



# Les microbiomes des animaux d'élevage : ressources et leviers d'action pour la santé

**Claire Rogel-Gaillard**

UMR1313 GABI, Génétique Animale et Biologie Intégrative, Jouy-en-Josas

<http://www6.jouy.inra.fr/gabi>



# CONTOURS DE LA PRÉSENTATION

- Introduction
- De la caractérisation de la diversité microbienne à des approches exhaustives et fonctionnelles
  - Catalogue de gènes du microbiote intestinal du porc
- Etude des relations entre microbiote intestinal et caractères de production et d'immunité
  - Résultats du projet Sus Flora (ANR 2011-2014)
- Perspectives



# LA SANTÉ : DE QUOI PARLE-T-ON ?

## Definition (World Health Organization)

- Health is a state of complete physical, mental and social well-being and not merely the absence of disease or infirmity

<http://www.who.int/about/mission/en/>



World Health  
Organization

**Notion de bien-être**

## The « One Health initiative »

- Worldwide strategy
- Interdisciplinary collaborations and communications
- Health care for humans, animals and the environment

<http://onehealthinitiative.com/about.php>



**Enjeux partagés**



**Risques infectieux  
Risques de résistance**

# DES OBJECTIFS DE SÉLECTION QUI ÉVOLUENT

Rendement  
Croissance



Qualité des produits  
Aptitudes reproduction

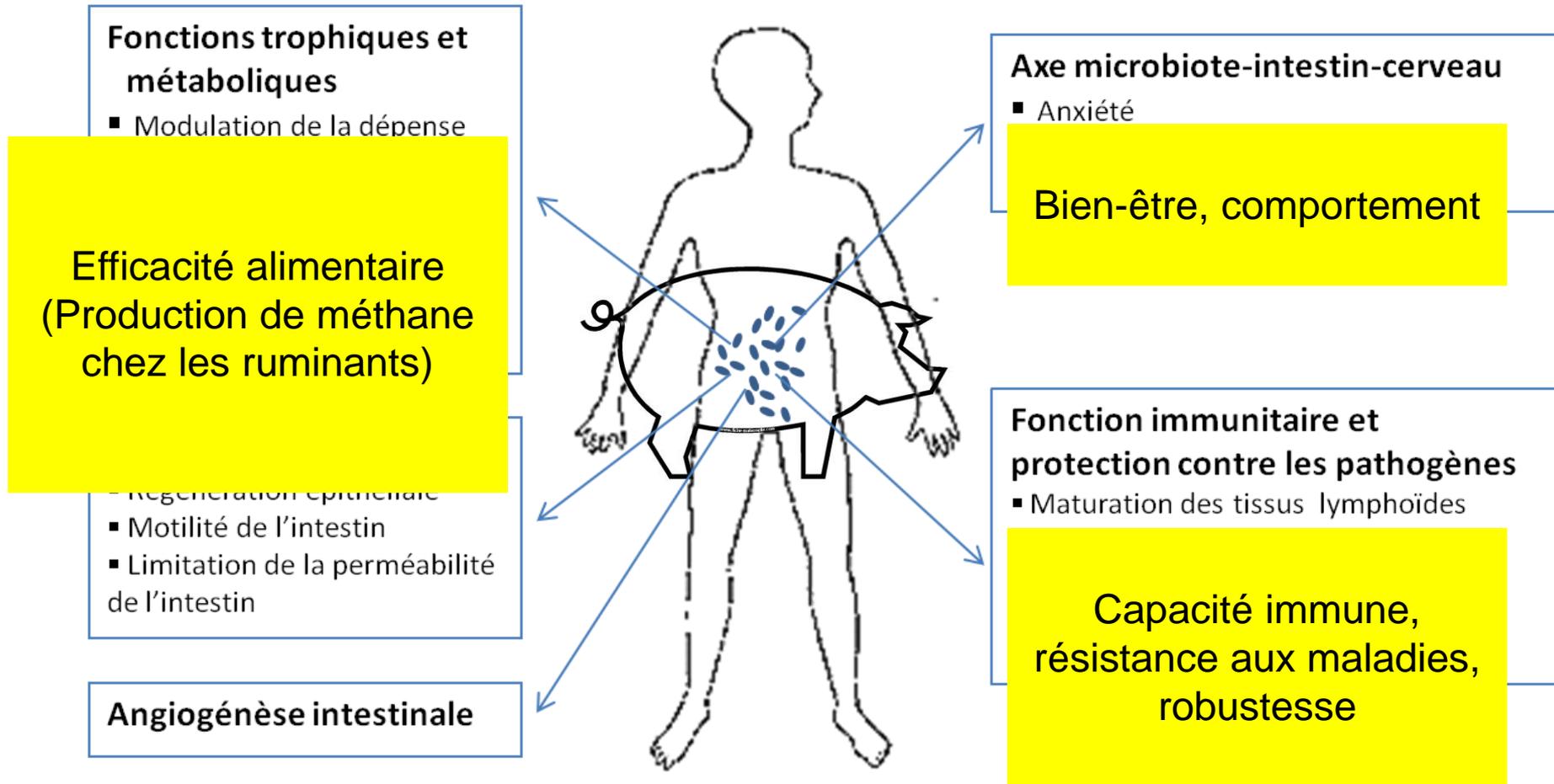


Impact sur l'environnement  
Résistance aux maladies  
Bien-être animal  
Longévité  
Endurance à l'exercice



**Notion de gestion intégrée de la santé en élevage**

# LE MICROBIOTE DIGESTIF: UNE MULTIFONCTIONNALITÉ À RELIER AUX ENJEUX EN ÉLEVAGE



# SÉQUENÇAGE DES GÉNOMES ANIMAUX

**Sequence and comparative analysis of the chicken genome provide unique perspectives on vertebrate evolution**

International Chicken Genome Sequencing Consortium\*

2004



**The Genome Sequence of Taurine Cattle: A Window to Ruminant Biology and Evolution**

The Bovine Genome Sequencing and Analysis Consortium,\* Christine G. Ross L. Tellam,<sup>2</sup> Kim C. Worley<sup>3</sup>

2009



**Genome Sequence, Comparative Analysis, and Population Genetics of the Domestic Horse**

2009



**Analyses of pig genomes provide insight into porcine demography and evolution**

2012

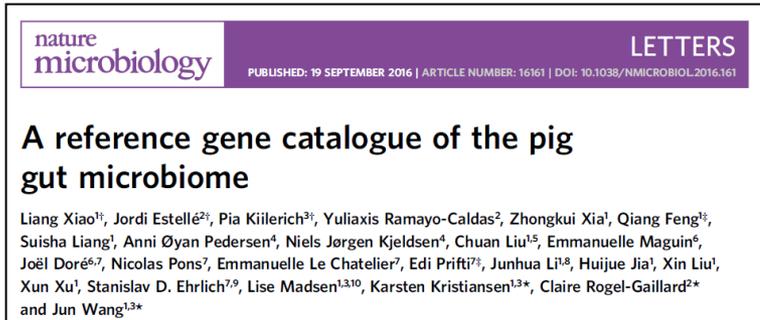


.... Et leur « autre génome » ?



