

Mes recherches en 5 mots clés

Conduite

Logement

Aliment

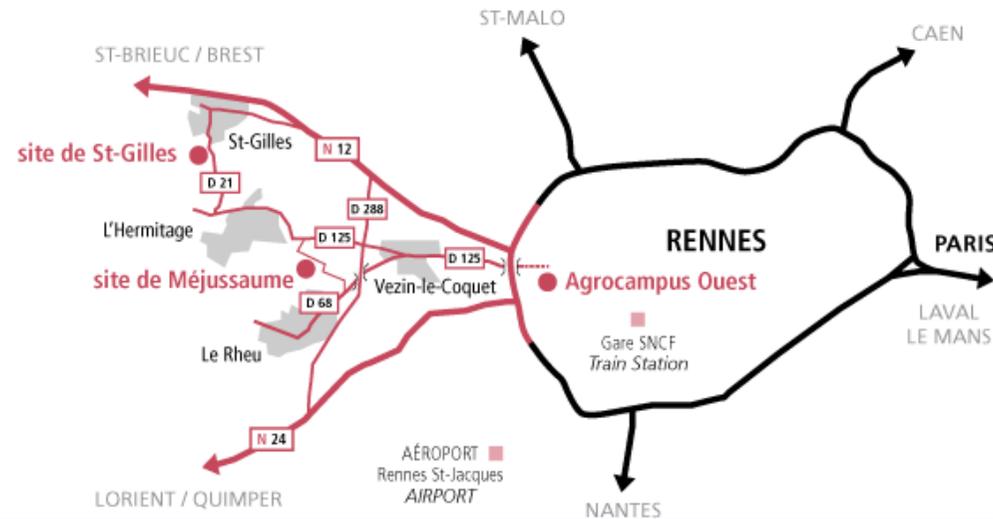
Génétique



- **Porc** Sevrage, croissance, porcelet modèle du bébé
- **Métabolisme** Acides aminés et protéines, flux métaboliques, partition des nutriments entre fonctions
- **Physiologie** Rôles physiologiques des AA, physiologie digestive
- **Santé** Conséquences métaboliques de l'inflammation, Rôle physiologiques des AA sur les fonctions santé
- **Expérimentation** Modèles reproduisant des problèmes de santé et pour tester des solutions correctrices

L'unité PEGASE en quelques mots

- Environ 150 permanents
- 3 sites : Saint Gilles, Le Rheu et Rennes

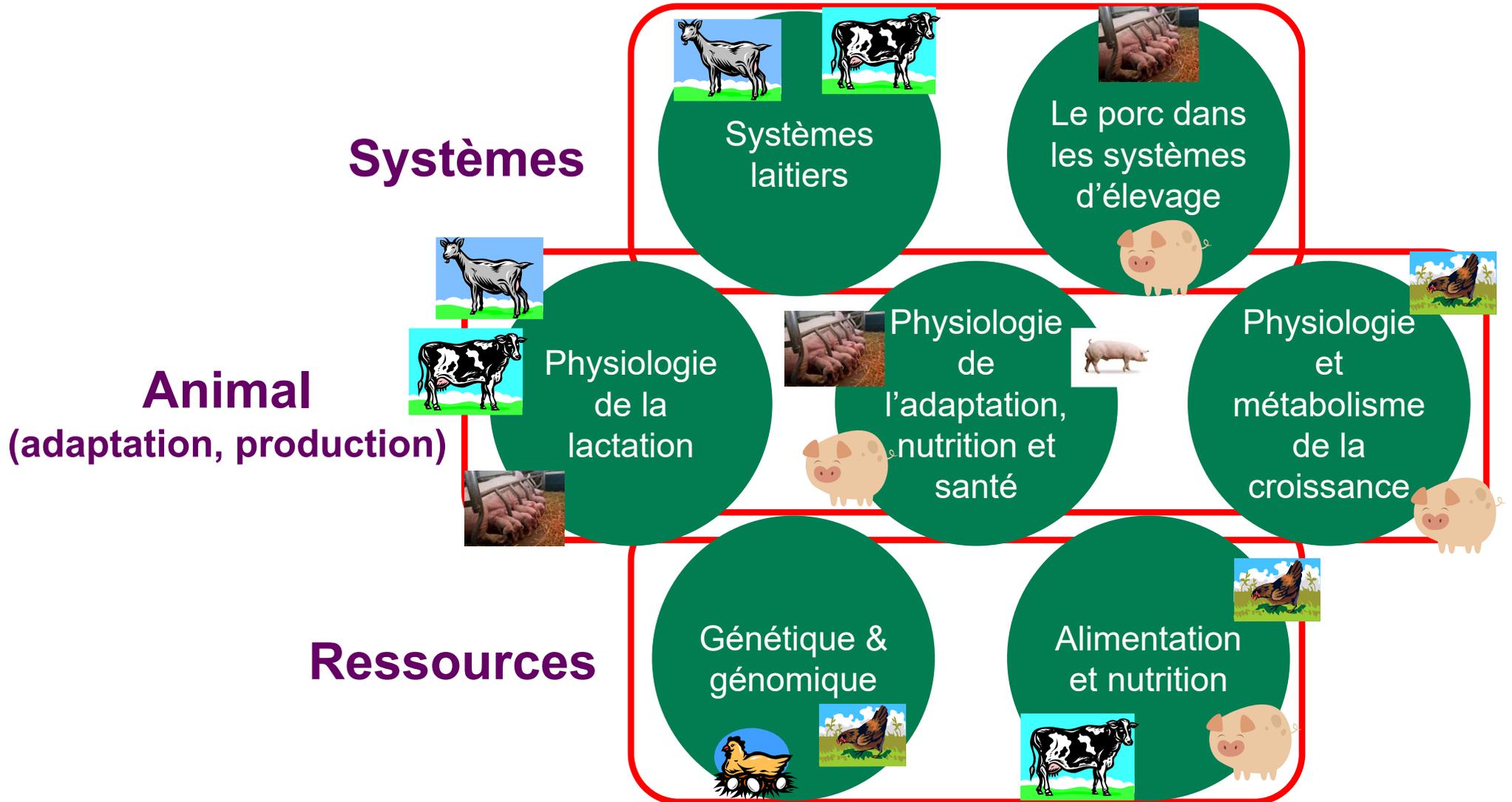


Projet scientifique

- acquérir une meilleure connaissance de la biologie des animaux
- contribuer à la conception de systèmes d'élevage innovants et durables

comprendre comment les animaux et les systèmes d'élevage s'adaptent aux conditions et enjeux actuels et futurs.

7 Equipes de recherche



Un dispositif expérimental sur animaux

UE PR

Ruminants Laitiers



Les recherches en santé animale à l'INRA

Départements de Recherche

- Santé Animale : infectiologie, toxicologie
- Génétique Animale: sélection génétique sur résistance aux infections, sur indicateurs immunitaires (porc)
- Physiologie Animale et Système d'Élevage : bases physiologiques (incluant le microbiote) de la robustesse, impacts des pratiques et de l'environnement sur l'animal

Des dispositifs spécifiques

- Métaprogramme Gestion Intégrée de la Santé des Animaux (GISA)
de la biologie aux sciences sociales (et vice versa)
- Institut Carnot France Futur Elevage (FFE)
Recherche partenariale



Les liens entre nutrition, métabolisme et santé

- Les fonctions biologiques dédiées à la préservation de la santé utilisent des nutriments :
 - ex1. la muqueuse digestive
 - ex2. la synthèse de protéines particulières (mucine, immunoglobulines, protéines hépatiques de l'inflammation)
- Certaines réponses immunitaires induisent des modifications très importantes du métabolisme : le cas de l'inflammation
- Certains nutriments ont une action directe ou indirecte sur les fonctions « santé » et sur l'inflammation

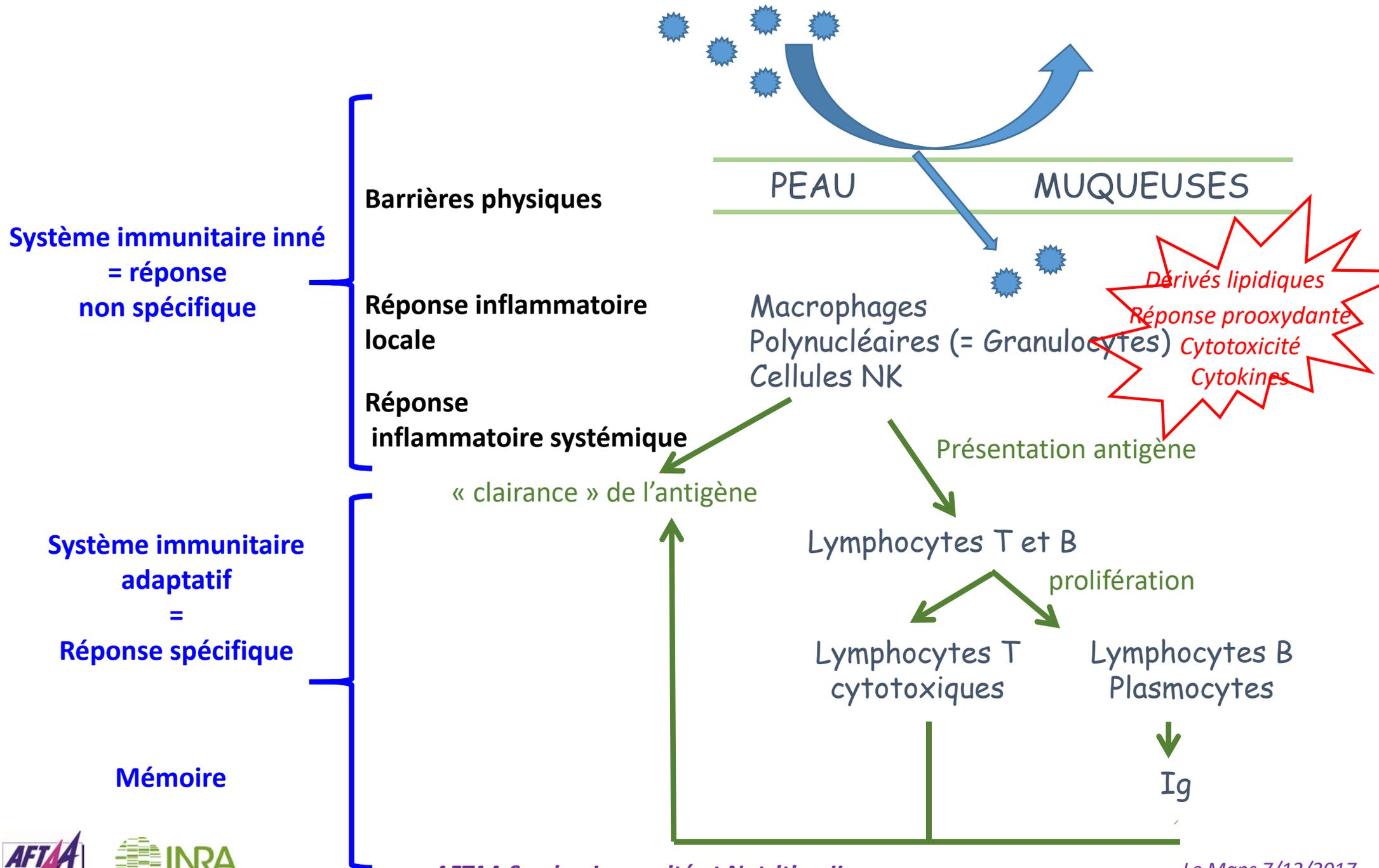
Plan

- ❖ **Qu'est ce que l'inflammation**
- ❖ **Ses conséquences sur le métabolisme**
- ❖ **Que peuvent faire l'alimentation et les nutriments**

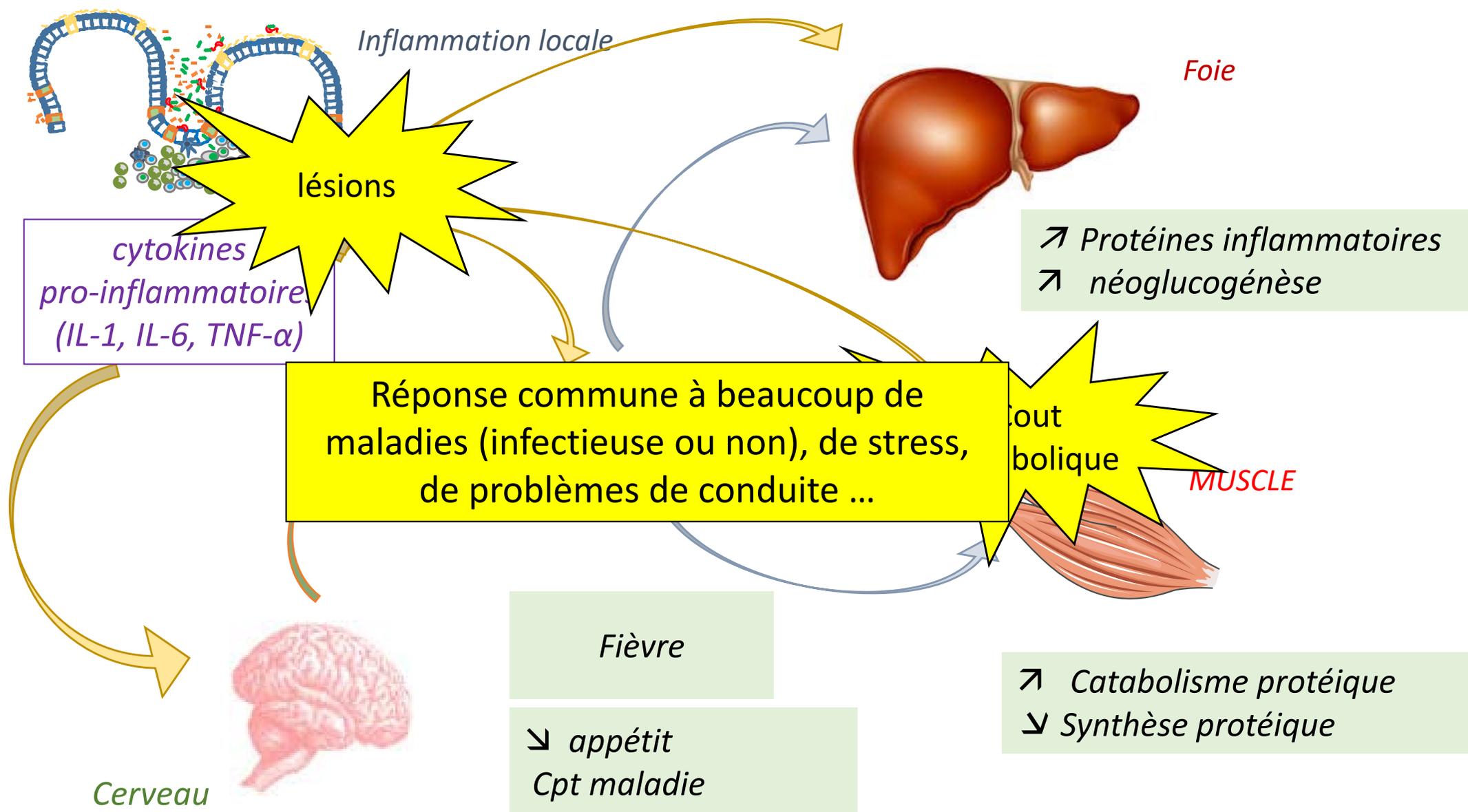
Plan

- ❖ **Qu'est ce que l'inflammation**
- ❖ Ses conséquences sur le métabolisme
- ❖ Que peuvent faire l'alimentation et les nutriments

