2001. *Nutrient requirements of dairy cattle*. 7th rev. ed. Washington, D.C : National Academy Press. ISBN 978-0-309-06997-7. SF203 .N883 2001
- NETEA, Mihai G., JOOSTEN, Leo A. B., LATZ, Eicke, MILLS, Kingston H. G., NATOLI, Gioacchino, STUNNENBERG, Hendrik G., O'NEILL, Luke A. J. et XAVIER, Ramnik J., 2016. Trained immunity: A program of innate immune memory in health and disease. In : *Science*. Vol. 352, n° 6284, p. aaf1098. DOI 10.1126/science.aaf1098.
- NOCKELS, Cheryl F., 1996. Antioxidants improve cattle immunity following stress. In : *Animal Feed Science and Technology*. Vol. 62, n° 1, p. 59-68. DOI 10.1016/S0377-8401(96)01006-1.
- NORIEGA, Blanca S., SANCHEZ-GONZALEZ, Marcos A., SALYAKINA, Daria et COFFMAN, Jonathan, 2016. Understanding the Impact of Omega-3 Rich Diet on the Gut Microbiota. In : *Case Reports in Medicine*. Vol. 2016, p. 1-6. DOI 10.1155/2016/3089303.
- O'DWYER, Sarah T., SMITH, Robert J., HWANG, Tsann L. et WILMORE, Douglas W., 1989. Maintenance of Small Bowel Mucosa with Glutamine-Enriched Parenteral Nutrition. In : *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. Vol. 13, n° 6, p. 579-585. DOI 10.1177/0148607189013006579.
- OELSCHLAEGER, Tobias A., 2010. Mechanisms of probiotic actions – A review. In : *International Journal of Medical Microbiology*. Vol. 300, n° 1, p. 57-62. DOI 10.1016/j.ijmm.2009.08.005.
- OGLE, C. K., OGLE, J. D., MAO, J. X., SIMON, J., NOEL, J. G., LI, B. G. et ALEXANDER, J. W., 1994. Effect of glutamine on phagocytosis and bacterial killing by normal and pediatric burn patient neutrophils. In : *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition*. Vol. 18, n° 2, p. 128-133. DOI 10.1177/0148607194018002128.
- OLAGARAY, K. E., BROUK, M. J., MAMEDOVA, L. K., SIVINSKI, S. E., LIU, H., ROBERT, F., DUPUIS, E., ZACHUT, M. et BRADFORD, B. J., 2019. Dietary supplementation of *Scutellaria baicalensis* extract during early lactation decreases milk somatic

cells and increases whole lactation milk yield in dairy cattle. In : LOOR, Juan J (éd.), *PLOS ONE*. Vol. 14, n° 1, p. e0210744. DOI 10.1371/journal.pone.0210744.

OLDHAM, E.R., EBERHART, R.J. et MULLER, L.D., 1991. Effects of Supplemental Vitamin A or β -Carotene During the Dry Period and Early Lactation on Udder Health. In : *Journal of Dairy Science*. Vol. 74, n° 11, p. 3775-3781. DOI 10.3168/jds.S0022-0302(91)78569-X.

OOI, Jot Hui, LI, Yunfei, ROGERS, Connie J. et CANTORNA, Margherita T., 2013. Vitamin D Regulates the Gut Microbiome and Protects Mice from Dextran Sodium Sulfate–Induced Colitis. In : *The Journal of Nutrition*. Vol. 143, n° 10, p. 1679-1686. DOI 10.3945/jn.113.180794.

OSORIO, J.S., JI, P., DRACKLEY, J.K., LUCHINI, D. et LOOR, J.J., 2013. Supplemental Smartamine M or MetaSmart during the transition period benefits postpartal cow performance and blood neutrophil function. In : *Journal of Dairy Science*. Vol. 96, n° 10, p. 6248-6263. DOI 10.3168/jds.2012-5790.

