



HAL
open science

Le microbiote digestif, acteur de la santé: intérêt et outils pour son contrôle, notamment chez le lapin

Sylvie Combes

► **To cite this version:**

Sylvie Combes. Le microbiote digestif, acteur de la santé: intérêt et outils pour son contrôle, notamment chez le lapin. Les fondamentaux de l'AFTAA. Immunité et nutrition 2: ce que vous pouvez faire pour l'intestin des monogastriques, Dec 2017, Le Mans, France. hal-02784938

HAL Id: hal-02784938

<https://hal.inrae.fr/hal-02784938>

Submitted on 4 Jun 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Nom: Sylvie COMBES (sylvie.combes@inra.fr)

**Fonctions: Ingénieur de Recherches à l'INRA,
Animatrice de l'équipe Nutrition et Ecosystèmes Digestifs (NED)**

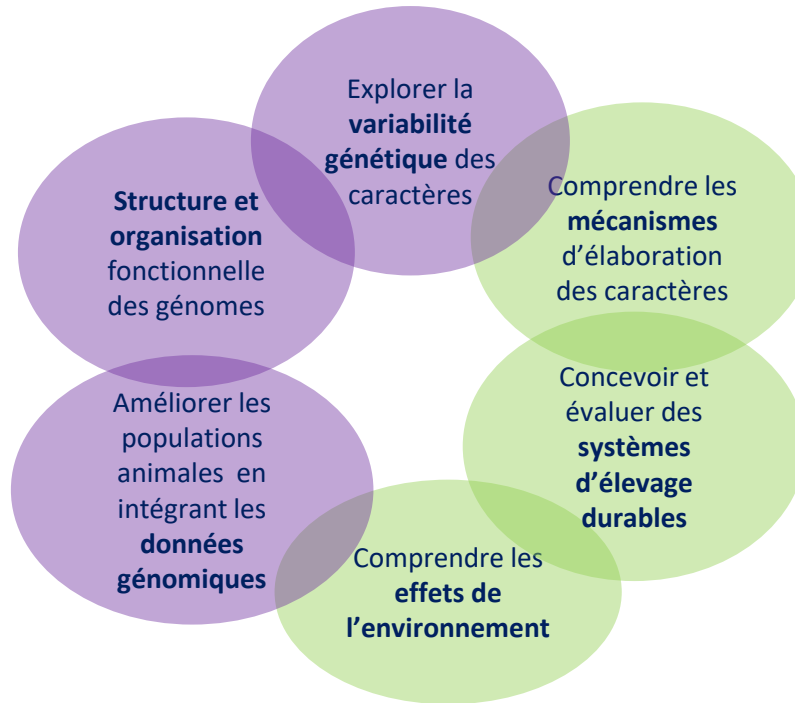
**UMR GenPhySE
Centre INRA Occitanie Toulouse**

UMR GenPhySE

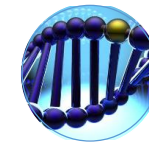
Génétique, Physiologie et Système d'Élevage

60 scientifiques
40 ingénieurs
50 techniciens
40 doctorants & Post-Docs

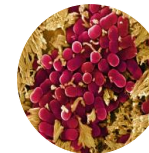
6 axes de recherches



3 fronts de science



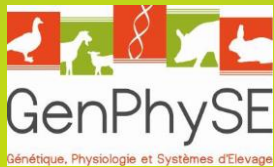
Epigénétique



Interaction
génomique X métagénomique



Agroécologie pour la
conception de nouveaux
systèmes d'élevage



Contrôler le microbiote des animaux d'élevage : Pour qui pourquoi ?

- Améliorer l'efficacité digestive

- Limiter la production de méthane

- Améliorer la résistance à la colonisation par les pathogènes (exemple salmonella)

- Améliorer la qualité du lait et de la viande

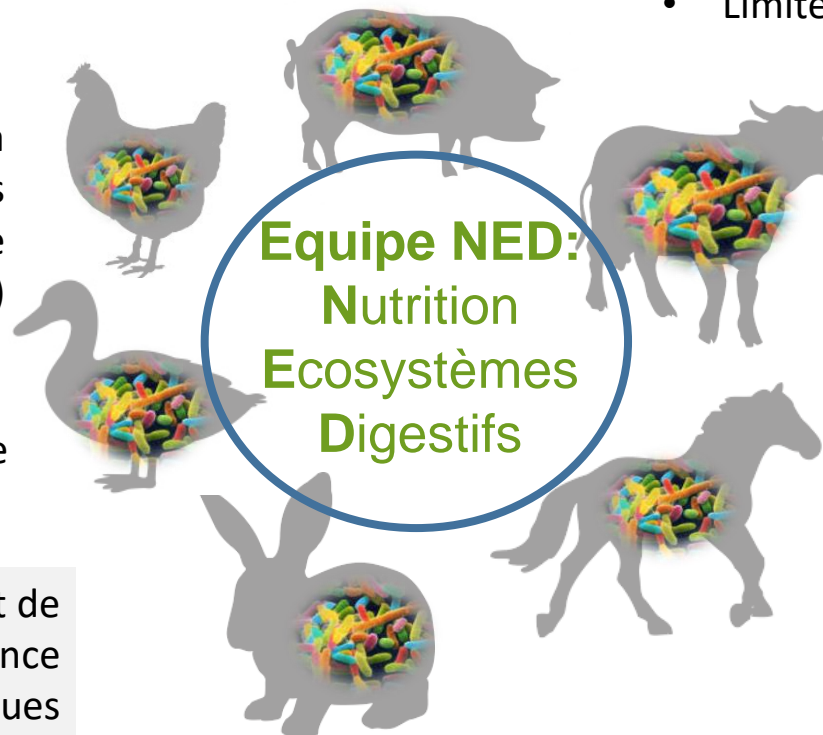
- Alternative au gavage

- Améliorer le bien-être

- Limiter le transfert de gènes de résistance aux antibiotiques

- Préserver la santé

- Faciliter la transition du sevrage



Nos modèles



Réduire la
résistance aux
antibiotiques

Préserver la santé pour
limiter les intrants
médicamenteux

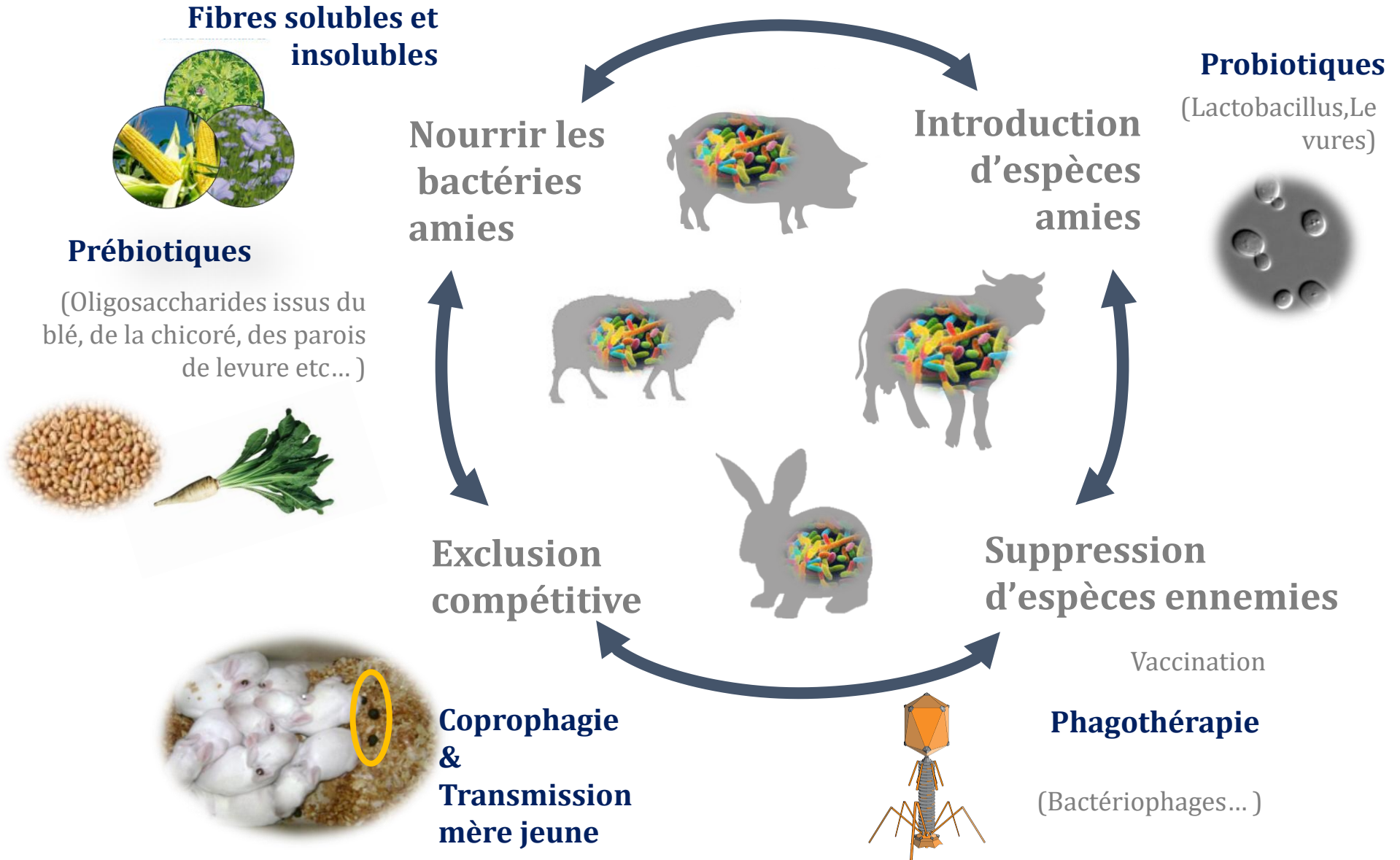
Améliorer l'efficacité
et la qualité des
produits

Améliorer l'efficacité
digestive

Ecosystèmes digestifs

Équipe NED

Nutrition et Ecosystèmes Digestifs



Le microbiote digestif, acteur de la santé: intérêt et outils pour son contrôle, notamment chez le lapin...



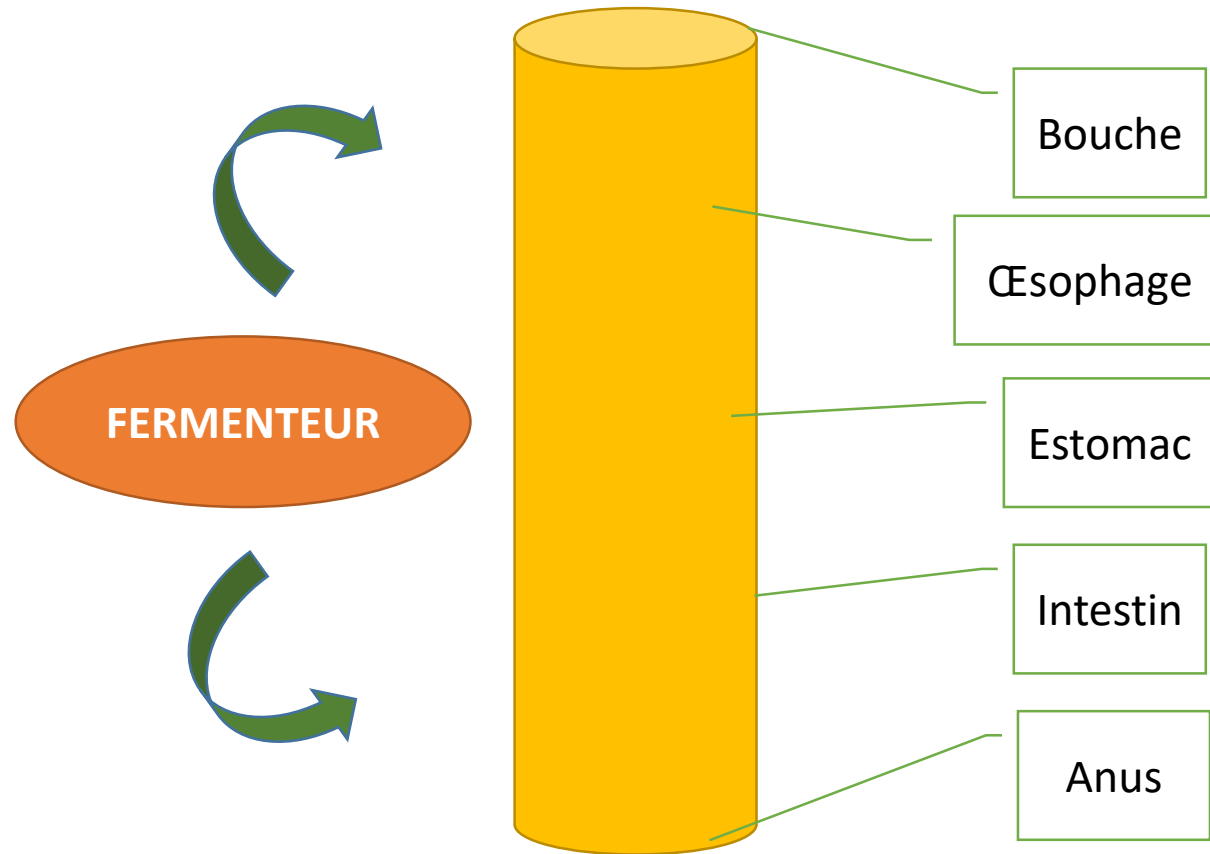
Sylvie COMBES



- **Stratégie digestive du lapin**
- **Rôles du microbiote (nutrition, santé)**
- **Particularités du microbiote**
- **Façonner le microbiote digestif du lapin**
 - **Pourquoi ?**
 - **Comment?**

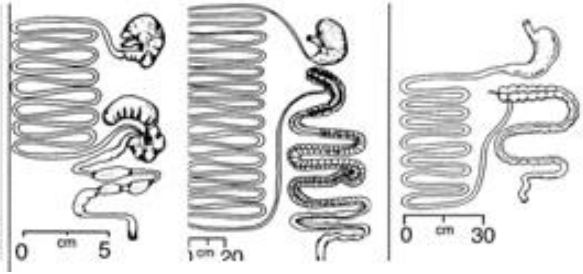


Stratégie digestive et fermenteur



Stratégie digestive et fermenteur

Omnivores



rat porc homme

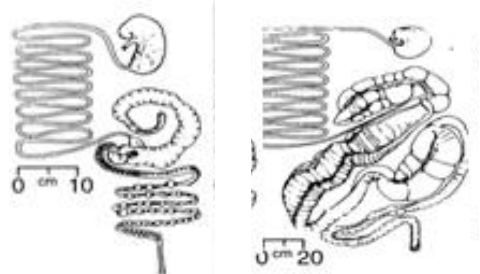
Position des fermenteurs

postérieure

Caractéristique symbiotique

compétition – coopération

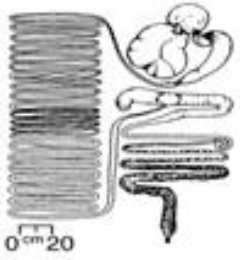
Herbivores



Lapin Cheval

postérieure

compétition – coopération



Ruminant

antérieure

coopération

Stratégie digestive herbivore



- Rétention de particules dans le rumen
- Fermentation
- Evacuation de particules de faibles tailles vers les segments postérieurs

- Digestion enzymatique



- Digestion enzymatique des aliments segments proximaux

- Fermentation dans le caecum et le colon
- Rétention des particules fines
- Rejet rapide des particules grossières (crottes dures)



