

Metabiot

Mots-clés

Métagénomique
Métabolomique
Productions animales
Bactéries zoonotiques

Metabiot est une unité de recherche sous la tutelle conjointe de l'[Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail \(Anses\)](#), unité Hygiène et qualité des produits avicoles et porcins (HQPAP), et du Cnam (Chaire agroalimentaire) ayant pour objectif, en s'appuyant sur l'analyse de données massives, de mieux comprendre : 1) le rôle des écosystèmes microbiens complexes sur le métabolisme de l'hôte, ainsi que 2) le rôle du microbiote des surfaces en agro-industrie, dans la modulation des circulations de bactéries à caractère zoonotique. Cette compréhension améliorée permettra de développer des mesures de gestion innovantes, de l'élevage à la table, pour optimiser la maîtrise des zoonoses alimentaires.

La recherche en sécurité sanitaire des aliments des équipes du laboratoire de l'Anses à Ploufragan-Plouzané-Niort porte principalement sur les **bactéries zoonotiques d'intérêt pour les filières avicoles, porcines et les ruminants**. L'unité Hygiène et qualité des produits avicoles et porcins (HQPAP) de ce laboratoire y conduit des activités de recherche qui ont pour thématique : **la maîtrise des agents bactériens zoonotiques transmis par la chaîne alimentaire par une approche pluridisciplinaire dans les filières avicole et porcine**. Les principales bactéries zoonotiques sont étudiées selon une approche relevant du concept « one health », concept visant à renforcer les liens entre santé humaine, santé animale et gestion de l'environnement. Ces travaux sont à l'interface entre l'animal, le consommateur et leur environnement. **Les projets de recherche**, impliquant plusieurs filières animales et souvent consacrés à l'étude du microbiote intestinal des animaux, **sont destinés à mieux appréhender la circulation des bactéries, à identifier les origines de contamination et à comprendre l'interaction des bactéries zoonotiques avec l'hôte pour améliorer les moyens de lutte contre ces infections**.

La Chaire agroalimentaire du Cnam, a pour objectif de développer et de mettre en œuvre un programme d'enseignement supérieur au bénéfice des personnels de l'industrie agro-alimentaire pour la formation initiale et continue. Ces développements s'appuient notamment sur la conception et la réalisation d'**actions de recherche portant sur l'acquisition et l'analyse des données massives dans le continuum de la fourche à la fourchette** de ce secteur d'activité d'importance en France, particulièrement pour les filières avicoles et porcine, mais également en productions végétales, tant pour l'alimentation animale qu'humaine. La compréhension, s'appuyant sur l'analyse de données massives par des méthodes d'apprentissage machine, du rôle des écosystèmes microbiens complexes (microbiote intestinal de l'animal de production) sur le métabolisme de l'hôte, du microbiote des surfaces en agro-industrie, dans la modulation des circulations de bactéries à caractère zoonotique est un préalable à la mise en place de mesures de gestion innovantes, en élevage et en industrie agroalimentaire, pour optimiser la maîtrise de *Salmonella*, *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli* pathogènes et *Campylobacter*. La composante Cnam de l'USC est constituée des membres de la Chaire agroalimentaire et des chercheurs.euse.s de l'équipe Génie biologique du Cnam.

Le projet de recherche commun Anses-Cnam s'articule sur la complémentarité entre ces thématiques et vise plus spécifiquement à développer deux axes :

1. l'étude des interactions entre les bactéries d'intérêt en santé et les systèmes complexes de l'animal (microbiotes du tube digestif des animaux et métabolisme de l'hôte), interactions orientées par une alimentation animale optimisée (ingrédients, propriétés de l'aliment à moduler favorablement le microbiote intestinal)
2. l'étude de l'établissement des microbiotes des produits et des surfaces inertes en industrie agro-alimentaire.

Ces recherches permettront de conduire à une diminution des intrants médicamenteux et des biocides dans les productions animales et agroalimentaires, mais également d'engager une réflexion nouvelle sur une alimentation des animaux contribuant à la qualité globale des produits, ainsi qu'à une meilleure intégration et utilisation des données massives.