OTERO, M.C., MORELLI, L. et NADER-MACIAS, M.E., 2006. Probiotic properties of vaginal lactic acid bacteria to prevent metritis in cattle. In : *Letters in Applied Microbiology*. Vol. 43, n° 1, p. 91-97. DOI 10.1111/j.1472-765X.2006.01914.x.

OYOFO, B. A., DELOACH, J. R., CORRIER, D. E., NORMAN, J. O., ZIPRIN, R. L. et MOLLENHAUER, H. H., 1989. Prevention of *Salmonella typhimurium* Colonization of Broilers with D-Mannose. In : *Poultry Science*. Vol. 68, n° 10, p. 1357-1360. DOI 10.3382/ps.0681357.

PARADA, J. L., ZULPA DE CAIRE, G., ZACCARO DE MULÉ, M. C. et STORNI DE CANO, M. M., 1998. Lactic acid bacteria growth promoters from *Spirulina platensis*. In : *International Journal of Food Microbiology*. Vol. 45, n° 3, p. 225-228.

PARADA VENEGAS, D., DE LA FUENTE, M.K., LANDSKRON, G., GONZÁLEZ, M. J., QUERA, R., DIJKSTRA, G., HARMSSEN, H. J. M., FABER, K. N. et HERMOSO, M. A., 2019. Short Chain Fatty Acids (SCFAs)-Mediated Gut Epithelial and Immune Regulation and Its Relevance for Inflammatory Bowel Diseases. In : *Frontiers in Immunology* [en ligne]. Vol. 10. DOI 10.3389/fimmu.2019.00277. Disponible à l'adresse : <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2019.00277/full>.

PARKIN, Jacqueline et COHEN, Bryony, 2001. An overview of the immune system. In : *The Lancet*. Vol. 357, n° 9270, p. 1777-1789. DOI 10.1016/S0140-6736(00)04904-7.

PARLEMENT EUROPÉEN ET CONSEIL, 2003. *Règlement (CE) n°1831/2003 du Parlement Européen et du Conseil du 22 septembre 2003 relatif aux additifs destinés à l'alimentation des animaux*. S.l. : s.n.

PASTORET, Paul-Pierre (éd.), 1998. *Handbook of vertebrate immunology*. San Diego : Academic Press. ISBN 978-0-12-546401-7. QR181 .H277 1998

PELTO, ISOLAURI, LILIUS, NUUTILA et SALMINEN, 1998. Probiotic bacteria down-regulate the milk-induced inflammatory response in milk-hypersensitive subjects but have an immunostimulatory effect in healthy subjects. In : *Clinical & Experimental Allergy*. Vol. 28, n° 12, p. 1474-1479. DOI 10.1046/j.1365-2222.1998.00449.x.

PENA, J. A., ROGERS, A. B., GE, Z., NG, V., LI, S. Y., FOX, J. G. et VERSALOVIC, J., 2005. Probiotic *Lactobacillus* spp. Diminish Helicobacter hepaticus-Induced Inflammatory Bowel Disease in Interleukin-10-Deficient Mice. In : *Infection and Immunity*. Vol. 73, n° 2, p. 912-920. DOI 10.1128/IAI.73.2.912-920.2005.

PERDIGÓN, G, DE MACIAS, M E, ALVAREZ, S, OLIVER, G et DE RUIZ HOLGADO, A P, 1988. Systemic augmentation of the immune response in mice by feeding fermented milks with *Lactobacillus casei* and *Lactobacillus acidophilus*. In : *Immunology*. Vol. 63, n° 1, p. 17-23.

PERDIGÓN, G, MALDONADO GALDEANO, C, VALDEZ, Jc et MEDICI, M, 2002. Interaction of lactic acid bacteria with the gut immune system. In : *European Journal of Clinical Nutrition*. Vol. 56, n° S4, p. S21-S26. DOI 10.1038/sj.ejcn.1601658.

PIETTA, Pier-Giorgio, 2000. Flavonoids as Antioxidants. In : *Journal of Natural Products*. Vol. 63, n° 7, p. 1035-1042. DOI 10.1021/np9904509.