**consomme une grande variété d'aliments
(graine, aux plantes herbacées voire
ligneuses)**

Stratégie digestive herbivore

Caecotrophie

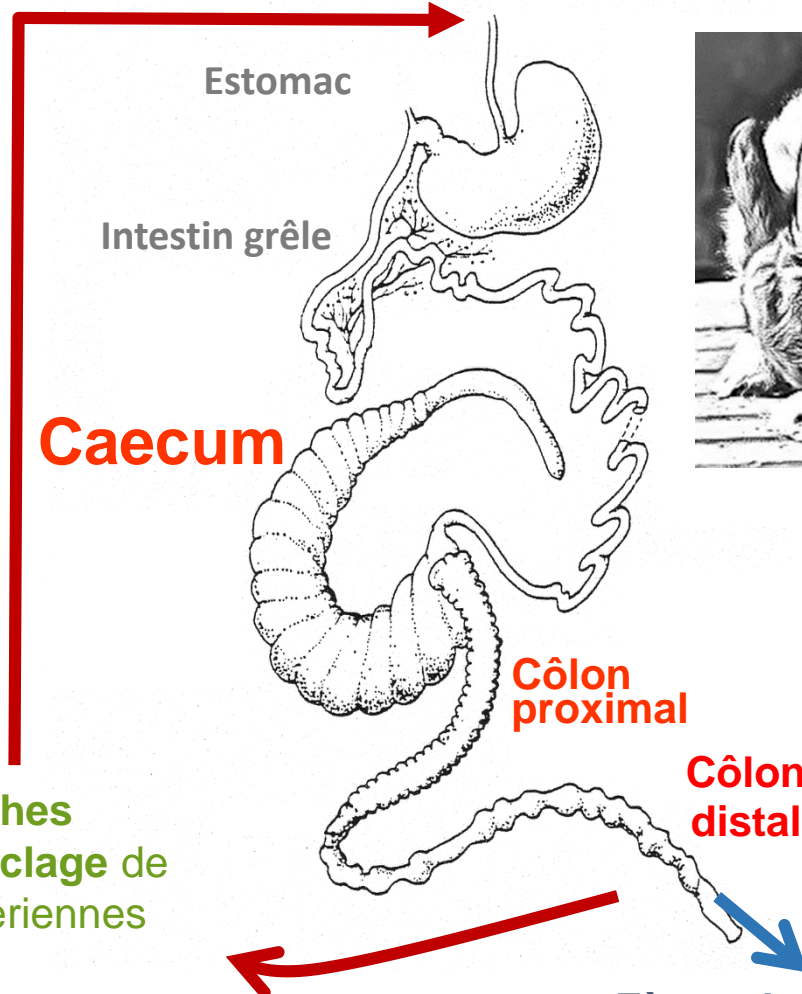
Ingéré = aliment (130 g/j)



caecotrophes



crottes



Caecotrophes
25 g MS/j **Recyclage de**
protéines bactériennes

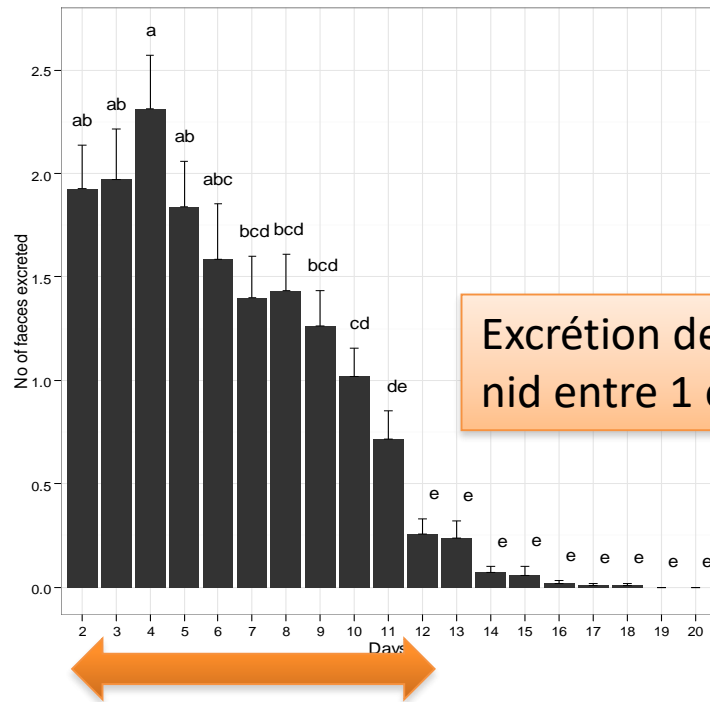
→ Pas besoin d'apports de vit B et C

Fèces dures
rejet de 40 g MS/j

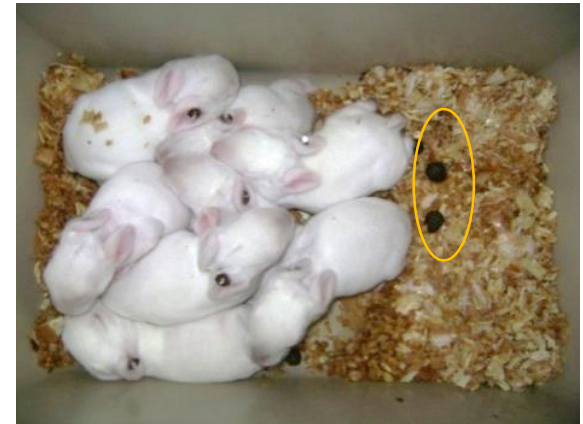
Stratégie digestive herbivore

Coprophagie

- ✓ au moment de l'allaitement, la lapine dépose dans le nid des pelotes fécales qui sont ingérées par les lapereaux (Moncomble et al., 2004; Kovacs et al., 2006)



Excrétion de fèces dans le nid entre 1 et 12 jours



(Combes et al., 2014).

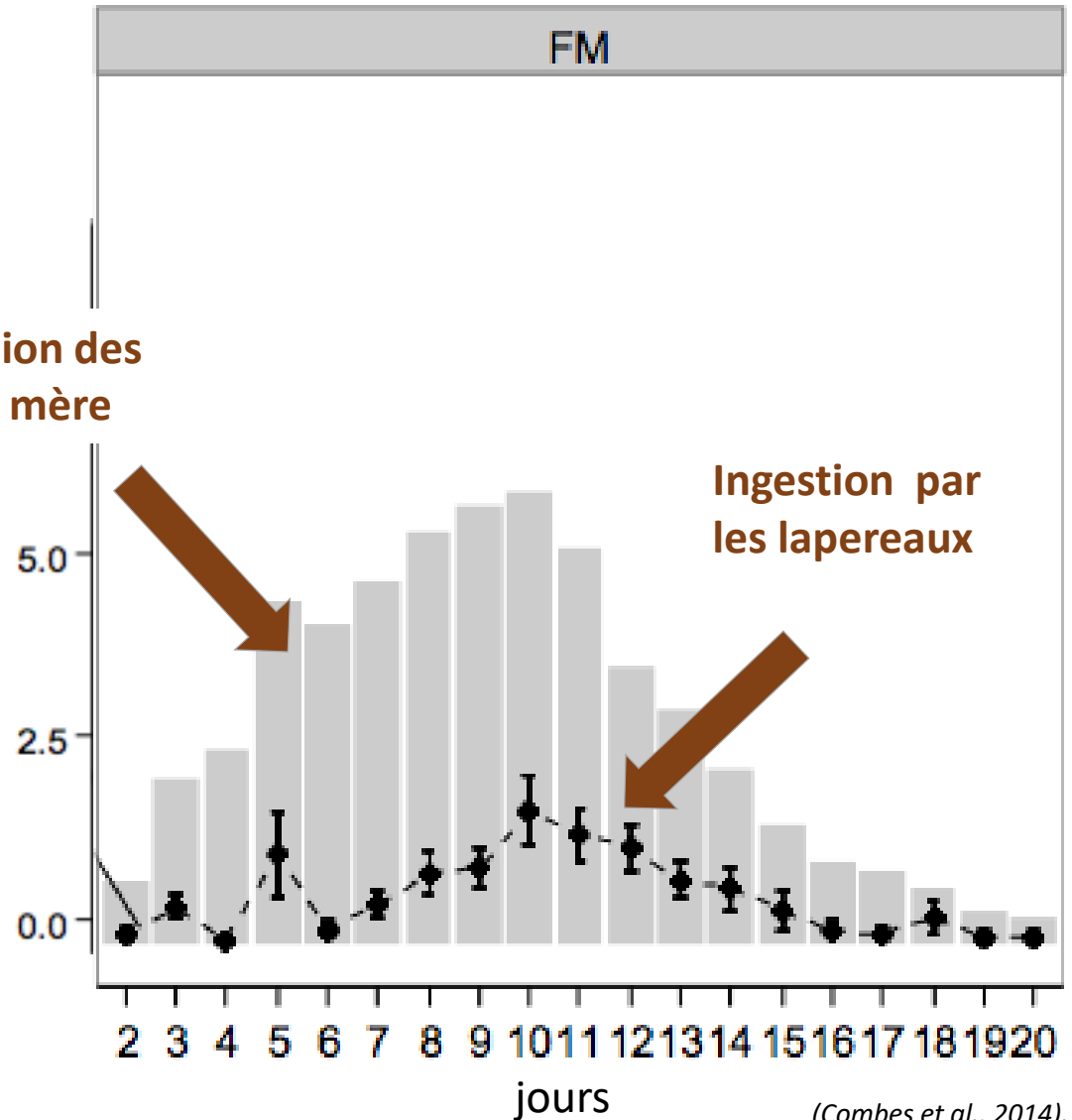
Stratégie digestive herbivore

Coprophagie

- Pas de pic d'ingestion
- Ingestion moyenne : 9 fèces entre j2 et j20

Accumulation des fèces de la mère

No of feces

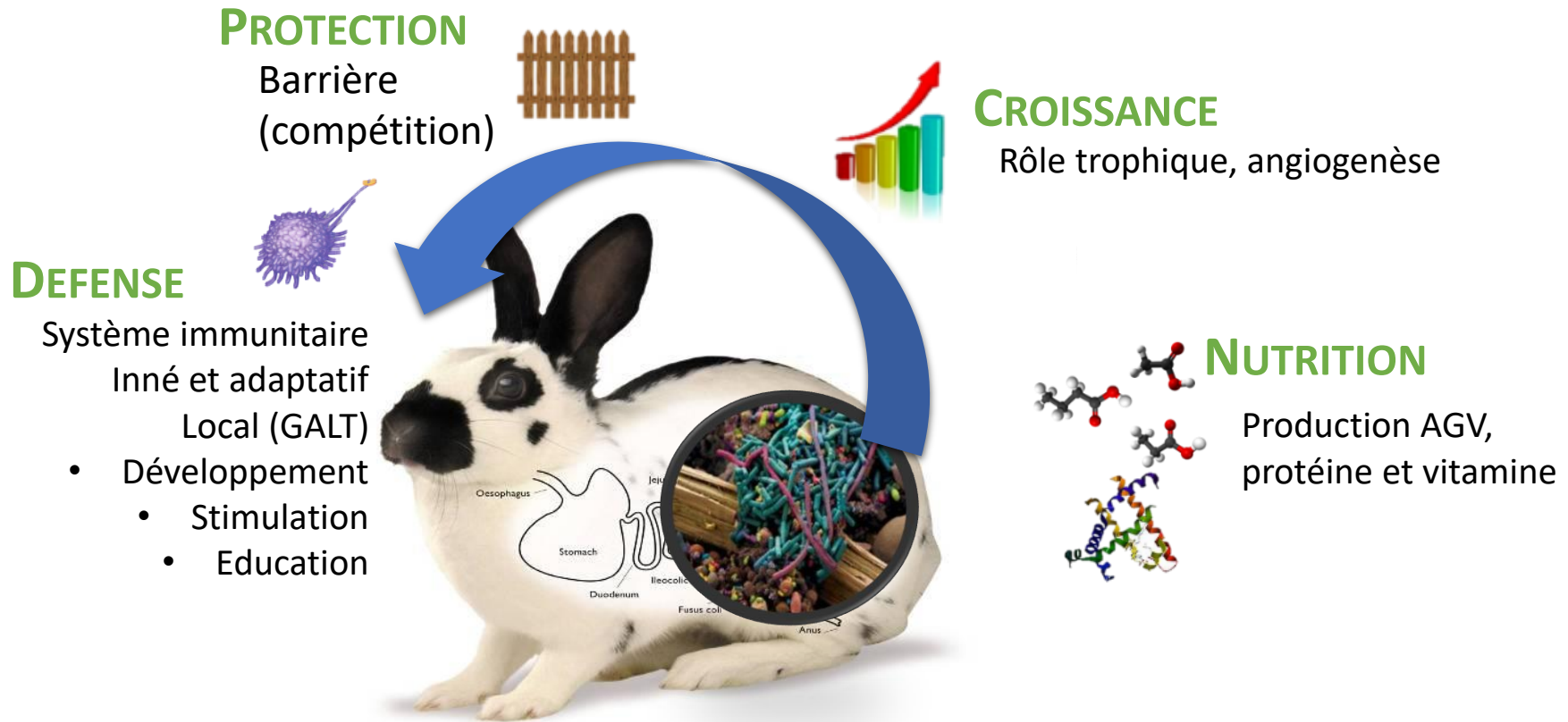


- **Stratégie digestive du lapin**
- **Rôles du microbiote (nutrition, santé)**
- **Particularités du microbiote**
- **Façonner le microbiote digestif du lapin**
 - **Pourquoi ?**
 - **Comment?**



Le microbiote

Un acteur majeur de la physiologie



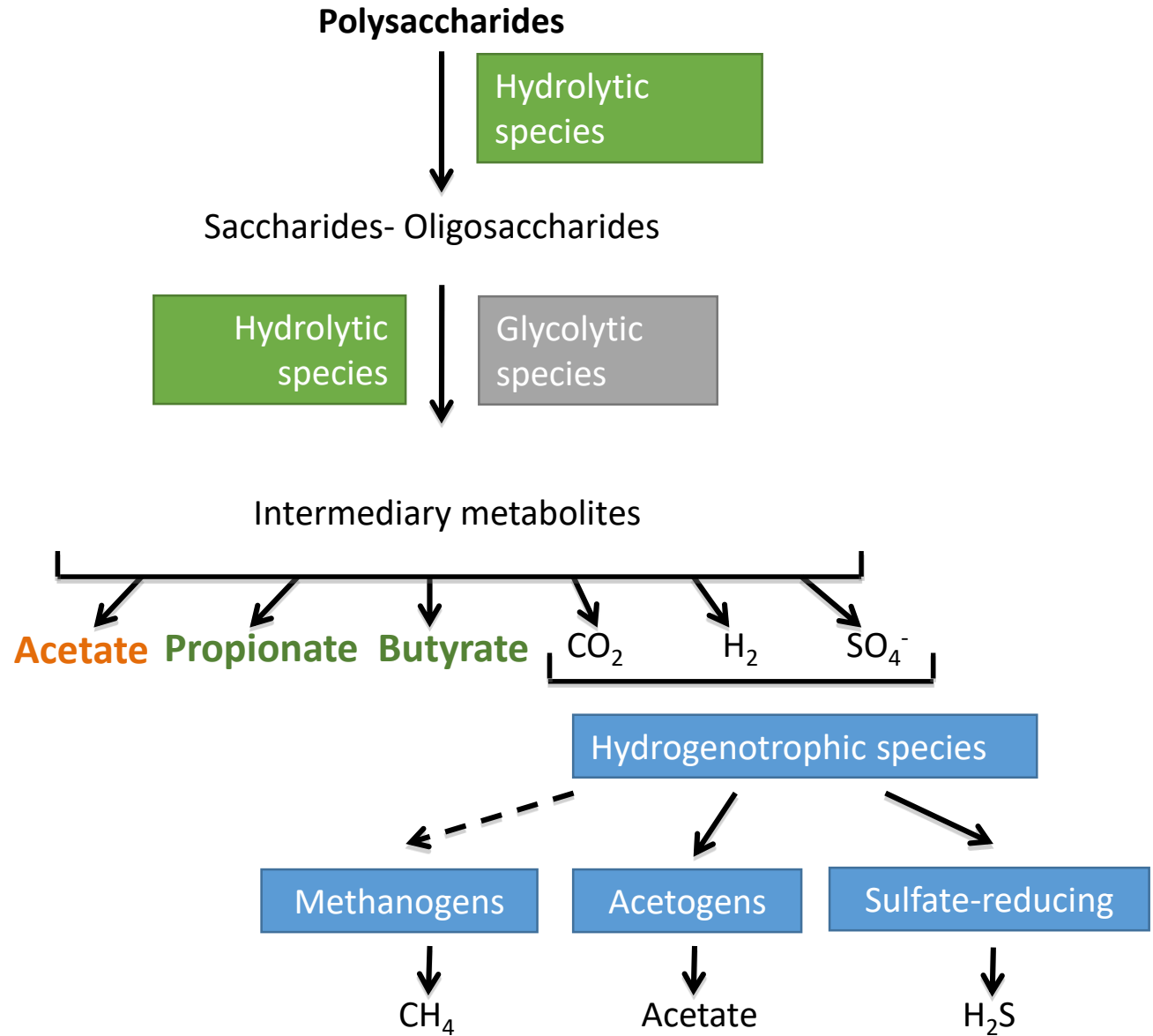
Le microbiote

Rôle de nutrition

- ✓ Nutriments :
 - Fibres
 - Protéines
 - Mucus

- ✓ Production d'AGV, protéines and vitamines

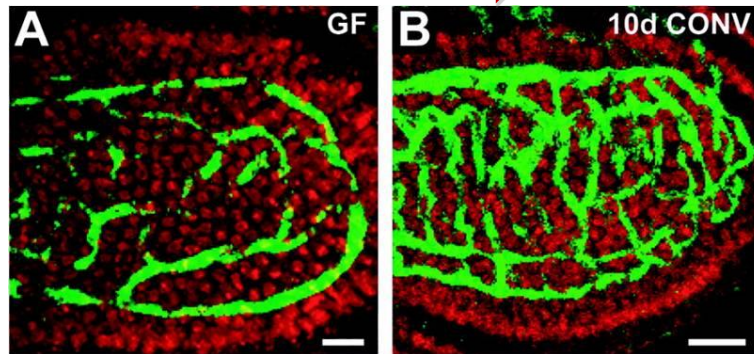
- ✓ Nutrition de l'hôte (30% de l'énergie de maintenance)



