

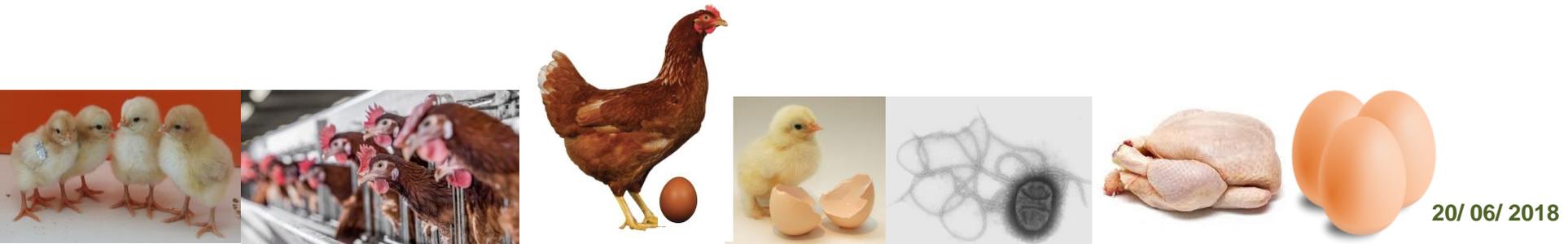
Prévenir la propagation des salmonelles en élevage de poule pour réduire les contaminations humaines

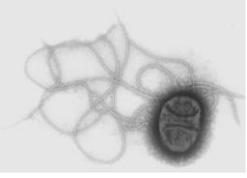
Rôles de la génétique de l'hôte et du microbiote intestinal



Fanny Calenge

Chargée de recherches
INRA UMR Génétique Animale et Biologie Intégrative (GABI)
Jouy-en-Josas, France

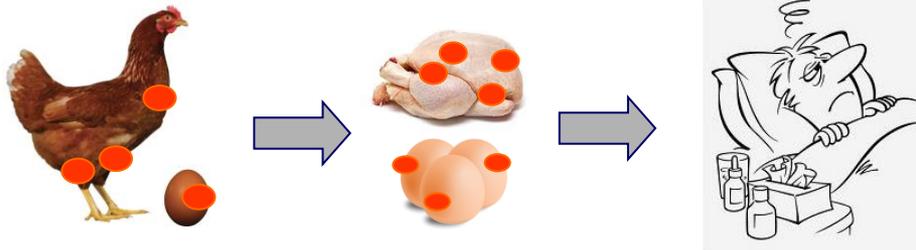




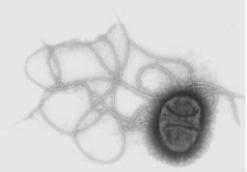
Le portage de salmonelles chez le poulet

Un problème de santé publique

- Une espèce majeure de salmonelles: *Salmonella enterica*, avec plusieurs centaines de sérotypes.
- *S. enterica* Enteritidis et Typhimurium: les 2 principaux sérotypes responsables d'infections alimentaires humaines via la consommation d'oeufs/ viande contaminés.



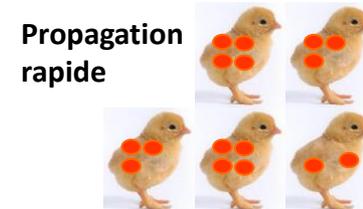
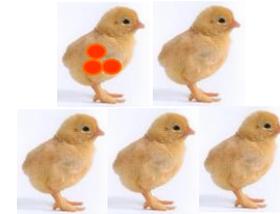
- Etats-Unis: 13,1 cas/ 100 000 habitants (CDC)



Le portage de salmonelles chez le poulet

Moyens de lutte actuels

- **Les poulets infectés ne sont pas malades.**
→ propagation “silencieuse” des salmonelles en élevage
- **Lutte surtout prophylactique,**
→ hygiène, contrôles systématiques et abattage des troupeaux porteurs.
- **efficace mais insuffisante,**
- **avec un impact économique lourd (filère + cas humains).**



Coût estimé
(EFSA): 3M €/ an

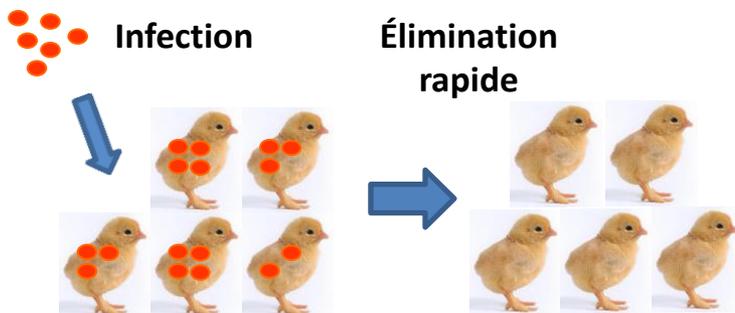


Le portage de salmonelles chez le poulet

Comment lutter?

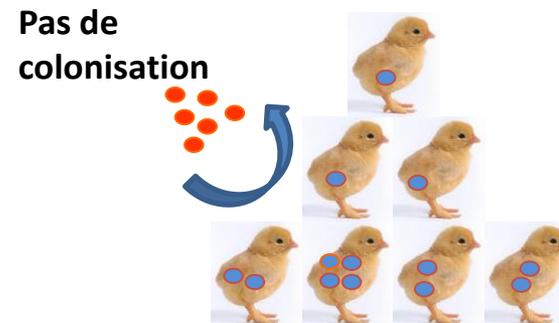
Deux pistes complémentaires prometteuses, en plus de la lutte prophylactique :

1. Etudier l'**architecture génétique** de la résistance au portage pour **sélectionner génétiquement** les animaux capables d'éliminer les salmonelles rapidement.