POCHARD, Pierre, GOSSET, Philippe, GRANGETTE, Corinne, ANDRE, Claude, TONNEL, André-Bernard, PESTEL, Joël et MERCENIER, Annick, 2002. Lactic acid bacteria inhibit Th2 cytokine production by mononuclear cells from allergic patients. In : *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Vol. 110, n° 4, p. 617-623. DOI 10.1067/mai.2002.128528.

POHJAVUORI, Emma, VILJANEN, Mirva, KORPELA, Riitta, KUITUNEN, Mikael, TIITTANEN, Minna, VAARALA, Outi et SAVILAHTI, Erkki, 2004. *Lactobacillus* GG effect in increasing IFN- γ production in infants with cow's milk allergy. In : *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Vol. 114, n° 1, p. 131-136. DOI 10.1016/j.jaci.2004.03.036.

QUIGLEY, J.D., DREWRY, J.J., MURRAY, L.M. et IVEY, S.J., 1997. Body Weight Gain, Feed Efficiency, and Fecal Scores of Dairy Calves in Response to Galactosyl-Lactose or Antibiotics in Milk Replacers. In : *Journal of Dairy Science*. Vol. 80, n° 8, p. 1751-1754. DOI 10.3168/jds.S0022-0302(97)76108-3.

RAN, Tao, SHEN, Yizhao Z, SALEEM, Atef M, ALZAHAL, Ousama, BEAUCHEMIN, Karen A et YANG, Wenzhu Z, 2018. Using ruminally protected and nonprotected active dried yeast as alternatives to antibiotics in finishing beef steers: growth performance, carcass traits,

blood metabolites, and fecal *Escherichia coli*. In : *Journal of Animal Science*. Vol. 96, n° 10, p. 4385-4397. DOI 10.1093/jas/sky272.

REDDY, P. G., MORRILL, J. L., MINOCHA, H. C., MORRILL, M. B., DAYTON, A. D. et FREY, R. A., 1986. Effect of Supplemental Vitamin E on the Immune System of Calves. In : *Journal of Dairy Science*. Vol. 69, n° 1, p. 164-171. DOI 10.3168/jds.S0022-0302(86)80382-4.

REDDY, P. G., MORRILL, J. L., MINOCHA, H. C. et STEVENSON, J. S., 1987. Vitamin E is Immunostimulatory in Calves. In : *Journal of Dairy Science*. Vol. 70, n° 5, p. 993-999. DOI 10.3168/jds.S0022-0302(87)80104-2.

RESTA-LENERT, S. et BARRETT, K. E., 2003. Live probiotics protect intestinal epithelial cells from the effects of infection with enteroinvasive *Escherichia coli* (EIEC). In : *Gut*. Vol. 52, n° 7, p. 988-997. DOI 10.1136/gut.52.7.988.

RIGBY, W F, STACY, T et FANGER, M W, 1984. Inhibition of T lymphocyte mitogenesis by 1,25-dihydroxyvitamin D3 (calcitriol). In : *Journal of Clinical Investigation*. Vol. 74, n° 4, p. 1451-1455. DOI 10.1172/JCI111557.

ROBERFROID, Marcel, COXAM, Véronique et DELZENNE, Nathalie, 2008. *Aliments fonctionnels (2e ed)*. Paris : Tec et Doc : Lavoisier. ISBN 978-2-7430-1860-3.

ROITT, Ivan M, BROSTOFF, Jonathan et MALE, David, 2002. *Immunologie*. Bruxelles : De Boeck. ISBN 978-2-8041-4057-1.

ROY, Martin, KIREMIDJIAN-SCHUMACHER, Lidia, WISHE, Harvey I., COHEN, Martin W. et STOTZKY, Günther, 1994. Supplementation with selenium and human immune cell functions. In : *Biological Trace Element Research*. Vol. 41, n° 1, p. 103. DOI 10.1007/BF02917221.