Le microbiote

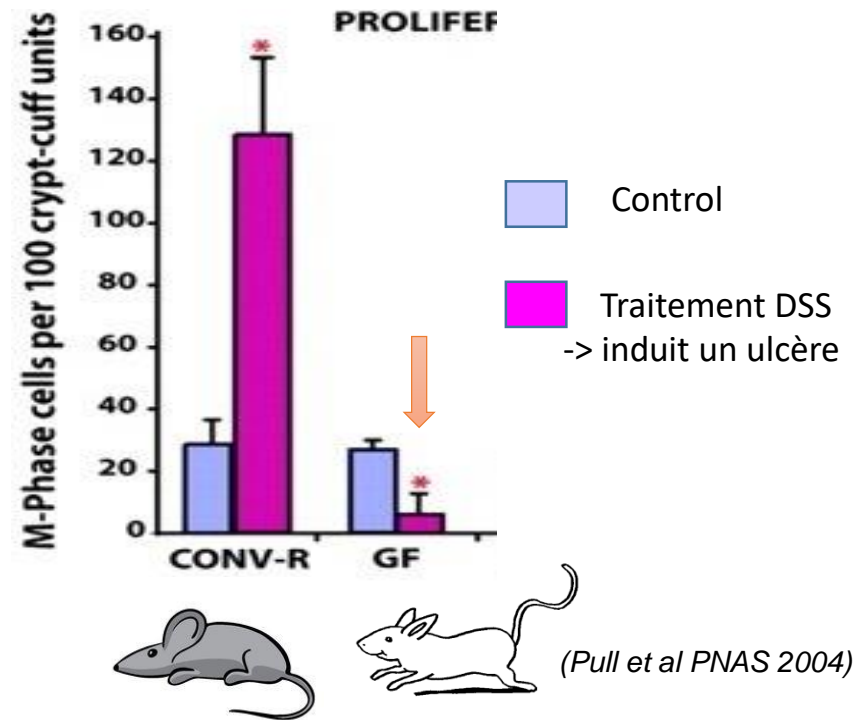
Rôle trophique

- L'angiogénèse



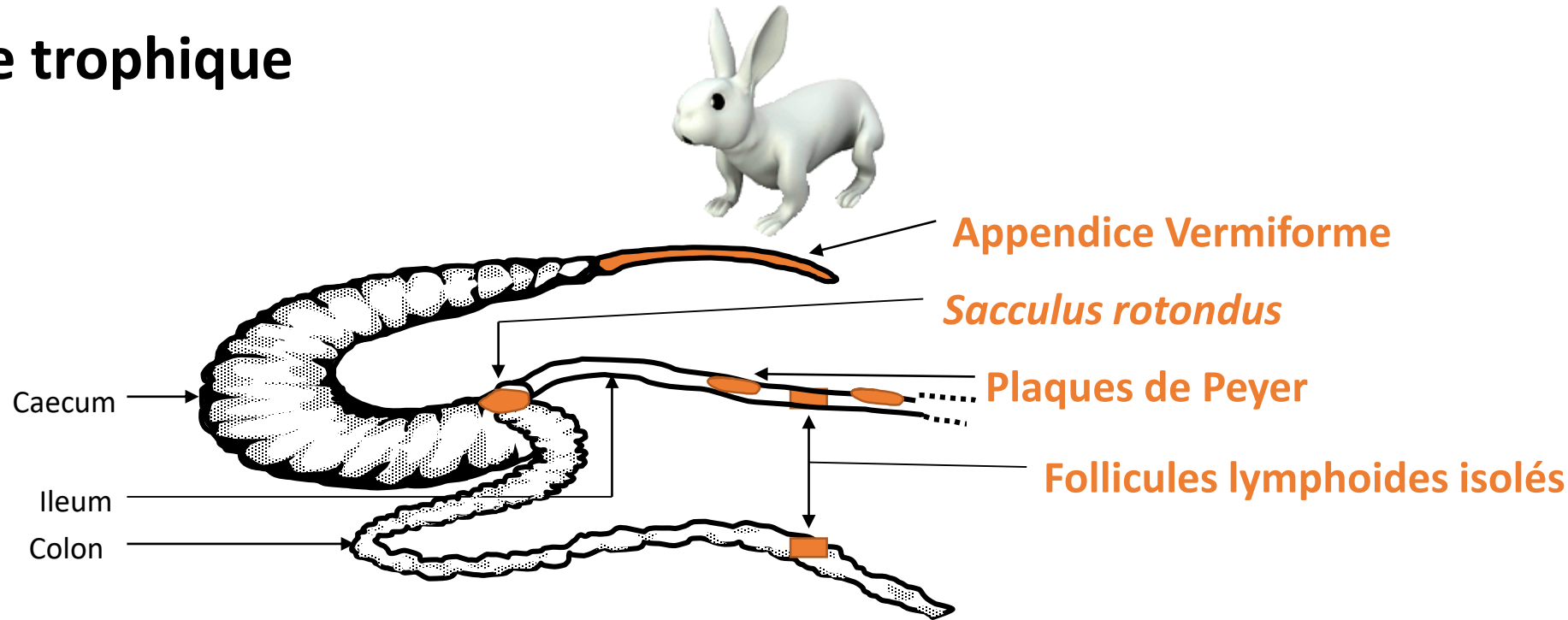
(Stappenbeck et al., 2002)

- la réparation de l'épithélium intestinal



Le microbiote

Rôle trophique



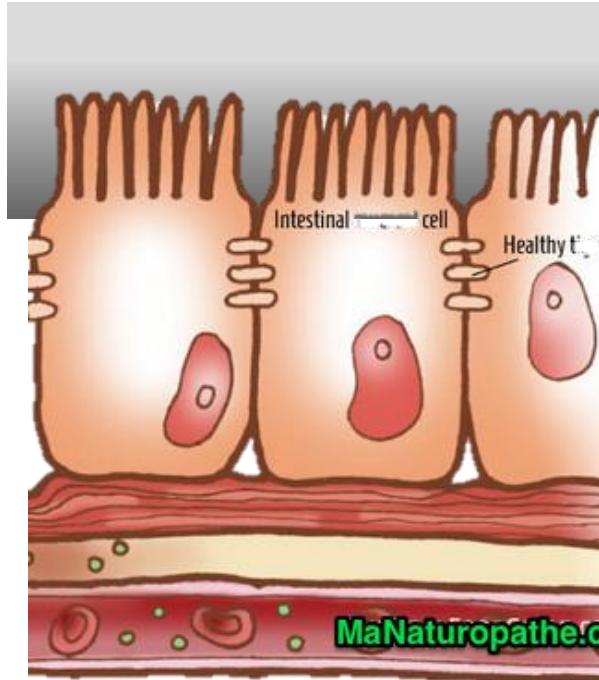
Souris axéniques :



- Plaques de Peyer
- Densité de cellules lymphoïdes
- Production d'immunoglobuline

Le microbiote

Rôle barrière



L'épithélium intestinal = une barrière physique et chimique

- Jonctions serrées
- La couche de mucus (cellule caliciforme = Goblet cell)
- Renouvellement rapide des cellules épithéliales
- Production de molécule antimicrobienne (défensine)

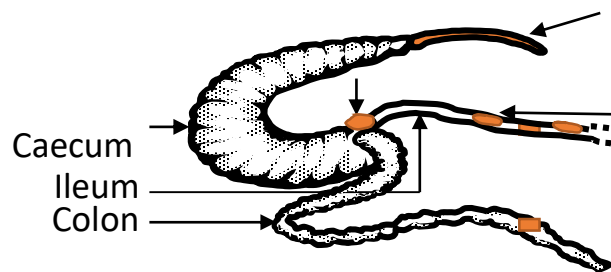
Microbiote participe à l'effet de Barrière

- ✓ Compétition à l'adhésion
- ✓ Compétition à l'accès au nutriment
- ✓ Production de substances anti-microbiennes

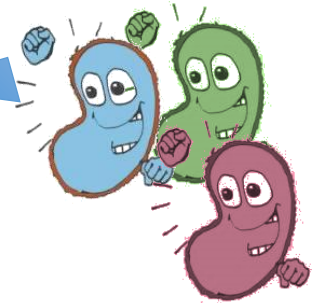


Le microbiote

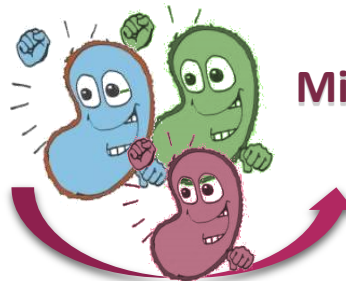
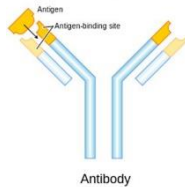
Répertoire secondaire d'anticorps



Vermiform appendix

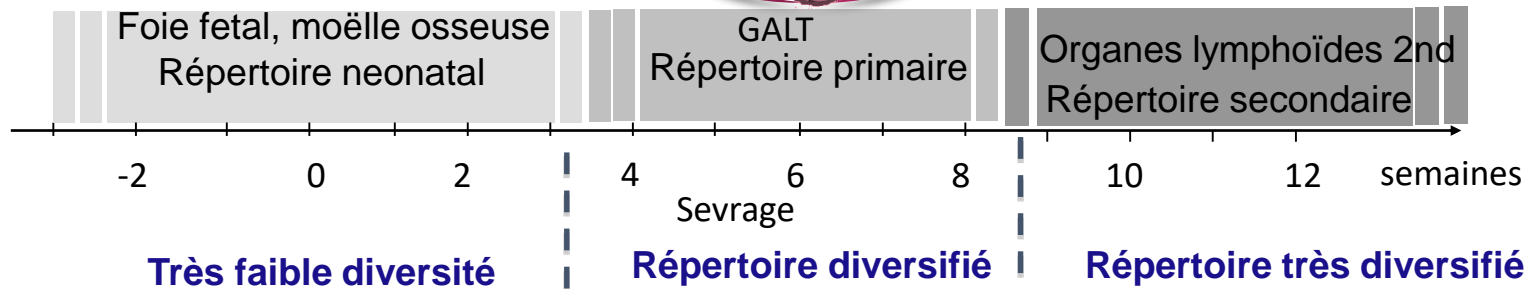


(Rhee et al., 2004; Hanson et Lanning 2008)



Microbiote

Stimulation Ag exogène
Réponse immunitaire spécifique

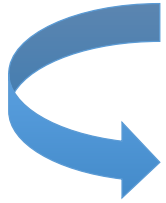


(Fortun-Lamothe et Boullier, 2007)

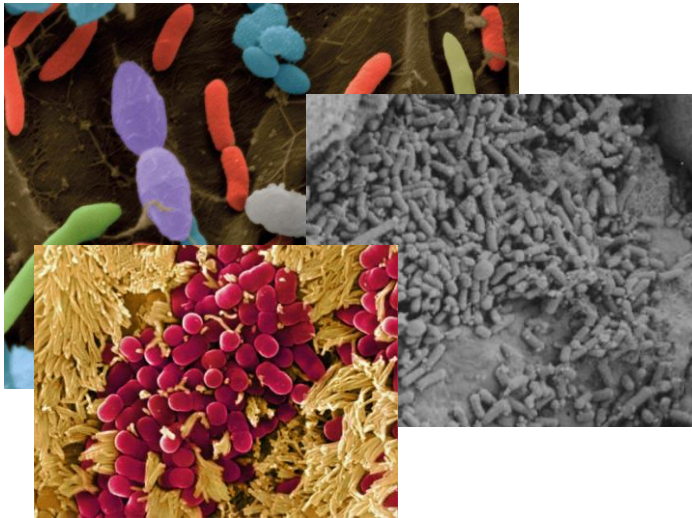
- **Stratégie digestive du lapin**
- **Rôles du microbiote (nutrition, santé)**
- **Particularités du microbiote**
- **Façonner le microbiote digestif du lapin**
 - **Pourquoi ?**
 - **Comment?**



Ecosystème digestif du lapin :