Une présentation simplifiée des réponses immunitaires

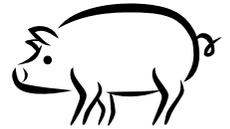


La réponse inflammatoire systémique

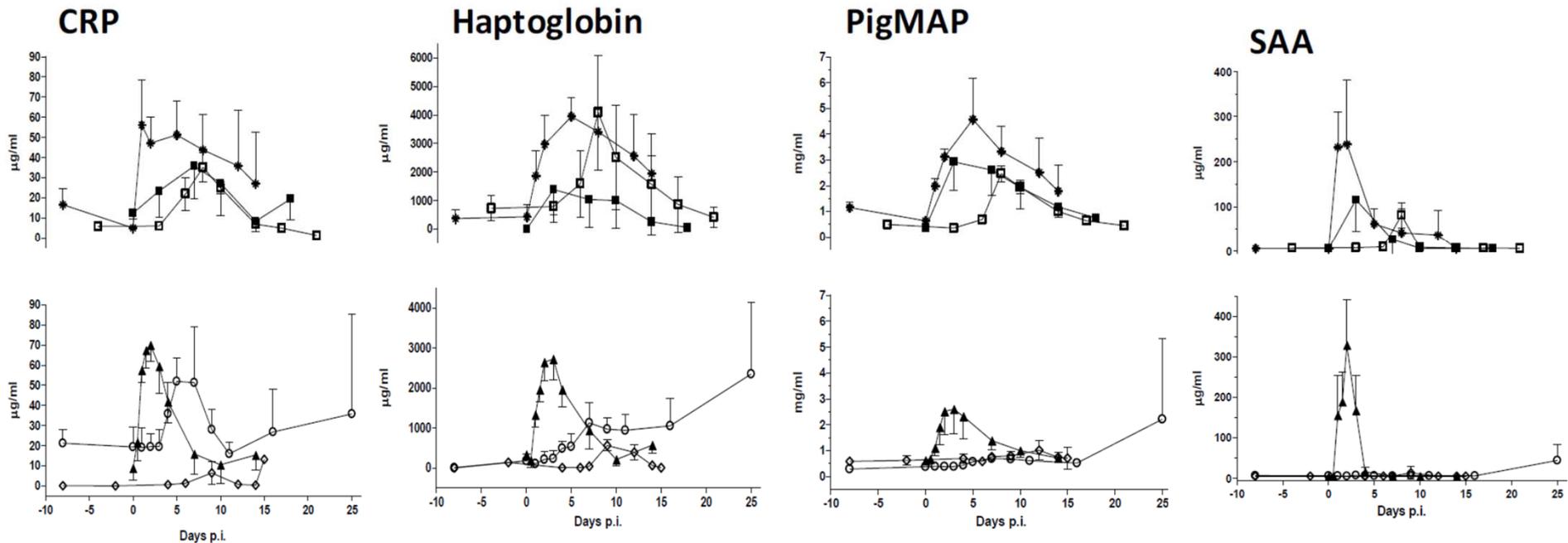


De nombreux facteurs peuvent causer une inflammation chez le porc

Ex. maladies infectieuses



A

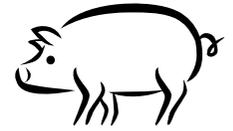


■: *Actinobacillus pleuropneumoniae* (n = 12), ▲: Inflammation, (n = 5), ○: PRRS virus (n = 3), *: *Streptococcus suis* (n = 5), ◇: *Mycoplasma hyos.* (n = 9), □: *Toxoplasma gondii* (n = 5). Error bars indicate SD.

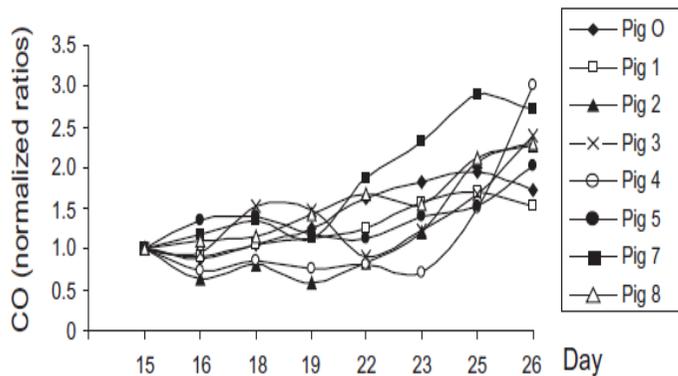
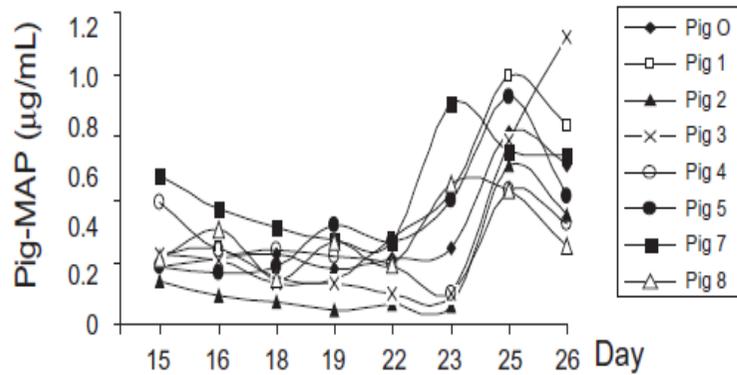
Heegaard et al. Veterinary Research 2011

De nombreux facteurs peuvent causer une inflammation chez le porc

Ex. conditions d'élevage

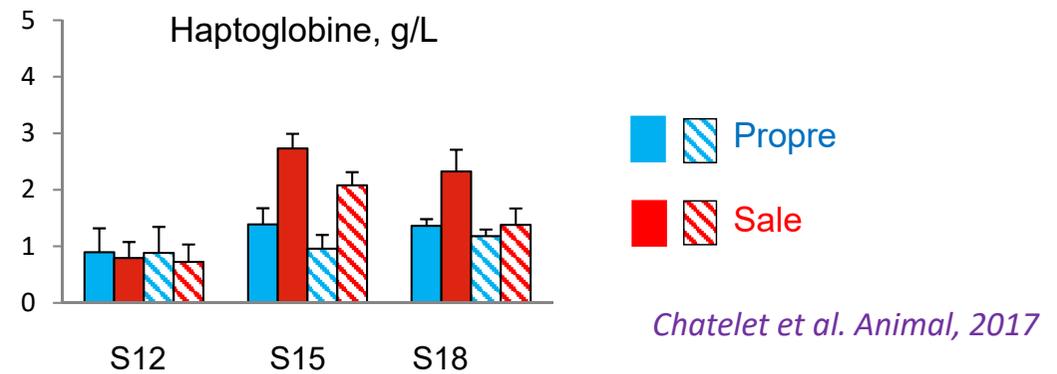


Densité

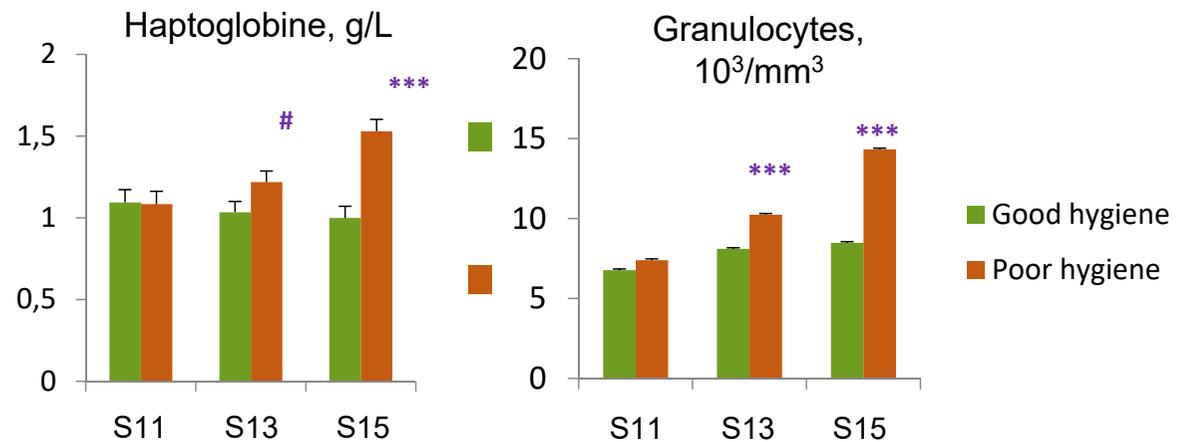


Marko-Ramell et al. Vet J 2011, 190:66-71

Hygiène du logement



Chatelet et al. Animal, 2017

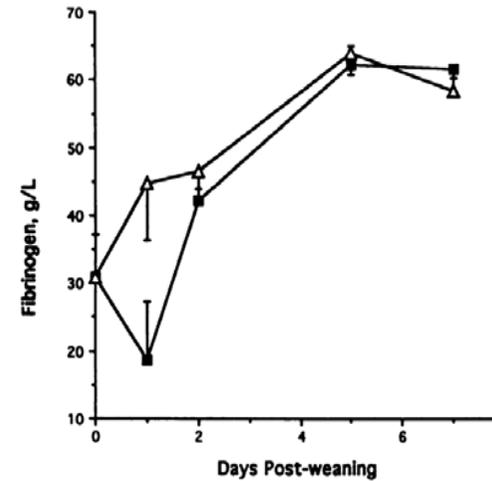
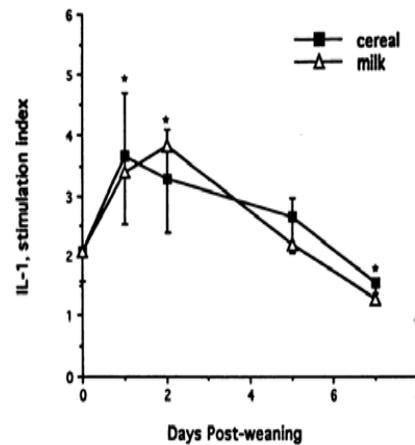
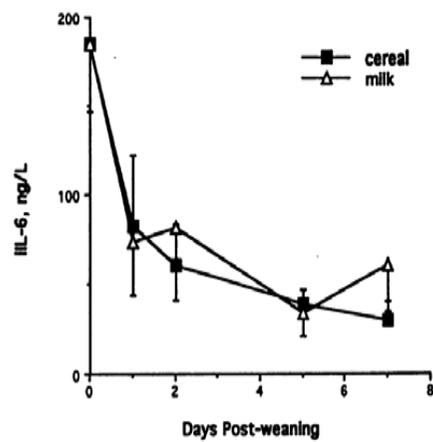
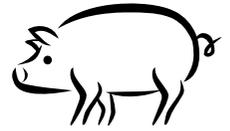


Le Floc'h et al. Animal, 2014

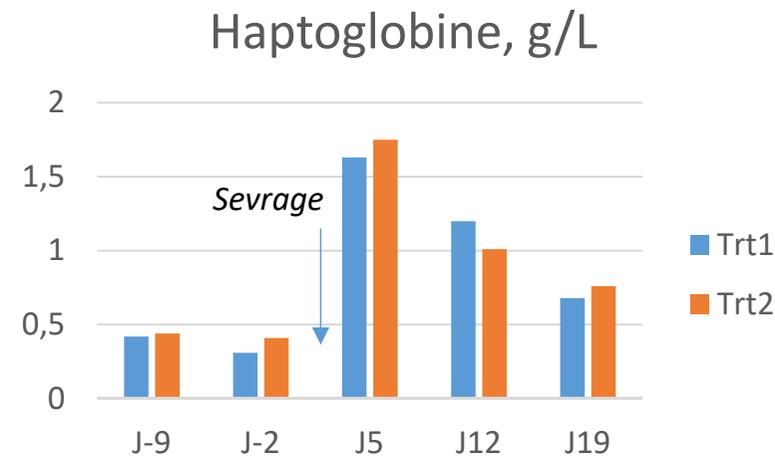
De nombreux facteurs peuvent causer une inflammation chez le porc

le porc

Ex. sevrage



MacCracken et al, J Nutr. 1995

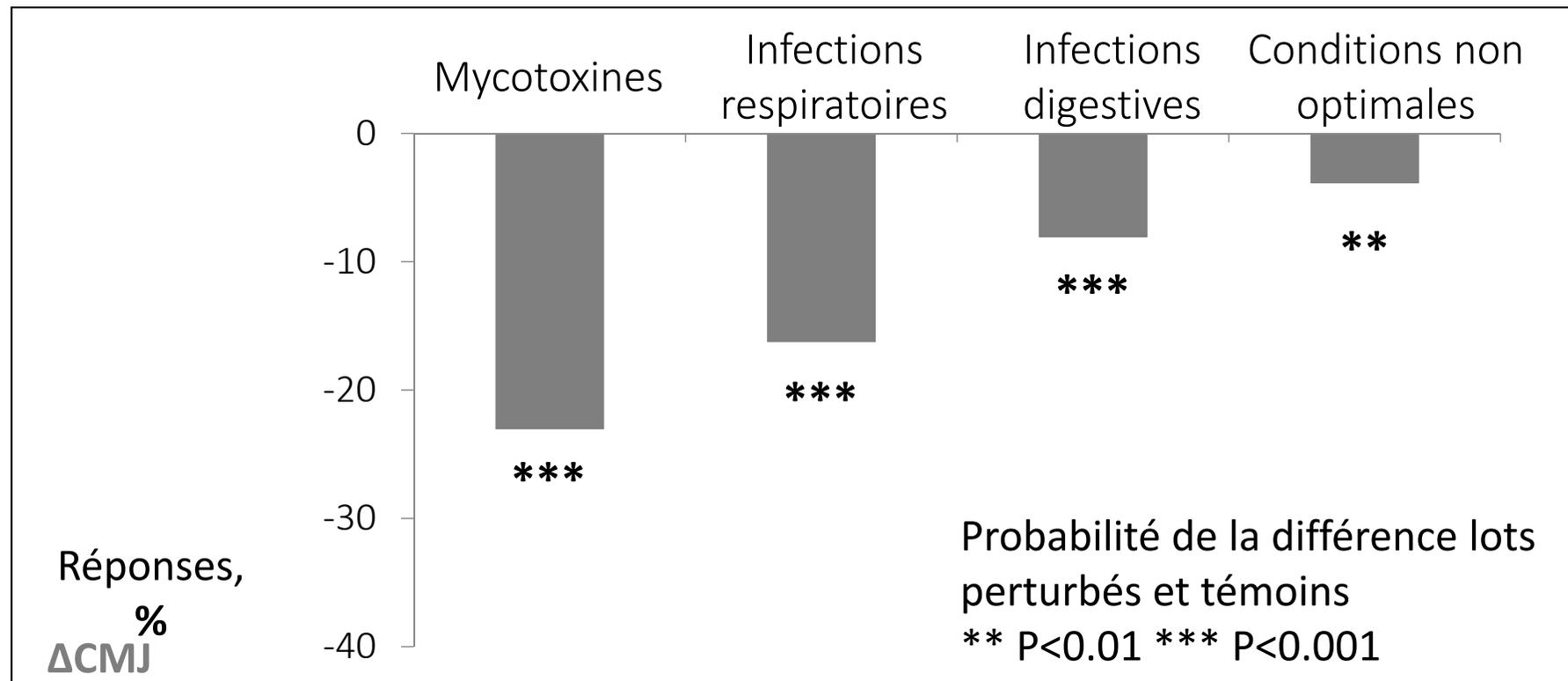


Buchet et al, 2017

Plan

- ❖ Qu'est ce que l'inflammation
- ❖ **Ses conséquences sur le métabolisme**
- ❖ Que peuvent faire l'alimentation et les nutriments

Réponses de l'ingestion et de la croissance à diverses agressions microbiennes chez le porc



Pastorelli et al., 2012

Estimation des réponses moyennes (méta-analyse 122 essais)

