

Points forts et points faibles des solutions de contrôle de la santé digestive

Irène Gabriel

▶ **To cite this version:**

Irène Gabriel. Points forts et points faibles des solutions de contrôle de la santé digestive. Journée technique ISPAIA sur " Utiliser moins et mieux les antibiotiques en filières avicoles ", Oct 2014, Ploufragan, France. 45 diapositives. hal-02796533

HAL Id: hal-02796533
https://hal.inrae.fr/hal-02796533

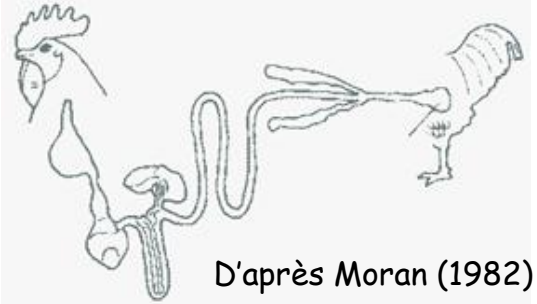
Submitted on 3 Oct 2022

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.

Points forts et points faibles des solutions de contrôle de la santé digestive chez les volailles

Irène GABRIEL,
Unité de Recherches Avicoles
INRA Nouzilly


D'après Moran (1982)







Santé digestive chez les volailles

Fonctions de l'appareil digestif

- Digestion : Hydrolyse / Absorption des nutriments
- Protection contre l'extérieur

Immunité naturelle, innée

Barrière physique

Inflammation : phase aigüe

Immunité adaptative, spécifique

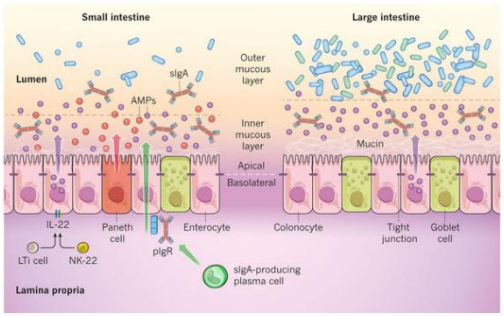
Immunité passive

Immunité active

Intestin : Organe très riche en cellules immunitaires

Epithélium

Microbiote



Maynard, et al, 2012

Système immunitaire



1. Paramètres de la santé digestive

1.1. Microbiote digestif

1.2. Système immunitaire intestinale

Inflammation

2. Moyens de contrôle actuellement étudiés

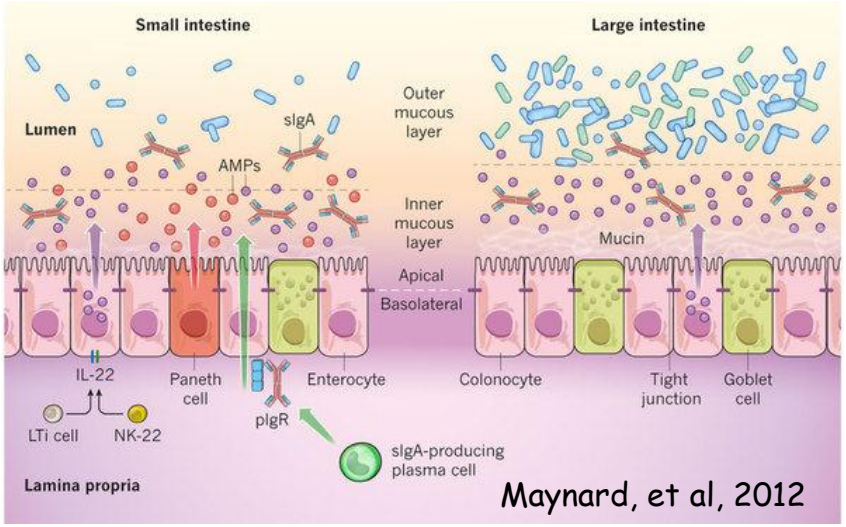
2.1. Alimentation

a. Matières premières
b. Anticoccidiens
c. Additifs alimentaires

2.2. Génétique

3. Conclusion

1. Paramètres de la santé digestive



1.1. Microbiote digestif





Les habitants du TD des oiseaux





Microorganismes

	Intestin grêle	Caeca	
	Kim et Mundt, 2011*	Danzeisen et al, 2011	Sergeant et al, 2014
Bactéries	92%	97,1%	97,8%
Archées	0,4%	2,1%	0,04%
Eucaryotes	4,2%	0,5%	2,1%
Virus	3,8%	0,3%	0,1%

*50% de séquences assignées

*47% de séquences assignées



Pas uniquement des bactéries



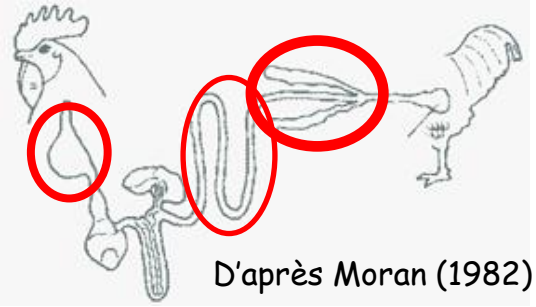
Microbiote bactérien digestif du poulet



Contenus digestifs : les + étudiés

Importance quantitative

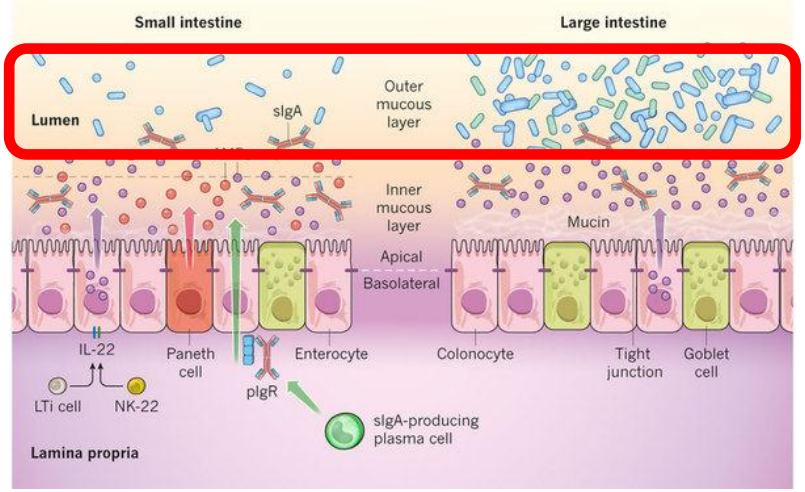
1. Caeca
2. Jabot
3. Intestin grêle



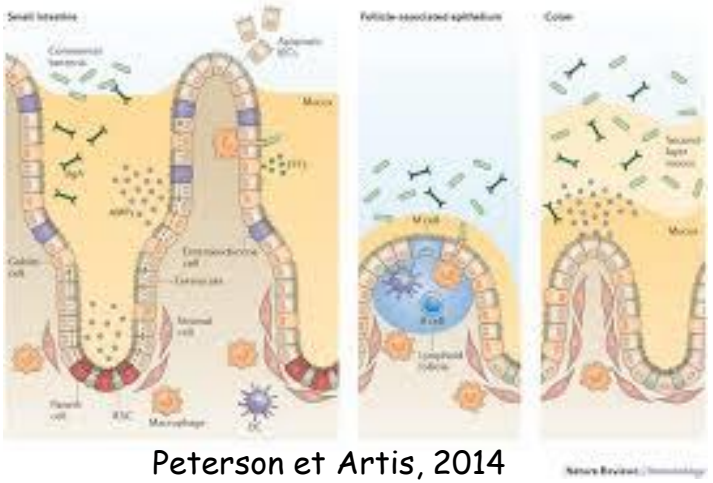
D'après Moran (1982)

Stabilité de la composition
Caeca : contenu
le plus stable

Mucus digestif



Maynard, et al, 2012



Peterson et Artis, 2014

Composition du microbiote du mucus ≠ Composition du microbiote des contenus

Un grand nombre

Principalement dans les caeca (10^{12} bactéries / g)