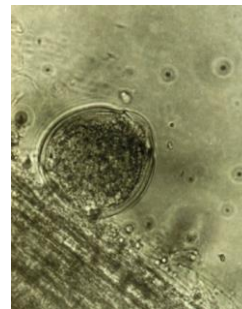
**Abondante communauté
microbienne**



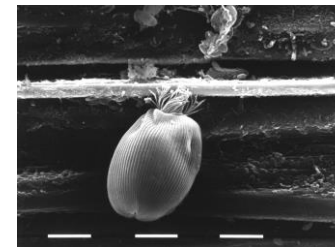
10^{10} à 10^{12} Bactéries



10^7 Archées

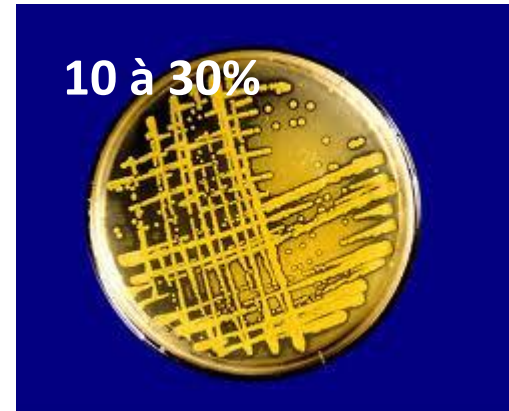


Champignon

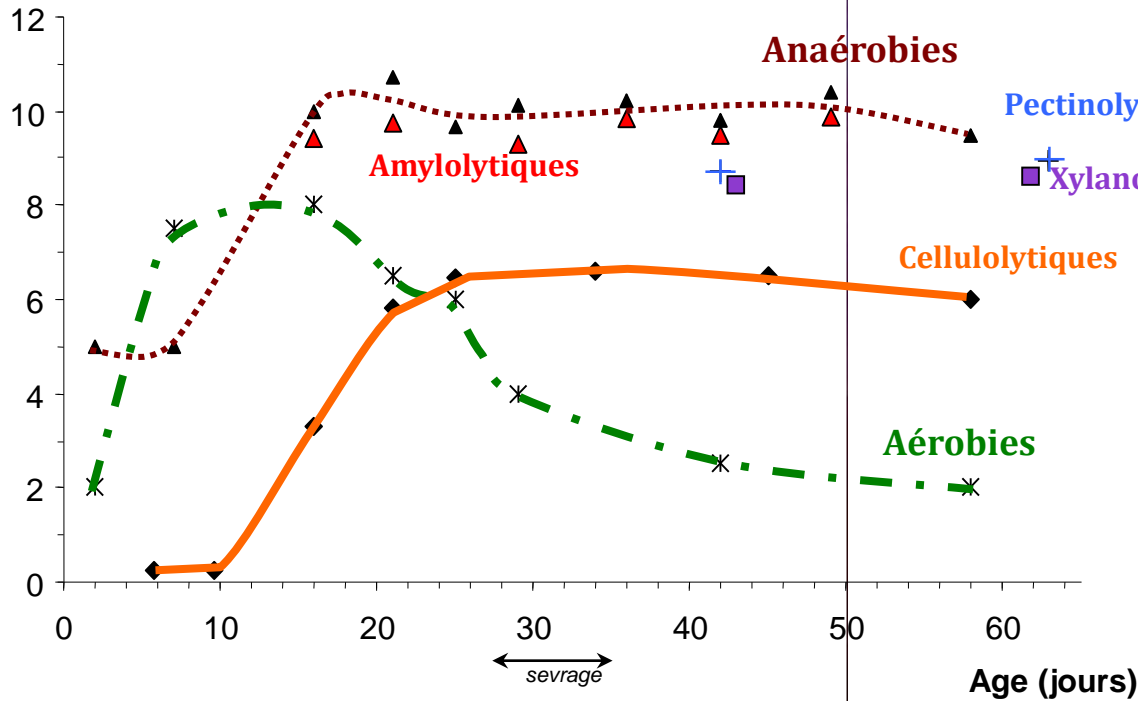


Protozoaire

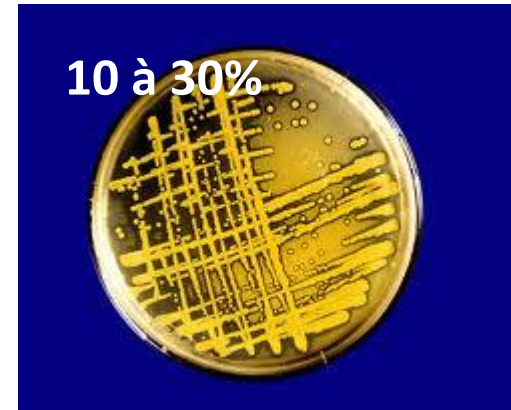
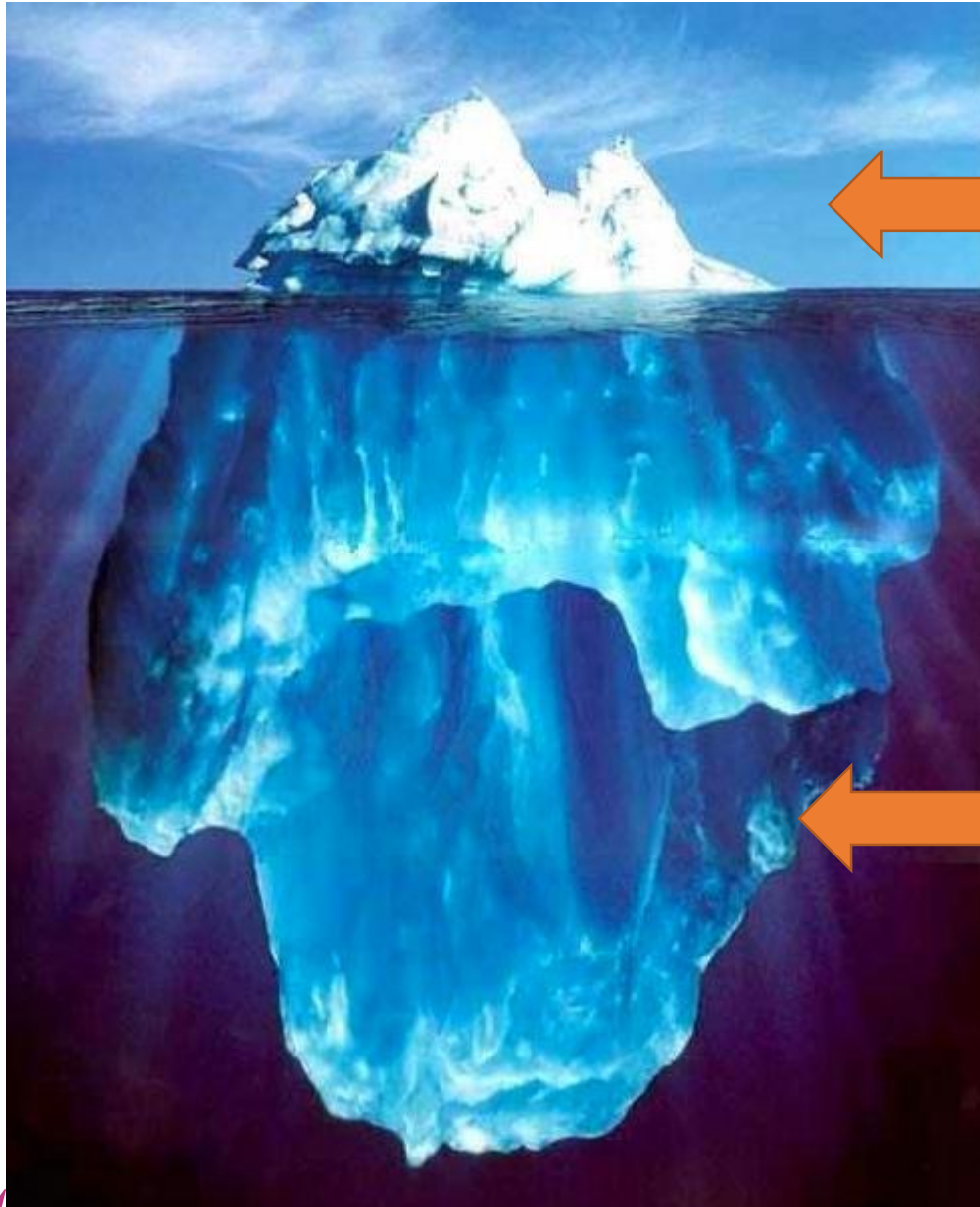
Le microbiote dominant



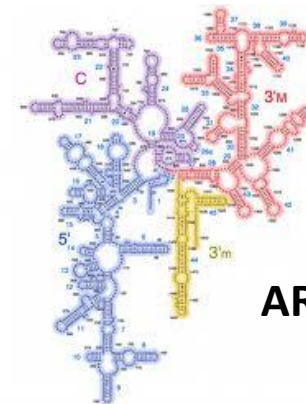
Log10 UFC/ g frais



Le microbiote intestinal dominant

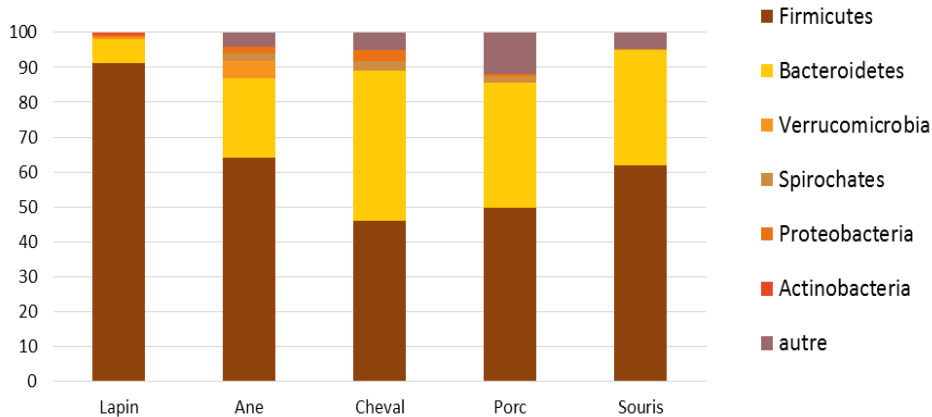


Re-évaluation par
approches moléculaires
indépendantes de la culture



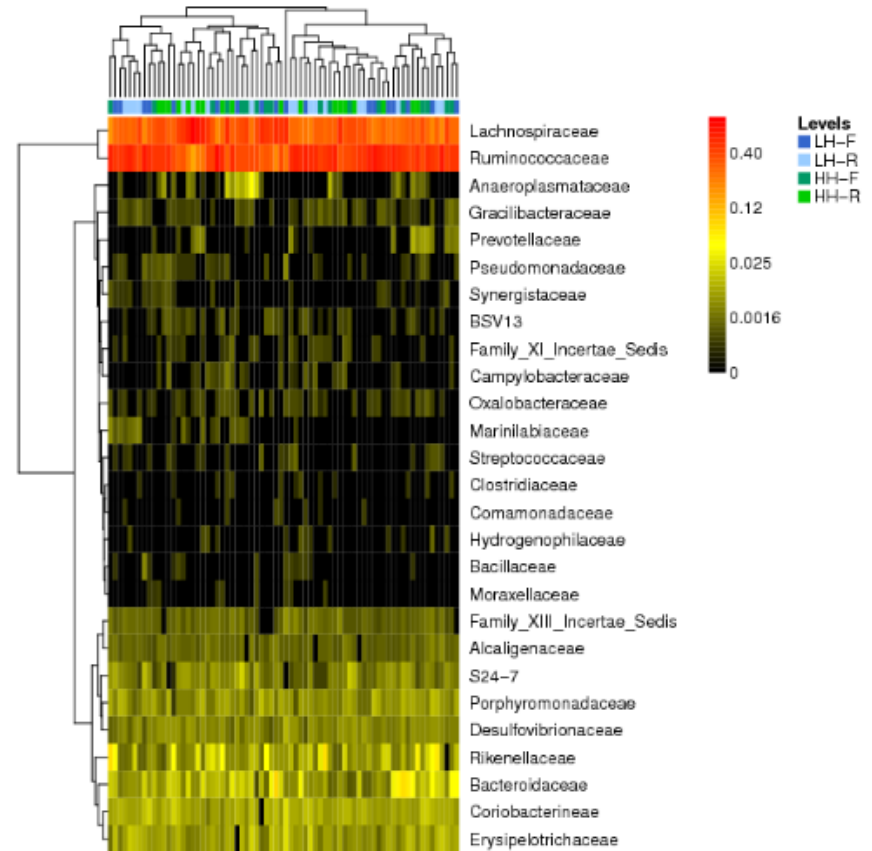
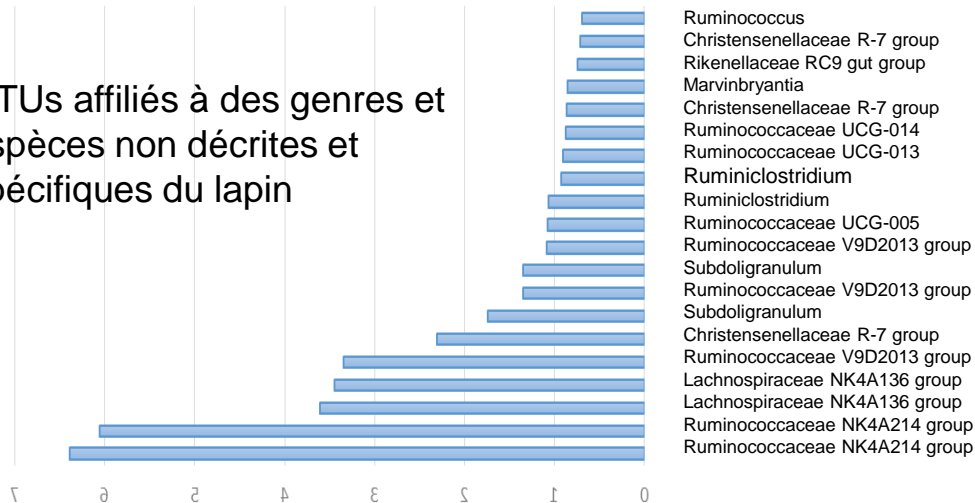
ARN 16S

Particularité du microbiote



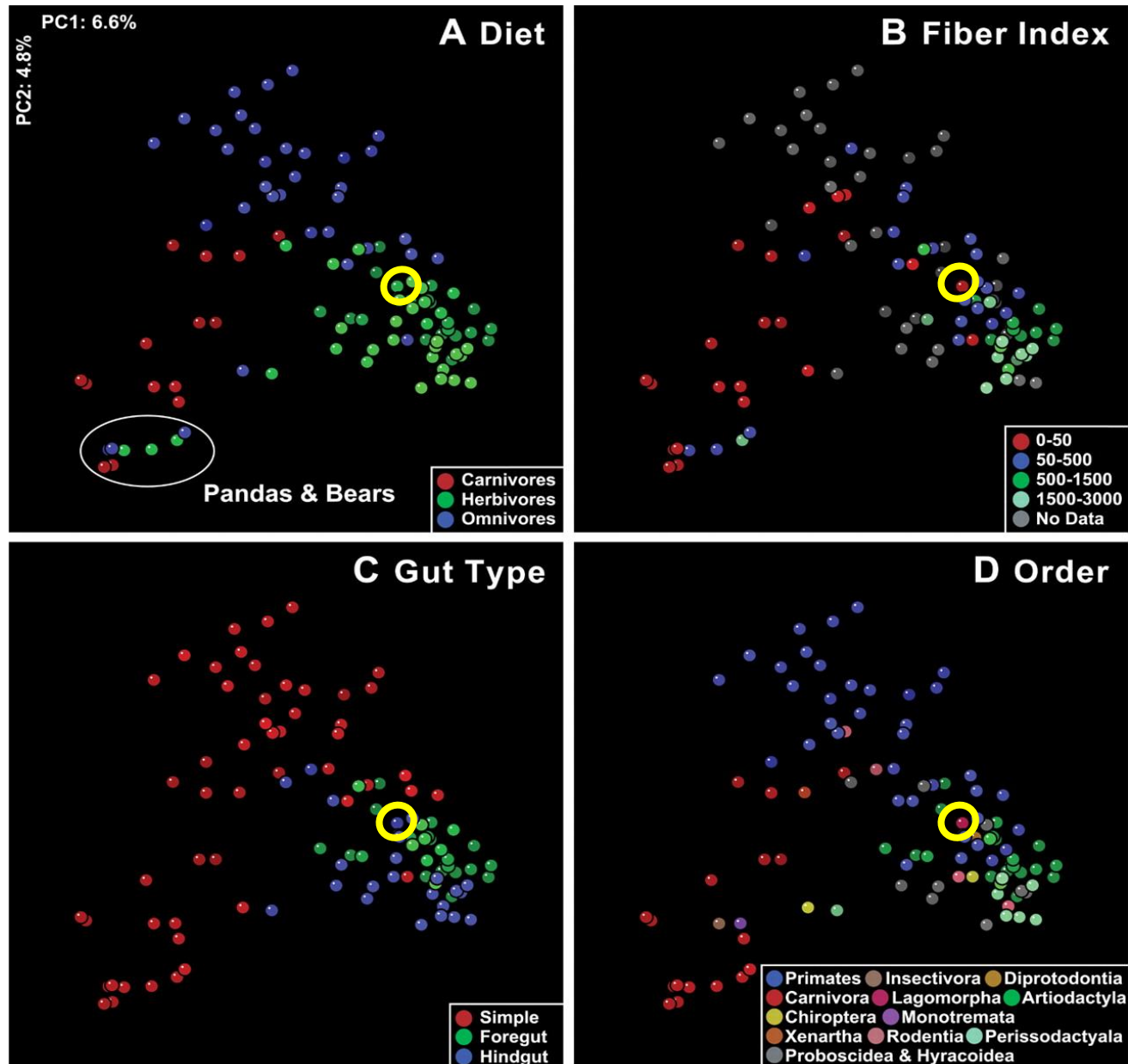
(Combes et al 2014, Liu et al 2014, Dougal et al 2013, Riboulet-Bisson et la 2012)

OTUs affiliés à des genres et espèces non décrites et spécifiques du lapin



(Massip et al. 2012 ; Combes et al. 2016)