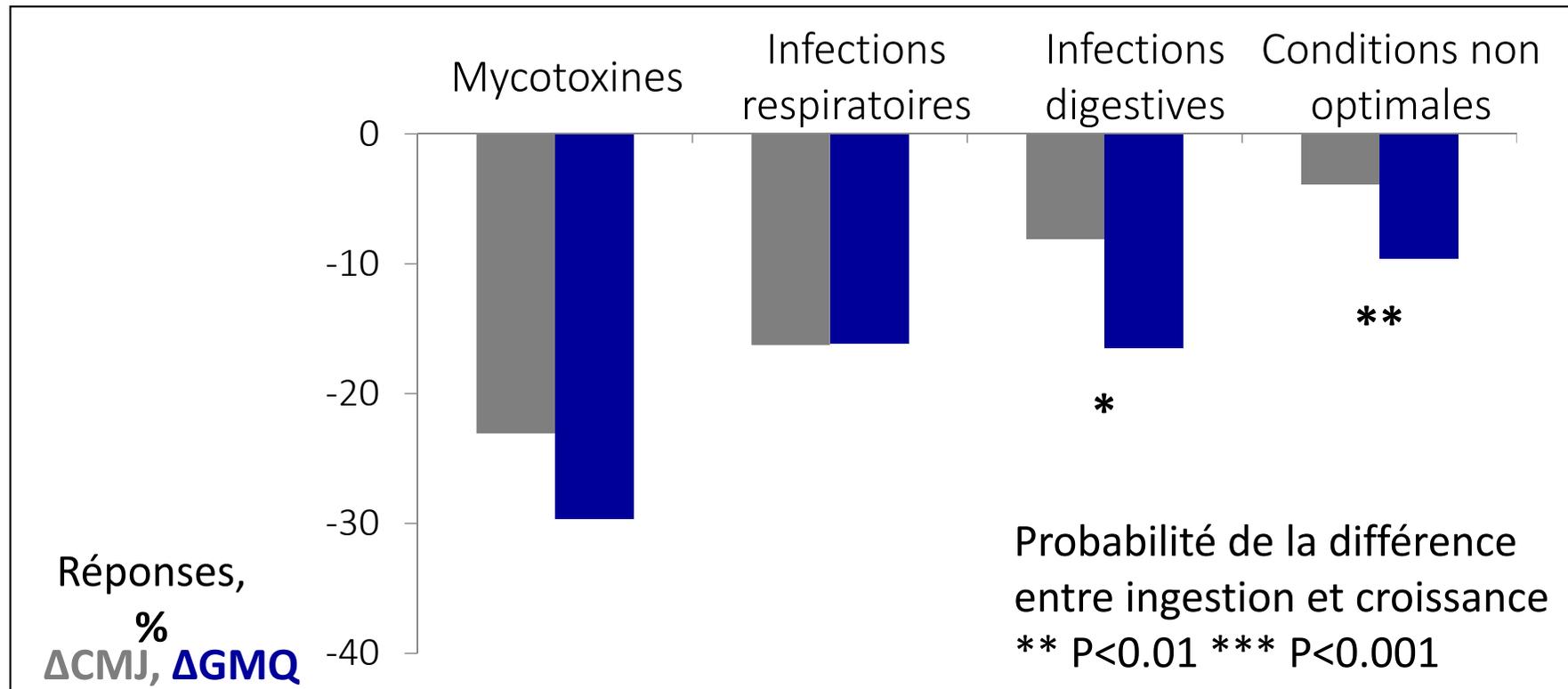
Variabilité importante

Entre les perturbations (-4 à -23 %)

→ différentes intensités de perturbations physiologiques

→ différents mécanismes physiologiques

Réponses de l'ingestion et de la croissance à diverses agressions microbiennes chez le porc



Estimation des réponses moyennes (méta-analyse 122 essais)

Pastorelli et al., 2012

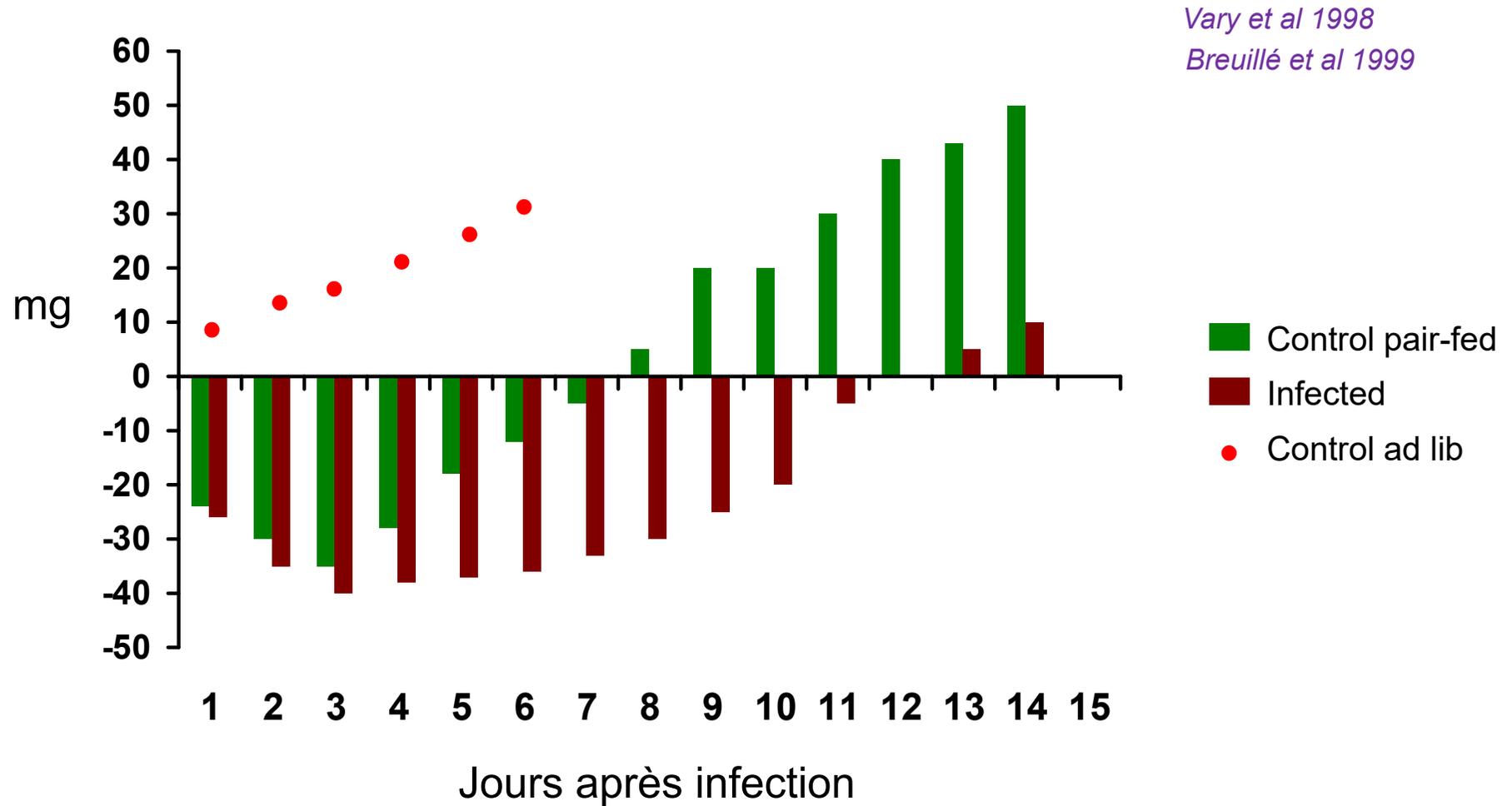
ΔGMQ (-30% à -10%) ≥ ΔCMJ (-23% à -4%)

La baisse de croissance est liée :

→ à la baisse d'ingestion

→ à des modifications de la digestion et/ou du métabolisme

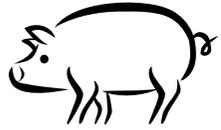
Modifications de la masse corporelle suite à une infection par E coli chez le rat



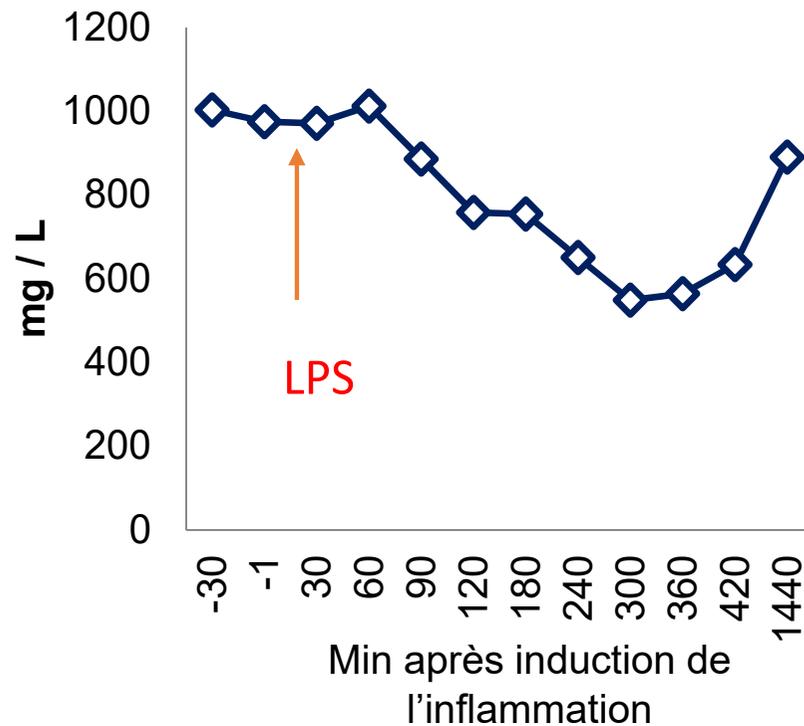
Tous les métabolismes sont affectés par la détérioration de la santé

- **protéine**
 - ↗ catabolisme musculaire ↗
 - ↗ anabolisme hépatique
- **glucide**
 - ↗ turnover glucose
- **lipide**
 - ↘ prélèvement tissulaire des AGL
 - ↗ synthèse hépatique de TG et cholestérol
- **minéraux**
 - ↘ Zn plasmatique (Oiseaux)
 - ↗ Cu plasmatique (céruloplasmine)
 - ↗ Fe plasmatique (ferritine et lactoferrine) mais ↘ de son absorption
- **vitamines...**

L'inflammation modifie le métabolisme du glucose

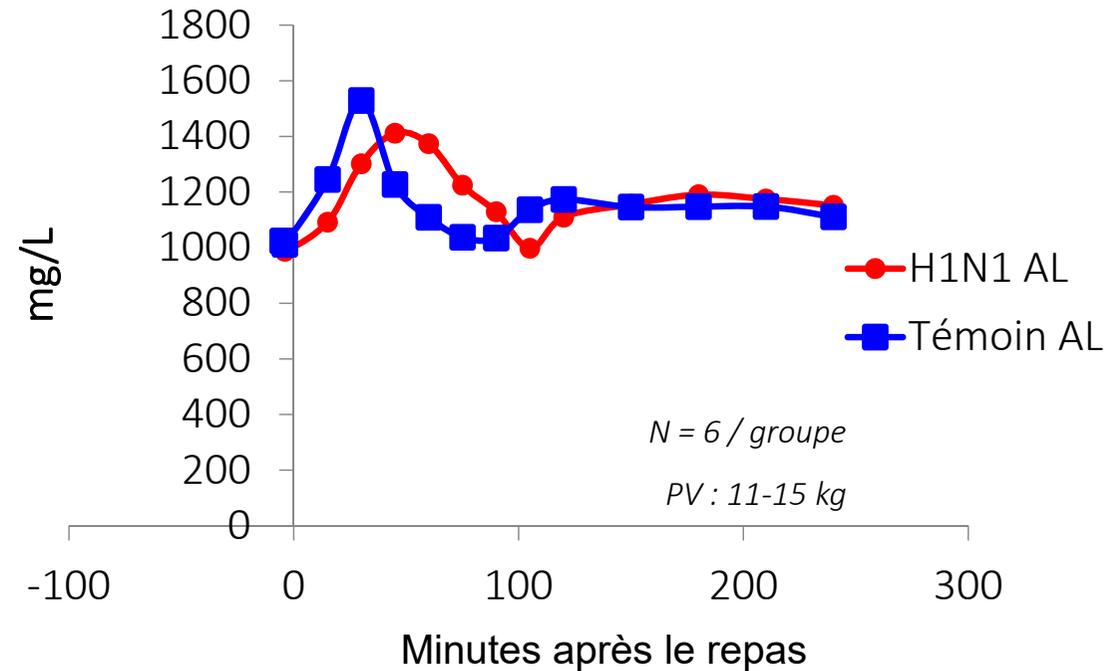


Glucose plasmatique à jeun



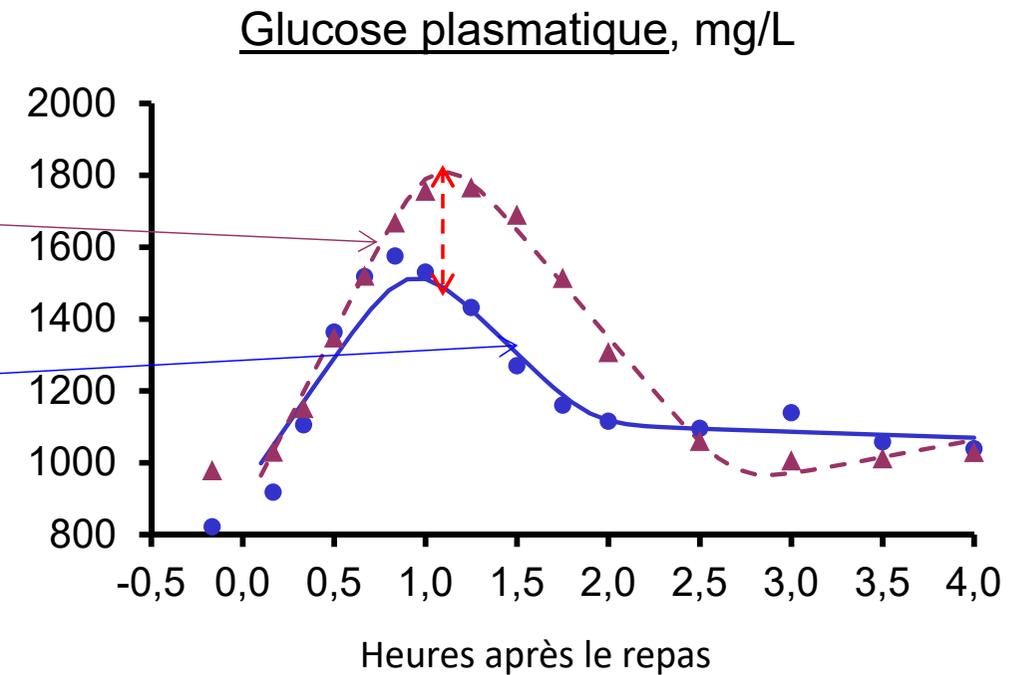
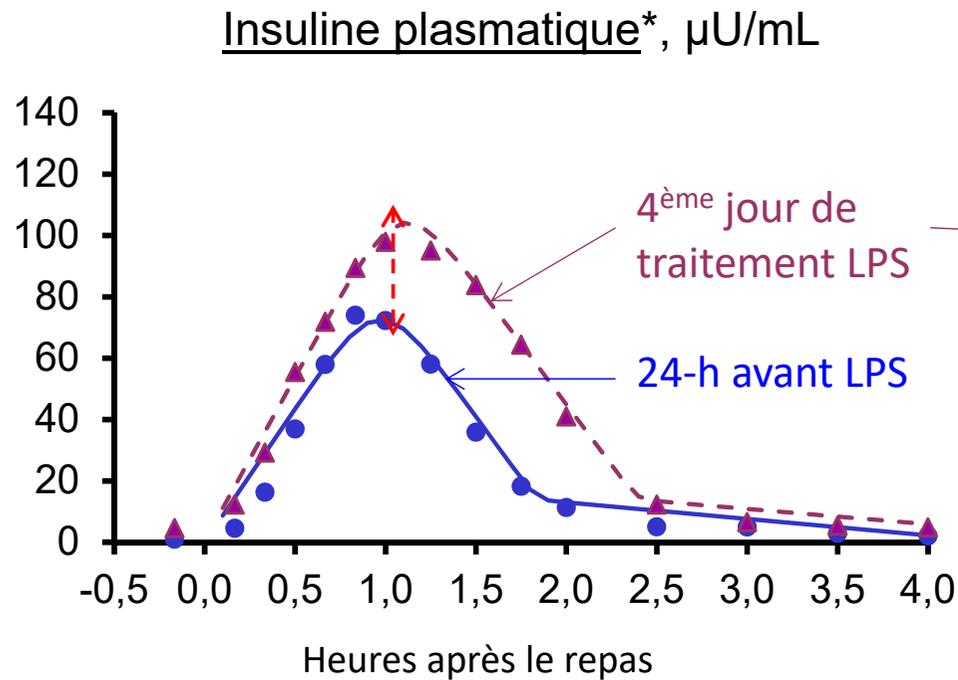
(Merlot et al, 2013 EAAP)

