



HAL
open science

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>

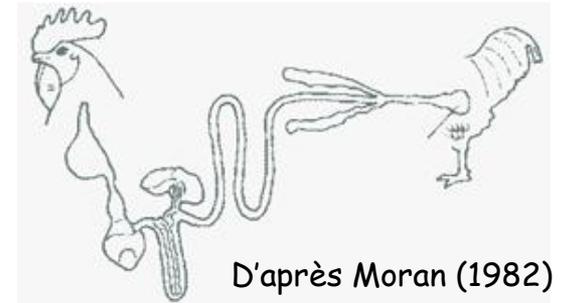
Submitted on 3 Oct 2022

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



Santé digestive chez les volailles

Fonctions de l'appareil digestif

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

Immunité naturelle,
innée

Barrière physique

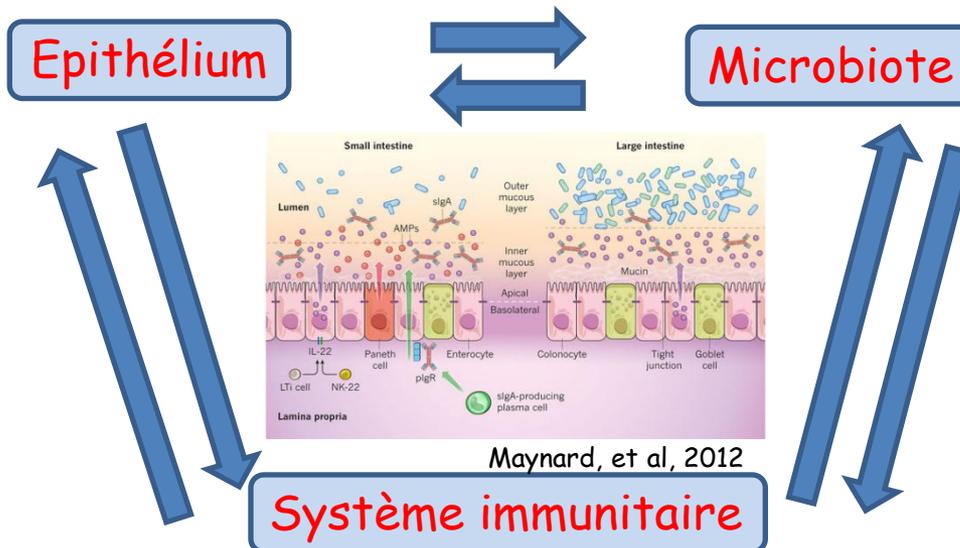
Inflammation : phase aigüe

Immunité adaptative,
spécifique

Immunité passive

Immunité active

Intestin :
Organe très riche
en cellules
immunitaires



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

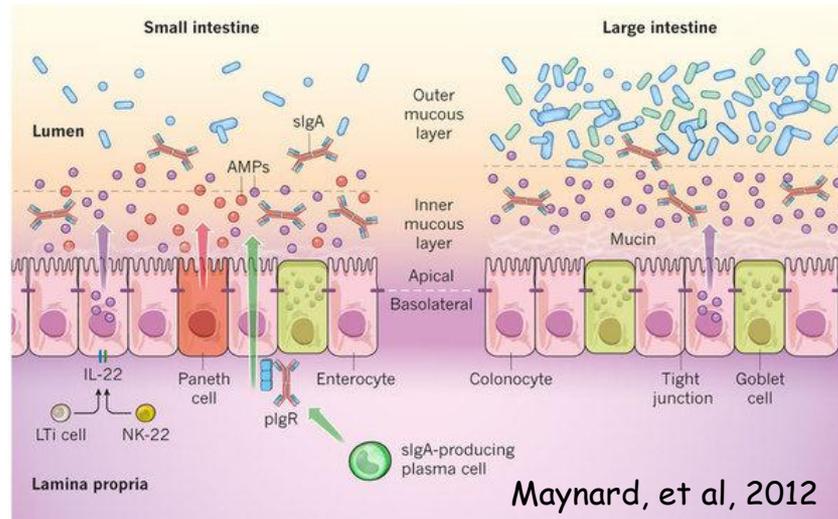
b. Anticoccidiens

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

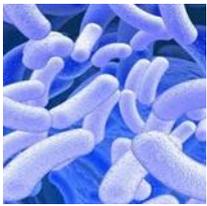
	Kim et Mundt, 2011*	Danzeisen et al, 2011	Sergeant et al, 2014
Bactéries	92%	97,1%	97,8%
Archées	0,4%	2,1%	0,04%
Eucaryotes	4,2%	0,5%	2,1%
Virus	3,8%	0,3%	0,1%



*50% de séquences assignées

*47% de séquences assignées

Pas uniquement des bactéries



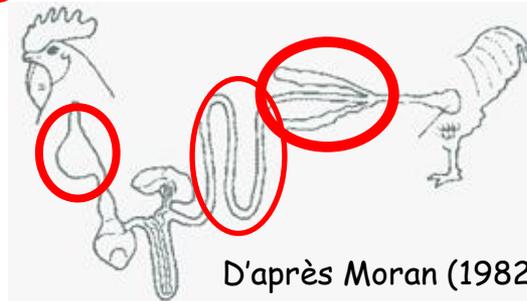
Microbiote bactérien digestif du poulet



Contenus digestifs : les + étudiés

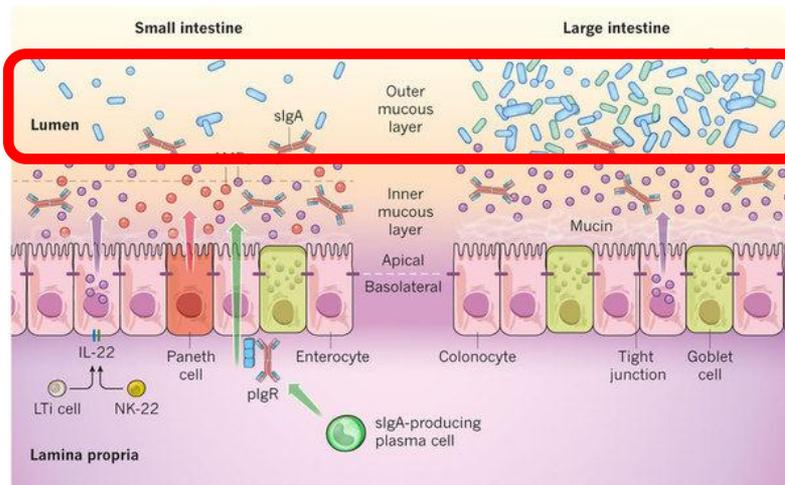
Importance quantitative

1. Caeca
2. Jabot
3. Intestin grêle

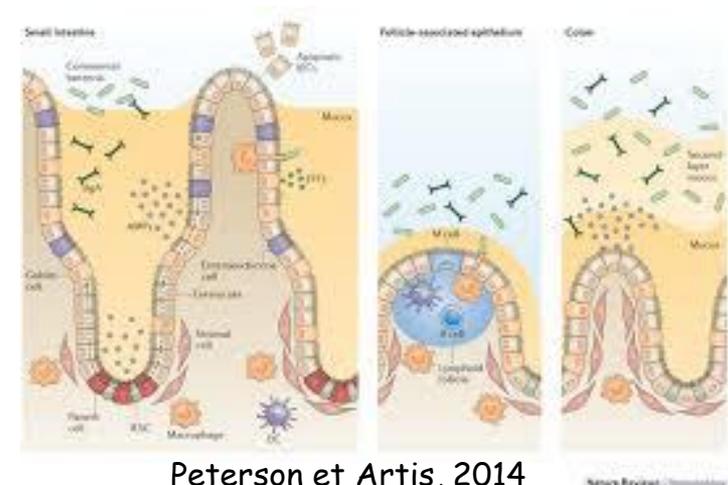


Stabilité de la composition
Caeca : contenu le plus stable

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) : $7,7 \times 10^{12}$ 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%

