



Le microbiote intestinal d'un nourrisson souffrant d'APLV influence la réponse clinique et oriente le système immunitaire vers un terrain atopique dans un modèle murin

A. Mauras, H. Wopereis, I. Yeop, J. Knol, J. Garssen, M. Butel, M. Bajaj-Elliott, L. Harthoorn, A. Hartog, A. Waligora-Dupriet

17 Avril 2019

Microbiote et APLV

- ✓ L'allergie aux protéines de lait de vache touche plus de 5% des enfants (Fiocchi & al, 2010)
- ✓ Conséquences: ↘ qualité de vie, ↗ morbidité et mortalité, coûts économiques
- ✓ Plusieurs mécanismes: IgE médiée, cellulaires, ou une combinaison des deux
- ✓ Etablissement du microbiote est influencé par de nombreux facteurs
- ✓ Cet établissement est crucial pour la maturation du système immunitaire
- ✓ Un microbiote altéré chez l'enfant pourrait contribuer à l'apparition de l'APLV (Candy & al, 2017)

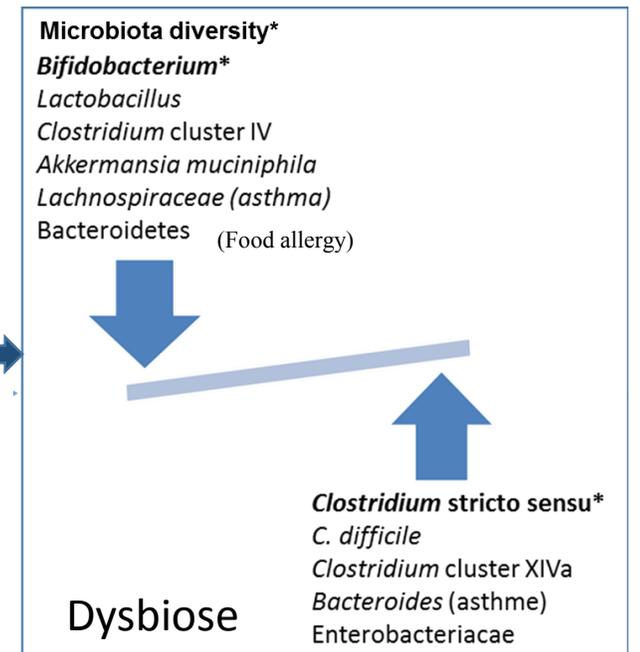


Étudier l'impact du microbiote intestinal d'un nourrisson sain et d'un nourrisson souffrant d'APLV dans un modèle murin d'allergie.