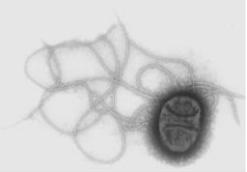


Animaux sélectionnés génétiquement

2. Comprendre le rôle du **microbiote intestinal** dans le contrôle de la colonisation par les salmonelles **pour moduler le microbiote en place**



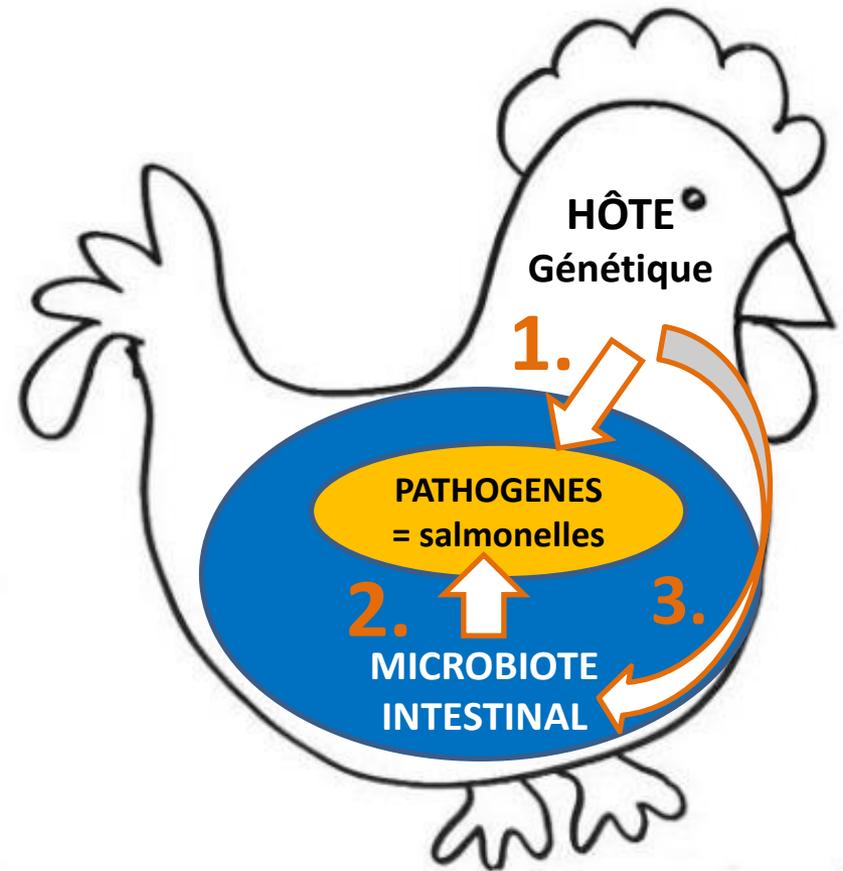
Résistance à la colonisation par le microbiote intestinal en place

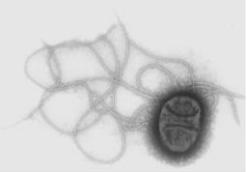


Le portage de salmonelles chez le poulet

Comment lutter?

1. Influence de la génétique de l'hôte sur le portage de salmonelles.
2. Influence du microbiote intestinal sur le portage de salmonelles.
3. Influence de la génétique de l'hôte sur le microbiote digestif.

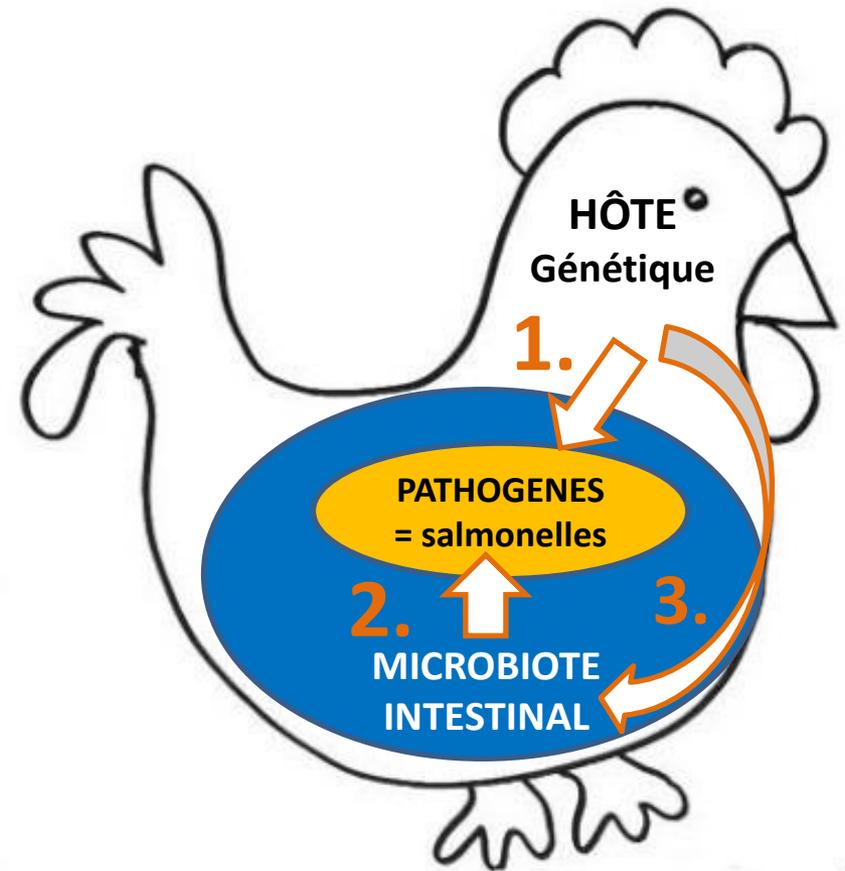


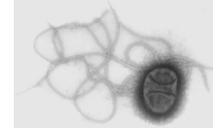
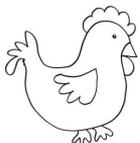


Le portage de salmonelles chez le poulet

Comment lutter?