Effets du microbiote

Sur l'appareil digestif

Sur la physiologie digestive

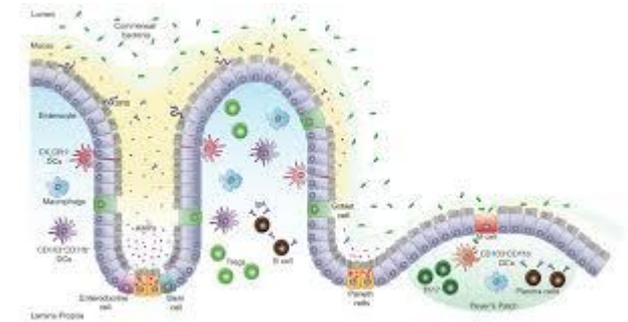
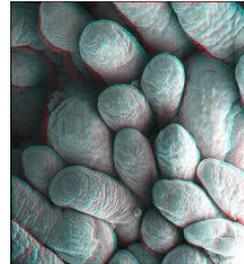
Développement de l'appareil digestif

Perturbation du microbiote les premiers jours

→ Conséquences

Structure
Fonctions

Système nerveux entérique



Muniz et al, 2012

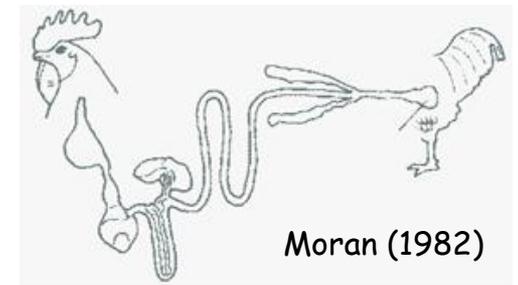
Sur la digestion

Jabot Amidon

Intestin grêle Compétition / Hydrolyse de composants résistants

Caeca Fermentation des composés non digérés (Aliment; Endogène)

Importance quantitative ?



Moran (1982)

Sur la santé digestive

Effet barrière :

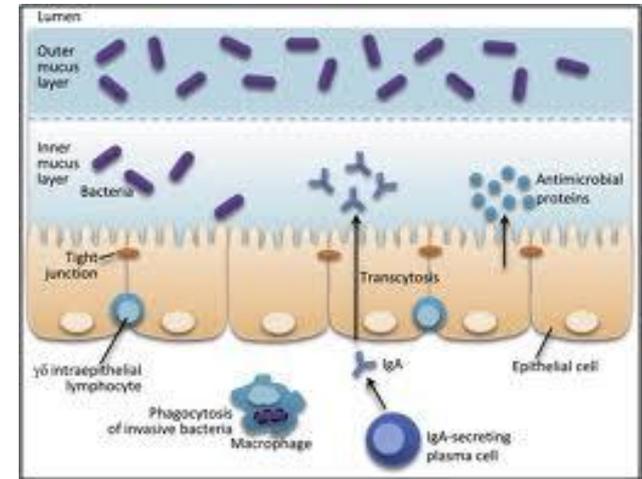
Protection contre les microorganismes **pathogènes**

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

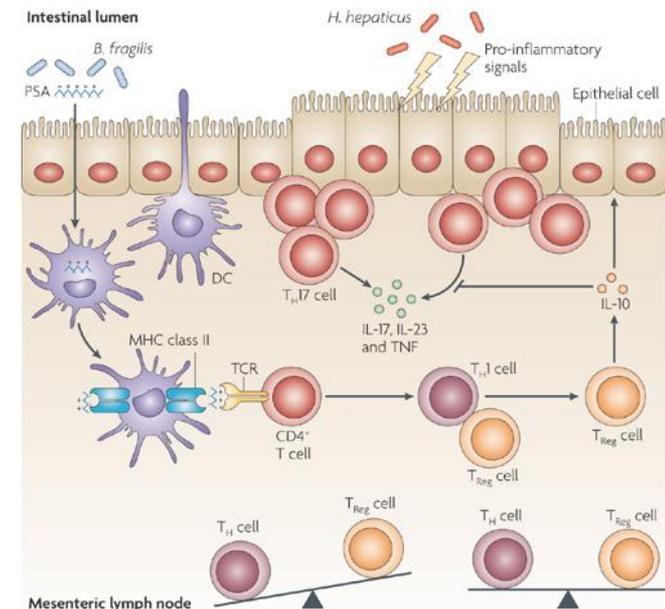
→ Inflammation physiologique, modérée permanente
(Klasing et al., 1991)

Production de **substances toxiques**

Détoxification de certains composants



Duerkop et al, 2009



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

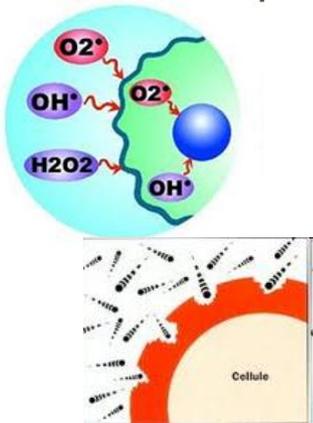


Génétique

Animaux à croissance rapide
Faible capacité pulmonaire / poids

Alimentation

Teneur élevée en lipides
Acides gras polyinsaturés

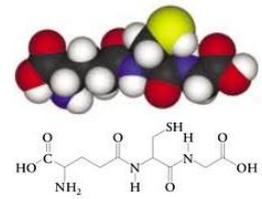


Production de radicaux libres

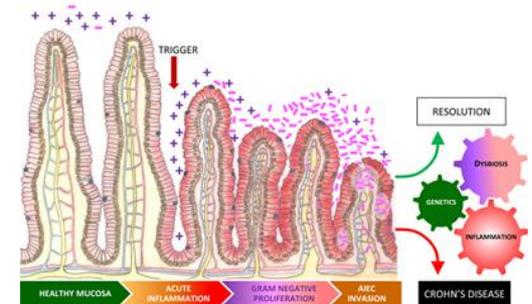
Stress oxydatif

Inflammation

Systèmes anti-oxydants

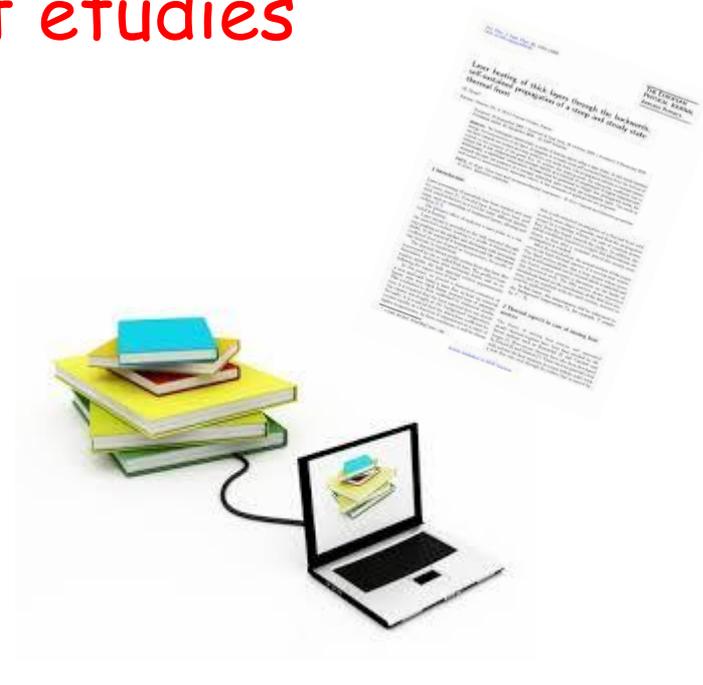
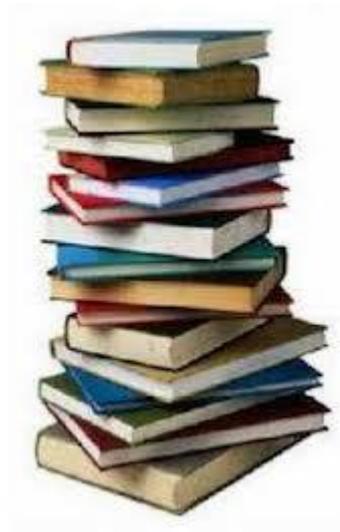


Glutathione molecule and structure



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

2. Moyens de contrôle de la santé digestive actuellement étudiés

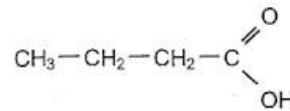
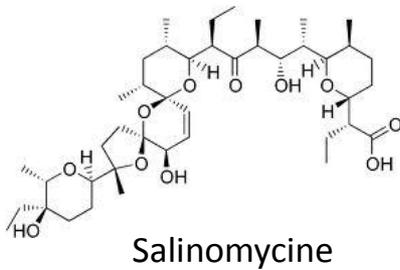




2.1. Alimentation



- a. Matières premières
- b. Anticoccidiens
- c. Additifs alimentaires



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

...

