

Les additifs immunomodulateurs dans l'alimentation du porc

Isabelle P. OSWALD et Mélanie GALLOIS
INRA, Laboratoire de Pharmacologie-Toxicologie, 180 chemin de Tournefeuille,
BP 93173, 31027 Toulouse cedex 3, France.
Isabelle.Oswald@toulouse.inra.fr

INTRODUCTION

Chez le porc, la période de post-sevrage est caractérisée par une diminution rapide, mais transitoire, de l'ingestion d'aliment qui est en partie responsable d'altérations structurales et fonctionnelles de l'intestin, et d'une sensibilité accrue des porcelets aux maladies digestives. Diverses approches nutritionnelles ont été proposées afin de réduire les troubles digestifs en post-sevrage, en particulier l'utilisation d'additifs immunomodulateurs. En effet, un développement harmonieux de l'immunité innée et acquise dans la muqueuse intestinale du porcelet est crucial pour d'une part induire une tolérance vis-à-vis des antigènes alimentaires, et d'autre part permettre le développement d'une réponse active efficace face aux agents pathogènes. Or, le sevrage et en particulier l'arrêt des apports en lait affectent l'ontogénie des fonctions immunitaires. En effet, outre les anticorps transférés passivement, plusieurs autres composants du lait sont fortement impliqués dans la modulation des réactions immunitaires, aussi bien par des mécanismes suppresseurs que stimulateurs. Les additifs immunomodulateurs pourraient aider le porcelet à développer des réponses immunitaires actives "appropriées", c'est-à-dire permettant l'élimination des agents pathogènes tout en minimisant les dommages que ceux-ci pourraient occasionner. Nous nous limiterons aux additifs immunomodulateurs dont les effets ont été étudiés *in vivo*.

PAROIS DE LEVURE

Le rôle des polysaccharides dans le développement des réponses immunitaires des mammifères est désormais reconnu. Ainsi, les β -D-glucanes et la fraction glucidique des mannoprotéines, les α -D-mannanes, sont capables d'interagir avec les macrophages et les neutrophiles et d'influencer la réponse immunitaire innée (Tzianabos, 2000). Divers additifs immunomodulateurs à base de mannanes et de glucanes sont commercialisés. Ces préparations sont principalement des extraits de parois cellulaires de levures, en particulier de l'espèce *Saccharomyces cerevisiae*. La composition et la pureté de ces extraits ne sont en général pas communiquées, ce qui pourrait expliquer la grande variation des niveaux d'incorporation de ces préparations dans les essais réalisés *in vivo* chez le porc (d'un facteur de 1 à 500 pour les glucanes, et de 1 à 30 pour les mannanes).

Glucanes :

La structure des β -glucanes issus de parois de levures est différente de celles des glucanes extraits de bactéries ou de céréales. La structure (taille, degré de ramification, type de liaisons osidiques...) et la solubilité des glucanes influent sur leur activité. De plus, pour une souche de levure donnée, la structure et la répartition des fractions solubles et insolubles des β -glucanes peuvent être influencées par le procédé d'extraction (Tzianabos, 2000).

Chez le porc, plusieurs études démontrent les propriétés anti-inflammatoires des glucanes. Lors d'une inflammation induite par injection intrapéritonéale de lipopolysaccharide (LPS), les glucanes préviennent l'élévation du taux de cytokines pro-

inflammatoires (IL-6, TNF- α) dans la circulation, tout en stimulant la synthèse d'IL-10, une cytokine anti-inflammatoire (Li *et al.*, 2006). Les glucanes modulent également la libération des protéines de la phase aigüe et s'opposent partiellement à l'augmentation du taux d'haptoglobine observée après un sevrage précoce (Dritz *et al.*, 1995). Au niveau local, les propriétés anti-inflammatoires des glucanes sont moins nettes (Eicher *et al.*, 2006). Au niveau local, les propriétés anti-inflammatoires des glucanes sont moins nettes (Eicher *et al.*, 2006). De même la capacité des B-glucanes à moduler les capacités fonctionnelles des neutrophiles et des macrophages n'a pas été démontrée (Sauerwein *et al.*, 2007).

