



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

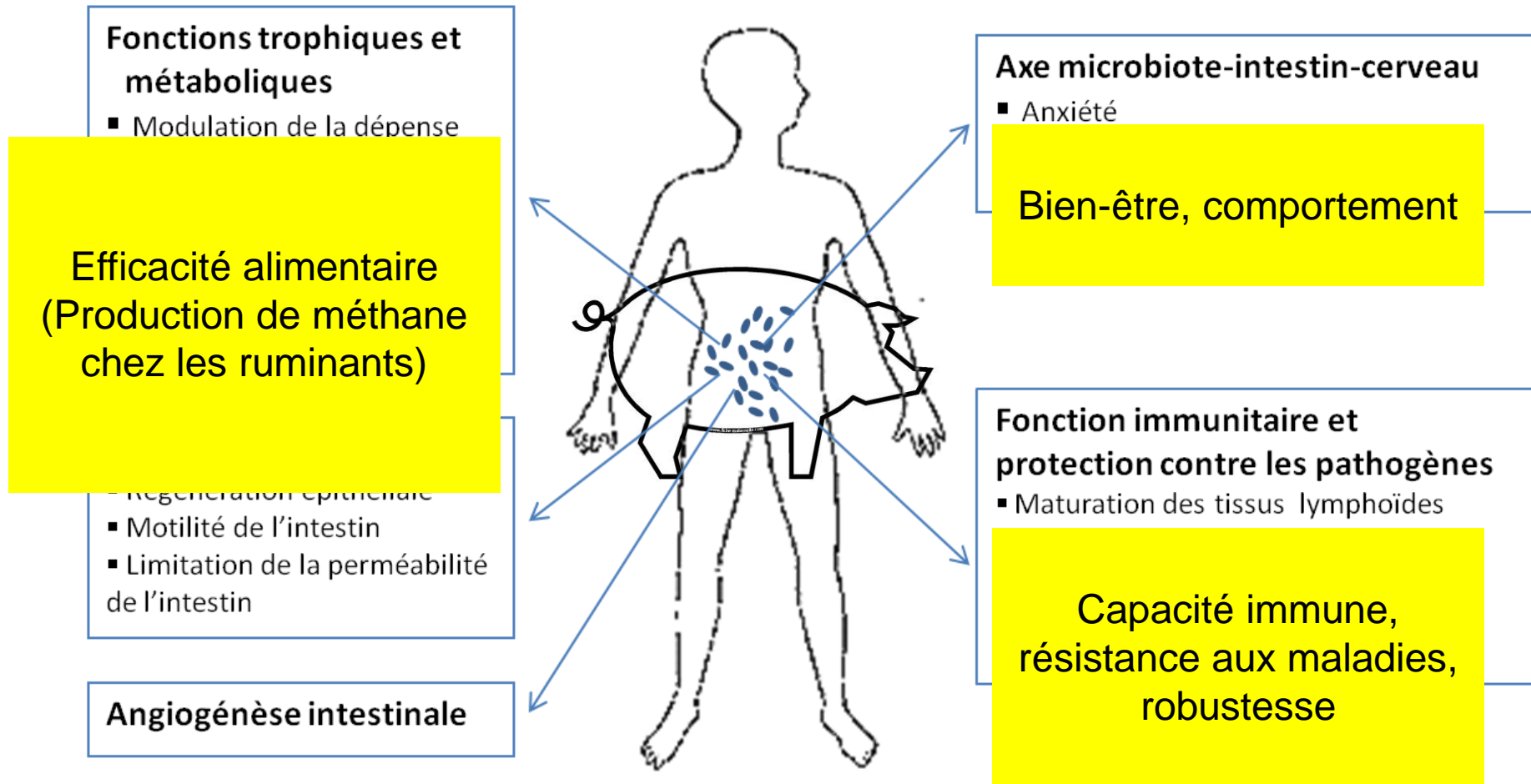


Impact sur l'environnement
Résistance aux maladies
Bien-être animal
Longévité
Endurance à l'exercice



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,² Kim C. Worley³

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

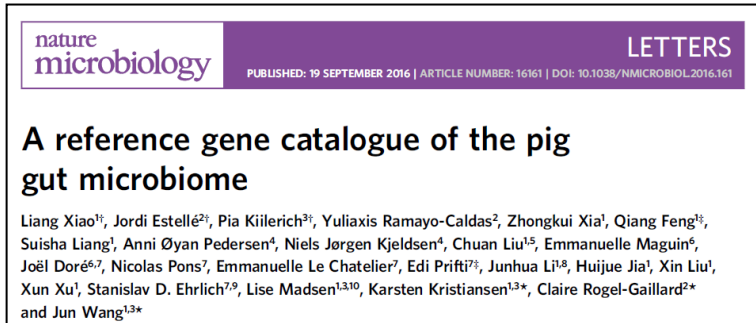


.... Et leur « autre génome » ?