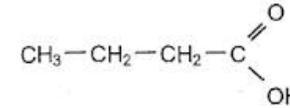
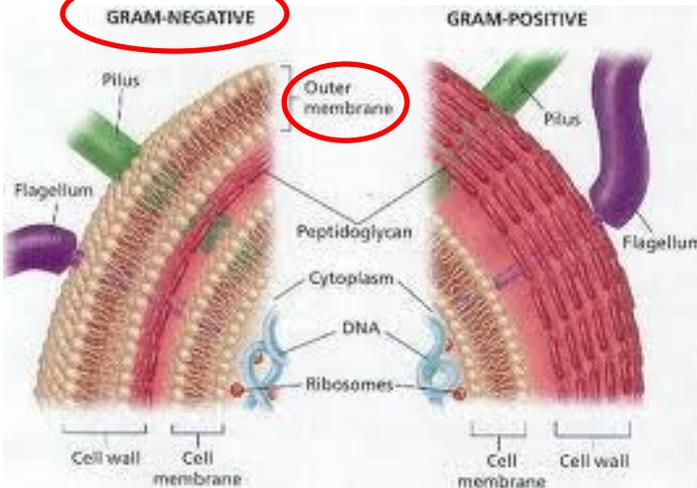
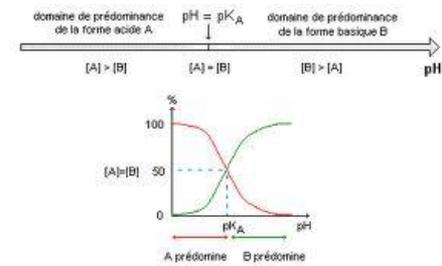
http://ec.europa.eu/food/food/animalnutrition/feedadditives/comm_register_feed_additives_1831-03.pdf (Avril 2014)

Seal et al, 2013; Cheng et al, 2014

Acides Organiques

Sur les bactéries : Hypothèses de modes d'action

Acides Gras à Chaine Courte (AGCC; $\leq C5$)



Condition acide ($\text{pH} < \text{pKa}$) : **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 $\text{R-COO}^- + \text{H}^+$

→ **Acidification** du cytoplasme

→ **Adaptation bactérienne** : $\searrow \text{pH} \rightarrow \searrow \text{RCOO}^-$

Neutrophiles \neq Tolérantes aux acides

Effets secondaires délétères

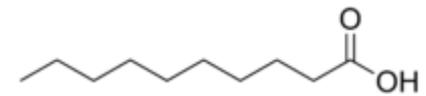
Stress osmotique

Perturbation du métabolisme cellulaire

...

Bactéries pathogènes Sous expression des gènes d'invasion

Sur les bactéries : Hypothèses de mode d'action



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

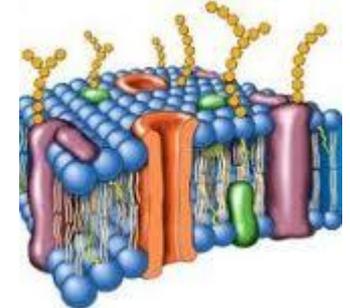
Cible principale : membrane cellulaire

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

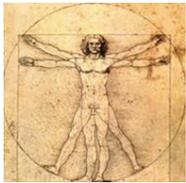
Effet sur l'animal

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

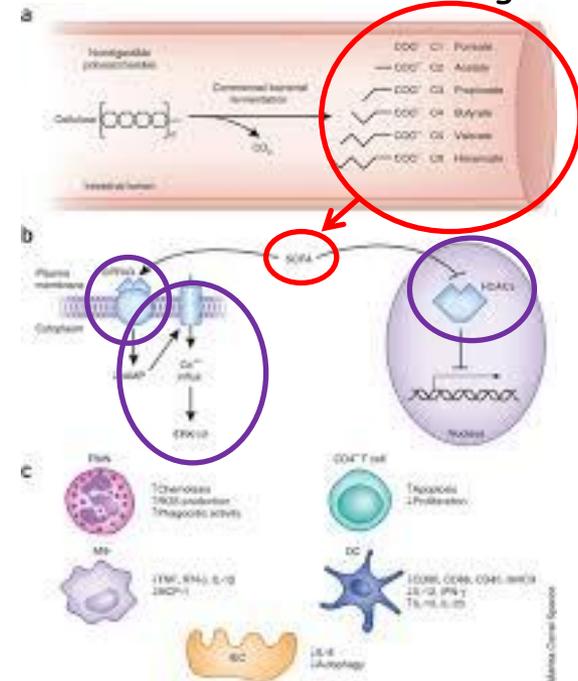


Au niveau de l'ADN :

Inhibition d' histone désacétylases (HDAC)

→ Régulation de l'expression des gènes

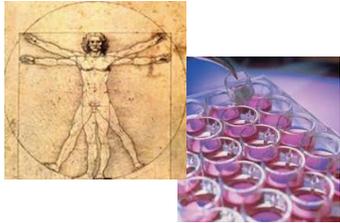
AG dans les contenus digestifs



Exemples d'effets sur l'animal

Propriétés immunomodulatrices

Régulation de l'inflammation



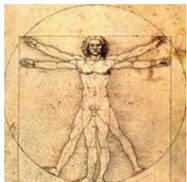
AGCC (Vinolo et al, 2011)



Butyrate (Zhang et al, 2011)

Inducteur de l'expression de gènes

→ Synthèse de peptides antimicrobiens



AGCC (Wang G., 2014)

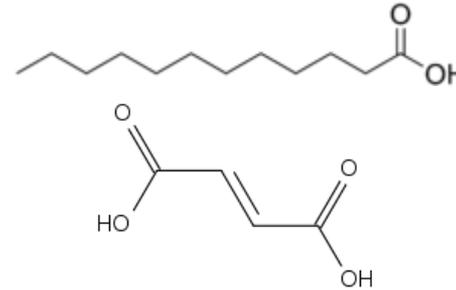
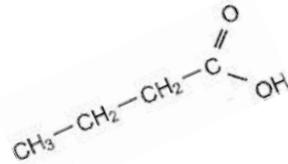


AGCC > AGCM > AGCL
(Sunkara et al, 2011, 2012)

Sans stimulation de
l'inflammation

L'effet des acides gras dépend de

Acide gras



pKa

Longueur de chaîne

Présence, nombre, position et orientation des doubles liaisons

Concentration

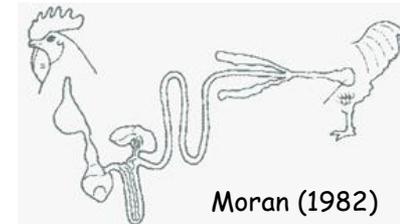
Animal

Etat physiologique

Milieu digestif

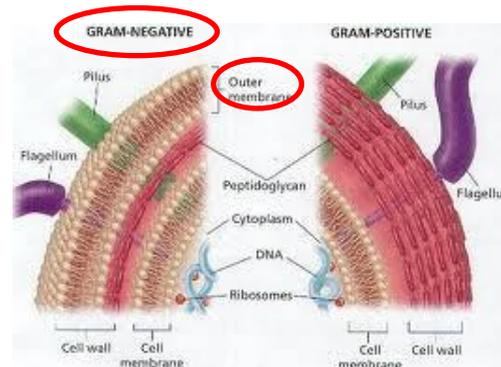
pH (pouvoir tampon des aliments)

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

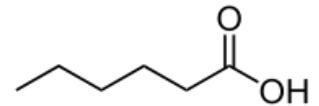
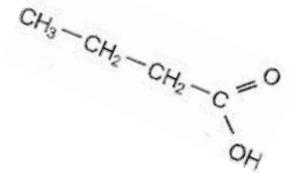
Effet antibactérien *in vitro* souvent supérieur aux acides gras