RUBARTELLI, Anna et LOTZE, Michael T., 2007. Inside, outside, upside down: damage-associated molecular-pattern molecules (DAMPs) and redox. In : *Trends in Immunology*. Vol. 28, n° 10, p. 429-436. DOI 10.1016/j.it.2007.08.004.

RUCKER, Robert B., SUTTIE, John W., MCCORMICK, Donald B. et MACHLIN, Lawrence J. (éd.), 2001. *Handbook of vitamins*. 3. ed., rev. and expanded. New York, NY : Dekker. Clinical nutrition in health and disease, 3. ISBN 978-0-8247-0428-5.

SAHINDURAN, S. et ALBAY, M. K., 2004. Supplemental Ascorbic Acid and Prevention of Neonatal Calf Diarrhoea. In : *Acta Veterinaria Brno*. Vol. 73, n° 2, p. 221-224. DOI 10.2754/avb200473020221.

SCALETTI, R.W., TRAMMELL, D.S., SMITH, B.A. et HARMON, R.J., 2003. Role of Dietary Copper in Enhancing Resistance to Escherichia coli Mastitis. In : *Journal of Dairy Science*. Vol. 86, n° 4, p. 1240-1249. DOI 10.3168/jds.S0022-0302(03)73708-4.

SCHELCHER, F et VALARCHER, J-F, 1999. Bronchopneumonies infectieuses des bovins. In : *Rencontres autour des Recherches sur les Ruminants*. n° 6, p. 177-182.

SCHELCHER, F, VALARCHER, J-F, NAVETAT, H et ESPINASSE, J, 1993. Aspects cliniques de l'infection des bovins par le virus de la maladie des muqueuses (BVDV). In : *Bulletin des GTV*. Vol. 4, p. 23-39.

SCHLEIFFER, R. et RAUL, F., 1996. Prophylactic administration of L-arginine improves the intestinal barrier function after mesenteric ischaemia. In : *Gut*. Vol. 39, n° 2, p. 194-198. DOI 10.1136/gut.39.2.194.

SCHLEY, P. D. et FIELD, C. J., 2002. The immune-enhancing effects of dietary fibres and prebiotics. In : *British Journal of Nutrition*. Vol. 87, n° S2, p. S221-S230. DOI 10.1079/BJN/2002541.

SEGOVIA, Marie, 2015. *Alimentation et immunité en période péripartum chez les bovins*. Thèse vétérinaire ENVA. Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort : Thèse vétérinaire ENVA.

SEIFI, H. A., DEZFULY, M. R. Mokhber et BOLURCHI, M., 1996. The Effectiveness of Ascorbic Acid in the Prevention of Calf Neonatal Diarrhoea. In : *Journal of Veterinary Medicine, Series B*. Vol. 43, n° 1-10, p. 189-191. DOI 10.1111/j.1439-0450.1996.tb00304.x.

SEMBA, Richard D., 1998. The Role of Vitamin A and Related Retinoids in Immune Function. In : *Nutrition Reviews*. Vol. 56, n° 1, p. S38-S48. DOI 10.1111/j.1753-4887.1998.tb01643.x.

SHEIL, B, 2004. Is the mucosal route of administration essential for probiotic function? Subcutaneous administration is associated with attenuation of murine colitis and arthritis. In : *Gut*. Vol. 53, n° 5, p. 694-700. DOI 10.1136/gut.2003.027789.

SHIDA, K., TAKAHASHI, R., IWADATE, E., TAKAMIZAWA, K., YASUI, H., SATO, T., HABU, S., HACHIMURA, S. et KAMINOGAWA, S., 2002. *Lactobacillus casei* strain Shirota suppresses serum immunoglobulin E and immunoglobulin G1 responses and systemic anaphylaxis in a food allergy model. In : *Clinical & Experimental Allergy*. Vol. 32, n° 4, p. 563-570. DOI 10.1046/j.0954-7894.2002.01354.x.

SHOKRYAZDAN, Parisa, FASELEH JAHROMI, Mohammad, NAVIDSHAD, Bahman et LIANG, Juan Boo, 2017. Effects of prebiotics on immune system and cytokine expression. In : *Medical Microbiology and Immunology*. Vol. 206, n° 1, p. 1-9. DOI 10.1007/s00430-016-0481-y.