Particularité du microbiote



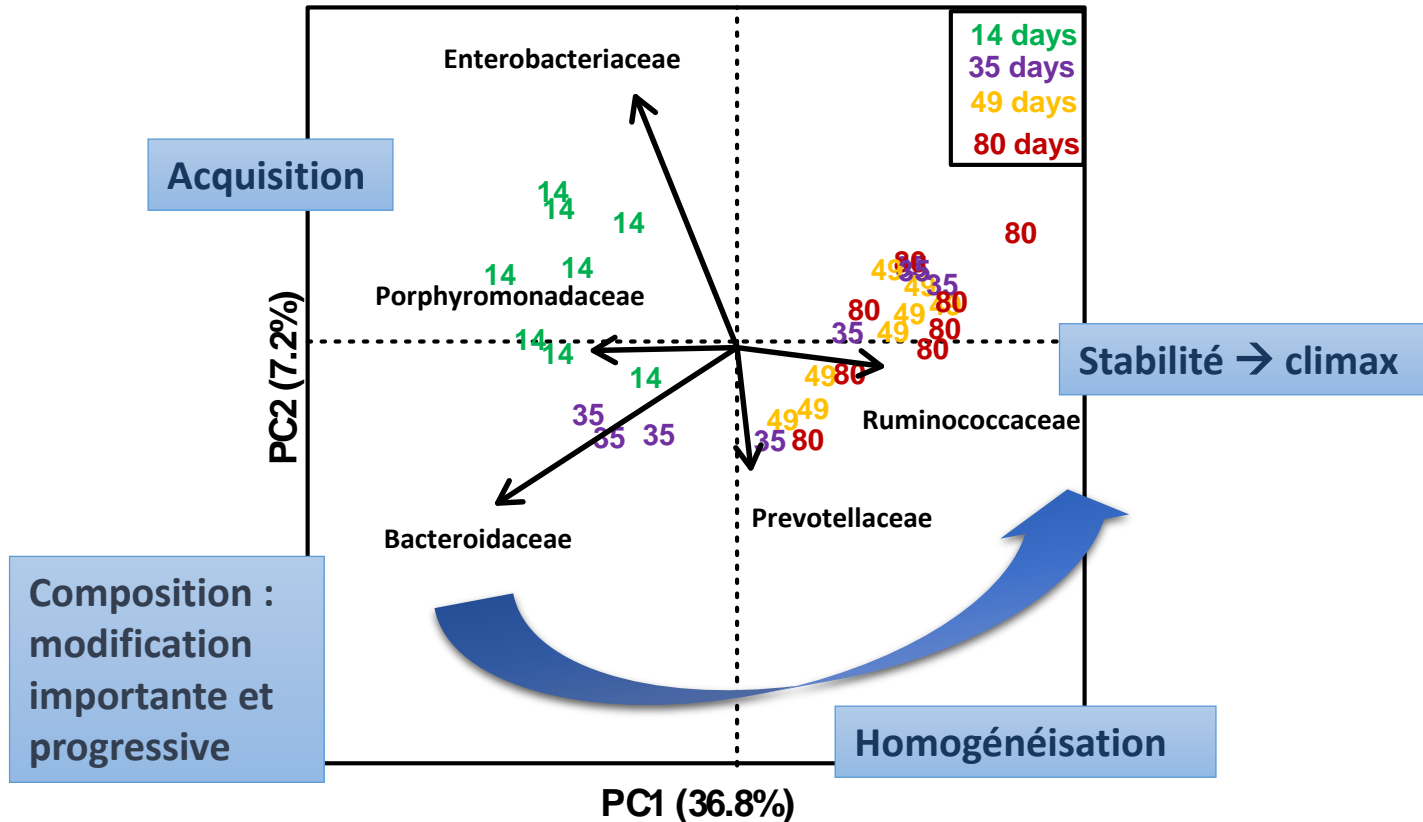
Ruth E. Ley et al. Science
2008;320:1647-1651



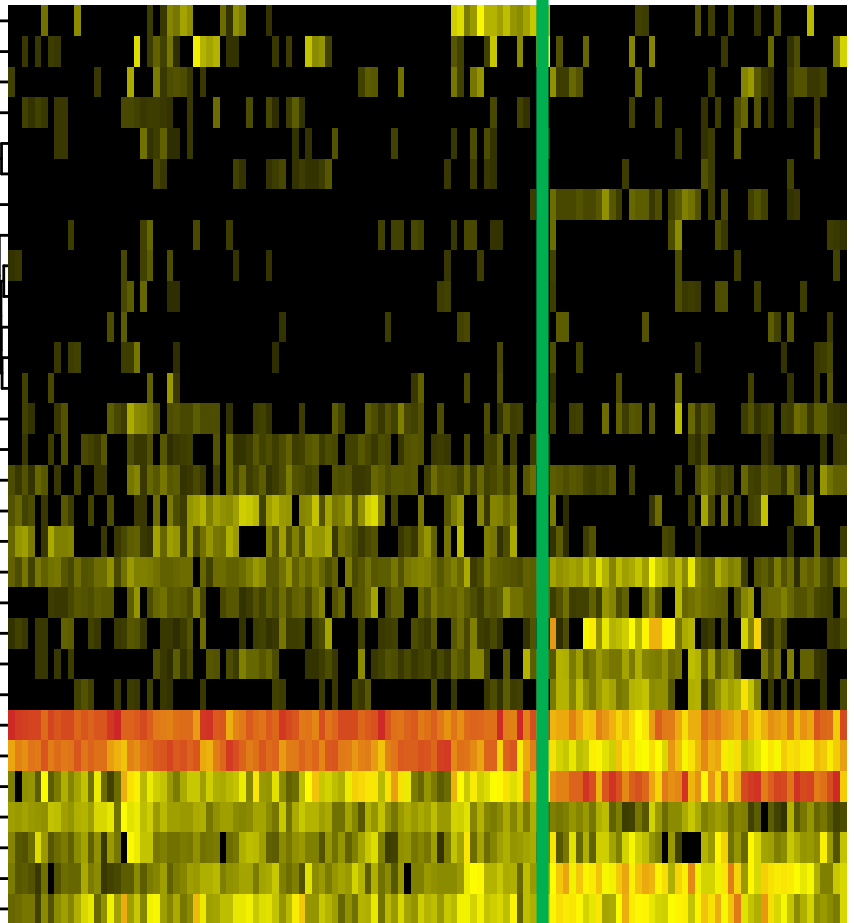
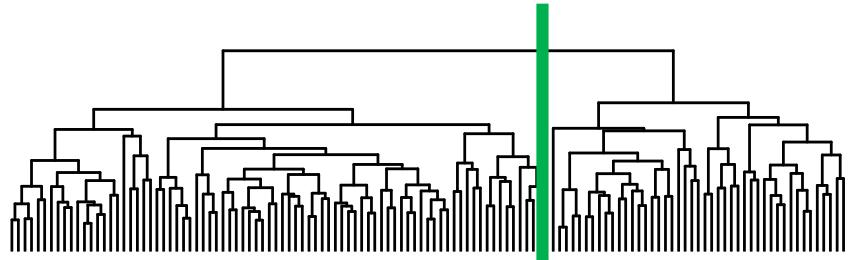
Particularité du microbiote

→ Evolution avec l'âge

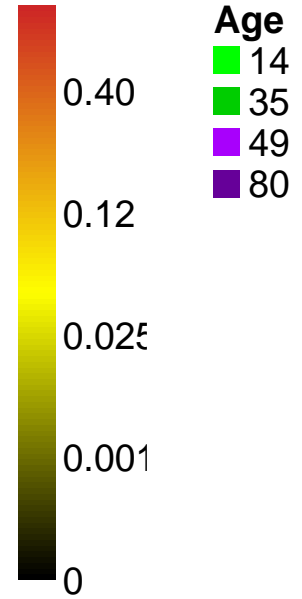
La communauté microbienne se stabilise vers 49 jours (Combes et al; 2011, 2014)



(Combes et al 2014)



- Prevotellaceae
- Anaeroplasmataceae
- Marinilabiaceae
- Clostridiaceae
- Family_XI_Incertae_Sedis
- Synergistaceae
- RF16
- Comamonadaceae
- Actinomycetales
- Streptococcaceae
- Prolixibacter
- Bacillaceae
- Moraxellaceae
- Pseudomonadaceae
- Gracilibacteraceae
- Oxalobacteraceae
- S24-7
- Erysipelotrichaceae
- Family_XIII_Incertae_Sedis
- Alcaligenaceae
- Enterobacteriaceae
- BSV13
- Campylobacteraceae
- Lachnospiraceae
- Ruminococcaceae
- Bacteroidaceae
- Coriobacteriales
- Desulfovibrionaceae
- Porphyromonadaceae
- Rikenellaceae

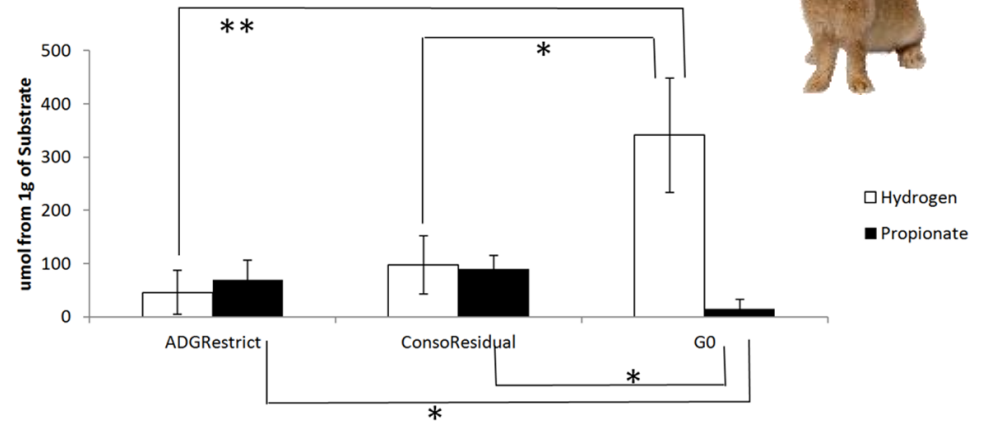
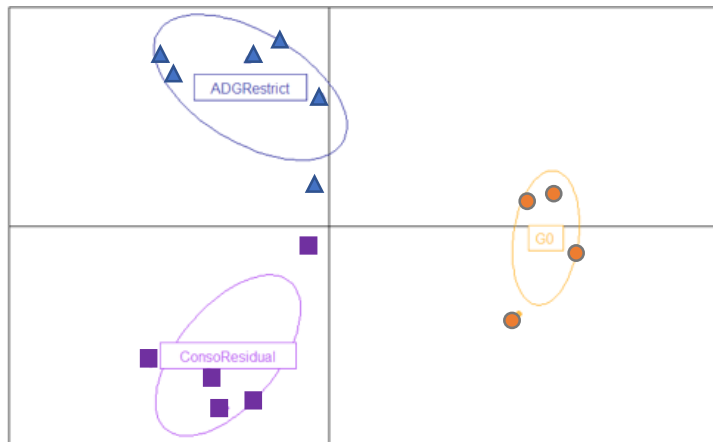


- **Stratégie digestive du lapin**
- **Rôles du microbiote (nutrition, santé)**
- **Particularités du microbiote**
- **Façonner le microbiote digestif du lapin**
 - **Pourquoi ?**
 - **Comment?**



Façonner le microbiote digestif du lapin

→ Pour améliorer l'efficacité digestive



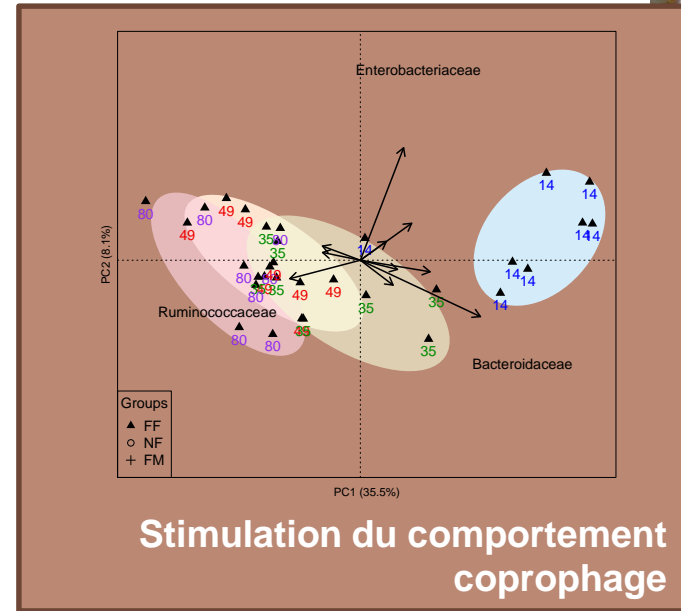
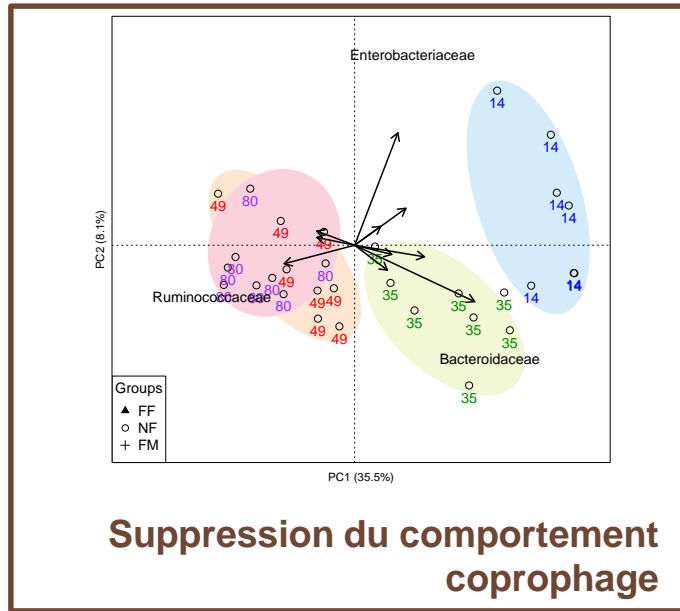
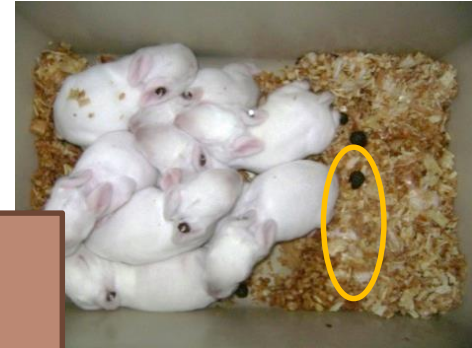
(Drouilhet et al. 2015)

La sélection sur l'efficacité digestive et la croissance modifie:

- composition
- capacité métabolique du microbiote

Façonner le microbiote digestif du lapin

→ Pour améliorer la robustesse au sevrage



Poids au sevrage 35 j (g)

837 b

891 a

Mortalité 2-70 j (%)

22.8 a

9.3 b

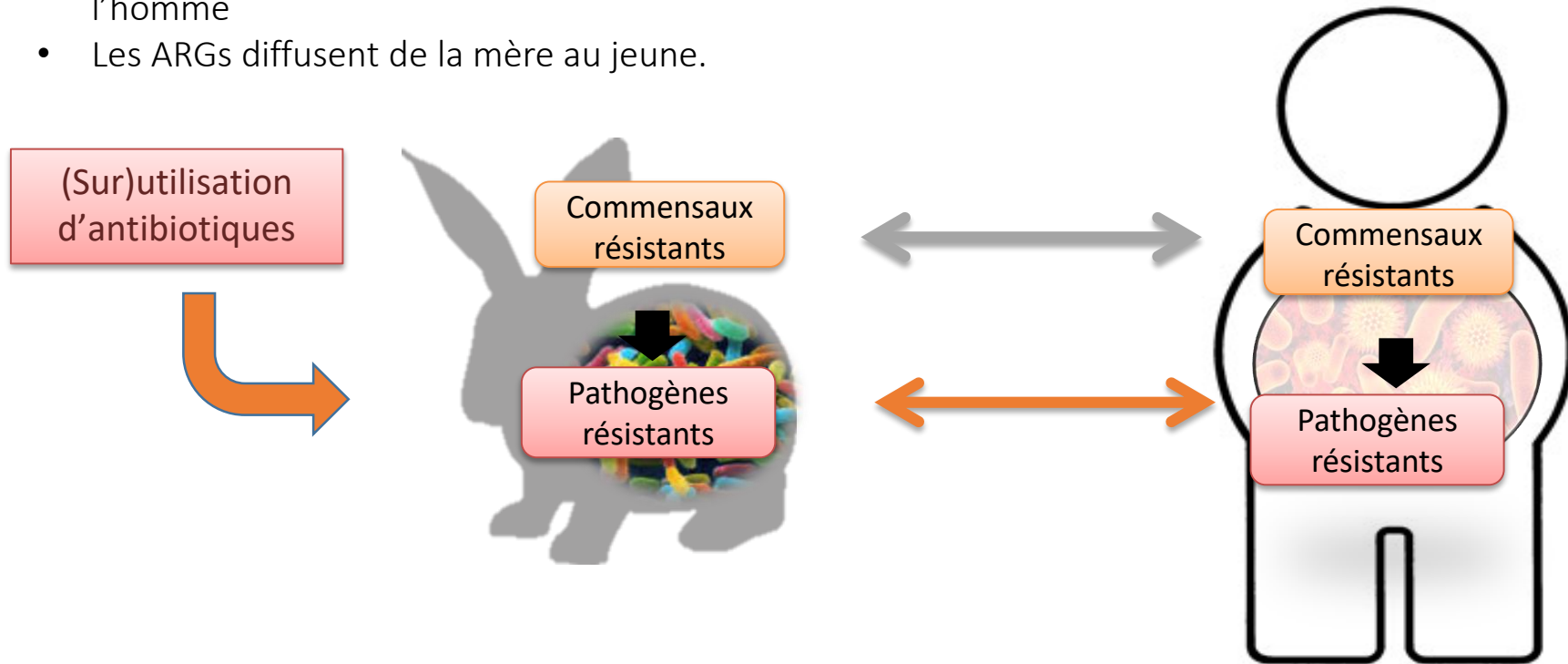


(Combes et al., 2014).