- Catalogue publié : porc
- Catalogues en cours : vache, poulet

# CONSTRUCTION D'UN PREMIER CATALOGUE DE GÈNES DU MICROBIOME INTESTINAL CHEZ LE PORC



Métaprogramme  
MEM (méta-omique  
des écosystèmes  
microbiens)



## France

- GABI : C Rogel-Gaillard, J Estellé, Y Ramayo-Caldas & coll.
- MetaGenoPolis : D Ehrlich, N Pons, E Le Chatelier, F Levenez & coll.
- MICALIS : J Doré, E Maguin

## Chine

- Beijing Genome Institute-Shenzhen: Liang Xiao, Wang Jun & coll.

## Danemark

- Department of Biology, University of Copenhagen: Pia Kiilerich, Karsten Kristiansen & coll.

# 287 ANIMAUX CHOISIS POUR MAXIMISER LA DIVERSITÉ

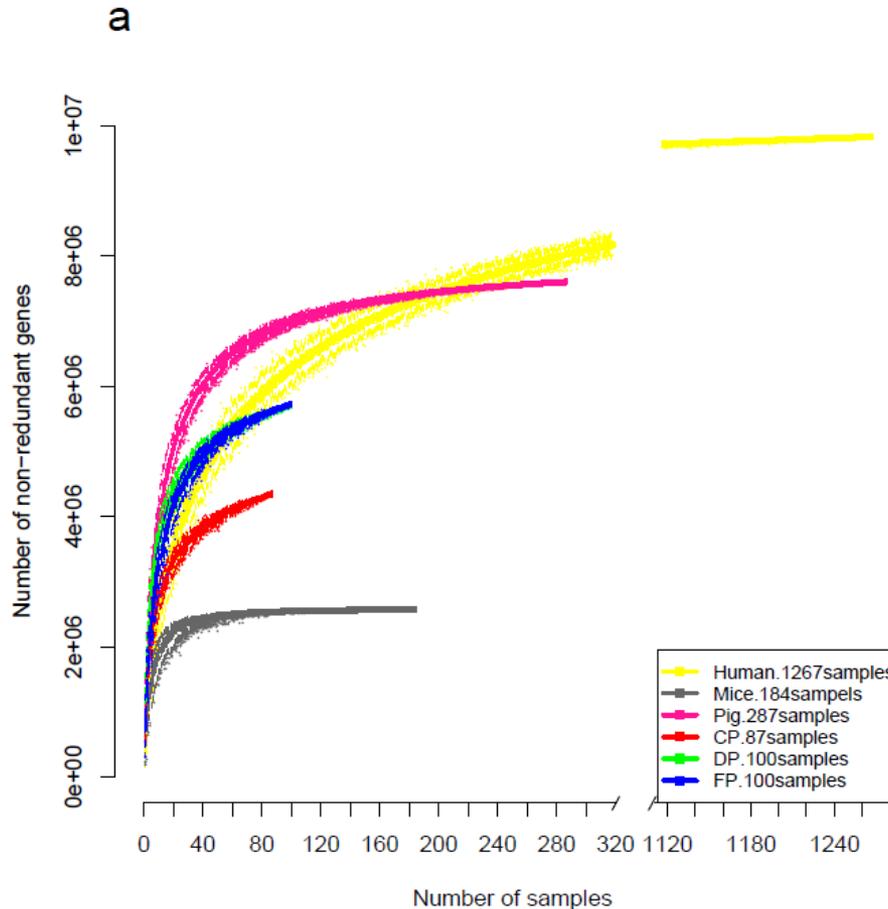
## Collecte de fèces

**287 animaux:** 17 races ou lignées,  
11 fermes, âges et régimes variés, 3 pays

- Races locales :
  - **Guadeloupe** : porcs créole
  - **Chine** : Bama, Ba Ring (Bama x Pearl River), Tibétains
- Lignées sélectionnées :
  - **France** : Large White (LW), Large White X Landrace, (Large White X Landrace) X Pietrain, Pietrain, Meishan
  - **Danemark** : (Landrace x Yorkshire) X Duroc
  - **Chine** : Large White, binary mixed, tertiary mixed
- Miniporcs (INRA):
  - Yucatan
  - Pitman-Moore
  - MeLiM
  - Vietnamiens



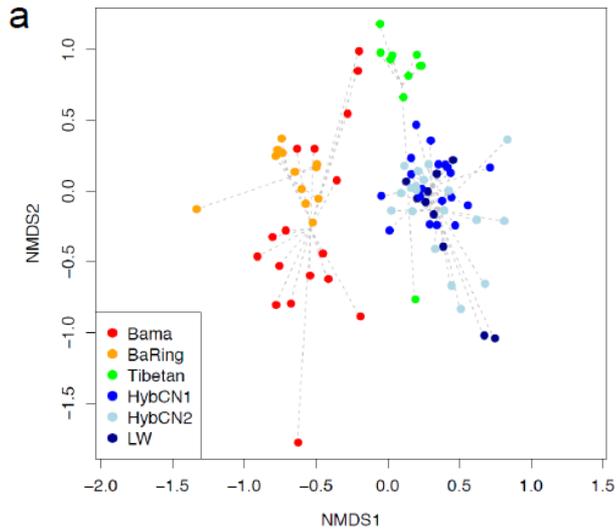
# LE CATALOGUE CONTIENT 7,7 MILLIONS DE GÈNES NON REDONDANTS



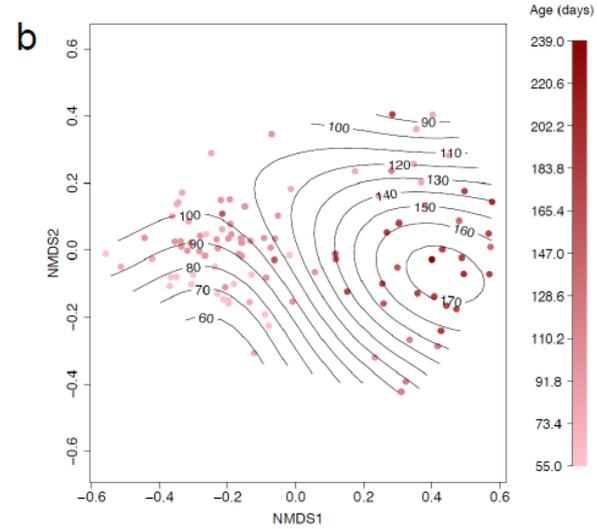
Une courbe de saturation qui suggère une bonne couverture de ce premier catalogue de gènes