SILVA, L. G. T., COOKE, R. F., SCHUBACH, K. M., BRANDÃO, A. P., MARQUES, R. S., SCHUMAHER, T. F., MORIEL, P. et BOHNERT, D. W., 2018. Supplementing a yeast-derived product to enhance productive and health responses of beef steers. In : *Animal*. Vol. 12, n° 8, p. 1576-1583. DOI 10.1017/S1751731117003585.

SMITH, K. Larry, HARRISON, J.H., HANCOCK, D.D., TODHUNTER, D.A. et CONRAD, H.R., 1984. Effect of Vitamin E and Selenium Supplementation on Incidence of Clinical Mastitis and Duration of Clinical Symptoms. In : *Journal of Dairy Science*. Vol. 67, n° 6, p. 1293-1300. DOI 10.3168/jds.s0022-0302(84)81436-8.

SONG, J., XIAO, K., KE, Y. L., JIAO, L. F., HU, C. H., DIAO, Q. Y., SHI, B. et ZOU, X. T., 2014. Effect of a probiotic mixture on intestinal microflora, morphology, and barrier integrity of broilers subjected to heat stress. In : *Poultry Science*. Vol. 93, n° 3, p. 581-588. DOI 10.3382/ps.2013-03455.

SORDILLO, Lorraine M. et AITKEN, Stacey L., 2009. Impact of oxidative stress on the health and immune function of dairy cattle. In : *Veterinary Immunology and Immunopathology*. Vol. 128, n° 1-3, p. 104-109. DOI 10.1016/j.vetimm.2008.10.305.

SPEARS, Jerry W., 2000. Micronutrients and immune function in cattle. In : *Proceedings of the Nutrition Society*. Vol. 59, n° 4, p. 587-594. DOI 10.1017/S0029665100000835.

SPEARS, Jerry W. et WEISS, William P., 2008. Role of antioxidants and trace elements in health and immunity of transition dairy cows. In : *The Veterinary Journal*. Vol. 176, n° 1, p. 70-76. DOI 10.1016/j.tvjl.2007.12.015.

STAHL, Ulf, DONALIES, Ute E. B. et NEVOIGT, Elke (éd.), 2008. *Food Biotechnology* [en ligne]. Berlin, Heidelberg : Springer Berlin Heidelberg. Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology. ISBN 978-3-540-70535-2. Disponible à l'adresse : <http://link.springer.com/10.1007/978-3-540-70536-9>.

STURM, A., RILLING, K., BAUMGART, D. C., GARGAS, K., ABOU-GHAZALE, T., RAUPACH, B., ECKERT, J., SCHUMANN, Ralf. R., ENDERS, C., SONNENBORN, U., WIEDENMANN, B. et DIGNASS, A. U., 2005. *Escherichia coli* Nissle 1917 Distinctively Modulates T-Cell Cycling and Expansion via Toll-Like Receptor 2 Signaling. In : *Infection and Immunity*. Vol. 73, n° 3, p. 1452-1465. DOI 10.1128/IAI.73.3.1452-1465.2005.

SUKHOTNIK, Igor, MOGILNER, Jorge, KRAUSZ, Michael M., LURIE, Michael, HIRSH, Mark, CORAN, Arnold G. et SHILONI, Eitan, 2004. Oral arginine reduces gut mucosal injury caused by lipopolysaccharide endotoxemia in rat. In : *Journal of Surgical Research*. Vol. 122, n° 2, p. 256-262. DOI 10.1016/j.jss.2004.07.004.

SÜTAS, Y., HURME, M. et ISOLAURI, E., 1996. Down-Regulation of Anti-CD3 Antibody-Induced IL-4 Production by Bovine Caseins Hydrolysed with *Lactobacillus GG*-Derived

Enzymes. In : *Scandinavian Journal of Immunology*. Vol. 43, n° 6, p. 687-689. DOI 10.1046/j.1365-3083.1996.d01-258.x.