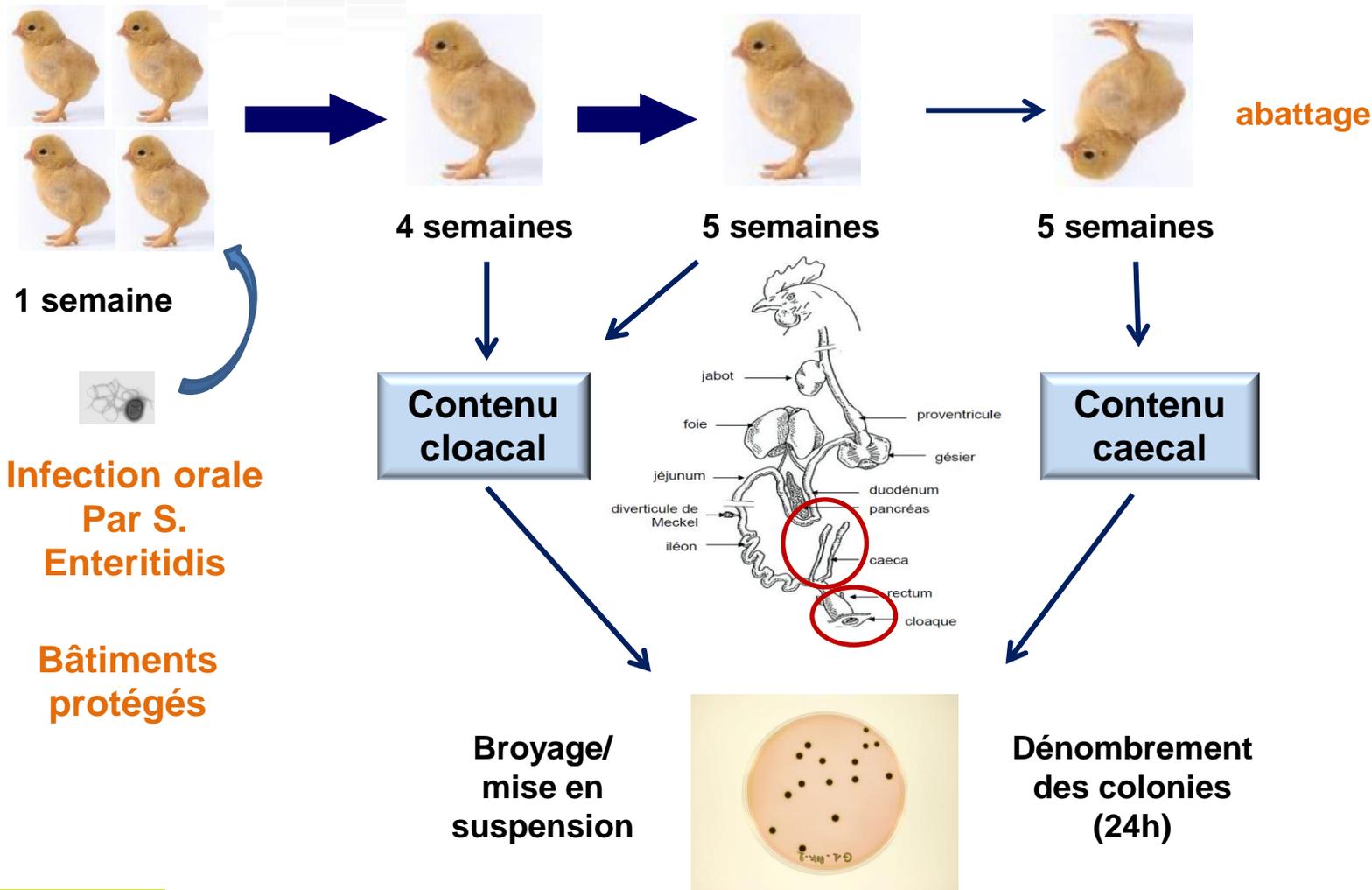
1. Influence de la génétique de l'hôte sur le portage de salmonelles.





1. Influence de la génétique de l'hôte

Modèle d'infection



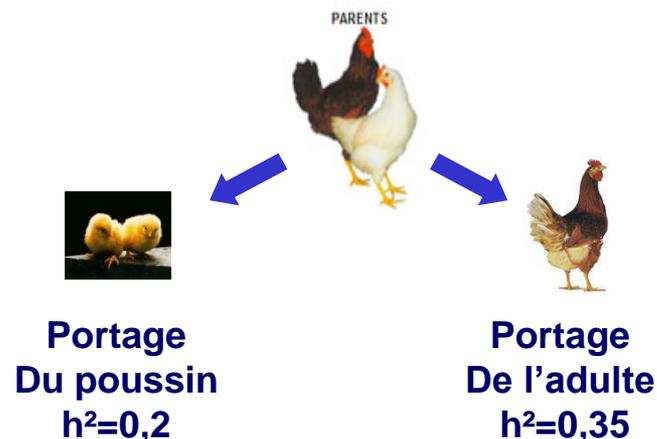


1. Influence de la génétique de l'hôte

Modèle d'infection

- **Oui, la génétique de l'hôte influence les variations de portage**

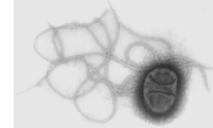
Création de lignées divergentes et calcul de paramètres génétiques: la sélection génétique est possible, h^2 modérée mais significative. Beaumont et al, 2009.



- **Quels sont les gènes responsables de ces variations de résistance au portage?**

Etude de lignées consanguines expérimentales: poules White Leghorn N, 6, 15

Génotypages et phénotypage de populations de 150 à 200 animaux, issues de croisements BC, F2, AIL puis analyses statistiques (recherche de QTLs). Calenge et Beaumont, 2012 (revue).