En revanche, les glucanes modulent de façon dose-dépendante la production des immunoglobulines (Igs). Ainsi, les faibles doses favoriseraient la production d'IgA tandis que les fortes doses augmenteraient la production d'IgG (Sauerwein *et al.*, 2007). Les β -glucanes peuvent, sous certaines conditions, modifier la répartition des sous-classes de lymphocytes T (auxiliaires versus cytotoxiques). L'influence d'une supplémentation avec des β -glucanes sur la réponse immunitaire vaccinale est variable : moindre réponse au vaccin contre la rhinite atrophique (Hahn *et al.*, 2006), effet adjuvant lors d'une immunisation par l'ovalbumine (Li *et al.*, 2006), sans effets lors d'une vaccination avec le virus responsable du syndrome dysgénésique et respiratoire porcin (PRRS) (Hiss et Sauerwein, 2003).

Ainsi, les effets d'une supplémentation alimentaire en β -glucanes sur l'immunité sont assez divergents. La plupart du temps sans effets sur la croissance des animaux (Sauerwein *et al.*, 2007), les glucanes peuvent dans certaines situations promouvoir la croissance et/ou l'ingestion d'aliment (Decuyper *et al.*, 1998 ; Li *et al.*, 2006) mais également altérer les performances des porcelets (Dritz *et al.*, 1995). Dans la seule étude, à notre connaissance, où les effets des glucanes ont été étudiés en utilisant un modèle infectieux (*Streptococcus suis*), la santé des porcelets supplémentés avec des glucanes a été sérieusement affectée avec un taux de mortalité approchant les 50% (Dritz *et al.*, 1995).

Mannanes :

La capacité des mannanes à adsorber les bactéries potentiellement pathogènes et à moduler les fonctions immunitaires rend leur emploi en nutrition animale potentiellement intéressant. Au niveau intestinal, si les mannanes ne semblent pas influencer la colonisation de la lamina propria par les macrophages, ils stimulent les capacités de phagocytose de ces cellules (Davis *et al.*, 2004). En revanche, cette même supplémentation réduit la colonisation lymphocytaire de la lamina propria (Lizardo *et al.*, 2008) et change son profil (Davis *et al.*, 2004) vers l'établissement d'un répertoire cellulaire T mature au niveau gastro-intestinal. Cependant, d'autres investigations sont nécessaires pour confirmer cette hypothèse.

Les effets des mannanes sur les réponses immunitaires systémiques ont été étudiés plus en détail. L'apport de mannanes phosphorylés semble réduire le ratio neutrophiles/lymphocytes sanguin, suggérant que les mannanes pourraient diminuer la réponse inflammatoire associée au stress du sevrage (Davis *et al.*, 2004). Le taux d'IgG plasmatique tend à être augmenté lorsque l'aliment est supplémenté (White *et al.*, 2002). En revanche, les taux de lymphocytes T circulant (auxiliaires et cytotoxiques) et leur capacité à proliférer après stimulation mitogénique ne semblent pas sensibles à une supplémentation par des mannanes (Kim *et al.*, 2000).

Lors d'une infection par *Salmonella enterica* serovar Typhimurium, les concentrations sériques en haptoglobine sont augmentées chez les porcelets recevant un régime complétement en mannanes (Burkey *et al.*, 2004). L'inclusion de mannanes ne permet pas de réduire l'hyperthermie observée lors d'une infection par *S. enterica* (Burkey *et al.*, 2004) ni la colonisation intestinale et l'excrétion fécale des *E. coli* entérotoxigéniques (ETEC) (White *et al.*, 2002). En conclusion, comme pour les glucanes, l'incorporation de mannanes dans

l'aliment donne des résultats contrastés, tant en ce qui concerne l'immunité, les performances ou la santé des porcelets.

EXTRAITS DE PLANTES

Les extraits de plantes suscitent un intérêt croissant dans l'industrie en tant qu'additifs alimentaires pour les espèces monogastriques (Windisch *et al.*, 2008). Cependant leur potentiel à améliorer la santé du porc commence à peine à être évalué de manière rigoureuse *in vivo*. Nous détaillons ci-après seulement les extraits de plantes dont les effets sur l'immunité du porc sont les plus prometteurs.