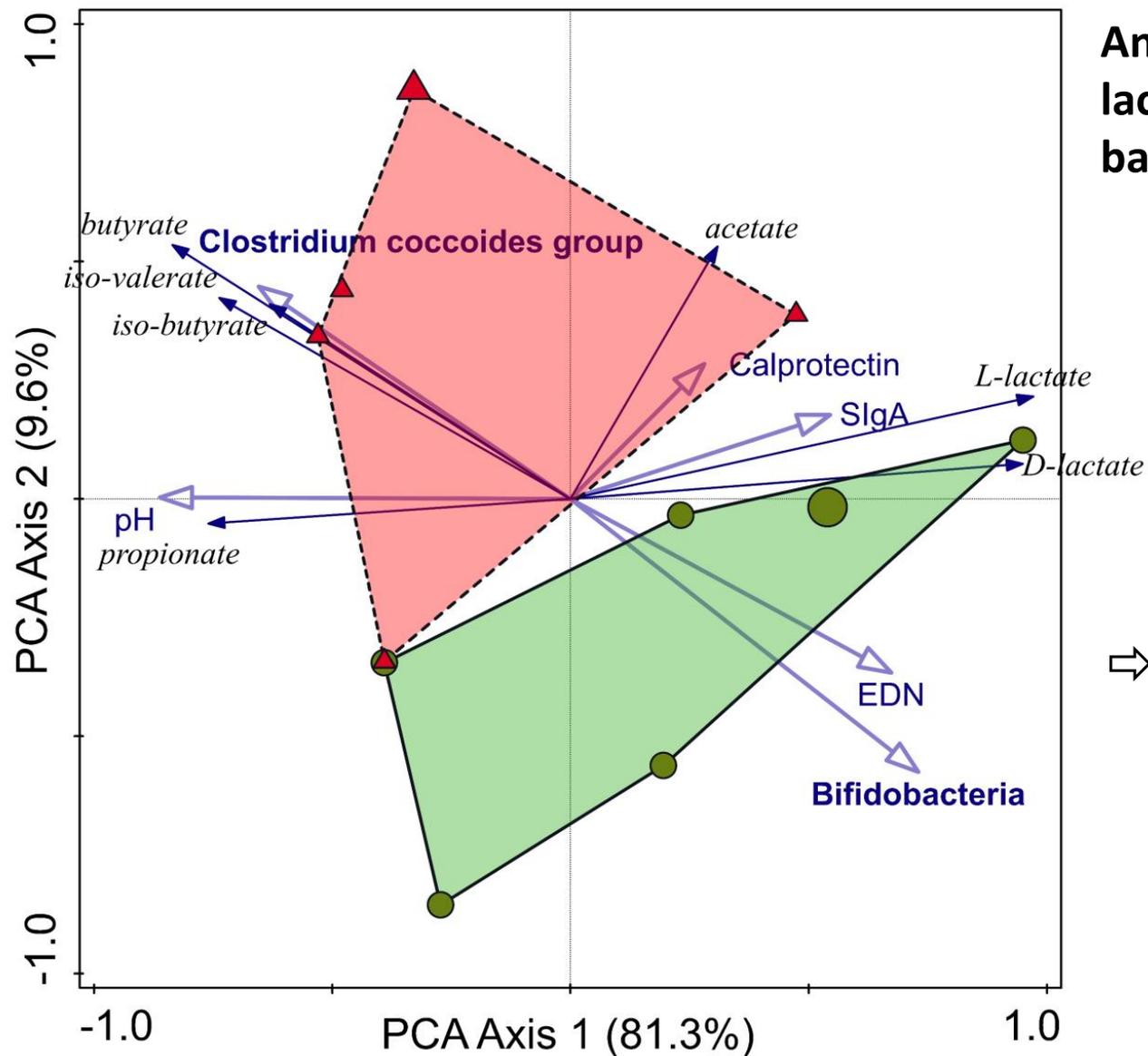


Césarienne
Antibiotiques
Hygiène

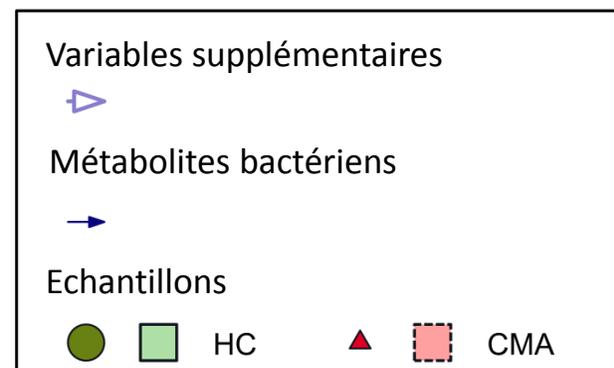
Waligora-Dupriet et Chatel, 2017



Le microbiote fécale des enfants APLV est différent des enfants sains