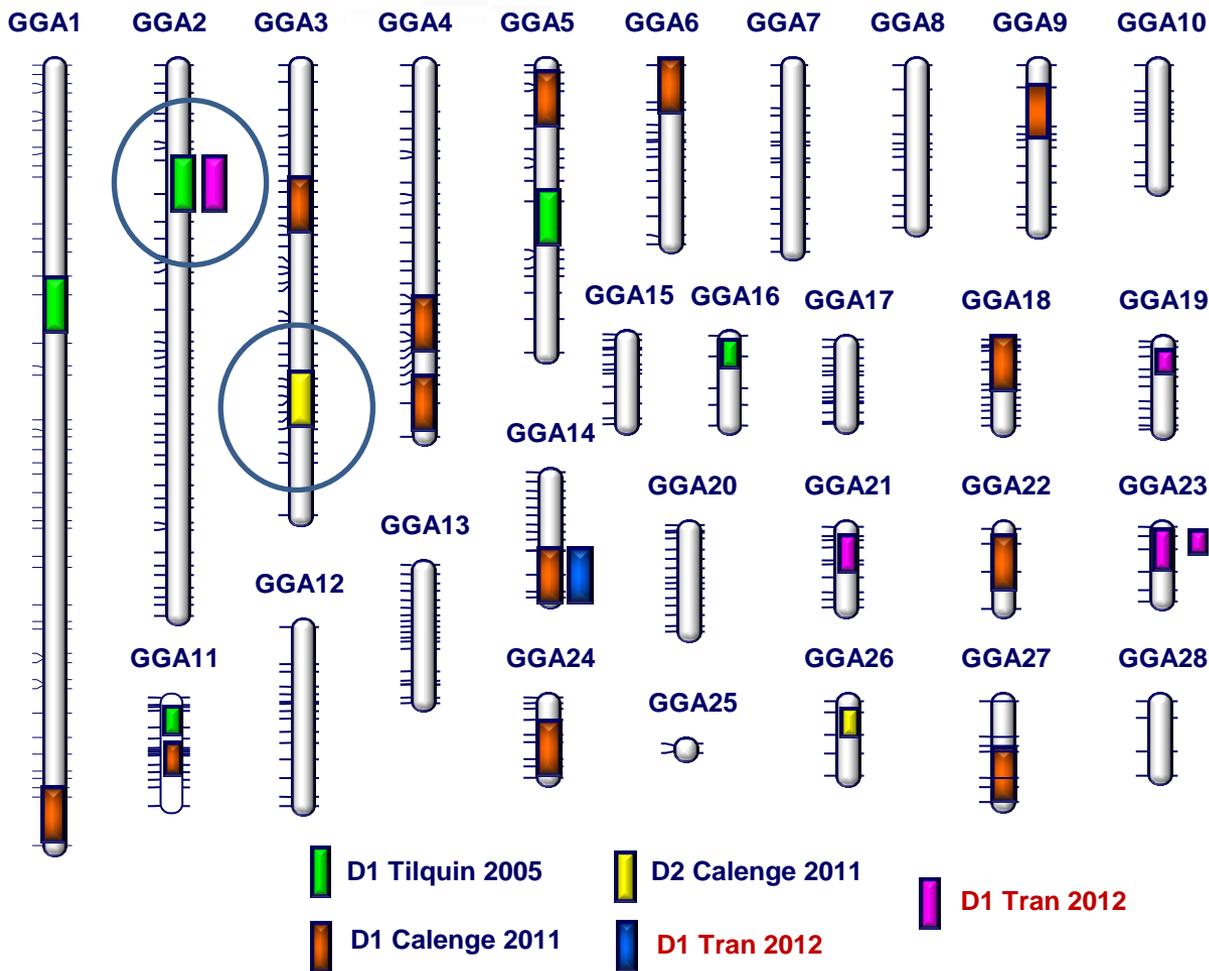
1. Influence de la génétique de l'hôte

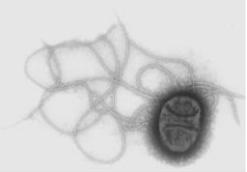
Quels sont les gènes en cause?

Un contrôle polygénique:
de nombreux QTLs d'effets
individuels faibles

Calenge & Beaumont, *Frontiers in
livestock genomics* 2012

- Des gènes causaux à identifier pour faciliter la sélection
- Quels mécanismes contrôlent-ils ?