Façonner le microbiote digestif du lapin

→ Pour limiter le transfert des ARG

- la (sur) utilisation d'antibiotique en élevage favorise l'occurrence de bactéries résistantes.
- Persistance des bactéries résistantes
- Diffusion de gènes d'antibiorésistance des bactéries intestinales des animaux d'élevage vers l'homme
- Les ARGs diffusent de la mère au jeune.



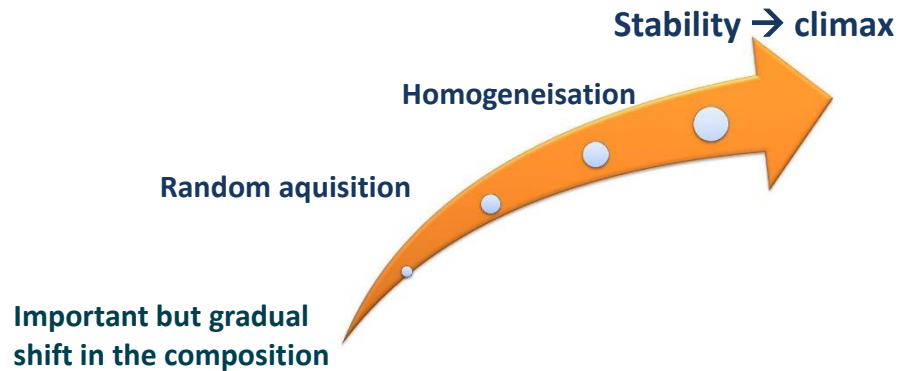
Objectif : limiter la transmission entre la mère et le jeune

- **Stratégie digestive du lapin**
- **Rôles du microbiote (nutrition, santé)**
- **Particularités du microbiote**
- **Façonner le microbiote digestif du lapin**
 - **Pourquoi ?**
 - **Comment?**

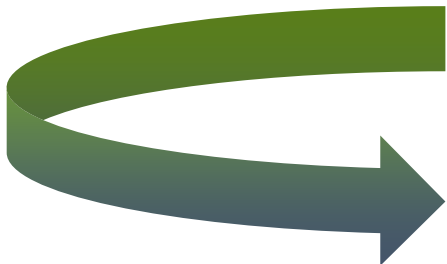


Façonner le microbiote digestif du lapin

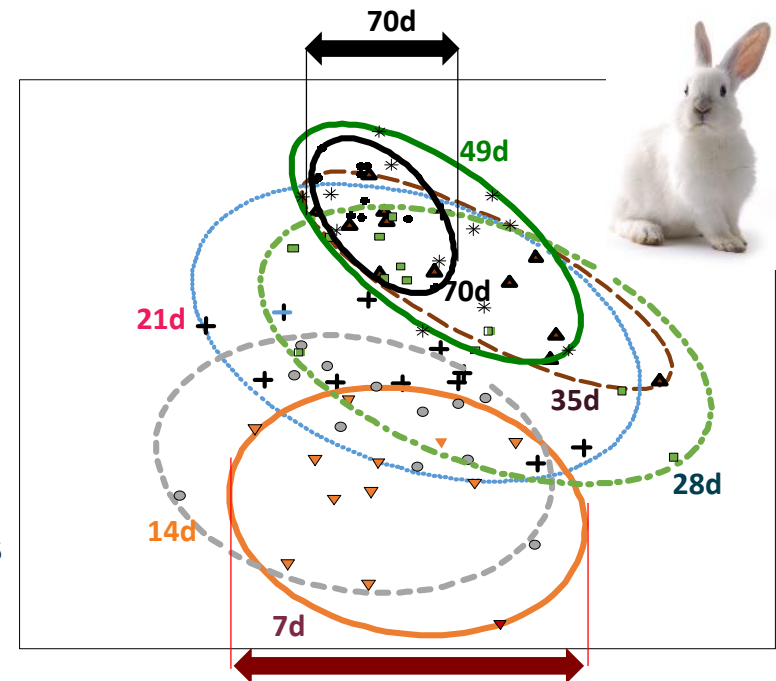
→ Ingénierie écologique de l'écosystème microbien



1. Modifier les espèces pionnières
2. Modifier la succession écologique des espèces
3. Accélérer la maturation
4. Moduler le fonctionnement de l'écosystème mature



- Introduction d'espèces : probiotique
- Exclusion compétitive : inoculation communauté complexe
- Modification du biotope : aliments, prébiotiques



Façonner le microbiote digestif du lapin

→ Les outils



L'environnement immédiat

Nutrition

Quantité et qualité des fibres, protéine, amidon ...

Prébiotiques

Probiotiques

Antibiothérapie / bactériophage

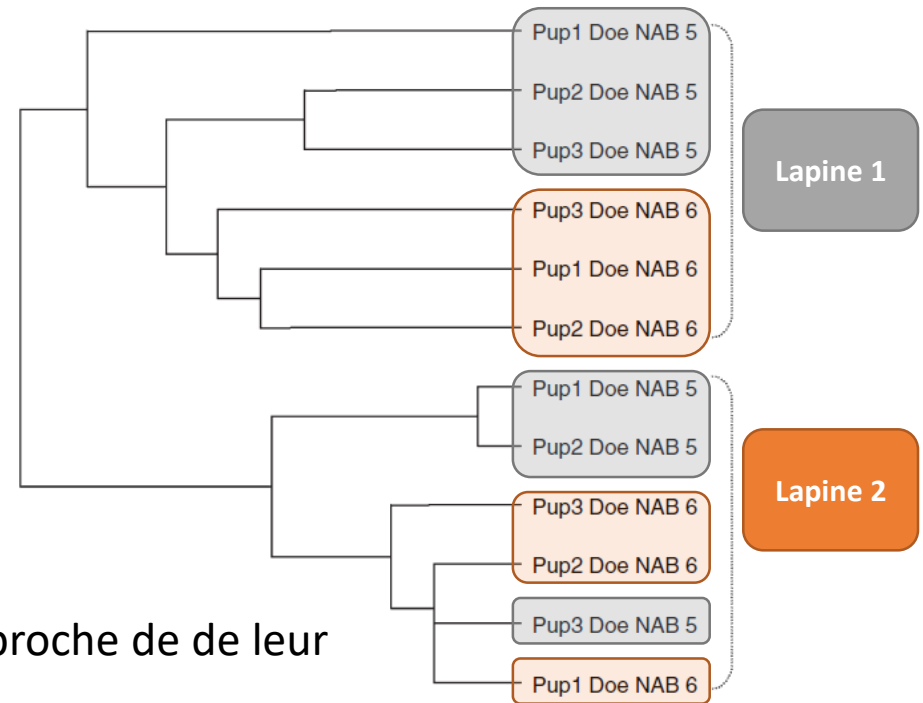
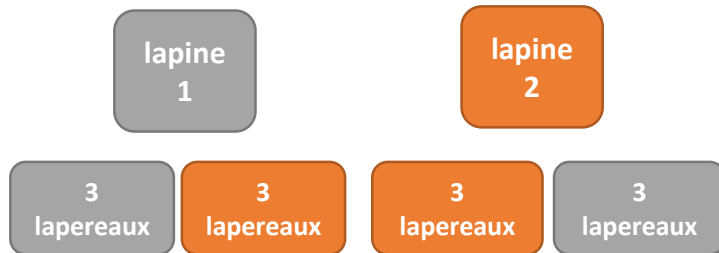
Inoculation / Greffe fécale / exclusion compétitive



Façonner le microbiote digestif du lapin

→ l'environnement immédiat au nid

La mère allaitante vs la mère biologique

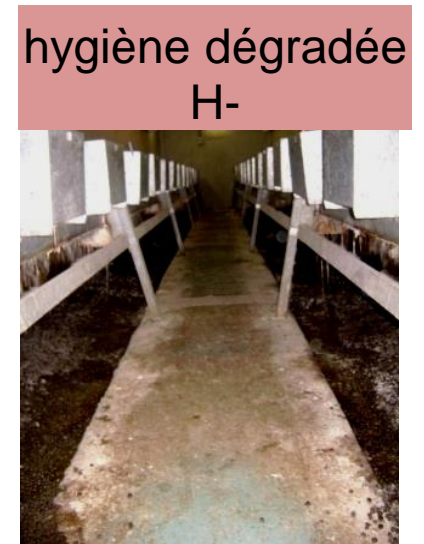
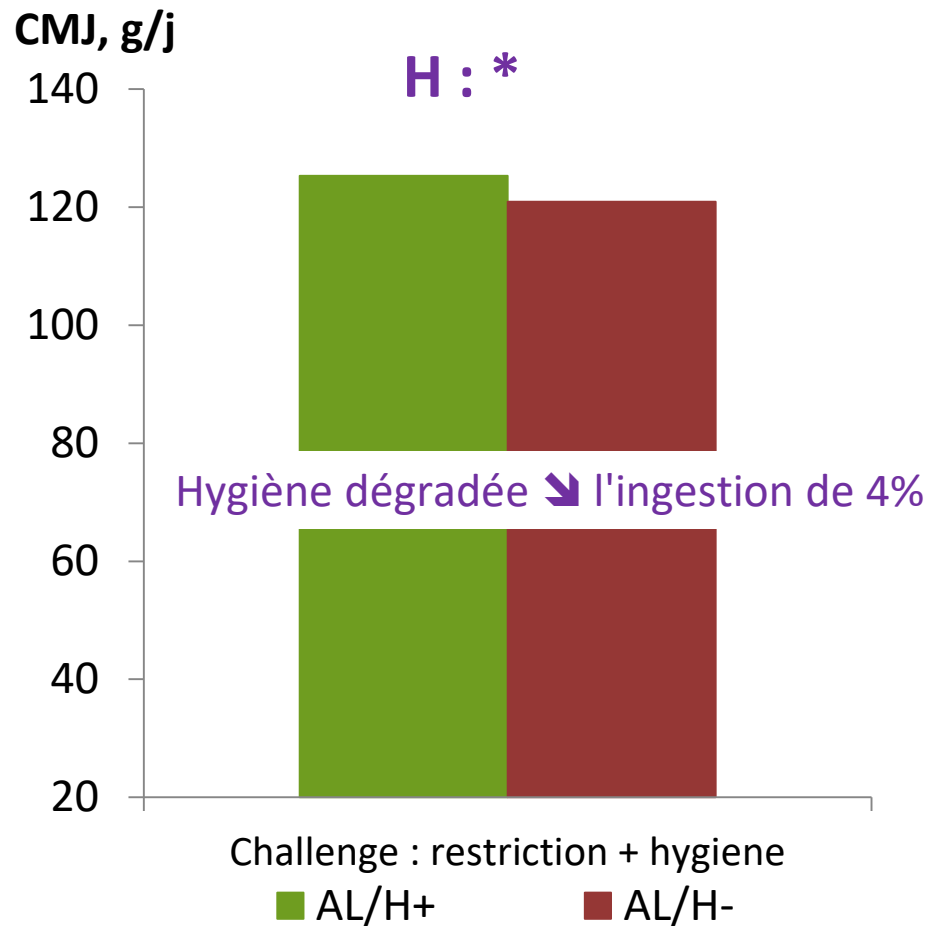


Microbiote des lapereaux adoptés est plus proche de de leur frère adoptif que de leur frère biologique

(Abecia et al. 2007)

Façonner le microbiote digestif du lapin

→ l'environnement immédiat après le sevrage



Morbidité

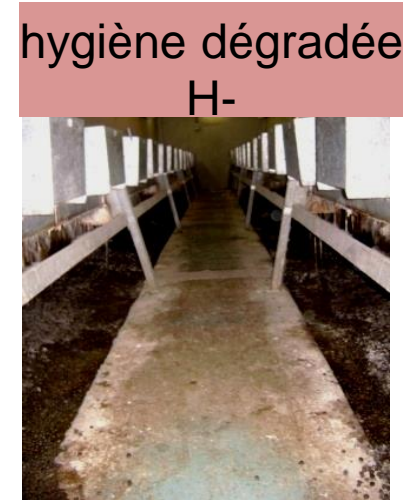
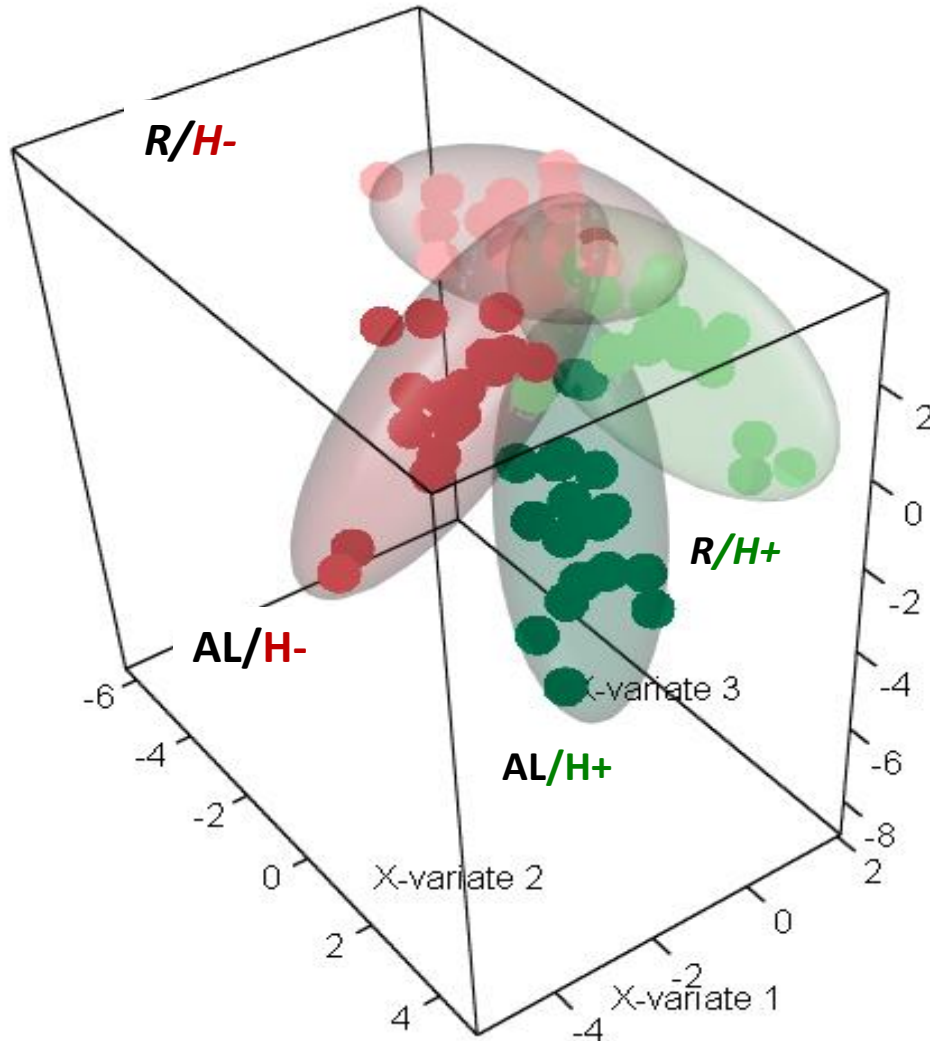
bonne hygiène