SÜTAS, Y., SOPPI, E., KORHONEN, H., SYVÄOJA, E. L., SAXELIN, M., ROKKA, T. et ISOLAURI, E., 1996. Suppression of lymphocyte proliferation in vitro by bovine caseins hydrolyzed with *Lactobacillus casei* GG-derived enzymes. In : *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Vol. 98, n° 1, p. 216-224.

SUTTLE, N. F., 2010. *Mineral nutrition of livestock*. 4th ed. Wallingford, Oxfordshire, UK ; Cambridge, MA : CABI. ISBN 978-1-84593-472-9. SF98.M5 U5 2010

TAM, M., GÓMEZ, S., GONZÁLEZ-GROSS, M. et MARCOS, A., 2003. Possible roles of magnesium on the immune system. In : *European Journal of Clinical Nutrition*. Vol. 57, n° 10, p. 1193-1197. DOI 10.1038/sj.ejcn.1601689.

THOISY, J., 2013. *Proposition d'un outil de calcul de l'impact économique des maladies respiratoires des veaux d'élevage*. Thèse vétérinaire. VetAgro SUP : VetAgro Sup.

TOMLINSON, D.J., MÜLLING, C.H. et FAKLER, T.M., 2004. Invited Review: Formation of Keratins in the Bovine Claw: Roles of Hormones, Minerals, and Vitamins in Functional Claw Integrity. In : *Journal of Dairy Science*. Vol. 87, n° 4, p. 797-809. DOI 10.3168/jds.S0022-0302(04)73223-3.

UNDERWOOD, Eric J. et SUTTLE, N. F., 1999. *The mineral nutrition of livestock*. 3rd ed. Wallingford, Oxon, UK ; New York, NY, USA : CABI Pub. ISBN 978-0-85199-128-3. SF98.M5 U5 1999

UYENO, Yutaka, SHIGEMORI, Suguru et SHIMOSATO, Takeshi, 2015. Effect of Probiotics/Prebiotics on Cattle Health and Productivity. In : *Microbes and environments*. Vol. 30, n° 2, p. 126-132. DOI 10.1264/jsme2.ME14176.

VOLMAN, Julia J., RAMAKERS, Julian D. et PLAT, Jogchum, 2008. Dietary modulation of immune function by β -glucans. In : *Physiology & Behavior*. Vol. 94, n° 2, p. 276-284. DOI 10.1016/j.physbeh.2007.11.045.

WANG, W., DOLAN, L. C., VON ALVENSLEBEN, S., MORLACCHINI, M. et FUSCONI, G., 2018. Safety of standardized *Macleaya cordata* extract in an eighty-four-day dietary study in dairy cows. In : *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*. Vol. 102, n° 1, p. e61-e68. DOI 10.1111/jpn.12702.

WANG, W. W., QIAO, S. Y. et LI, D. F., 2009. Amino acids and gut function. In : *Amino Acids*. Vol. 37, n° 1, p. 105-110. DOI 10.1007/s00726-008-0152-4.

WILDE, D., 2006. Influence of macro and micro minerals in the peri-parturient period on fertility in dairy cattle. In : *Animal Reproduction Science*. Vol. 96, n° 3-4, p. 240-249. DOI 10.1016/j.anireprosci.2006.08.004.

WILLIAMS, Andrew E. et HUSSELL, Tracy, 2012. *Immunology: mucosal and body surface defences*. Chichester, West Sussex : Wiley-Blackwell. ISBN 978-0-470-09004-6.

WU, Qinghua, LIU, Lian, MIRON, Anca, KLÍMOVÁ, Blanka, WAN, Dan et KUČA, Kamil, 2016. The antioxidant, immunomodulatory, and anti-inflammatory activities of Spirulina: an overview. In : *Archives of Toxicology*. Vol. 90, n° 8, p. 1817-1840. DOI 10.1007/s00204-016-1744-5.