Estimation (Ross, 3 semaines) : 7,7 x 10^{12} bactéries

Homme 10^{14} cellules procaryote (Intestin : 1,5 à 2 kg)
(10^{13} cellules humaines)

300 fois plus que le nombre d'étoiles
dans la voie lactée



http://emf.fr/17935/la-voie-lactee/

Très grande diversité

915 OTU … + 2 000 OTU

Caeca : + 750 OTU

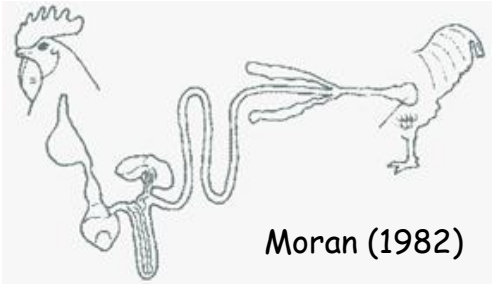
200 à 350 OTU / individus

Env 30% serait de nouvelles espèces

OUT (Operational Taxonomic Units) :
Unité Taxonomique Opérationnelle
Bactéries d'une même espèce dont les séquences d'ADNr 16S présentent une similitude de plus de 97%

Danzeisen *et al.*, 2011; Nordentoft *et al.*, 2011; Stanley et al, 2012;
Wei et al, 2013; Sergeant et al, 2014; Choi et al, 2014

Effets du microbiote


Moran (1982)

Sur l'appareil digestif

Sur la physiologie digestive

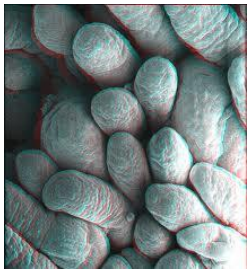
Développement de l'appareil digestif

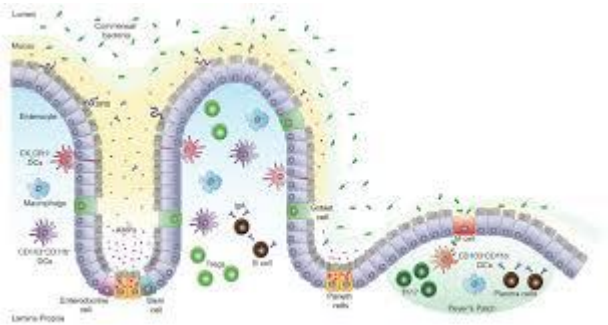
Perturbation du microbiote les premiers jours

➡ Conséquences

Structure
Fonctions

Système nerveux entérique




Muniz et al, 2012

Sur la digestion

Jabot Amidon

Intestin grêle Compétition / Hydrolyse de composants résistants

Caeca Fermentation des composés non digérés (Aliment; Endogène)

Importance quantitative ?

Sur la santé digestive

Effet barrière :

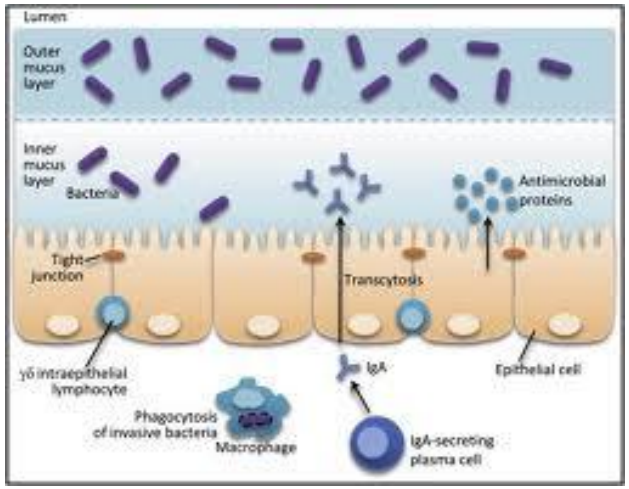
Protection contre les microorganismes pathogènes

Stimulation du système immunitaire
(Ismail and Hooper, 2005; Sharma et al., 2010)

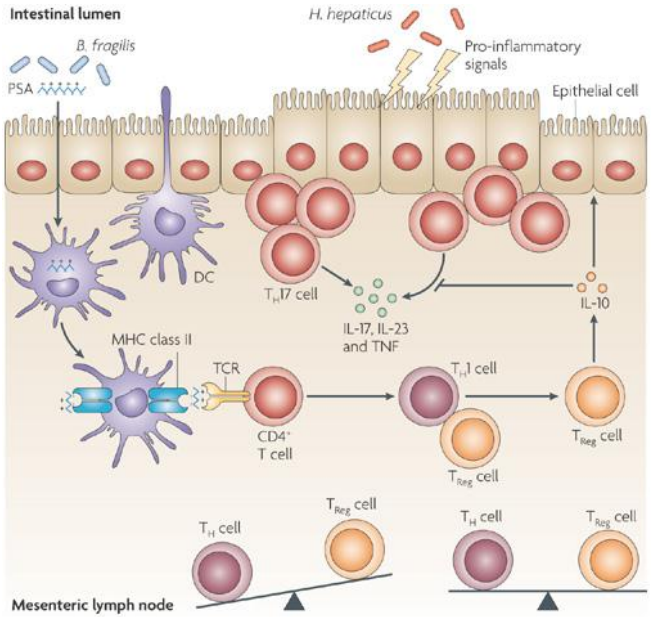
→ Inflammation physiologique, modérée permanente (Klasing et al., 1991)

Production de substances toxiques

Détoxification de certains composants



Duerkop et al, 2009



Nature Reviews | Immunology

Round et Mazmanian, 2009

1.2. Système immunitaire intestinale

Inflammation



(F1) Inflammation
(F2) Pas d'inflammation

Teirlynck, E., Gussem, M.D.E., Dewulf, J., Haesebrouck, F., Ducatelle, R., and Van Immerseel, F. (2011). Morphometric evaluation of "dysbacteriosis" in broilers. Avian Pathology 40, 139-144.

Les différentes origines potentielles de l'inflammation intestinale

Microbiote digestif



Environnement d'élevage



Température élevée
Densité élevée

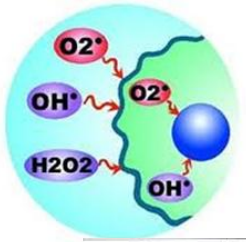


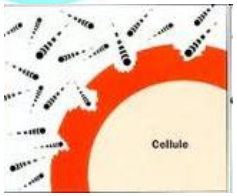
Génétique

Animaux à croissance rapide
Faible capacité pulmonaire / poids

Alimentation

Teneur élevée en lipides
Acides gras polyinsaturés



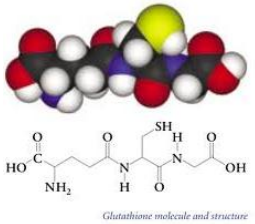


Production de radicaux libres

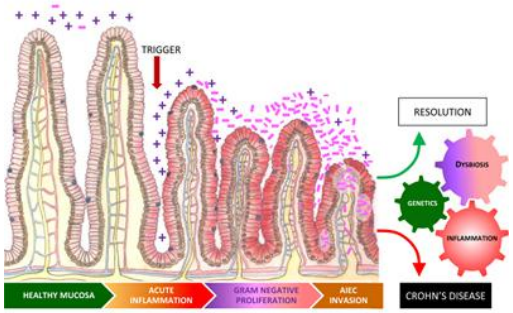
Stress oxydatif

Inflammation

Systèmes anti-oxydants



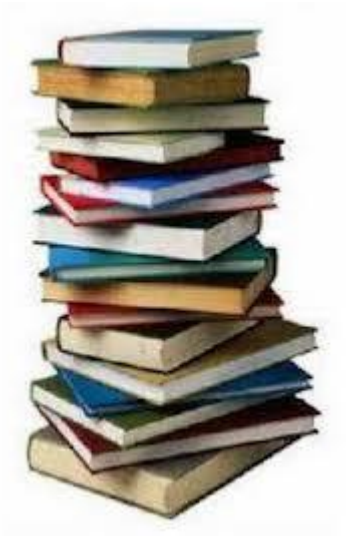
Glutathione molecule and structure



http://www.news.cornell.edu/stories/2012/08/inflammation-drives-crohns-disease-says-study

