

Le microbiote intestinal du porc: composition et liens avec la production et la santé

Jordi Estellé

UMR1313 GABI
INRA, AgroParisTech, Université Paris-Saclay
Jouy-en-Josas

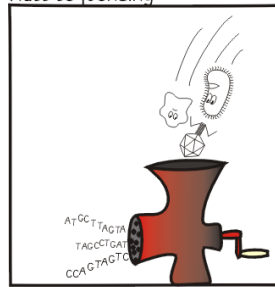


Comment étudier le microbiote?



vs.

Mass sequencing



by Viktor S. Poór

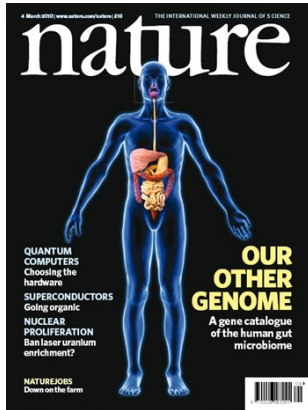
16S
"Shotgun"



.02

@JordiEstelle

Le métagénome humain:



Qin et al, Nature. March 2010

Intestinal human microbiota:

- > 3.3 M gènes (> x150 génome humain)
- 540000 gènes partagés ("core metagenome")
- Au moins trois enterotypes majeurs (Arumugam et al., Nature, 2011)
- >10M gènes (Li et al. Nat. Biotech. 2014)

A l'INRA: Dusko Ehrlich & Joël Doré (MetaGenoPolis)



.03

@JordiEstelle

ARTICLE

doi:10.1038/nature11450

A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes

Quantitative metagenomics reveals unique gut microbiome biomarkers in ankylosing spondylitis

GaoShiming Cai^{1,2}, Shenghui Li^{1,2}, Jianfeng Zhu^{1,2}, Fan Zhang^{1,2}, Sutsha Liang¹, Wenwei Zhang¹, Jintao Yang¹, Yangping Peng¹, Dongya Zhang¹, Zhuyue Jie¹, Wenxian Wu¹, Youwen Qin¹, Wenbin Xiao¹, Donghui Liu¹, Peikun Wu¹, Yali Dai¹, Xiaojun Sun¹, Zesong Li¹, Alfa Tang¹, Shitong Zhong¹, Yi Ran Xu¹, Minghui Wang¹, Qiang Feng¹, Methua Gong¹, Jing Yu¹, Yanyan Zhang¹, Ming Zhang¹, Xuezhong Jerson Raso¹, Gwenn Falony^{1,2}, Shujiro Okuda^{1,2}, Mathieu Almeida¹, Pierre Kenaan¹, Nicolas Pons¹, Jean-Michel Baron¹, Zhaoxi Zhang¹, Hua Chen¹, Ruitu Yang^{1,3,4}, Li¹, Huanming Yang¹, Jian Wang¹, S. Dusko Ehrlich¹, Rasmus Nielsen^{1,5}, Olef Pedersen^{1,3,5,6}, and Wang^{1,3,5,6}

Chengping Wen^{1,7}, Zhijun Zheng^{2,1}, Tiejun Shao^{1,1}, Lin Liu^{3,4,1}, Zhijun Xie^{1,1}, Emmanuelle Zhixing He¹, Wendi Zhong¹, Yongsheng Fan¹, Linshuang Zhang¹, Haichang Li¹, Chunyan Qian Xu², Jia Zhou¹, Shunfeng Cai¹, Dawei Wang¹, Yun Huang¹, Maxime Breban¹, Nan Qi and Stanislaw Dusko Ehrlich^{1,7}

RESEARCH

Open Access

A metagenomic study of diet-dependent interaction between gut microbiota and host in infants reveals differences in immune response

berg^{1,9}, Ivan V Ivanov^{4,5}, Laurie A Davidson^{1,4}, Jennifer S Goldsby⁴, David B Dahl², Sharon M Donovan¹ and Robert S Chapkin^{1,8*}

Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity

Amandine Everard¹, Clara Belzer¹, Lucie Geurts¹, Jannique P. Ouwerkerk¹, Céline Druart¹, Laure B. Bindels¹, Yves Guio¹, Muriel Derrien¹, Giulio G. Muccioli¹, Nathalie M. Delzenne¹, Willem M. de Vos^{1,2}, and Patrice D. Cani^{1,2*}

