

Compte-rendu de la journée de réflexion consacrée à la nutriginomique Mardi 3 mars 2009

La nutriginomique est l'application de la génomique à la nutrition, c'est-à-dire tout ce qui concerne

- l'effet des nutriments sur l'expression des gènes ;
- l'utilisation de la génomique pour étudier la fonction de nutrition (ingestion, digestion, métabolisme)

La prise en compte du microbiote intestinal, qui contrôle en partie l'efficacité digestive, la physiologie et l'immunité intestinale, passe aujourd'hui par la génomique de l'environnement microbien ; on parle de métagénomique.

Liste des participants

Nom	Prénom	Appartenance
CARIOU	Sophie	Ferme Marine du Douhet
CARRE	Bernard	INRA - URA
COUDURIER	Bernard	INRA - ANR
COULON	Jean-Baptiste	INRA - PHASE
DORE	Joël	INRA - MICA
DURAND	Henri	Lallemand SAS
FLORI	Laurence	INRA - GABI
FORANO	Evelyne	INRA - MICA
GIDENNE	Thierry	INRA - PHASE
GRASTEAU	Sandrine	INRA - URA
GUILLOU	Florian	INRA - PHASE
HERPIN	Patrick	INRA - CODIR APA
HUBERT	Pascale	INRA - AGEANE
LAUREAU	Stanislas	Ecloserie - EMG
LEVADOUX	Marine	CIPA
MARIE-ETANCELIN	Christel	INRA - SAGA
MOISAN	Marie-Pierre	INRA - PsyNuGen

Nom	Prénom	Appartenance
MONGET	Philippe	INRA - AGEANE
MORGAVI	Diego	INRA - PHASE
NALIN	Renaud	LIBRAGEN
OSWALD	Isabelle	INRA - URPT
PEREZ	Jean-Marc	INRA - PHASE
TRAVEL	Angélique	ITAVI

MICA : Microbiologie de la chaîne alimentaire
 PHASE : Physiologie animale et systèmes d'élevage
 URA : Unité de recherches avicoles
 PsyNuGen : Psychoneuroimmunologie, nutrition et génétique
 URPT : Unité de recherches pharmacologie toxicologie
 AGENAE : Analyse du génome des animaux d'élevage
 SAGA : Station d'amélioration génétique des animaux
 CODIR APA : Comité de direction Animaux et produits animaux
 GABI : Génétique animale et biologie intégrative

Les constats

Chez les espèces d'élevage, il existe actuellement très peu d'études sur les effets de la microbiote symbiotique du tractus gastro-intestinal chez l'animal hôte. Or ce thème présente beaucoup d'applications potentielles car la microbiote (terme qui représente l'ensemble de la flore et de la faune gastro-intestinale) contribue d'une manière importante à la nutrition, le développement et la santé de l'hôte. Exemples d'applications potentielles : augmenter l'efficacité alimentaire, améliorer la réponse immunitaire, diminution des rejets (NH₃, CH₄),...

Les avancées technologiques permettent de relever le défi : le séquençage du répertoire de gènes du microbiote est maintenant possible et la technologie de clonage de fragments d'ADN permet une approche fonctionnelle avec identification des gènes. Un goulot d'étranglement subsiste toujours dans le traitement de ces millions de données au plan statistique, traitement qui nécessite d'importantes ressources en bioinformatique.

Ageneae / Genanimal a jusqu'à présent très peu traité les questions de nutrition dans les programmes de génomique. Cela est certainement dû à la nature des partenaires actuels qui sont essentiellement des éleveurs. L'introduction de nouveaux partenaires comme les industriels de l'alimentation animales, ou de productions de probiotiques, ... pourrait permettre de porter ces nouvelles questions.

Côté nutrition humaine, le sujet est beaucoup plus avancé. La création d'un consortium a permis de jeter les premières bases du métagénome du microbiote intestinal de l'homme et d'en étudier le rôle potentiel sur le métabolisme de l'organisme.

Le microbiote intestinal est aussi un vrai organe important pour la santé et le système immunitaire (cf. dossier scientifique de la protection démontrée de la levure vis à vis de certains pathogènes).

Plusieurs sociétés en France travaillent au développement de procédés pour la fabrication de molécules à partir de la diversité bactérienne (création de banques et commercialisation, exploration de génomes à partir de criblages fonctionnels). Les domaines d'interface sont : aliments/micro-organismes, micro-organismes/hôte, micro-organismes/cellules et microbe/microbe. Au moins 4 projets sont déjà en cours sur ce thème de l'efficacité alimentaire auprès de la société LIBRAGEN.