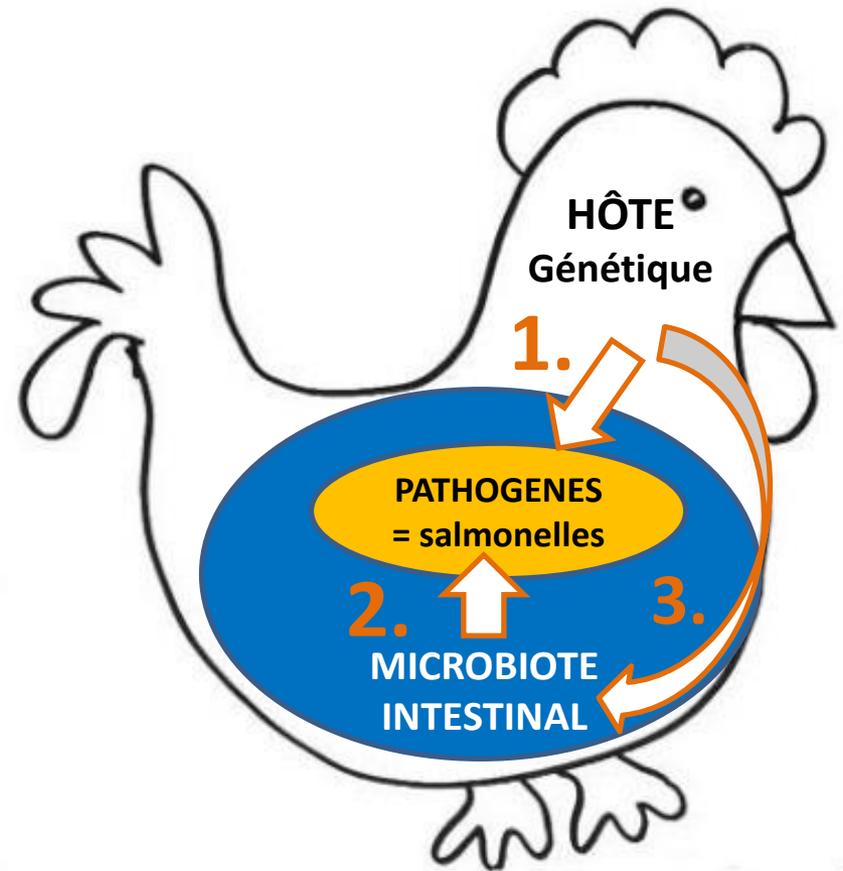


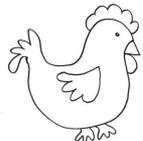


Le portage de salmonelles chez le poulet

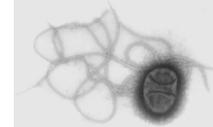
Comment lutter?

1. Influence de la génétique de l'hôte sur le portage de salmonelles.
2. Influence du microbiote intestinal sur le portage de salmonelles.
3. Influence de la génétique de l'hôte sur le microbiote digestif.



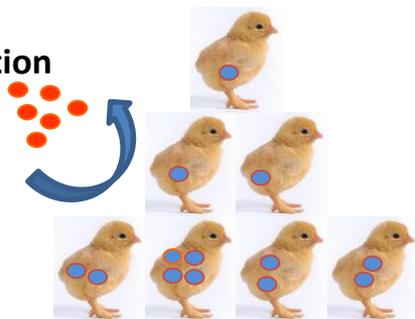


2. Influence du microbiote intestinal sur le portage intestinal de salmonelles



Que sait on?

Pas de colonisation



Résistance à la colonisation par le microbiote intestinal en place

Un constat déjà ancien

Le microbiote caecal ou fécal d'animaux adultes sains, donné avant infection par *S. infantis*, diminue le taux de colonisation intestinale des jeunes par les salmonelles.

Nurmi et Rantala, 1973

Mécanisme d'action attribué à **l'exclusion compétitive** du pathogène: compétition pour les ressources de la niche écologique occupée. Les bactéries déjà présentes empêchent celles qui arrivent de s'installer.

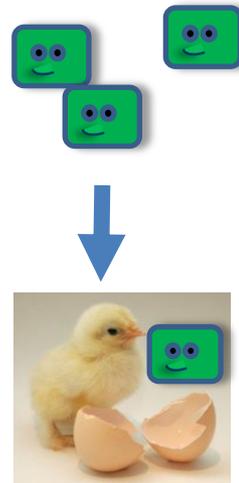
→ Produits commerciaux exploitant ce résultat: microbiotes intestinaux d'animaux adultes sains

2. Influence du microbiote intestinal sur le portage de salmonelles

1. Composition idéale de microbiote caecal? Composantes essentielles?

Comparaison de microbiotes d'animaux sains vs malades

- Enjeu appliqué: obtenir des probiotiques plus efficaces.
- Pour l'instant: composantes non identifiées, mais la recherche est active (ex: Azcarate-Peril, 2018; Ballou et al, 2016).
- Par ex *Lactobacillus crispatus* réduit la croissance de *S. Enteritidis* in vitro (van der Piel, 2002).
- Des produits commerciaux exploitent différentes espèces de *Lactobacillus* et *Bacillus*.
- Poster F. Kempf (P. Velge): la composition taxonomique (16S) du microbiote intestinal varie selon le niveau d'excrétion de salmonelles.



Une recherche active mais des composantes encore à identifier

2. Influence du microbiote intestinal sur le portage de salmonelles

2. Comment moduler le microbiote *in vivo* pour qu'il atteigne cette composition idéale (favorable) ?

Hypothèse: la présence précoce d'un microbiote complexe protège les animaux de la colonisation par des pathogènes intestinaux.

- Alimentation précoce voire *in ovo*.
- Eclosion directe en élevage, pour favoriser la primo-colonisation par un microbiote déjà complexe.
- Prise de prébiotiques; ex: galacto-oligosaccharides(GOS), Azcarate-Peril et al, 2018.
- Prise de probiotiques.

Un rôle important de l'alimentation et des pratiques d'élevage pour moduler le microbiote intestinal

2. Influence du microbiote intestinal

Comment fonctionne l'exclusion compétitive?