¹Metabolism and Nutrition Research Group, Walloon Excellence in Life Sciences and Biotechnology (MELBIO), Louvain Catholic University of Louvain, B-1200 Brussels, Belgium; ²Laboratory of Microbiology, Ghent University, B-9000 Ghent, Belgium; ³Department of Pathology, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Université catholique de Louvain, B-1200 Brussels, Belgium; ⁴Bioinformatics Research Group, Louvain Drug Research Institute, Université catholique de Louvain, B-1200 Brussels, Belgium; and ⁵Department of Immunology and Veterinary Biomedicine, University of Helsinki, 00014 Helsinki, Finland

Connections between the human gut microbiome and gestational diabetes mellitus

Ya-Shu Kuang^{1,1}, Jin-Hua Lu^{1,2,1}, Sheng-Hui Li^{1,1}, Jun-Hua Li^{3,4}, Jing Yuan^{1,2}, Jian-Rong He^{1,2}, Nian-Nian Chen^{1,2}, Wan-Qing Xiao^{1,2}, Shen^{1,2}, Lan Qiu^{1,2}, Ying-Fang Wu^{1,2}, Cui-Yue Hu^{1,2}, Wu^{1,2}, Wei-Dong Li^{1,2}, Qiao-Zhu Chen⁵, Hong-Wen Deng^{1,6}, er J. Papanicolaou⁷, Hui-Min Xia^{1,8,*} and Xiu Qiu^{1,2,*}


Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis

Nan Qin^{1,2*}, Fengling Yang¹, Ang Li¹, Edi Prifti^{3*}, Yanfei Chen^{4*}, Li Shao^{1,2*}, Jing Guo¹, Emmanuelle Le Chatelier¹, Jian Yao^{1,2}, Jinglian Wu¹, Jianwei Zhou¹, Shujun Xu¹, Lin Liu¹, Nicolas Pons¹, Jean-Michel Baron¹, Sean P. Kennedy², Pierre Levanand², Chunhui Yuan¹, Wenshao Ding¹, Yuanqing Chen¹, Xinjun Hu¹, Beiyang Zheng¹, Gairong Qian¹, Wei Xu¹, S. Dusko Ehrlich^{1,4}, Shusen Zheng^{1,5} & Lanjuan Li^{1,2}



.04

@JordiEstelle






nature
microbiology



LETTERS

PUBLISHED: 19 SEPTEMBER 2016 | ARTICLE NUMBER: 16161 | DOI: 10.1038/NMICROBIOL.2016.161

A reference gene catalogue of the pig gut microbiome


Liang Xiao^{1†}, Jordi Estellé^{2†}, Pia Küllerich^{3†}, Yuliaxis Ramayo-Caldas², Zhongkui Xia¹, Qiang Feng^{1‡}, Suisha Liang¹, Anni Øyan Pedersen⁴, Niels Jørgen Kjeldsen⁴, Chuan Liu^{1,5}, Emmanuelle Maguin⁶, Joël Doré^{6,7}, Nicolas Pons⁷, Emmanuelle Le Chatelier⁷, Edi Prifti^{7‡}, Junhua Li⁸, Huijue Jia¹, Xin Liu¹, Xun Xu¹, Stanislav D. Ehrlich^{7,9}, Lise Madsen^{1,3,10}, Karsten Kristiansen^{1,3*}, Claire Rogel-Gaillard^{2*} and Jun Wang^{1,3*}

.05







@JordiEstelle





Diversité maximale:

287 animaux: 17 race, 11 fermes, variabilité d'ages et aliment, 3 pays

- Native :
 - **France:** Creole
 - **Chine:** Bama, Ba Ring, Tibetan
- Races production
 - **France:** Large White (LW), Large White X Landrace, (Large White X Landrace) X Pietrain, Pietrain, Meishan
 - **Danemark:** (Landrace x Yorkshire) X Duroc
 - **Chine:** Large White et croises de Large White
- Modèles biomédicales
 - Yucatan
 - Pitman-Moore
 - MeLiM
 - Vietnamese