- 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

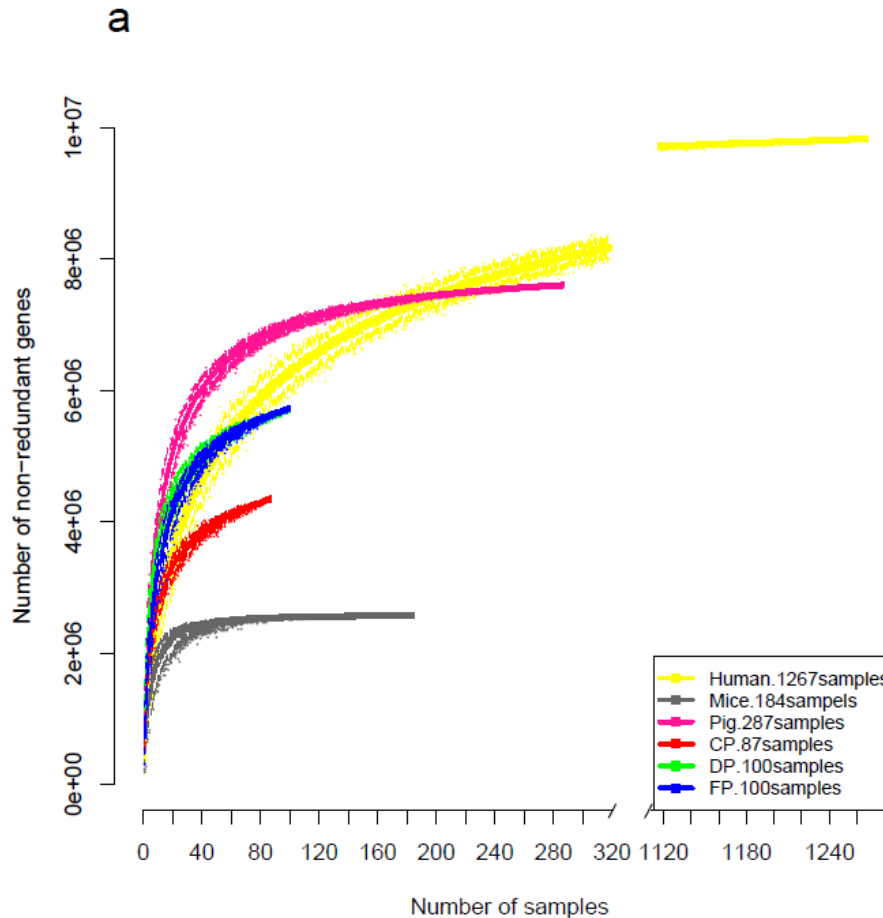
Collecte de fèces

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



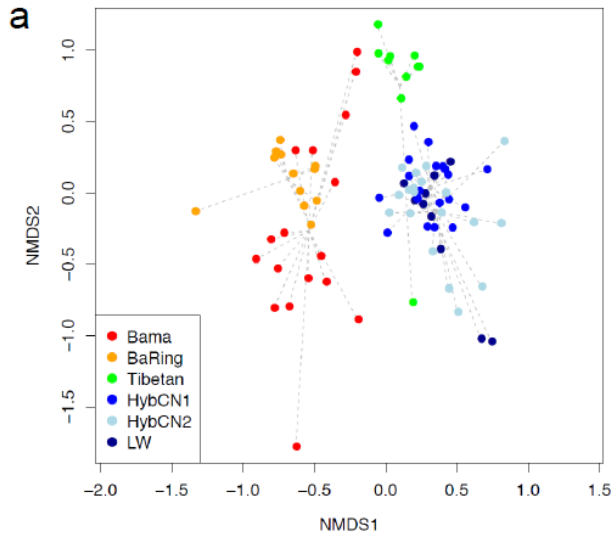
LE CATALOGUE CONTIENT 7,7 MILLIONS DE GÈNES NON REDONDANTS



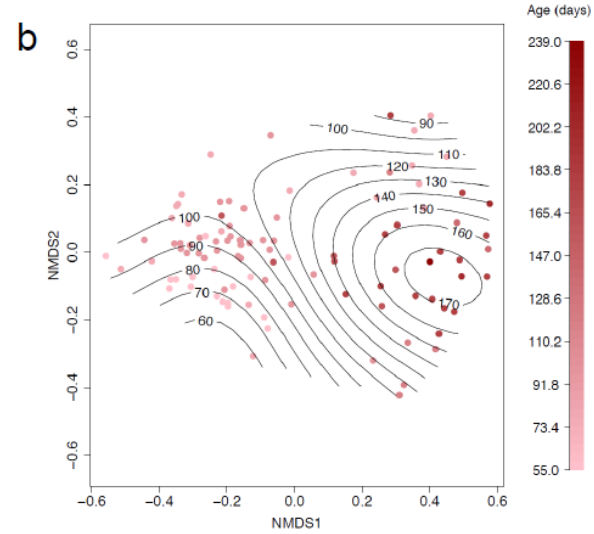
Une courbe de saturation qui suggère une bonne couverture de ce premier catalogue de gènes

INFLUENCE DE L'HÔTE SUR LA COMPOSITION DU MICROBIOME

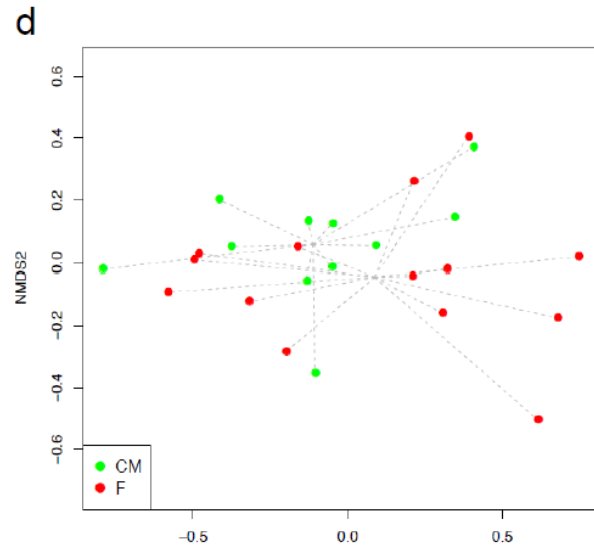
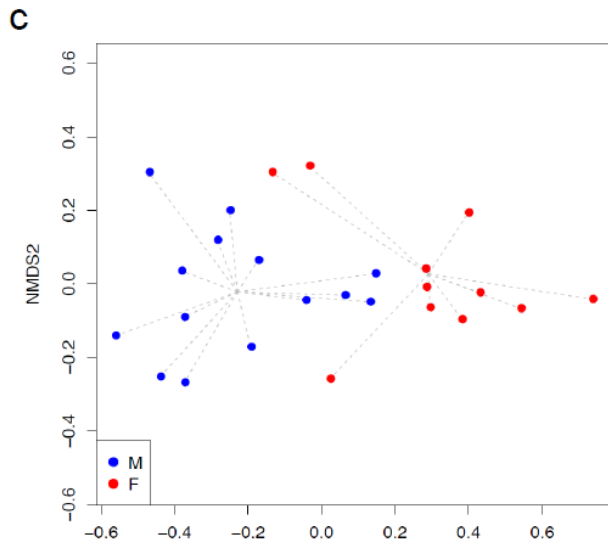
Races
(porcs
chinois)