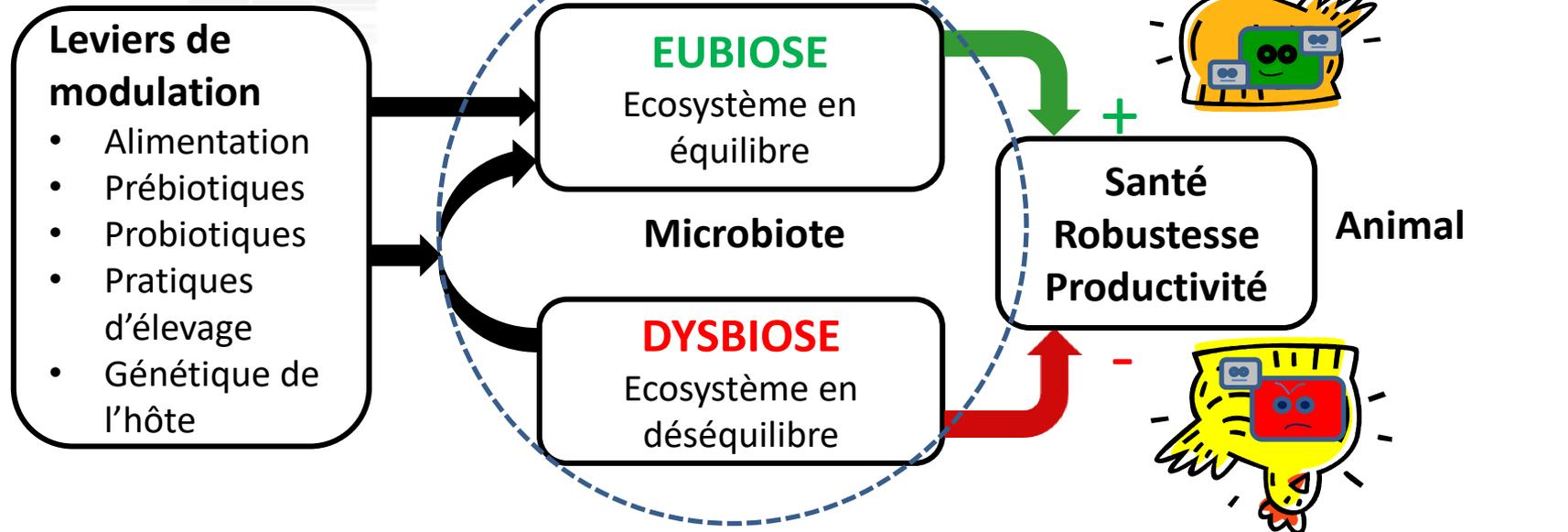
3. Quels sont les mécanismes sous-jacents? Peut on les exploiter pour les solliciter directement?

Enjeu appliqué: développement de médicaments ou probiotiques provenant du poulet.

- Définition de consortiums bactériens probiotiques de fonctions complémentaires (Brugiroux et al, 2016)
- Recherche de bactéries issues du poulet (plus efficaces) et réalisant une fonction connue pour nuire aux salmonelles: par ex production de bacteriocines et acides organiques

Une connaissance des
fonctions bactériennes à
améliorer

Apports de la métagénomique



Leviers de modulation

- Alimentation
- Prébiotiques
- Probiotiques
- Pratiques d'élevage
- Génétique de l'hôte

EUBIOSE

Ecosystème en équilibre

Microbiote

DYSBIOSE

Ecosystème en déséquilibre

Santé
Robustesse
Productivité

Animal

Composition taxonomique?  Fonctions?
•
•
•

Description du microbiote:

- Séquençage 16S rDNA
- Métabolomique
- Métagénomique
- Métatranscriptomique

Projet METACHICK
Etablissement d'un métagénome caecal de référence chez le poulet

- Les catalogues: de formidables outils de connaissance du microbiote digestif.
- Un accélérateur des recherches sur le microbiote



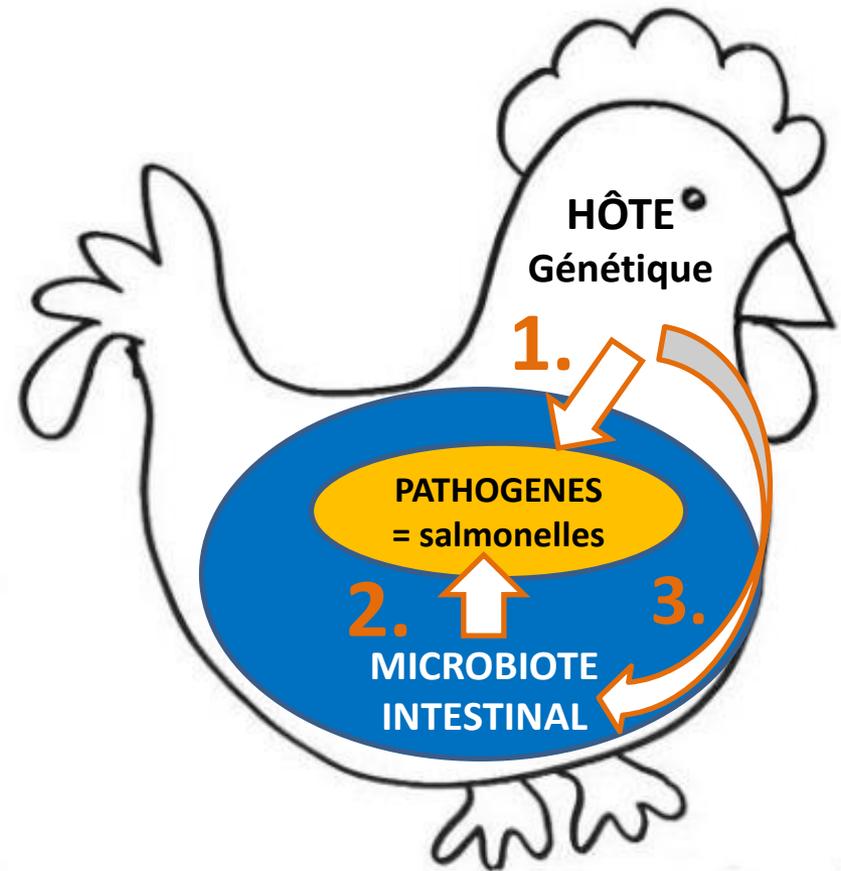
Le portage de salmonelles chez le poulet

Comment lutter?