Nain et al, 2008; Swanson et al, 2011; Simitzis et al, 2012; Niewold, 2014

2. Moyens de contrôle de la santé digestive actuellement étudiés







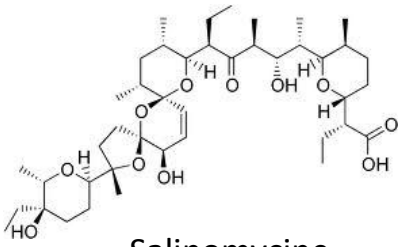
2.1. Alimentation



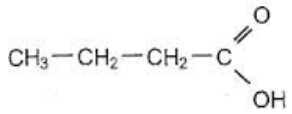




a. Matières premières
b. Anticoccidiens
c. Additifs alimentaires



Salinomycine









c. Additifs alimentaires

Les différents additifs étudiés* en alimentation avicoles

* Faisant l'objet de publications référencées dans les bases de données Web of Science, PubMed

Acides organiques
Glucides (Prébiotiques, 'Fibres', MOS)
Probiotiques et symbiotiques
Enzymes : Digestives (Polysaccharidase, Phytase, protéases)
Bactériocine
Plantes et extraits de plantes

Acides aminés
Acides gras
Vitamines

Argile
Charbon
Minéraux
Cu, Zn, Ag (Nanoparticules)

Bactériophage et enzymes dérivées (Endolysine, …)
Bétaïne
Nucléotides
Homéopathie et isothérapie
Inhibiteurs d'hydrolase de sels biliaires
Peptides antimicrobiens
Peptides modulateurs de l'immunité
Anticorps
…

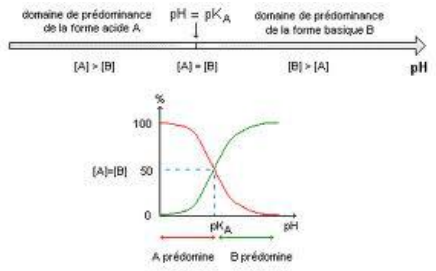
http://ec.europa.eu/food/food/animalnutrition/feedadditives/comm_register_feed_additives_1831-03.pdf (Avril 2014)

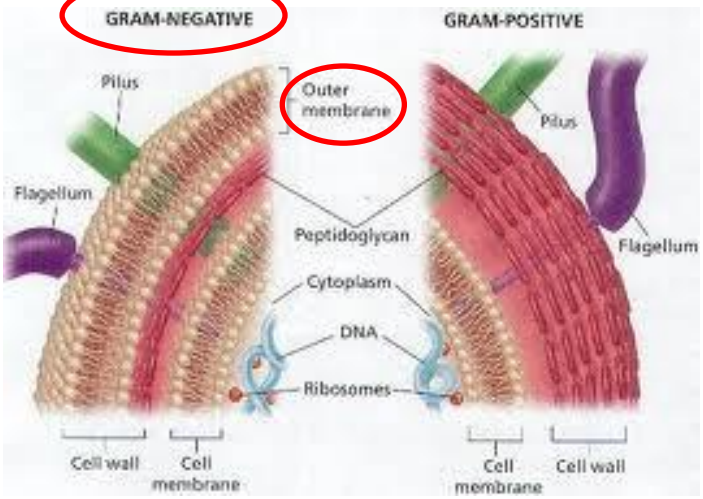
Seal et al, 2013; Cheng et al, 2014

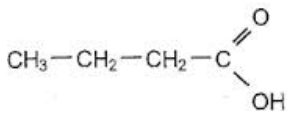
Acides Organiques

Sur les bactéries : Hypothèses de modes d'action

Acides Gras à Chaine Courte (AGCC; ≤ C5)







Condition acide (pH < pKa) : Forme non dissociée

pKa entre 3,0 et 4,9 R-COOH

Contact bactérie – acide prolongé

→ Traverse les bicouches lipidiques

Dans la cellule bactérienne : pH + alcalin → Dissociation R-COO- + H+

→ Acidification du cytoplasme

→ Adaptation bactérienne : ↘ pH → ↘ RCOO-

Neutrophiles ≠ Tolérantes aux acides

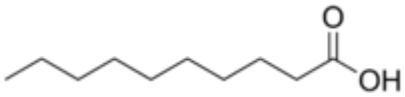
Effets secondaires délétères

Stress osmotique
Perturbation du métabolisme cellulaire
…

Bactéries pathogènes Sous expression des gènes d'invasion

Van Immerseel et al, 2006; Berge et Wierup; 2012

Sur les bactéries : Hypothèses de mode d'action



Acides Gras à Chaine Moyenne (AGCM, C6-C12)

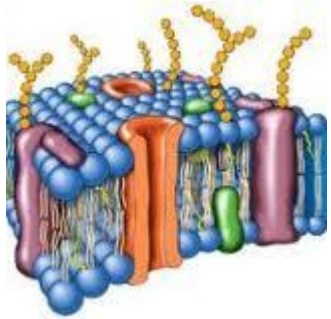
Cible principale : membrane cellulaire

Gram (+) > Gram (-)

Structure amphiphile → Détergent non ionique

→ Perturbation de la chaîne de transport d'électrons et des phosphorylation oxydatives (ATP)

→ Interférence avec la production d'énergie dans la cellule



http://lesdefinitions.fr/membrane-cellulaire

→ Perturbation du métabolisme cellulaire bactérien

→ Lyse des cellules bactériennes

Pathogènes microbiens

Interférence avec les mécanismes de virulence

Desbois et Smith, 2010; Desbois, 2012

Effet sur l'animal Mécanismes d'action

Récepteurs membranaires d'AG sur l'épithélium intestinal …
… cellules immunitaires, tissus adipeux, cellules pancréatiques, foie, muscle

Récepteurs d'acides gras libres (FFAR) ou GPR



AGCC : FFAR2 / FFAR3
AGCM, AGCL : FFAR1
AGCM : GPR84
AGCL spécifique : FFAR4



FFAR2 like
FFAR3 like
….

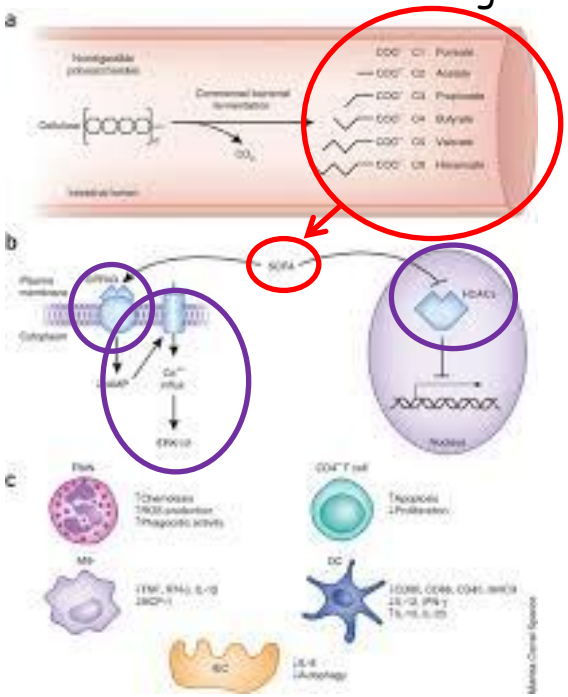
Récepteur couplé à une protéine G (GPCR)

→ Signalisation moléculaire





AG dans les contenus digestifs



Brestoff et Artis (2013)

Au niveau de l'ADN :

Inhibition d' histone désacétylases (HDAC)

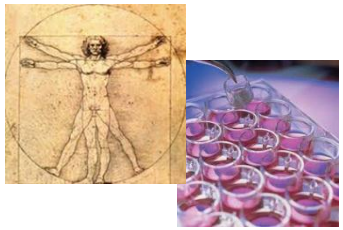
→ Régulation de l'expression des gènes

Vinolo et al, 2011; Layden et al, 2013; Park et al, 2014; Chang et al, 2014

Exemples d'effets sur l'animal

Propriétés immunomodulatrices

Régulation de l'inflammation

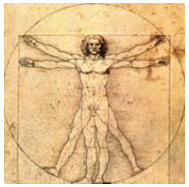


AGCC (Vinolo et al, 2011)