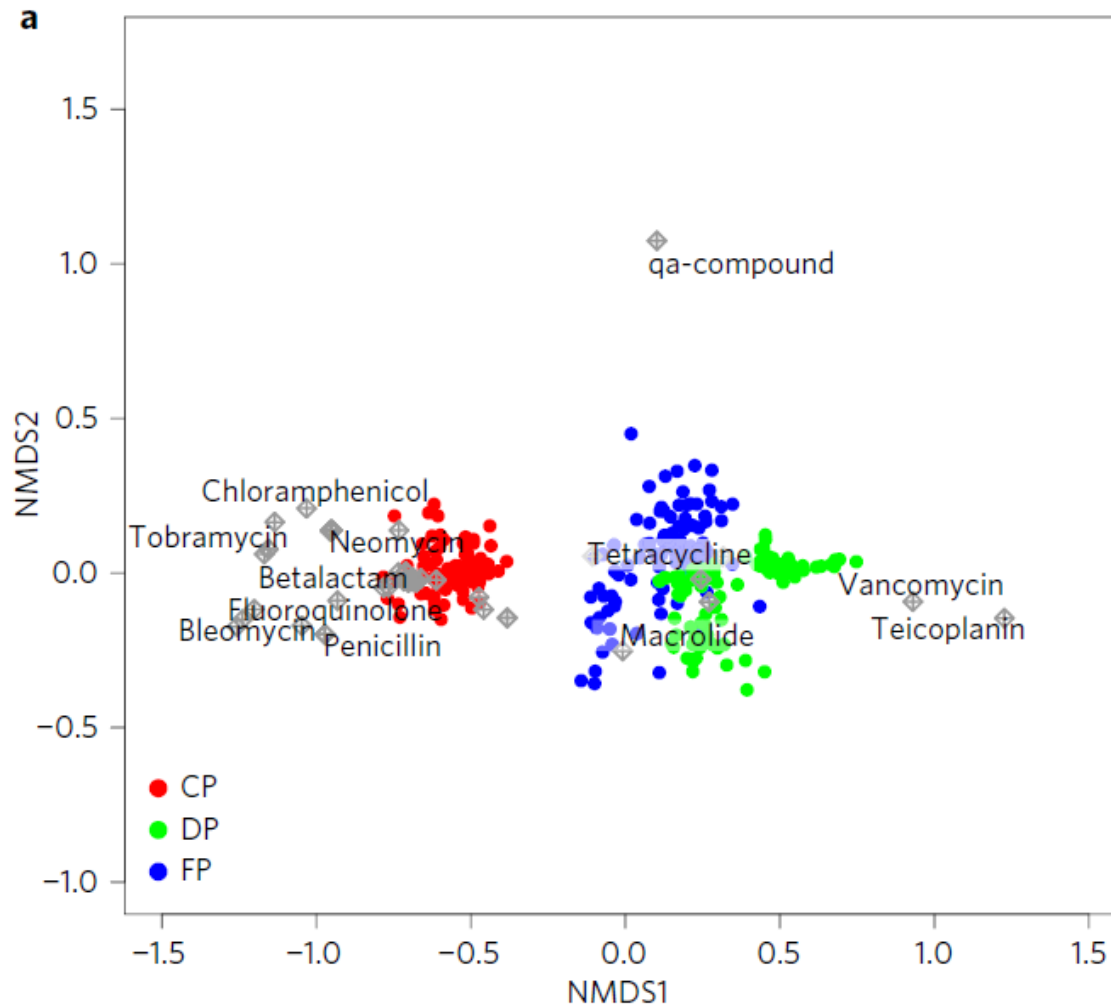
Age
(porcs
français)