Les Labiatae sont une grande famille de plantes aromatiques: basilic, aneth, fenouil, marjolaine, menthe, romarin, origan, sauge, thym (Craig, 1999). Les mélanges d'huiles essentielles à base de thymol et de carvacrol (dont les sources principales sont le thym et l'origan) semblent prometteurs en raison d'une part de leurs propriétés antimicrobiennes et d'autre part de leur potentiel immunomodulateur. Le thymol, utilisé seul, semble agir sur l'immunité humorale et augmenter les concentrations sériques en IgA et IgM. Il démontre localement quelques propriétés anti-inflammatoires, comme en atteste la réduction de la teneur en ARN messagers du TNF- α dans la muqueuse stomacale (Trevisi *et al.*, 2007). En revanche, ses propriétés anti-inflammatoires ne sont pas confirmées lorsqu'il est utilisé en mélange avec du carvacrol (Muhl et Liebert, 2007). L'inclusion d'un produit commercial composé d'huiles essentielles d'origan, d'anis et d'agrumes ne permet pas d'améliorer le statut sanitaire de porcelets élevés dans un environnement contrôlé (Kommera *et al.*, 2006). En revanche, un extrait d'*Origanum vulgare*, enrichi en thymol et en carvacrol, permet de réduire la morbidité et la mortalité des porcs en retard de croissance en fin d'engraissement. Dans cette étude, les effets bénéfiques sur la santé étaient associés à une augmentation du pourcentage de lymphocytes T auxiliaires et cytotoxiques dans le sang périphérique et les ganglions mésentériques (Walter et Bilkei, 2004). Le cinnamaldéhyde, un composant majeur de l'huile essentielle de cannelle, est également reconnu pour ses vertus antimicrobiennes et immunomodulatrices (Burt, 2004). Une préparation végétale contenant du carvacrol, du cinnamaldéhyde et du capsicum oléorésine, limite la colonisation du jéjunum par les lymphocytes (diminution du nombre de lymphocytes intra-épithéliaux) et accroît celle de la lamina propria colique (Manzanilla *et al.*, 2006). Cette préparation est en revanche sans effets sur la répartition des sous-populations de cellules mononuclées dans les Plaques de Peyer iléales, et elle n'affecte ni les performances ni la santé des porcelets (Nofrarias *et al.*, 2006).

Les Echinacées sont des plantes originaires d'Amérique du Nord. Les principaux composants bioactifs d'*Echinacea purpurea* seraient un phénol, l'acide cichorique, des alkamides et des polysaccharides. Lorsqu'un extrait d'*E. purpurea* est ajouté au régime des porcs en post-sevrage ou à celui des porcs en finition, les performances de croissance sont inchangées, mais l'efficacité alimentaire tend à être améliorée (Maass *et al.*, 2005). Cet extrait améliore la réponse humorale au vaccin contre le Rouget du porc (Maass *et al.*, 2005). Ces résultats sont encourageants, mais des études complémentaires sont indispensables pour déterminer les bénéfices sur la santé du porcelet.

Les effets des β -glucanes, extraits d'*Astragalus membranaceus*, ont également été étudiés. Ils ont des propriétés anti-inflammatoires et neutralisent l'augmentation plasmatique d'IL-1 β et de prostaglandine E2 induite par une injection intramusculaire de LPS (Mao *et al.*, 2005). Ils stimulent les réponses immunitaires à médiation cellulaire, comme attesté par l'augmentation du nombre de lymphocytes auxiliaires circulants et des concentrations sériques en IL-2 et interféron- γ (IFN- γ). L'immunité humorale spécifique n'est quant à elle

pas influencée (Yuan *et al.*, 2006). Les conséquences de ces modulations sur la capacité des porcelets à lutter contre les agents potentiellement pathogènes restent cependant à déterminer.

SOUS-PRODUITS ANIMAUX

Plasma :

Le plasma animal, un sous-produit des abattoirs, est déjà exploité en nutrition porcine (Coffey et Cromwell, 1995). Son effet principal est la diminution de l'infiltration de l'intestin par les lymphocytes et les macrophages, probablement via une moindre sollicitation antigénique de l'intestin (Jiang *et al.*, 2000; Nofrarias *et al.*, 2007). Les propriétés anti-inflammatoires du plasma ont également été rapportées chez des animaux infectés par une souche d'ETEC K88, avec une diminution de l'expression des gènes codant pour les cytokines inflammatoires (Bosi *et al.*, 2004).