Glucose plasmatique après repas



(Le Floc'h, 2014)

L'inflammation modifie le métabolisme du glucose



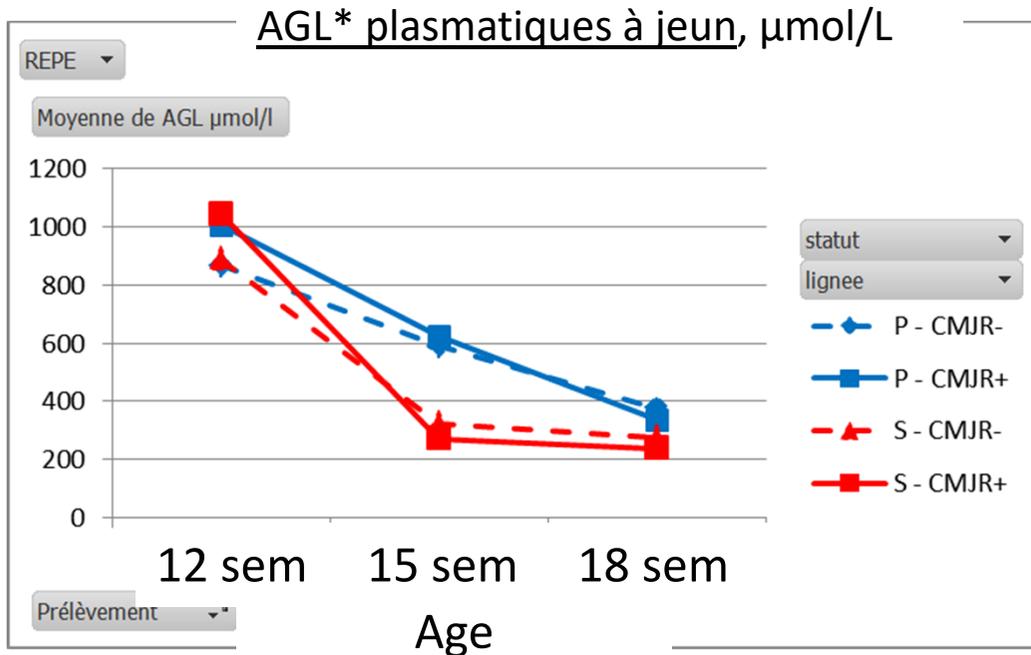
*Insuline: hormone permettant l'utilisation du glucose par le corps (muscle, tissu adipeux, foie)

(Campos et al, 2015 ESPHM)

L'inflammation altère l'utilisation du glucose.

Moins d'utilisation par le muscle?

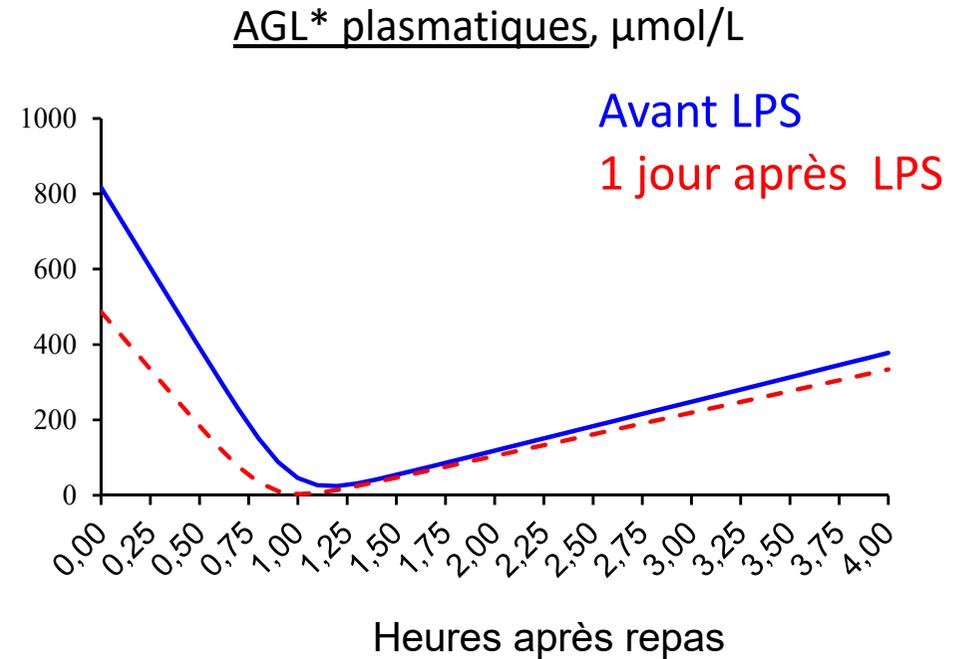
L'inflammation modifie le métabolisme lipidique



(Chatelet et al, 2017)

Hygiène dégradée des conditions de logement

*Les Acides Gras Libres sont mobilisés par les tissus (tissus adipeux chez le porc). Après un repas, les tissus arrêtent de mobiliser ce qui se traduit par une baisse des AGL plasmatiques

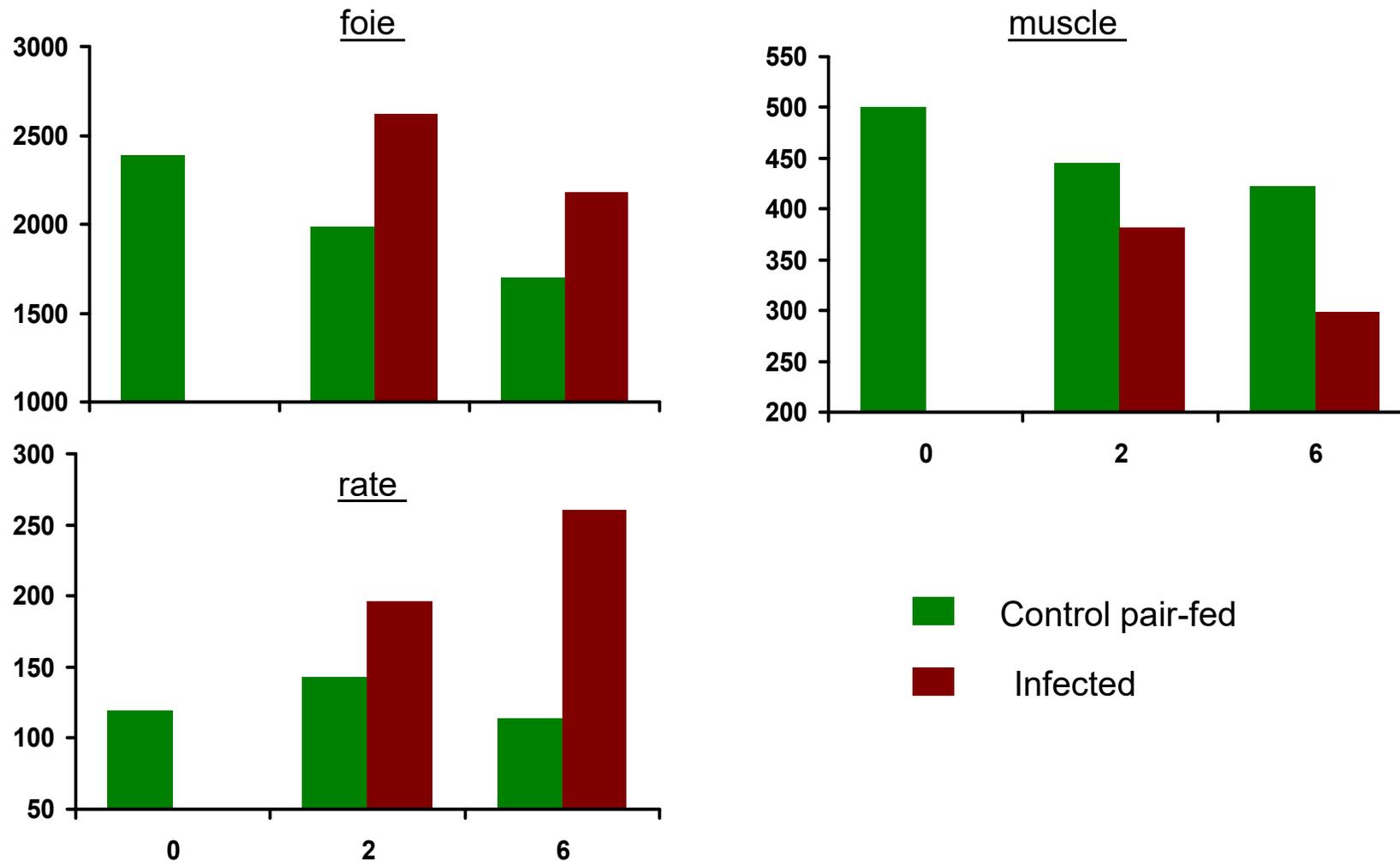


(Campos et al, 2015 ESPHM)

L'inflammation réduit la mobilisation des lipides

Modification de la teneur en protéine tissulaire (mg) après une infection par E coli (iv) chez le rat

Breuillé et al 1999



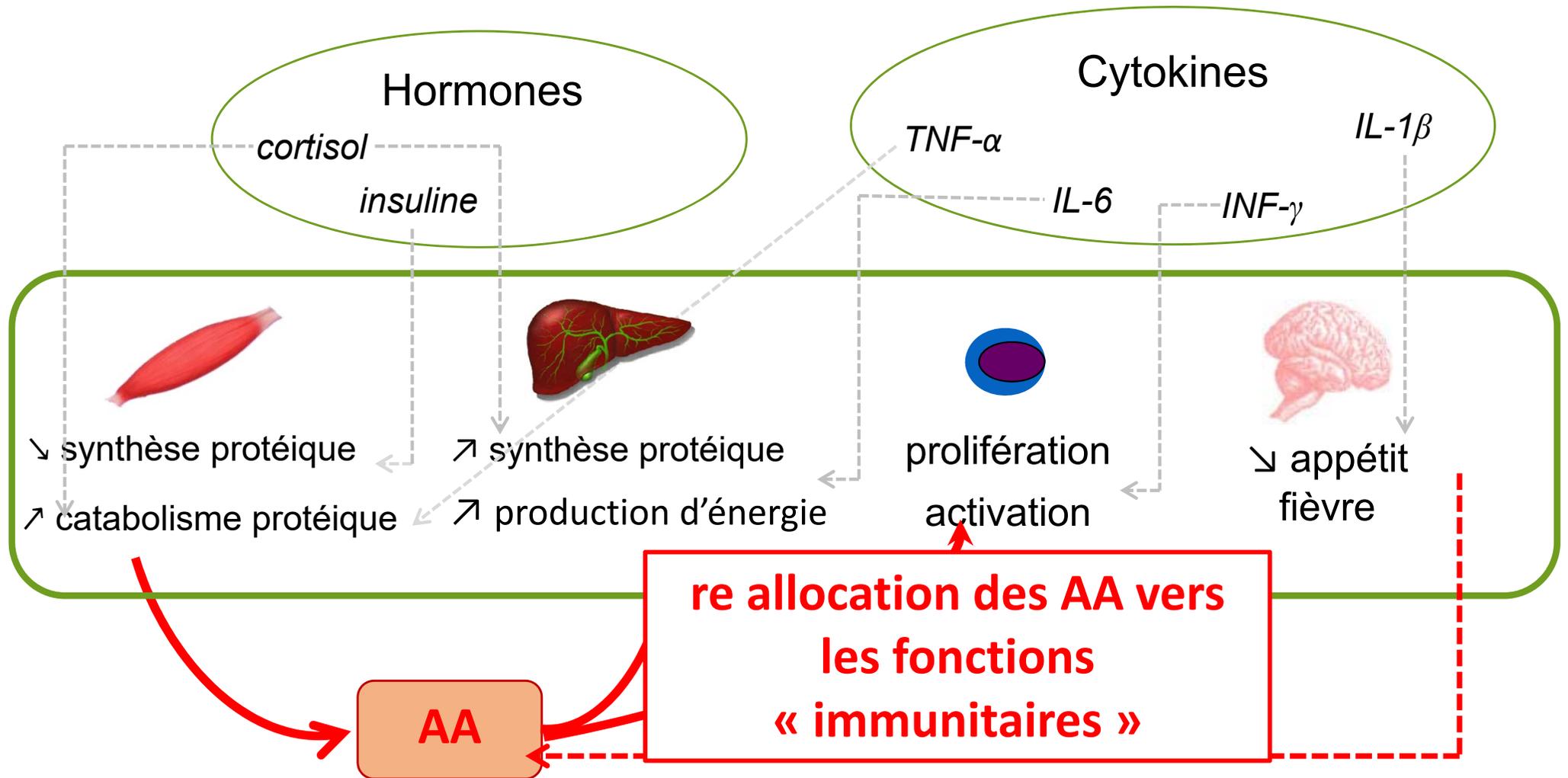
Contribution des différents compartiments à la synthèse protéique corporelle chez le rat



Obled 2002

	témoin pair-fed		infecté
synthèse protéique corporelle	5.3 g/j	↗	6.8 g/j
tissu / organe %			
peau	30	≈	28
muscle	15	↘	7
foie	15	↗	32
rate	1	↗	3
intestin	19	≈	15
autres	20	≈	15

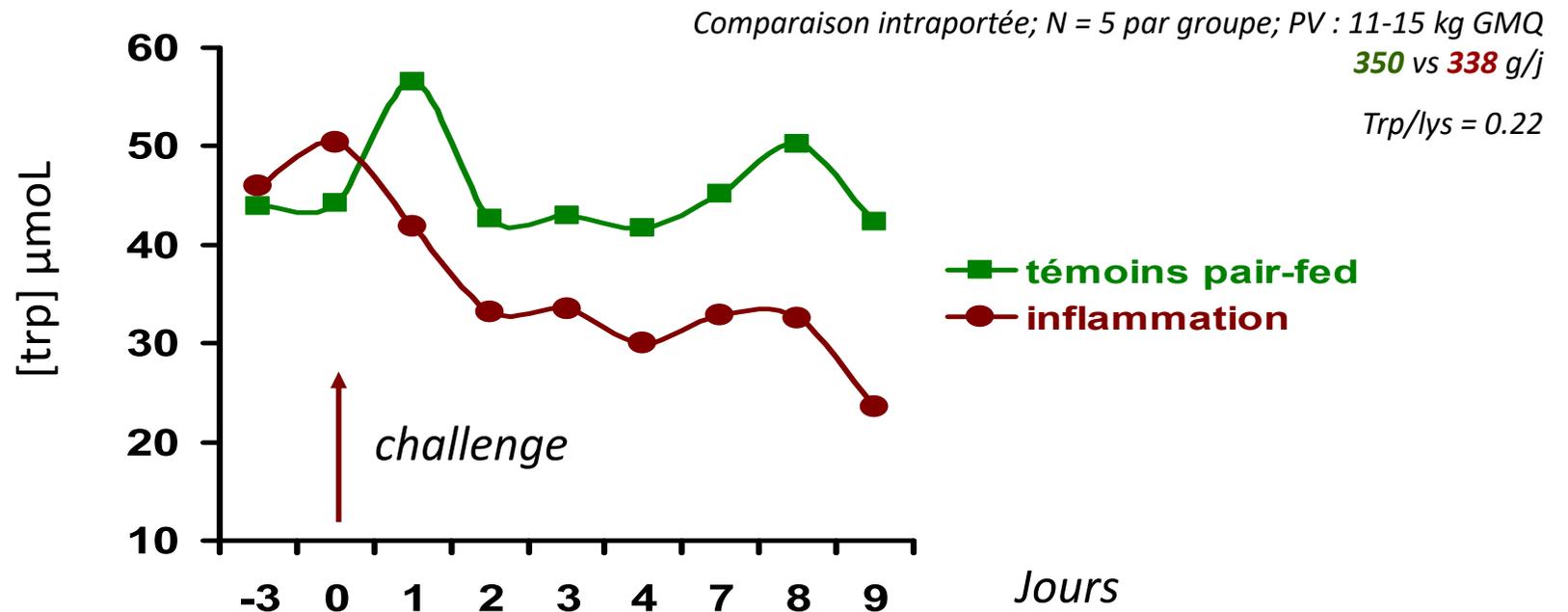
Pour résumer : que fait l'inflammation sur le métabolisme protéique



Pour quels usages?