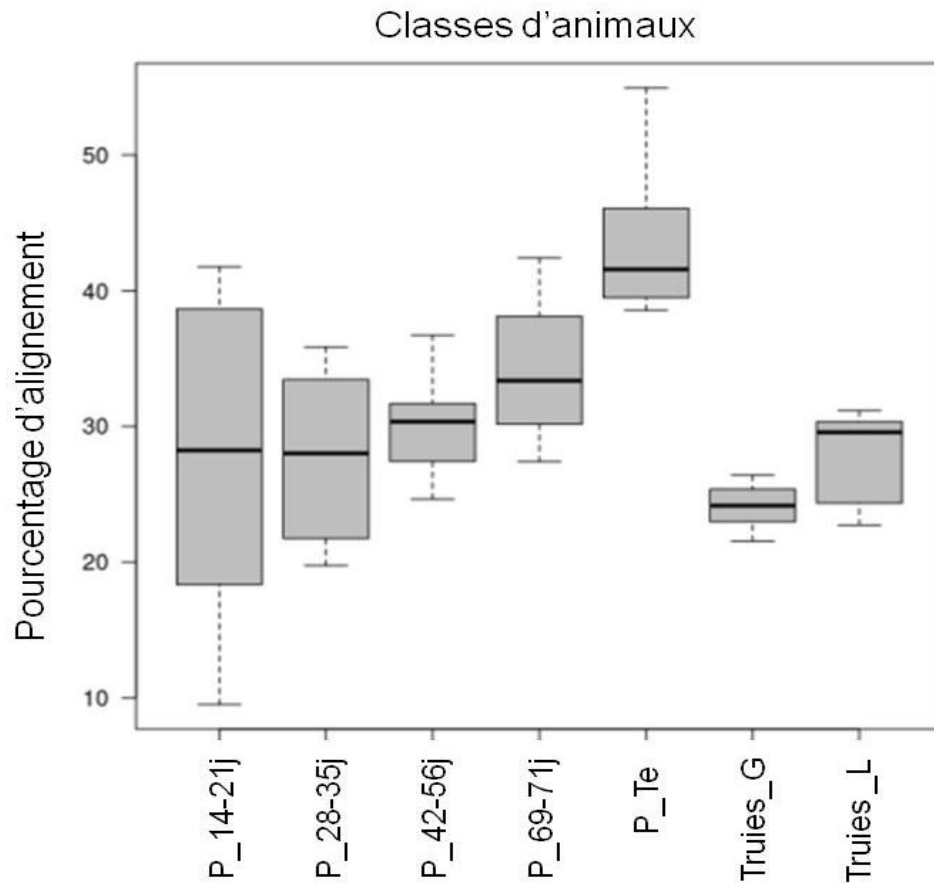
Sexe
(porcs
danois)



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

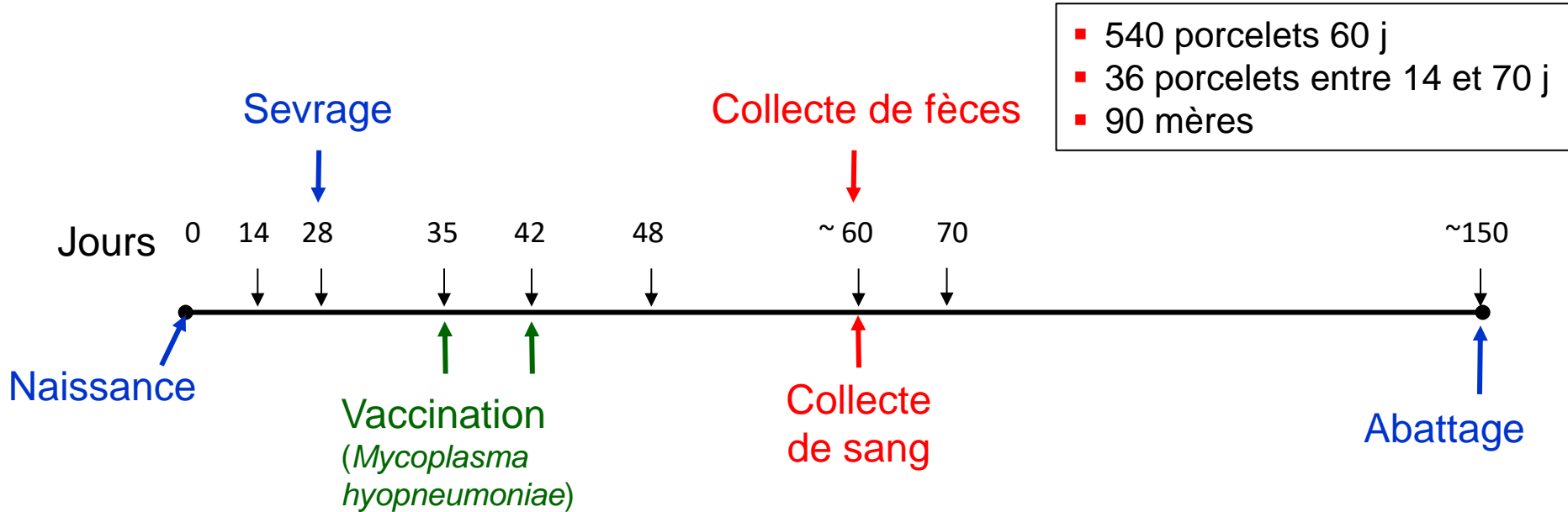


INRA MICALIS, Jouy

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)