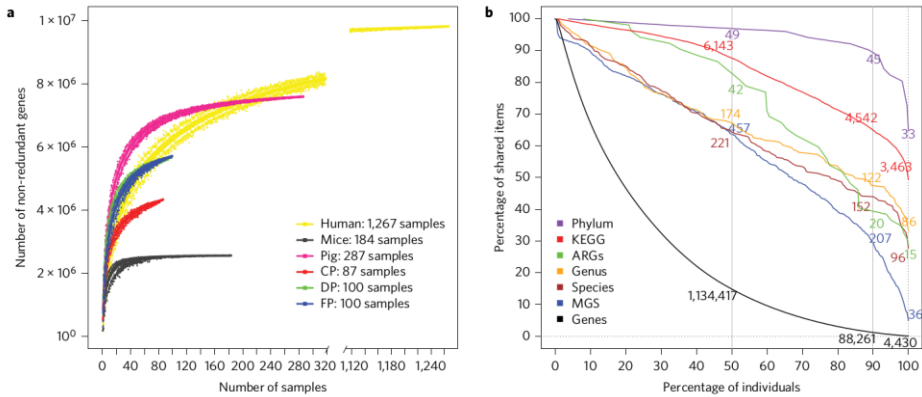



.06

@JordiEstelle

“The pig other genome”

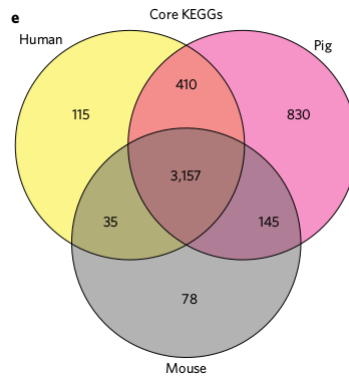
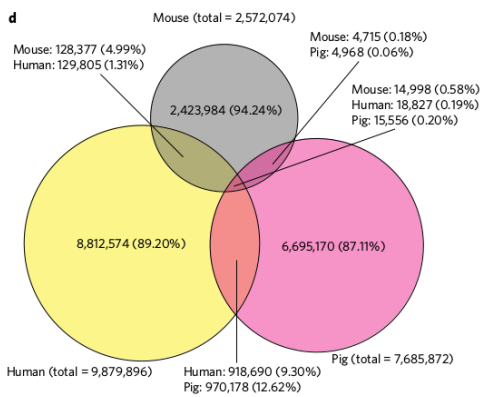
- > 7.6M gènes sur 287 échantillons



.07

@JordiEstelle

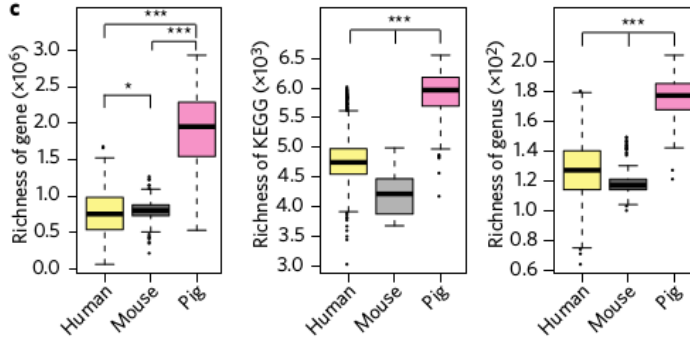
Porc vs. humain et souris



.08

@JordiEstelle

Porc vs. humain et souris



Pigs are richer!

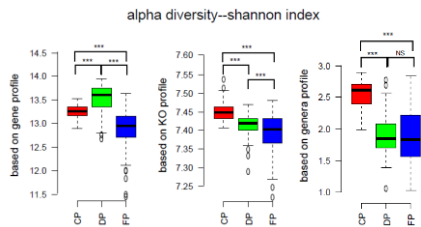
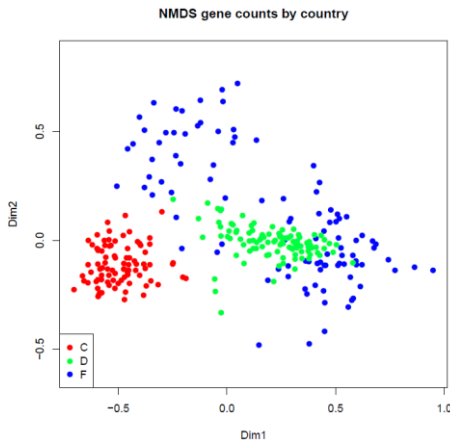