1. Influence de la génétique de l'hôte sur le portage de salmonelles.

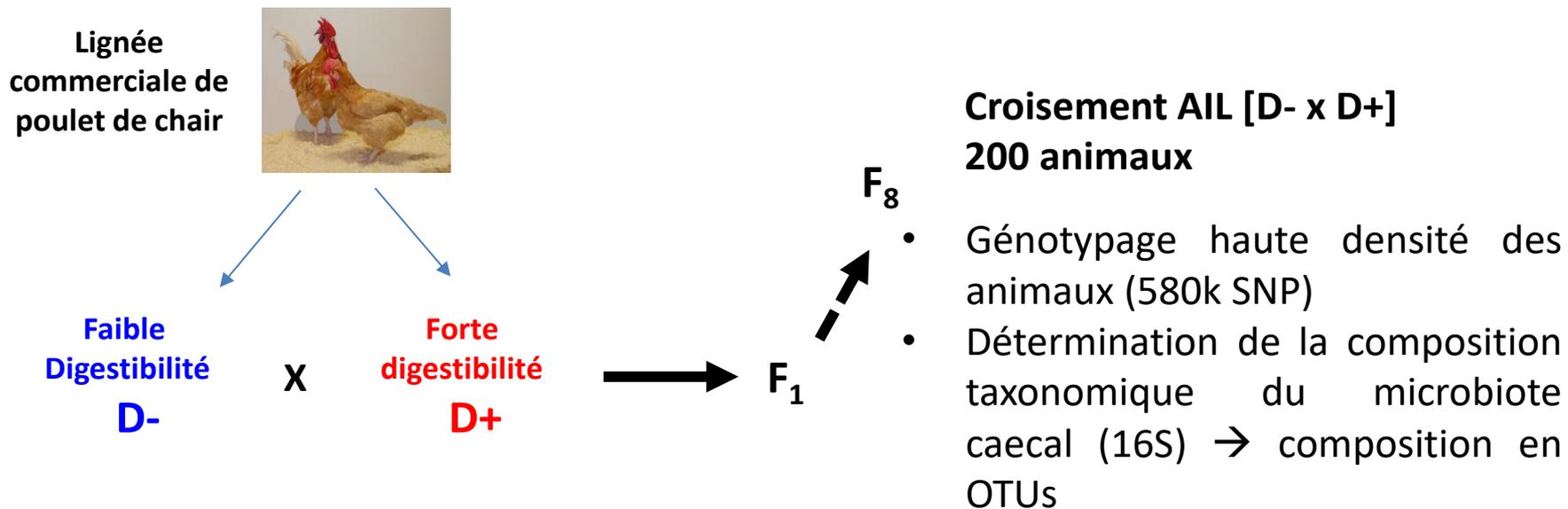
2. Influence du microbiote intestinal sur le portage de salmonelles.

3. Influence de la génétique de l'hôte sur le microbiote digestif.



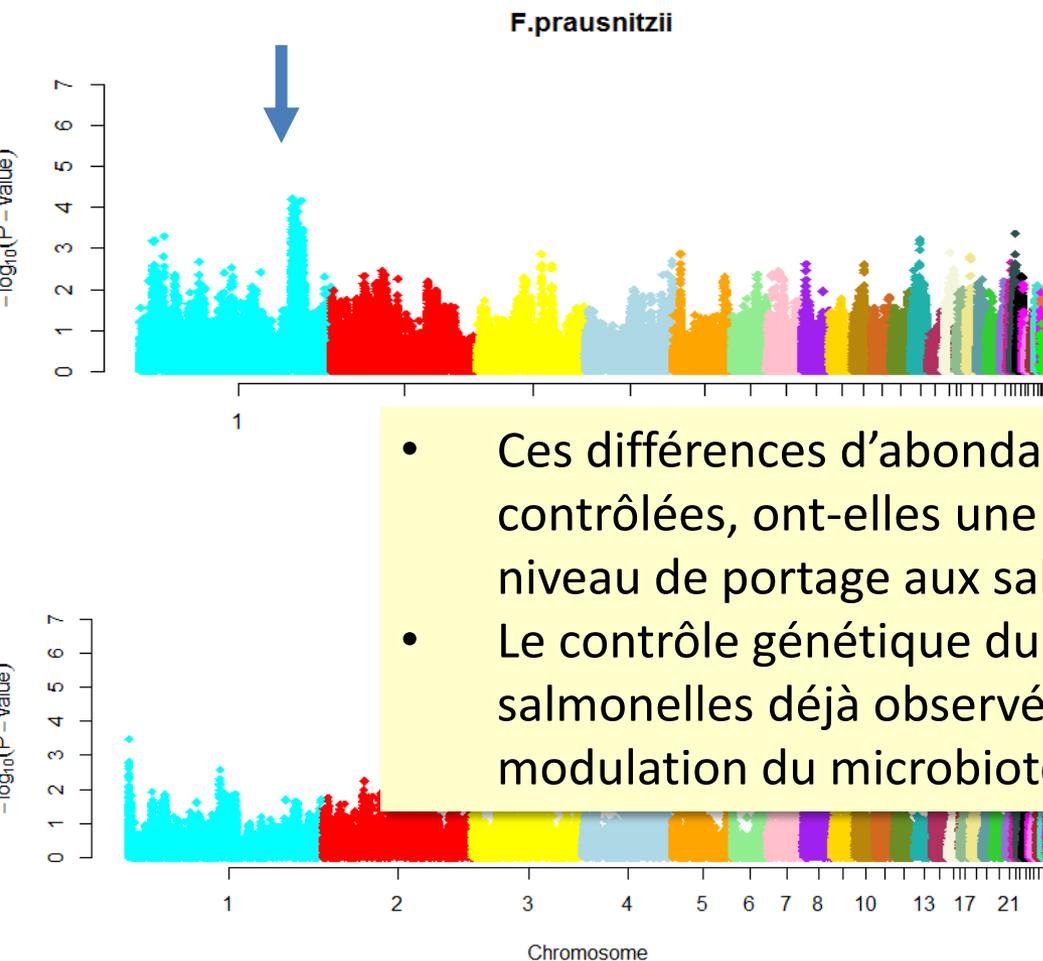
3. Influence de la génétique de l'hôte... sur le microbiote intestinal