# INFLUENCE DE L'HÔTE SUR LA COMPOSITION DU MICROBIOME

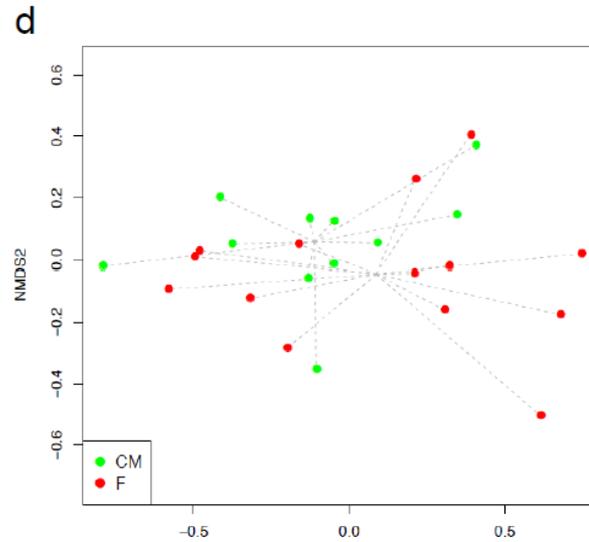
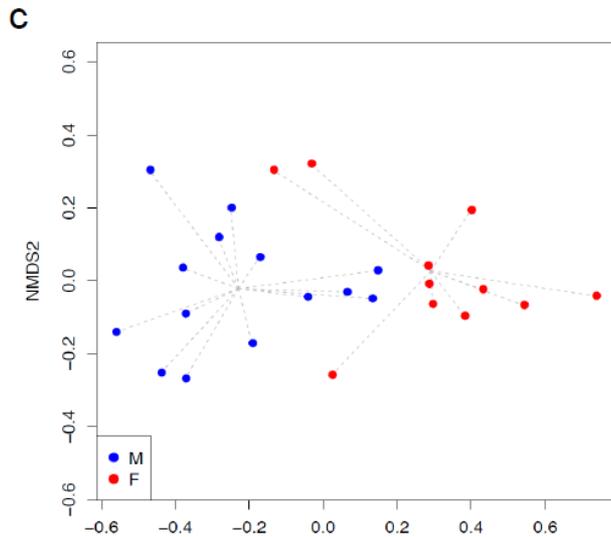
Races  
(porcs  
chinois)



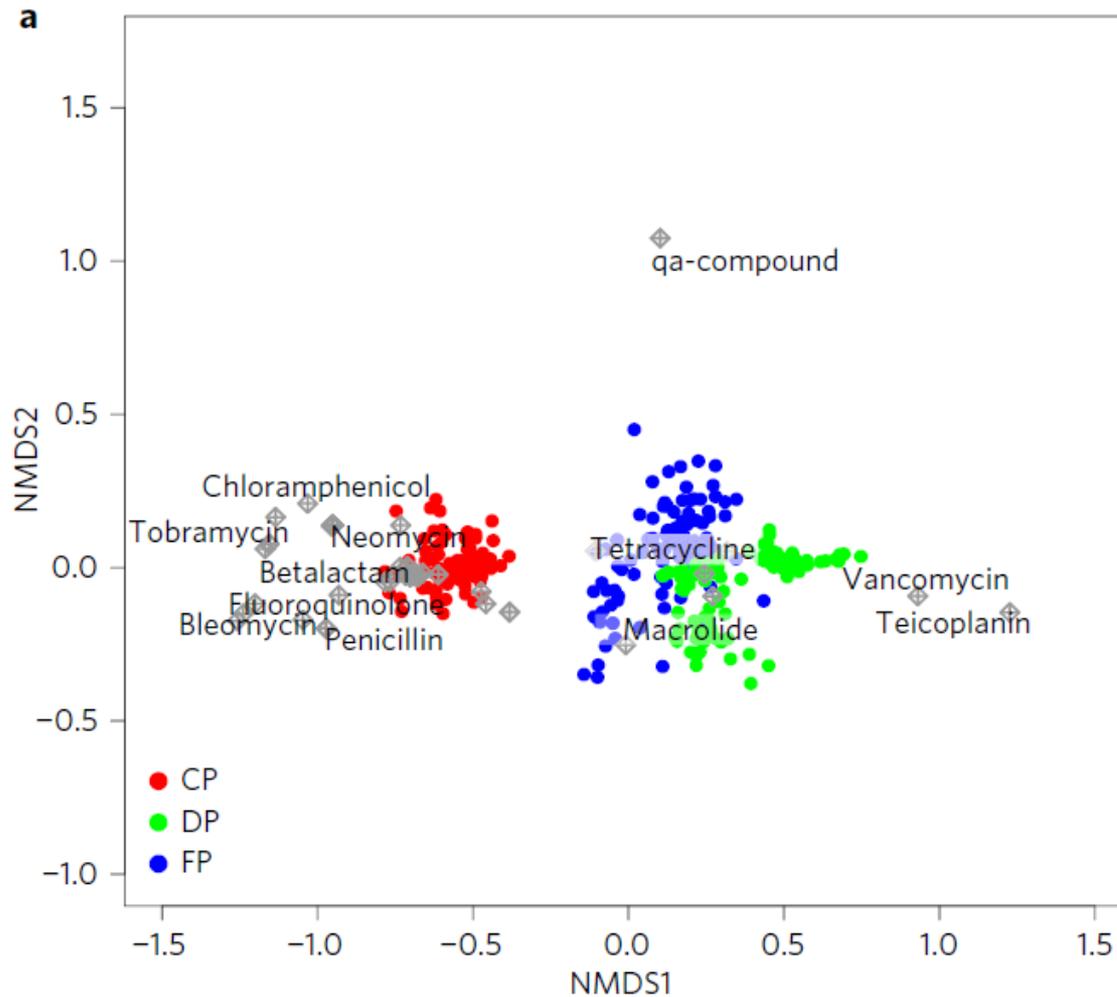
Age  
(porcs  
français)