Libérer dans le TD sous l'action de la lipase

Effet *in vivo*

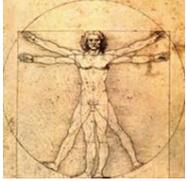
Synergie Plusieurs AGCC et/ou AGCM

→ + Faibles concentrations



Probiotiques

Produits d'exclusion compétitive



Pharma(co)biotique

(Shanahan et al, 2009; Caselli et al, 2013)



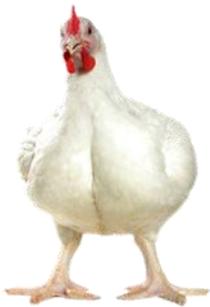
Concept initial de Metchnikoff (1907) : Homme
Nurmi et Rantala (1974) : Poulet

Définition de Fuller (1989) : Homme et animaux

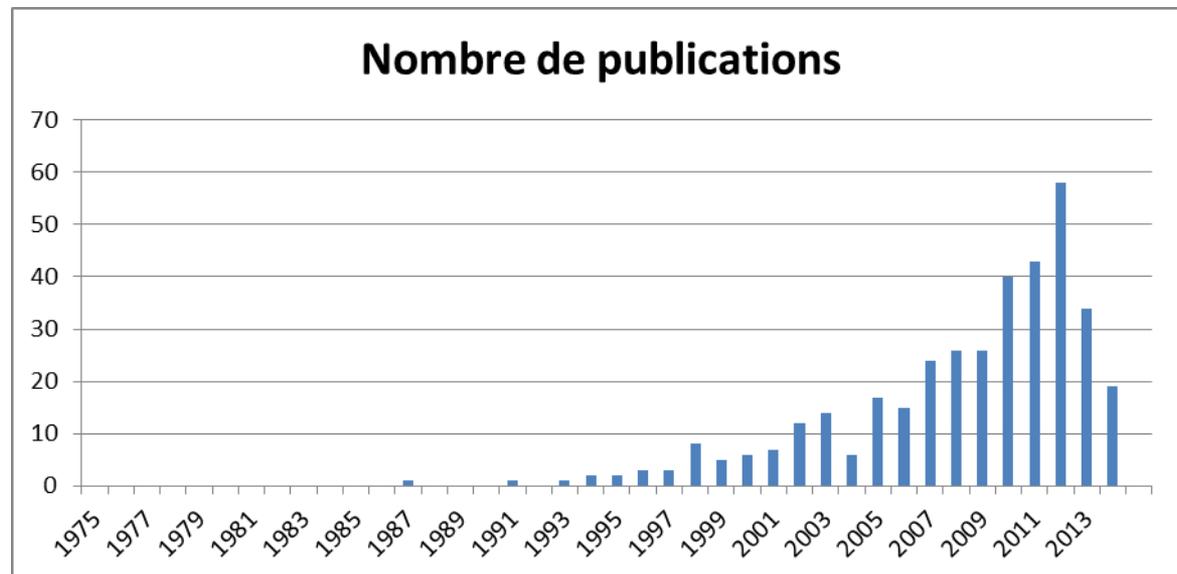
Définition de l'OMS et de la FAO (2001) / Recommandations (2002)

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

Minimum de 30×10^9 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 sécrétions 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

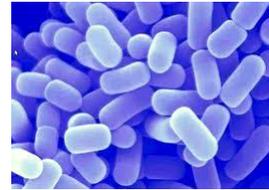
Résistance
aux traitement
thermiques
(granulation)

Présentation Libre ... encapsulée

Microorganismes fréquemment utilisés

Bactéries

Lactobacillus
Bifidobacterium



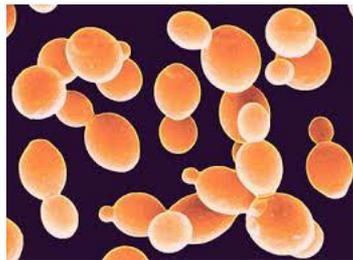
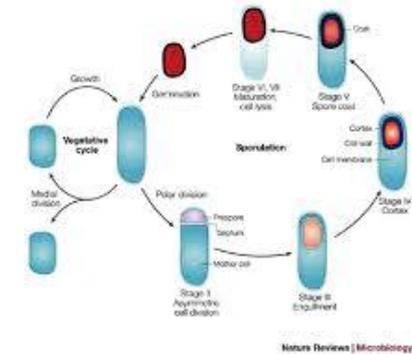
Espèces productrices de lactate

Bacteroides
Enterococcus
Lactococcus
Leuconostoc
Pediococcus
Propionibacterium
Streptococcus

Mélange de types bactériens

Bactéries formant des spores

Bacillus : B. subtilis, B. cereus



Levures

Saccharomyces
Aspergillus oryzae

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

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

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

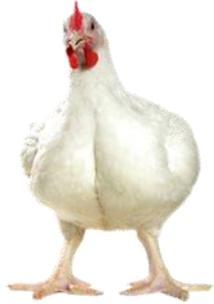
Ex: bactériocine

Effets immunologiques

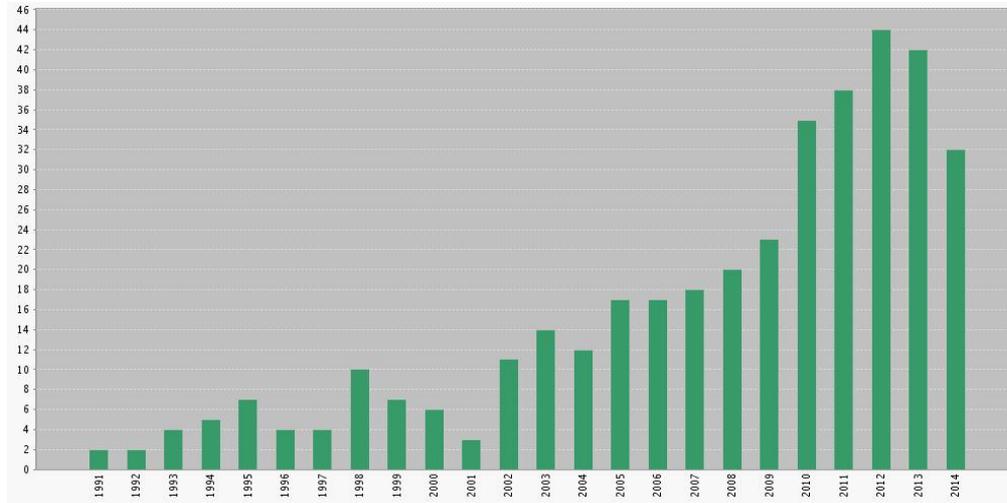
Effets endocrinologiques

Effets neurologiques

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

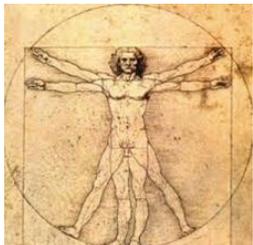
Bases de données en santé Humaine

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



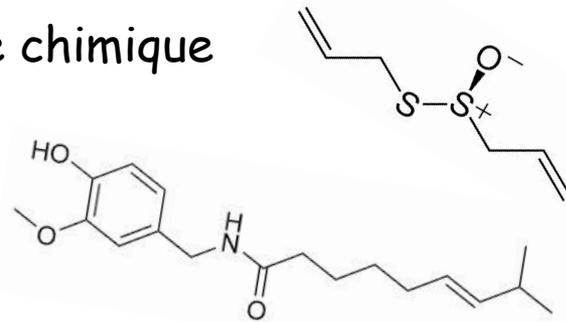
Métabolites secondaires

Très **grande diversité** de structure chimique

Plusieurs classifications

Scalbert et al (2011)

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



Catégories

Glucides

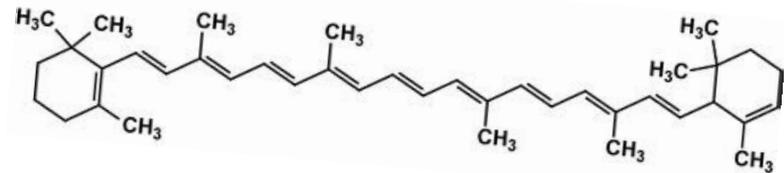
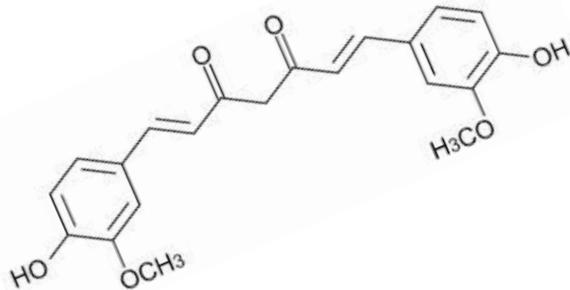
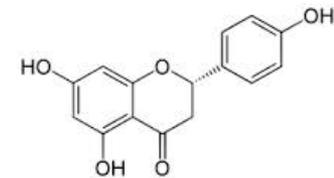
Acides organiques et lipides

Composés azotés

Alcaloïdes

Phénols

Terpénoïdes



Scalbert, et al (2011) ; Phenol Explorer

ChEBI, PubChem, HMDB, MetaCYC, KEGG, Stitch (EMBL); eBASIS



Huiles essentielles

Complexité ...