Butyrate (Zhang et al, 2011)

Inducteur de l'expression de gènes
→ Synthèse de peptides antimicrobiens



AGCC (Wang G., 2014)



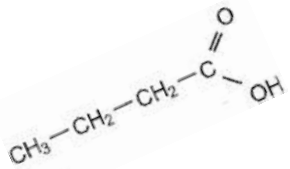


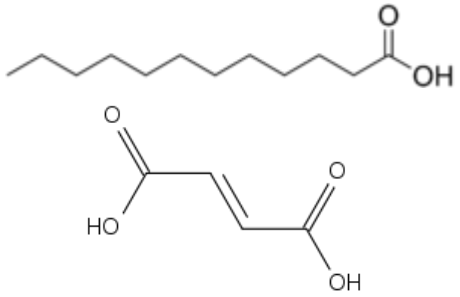
AGCC > AGCM > AGCL
(Sunkara et al, 2011, 2012)

Sans stimulation de
l'inflammation

L'effet des acides gras dépend de

Acide gras



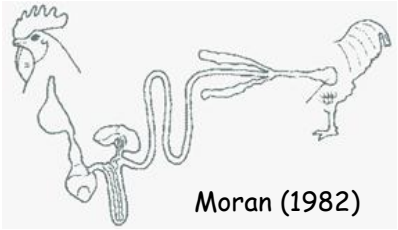


pKa
Longueur de chaine
Présence, nombre, position et orientation des doubles liaisons

Concentration

Animal

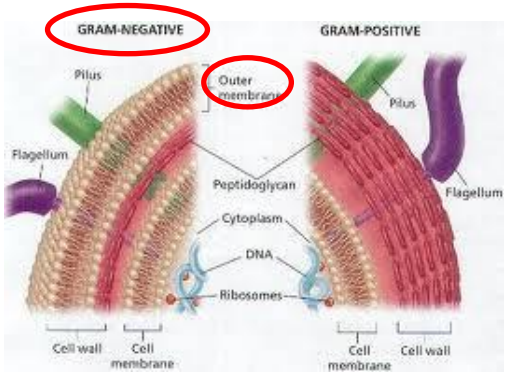
Etat physiologique



Milieu digestif

pH (pouvoir tampon des aliments)
Temps de transit (temps d'exposition)

Bactéries





Sensibilité

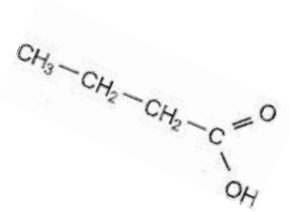
Amélioration de l'efficacité des acides organiques

Ex : Propriétés antimicrobiennes

Forme de présentation

Protection par imprégnation ou encapsulation

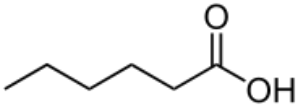
→ Intestin grêle / Caeca



Utilisation de perméabilisants membranaires

↗ Sensibilité des bactéries à Gram négatif

Monoglyceride d'acides gras



Pas l'odeur désagréable des acides gras libres

Effet antibactérien *in vitro* souvent supérieur aux acides gras

Libérer dans le TD sous l'action de la lipase

Effet *in vivo*

Synergie Plusieurs AGCC et/ou AGCM

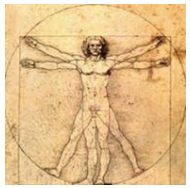
→ + Faibles concentrations



Griffin et al 2001; Van Immerseel et al, 2003, 2004; Hilmarsson et al, 2006; Namkung et al, 2011; Hyldgaard et al, 2012; Berge et Wierup; 2012 ; Kim et Rhee, 2013

Probiotiques

Produits d'exclusion compétitive



Pharma(co)biotique
(Shanahan et al, 2009; Caselli et al, 2013)



Concept initial de Metchnikoff (1907) : Homme
Nurmi et Rantala (1974) : Poulet

Définition de Fuller (1989) : Homme et animaux

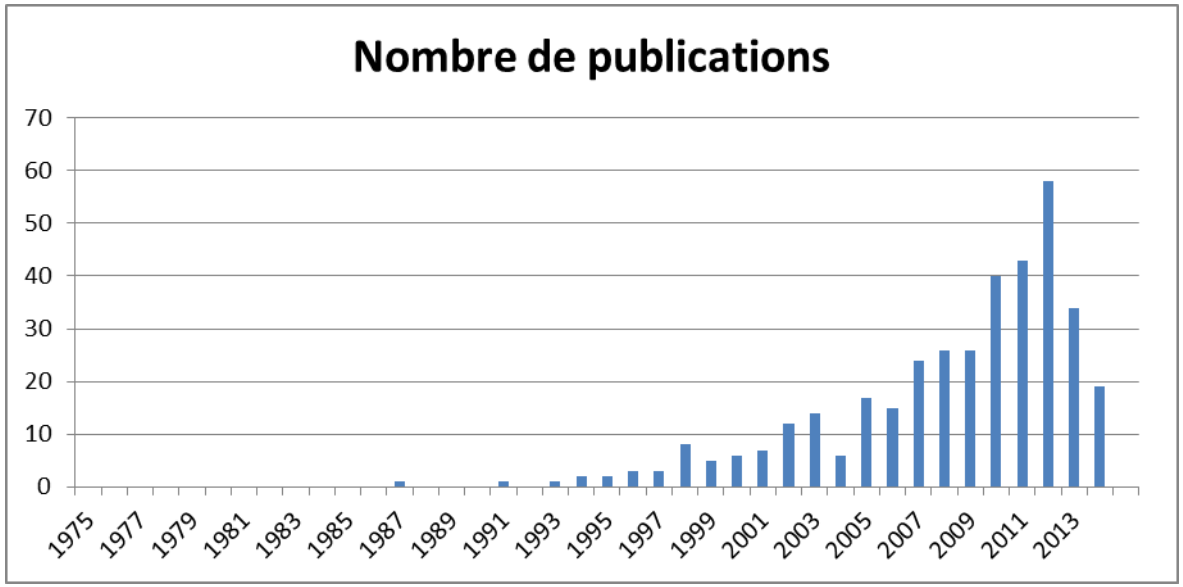
Définition de l'OMS et de la FAO (2001) / Recommandations (2002)

Micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont ingérés
en quantité suffisante,
exercent des effets positifs sur la santé de l'hôte

Minimum de 30 x 10^9 CFU
(Khan et Naz, 2013)







Web of Science

Propriétés générales



Avoir un / des effet(s) bénéfique(s) sur l'hôte

Non pathogène (GRAS : Generally Recognized as Safe)

Pas d'effets secondaires néfastes; Pas de résistances aux antibiotiques

Capable de survivre au traitement et au stockage

Capable de survivre dans le TD :

Résistant aux acides, à la bile, et aux secrétions pancréatiques
Capacité d'adhésion au tractus digestif ou autre mécanisme



Utilisation chez les volailles

Dans l'aliment
Eau de boisson

In ovo
Spray sur les oeufs
Cloaque

Résistance
aux traitement
thermiques
(granulation)

Présentation Libre … encapsulée

D'après Khan et al (2013) et Khan et Naz (2013); Martin et al, 2013; Caselli et al, 2013

Microorganismes fréquemment utilisés

Bactéries

Lactobacillus
Bifidobacterium

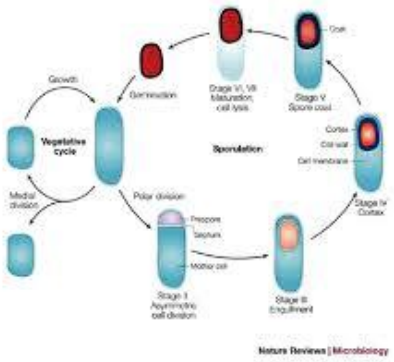




Espèces productrices de lactate

Bacteroides
Enterococcus
Lactococcus
Leuconostoc
Pediococcus
Propionibacterium
Streptococcus