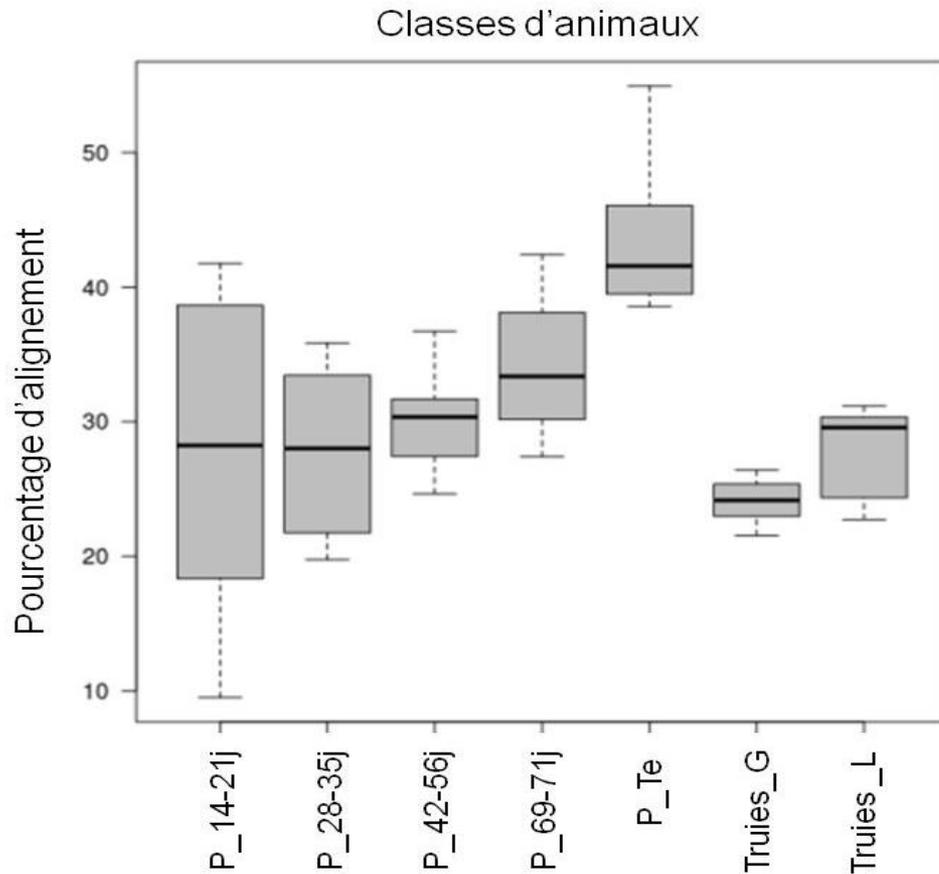
Sexe  
(porcs  
danois)



# LES MICROBIOMES REFLÈTENT LES SYSTÈMES D'ÉLEVAGE ET LA SUPPLÉMENTATION EN ANTIBIOTIQUES



# PREMIERS ESSAIS DE VALIDATION DU CATALOGUE



## Un partenariat multipartenaires

- INRA
- BIOPORC
- Techna France Nutrition
- Deltavit
- Mixscience
- Invivo
- Lallemand

Box-plot représentant la distribution des individus, selon l'alignement des séquences de leur ADN fécal sur le catalogue de gènes.

# CATALOGUE DE GÈNES DU MICROBIOME INTESTINAL DU PORC : PREMIER BILAN

- Un catalogue de 7,7 millions de gènes
  - Bonne couverture de la diversité microbienne
  - Ressource qui peut être enrichie encore
- Des facteurs de l'hôte qui influent vraisemblablement sur la composition du microbiome intestinal
  - Génétique, âge, sexe
- Efficacité de limiter l'usage des antibiotique en élevage pour réduire la charge individuelle en gènes d'antibiorésistance et leur dissémination

# SUS FLORA: UN PARTENARIAT MULTIDISCIPLINAIRE

**INRA, Génétique Animale et Biologie Intégrative, Jouy-en-Josas**

**C Rogel-Gaillard, J Estellé, N Mach, C Larzul, G Lemonnier, C Denis, S Vincent-Naulleau, J Lecardonnell, JJ Leplat**

**INRA, Virologie et Immunologie Moléculaires, Jouy-en-Josas**

**F Lefèvre, N Bertho**

**INRA, ISP, Tours**

**M Berri**



**INRA, TOXALIM, Toulouse**

**I Oswald, P Gourbeyre, P Pinton,**

**Bioporc, La Motte au Vicomte**

**MJ Mercat**



**INRA, GENESI**

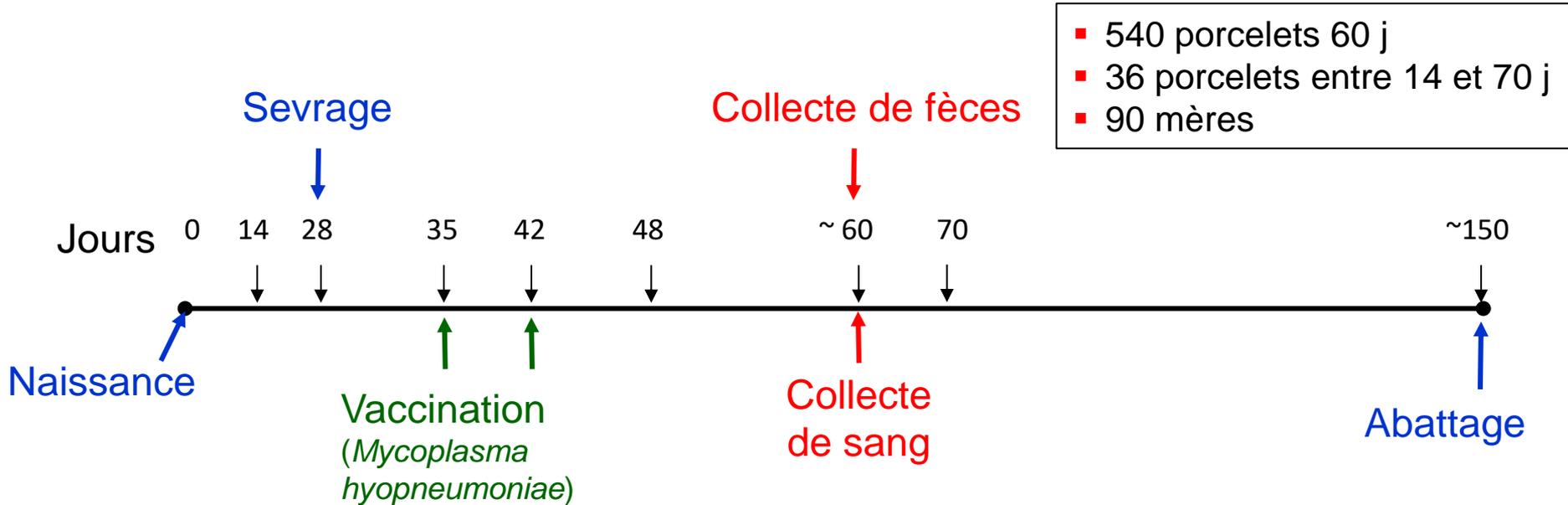
**Y Billon**

**INRA MICALIS, Jouy**

**P Lepage, F Levenez, J Doré**



# SUS FLORA : ANIMAUX ET PRÉLÈVEMENTS



## Paramètres de l'hôte

- Réponse immunitaire
- Génotypage (60K marqueurs)
- Croissance (poids)
- Transcriptome du sang (information sur l'ensemble des gènes exprimés dans le sang)