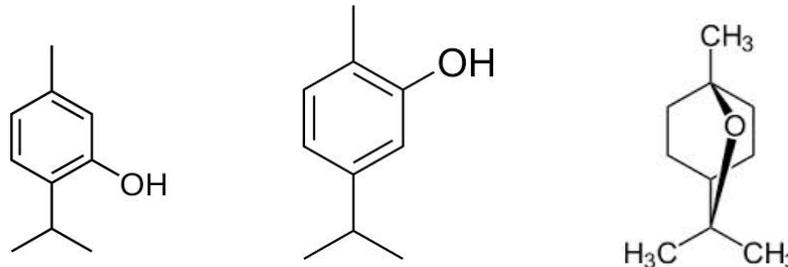
Classification Ex : Malecky (2008)

Catégories

Forme de la chaîne carbonnée (linéaire, mono ou polycyclique)

Famille

Fonction chimique



Catégories

Monoterpènes (C10) (+900)

Sesquiterpènes (C15) (+3 000)

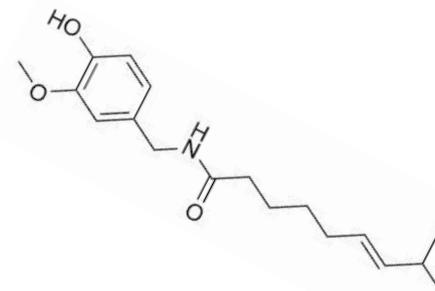
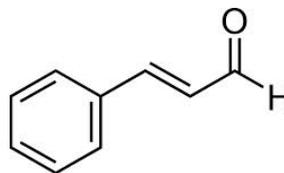
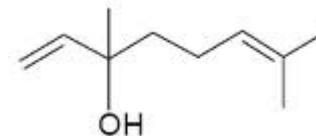
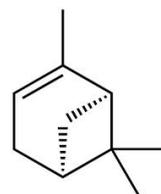
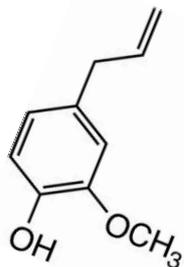
Diterpènes (C20) (+2 700)

Sesterpènes (C25) (+150)

Triterpènes (C30) (+1 700)

Tétraterpènes (C40)

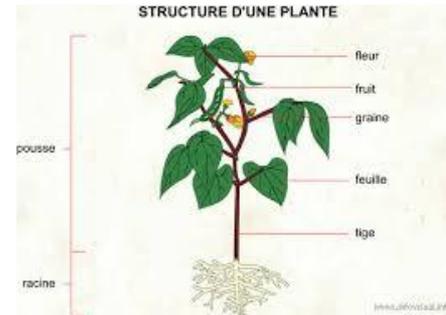
Polyterpènes (+8 isoprène)



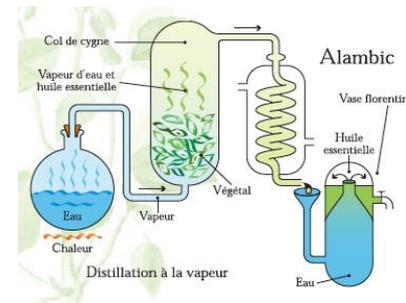
Composition chimique

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

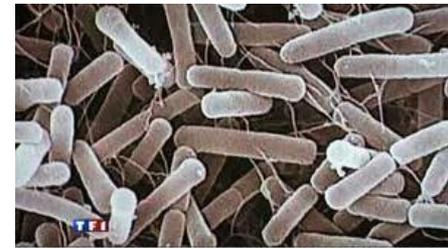
Exemple des huiles essentielles



Propriétés anti-microbiennes

Ex : Anti-bactériennes

In vitro

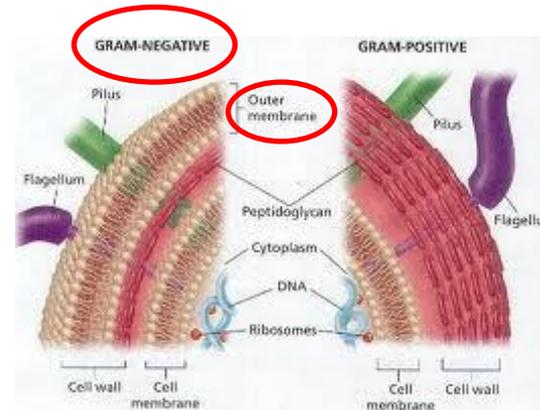


Effets négatifs sur la croissance des bactéries du TD

(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)

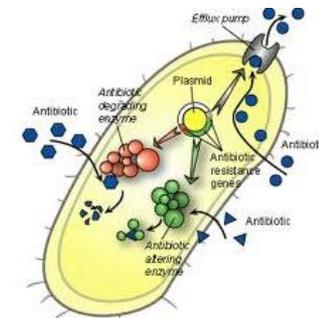
Stimulation de la croissance de certaines bactéries
(Ouwehand et al, 2010)

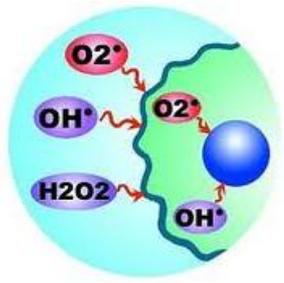


Création de résistance chez les bactéries

Molécule seule ...

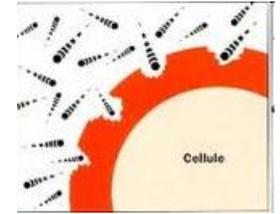
Mélanges complexes





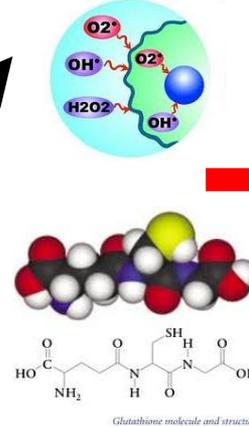
Propriétés anti-oxydantes

Stress oxydatif



Radicaux libres

Production
Elimination par des systèmes anti-oxydants

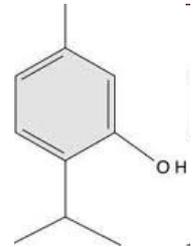


Stress oxydatif

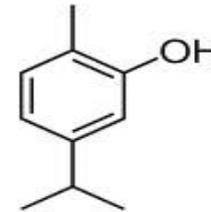
Propriétés anti-oxydantes

- Présence de groupes hydroxyles
- Composés phénoliques
- Hydrocarbures monocycliques
- Monoterpènes alcools, cétones, aldéhydes, hydrocarbures et éthers