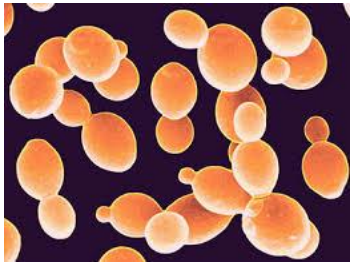
Mélange de types bactériens



http://www.devbio.biology.gatech.edu/

Bactéries formant des spores

Bacillus : B. subtilis, B. cereus



http://news.ifr.ac.uk/2014/03/mysteries-of-the-yeast/

Levures

Saccharomyces
Aspergillus oryzae

Ohh, 2011; Lillehoj et Lee, 2012; Khan et Naz, 2013

Mécanismes d'action potentielle des probiotiques

Mécanismes largement répandus

Amélioration du microbiote
- Effet barrière
- Exclusion compétitive de pathogènes

Compétition pour les nutriments /récepteurs

Création d'un environnement physiologique restrictif
- Production d'AGCC
- Péroxyde d'hydrogène
- Diminution du pH/ Potentiel redox

Modification de la structure et fonctionnalité digestive

Mécanismes fréquents
Fonction des espèces

Synthèse de vitamines

Antagonisme direct

Métabolisme des sels biliaires

Activités enzymatiques

Renforcement de la barrière intestinale

Mécanismes rares
Fonction des souches

Production de composants bioactifs

Ex: bactériocine

Effets immunologiques

Effets endocrinologiques

Effets neurologiques

D'après Hill et al, 2014

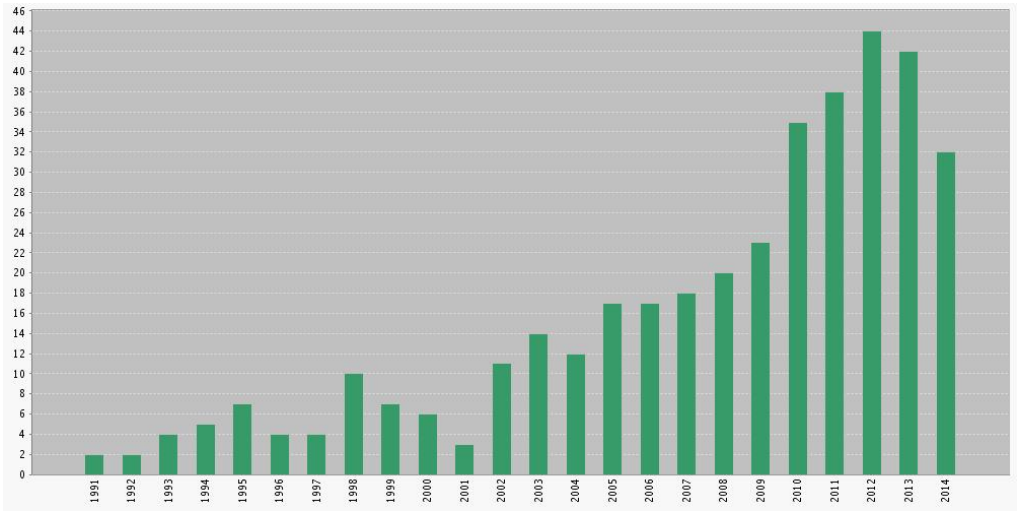
AGCC : Acides gras à chaine courte

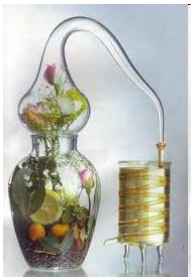
Plantes et extraits de plantes





Evolution du nombre de publications depuis 1991





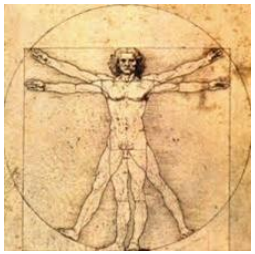


Web of Science

Base de données en élevage

Institute for Ethnobotany and Zoopharmacognosy (IEZ) (Pays Bas) Aout 2005
http://www.ethnobotany.nl/nieuwe_pagina_1.htm

Bases de données en santé Humaine



eBASIS : BioActive Substances in Food Information System (Européen)
http://ebasis.eurofir.org/Default.asp
Phenol Explorer (INRA; International)
http://www.phenol-explorer.eu/

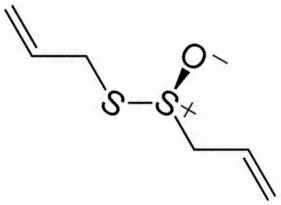
Howe, D., M. Costanzo, et al. (2008). "Big data:
The future of biocuration." Nature 455(7209): 47-50

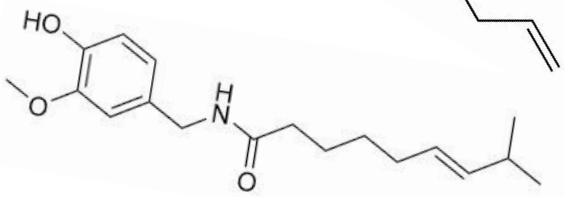
Complexité des produits à base de plantes



Métabolites secondaires

Très grande diversité de structure chimique





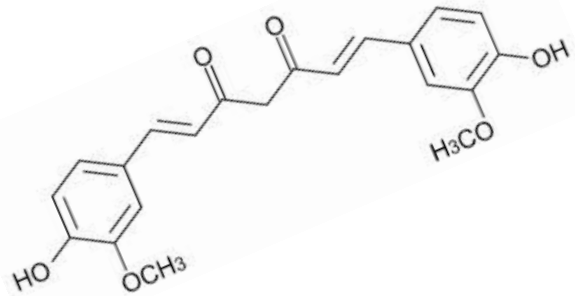
Plusieurs classifications

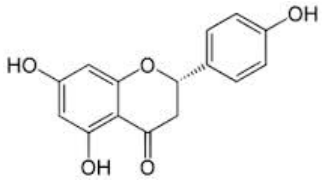
Scalbert et al (2011)

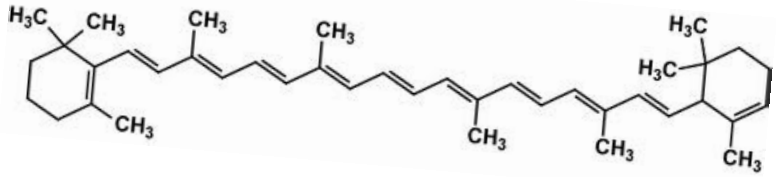
Catégories (6) / Classes chimiques (36) / Sous classes chimiques (45)

Catégories

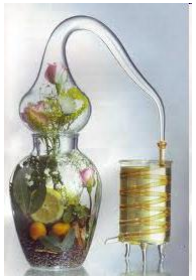
Glucides
Acides organiques et lipides
Composés azotés
Alcaloides
Phénols
Terpénoïdes







Scalbert, et al (2011) ; Phenol Explorer
ChEBI, PubChem, HMDB, MetaCYC, KEGG, Stitch (EMBL); eBASIS



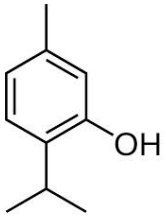
Huiles essentielles

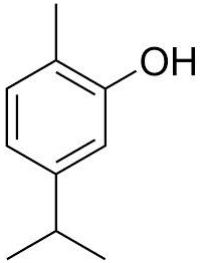
Complexité …



Classification Ex : Malecky (2008)

Catégories
Forme de la chaine carbonnée (linéaire, mono ou polycyclique)
Famille
Fonction chimique