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

Les propriétés promotrices de croissance du plasma sont largement documentées (Jiang *et al.*, 2000; Bosi *et al.*, 2004; Niewold *et al.*, 2007; Nofrarias *et al.*, 2007), et sont d'autant plus évidentes dans certaines conditions : en élevage conventionnel par rapport à un environnement contrôlé (Coffey et Cromwell, 1995), lors d'un sevrage précoce (Torrallardona *et al.*, 2007) ou encore lorsque le plasma est d'origine porcine plutôt que bovine (Hansen *et al.*, 1993; van Dijk *et al.*, 2001). Indépendamment d'être une source de protéines de haute qualité nutritionnelle, ces observations suggèrent que le plasma aurait des effets bénéfiques directs sur la santé des animaux. Chez des porcelets infectés oralement par différentes souches d'*E. coli* pathogènes (Bosi *et al.*, 2004; Yi *et al.*, 2005; Niewold *et al.*, 2007; Torrallardona *et al.*, 2007), la supplémentation en plasma permet généralement de prévenir les retards de croissance et les signes cliniques. L'utilisation d'un plasma issu de porcs précédemment immunisés avec un vaccin contre les *E. coli* néonataux s'avère encore plus efficace pour limiter la prévalence des diarrhées, et diminuer parallèlement l'excrétion d'ETEC (Niewold *et al.*, 2007). Ces résultats suggèrent une certaine spécificité d'action du plasma animal. Cependant, un plasma dépourvu d'anticorps dirigés contre les facteurs d'adhésion de la souche d'*E. coli* utilisée lors d'un challenge oral s'est également révélé efficace pour protéger les porcelets contre la maladie de l'œdème (Nollet *et al.*, 1999). Ceci suggère également l'implication de composés non spécifiques dans la protection contre les agents infectieux. La fraction glycane des glycoprotéines pourrait par exemple entrer en compétition avec les *E. coli* pour les récepteurs intestinaux (Nollet *et al.*, 1999). L'intervention directe d'autres composés plasmatiques sur le système immunitaire n'est pas à exclure. Tous ces mécanismes pourraient concourir à l'efficacité du plasma animal à promouvoir les performances et la santé

des porcelets. Il est important de rappeler que l'utilisation de produits d'origine animale comporte le risque potentiel de dissémination de certaines maladies infectieuses comme l'a malheureusement illustré la crise de l'encéphalie spongiforme bovine.

Autres :

La prise de colostrum par le nouveau-né est essentielle, en plus du transfert passif d'anticorps, il fournit des facteurs de croissance et des facteurs anti-microbiens (Pakkanen et Aalto, 1997). Chez le porcelet, l'addition de colostrum bovin à l'aliment stimule la migration des cellules épithéliales le long de l'axe crypto-villositaire en diminuant l'apoptose apicale des entérocytes (Huguet *et al.*, 2007). Des études récentes suggèrent que le colostrum bovin possède également des propriétés immunomodulatrices sur les tissus lymphoïdes intestinaux. Il induit des profils cytokiniques de types Th2 dans les plaques de Peyer iléales, ce qui suggère qu'il favoriserait le développement des réactions humorales (Boudry *et al.*, 2007). Par ailleurs, bien que diminuant la colonisation des Plaques de Peyer par les cellules mononuclées, le colostrum bovin stimule leur capacité à proliférer (Boudry *et al.*, 2007). Le colostrum aurait une action principalement limitée au système digestif, en effet dans cette étude les réponses immunitaires systémiques n'ont pas été influencées. À notre connaissance, les bénéfices pour la santé qui pourraient résulter de ces modulations immunitaires n'ont pas encore été évalués.

La lactoferrine est une glycoprotéine de la famille des transferrines, qui est retrouvée de façon ubiquiste dans les sécrétions animales (colostrum, lait, larmes). Cette protéine possède des propriétés antimicrobiennes et régule les réactions immunitaires non spécifiques (Levay et Viljoen, 1995). Chez le porc, une supplémentation en lactoferrine augmente les concentrations sériques en immunoglobulines (IgG, IgA et IgM), en IL-2 et en fraction C4 du complément (Shan *et al.*, 2007). La lactoferrine a également des effets positifs sur la capacité des lymphocytes sanguins et spléniques à proliférer. Ces modulations immunitaires sont accompagnées d'une réduction de la prévalence des diarrhées (Shan *et al.*, 2007). A notre connaissance, l'influence de la lactoferrine sur l'immunité locale intestinale et son potentiel à stimuler les réactions immunitaires spécifiques demeurent non étudiés chez le porc, et pourraient faire l'objet de nouvelles investigations.