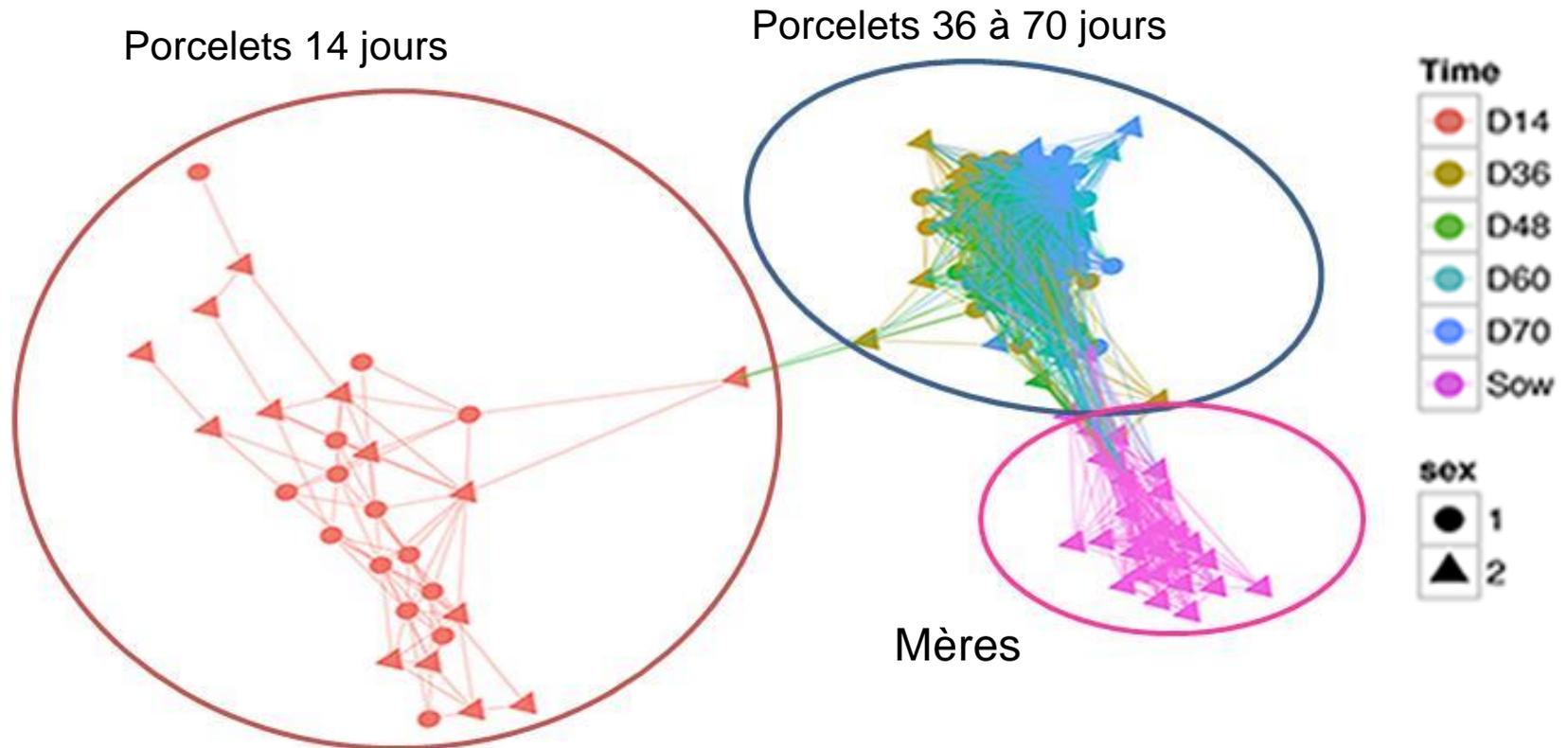
## Microbiote intestinal

- Gène ARNr 16s
- Diversité microbienne

# DES DIFFÉRENCES ENTRE PORCELETS AVANT ET APRÈS SEVRAGE

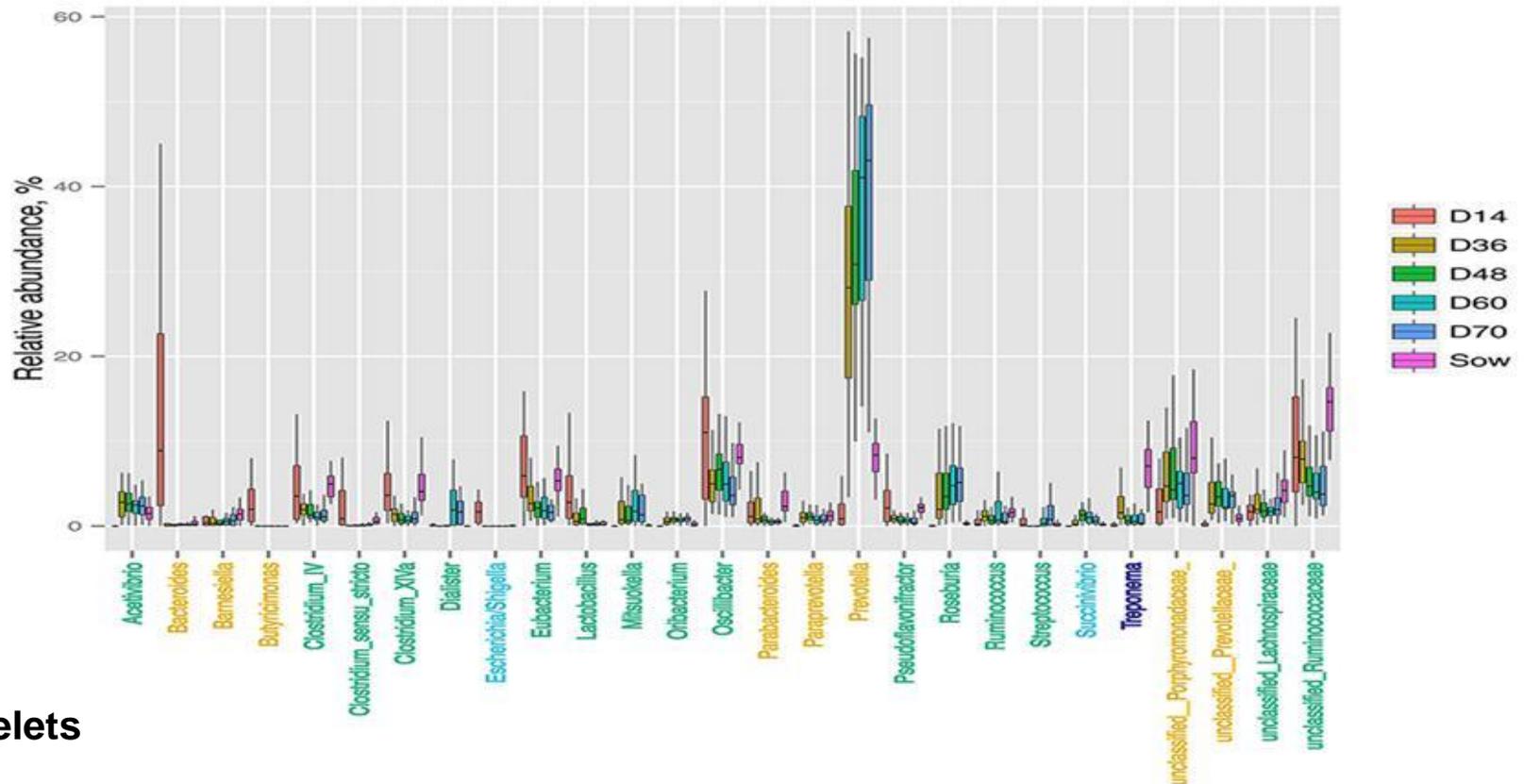
Mach et al., 2015

31 porcelets



Distribution des porcelets et des mères sur la base de la composition en genres bactériens de leur microbiote fécal

# STABILISATION À PARTIR DE 36 JOURS D'ÂGE



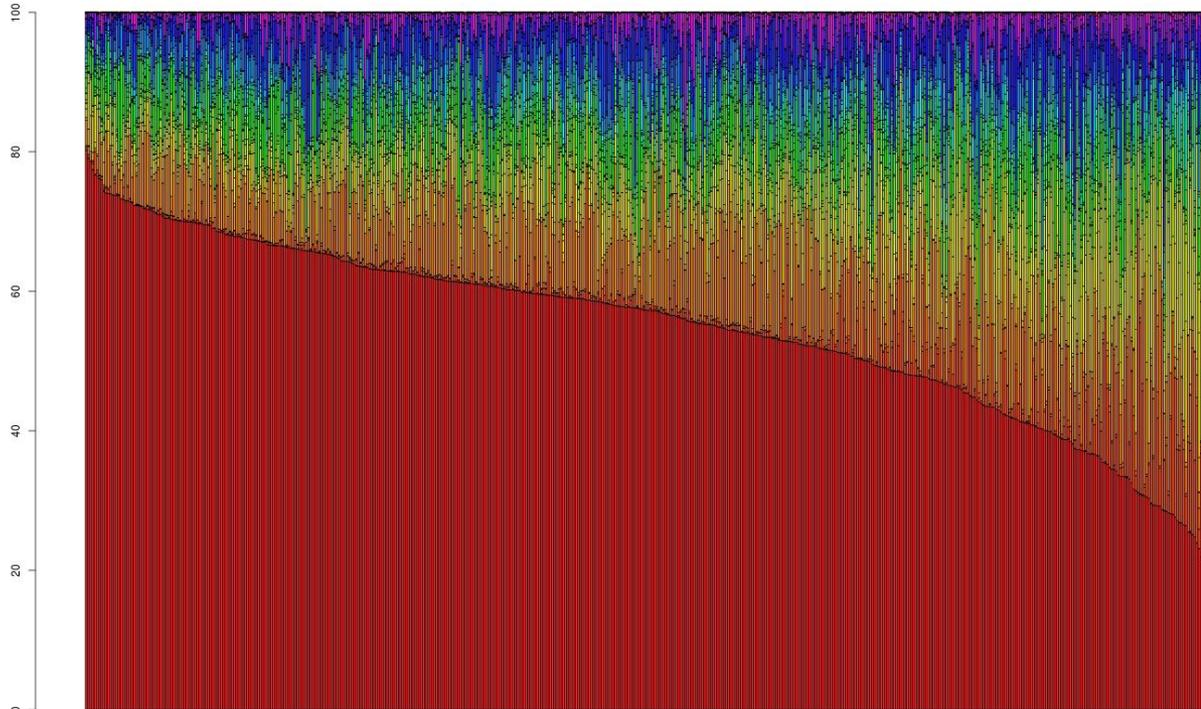
## 31 porcelets

- **Phyla prédominants** : Bacteroidetes (orange) et Firmicutes (bleu-vert)
- **Porcelets avant sevrage**: prédominance des genres *Bacteroides*, *Oscillibacter*, *Escherichia/Shigella*, *Lactobacillus* et *Ruminococcaceae*
- **Porcelets après sevrage** : Augmentation de l'abondance des genres *Acetivibrio*, *Dialister*, *Oribacterium*, *Succinivibrio*, et *Prevotella* – genre *Prevotella* majoritaire