Conséquence d'une inflammation pulmonaire sur les concentrations plasmatiques en Trp

Melchior et al 2004



origine de la "disparition" du trp plasmatique

- ✓ incorporation dans des protéines autres que les protéines musculaires ?
- ✓ catabolisme du trp ?

AA incorporés dans les protéines inflammatoires

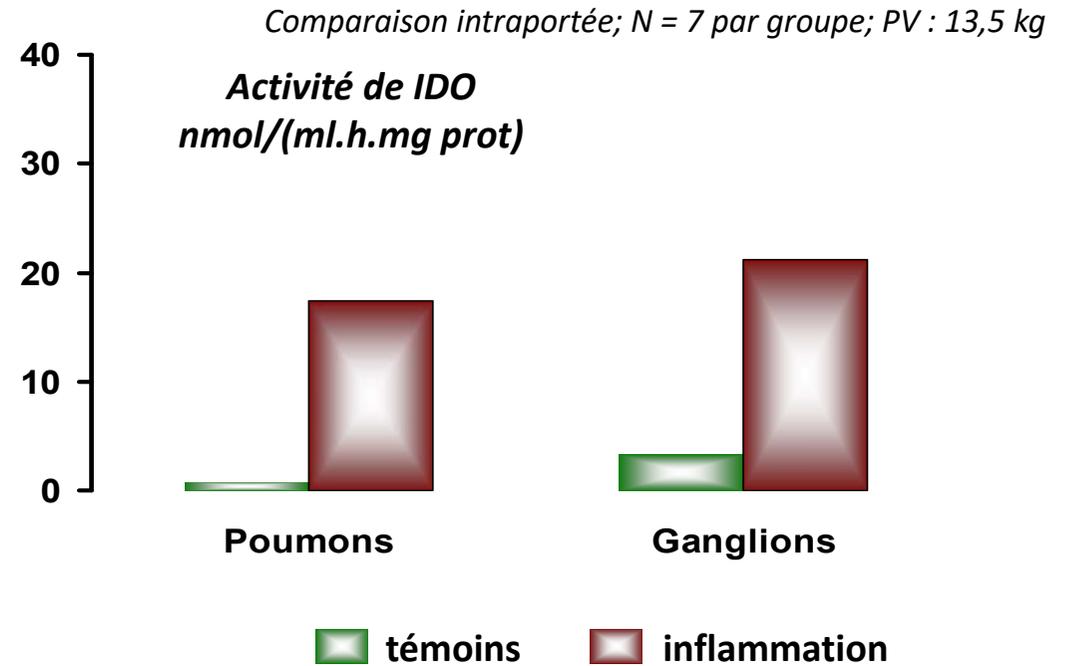
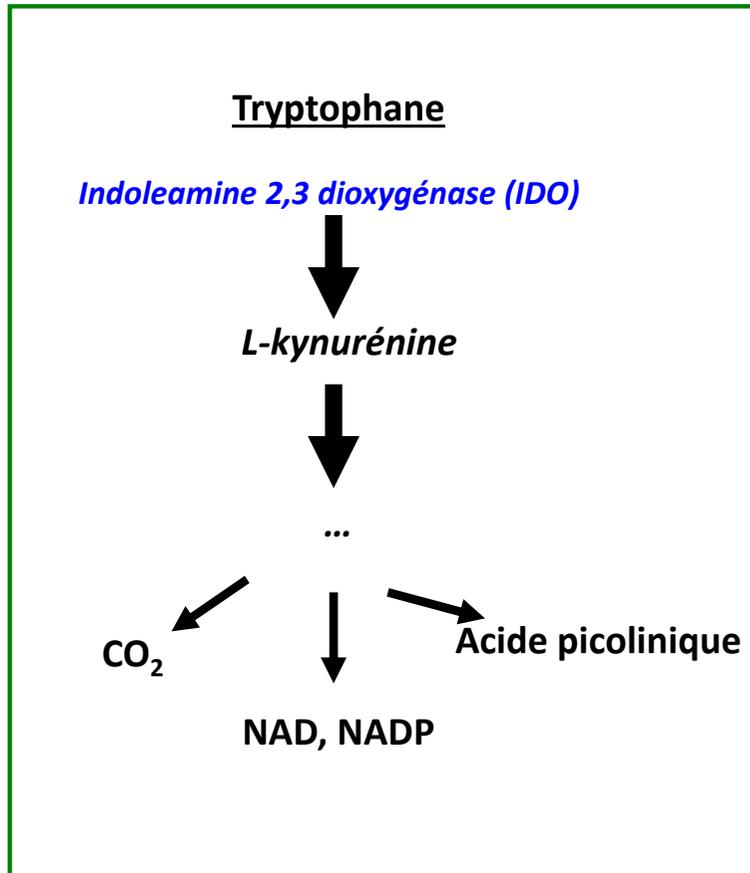
Reeds et al 1994

850 mg/kg de PV de protéines inflammatoires sont synthétisées durant la réponse inflammatoire

Incorporés dans les APP, mg/kg BW		Equivalent en g de protéine musculaire
Phe	67	<u>1.7 - 2</u>
Tyr	43	1.2 - 1.5
Trp	27	<u>1.8 - 2</u>
Lys	90	0.92

Phe et Trp sont-ils limitants pour la synthèse des protéines inflammatoires ?

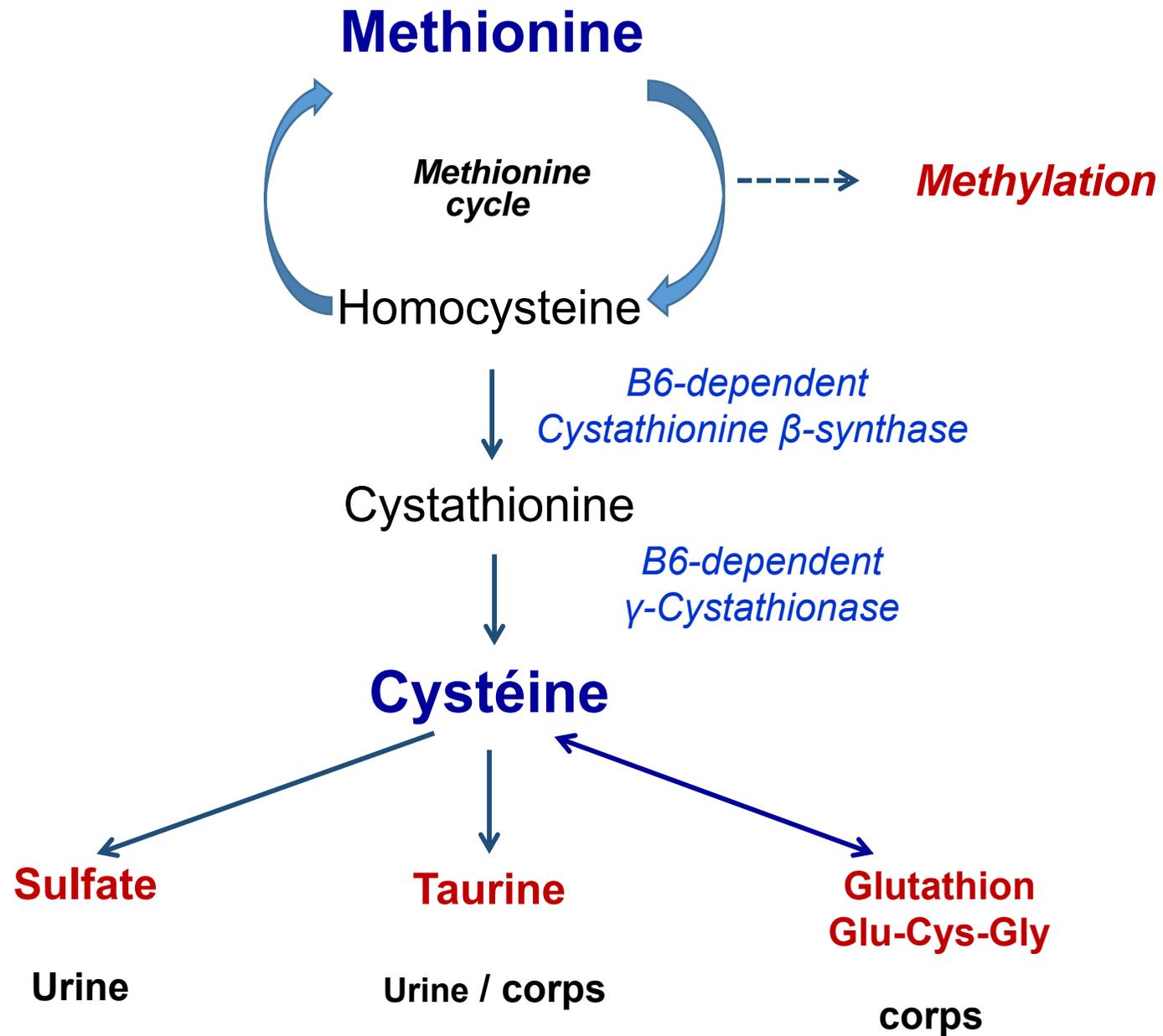
Catabolisme du Trp par la voie IDO



Melchior et al 2005

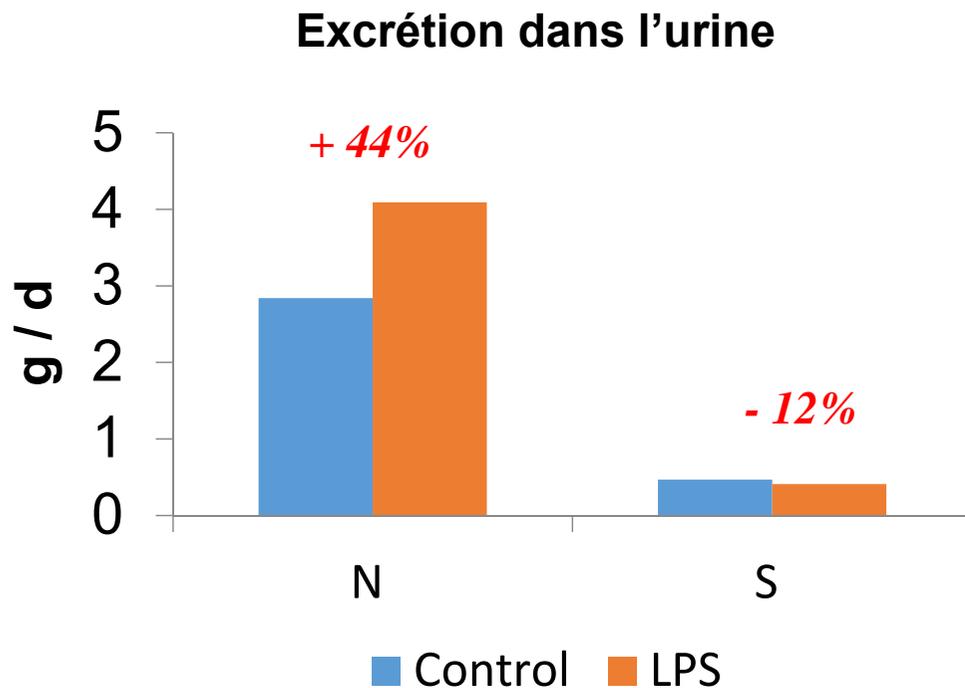
- l'activité de IDO est ↗ chez les porcelets souffrant d'inflammation pulmonaire chronique

Métabolisme des AA soufrés



Effet de l'inflammation sur le métabolisme des AA soufrés

→ Injections répétées de LPS

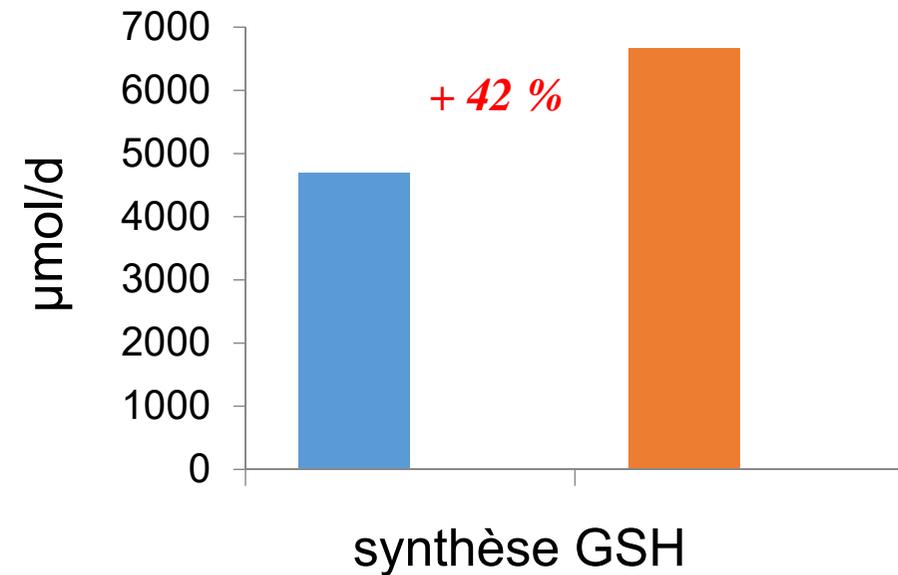
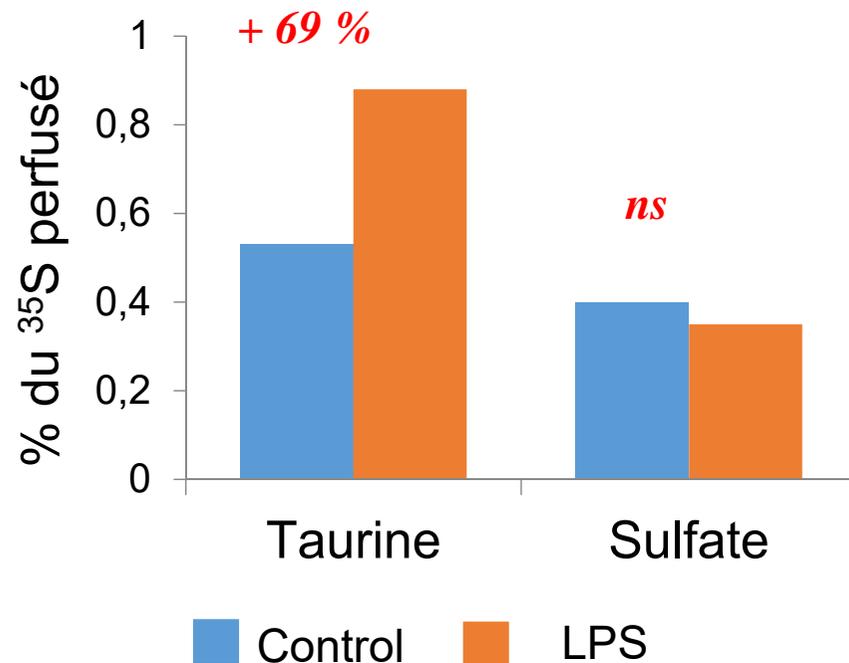