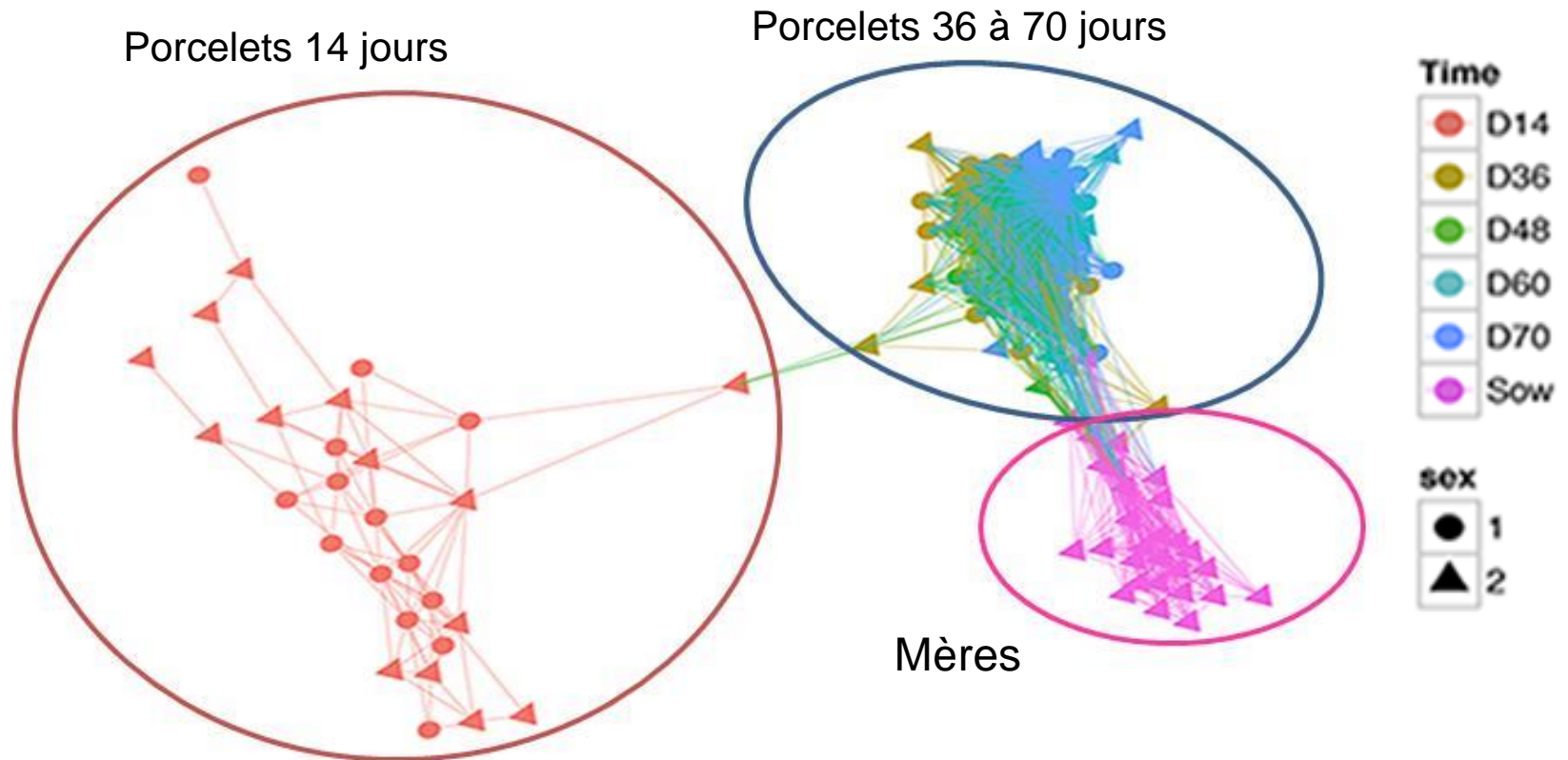
Microbiote intestinal

- Gène ARNr 16s
- Diversité microbienne

DES DIFFÉRENCES ENTRE PORCELETS AVANT ET APRÈS SEVRAGE

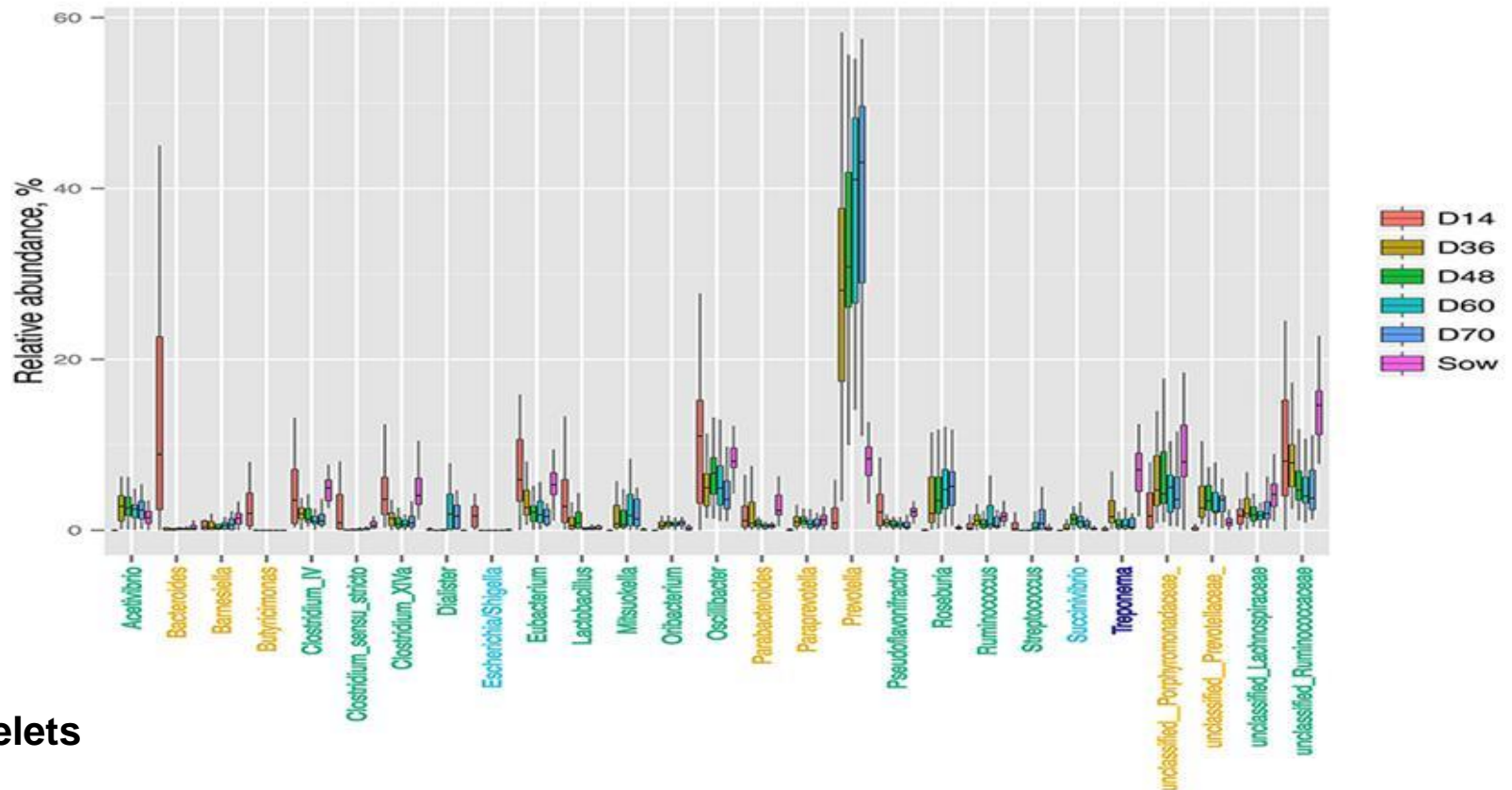
Mach et al., 2015