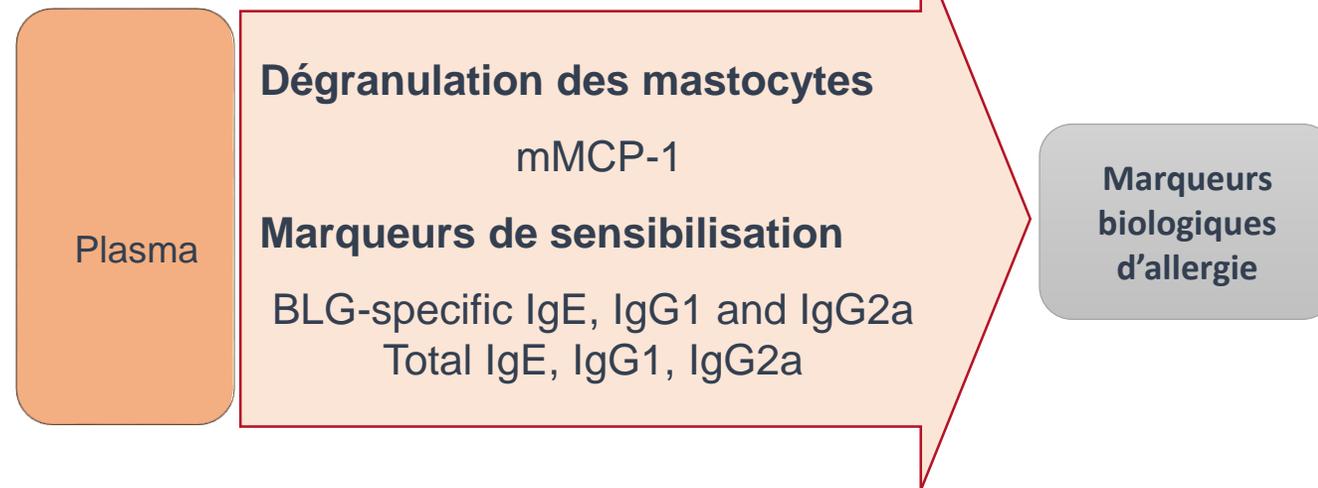
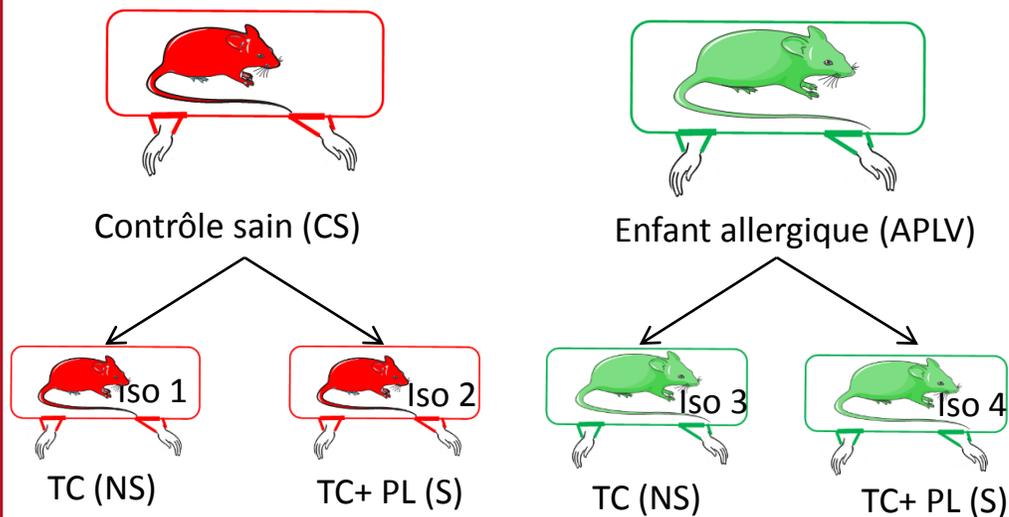
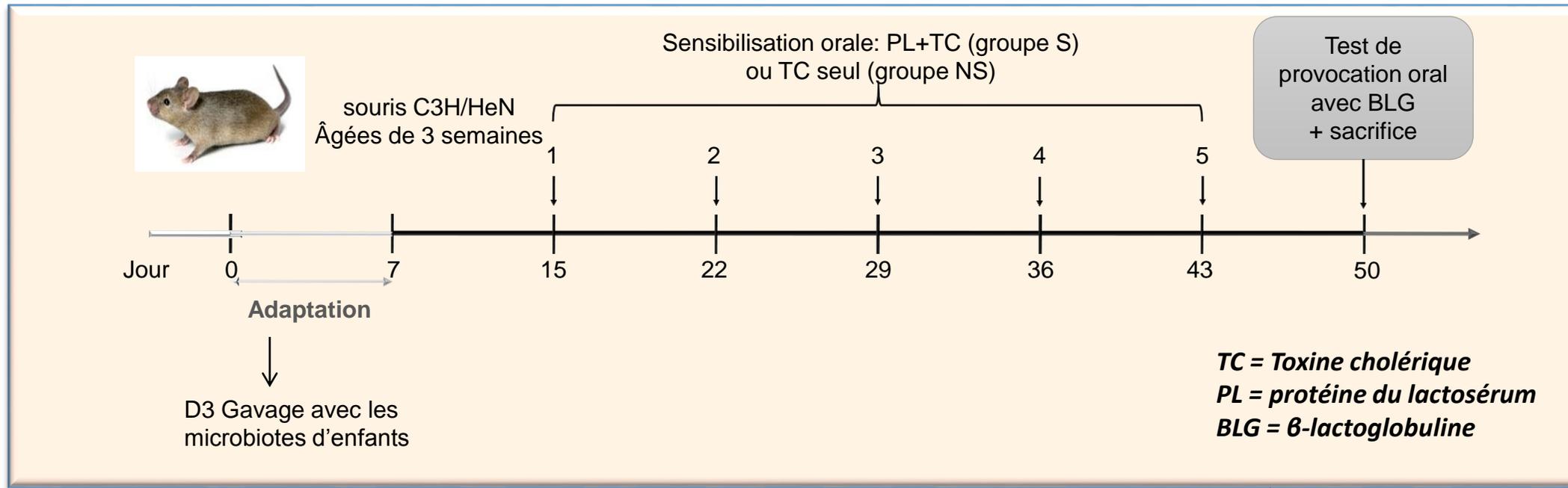
Analyse en composante principale des AGCC et des lactates, complétée avec le pH, deux groupes bactériens et les marqueurs immunitaires