.09

@JordiEstelle

“The pig other genome”

- Stratification des échantillons par pays:

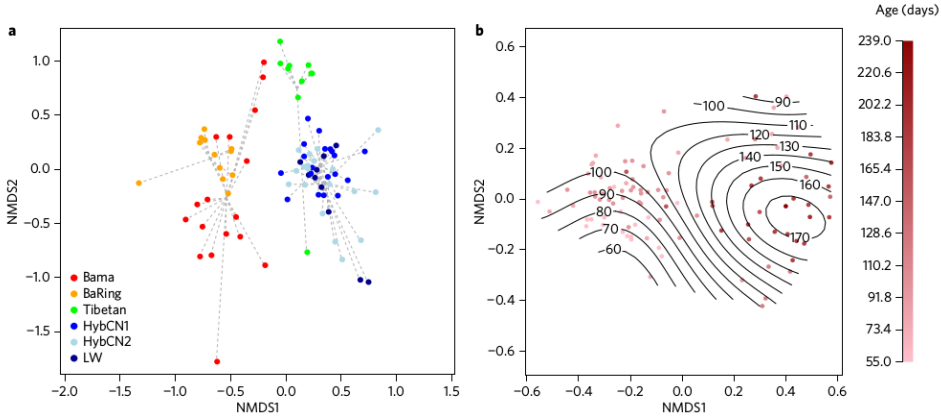


.010

@JordiEstelle

"The pig other genome"

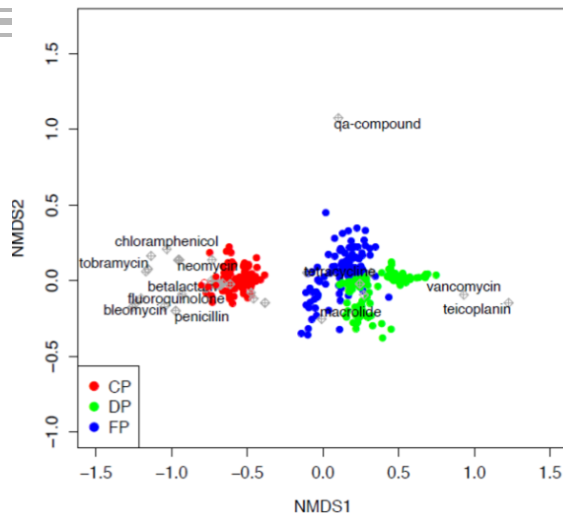
- Génétique et âge:



.011

@JordiEstelle

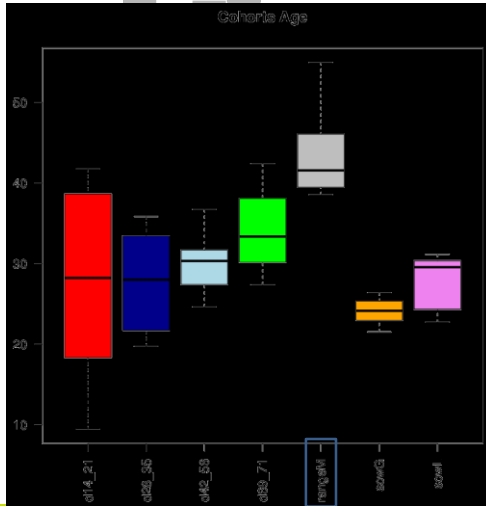
Prevalence resistance Ab



.012

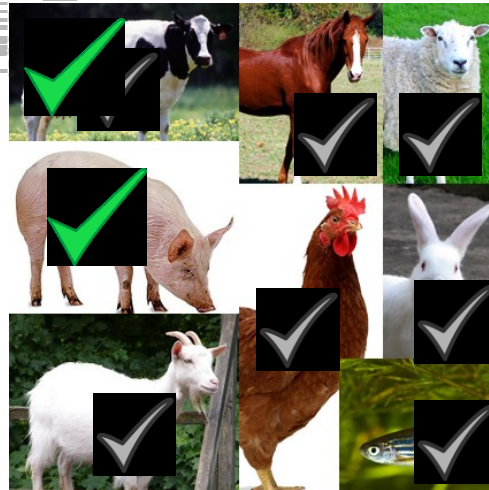
@JordiEstelle

Validation avec des échantillons indépendants en production



.015

@JordiEstelle



.016

@JordiEstelle

Challenge en production animale: la fin de l'usage indiscriminé des antibiotiques