Inflammation :
↘ rétention protéique
↗ rétention du soufre

Rakhshandeh et al. (2010)

Effet de l'inflammation sur le métabolisme des AA soufrés

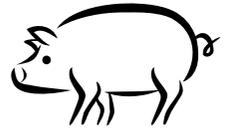
→ perfusion de ^{35}S -Cysteine, porcs 10-15 kg



Rakhshandeh (2011)

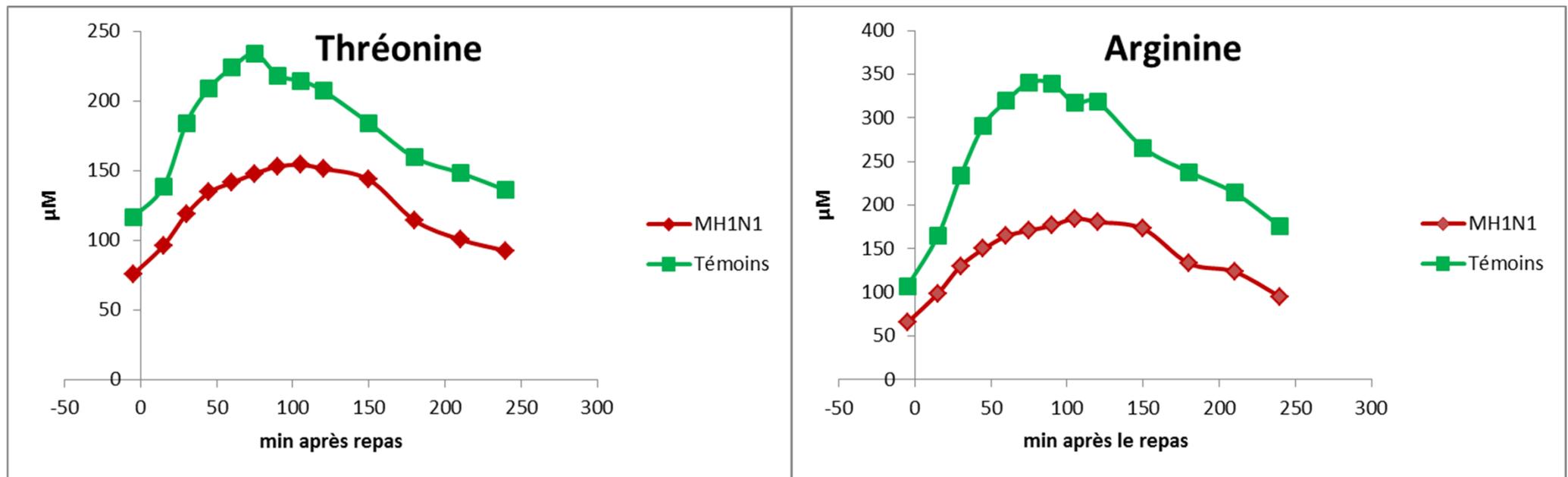
Le S de la cysteine est préférentiellement utilisé pour la synthèse de GSH et Taurine

Conséquence d'une infection respiratoire chez le porcelet sur la thréonine et l'arginine



Mesure des concentrations plasmatiques en nutriments après un repas d'épreuve de même taille pour l'ensemble des animaux (200 g) distribué 3 jours après l'inoculation du virus : porcs nourris

Le Floc'h et al, 2014



Thrénine est abondante dans les immunoglobulines



IgG totales x 3 chez porcs co infectés

Arginine est précurseur du NO : utilisation pour la production de NO chez les porcs infectés?

Plan

- ❖ Qu'est ce que l'inflammation
- ❖ Ses conséquences sur le métabolisme
- ❖ Que peuvent faire l'alimentation et les nutriments**

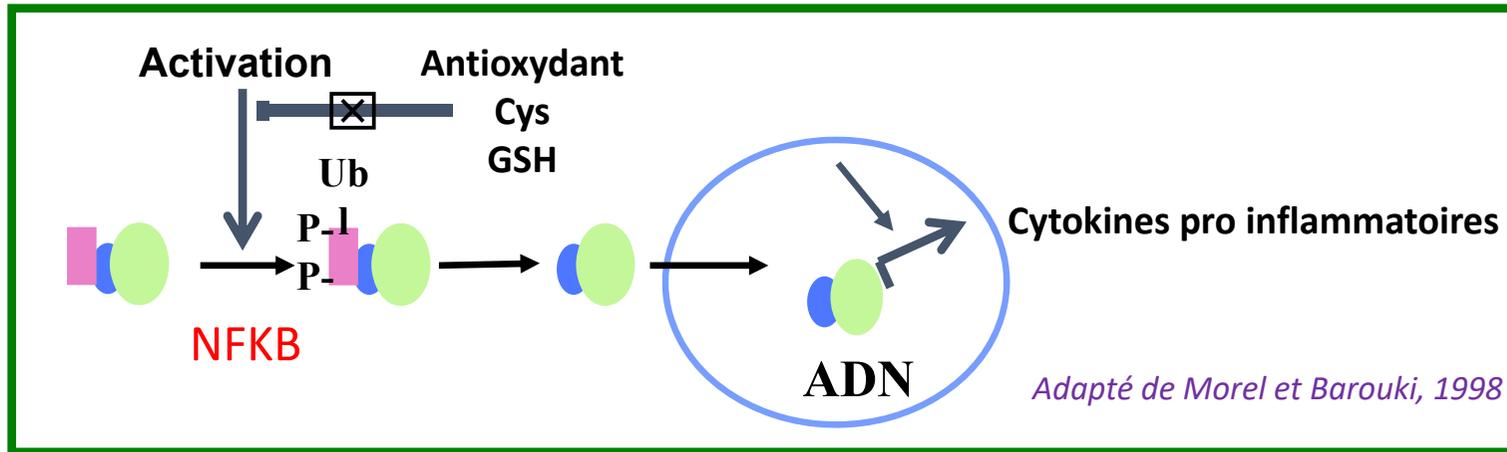
Modes d'action possibles des nutriments sur l'inflammation

- ✓ En exerçant une action anti inflammatoire
- ✓ En intervenant dans les mécanismes régulant l'inflammation
- ✓ En limitant les effets délétères de l'inflammation sur le métabolisme et les performances

Modes d'action possibles des nutriments sur l'inflammation

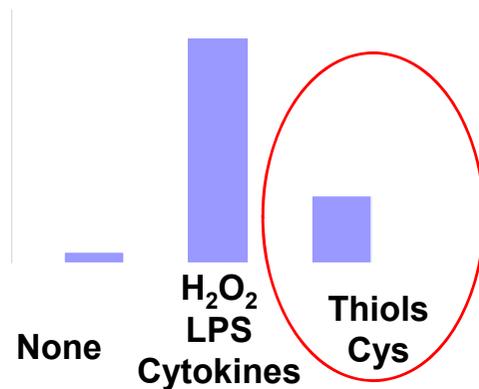
- ✓ En exerçant une action anti inflammatoire
- ✓ En intervenant dans les mécanismes régulant l'inflammation
- ✓ En limitant les effets délétères de l'inflammation sur le métabolisme et les performances

Cystéine et regulation de NFkB*



Etudes in vitro sur différentes lignées cellulaires

gènes activés : production cytokine



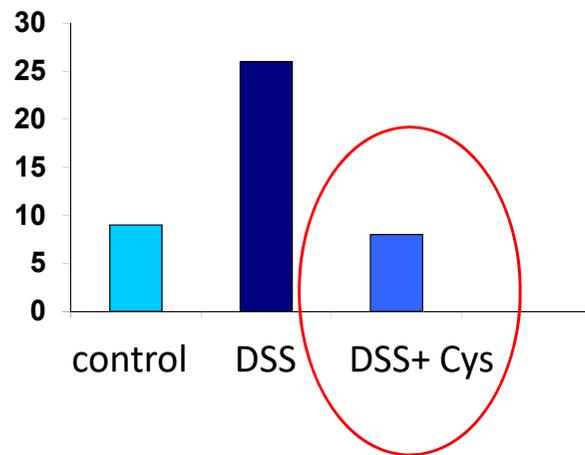
* NFkB : un facteur de transcription des gènes codant pour les cytokines inflammatoires

Apport de cystéine dans l'aliment des porcelets

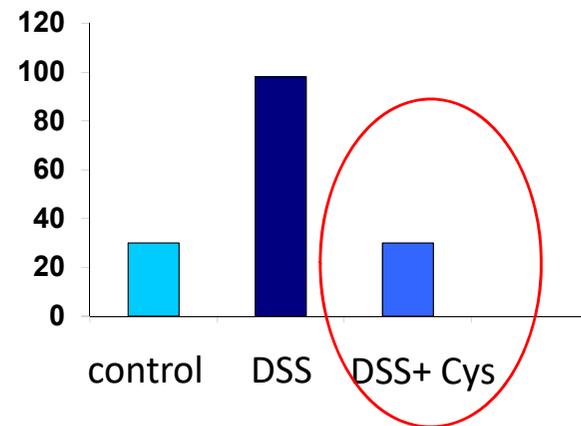
Porcelets nouveaux nés 2-5 kg; colite expérimentale (dextran sulfate)

L-Cys + 60% des apports recommandés

Colitis total score

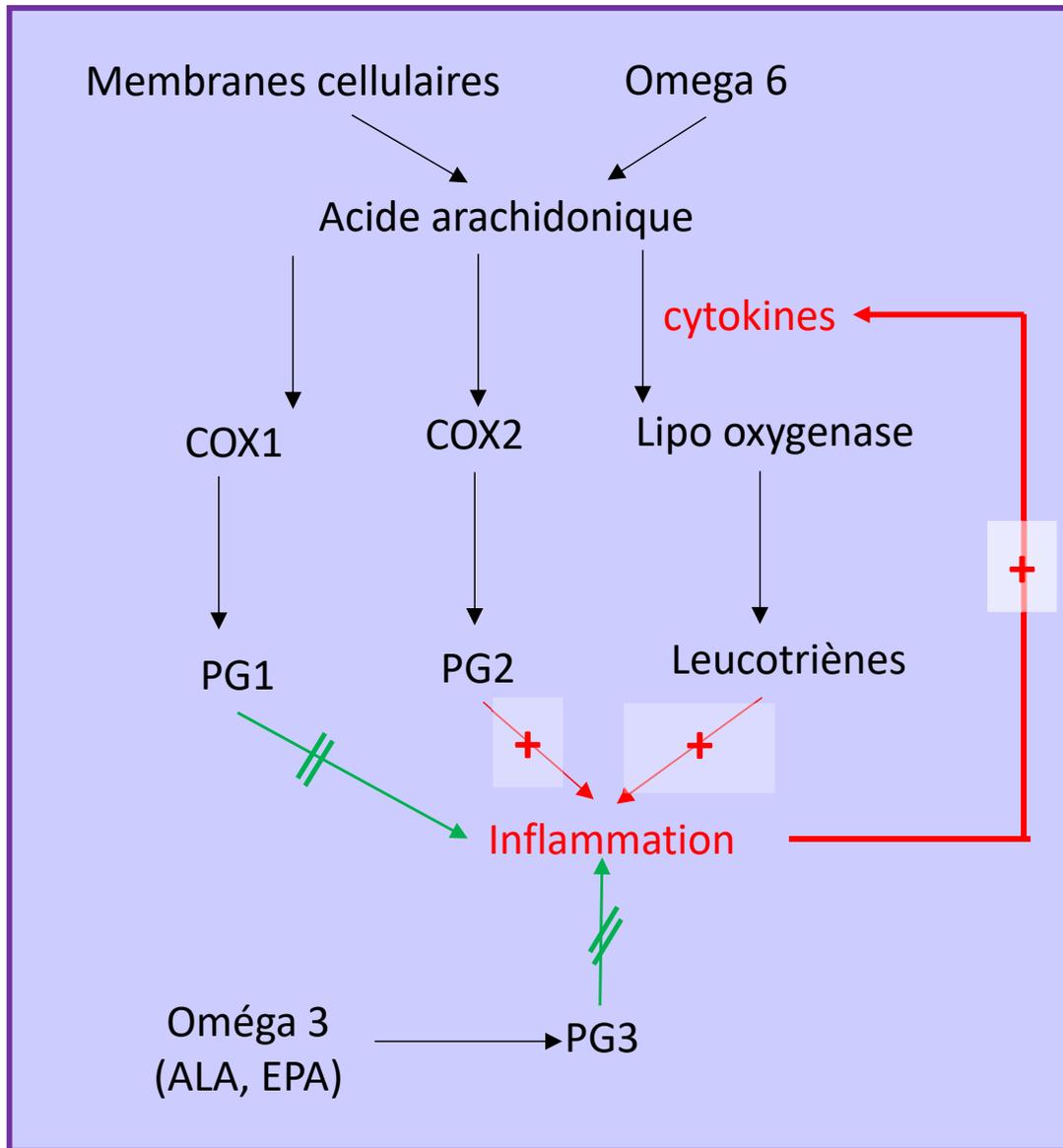


Tissu [IL-6] pg/g

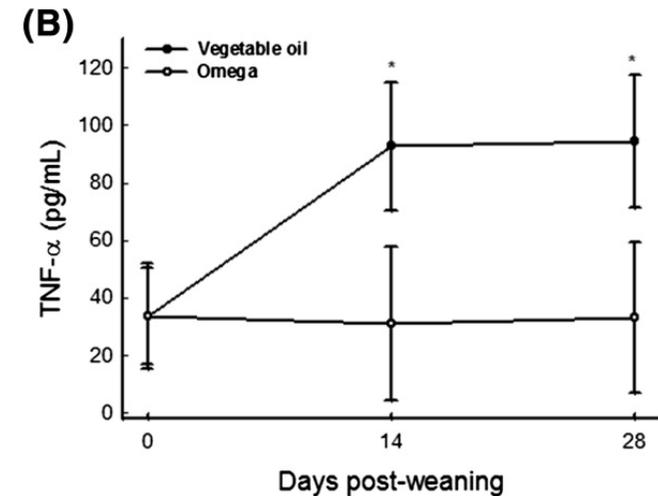


Kim et al. 2009

Apport d'oméga 3 dans l'aliment des porcelets



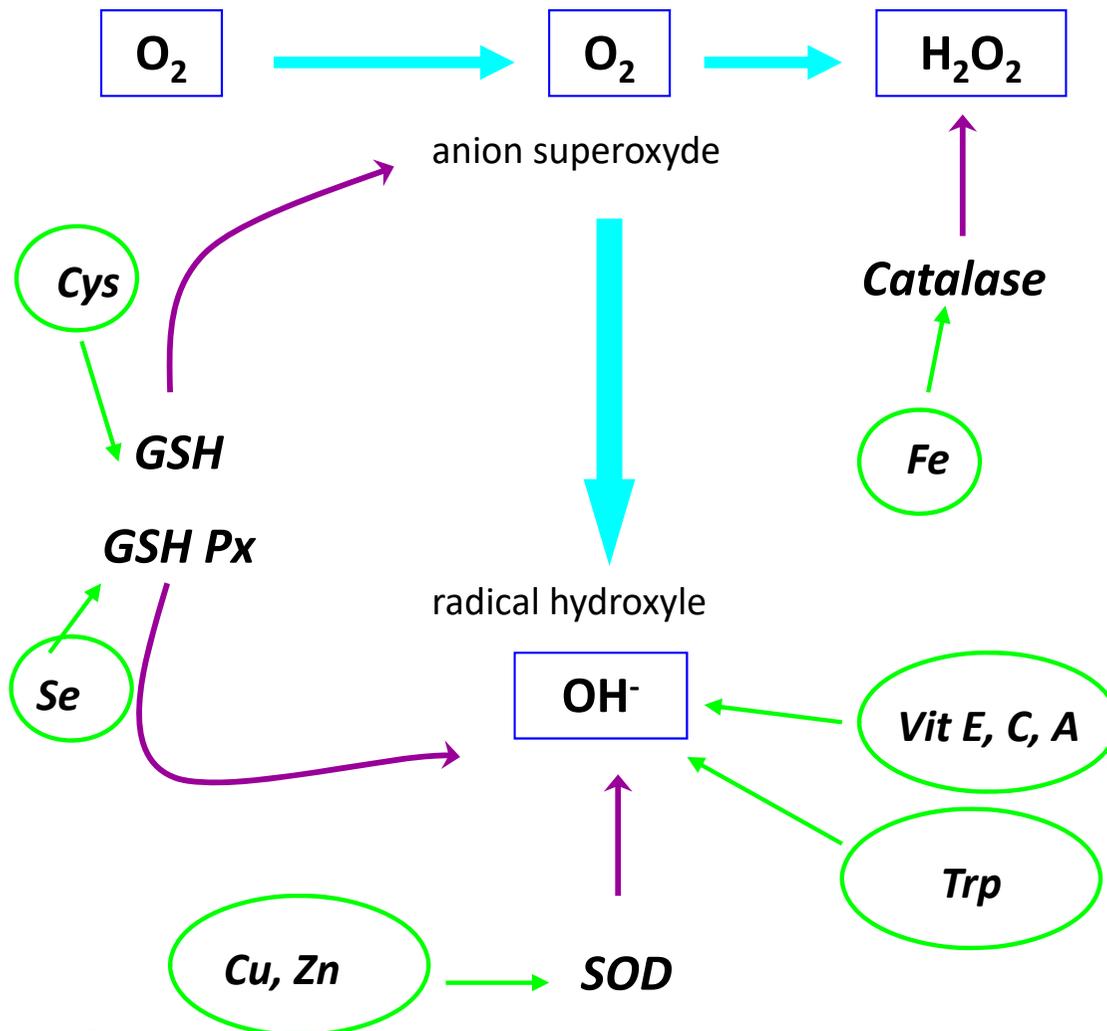
Porcelets sevrés à 4 semaines (n=40)
Aliment avec 3% d'oméga-3 distribué dès le sevrage