- Des travaux montrent, chez le poulet, que la composition du microbiote intestinal est en partie contrôlée par les variations génétiques de l'hôte.
- Ex: étude de 200 animaux F8 issus d'un croisement entre des lignées divergentes pour leur digestibilité (D+/D-)



3. Influence de la génétique de l'hôte... sur le microbiote intestinal

Analyse d'association (GWAS): association entre variation génétique (SNP) et variations d'abondance d'OTUs



Les abondances de *Faecalibacterium prausnitzii* et du genre *Blautia* sont en partie contrôlées génétiquement dans les lignées de poulet de chair D+/D-

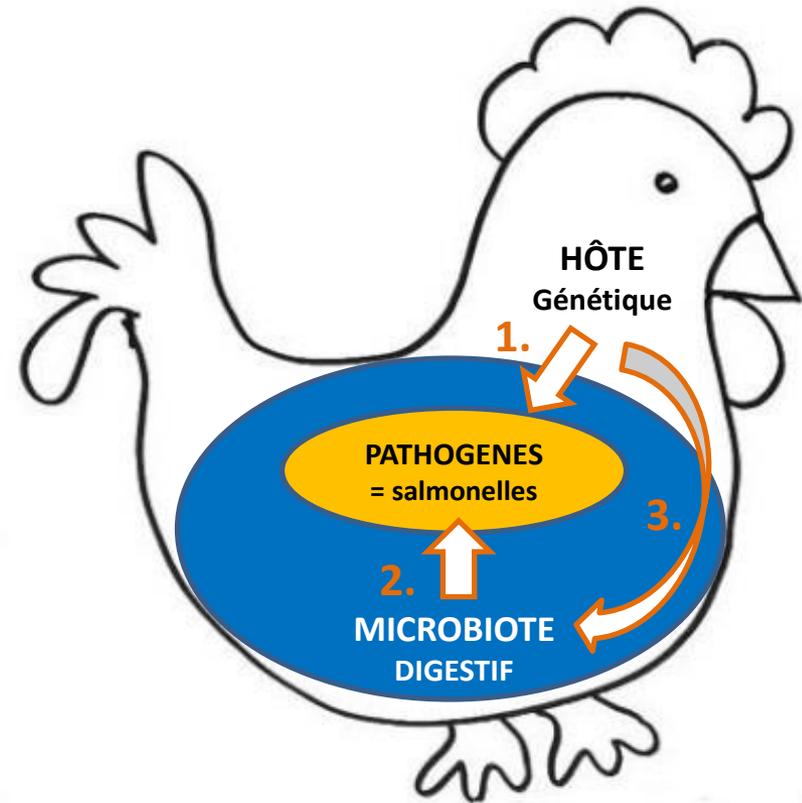
- Ces différences d'abondances, génétiquement contrôlées, ont-elles une influence sur le niveau de portage aux salmonelles?
- Le contrôle génétique du portage de salmonelles déjà observé passe-t'il par une modulation du microbiote intestinal?



Le portage de salmonelles chez le poulet

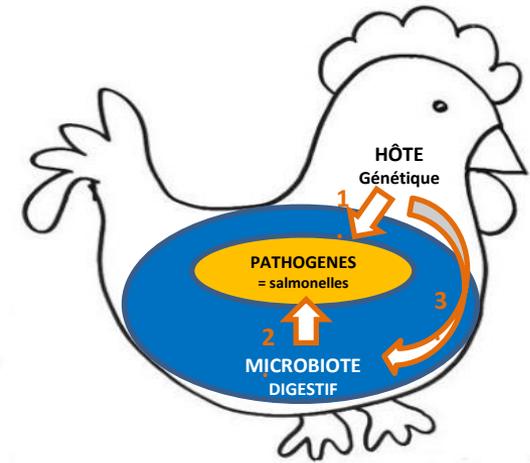
Comment lutter? On résume!

1. Des QTLs nombreux, des gènes causaux et mécanismes à identifier
2. Une influence démontrée du microbiote intestinal, des composantes et mécanismes d'action à identifier
3. Un contrôle génétique du microbiote dont l'influence est à démontrer sur le portage de salmonelles



Conclusion

- Contrôler le portage de salmonelles en élevage de poulet: un enjeu pour la santé humaine
- Des pistes très prometteuses à combiner pour plus d'efficacité.
- Des perspectives appliquées importantes: développement ou amélioration de leviers de modulation: pré/probiotiques, pratiques d'élevage, alimentation, sélection génétique.
- Une recherche active: des outils de métagénomique fonctionnelle et quantitative en plein développement à l'INRA, à exploiter.
- Une collaboration interdisciplinaire public-privé indispensable pour des applications utiles en élevage.



Remerciements - Collaborateurs

INRA UMR GABI, Jouy-en-Josas

- Nicolas Bruneau
- Jean-Luc Coville
- Jordi Estellé
- Bertrand Bed'Hom
- Andrea Rau
- Ceren Simsek
- Fanny Calenge

Institut Pasteur

- Jean Jaubert
- Xavier Montagutelli
- Jing Zhang

INRA UMR ISP, Val-de-Loire

- Philippe Velge
- Pierrette Menanteau

INRA UE PEAT, PFIE –Val-de-Loire

INRA UMR BOA – Val-de-Loire

- Sandrine Mignon-Grasteau
- Irène Gabriel

Projet MetaChick

- MetaGenoPolis – INRA Jouy-en-Josas
- Genoscope – Evry
- ITAVI, SYSAAF
- Consortium privé: Adisseo, DSM, CCPA, Techna, MixScience, MG2mix, Neovia, Nutricia, Phileo, Hubbard, Hendrix, Sasso, Novogen, Merial.