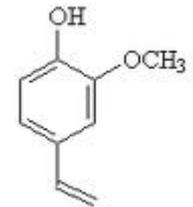
Thymol



Carvacrol



Eugénol



Mécanismes d'actions

Eboueurs de radicaux libres
Influence des systèmes anti-oxydants



Fortes concentrations → Effets pro-oxydants

Détection par des récepteurs spécifiques

Epithélium nasal

Oiseaux < Mammifères

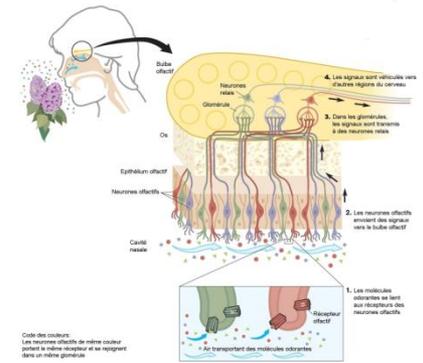


Molécules odorantes
Récepteurs : Neurones olfactifs

Bulbe olfactif

Cerveau

Comportement (Alimentaire ...)
 Physiologie digestive



<http://web.expasy.org/prolune/dossiers/O14/>

Cavité buccale

Molécules d'HE

Récepteurs gustatifs

Epithélium digestif (intestin grêle)

Molécules d'HE

Récepteurs

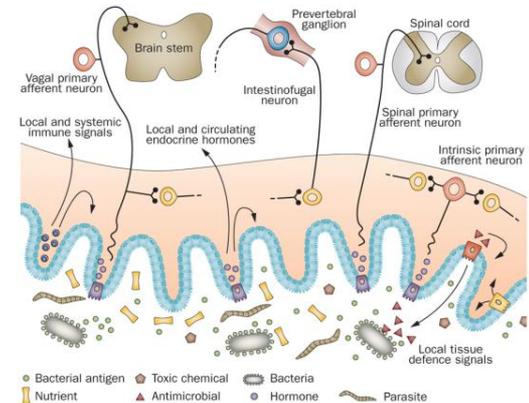
Cellules entérochromaffines

Récepteurs

Neurones entériques

Sérotonine

Physiologie digestive



Furness et al, 2013

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

Propriétés des HE dépendent de

Composants principaux

Pas de relation simple entre structure et fonction

Différences d'activité entre isomères / stéréo-isomères

Phénomènes de **synergie** / antagonisme

Composants mineurs (Wang et al, 2008)

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

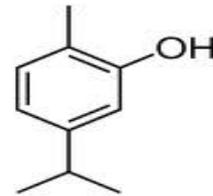
Composés non déterminés

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

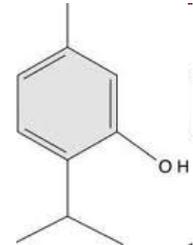


Toxicité : monoterpène cétone (camphre, thujone , ...)

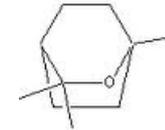
Carvacrol



Thymol

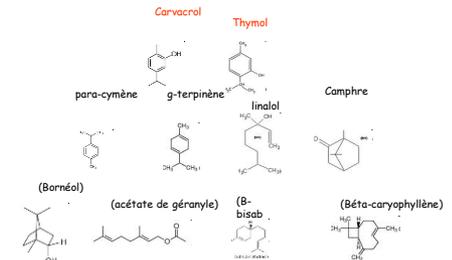
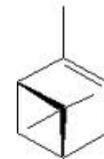


1,8-cinéole

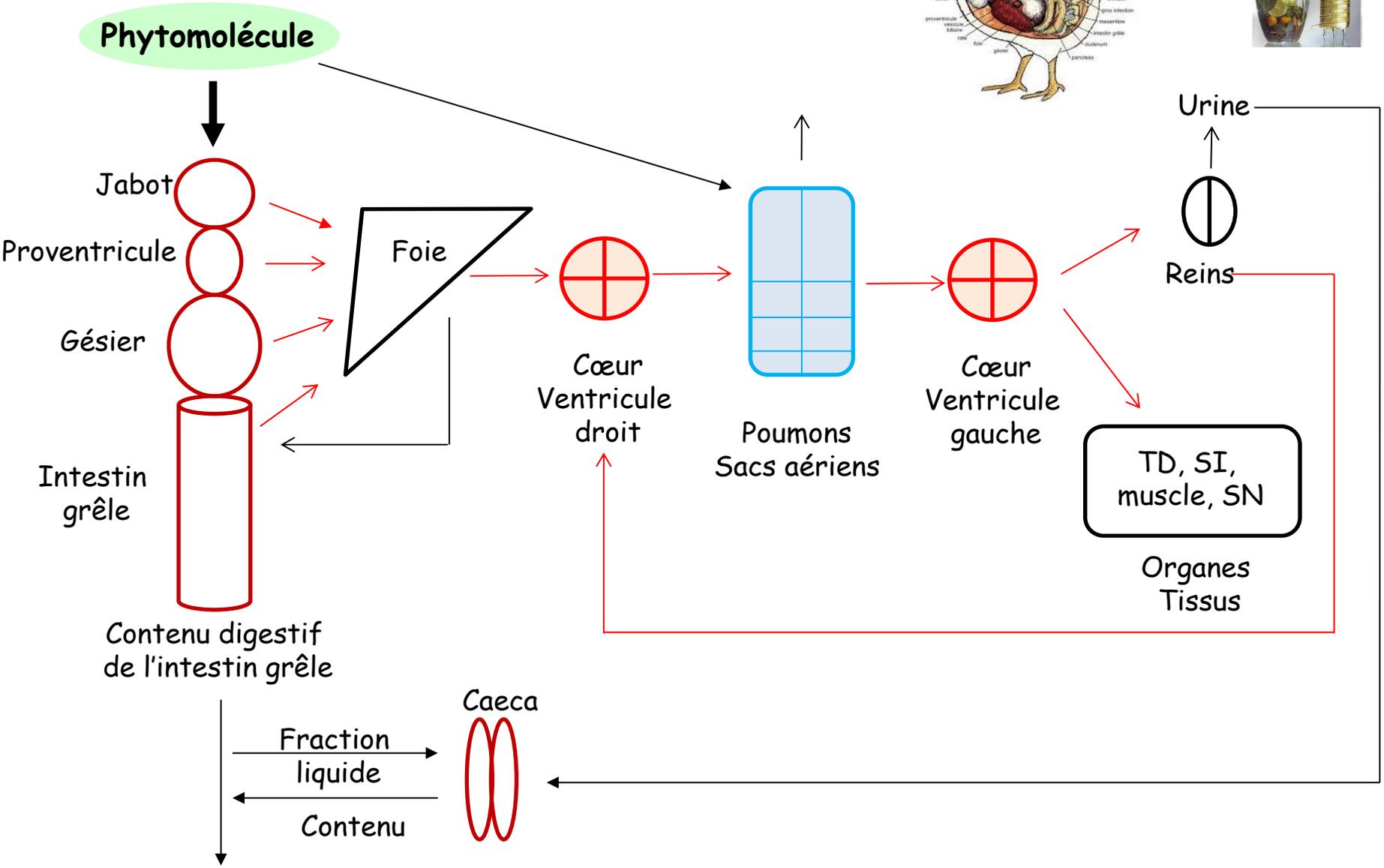
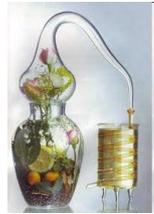
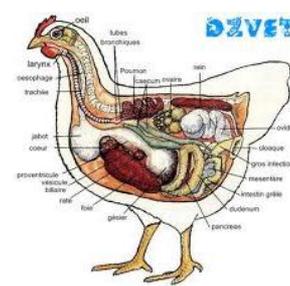


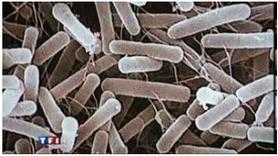
1,8-cineole

α -pinène



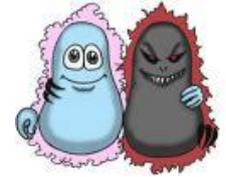
Devenir potentiel dans le corps





Effets chez l'animal

Effets sur le microbiote digestif (1)

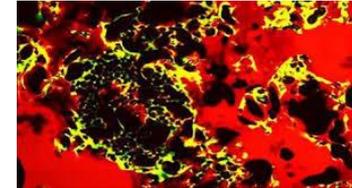


Dépendent de plusieurs facteurs

Matrice complexe des contenus digestifs (riche en MO)