- **Les schémas de sélection traditionnels ciblent des caractères de production** : croissance, poids, engraissement... pas la santé, ni le bien-être animal
- **Les nouvelles réglementations européennes**:
 - Favorisent le bien être animal
 - limitent l'usage prophylactique des antibiotiques
 - interdisent les antibiotiques comme facteurs de croissance
- **CHALLENGE** : dans ce contexte, comment obtenir des animaux robustes envers les pathogènes?

➔ Notre approche à GABI : biologie intégrative de la génétique de l'hôte **et du microbiote**



.017

@JordiEstelle

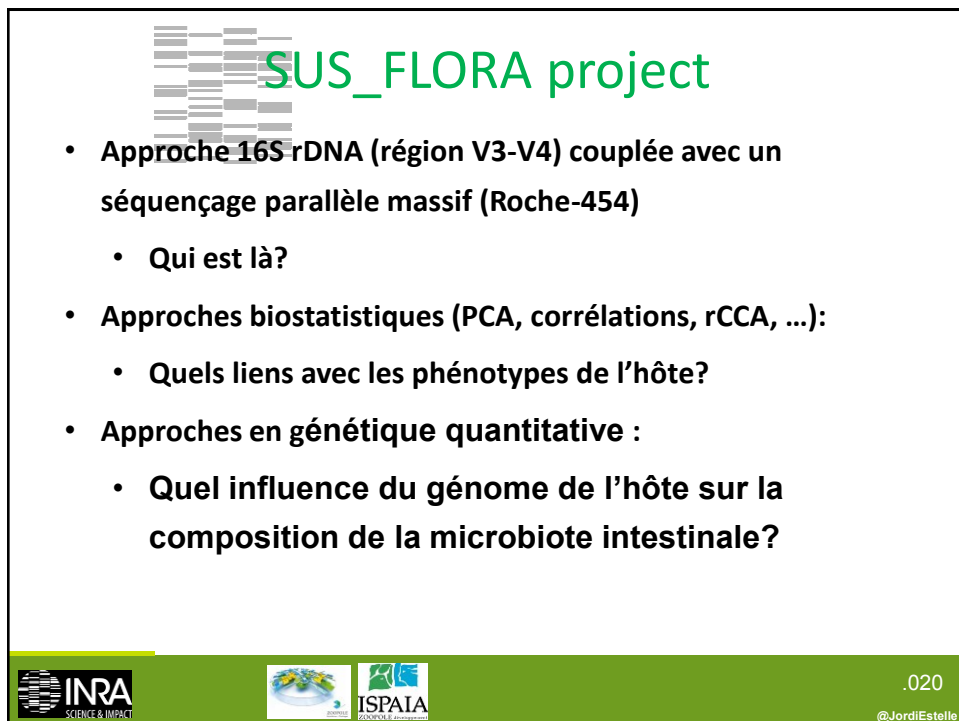
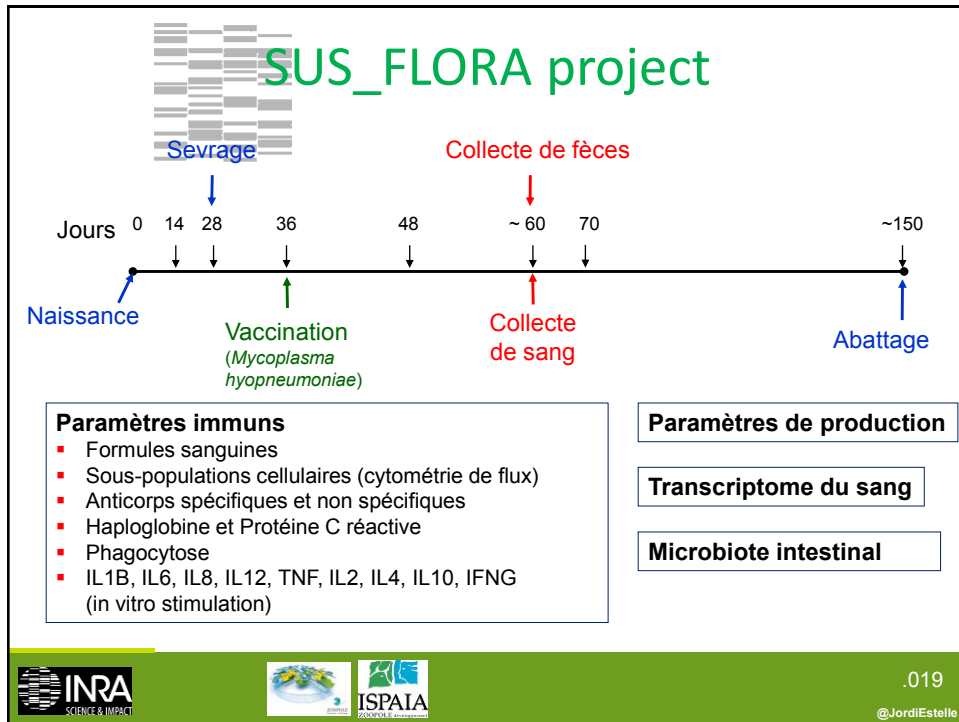
SUS_FLORA project