Li et al. 2014

Causes et conséquences d'un stress oxydant

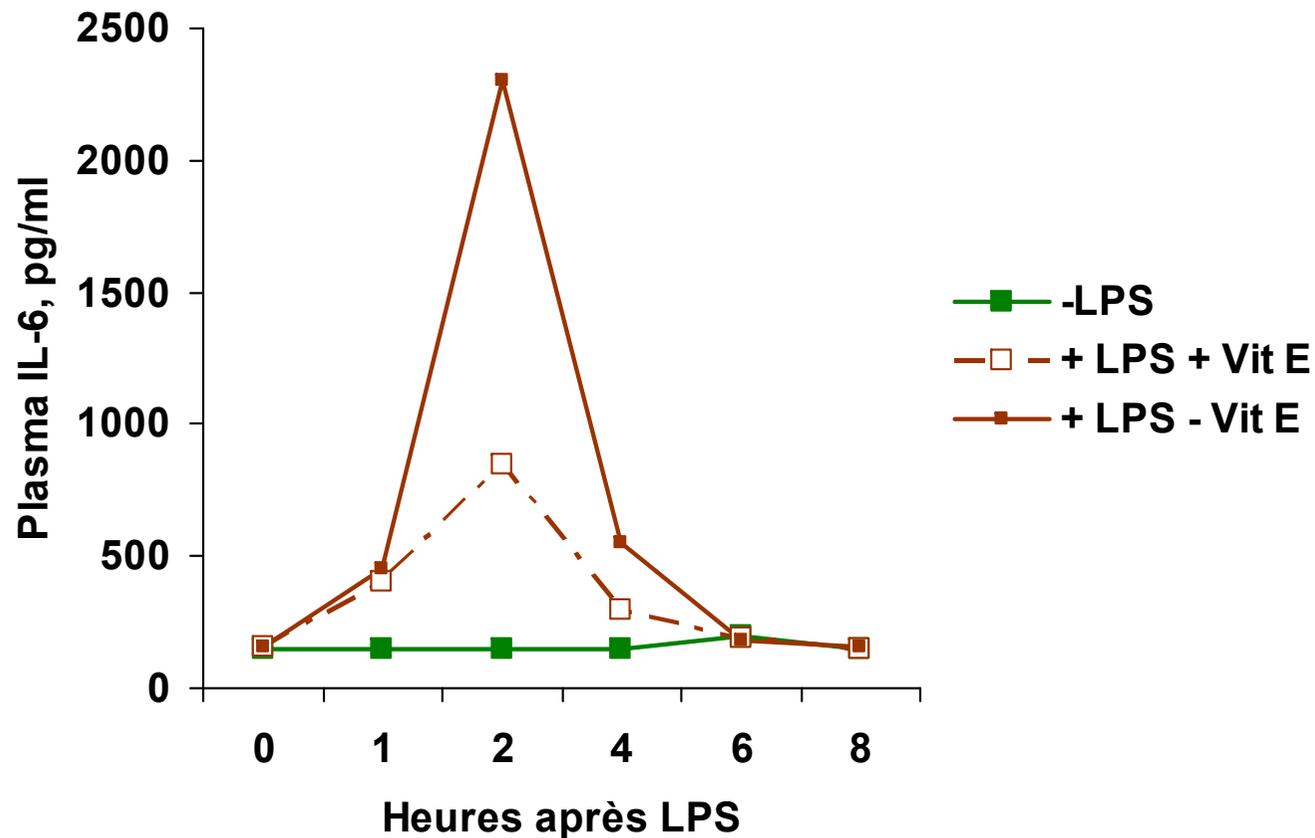
*Conditions d'élevage :
sevrage, nutrition,
reproduction, infection...*



- **Mort cellulaire**
- **Lésions tissulaires**
- **Inflammation**

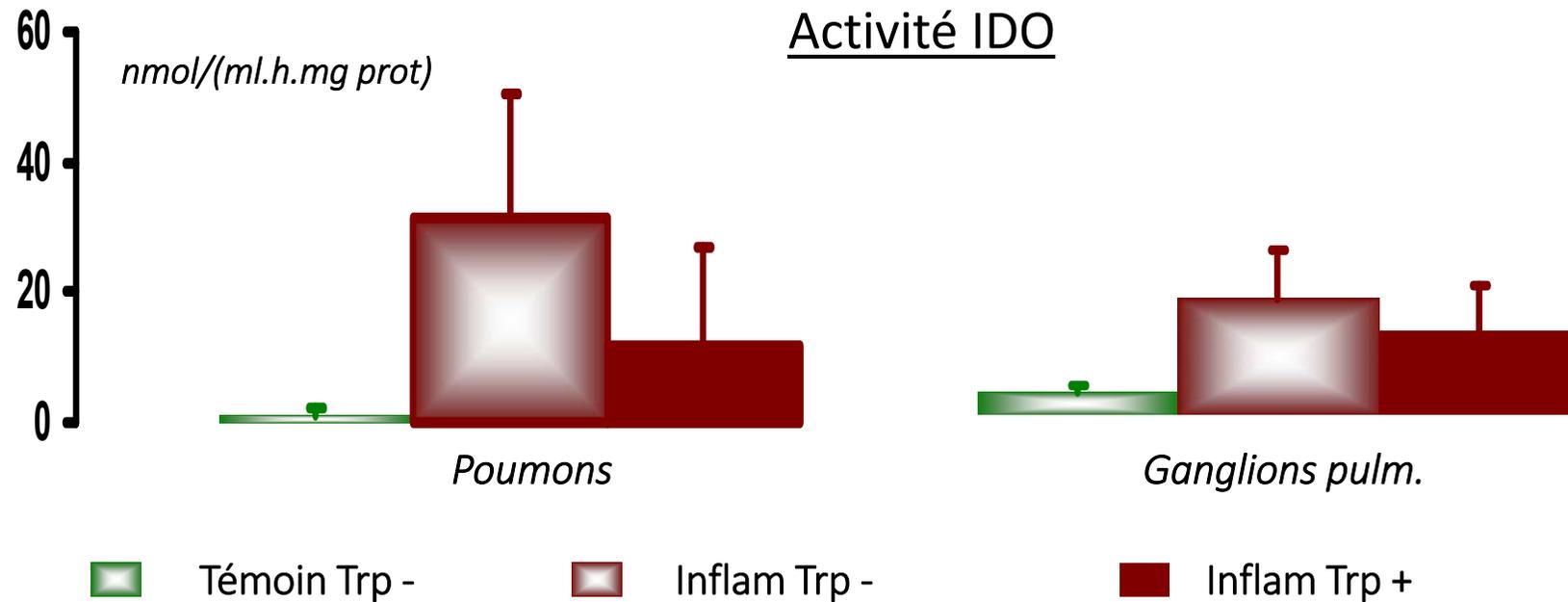
Une injection de vitamine E limite la production d'IL-6 induite par le LPS chez le porcelet

Webel et al 1998



- Porcelets de 10-15 kg, injection de vitamine E (600 mg) pendant 3 jours, injection d'endotoxine (LPS)

Influence du tryptophane alimentaire pendant une inflammation pulmonaire



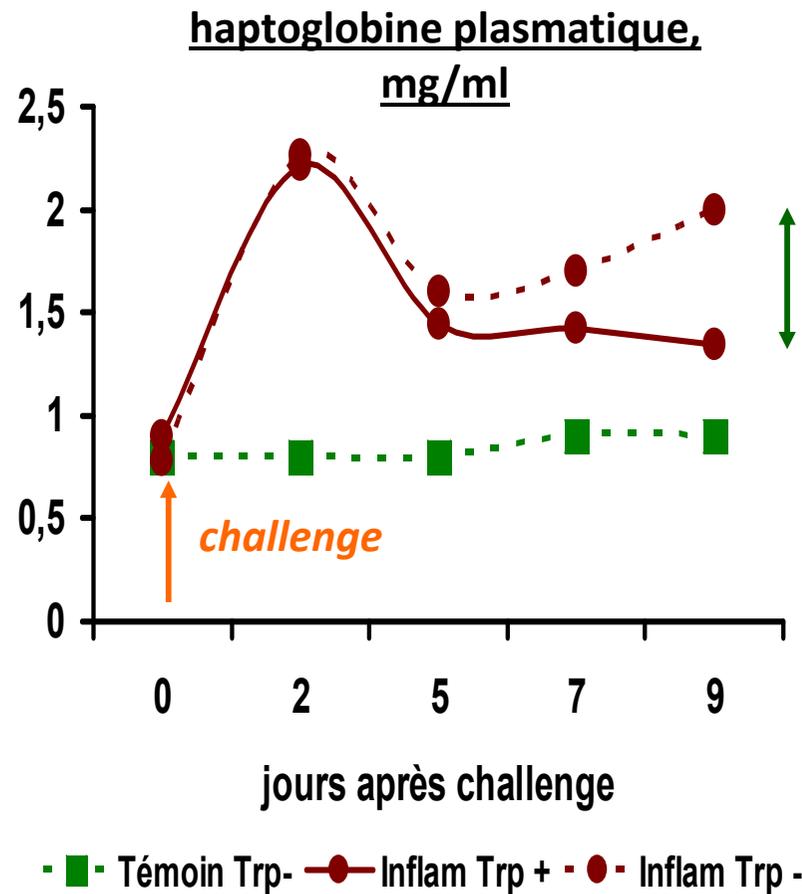
Poids poumons (g / kg poids vif)		
Témoign	Inflam Trp-	Inflam Trp+
143	204	153

La supplémentation en Trp diminue l'inflammation pulmonaire et l'activité d'IDO

(Melchior et al 2004)

Influence du tryptophane alimentaire pendant une inflammation pulmonaire

Melchior et al 2004

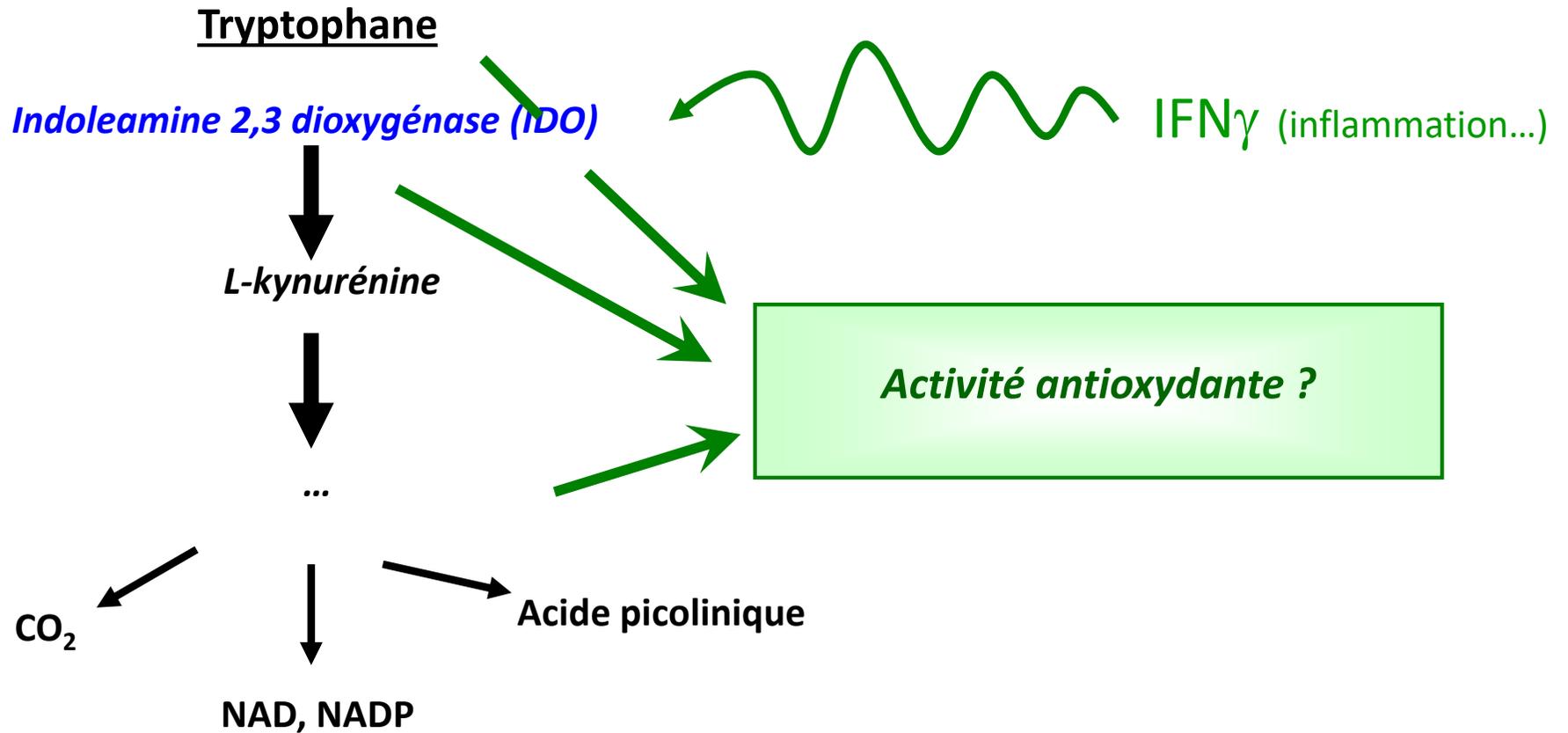


➤ Les porcelets carencés en Trp ont des [haptoglobine] plasmatiques plus élevées

Quel peut être le rôle du Trp dans le contrôle de la réponse inflammatoire ?