⇒ 1 donneur sélectionné pour la TMF par groupe:

- Filles
- Nées par césarienne
- 9-10 mois

Modèle murin d'APLV

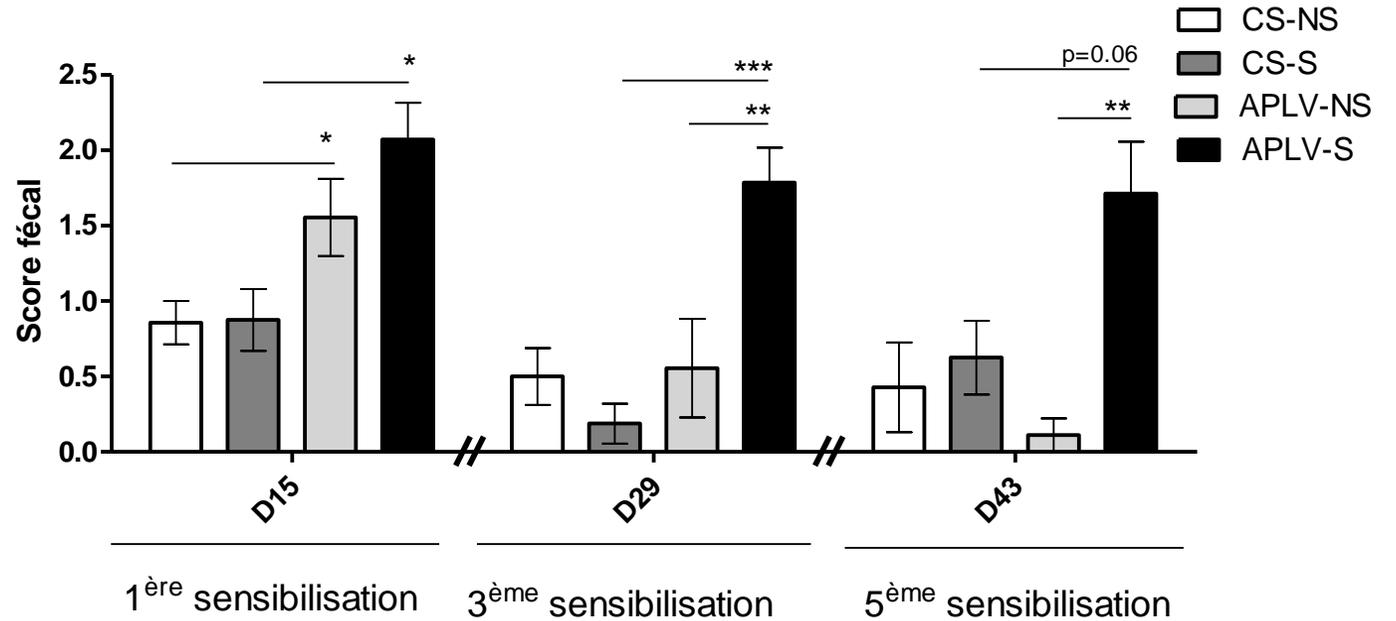


TC : toxine cholérique, NS : non sensibilisé, PL : protéine du lactosérum, S : sensibilisé

Les souris ayant reçu le microbiote APLV ont des symptômes intestinaux suivant la sensibilisation