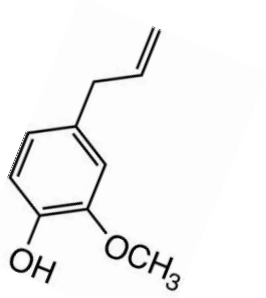


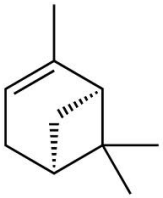


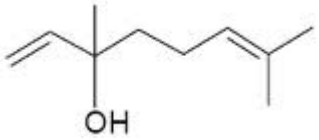


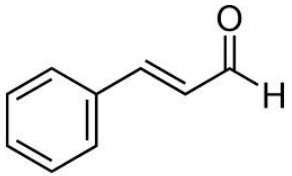
Catégories

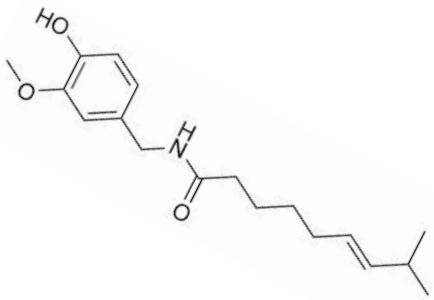
Monoterpènes (C10) (+900)
Sesquiterpènes (C15) (+3 000)
Diterpènes (C20) (+2 700)
Sesterpènes (C25) (+150)
Triterpènes (C30) (+1 700)
Tétraterpènes (C40)
Polyterpènes (+8 isoprène)











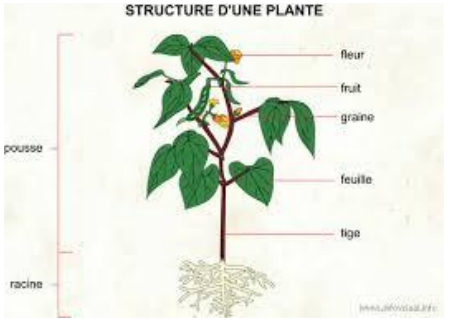
Scalbert, et al (2011) ; ChEBI, PubChem, HMDB, MetaCYC, KEGG, Stitch (EMBL); eBASIS, Phenol Explorer

Composition chimique

Très forte variabilité

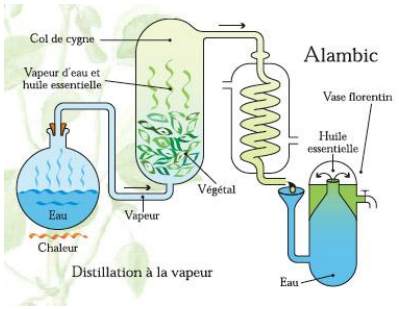
Variabilité inhérente à la plante





Traitements de la plante





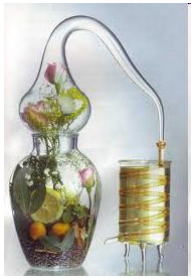
Conditions de conservation (volatilité de ces composants)

Fabrication des aliments



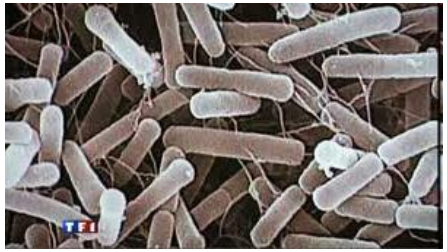
Hypothèse des modes d'action des plantes et extraits de plantes

Exemple des huiles essentielles



Gabriel et al, 2013

Propriétés anti-microbiennes



Ex : Anti-bactériennes **_In vitro_**

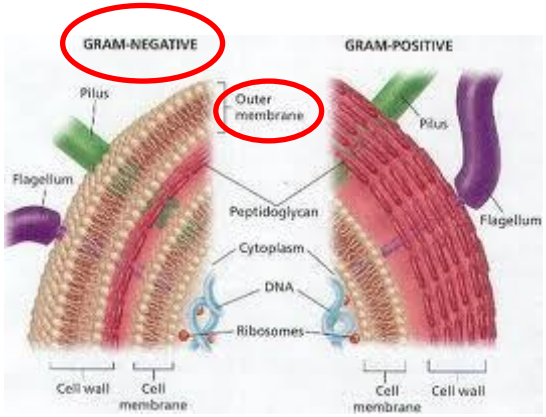
Effets négatifs sur la croissance des bactéries du TD

(Dorman et Deans, 2000; Ouwehand et al, 2010)

Plus particulièrement sur les bactéries à Gram +
Fonction des molécules

Gram -

Certaines sensibles



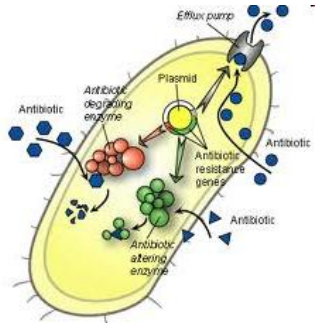
Gram +

Certaines insensibles

Mécanismes d'actions moléculaires très variables
(Membranes; intra-cellulaire, quorum sensing, production de toxines …)

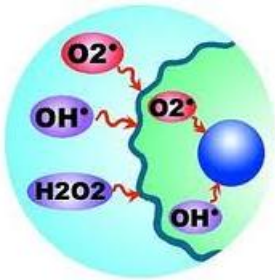
Augmentation de la sensibilité par l'ajout de substances affectant la membrane externe (Griffin et al, 2001)

Stimulation de la croissance de certaines bactéries
(Ouwehand et al, 2010)

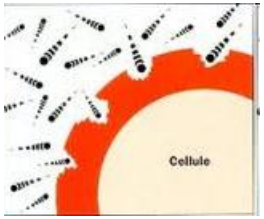


Création de résistance chez les bactéries

Molécule seule … Mélanges complexes



Propriétés anti-oxydantes



Stress oxydatif

Radicaux libres
- Production
- Elimination par des systèmes anti-oxydants



→ Stress oxydatif



Glutathione molecule and structure

Propriétés anti-oxydantes

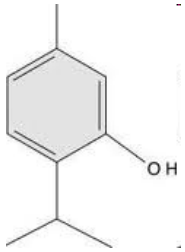
Présence de groupes hydroxyles

Composés phénoliques

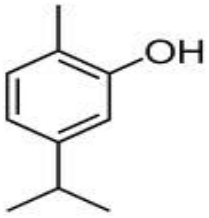
Hydrocarbures monocycliques

Monoterpènes alcools, cétones, aldéhydes, hydrocarbones et éthers

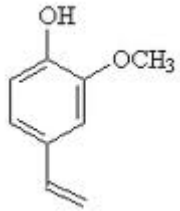
Thymol



Carvacrol



Eugénol



Mécanismes d'actions Eboueurs de radicaux libres
Influence des systèmes anti-oxydants



Fortes concentrations → Effets pro-oxydants

Tomaino et al, 2005 ; Bakkali et al, 2008; Knasmüller et al, 2008; Ciz et al, 2010

Détection par des récepteurs spécifiques

Epithélium nasal

Molécules odorantes

↓

Récepteurs : Neurones olfactifs

↓

Bulbe olfactif

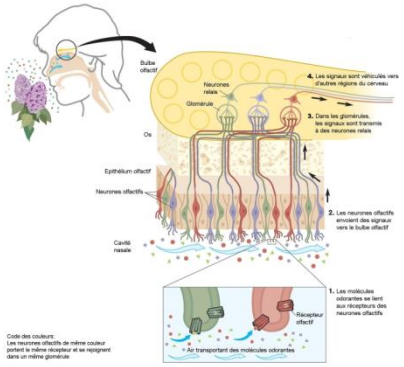
↓

Cerveau → Comportement (Alimentaire …)
Physiologie digestive

Oiseaux < Mammifères







http://web.expasy.org/prolune/dossiers/014/

Cavité buccale

Molécules d'HE

↓

Récepteurs gustatifs

Epithélium digestif (intestin grêle)

Molécules d'HE

↙ ↘

Récepteurs
Cellules entérochromaffines

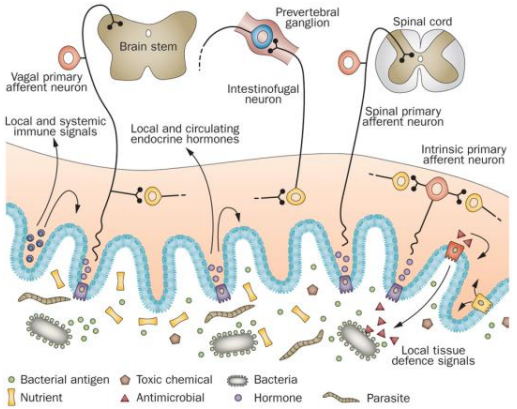
Récepteurs
Neurones entériques

↘ ↙

Sérotonine

↓

Physiologie digestive

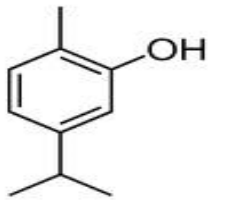


Furness et al, 2013

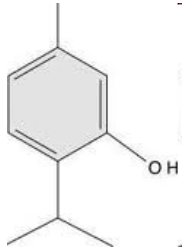
Gomez et Celii, 2008; Kidd et al 2008; Brenes et Roura 2010