CONCLUSION

Si les effets immunomodulateurs de certaines substances sont bien documentés *in vitro*, leur efficacité *in vivo* en tant qu'additif alimentaire n'est pas toujours aussi nette. Plusieurs explications peuvent être avancées. Le faible nombre d'études et leur disparité (composition des additifs et teneur en principe actif, durée d'administration, schéma expérimental, paramètre mesuré...) peut expliquer les discordances concernant l'efficacité des additifs immunomodulateurs. Par ailleurs, depuis la fabrication de l'aliment et jusqu'à leur absorption intestinale, les additifs sont soumis à une myriade d'événements qui peuvent réduire leur activité. Des études pharmacocinétiques sont également nécessaires pour connaître le devenir de ces additifs dans l'organisme, et ainsi comprendre leurs effets. Certains schémas expérimentaux ne sont pas adaptés à l'étude du potentiel immunomodulateur des additifs alimentaires. Ainsi, beaucoup d'études s'intéressent à l'impact des additifs sur la réponse immunitaire systémique, alors que leurs effets biologiques sont principalement attendus au niveau intestinal. Les effets des additifs alimentaires sur le développement des réponses immunitaires dans les tissus lymphoïdes associés à l'intestin devraient être plus documentés.

Enfin, si les additifs alimentaires modulent la réponse immunitaire, leur impact sur la santé des porcelets est parfois difficile à apprécier. En effet, si la stimulation efficace de l'immunité active est indispensable pour éliminer les agents potentiellement pathogènes, des effets immunosuppresseurs sont également souhaités pour limiter les réactions potentiellement dommageables pour l'organisme (inflammation ou hypersensibilité par exemple). Ceci est particulièrement vrai pour la muqueuse intestinale où une homéostasie doit être maintenue pour à la fois tolérer les antigènes des bactéries commensales ou alimentaires, et limiter l'invasion par les agents pathogènes (Sansonetti, 2004). L'étude des additifs immunomodulateurs implique que les porcelets soient soumis à une pression infectieuse importante pour être en mesure d'apprécier leur résistance aux infections, ce qui n'est pas souvent le cas. Le recours à des modèles physio-pathologiques (inflammation, immunisation, infection...) dans les expériences *in vivo* est donc nécessaire pour évaluer les effets des substances potentiellement immunomodulatrices sur l'immunité et sur la santé simultanément.

Références bibliographiques

- Bosi P, Casini L, Finamore A, Cremokolini C, Merialdi G, Trevisi P, Nobili F, Mengheri E. 2004. Spray-dried plasma improves growth performance and reduces inflammatory status of weaned pigs challenged with enterotoxigenic *Escherichia coli* K88. J. Anim. Sci., 82 :1764.
- Boudry C, Buldgen A, Portetelle D, Collard A, Thewis A, Dehoux JP. 2007. Effects of oral supplementation with bovine colostrum on the immune system of weaned piglets. Res. Vet. Sci. 83:91.
- Burkey TE, Dritz SS, Nietfeld JC, Johnson BJ, Minton JE. 2004. Effect of dietary mannanoligosaccharide and sodium chlorate on the growth performance, acute-phase response, and bacterial shedding of weaned pigs challenged with *Salmonella enterica* serotype Typhimurium. J. Anim. Sci., 82:397.
- Burt S. 2004. Essential oils: their antibacterial properties and potential applications in foods—a review. Int. J. Food Microbiol., 94:223.
- Coffey RD, Cromwell GL. 1995. The impact of environment and antimicrobial agents on the growth response of early-weaned pigs to spray-dried porcine plasma. J. Anim. Sci., 73:2532.
- Craig WJ. 1999. Health-promoting properties of common herbs. Am. J. Clin. Nutr., 70:491S.
- Davis ME, Maxwell CV, Erf GF, Brown DC, Wistuba TJ. 2004. Dietary supplementation with phosphorylated mannans improves growth response and modulates immune function of weanling pigs. J. Anim. Sci., 82:1882.
- Decuyper J, Dierick N, Boddez S. 1998. The potentials for immunostimulatory substances (β -1,3/1,6 glucans) in pig nutrition. J. Anim. Feed Sci., 7, 259-265.
- Dritz SS, Shi J, Kielian TL, Goodband RD, Nelssen JL, Tokach MD, Chengappa MM, Smith JE, Blecha F. 1995. Influence of dietary β -glucan on growth performance, nonspecific immunity, and resistance to *Streptococcus suis* infection in weanling pigs. J. Anim. Sci., 73:3341.
- Eicher SD, McKee CA, Carroll JA, Pajor EA. 2006. Supplemental vitamin C and yeast cell wall β -glucan as growth enhancers in newborn pigs and as immunomodulators after an endotoxin challenge after weaning. J. Anim. Sci., 84:2352.