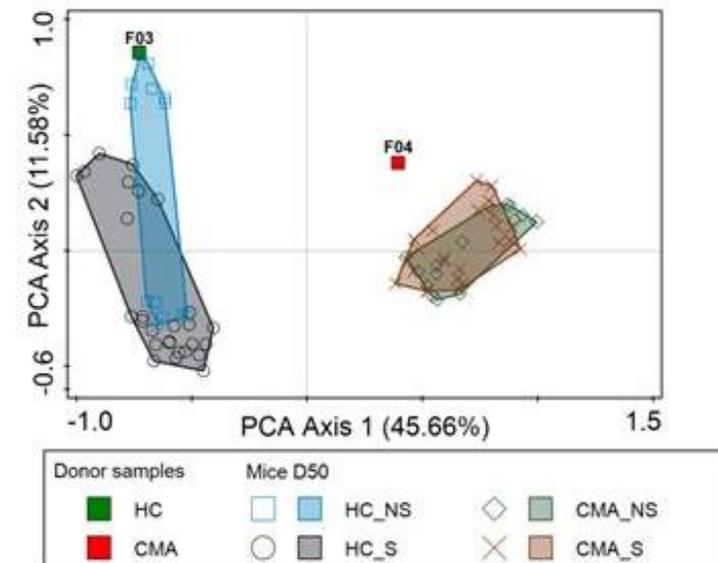
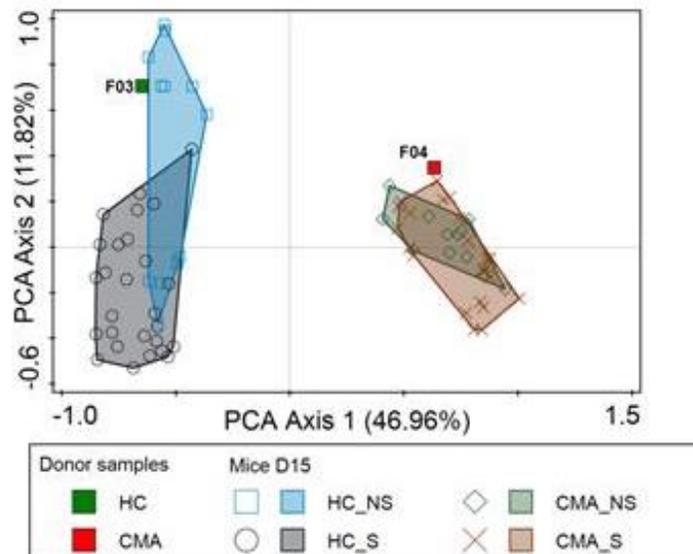
Score fécal:

- 0 = normal
- 1 = humide, mou
- 2 = glaireux et très mou
- 3 = diarrhéique
- +1 si pas de selles et une inflammation anale (rouge et enflammé)



Résultats

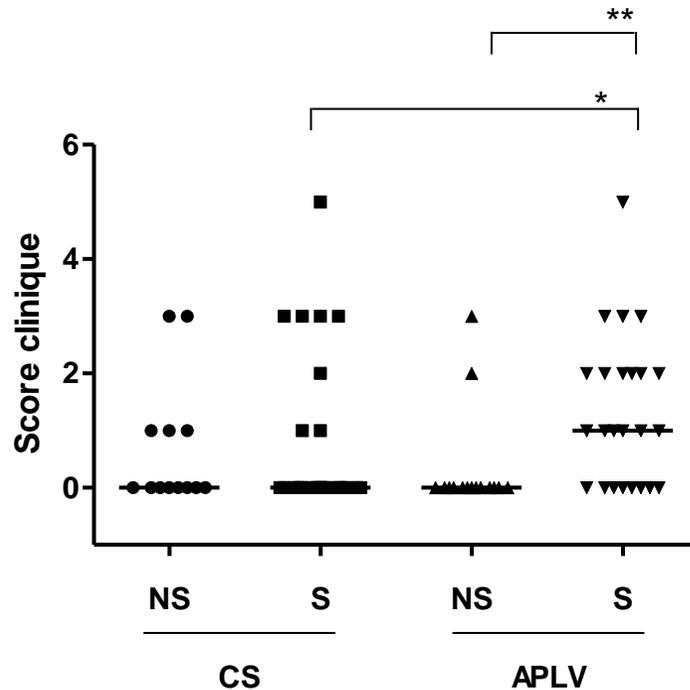
- Adaptation du microbiote
- Effet protecteur du microbiote d'enfant sain
- Différence de score fécal entre APLV-S and APLV-NS malgré une composition du microbiote similaire
- Malgré une adaptation, le microbiote murin reste similaire à celui transplanté