→ 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*

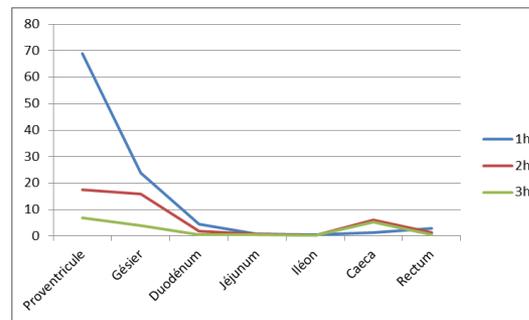


<http://www.gepea.fr>

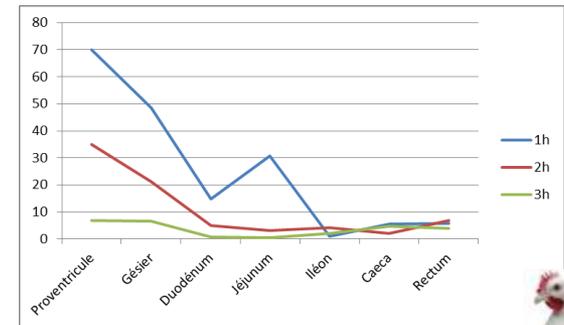
Absorption

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)

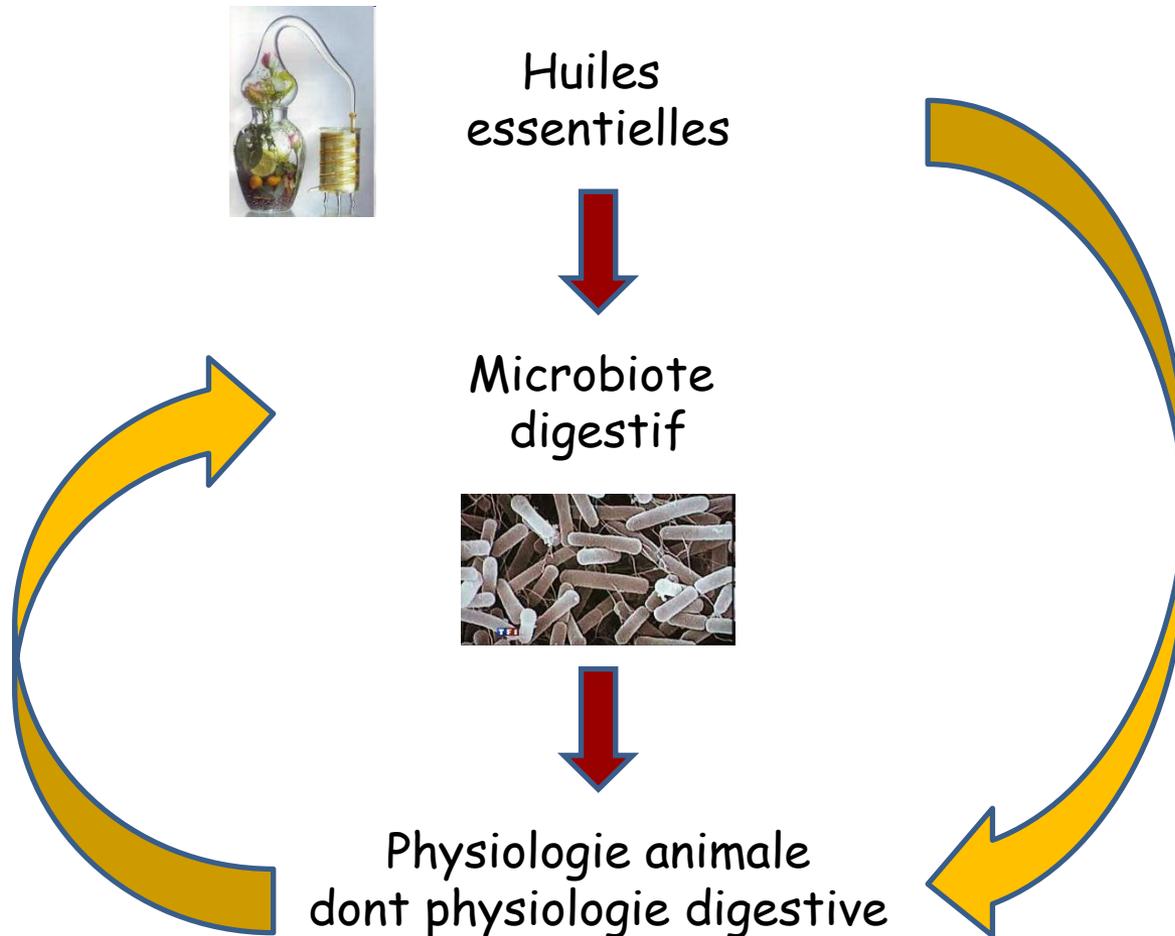


Modifications + importantes dans les caeca par rapport à l'intestin grêle
(Tiihonen et al, 2010; Guardia et al, 2011)

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

Effets chez l'animal

Effets sur le microbiote digestif (2)



Effets chez l'animal

Effets sur l'animal

Phytomolécules

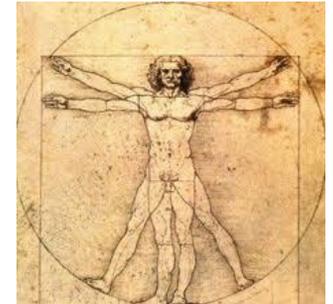
→ Effets sur l'animal

Au niveau cellulaire,
moléculaire,

Modification de l'expression des gènes
des protéines
des métabolites

Santé humaine (Ovesna et al, 2008)

OMIC : transcriptomique
protéomique
métabolomique

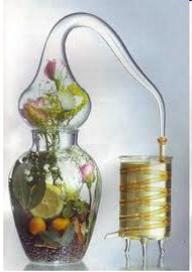


Animaux d'élevage

Nombre limité de
marqueurs biologiques



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

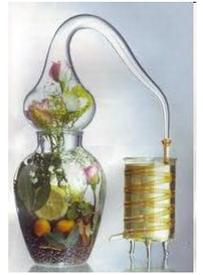


Effets sur l'immunité

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

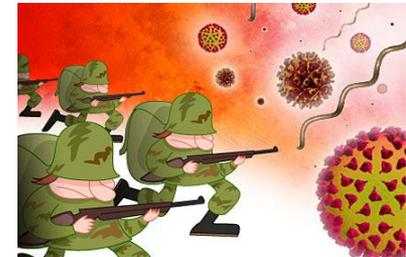


Brenes et Roura, 2010; Lee et al, 2010; Lillehoj et al, 2011; Mueller et al, 2012; Lu et al, 2014