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



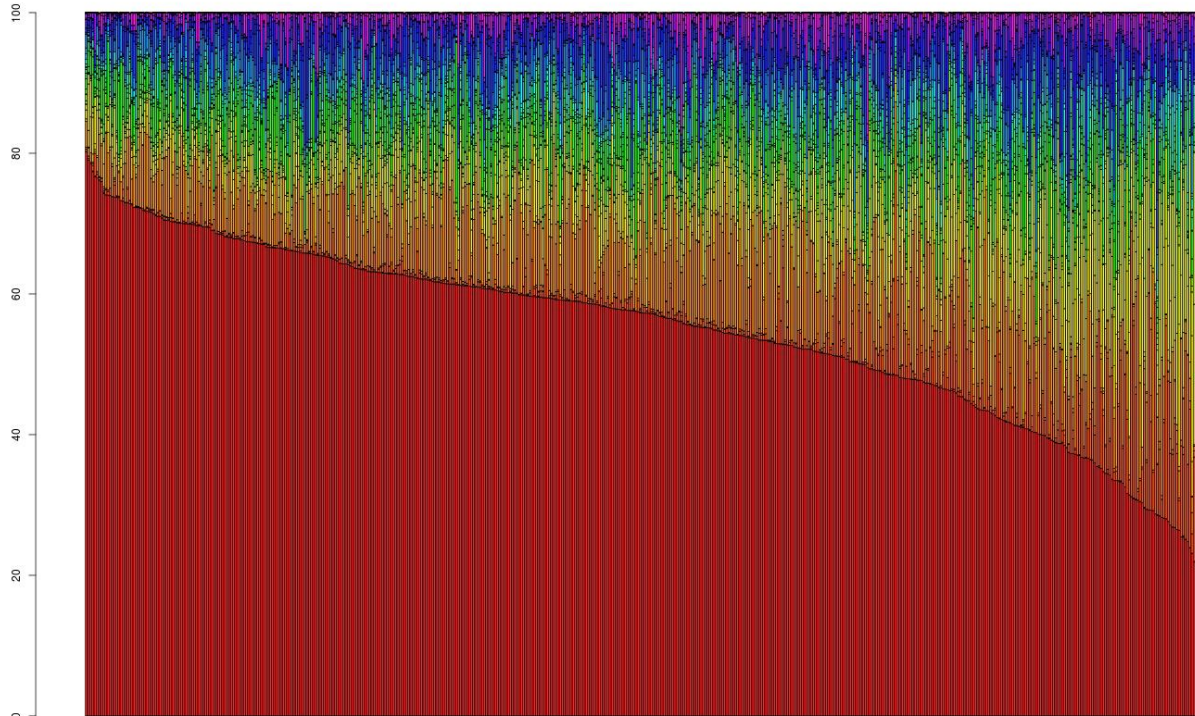
31 porcelets

- **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

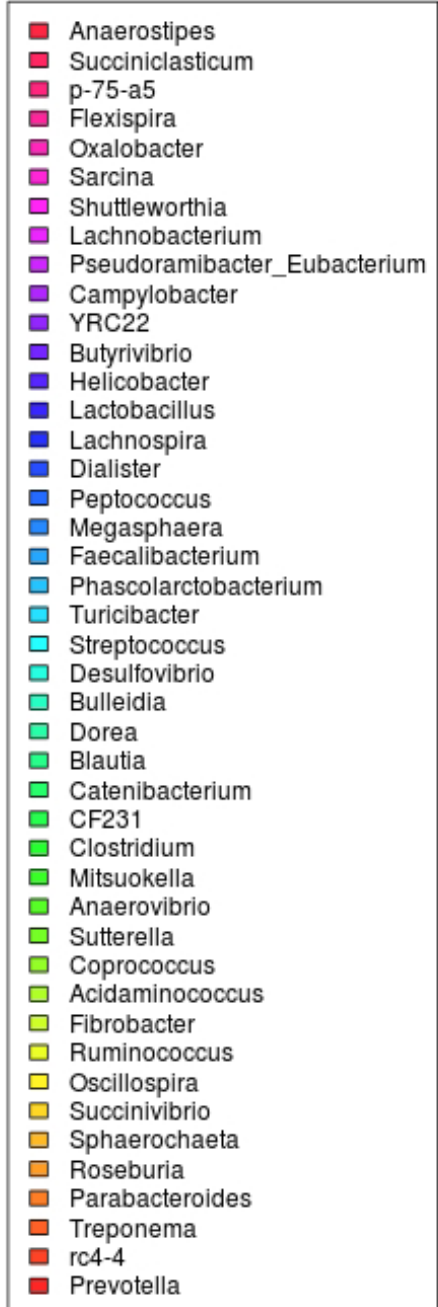
MICROBIOTE À 60 JOURS D'ÂGE

Ramayo-Caldas et al., 2016