Globalement, le microbiote intestinal varie en fonction du régime alimentaire, de la prise d'antibiotique ou autres, mais il "revient à l'équilibre" assez rapidement. Enfin, il semble qu'il existe des "associations préférentielles" entre haplotype de l'hôte et la composition du microbiote.

Des questions restent posées :

- Cinétique d'implantation des microbiotes chez le jeune
- Effets du microbiote sur l'expression des gènes chez l'animal
- Interaction avec des microbiotes exogènes (probiotiques)
- Indicateurs permettant de mesurer l'aspect résistance et résilience (= plasticité génomique ?)
- Critères indiquant si un microbiote est mature ou si il va encore évoluer
- Modulation du microbiote en fonction des habitudes alimentaires

Différenciation en fonction des régimes herbivore / carnivore : approche comparée.

Pour information, un bilan succinct (écrit par Joël Doré) du travail fait sur le microbiote humain est présenté en annexe.

1. Les études espèce par espèce

Pour l'ensemble des 4 espèces concernées (bovins, porcins, poules et poissons), le budget disponible sera moins important que dans le domaine humain. Il convient dans tous les cas de se poser les bonnes questions dès le départ.

On constate que les problématiques sont différentes selon les espèces. Cependant deux grandes axes majeurs émergent : 1) l'importance relative du microbiote et de la motricité gastrique et intestinale en ce qui concerne la digestibilité des fibres, 2) l'importance du microbiote dans la maturation et le fonctionnement du système immunitaire. Pour ces deux thématiques, a été souligné en réunion la pertinence d'utiliser le lapin comme modèle d'étude (et aussi comme espèce d'intérêt en tant qu'animal de rente).

Ruminants

Chez les ruminants, le microbiote est responsable jusqu'à 90% des digestions environ pour des animaux à l'entretien. Peu d'informations sont disponibles sur l'aspect immunité. Chez le ruminant, la mise en place du microbiote est très rapide. Les bactéries se trouvent dans le rumen avant même le sevrage. Le microbiote est acquis dès la naissance, au moins d'un point de vue fonctionnel. Des projets de métagénomiques de ruminants existent déjà (Canada, Australie, USA).

Porcs et lapins

L'importance du microbiote sur le système immunitaire est capitale. L'équipe de Claire Rogel-Gaillard dépose d'ailleurs un projet en ce sens à l'ANR 2009 : projet SUSFLORA, suite du projet IMMOPIG retenu à l'ANR 2006.

Chez les porcs le microbiote est responsable de 15 % des digestions environ, alors que chez le lapin, monogastrique et herbivore, le microbiote caeco-colique est responsable

d'au moins un tiers de la digestion. Des projets ANR impliquant le lapin seront déposés en 2009 et en 2010 sur les thématiques mentionnées en introduction.

Poulets

Chez le poulet, le microbiote est responsable de 5 % des digestions environ. La digestibilité chez le poulet est variable entre animaux, et est liée au bon fonctionnement du tractus digestif supérieur. Les bactéries ont un impact négatif sur l'efficacité alimentaire (si l'on compare le contexte sans germe au contexte conventionnel), mais stimulent le système immunitaire comme chez le porc ou le lapin.

L'impact du microbiote intervient directement sur l'animal. Cet impact est à analyser compartiment par compartiment (gésier, intestin grêle, caeca). On constate que les micro-organismes n'ont pas le même impact selon l'étage du compartiment digestif. Il est probable que les microbiotes dominants diffèrent d'un compartiment à l'autre.

Poissons

Très peu d'informations sont disponibles pour les poissons. Des études commencent sur le pacou, poisson herbivore. Chez le poisson, il est possible d'utiliser des clones (et des conditions contrôlées d'élevage sans germes ??) pour évaluer les effets respectifs de l'alimentation et du microbiote seuls, "à génomes identiques".

La nutriginomique ne se réduit pas à ces aspects du microbiote. Cependant, le volet de la nutriginomique concernant la régulation nutritionnelle de l'expression des gènes n'a pas été abordé dans cette réunion.

2. Le microbiome

L'analyse du microbiome chez l'animal s'annonce long et coûteux. Le passage du séquençage du génome au séquençage du métagénome est une étape significative : l'approche globale permet d'établir un profil du microbiote.

Des données sont actuellement disponibles pour l'homme : le séquençage du répertoire métagénomique est en cours. Et le référentiel humain peut servir : il est possible d'établir un profil métagénomique d'un individu en faisant du reséquençage très rapidement à partir d'un petit bout de génome, ce qui devrait permettre de réutiliser ces données pour un coût moins important d'analyse métagénomique individu par individu. Ces données ne sont pas directement transposables à l'animal, sauf en partie pour le porc. Il est donc nécessaire d'envisager un référentiel en partie spécifique pour chaque espèce animale.