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



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



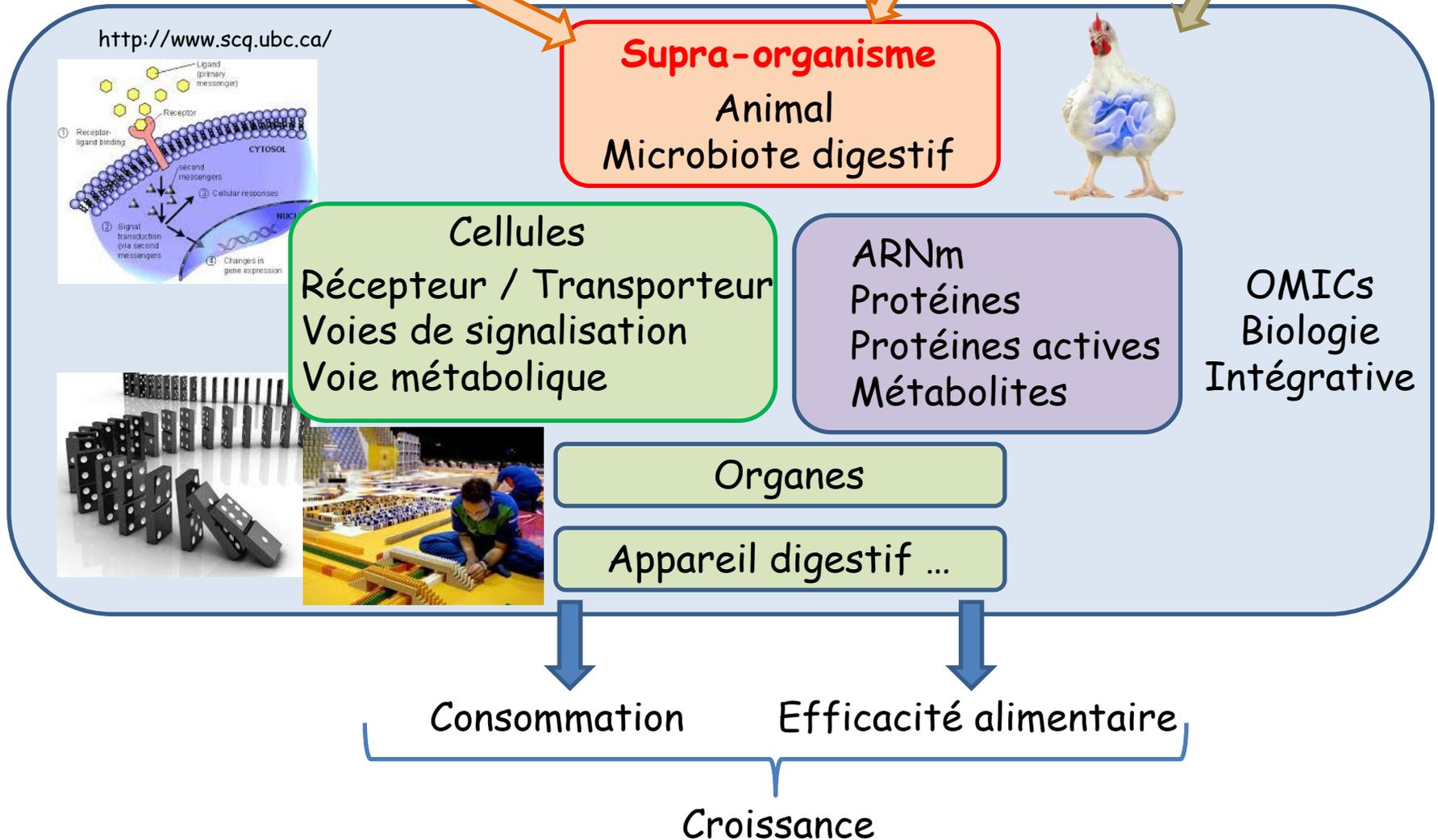
Additifs alimentaires

Molécule
Ou Σ Molécules

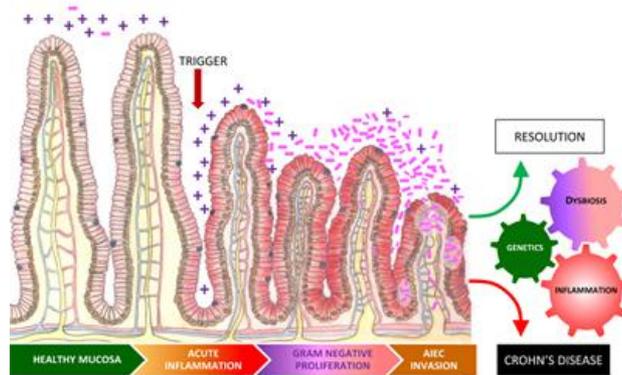
Microorganismes
Ou Σ Microorganismes

Aliment

Environnement
d'élevage

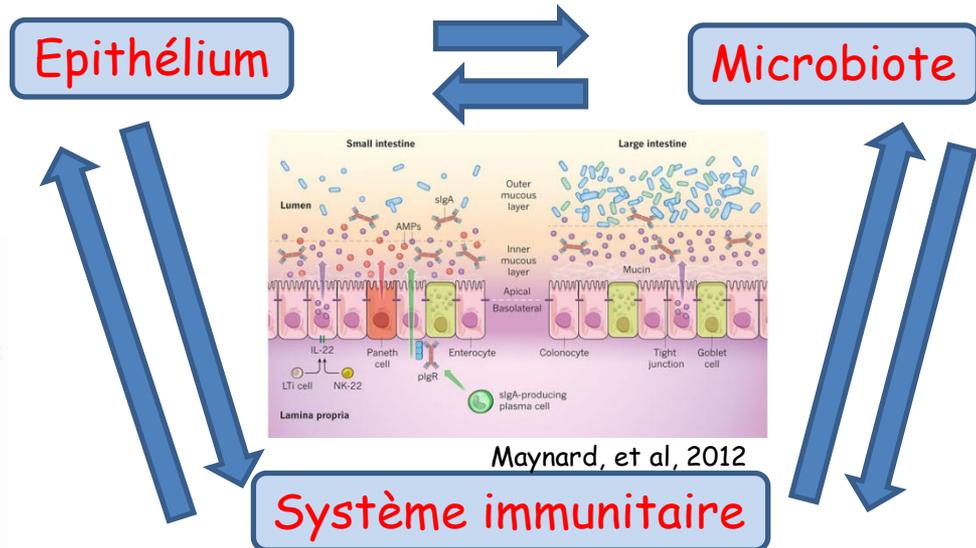


3. Conclusion



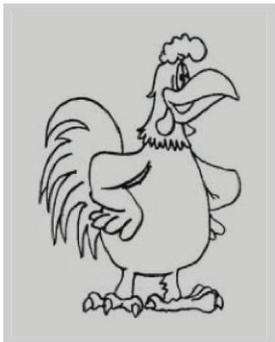
<http://www.news.cornell.edu/stories/2012/08/inflammation-drives-crohns-disease-says-study>

Santé digestive

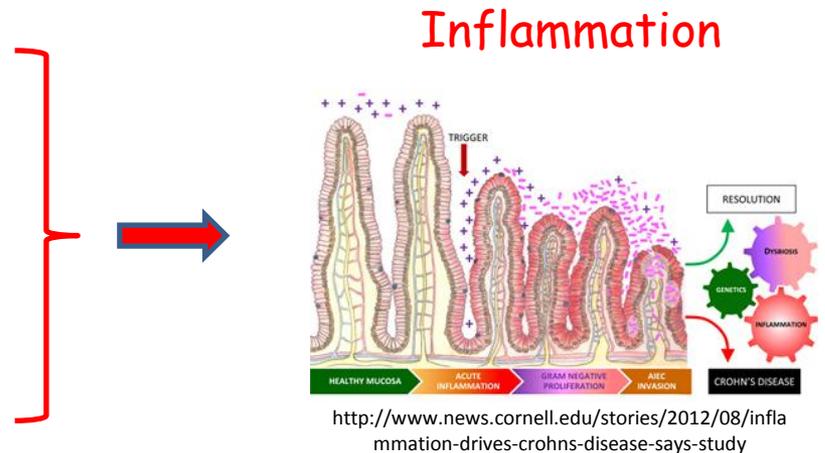


➔ Fonction de l'appareil digestif

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



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

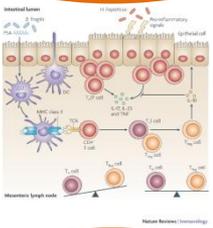


Aliment

Additifs alimentaires



Système immunitaire



Microbiote digestif



Cellules
Organes
du TD

ARNm
Protéines
Protéines actives
Métabolites

Approches globales
non ciblées OMICS

Biologie
intégrative

Connaissances

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

Environnement d'élevage

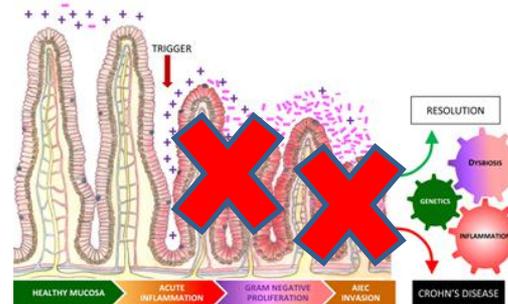
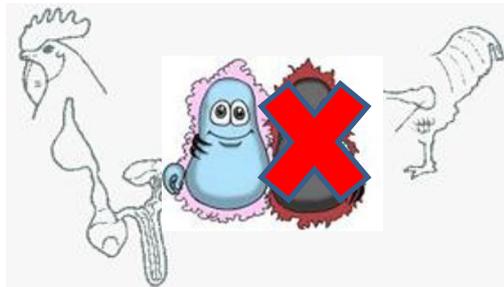


Génétique



Utilisation empirique
→ Utilisation rationnelle

Merci pour votre attention



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