Axes & thèmes de recherche

Le portage asymptomatique

La première notion clé illustrant cette relation particulière hôte-pathogène dans le contexte de la salubrité des produits carnés est celle du portage asymptomatique. En ce sens, l'analyse des dysbioses (intestinales), l'analyse des réponses physiologiques (métabolome) et la caractérisation nécessaire, au niveau moléculaire, des mécanismes en place sont des enjeux pour mieux comprendre ces phénomènes puis les contrer. Même si les intérêts partagés par les membres de l'USC ont permis de constituer un socle de compétences communs pour la caractérisation de ces domaines pour l'équipe, des forces en places, complémentaires, peuvent être reconnues : une connaissance des pathogènes dans les filières animales par l'Anses, incluant la maîtrise de modèles expérimentaux et des outils de caractérisation des dangers (WGS), le Cnam apporte les capacités d'analyse métabolomique, la caractérisation physiologique (notamment immunitaire et histologique) et son aptitude à la caractérisation des mécanismes en œuvre (biologie moléculaire et analyse du microbiote).

Les exemples qui suivent représentent les orientations communes et les premières priorités de recherche qui seront portées collectivement. Ils sont la démonstration de la complémentarité des membres de l'USC sur les questions décrites.

Face à la nécessaire caractérisation de l'interaction hôte-pathogène dans ce contexte très particulier du portage asymptomatique une première question de recherche de l'USC peut être l'explication **de la bactériémie d'abattage à *C botulinum***. La résolution de cette problématique selon l'angle de la translocation associe les chercheurs de l'Anses pour les modèles animaux, l'Anses et le Cnam pour les aspects métabolomiques et métagénomiques 16S et spécifiquement le Cnam pour les aspects de caractérisation de la perméabilité intestinale (de la cellule à l'organe) au travers de la mobilisation d'outils *ad hoc* (Chambre de Ussing, histologie) et les aspects de la réponse immunitaire (Elisa, RT-qPCR pour l'expression de chimiokines de la mise en place de l'immunité innée et/ou acquise et d'enzymes impliquées dans l'inflammation). La pertinence de cette question de recherche est confirmée par les travaux d'expertise en cours, confirmant cette carence d'informations et ses conséquences pour une analyse quantitative du risque dans la perspective de la diminution de l'usage des nitrites comme agents de conservation, bien sûr en filière porcine mais également en filières avicoles. Citons pour ces dernières la problématique concrète du risque botulique en filière foie gras en l'absence de nitrite, et la transmission des botulismes de type D des filières avicoles (poulets de chairs) vers les filières bovines.

Une autre illustration de projets possibles et pertinents dans le cadre de cette thématique du portage asymptomatique, concerne **les bactéries du genre *Campylobacter***, régulièrement isolées de foies de volaille, alors que jusqu'à ces dernières années, les spécialistes considéraient ce pathogène comme cantonné dans le contenu digestif de la volaille. Là encore, la description/compréhension des mécanismes impliqués dans le franchissement discret de la barrière intestinale est envisagée dans le cadre de cette USC. Les modèles expérimentaux de portage asymptomatique de *Campylobacter* par les volailles sont maîtrisés à l'Anses, la caractérisation des souches isolées dans leur grande diversité est une compétence mise en œuvre par le LNR (laboratoire national de référence) Anses, les travaux sur la caractérisation des microbiotes peut faire l'objet de travaux en commun, pour garder la maîtrise de la préparation des bibliothèques génomiques (les fonds de fonctionnement sont déjà prévus dans la réalisation d'un projet européen). Le Cnam contribuera à la caractérisation de la réponse de l'hôte par métabolomique, notamment par comparaison avec un modèle de pathologie chez la volaille induit par *C. hepaticus*, modèle qui sera développé dans l'USC. Sur ce couple hôte-pathogène en particulier, la compréhension du rôle du mucus intestinal dans la colonisation et le franchissement de la barrière intestinale est crucial. Pour la caractérisation de l'évolution de la couche de mucus, la seule analyse de la

transcription des gènes muc sera insuffisante (équilibre production, digestion protéique à considérer), c'est donc une approche histologique (maîtrisée par les membres du Cnam au sein de l'USC) qui sera mobilisée.