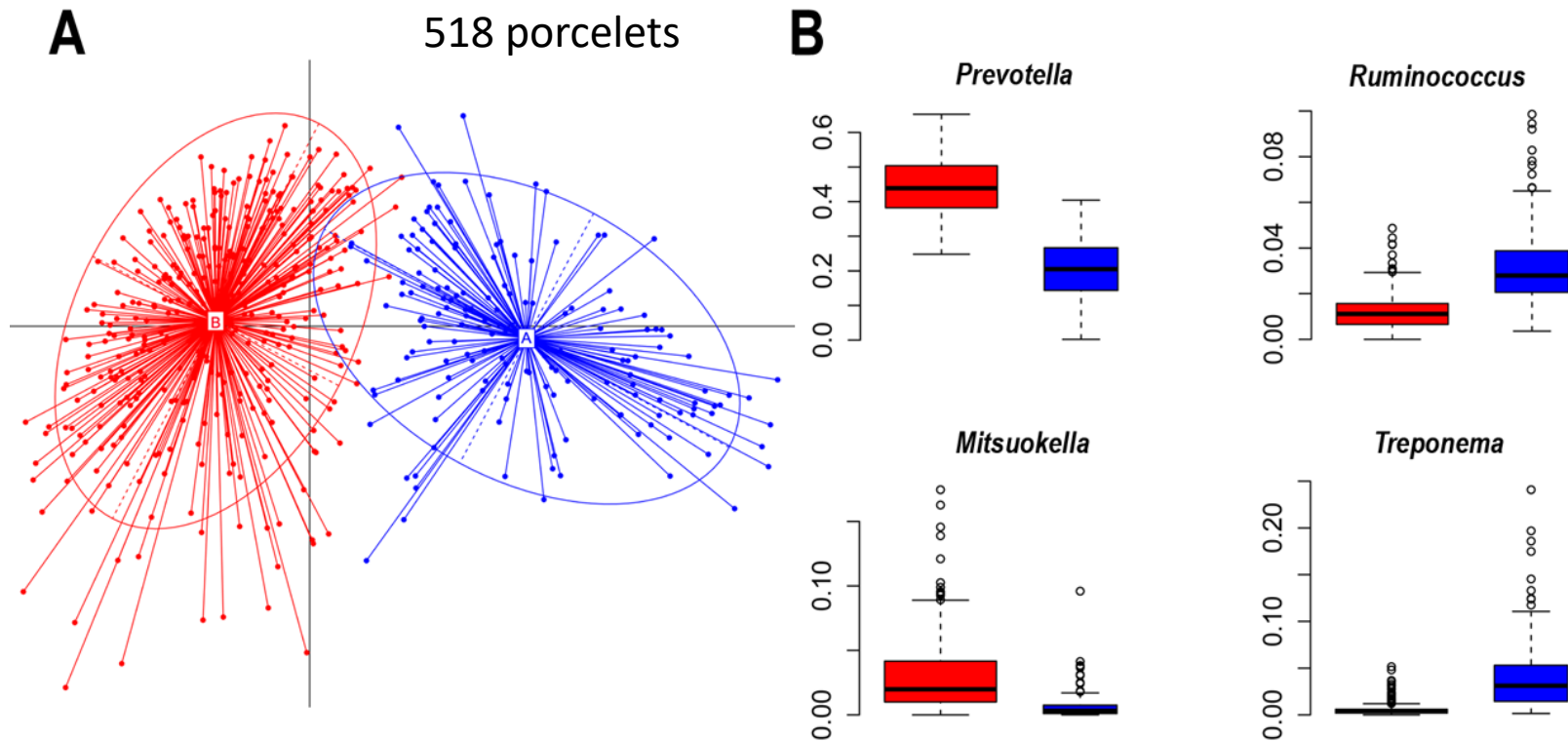
518 porcelets



- 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*

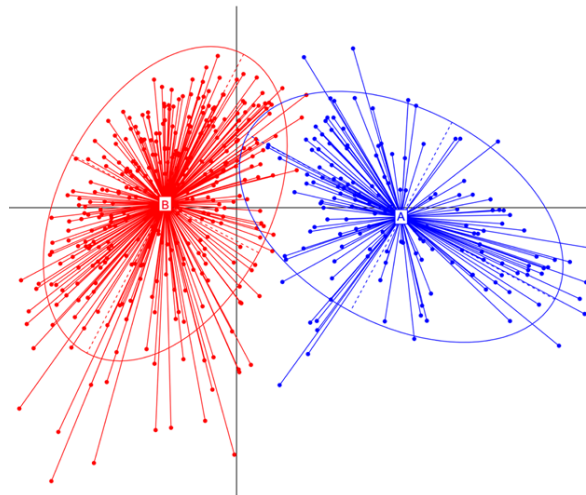
ENTÉROTYPE DOMINÉ PAR *PREVOTELLA* PLUS FAVORABLE À LA CROISSANCE ?