Propriétés des HE dépendent de

Carvacrol



Thymol



Composants principaux

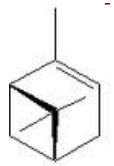
Pas de relation simple entre structure et fonction

Différences d'activité entre isomères / stéréo-isomères

1,8-cinéole



α-pinène

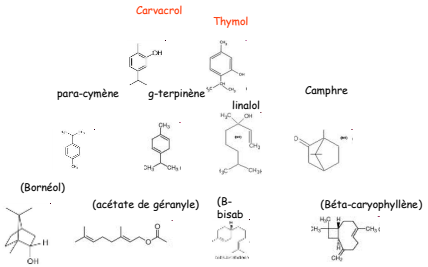


Phénomènes de synergie / antagonisme

Composants mineurs (Wang et al, 2008)

Modulation de l'activité des composants principaux (Bakkali et al, 2008)

Composés non déterminés

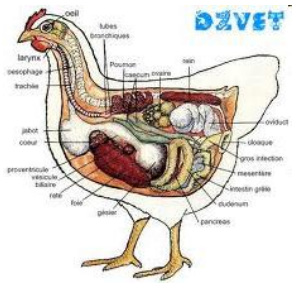


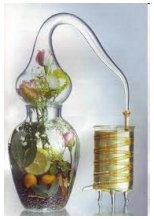
⟶ **HE complètes plus efficaces** que la somme de leurs composants majoritaires (Gill et al, 2002 ; Mourey et Canillac, 2002)



Toxicité : monoterpène cétone (camphre, thujone , …)

Devenir potentiel dans le corps





Phytomolécule

Jabot

Proventricule

Gésier

Intestin grêle

Contenu digestif de l'intestin grêle

Foie

Cœur Ventricule droit

Poumons Sacs aériens

Cœur Ventricule gauche

Urine

Reins

TD, SI, muscle, SN

Organes Tissus

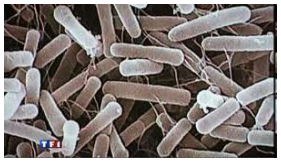
Caeca

Fraction liquide

Contenu

Excréta

Broudiscou et al, 2007; Qiao et al, 2008; Michels et al, 2008, 2009



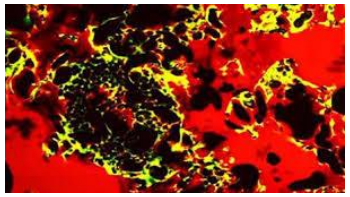
Effets chez l'animal

Effets sur le microbiote digestif (1)



Dépendent de plusieurs facteurs

Matrice complexe des contenus digestifs (riche en MO)



http://www.gepea.fr

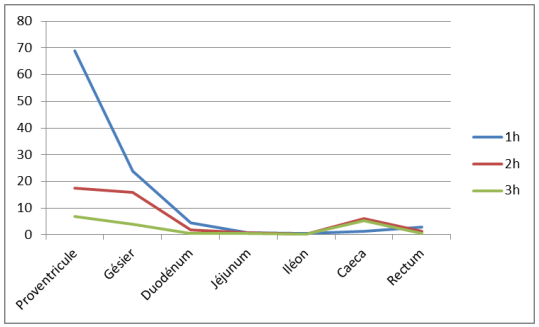
→ Concentration inhibitrice + élevée que *in vitro*

Ex: Carvacrol dans une matrice alimentaire (Kim et al, 1995)
1.5% au lieu de 0.1% in vitro

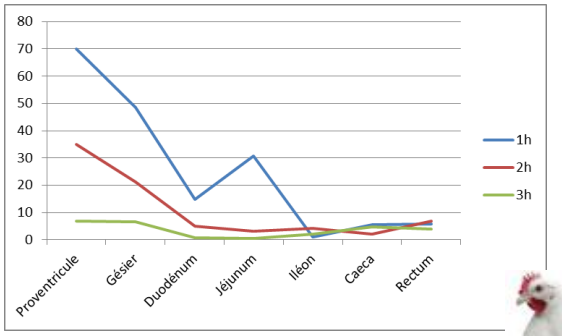
Absorption

Taux de rétention du carvacrol (5 ou 29 mg / g d'aliment ou sous forme de microparticules)
(Zhang et al, 2014)

Dans l'aliment



Encapsulé





Temps de transit Intestin grêle : environ 1 heure
Caeca : long (Vidange 1 à 2 fois / j)

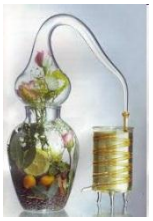
Modifications + importantes dans les caeca par rapport à l'intestin grêle
(Tiihonen et al, 2010; Guardia et al, 2011)

Action dépendante de la composition des microbiotes (Intestin grêle ≠ caeca)

Effets chez l'animal

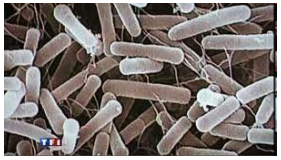
Effets sur le microbiote digestif (2)





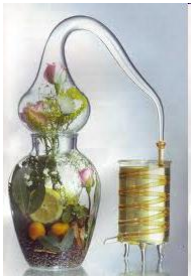
Huiles essentielles

Microbiote digestif



Physiologie animale dont physiologie digestive

Effets chez l'animal



Effets sur l'animal



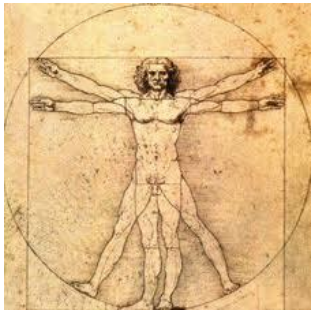
Phytomolécules ⟶ Effets sur l'animal

Au niveau cellulaire,
moléculaire,

Modification de l'expression des gènes
des protéines
des métabolites

Santé humaine (Ovesna et al, 2008)





OMIC : transcriptomique
protéomique
métabolomique

Animaux d'élevage

Nombre limité de
marqueurs biologiques



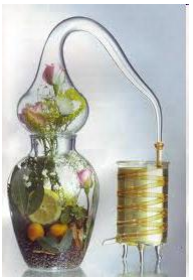




1ère études : Kim et al, (2010)
Lillehoj et al (2011)



Effets sur l'immunité



Immunité innée

Protection physique

↗ Production intestinale de mucus
↘ Adhésion des micro-organismes pathogènes

Inflammation

Effet anti-oxydant



Réduction du stress oxydatif

➡ Effet anti-inflammatoire





⚠ Stimulation de l'inflammation

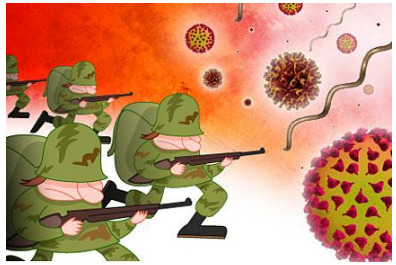


Brenes et Roura, 2010; Lee et al, 2010; Lillehoj et al, 2011; Mueller et al, 2012; Lu et al, 2014

Immunité spécifique



Augmentation du titre d'anticorps contre le Virus de Newcastle
(Aksu et Bozkurt, 2009; Basmacioglu et al 2010)