- INRA GABI, Jouy
 - J. Estellé, Y Ramayo-Caldas, N Mach, G Lemonnier, C Denis, S Bouet, F Andreoletti, JP Bidanel, C Larzul, **C Rogel-Gaillard**
- CEA LREG, Jouy
 - G Piton, JJ Leplat, S Vincent-Naulleau
- INRA MICALIS, Jouy
 - P Lepage, N Mach, F Levenez, J Doré
- INRA TOXALIM, Toulouse
 - L Guzylack, IP Oswald
- INRA ISP, Tours
 - M Berri, F Meurens
- INRA VIM, Jouy
 - N Bertho
- INRA GENESI, Le Magneraud
 - J Bailly, Y Billon
- BIOPORC, Le Rheu
 - MJ Mercat

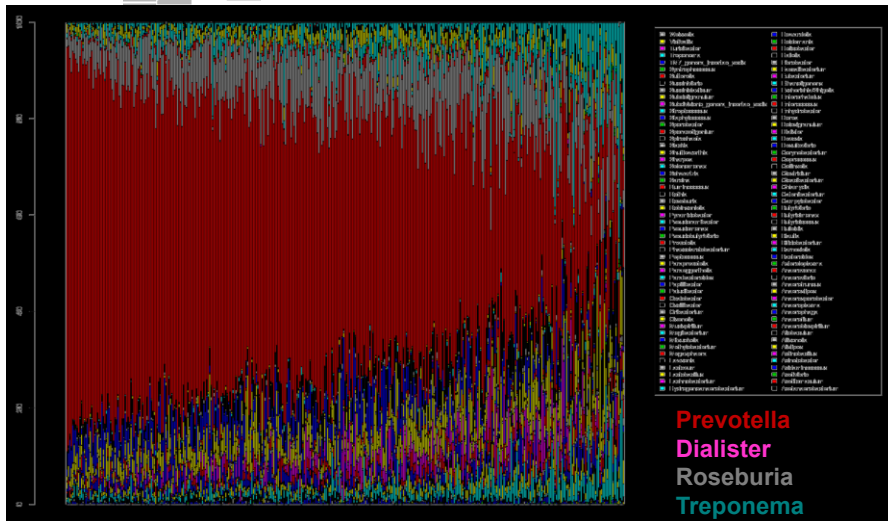


.018

@JordiEstelle