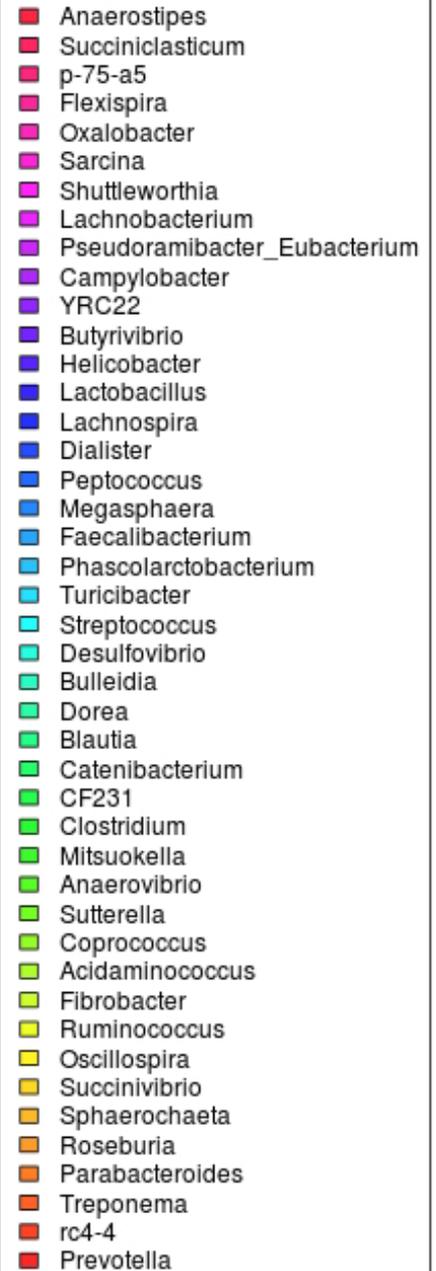
# MICROBIOTE À 60 JOURS D'ÂGE

Ramayo-Caldas et al., 2016

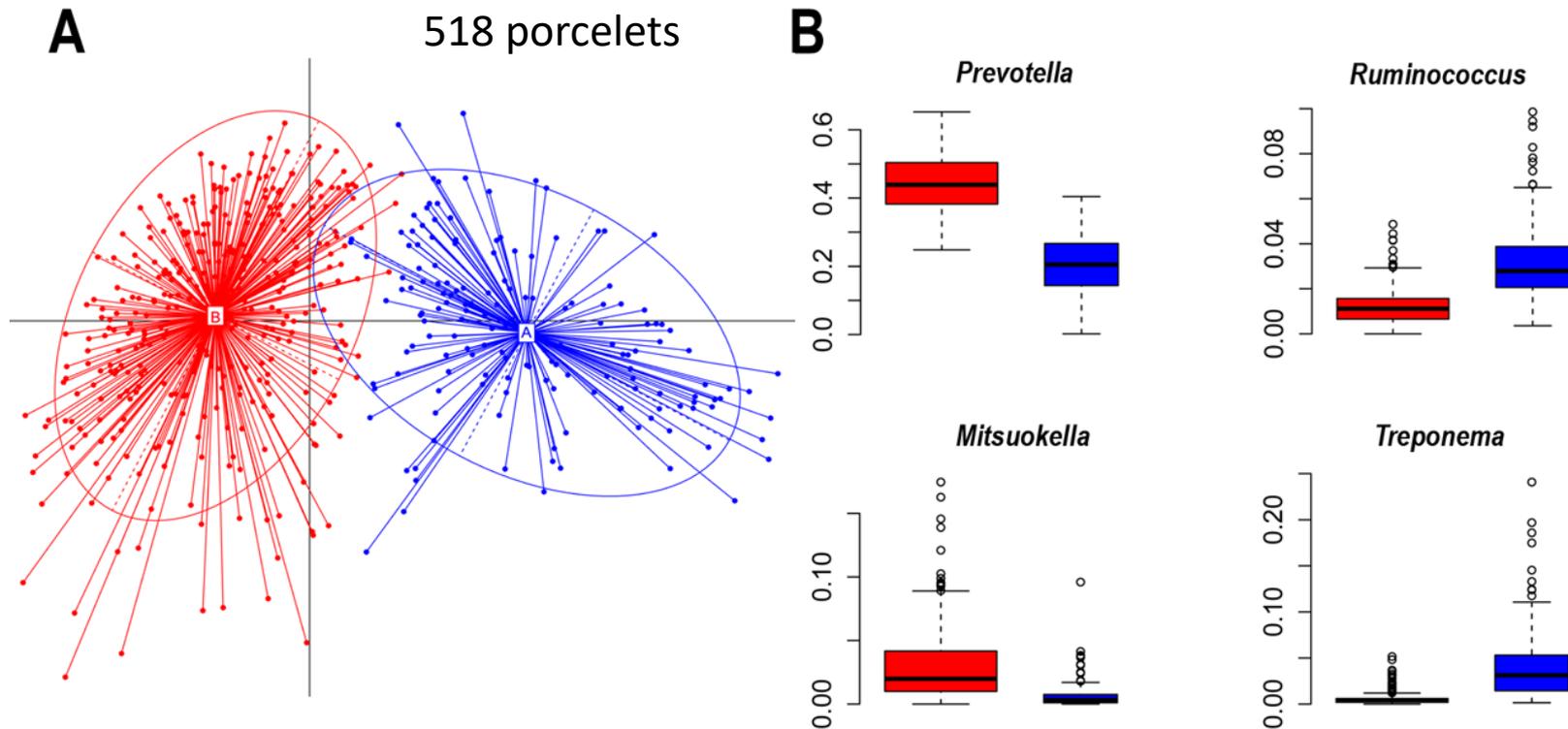
518 porcelets



- Genre majoritaire : *Prevotella*
- Des variations individuelles dans l'abondance des genres bactériens



# DEUX GROUPES D'ANIMAUX À 60 JOURS D'ÂGE SUR LA BASE DE LA COMPOSITION DE LEUR MICROBIOTE INTESTINAL



Mach et al., 2015;  
Ramayo-Caldas et al., 2016

Deux « entérotypes » identifiés :

- PEA : *Ruminococcus* et *Treponema*
- PEB : *Prevotella* et *Mitsuokella*

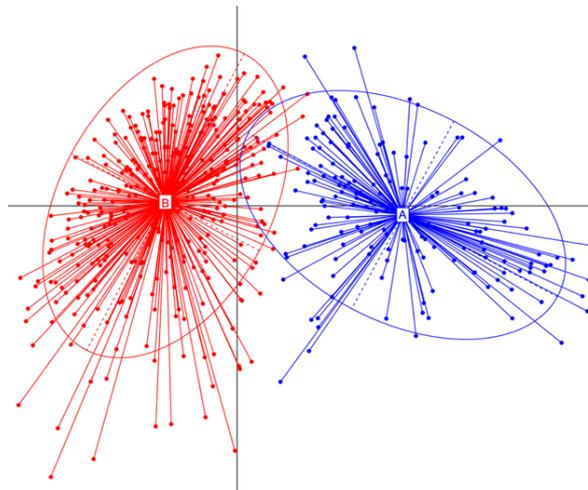
# ENTÉROTYPE DOMINÉ PAR *PREVOTELLA* PLUS FAVORABLE À LA CROISSANCE ?

Enterotypes	Poids (Kg)	GMQ (g/jour)
PEA	25.8 ± 0.2	438.3 ± 6.7
PEB	26.7 ± 0.1 <sup>**</sup>	456.3 ± 4.4 <sup>*</sup>

\* p-value < 0.05  
\*\* p-value < 0.01

518 porcelets

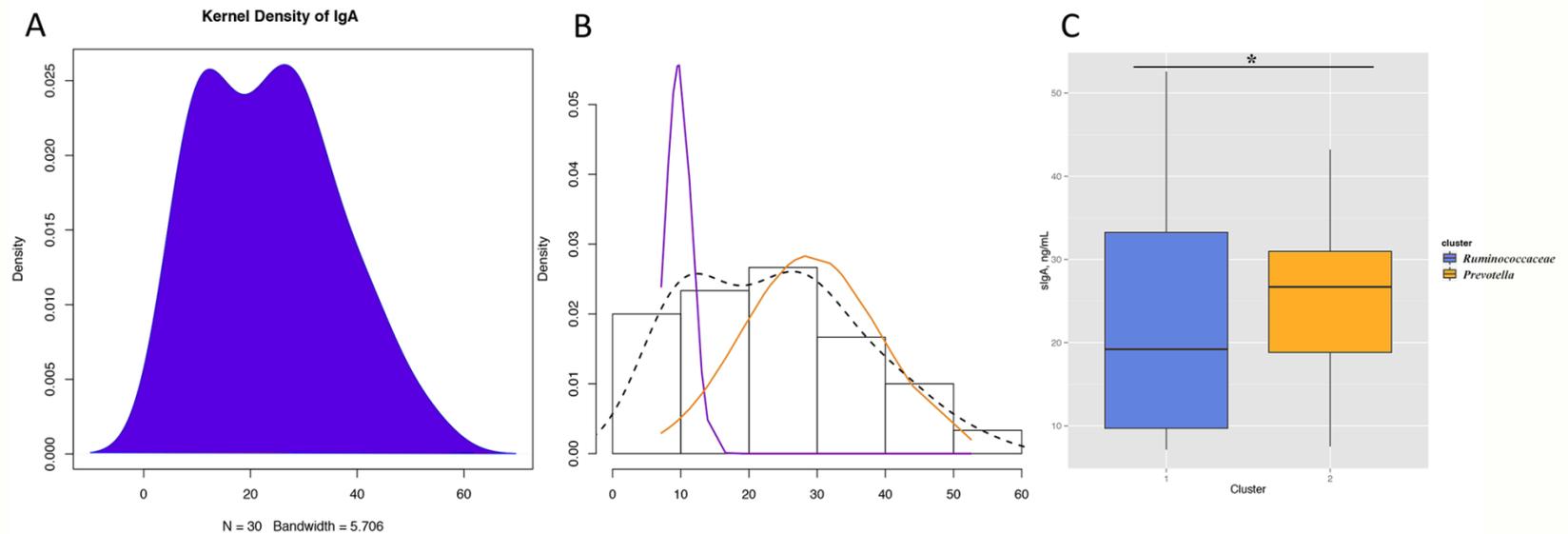
**Enterotype B :**  
*Prevotella*  
*Mitsuokella*