WYNN, Susan G. et FOUGÈRE, Barbara J. (éd.), 2007. *Veterinary herbal medicine*. St. Louis : Mosby, an affiliate of Elsevier. ISBN 978-0-323-02998-8.

XU, Jun, CHEN, Hu-Biao et LI, Song-Lin, 2017. Understanding the Molecular Mechanisms of the Interplay Between Herbal Medicines and Gut Microbiota: Interplay Between Herbal Medicines and Gut Microbiota. In : *Medicinal Research Reviews*. Vol. 37, n° 5, p. 1140-1185. DOI 10.1002/med.21431.

YATOO, Mohd Iqbal, SAXENA, Archana, DEEPA, Padinjare Melepad, HABEAB, Biju Peer, DEVI, Sarita, JATAV, Ranbir Singh et DIMRI, Umesh, 2013. Role of trace elements in animals: a review. In : *Veterinary World*. Vol. 6, n° 12, p. 963-967. DOI 10.14202/vetworld.2013.963-967.

YIN, Miao, ZHANG, Ying et LI, Hua, 2019. Advances in Research on Immunoregulation of Macrophages by Plant Polysaccharides. In : *Frontiers in Immunology* [en ligne]. Vol. 10. [Consulté le 18 juin 2019]. DOI 10.3389/fimmu.2019.00145. Disponible à l'adresse : <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2019.00145/full>.

ZEMPLÉNI, Janos et DANIEL, Hannelore (éd.), 2003. *Molecular nutrition*. Wallingford : Cabi Publ. ISBN 978-0-85199-679-0.

NOM : MALOSSE

PRENOM : Audrey

TITRE : SUPPLEMENTS ALIMENTAIRES ET RENFORCEMENT DES DEFENSES IMMUNITAIRES CHEZ LES BOVINS

RESUME : En élevage bovin, les animaux sont confrontés à diverses affections, à des périodes où les défenses immunitaires de l'hôte sont moins efficaces ou altérées. Le recours aux antibiotiques est le moyen de lutte contre les infections le plus utilisé, mais l'apparition de résistances aux antibiotiques conduit à revoir les conditions de leur utilisation et à envisager d'autres stratégies de lutte contre les bactéries. Le renforcement des défenses immunitaires par l'apport de produits à activité immunostimulante dans l'alimentation des bovins est une stratégie envisageable. Il peut s'agir de nutriments essentiels apportés en quantité supérieure aux besoins, tels que les oligo-éléments, les vitamines, les acides gras et acides aminés, ou de substances non alimentaires, comme les probiotiques, les prébiotiques, les extraits de plantes, les microalgues et les bêta-glucanes. Ce travail a pour objectif de faire la synthèse des données bibliographiques et des études montrant l'effet de ces produits sur les mécanismes de défenses immunitaires afin de faire un état des lieux des produits utilisables en élevage bovin pour optimiser l'immunité des animaux.

MOTS-CLES : IMMUNITE / BOVINS / SUPPLEMENTS / MALADIE / PREVENTION

TITLE: FEED SUPPLEMENTS AND IMPROVEMET OF THE IMMUNE DEFENSES IN CATTLE

SUMMARY: In cattle, animals suffer various kinds of infectious diseases, some of them resulting from diminished host's immune defenses. The use of antibiotics is the most widely used strategy to fight against infections, but the emergence of antibiotic resistance pleads for a dramatic change of their use and to find alternative strategies for pathogen control. Boosting immune defenses by adding immunostimulants in the cattle feed is another strategy. These products may be essential nutrients provided in amounts greater than required, such as trace elements, vitamins, fatty acids and amino acids, or non-food substances, such as probiotics, prebiotics, plant extracts, microalgae and beta-glucans. The aim of this work is to synthesize the bibliographical data and studies showing the effect of these products on immune defenses to make an inventory of products that can be used in cattle breeding to strengthen the bovine immune system.

KEY-WORDS: IMMUNITY / BOVINE / SUPPLEMENTATION / DISEASE / PREVENTION