Action sur le tube digestif et les processus de digestion

Réponse aux odeurs Modification de l'ingéré



Action anti-oxydante → ↘ Inflammation

→ ↘ Dégradation de la barrière de l'épithélium

Action stimulante sur les processus digestifs

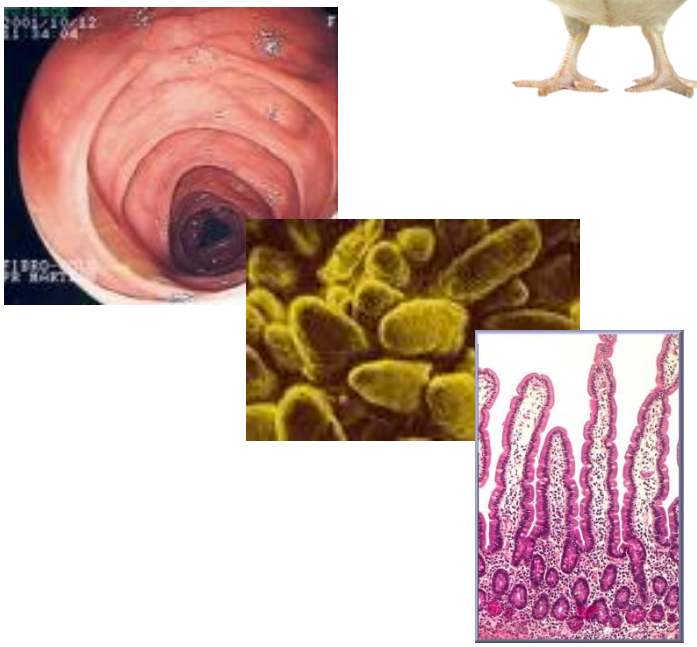
Sécrétions salivaires, biliaires et pancréatiques
Activités enzymatiques intestinales
Motricité gastrique et intestinale



↘ Viscosité des contenus digestifs

Modification de structures intestinales

↗ Villosité / Crypte



Effets antispasmodiques



↗ Digestion des aliments

↗ Rétention en eau au niveau digestif

↘ Teneur en eau des excreta

Platel et Srinivasan, 2004; Lee et al, 2004; Hernandez et al, 2004; Kidd et al, 2008; Brenes et Roura, 2010 ; Cao et al 2010, Begrow et al, 2010; Amad, 2011; Bravo et al 2011

Effets des additifs rapportés dans la littérature

Seuls ou en combinaison (synergie)



Résultats

Performances de croissance
- Ingéré
- Croissance
- Indice de consommation

Mortalité

Santé digestive

Immunité

Qualité des produits

Réponses variables

Effets bénéfiques
Absence d'effet
Effets néfastes

Effets bénéfiques sur la santé digestive
Pas d'effet sur les performances

Immunité : Modulation / Stimulation …

Selon les conditions

Produit	Composition / Dose / Mode d'administration
Animal	Génétique, sexe / Age / Etat physiologique
Environnement d'élevage	
Alimentation	

Biais de publication

Résultats positifs



Additifs alimentaires

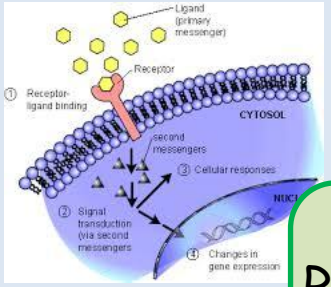
Molécule
Ou ∑ Molécules

Microorganismes
Ou ∑ Microorganismes

Aliment

Environnement d'élevage

http://www.scq.ubc.ca/



Supra-organisme
Animal
Microbiote digestif



Cellules
Récepteur / Transporteur
Voies de signalisation
Voie métabolique

ARNm
Protéines
Protéines actives
Métabolites

OMICs
Biologie
Intégrative





Organes

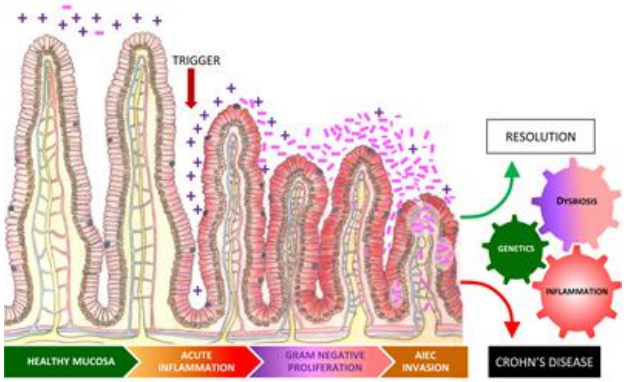
Appareil digestif …

Consommation

Efficacité alimentaire

Croissance

3. Conclusion



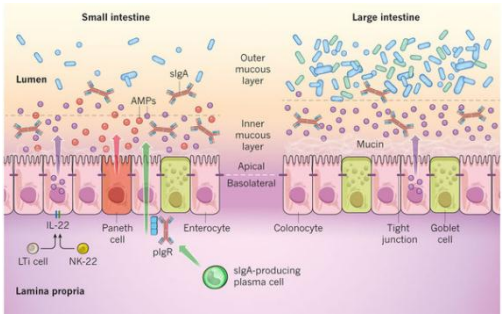
http://www.news.cornell.edu/stories/2012/08/inflammation-drives-crohns-disease-says-study



Santé digestive



Epithélium ⇄ Microbiote



Maynard, et al, 2012

Système immunitaire

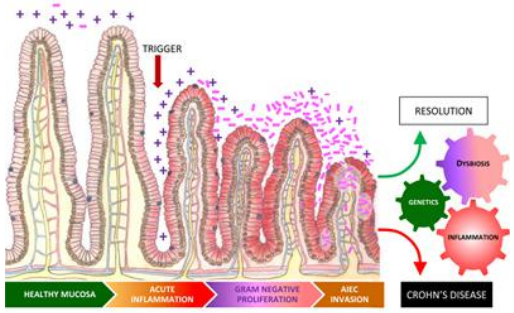
➡ **Fonction de l'appareil digestif**

- Digestion : Hydrolyse / Absorption des nutriments
- Protection contre l'extérieur



- Microbiote digestif
- Génétique
- Environnement d'élevage
- Alimentation

➡ Inflammation



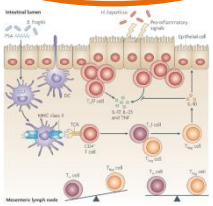
http://www.news.cornell.edu/stories/2012/08/inflammation-drives-crohns-disease-says-study

Aliment



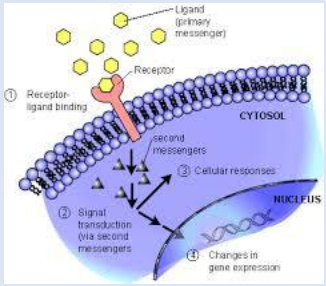
Additifs alimentaires

Système immunitaire



Microbiote digestif





http://www.scq.ubc.ca/

Cellules
Organes
du TD

ARNm
Protéines
Protéines actives
Métabolites

Approches globales
non ciblées OMICs

Biologie
intégrative



Connaissances

Environnement d'élevage





Génétique





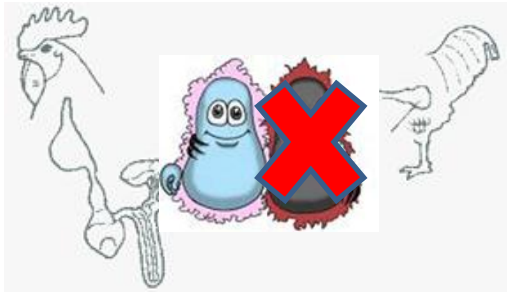
Utilisation empirique
→ Utilisation rationnelle

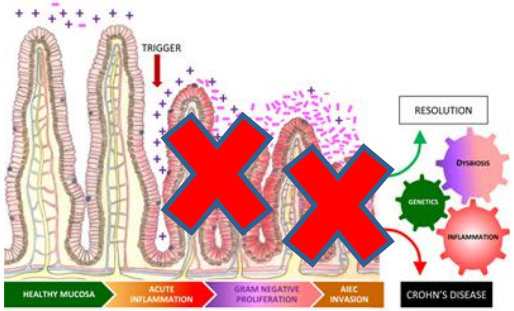


Merci pour votre attention









http://www.news.cornell.edu/stories/2012/08/inflammation-drives-crohns-disease-says-study