hygiène dégradée

Façonner le microbiote digestif du lapin

→ l'environnement immédiat au nid

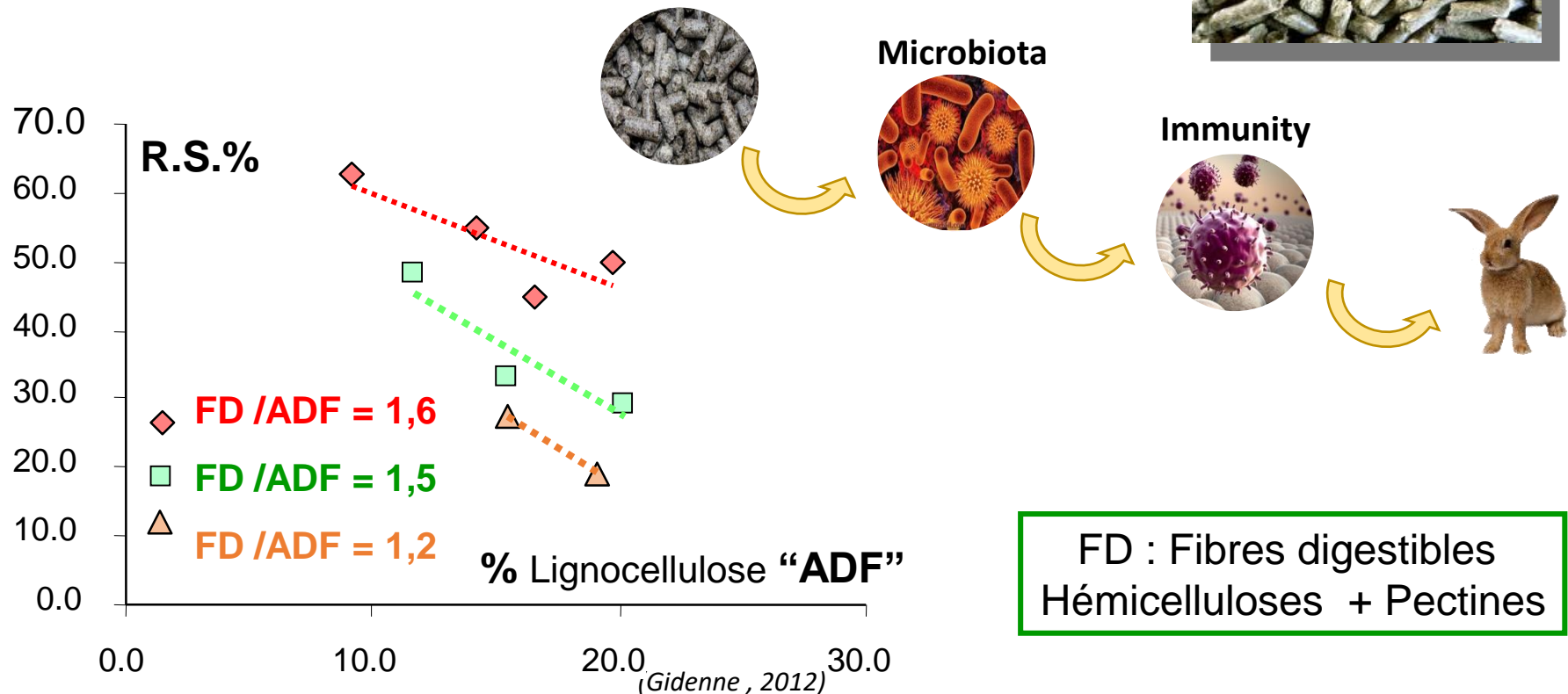


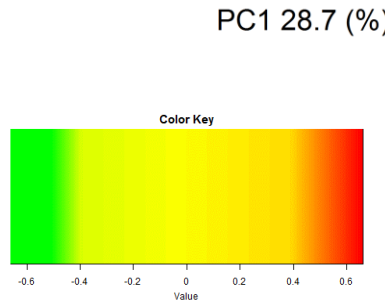
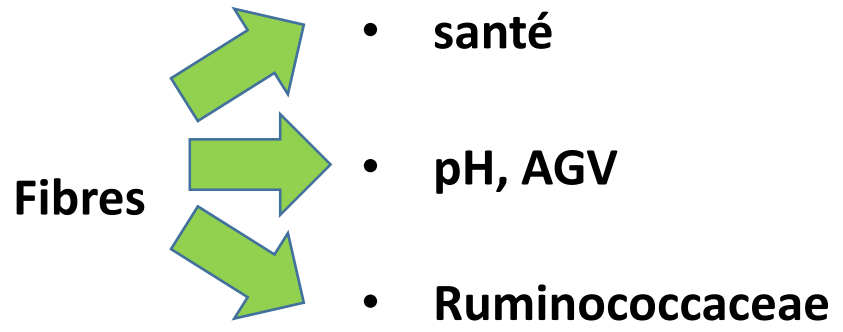
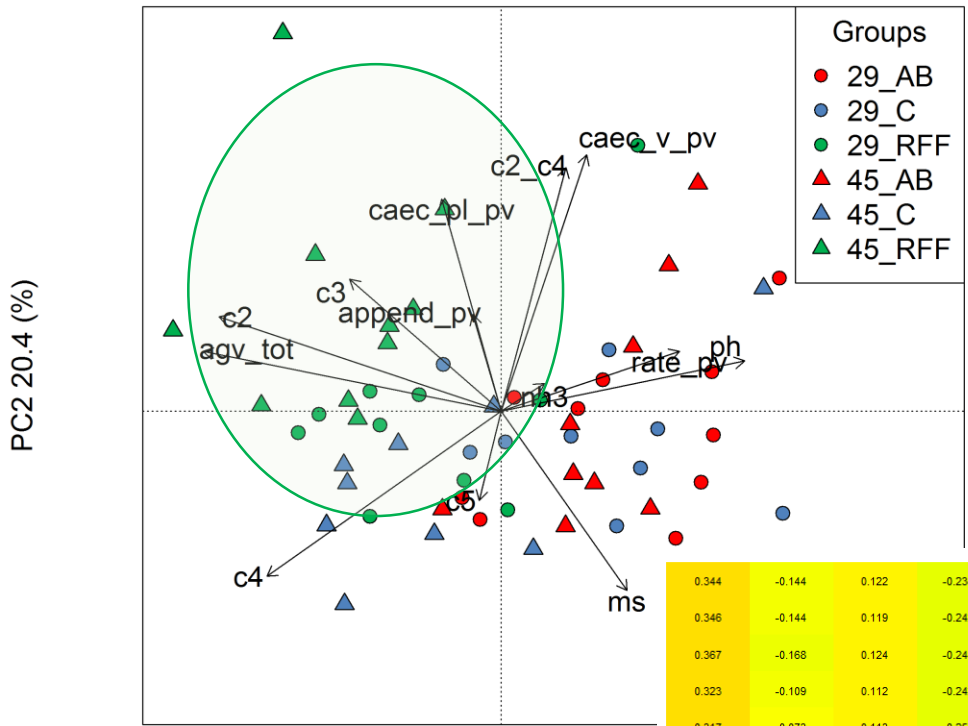
Ratio Ruminococcaceae/ Lachnospiraceae

bonne hygiène < hygiène dégradée

Façonner le microbiote digestif du lapin

→ La nutrition : quantité et qualité des fibres





0.344	-0.144	0.122	-0.238	-0.056	-0.365	0.019	-0.277	0.476	0.586	0.105	0.078	0.216	Coriobacteriaceae;Gordonibacter OTU_799
0.346	-0.144	0.119	-0.242	-0.084	-0.352	0.014	-0.28	0.477	0.578	0.103	0.084	0.19	Coriobacteriaceae;Gordonibacter OTU_236
0.367	-0.168	0.124	-0.248	-0.098	-0.359	0.019	-0.287	0.522	0.614	0.095	0.102	0.191	Coriobacteriaceae;uncultured OTU_135
0.323	-0.109	0.112	-0.242	-0.08	-0.341	0.001	-0.278	0.417	0.528	0.117	0.061	0.18	Coriobacteriaceae;Gordonibacter OTU_721
0.317	-0.073	0.113	-0.257	-0.071	-0.357	-0.012	-0.293	0.371	0.507	0.143	0.034	0.189	Coriobacteriaceae;Gordonibacter OTU_529
0.372	-0.177	0.148	-0.238	0.05	-0.449	0.051	-0.285	0.54	0.692	0.113	0.076	0.339	Ruminococcaceae;uncultured OTU_129
0.366	-0.114	0.139	-0.274	-0.015	-0.435	0.012	-0.319	0.462	0.626	0.151	0.046	0.279	Ruminococcaceae;uncultured OTU_653
0.282	-0.158	0.1	-0.17	-0.03	-0.287	0.036	-0.202	0.435	0.504	0.056	0.09	0.186	Ruminococcaceae;Oscillospira OTU_486
0.298	-0.149	0.104	-0.192	-0.054	-0.3	0.026	-0.225	0.438	0.515	0.071	0.086	0.178	Coriobacteriaceae;uncultured OTU_257
0.311	-0.181	0.103	-0.187	-0.085	-0.283	0.032	-0.219	0.486	0.537	0.048	0.115	0.154	Ruminococcaceae;Anaerotruncus OTU_195
0.256	-0.22	0.093	-0.105	0.011	-0.242	0.072	-0.134	0.48	0.506	-0.007	0.128	0.195	Coriobacteriaceae;uncultured OTU_828
0.203	-0.146	0.137	-0.074	0.425	-0.452	0.125	-0.117	0.356	0.57	0.08	-0.008	0.568	Lachnospiraceae;Incertae_Sedis OTU_52
0.202	-0.15	0.124	-0.075	0.341	-0.398	0.111	-0.114	0.358	0.533	0.064	0.013	0.484	Lachnospiraceae;Blautia OTU_39
-0.091	-0.123	0.037	0.195	0.535	-0.124	0.163	0.183	0.061	0.137	-0.082	-0.018	0.43	Bacteroidaceae;Bacteroides OTU_37
-0.154	-0.053	0.025	0.216	0.602	-0.114	0.152	0.208	-0.074	0.036	-0.057	-0.075	0.453	Ruminococcaceae;Incertae_Sedis OTU_198
-0.082	0.161	0.076	0.023	0.672	-0.366	0.068	-0.002	-0.244	0.092	0.176	-0.251	0.615	Bacteroidaceae;Bacteroides OTU_1
-0.328	-0.396	-0.146	0.552	0.051	0.632	0.208	0.6	0.138	-0.337	-0.537	0.307	-0.29	Ruminococcaceae;uncultured OTU_10

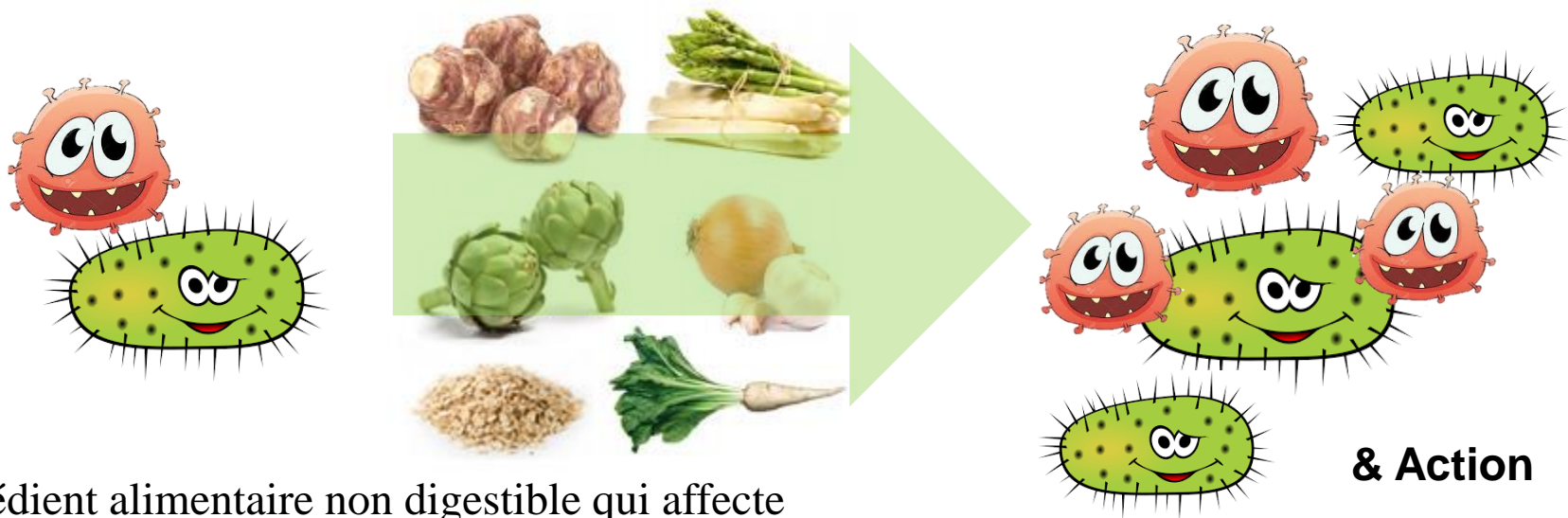
(Jacquier et al. 2014)



Façonner le microbiote digestif du lapin

→ La nutrition : prébiotiques

 oligosaccharides non digestible



« ingrédient alimentaire non digestible qui affecte positivement l'hôte en stimulant sélectivement la croissance et/ou l'activité d'une ou d'un nombre limité de bactéries intestinales » (Gibson et Roberfroid, 1995).

competition by masking the binding sites of pathogenic bacteria to the mucosa

Façonner le microbiote digestif du lapin

→ La nutrition : prébiotiques



Nourrir ses bactéries préférées



Prébiotiques	Origine
Inuline	Racines de chicorée, artichaut
FOS (fructo-oligosaccharides)	Hydrolyse de l'inuline de chicorée Synthèse à partir de saccharose
GOS (galacto-oligosaccharides)	Synthèse à partir du lactose
Lactulose	Isomérisation du lactose
Oligosaccharides de soja	Soja
MOS (Manannes)	Levure
Beta glucane	Levure, blé

Principaux prébiotiques commercialisés (modifié d'après Fonty et Chaucheyras-Durand, 2007)

Façonner le microbiote digestif du lapin

→ La nutrition : prébiotiques

Prevention of *Salmonella typhimurium* Colonization of Broilers with D-Mannose¹

B. A. OYOFO, J. R. DeLOACH,² D. E. CORRIER, J. O. NORMAN, R. L. ZIPRIN, and H. H. MOLLENHAUER



TABLE 2. Effect of D-mannose treatment on *Salmonella typhimurium* colonization of the caecum of broiler chickens



Group	Treatment	Number of chickens colonized/group ¹					
		1st Replication		2nd Replication		3rd Replication	
		n	% Colonized	n	% Colonized	n	% Colonized
1	Control (water)	0	...	0	...	0	...
2	Control (mannose)	0	...	0	...	0	...
3	Salmonella (water)	22/28	78	23/28	82	26/28	93
4	Salmonella (mannose)	8/29	28***	6/28	21***	12/28	43***

Façonner le microbiote digestif du lapin

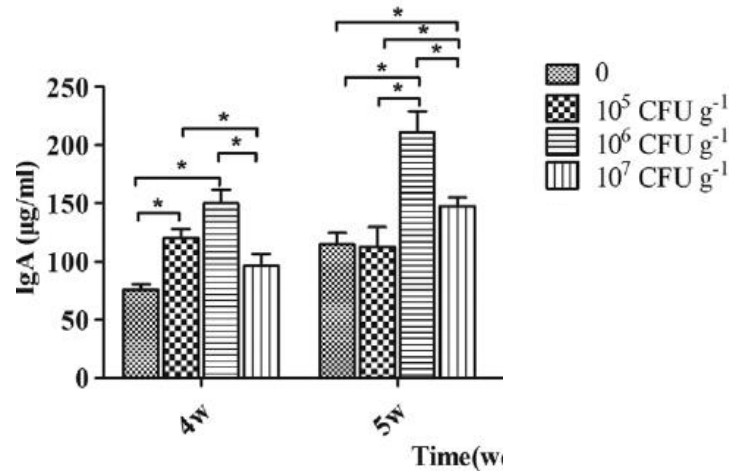
→ La nutrition : prObiotiques

Bifidobacterium	B. longum B. breve, B.infantis, B. bifidum, B. adolescentis
Lactococcus	L. cremoris, L. lactis
Streptococcus	S. thermophilus
Enterococcus	E. faecium
Lactobacillus	L. rhamnosus, L. acidophilus, L. casei, L. bulgarus, L. gasseri, L. reuterii, L. plantarum, L. srogenes
Pedicococcus	P. acidilactici
Bacillus	B. cereus, B. subtilis, B. clausii, B. licheniformis, B. pumilus, B. laterosporus, B. megaterium
Saccharomyces	S. cerevisiae, S. cerevisiae subp boulardii