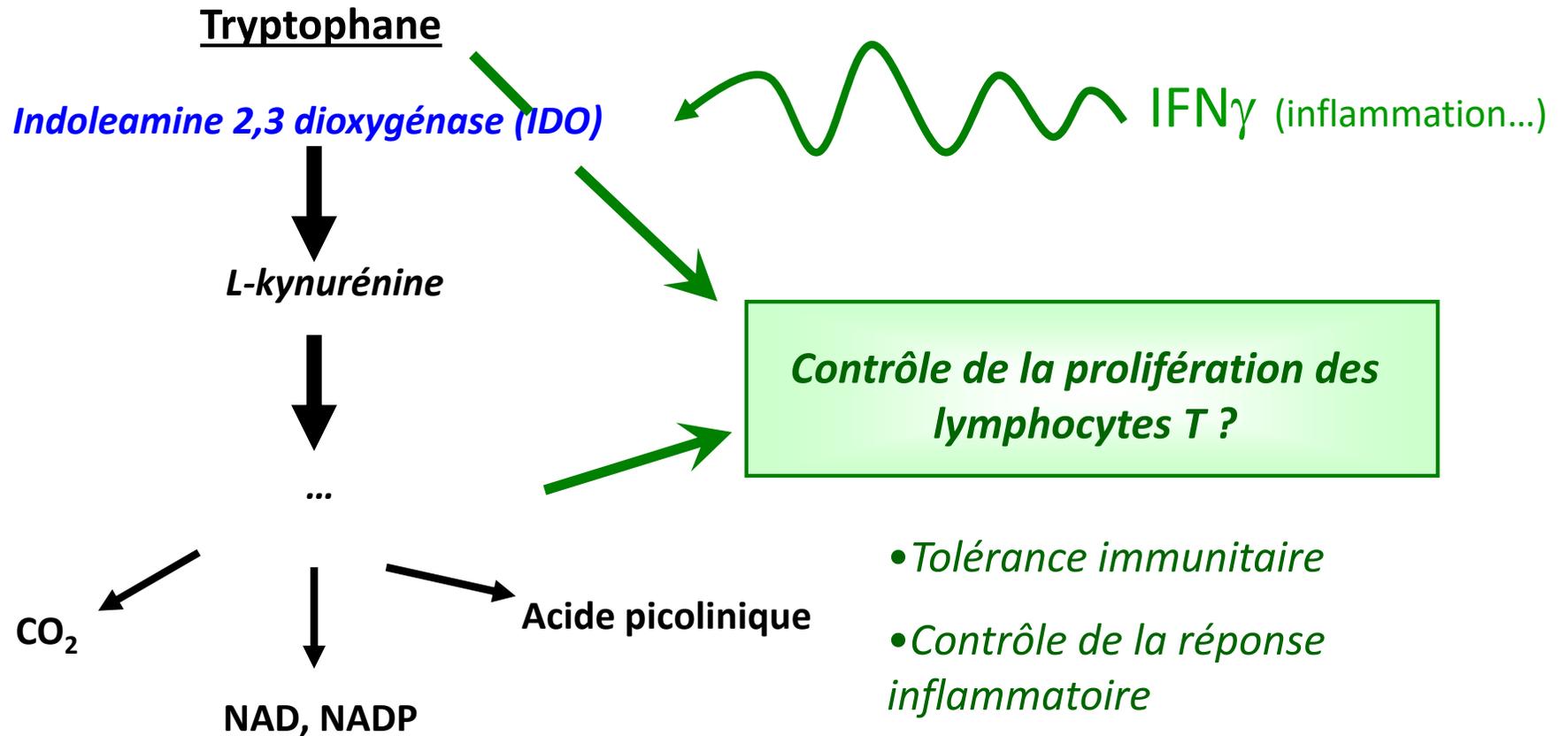
Catabolisme du Trp par la voie IDO

Christen et al 1990

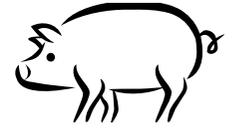


Catabolisme du Trp par la voie IDO

Mellor and Munn 2003



Influence du tryptophane alimentaire pendant une inflammation



- TRP au-delà des recommandations (0.30 vs 0.18%) limite le stress oxydant induit par des injections de diquat* chez le porcelet:

- SOD* and GPx* dans le foie et ➤ MDA* plasmatique

- Urée plasmatique

- Pas d'impact positif sur les performances de croissance

Mao et al 2014

** Diquat : un herbicide connu pour induire du stress oxydant; SOD and GPx : enzymes anti-oxydantes, MDA: biomarqueur de stress oxydant*

- TRP au-delà des recommandations (0.24 vs 0.74%) réduit l'impact du sevrage:

- réponse du cortisol salivaire

- Maintient la morphologie intestinale

- Pas d'impact positif sur les performances de croissance

Koopmans et al 2006

- TRP administré par voie intra-gastrique réduit les lésions intestinales causées par le DSS* chez des porcelets nouveau-nés:

- Réponse inflammatoire locale

- Meilleure santé (diarrhées moins sévères)

Kim et al J 2010

** Dextran sodium sulfate*

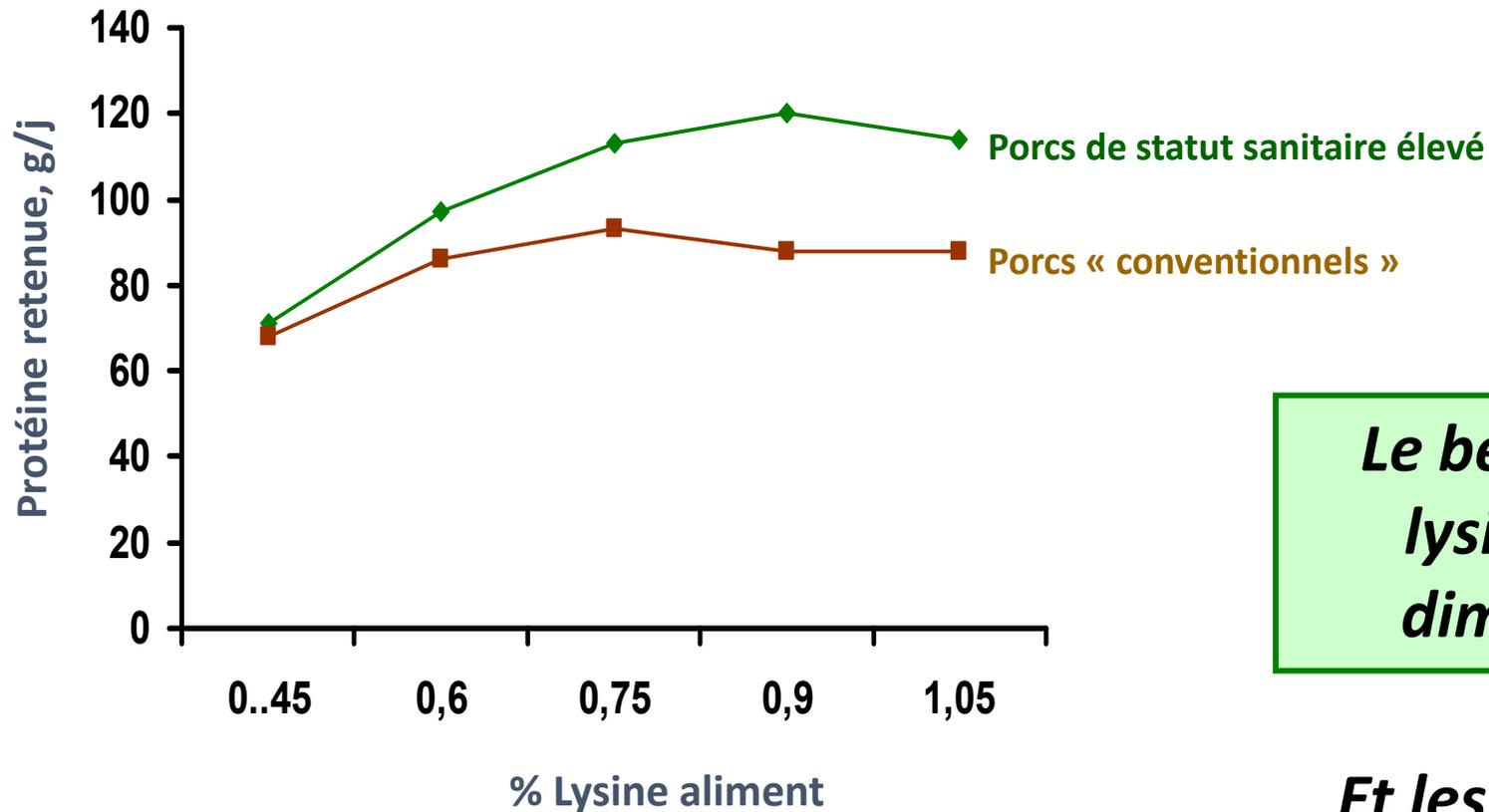
Modes d'action possibles des nutriments sur l'inflammation

- ✓ En exerçant une action anti inflammatoire
- ✓ En intervenant dans les mécanismes régulant l'inflammation
- ✓ En limitant les effets délétères de l'inflammation sur le métabolisme et les performances : ex des AA

Besoin en lysine pour l'accrétion protéique chez le porc

27-112 kg

D'après Williams et al 1997



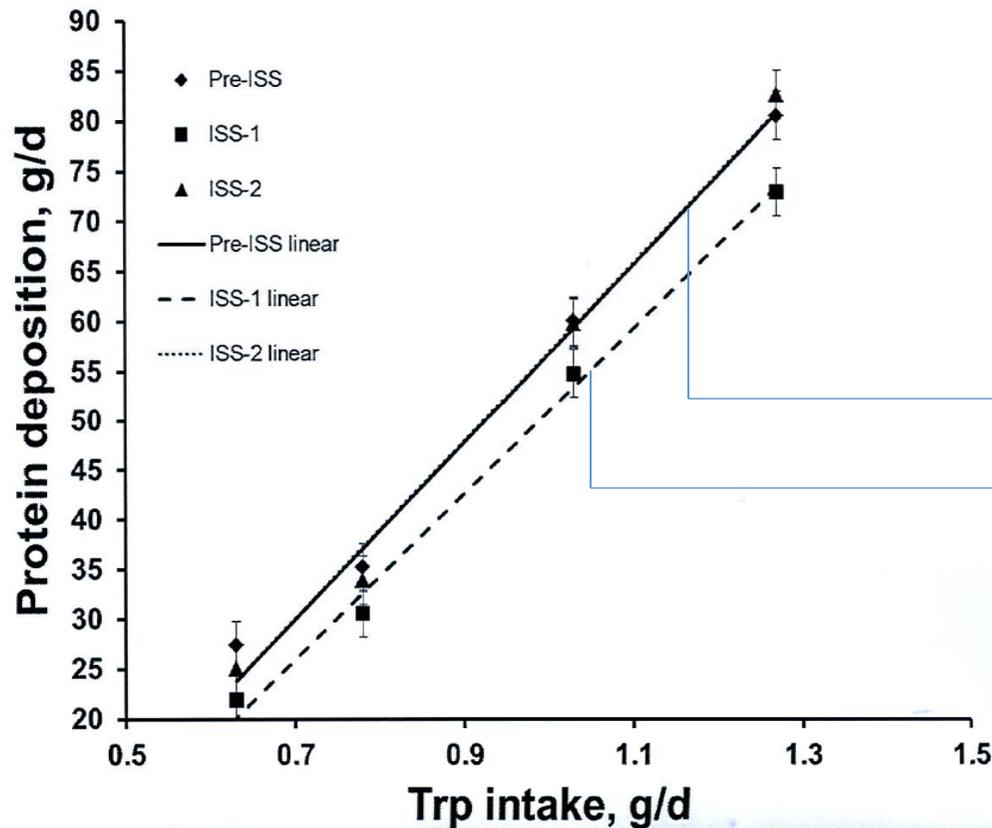
Le besoin en lysine est diminué !

Et les autres AA ?

L'inflammation réduit l'utilisation du Trp pour le dépôt de protéine

Porcelets, 20 kg, injections répétées de LPS

de Ridder et al 2012



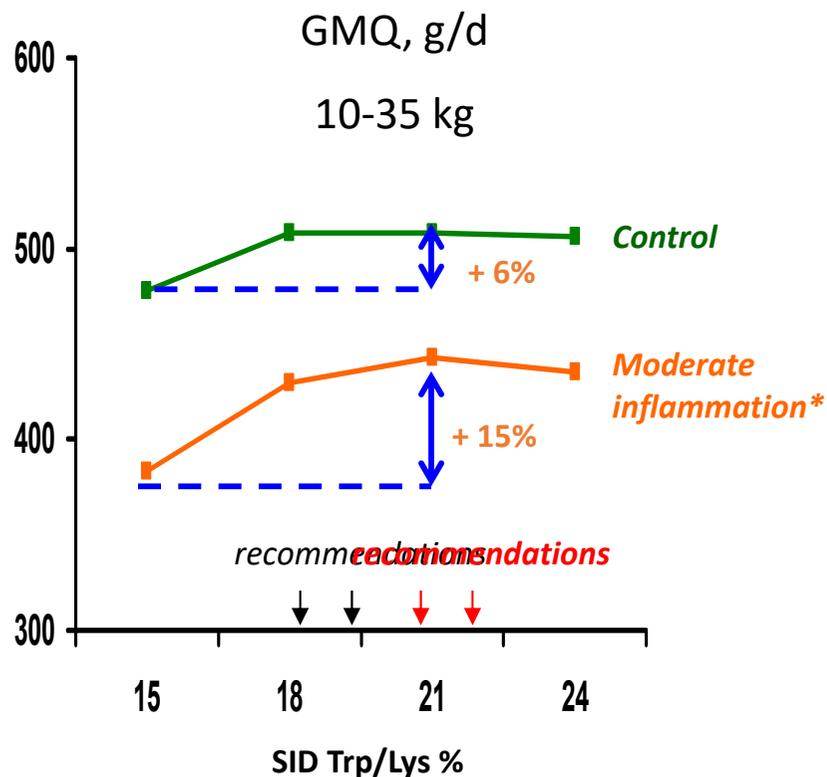
La pente correspond à l'efficacité marginale de l'utilisation du TRP pour le dépôt protéique

Avant LPS : 89.0 +/- 3.0

Après LPS : 83.2 +/- 3.0 $P = 0.01$

Effet de l'apport du Trp sur la croissance

Le Floc'h et al 2010



Chez les porcs en situation d'inflammation :

- ↗ Trp : pas de rattrapage de la croissance
 - La croissance est impactée ++ par le faible apport de TRP
- ➔ *réponse plus importante de la croissance à l'apport de Trp*

* Inflammation : hygiène dégradée des conditions de logement

Conclusion (1)

L'inflammation est un mécanisme immunitaire qui induit des modifications métaboliques importantes

- ces modifications métaboliques sont adaptatives et on pour objectif de « nourrir » le système immunitaire et les fonctions de défense
- l'impact sur les fonctions de production dont la croissance est considéré comme délétère chez les animaux d'élevage
- mal contrôlée, l'inflammation a des répercussions qui peuvent être très sévères sur la santé

Conclusion (2)

Les fonctions de défense induisent-elles un coût nutritionnel supplémentaire pour les animaux ?

- Chez un animal sain → besoin d'entretien (mais qu'en est il vraiment?)

- Chez un animal « malade » → modifications métaboliques

 - réorientation des nutriments

 - incidence sur les besoins nutritionnels ?

croissance ralentie = ↘ besoins

activation de voies métaboliques = ↗ besoins

Quelles perspectives?

Perspectives en recherche

- ✓ Les interactions entre l'alimentation et la santé sont complexes et diverses
- ✓ Besoin de connaissances supplémentaires
 - Fonctions spécifiques des nutriments au-delà des performances de production
 - Rôle de la flore digestive

Perspectives pour une application au terrain

Existence de différentes stratégies possibles pour **la formulation des aliments** et **les pratiques alimentaires** pour préserver la santé et les performances:

- Stratégie préventive → identifier les nutriments sub-limitants
- Stratégie curative → problème de l'ingestion
- Stratégie corrective → favoriser la croissance compensatrice

• *Le mode d'action des nutriments est complexe et un nutriment seul ne va pas tout résoudre*



Merci de votre attention