- Frank JW, Carroll JA, Allee GL, Zannelli ME. 2003. The effects of thermal environment and spray-dried plasma on the acute-phase response of pigs challenged with lipopolysaccharide. J. Anim. Sci., 81:1166.
- Hahn TW, Lohakare JD, Lee SL, Moon WK, Chae BJ. 2006. Effects of supplementation of β -glucans on growth performance, nutrient digestibility, and immunity in weanling pigs. J. Anim. Sci., 84:1422.
- Hansen JA, Nelssen JL, Goodband RD, Weeden TL. 1993. Evaluation of animal protein supplements in diets of early-weaned pigs. J. Anim. Sci., 71:1853.
- Hiss S, Sauerwein H. 2003. Influence of dietary β -glucan on growth performance, lymphocyte proliferation, specific immune response and haptoglobin plasma concentrations in pigs. J. Anim. Physiol. Anim. Nutr. (Berl.), 87:2.
- Huguet A, Le Normand L, Fauquant J, Kaeffer B, Le Huerou-Luron I. 2007. Influence of bovine colostrum on restoration of intestinal mucosa in weaned piglets. Livest. Sci., 108:20
- Kim JD, Hyun Y, Sohn KS, Woo HJ, Kim TJ, Han IK. 2000. Effects of immunostimulators on growth performance and immune response in pigs weaned at 21 days of age. J. anim. Feed Sci., 9:333.
- Kommera SK, Mateo RD, Neher FJ, Kim SW. 2006. Phytobiotics and organic acids as potential alternatives to the use of antibiotics in nursery pig diets. Asian-Aust. J. Anim. Sci., 19:1784.
- Levay PF, Viljoen M. 1995. Lactoferrin: a general review. Haematologica, 80, 252-267.
- Li J, Li DF, Xing JJ, Cheng ZB, Lai CH. 2006. Effects of β -glucan extracted from *Saccharomyces cerevisiae* on growth performance, and immunological and somatotropic responses of pigs challenged with *Escherichia coli* lipopolysaccharide. J. Anim. Sci., 84:2374.
- Lizardo R, Nofrarias M, Guinvarch J, Justin AL, Auclair E, Brufau J. 2008. Influence de l'incorporation de levures *Saccharomyces cerevisiae* ou de leurs parois dans l'aliment sur la digestion et les performances zootechniques des porcelets en post-sevrage. Journées Rech. Porcine, 40:183.
- Maass N, Bauer J, Paulicks BR, Bohmer BM, Roth-Maier DA. 2005. Efficiency of *Echinacea purpurea* on performance and immune status in pigs. J. Anim. Physiol. Anim. Nutr. (Berl.), 89:244.
- Manzanilla EG, Nofrarias M, Anguita M, Castillo M, Perez JF, Martin-Orue SM, Kamel C, Gasa J. 2006. Effects of butyrate, avilamycin, and a plant extract combination on the intestinal equilibrium of early-weaned pigs. J. Anim. Sci., 84:2743.
- Mao XF, Piao XS, Lai CH, Li DF, Xing JJ, Shi BL. 2005. Effects of β -glucan obtained from the Chinese herb *Astragalus membranaceus* and lipopolysaccharide challenge on performance, immunological, adrenal, and somatotropic responses of weanling pigs. J. Anim. Sci., 83:2775.
- Muhl A, Liebert F. 2007. No impact of a phytogetic feed additive on digestion and unspecific immune reaction in piglets. J. Anim. Physiol. Anim. Nutr. (Berl.), 91:426.
- Niewold TA, van Dijk AJ, Geenen PL, Roodink H, Margry R, van der Meulen J. 2007. Dietary specific antibodies in spray-dried immune plasma prevent enterotoxigenic *Escherichia coli* F4 (ETEC) post weaning diarrhoea in piglets. Vet. Microbiol., 124:362.
- Nofrarias M, Manzanilla EG, Pujols J, Gibert X, Majo N, Segales J, Gasa J. 2006. Effects of spray-dried porcine plasma and plant extracts on intestinal morphology and on leukocyte cell subsets of weaned pigs. J. Anim. Sci., 84:2735.
- Nofrarias M, Manzanilla EG, Pujols J, Gibert X, Majo N, Segales J, Gasa J. 2007. Spray-dried porcine plasma affects intestinal morphology and immune cell subsets of weaned pigs. Livest. Sci., 108:299.