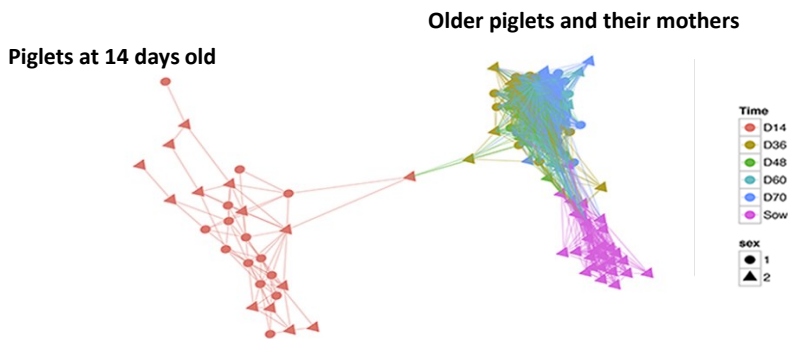
SUS_FLORA: microbiote intestinal 16S



.021

@JordiEstelle

SUS_FLORA: dynamique de l'implantation



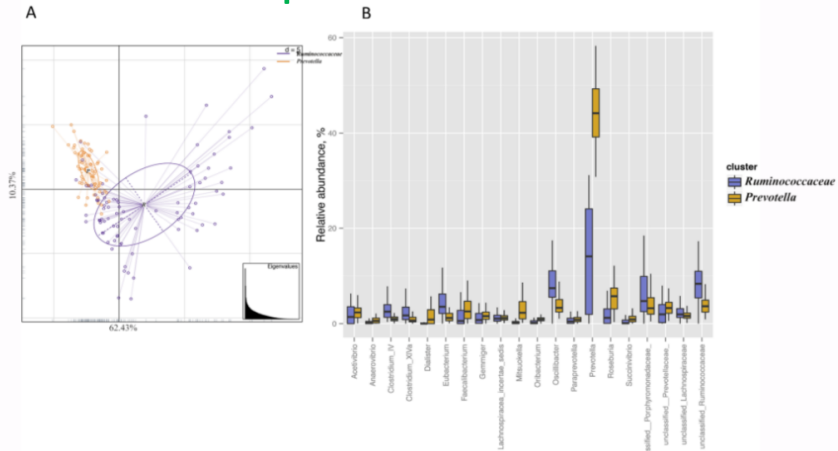
Mach et al., 2015, Environ Microbiol Rep



.022

@JordiEstelle

Deux "enterotype-like" clusters chez les porcelets



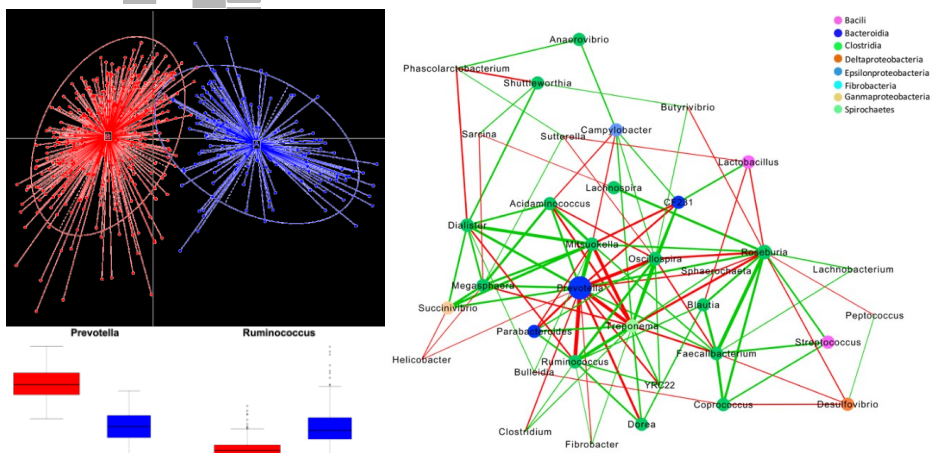
Mach et al., 2015, Environ Microbiol Rep



.023

@JordiEstelle

Enterotypes confirmés avec la population totale (>500 porcelets à 60 jours)



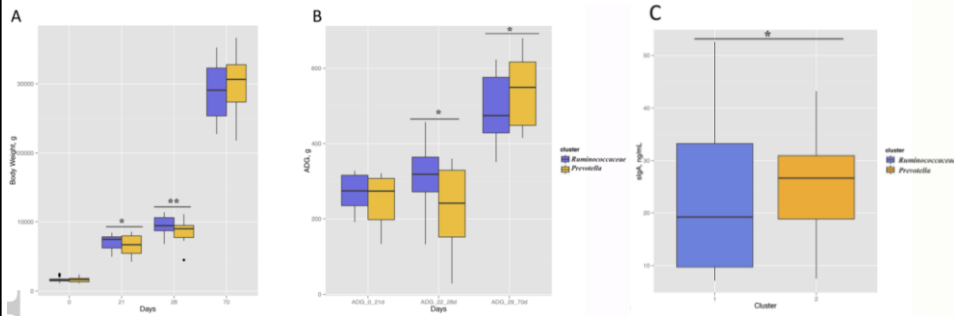
Ramayo-Caldas et al., 2016, ISME Journal