Enterotypes	Poids (Kg)	GMQ (g/jour)
PEA	25.8 ± 0.2	438.3 ± 6.7
PEB	26.7 ± 0.1 ^{**}	456.3 ± 4.4 [*]

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

518 porcelets

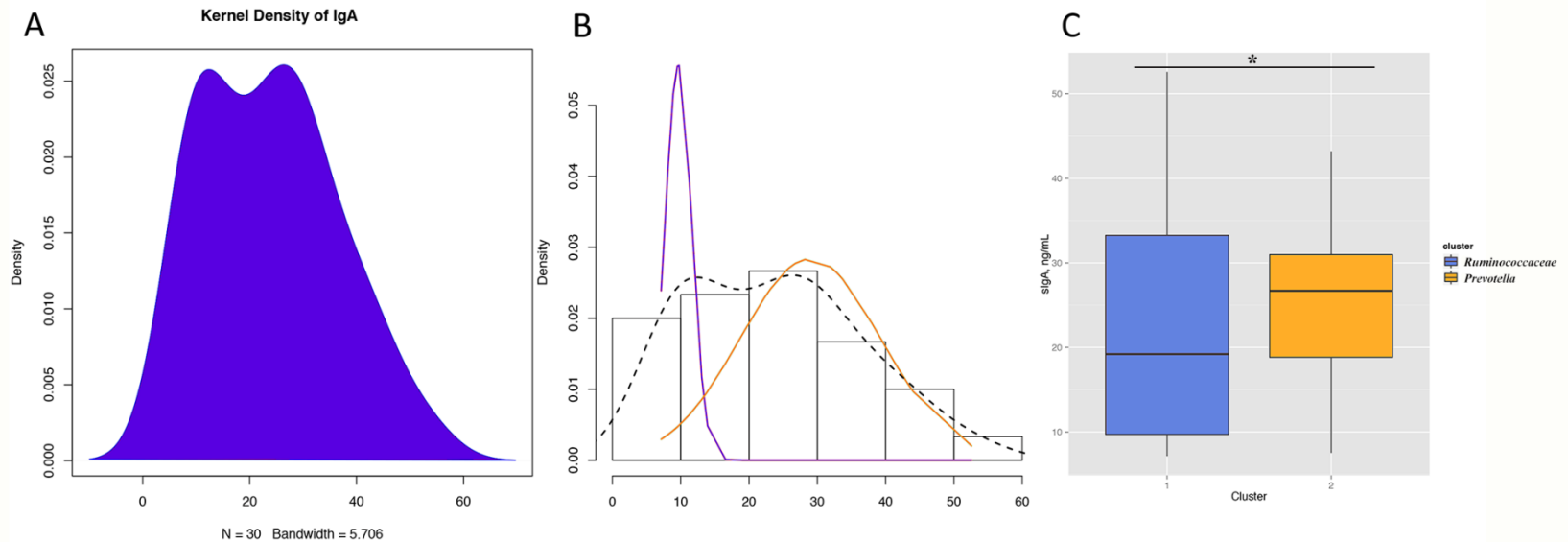
Enterotype B :
Prevotella
Mitsuokella



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

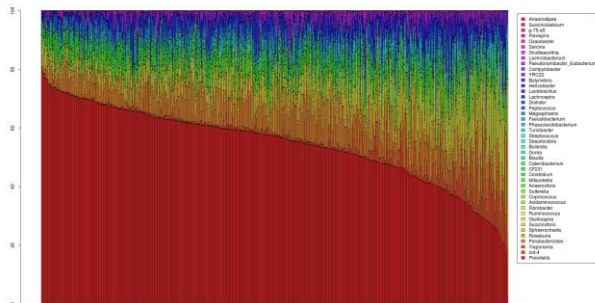
Ramayo-Caldas et al., 2016

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



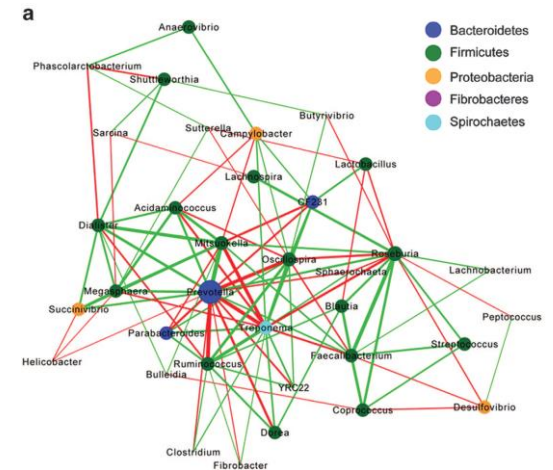
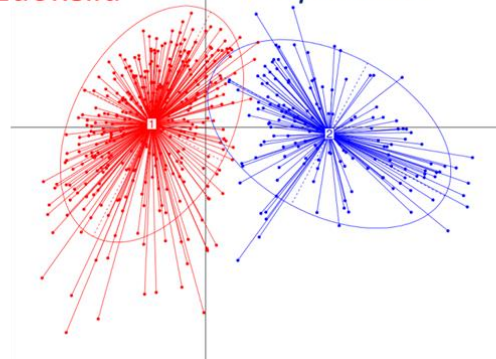
SHORT COMMUNICATION

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

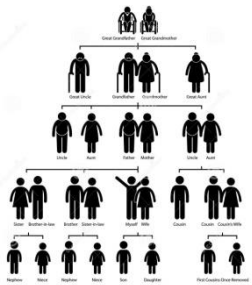
- Caractérisation des microbiotes favorables
- Leviers pour orienter le microbiote intestinal: génétique, alimentation, pratiques d'élevage, etc.
- Fenêtres d'intervention au cours de la vie
- Développement de méthodes robustes et abordables pour l'analyse à grande échelle des microbiotes

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