Pour les animaux, le travail d'analyse du métagénome nécessite une collaboration à l'échelle européenne et la création d'un consortium. L'INRA affirme sa volonté de soutenir un tel projet chez le ruminant et de participer activement à l'identification des questions importantes et des applications potentielles, l'objectif étant de trouver des partenaires apportant des expertises scientifiques et technologiques complémentaires. Une collaboration entre différents départements de l'INRA s'avère indispensable : Phase / Mica / AlimH,...et aussi CEPIA qui a déjà une démarche de criblage systématique du microbiote du rumen (recherche des enzymes qui digère la cellulose). Le département Phase se propose d'être moteur dans la démarche d'identification des partenaires et offre les services de John Williams - Adjoint Europe et International. Le porteur d'un projet métagénome du rumen devrait être un microbiologiste plus vraisemblablement appartenant au département MICA.

Suggestions de collaborations possibles :

Côté poisson : Joël Gatesoupe - Nutrition, aquaculture et génomique - St Pee.

Côté volaille : Irène Gabriel – Dynamique nutritionnelle - URA Nouzilly. Elle conduit déjà un projet européen sur ce sujet en association avec l'AFSSA.

Les professionnels de la nutrition animale présents à cette première réunion - Libragen (métagénomique) et Lallemand (nutrition animale et humaine) – se félicitent de cette collaboration possible qui ouvre pour eux des horizons nouveaux en terme d'application des produits. Il faut en contacter d'autres.

Une approche espèce par espèce semble nécessaire, tout en gardant une démarche globale permettant à chaque espèce de bénéficier des avancées des autres. Il faut solliciter l'implication des comités thématiques par espèce d'Agénæ. Il apparaît également intéressant d'étudier la participation de grands transformateurs que sont les industries en aval.

3. Variabilité inter-individus

Un projet mené chez la souris a permis de mettre en évidence une variabilité génétique de préférence au sucre ou aux lipides. Des QTL ont été identifiés. Une question est de savoir si ces variants touchent des gènes du métabolisme sensu stricto, ou bien de variants de comportement de type préférence alimentaire.

Chez le poulet, un projet est déposé par Sandrine Grasteau à l'ANR 2009 portant sur l'exploitation de lignées divergentes D+++ et D--- sélectionnées sur leur efficacité digestive.

Chez l'animal, en général, les variations d'efficacité alimentaire peuvent provenir de différents paramètres tels que :

- 1) La courbe de croissance
- 2) Les dépenses de chaleur liées au métabolisme et à l'activité
- 3) La répartition des nutriments entre protéines et lipides (synthèse des protéines ou synthèse des lipides)
- 4) L'efficacité digestive
- 5) Le microbiote digestif.

Pour conclure, il est probable que pour toutes les espèces comme chez l'homme, il existe une variabilité génétique en terme de "préférence métabolique et d'efficacité alimentaire". Ceci pourrait d'ailleurs aussi conditionner le profil du microbiote intestinal.

Conclusion - Perspectives

Les prochaines étapes sont :

- Réflexion interne à l'INRA avant l'été : grandes questions et forces à l'INRA (P.Herpin)
- Discussion avec les partenaires : prochaine réunion en septembre – octobre.
- Discussion au sein des comités thématiques d'Agénæ en parallèle.

L'objectif est d'avoir suffisamment avancé la réflexion en 2010 afin de faire des propositions pour les nouveaux contours de l'appel à projet 2011.

Dans le cadre de l'appel à projets de génomique de l'ANR, la question se pose dès aujourd'hui de savoir comment considérer les projets qui traiteraient majoritairement de génomique microbienne, la génomique animale étant à la marge. A quel axe de l'AAP de Génomique faudrait-il répondre : l'axe Génomique animale ou bien l'axe Génomique microbienne ? On peut imaginer que les projets traitant de l'efficacité alimentaire avec une hypothèse motricité intestinale relèveraient de la génomique animale, alors que ceux ayant pour hypothèse le microbiote intestinal relèveraient de la génomique microbienne. A moins que de nouveaux contours de l'AAP permettent de gérer cette question scientifique dans sa globalité.

Il conviendrait de remonter cette question à l'ANR via Maurice Barbezant, Président du CP Genanimal.

Compte rendu ayant vocation d'être distribué aux participants de la réunion, au sein du Gis Agenae, à la DSAPA et aux Départements, ainsi qu'aux partenaires privés qui n'étaient pas là.

A prévoir (?), dossier pour Productions Animales (JM Perez).