.024

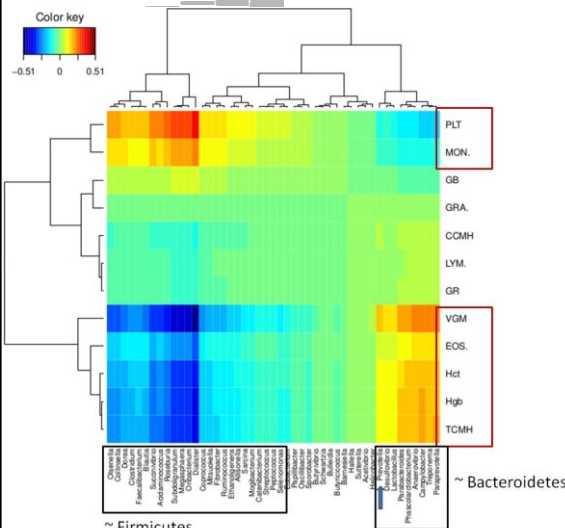
@JordiEstelle

“Enterotypes” associés à la croissance et IgA luminal



Mach et al., 2015, Environ Microbiol Rep
 Ramayo-Caldas et al., 2016, ISME Journal

SUS_FLORA: liens avec santé



- rCCA ANALYSIS**
- PLT: platelets
 - MON: monocytes
 - GB: white blood cells
 - GRA: granulocytes;
 - CCMH: mean cell hemoglobin conc
 - LYM: lymphocytes
 - GR: red blood cells
 - VGM: red cell distribution width
 - EOS: eosinophils
 - Hct: hematocrit
 - Hgb: hemoglobin
 - TCMH: mean cell hemoglobin

Quel potentiel en élevage?

- Etude conjointe de la variabilité génétique de l'hôte et du microbiote
- Caractériser les microbiotes favorables et les défavorables
- Identifier les leviers pour orienter le microbiote intestinal vers les compositions favorables: génétique, alimentation, pratiques d'élevage, etc

Le microbiote digestif: un acteur de la variabilité des caractères à prendre aussi en compte en production animale



.027

@JordiEstelle

PIGLETBIOTA ANR project (2015-2019):



- Jouy-en-Josas:
 - GABI, MICALIS, MOSAR, MGPS
- Rennes: PEGASE
- Toulouse: GENPHYSE
- Nouzilly: ISP, UE PAO
- Le Magneraud: GENESI



.028

@JordiEstelle

Enjeux et objectifs du projet

- Trouver des approches alternatives à l'usage préventif d'antibiotiques au sevrage est une priorité en élevage porcin
- Mettre en évidence les facteurs qui influent sur la **sensibilité des porcelets au sevrage** est un pré-requis pour identifier des leviers d'action et les utiliser en élevage:
 - Génétique de l'hôte
 - Microbiote
 - Environnement (nutrition, etc)
 - ... et les interactions!



.029

@JordiEstelle

Perspectives et impacts du projet

- Mise en évidence des paramètres qui conditionnent la sensibilité/robustesse des porcelets au sevrage par des approches de génétique, métagénomique et biologie intégrative:
 - *Y a-t-il des porcelets plus robustes que d'autres au moment du sevrage à cause de leur patrimoine génétique et/ou leur microbiote intestinal?*
- Identification de moyens d'action pour améliorer la robustesse au sevrage tout en limitant l'usage des antibiotiques:
 - *Peut-on agir sur les porcelets pour les rendre plus robustes au moment du sevrage et éliminer le besoin d'une prophylaxie basée sur les antibiotiques?*
- Contribution à réduire les risques d'antibiorésistances liées aux pratiques en élevage:
 - *Perspective "One-health" et gestion intégrée de la santé*



.030

@JordiEstelle



Le microbiote intestinal du porc: composition et liens avec la production et la santé



Jordi Estellé

UMR1313 GABI (Génétique Animale et Biologie Intégrative)
INRA, AgroParisTech, Université Paris-Saclay
Jouy-en-Josas