- Nollet H, Deprez P, Van Driessche E, Muylle E. 1999. Protection of just weaned pigs against infection with F18+ *Escherichia coli* by non-immune plasma powder. Vet. Microbiol., 65:37.
- Pakkanen R, Aalto J. 1997. Growth factors and antimicrobial factors of bovine colostrum. Int. Dairy J., 7:285.
- Sansonetti PJ. 2004. War and peace at mucosal surfaces. Nat. Rev. Immunol., 4:953.
- Sauerwein H, Schmitz S, Hiss S, 2007. Effects of a dietary application of a yeast cell wall extract on innate and acquired immunity, on oxidative status and growth performance in weanling piglets and on the ileal epithelium in fattened pigs. J. Anim. Physiol. Anim. Nutr. (Berl.), 91:369.
- Shan T, Wang Y, Liu J, Xu Z, 2007. Effect of dietary lactoferrin on the immune functions and serum iron level of weanling piglets. J. Anim. Sci., 85:2140.
- Torrallardona D, Conde R, Badiola I, Polo J. 2007. Evaluation of spray dried animal plasma and calcium formate as alternatives to colistin in piglets experimentally infected with *Escherichia coli* K99. Livest. Sci., 108:303.
- Touchette KJ, Carroll JA, Allee GL, Matteri RL, Dyer CJ, Beausang LA, Zannelli ME. 2002. Effect of spray-dried plasma and lipopolysaccharide exposure on weaned pigs: I. Effects on the immune axis of weaned pigs. J. Anim. Sci., 80:494.
- Trevisi P, Meriardi G, Mazzoni M, Casini L, Tittarelli C, De Filippi S, Minieri L, Lalatta-Costerbosa G, Bosi P. 2007. Effect of dietary addition of thymol on growth, salivary and gastric function, immune response, and excretion of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium, in weaning pigs challenged with this microbe strain. Ital. J. Anim. Sci., 6 (Suppl. 1):374.
- Tzianabos AO. 2000. Polysaccharide immunomodulators as therapeutic agents: structural aspects and biologic function. Clin. Microbiol. Rev., 13:523.
- van Dijk AJ, Everts H, Nabuurs MJA, Margry RJ, Beynen AC. 2001. Growth performance of weanling pigs fed spray-dried animal plasma: a review. Livest. Prod. Sci., 68:263.
- Walter BM, Bilkei G, 2004. Immunostimulatory effect of dietary oregano etheric oils on lymphocytes from growth-retarded, low-weight growing-finishing pigs and productivity. Tijdschr. diergeneeskd., 129:178.
- Wenk C, 2003. Herbs and botanicals as feed additives in monogastric animals. Asian-Aust. J. Anim. Sci., 16:282.
- White LA, Newman MC, Cromwell GL, Lindemann MD. 2002. Brewers dried yeast as a source of mannan oligosaccharides for weanling pigs. J. Anim. Sci., 80:2619.
- Windisch WM, Schedle K, Plitzner C, Kroismayr A. 2008. Use of phytogenic products as feed additives for swine and poultry. J. Anim. Sci., 86:E140.
- Yi GF, Carroll JA, Allee GL, Gaines AM, Kendall DC, Usry JL, Toride Y, Izuru S. 2005. Effect of glutamine and spray-dried plasma on growth performance, small intestinal morphology, and immune responses of *Escherichia coli* K88+-challenged weaned pigs. J. Anim. Sci., 83:634.
- Yuan SL, Piao XS, Li DF, Kim SW, Lee HS, Guo PF. 2006. Effects of dietary Astragalus polysaccharide on growth performance and immune function in weaned pigs. Anim. Sci., 62:501.