Chez *Salmonella*, la question de l'adhésion/l'internalisation, et du franchissement de la barrière intestinale qu'elle permet, est particulièrement bien documentée. Cette bactérie représente un modèle avec ses systèmes aussi complexes de mise en œuvre que complémentaires dans leur finalité (système trigger (SPI1) système zipper (PagN Rck)). Cependant le laboratoire observe des persistances de *Salmonella* dans certains élevages, et des diversités de niveau d'excrétion du pathogène (forte ou faible toujours en contexte asymptomatique) qui demandent une explication pour affiner les modèles d'analyse du risque jusqu'aux consommateurs existant en filière porcine et à venir en filière avicole. L'originalité dans l'approche proposée est de s'appuyer sur les compétences partagées par les membres de l'équipe USC pour décrire comment la variabilité observée au niveau du sérotype (entre des *S. Enteritidis* et *S. Infantis* par ex.) et de la souche (*S. Typhimurium*) peut être le fruit de l'expression différentielle de facteurs d'adhésion/internalisation, dans un contexte où la perméabilité membranaire, les compositions du microbiote et du métabolome de l'hôte peuvent être considérées simultanément.

Évolution du microbiote et de ses composantes

Le second thème de recherche concerne l'évolution du microbiote intestinal, en tant qu'écosystème, et des bactéries qui le composent.

Du point de vue de la bactérie :

S'appuyant sur les travaux précédents montrant qu'une infection préalable (le passage dans un hôte) conditionne la capacité d'une bactérie à tropisme digestif à exprimer son plein potentiel pathogène (sans explication scientifique à ce phénomène à ce jour), la question de l'évolution de la bactérie au cours du processus infectieux, et plus encore pour un portage asymptomatique de parfois longue durée, apparaît aisément comme un enjeu crucial pour le développement de moyens préventifs ou curatifs (alternatifs aux antibiotiques). Les mécanismes sous-jacents (évolution des gènes de virulence y compris ceux de l'adhésion seront explorés sous l'angle de l'évolution génétique et de son expression) acquisition/perte d'éléments génomiques (plus ou moins mobilisables) arborés par les bactéries (nombreuses et diverses) du microbiote intestinal.

Du point de vue de l'hôte :

La sensibilité à la colonisation des animaux par les différents pathogènes d'intérêt pour l'USC évolue selon l'âge et dans le temps. On peut citer l'apparition de *Campylobacter* dans le cæcum des oiseaux rarement avant 15 jours d'âge lorsque le contact avec quelques *Salmonella* entraîne une colonisation durable chez le poussin de un jour (poussin sortant du couvoir, transporté et mis en place en élevage), mais difficile à reproduire avec des oiseaux inoculés à deux semaines d'âge. La sensibilité du jeune à la colonisation est également parfaitement illustrée pour *Clostridium* chez le veau et au contraire, une implantation de *Salmonella* en post sevrage (loin du partum et de l'immunité colostrale) est rapportée chez le porc. Les conditions de ces spécificités restent à mieux comprendre. Les grandes leçons de la constitution des modèles expérimentaux reproduisant ces portages asymptomatiques est que même dans ces conditions optimisées, la colonisation décroît et de façon variable entre animaux. Disposer de compétences, réunies par la constitution de l'USC, à mettre en commun pour explorer la réponse individuelle de l'hôte permettra de mettre en avant les circonstances de résistances naturelles à ce portage non souhaité. Le volet immunité mais aussi le métabolome sérique pourront être investigués. La composante microbiote intestinal est un incontournable au traitement de ce thème et est un élément fort de communauté scientifique pour l'USC. Le microbiote évolue avec l'âge mais aussi avec l'aliment, la prise alimentaire, la section du tube digestif analysée, voire la position transversale (microbiote en contact avec les cellules de la muqueuse, intra mucus ou au cœur des matières stercoraires). Le microbiote produit également des métabolites dont certains (e.g. acides gras volatiles) sont déjà reconnus comme des modulateurs de colonisation dans des modèles de colonisation (e.g. *Salmonella* porc). La prise en compte du métabolome fécal se justifie alors et constitue un développement méthodologique envisagé pour l'USC. Ces approches génèrent des données de plus en plus massives, de natures variées et de significations spécifiques. L'USC sera attentive à utiliser les traitements de données les plus performants pour une analyse systémique de ce thème qu'est le portage asymptomatique des pathogènes alimentaires chez l'animal en production.

Metabiot

USC - Unité sous contrat en co-tutelle [Anses/Cnam](#)

Directeur.trice.s : Philippe Fravalo, Marianne Chemaly

Accès

Cnam Bretagne
Rue Camille Guérin
22440 Ploufragan

Site web du laboratoire : <https://metabiot-anses.cnam.fr>