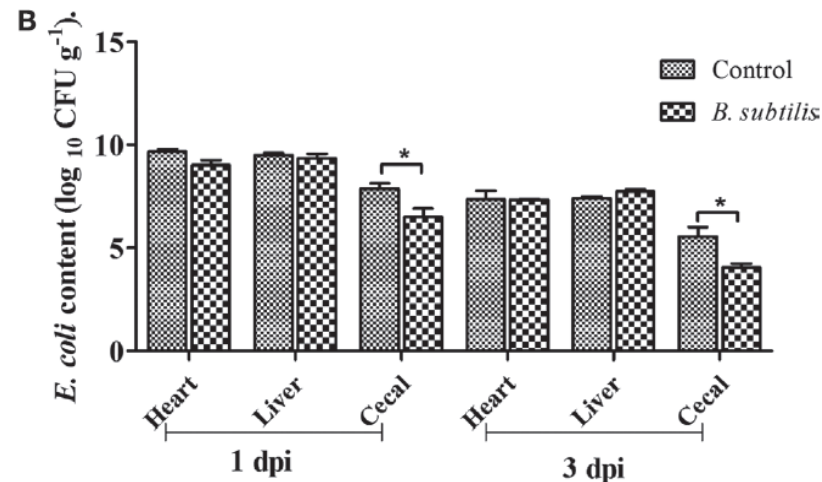
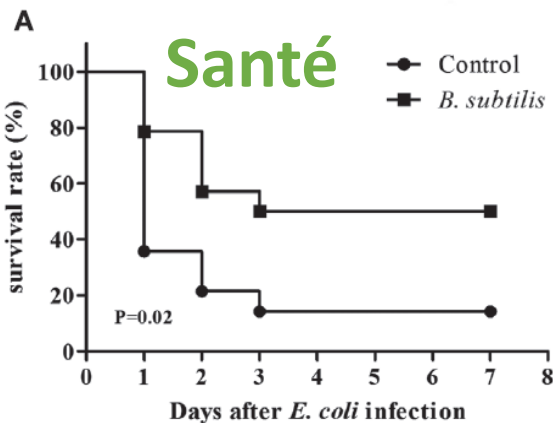
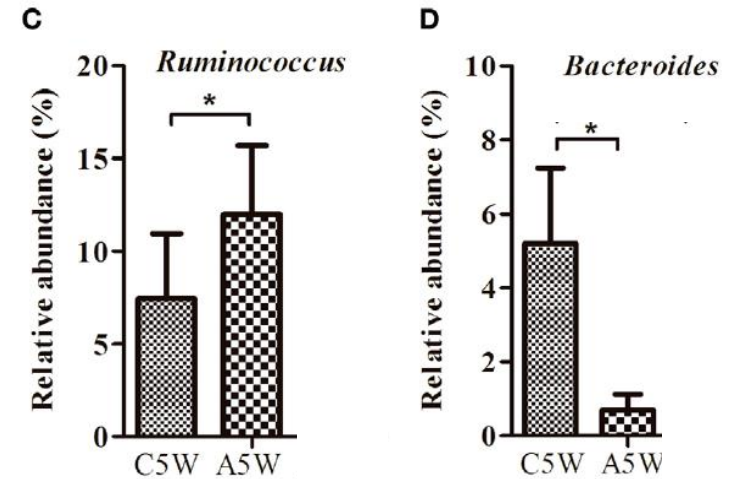
Façonner le microbiote digestif du lapin

→ La nutrition : *Bacillus subtilis*

B Immunité



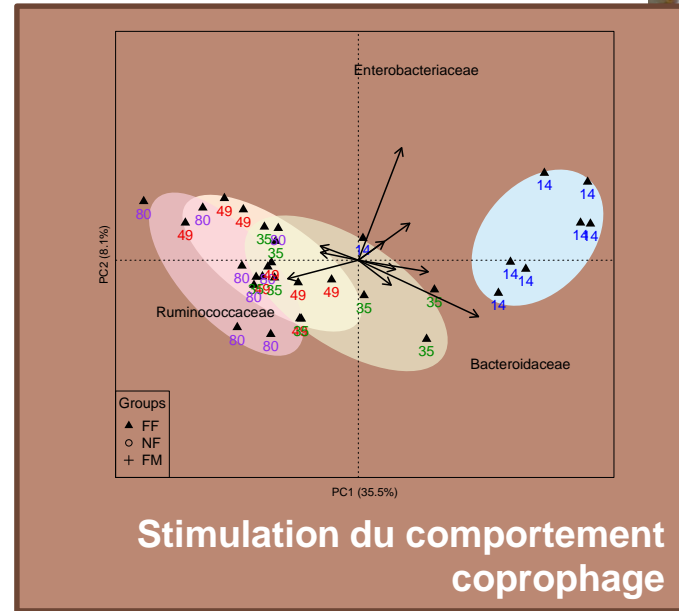
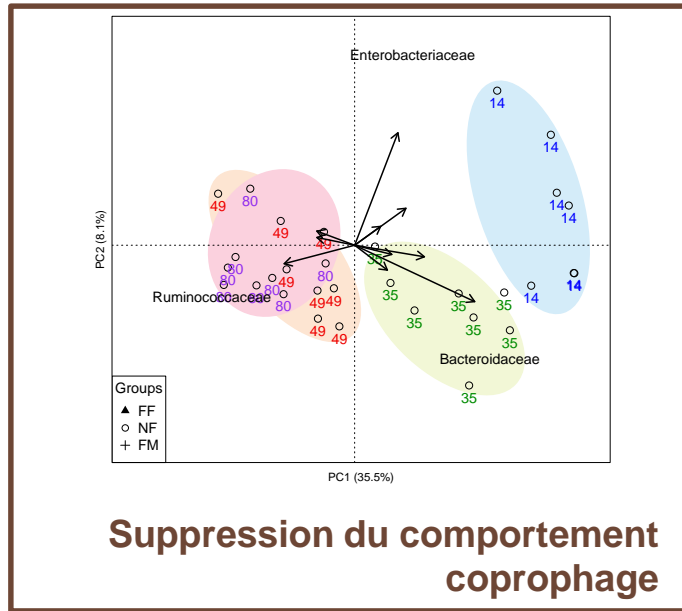
Microbiote



Guo et al 2017

Façonner le microbiote digestif du lapin

→ L'exclusion compétitive



Poids au sevrage 35 j (g)

837 b

891 a

Mortalité 2-70 j (%)

22.8 a

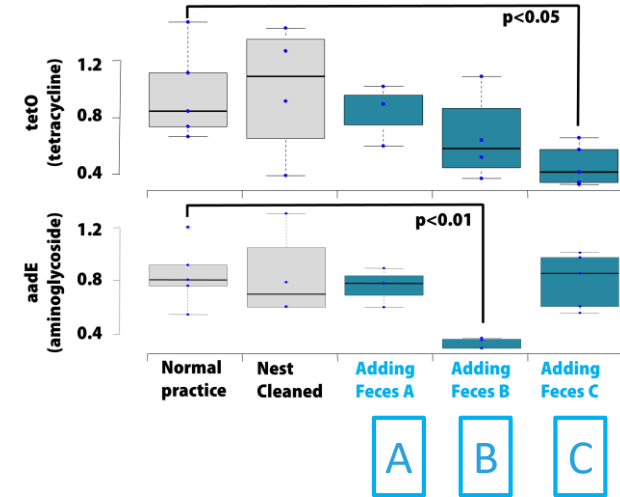
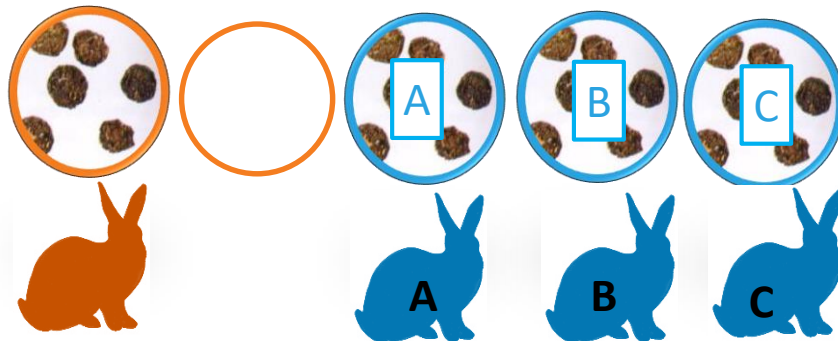
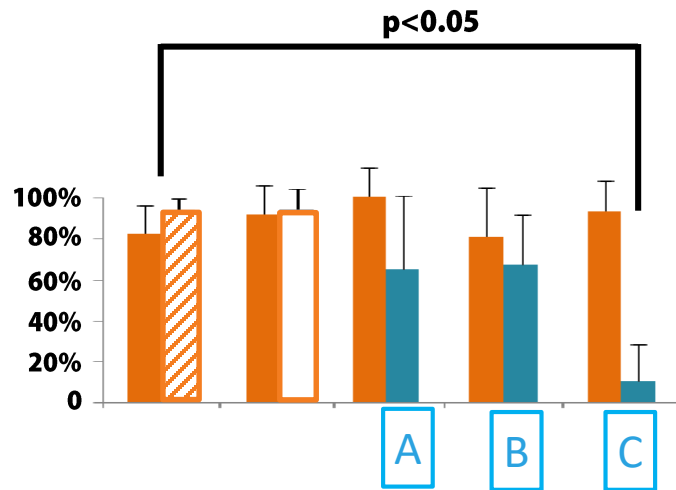
9.3 b

(Combes et al., 2014).

Façonner le microbiote digestif du lapin

→ L'exclusion compétitive

Tetracycline resistant *Enterobacteria*



(Achard et al., 2016)

Façonner le microbiote digestif du lapin

→ L'exclusion compétitive

Competitive exclusion

Broilact is a selected competitive-exclusion microflora for poultry. Given once, to day-old chicks, Broilact bacteria colonize the gut permanently and make a lasting contribution to gut health.

Its efficacy has been confirmed in 19 studies published in peer-reviewed journals including Poultry Science, Preventive Veterinary Medicine and Avian Diseases.



Aviguard® is a natural, live intestinal microflora derived from SPF chickens and manufactured by fermentation. The preparation is intended to establish, to maintain or to restore a balanced and normal gut flora. Aviguard® is a lyophilized powder soluble in water.



Façonner le microbiote digestif du lapin

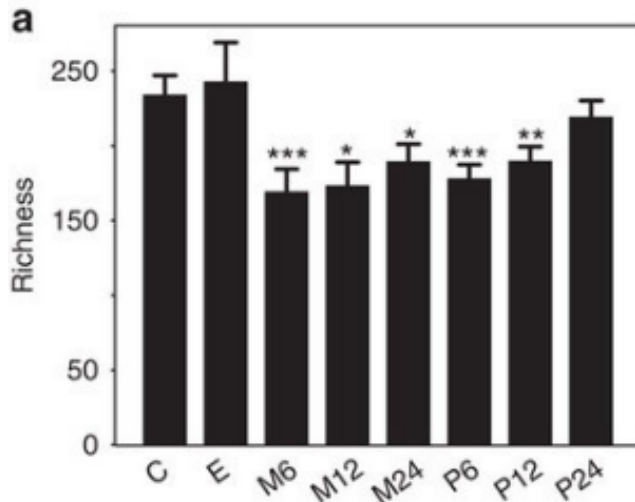
→ Eliminer des espèces : L'antibiothérapie, peu spécifique et dégâts collatéraux



Diminue la richesse spécifique
Modifie l'abondance relative des espèces
Des modifications qui perdurent à long terme



Enfant de 5 ans

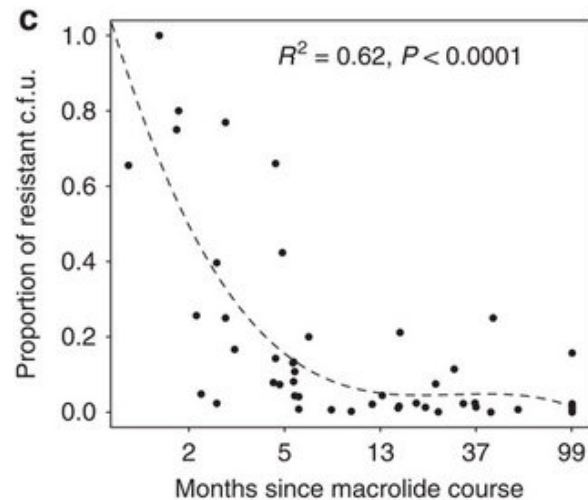


- C: control
- E: exposition précoce
- M6-12-24: macrolides 6-12-24 derniers mois
- P6-12-24: penicilline 6-12-24 derniers mois

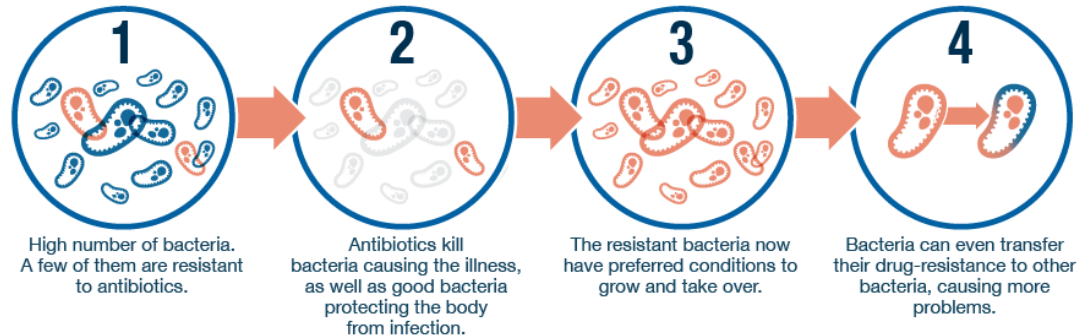
Korpela et al. 2016 nature communication doi:10.1038/ncomms10410

Façonner le microbiote digestif du lapin

→ Eliminer des espèces : L'antibiothérapie, peu spécifique et dégâts collatéraux



How does antibiotic resistance occur?



Korpela et al. 2016 doi:10.1038/ncomms10410

Façonner le microbiote digestif du lapin

→ Eliminer des espèces : Les bactériophages : Sniper

Structure of bacteriophage

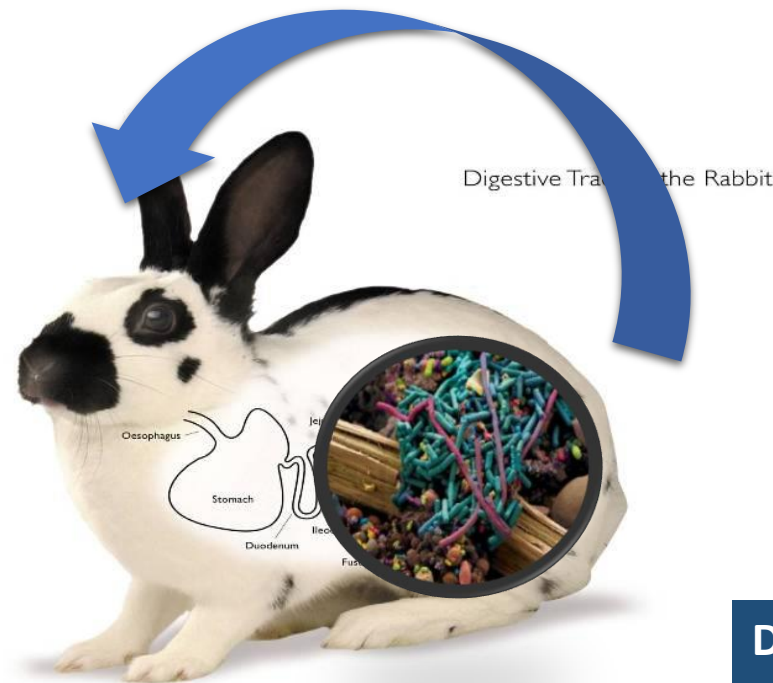


Attaque ciblée des bactériophages



Lyse





un acteur clé de la construction de la santé

Des outils de contrôle

- Environnement
- Nature de Alimentation
- Prébiotique
- Probiotique
- Coprophagie
- Inoculation
- Génétique de l'hôte

Ingénierie écologique pour un service optimisé de préservation de la santé

- Modification biotope
- Introduction/ Elimination d'espèces
- Exclusion compétitive



Merci pour votre
attention