**Enterotype A :**  
*Ruminococcus*  
*Treponema*

Ramayo-Caldas et al., 2016

# ENTÉROTYPE DOMINÉ PAR *PREVOTELLA* PLUS FAVORABLE À LA PRODUCTION D'IGA SECERÉTÉES DANS LE COLON ?



31 porcelets 70j

*Mach et al., 2015*

# DES FONCTIONNALITÉS DIFFÉRENTES POUR LES DEUX ENTÉROTYPES IDENTIFIÉS ?

**PEA** : *Ruminococcus* et *Treponema*

## **Métabolisme du butyrate :**

- > *lien avec les genres Clostridium, Blautia, Dorea ?*
- > *cf rôle des Ruminococcus dans le métabolisme du butyrate ?*

**PEB** : *Prevotella* et *Mitsuokella*

## **Métabolisme des carbohydrates**

- > *cf glycoside hydrolase et polysaccharide lysases produites par Bacteroidetes notamment les Prevotella ?*

**Hypothèse** : meilleure digestibilité des aliments riches en fibres conférée par le PEB

- *Augmentation de la capacité de produire des acides gras à chaîne courte et d'absorber des monosaccharides par l'hôte*
- *Avantage pour la croissance et la production d'IgA secrétées dans le colon*

*Ramayo-Caldas et al., 2016*

# MICROBIOMES : CONTRIBUENT AUX LIENS ENTRE GÉNOTYPES ET PHÉNOTYPES

environmental  
microbiology reports



Environmental Microbiology Reports (2015) 7(3), 554–560

doi:10.1111/1758-2229.12285

Mach et al., 2015

Early-life establishment of the swine gut microbiome and impact on host phenotypes

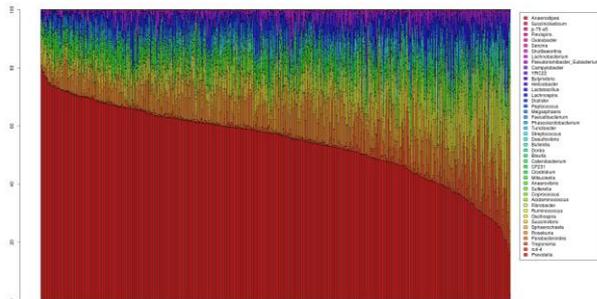
Ramayo-Caldas et al., 2016

The ISME Journal (2016), 1–5  
© 2016 International Society for Microbial Ecology All rights reserved 1751-7362/16  
www.nature.com/ismej



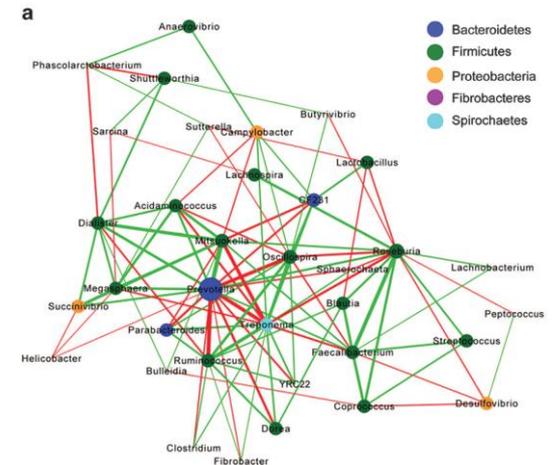
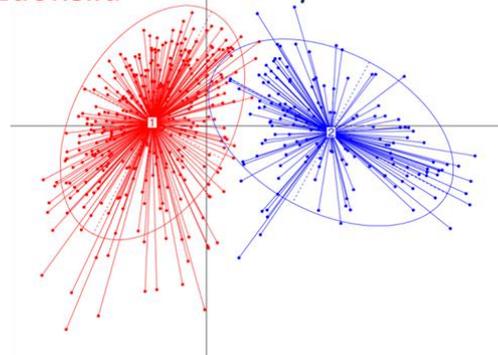
SHORT COMMUNICATION

Phylogenetic network analysis applied to pig gut microbiota identifies an ecosystem structure linked with growth traits



PEB: *Prevotella*,  
*Mitsuokella*

PEA: *Ruminococcus*  
*Treponema*



Exploring a possible link between the intestinal microbiota and

McCormack et al., 2017, Appl. Environ. Microbiol.

feed efficiency in pigs

Unraveling the Fecal Microbiota and Metagenomic Functional Capacity Associated with Feed Efficiency in Pigs

Yang et al., 2017, Frontiers Microb.

# PERSPECTIVES

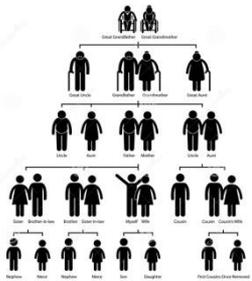
- Caractérisation des microbiotes favorables
- Leviers pour orienter le microbiote intestinal: génétique, alimentation, pratiques d'élevage, etc.
- Fenêtres d'intervention au cours de la vie
- Développement de méthodes robustes et abordables pour l'analyse à grande échelle des microbiotes

# BIOLOGIE PRÉDICTIVE POUR LA SANTÉ



Au cours de la vie

Au fil des générations



- Données haut débit et multi-échelles
- Identification de marqueurs prédictifs (prévention, diagnostic, intervention)

Holobionts

$[(\text{Genomes} \times \text{Epigenomes}) \times \text{Microbiomes}] \times \text{Environment}$





Merci de votre attention