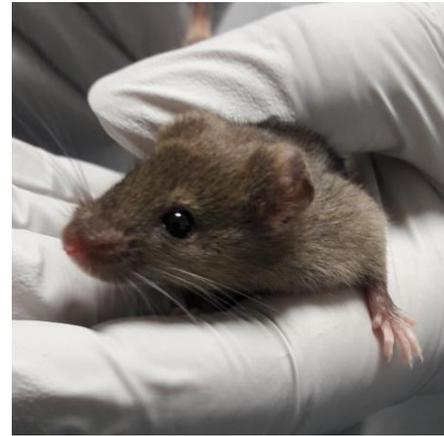
Augmentation des manifestations allergiques chez les souris colonisées avec des microbiotes d'APLV mais pas de différences dans la dégranulation des mastocytes

Score clinique

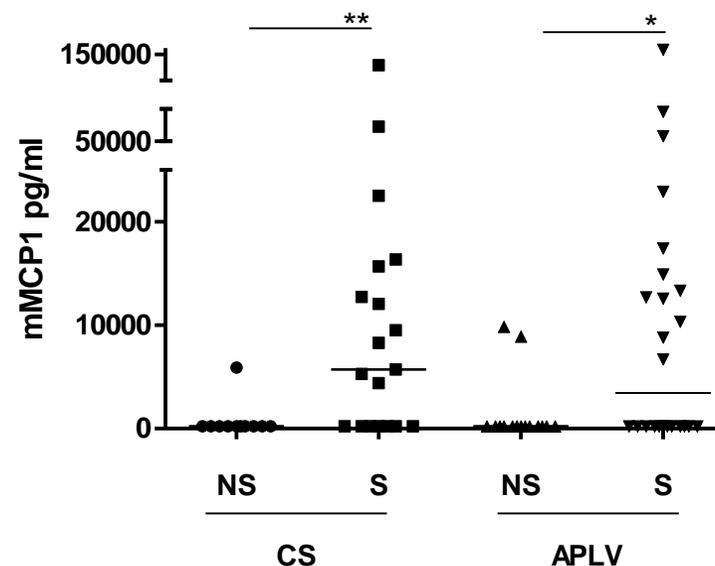
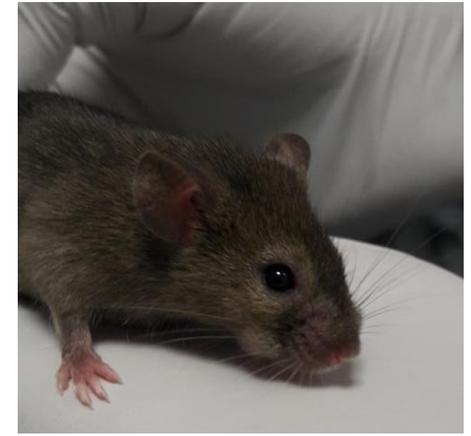
- Grattage
- Perte de mobilité
- Aspect
 - ✓ Fourrure
 - ✓ Œdème autour des yeux et du nez
 - ✓ Difficultés respiratoires



Souris non allergique



Souris allergique avec œdèmes autour des yeux et du nez



Légende

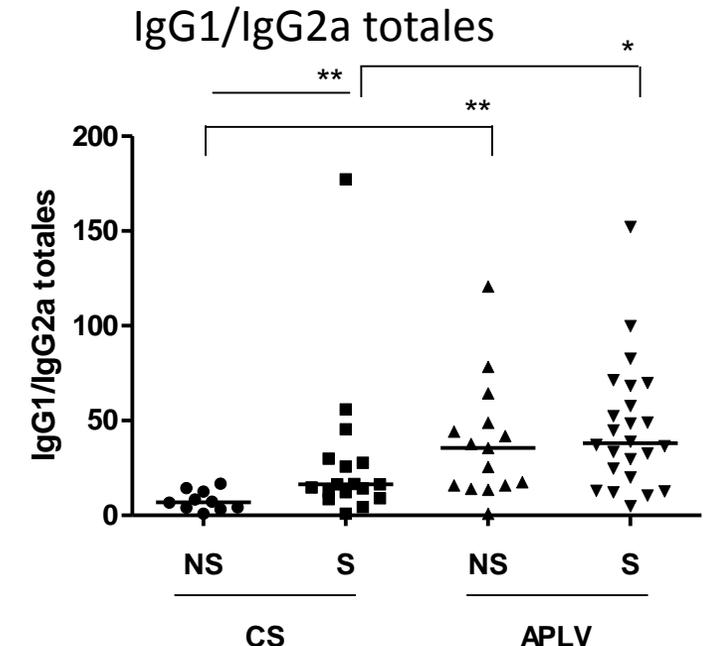
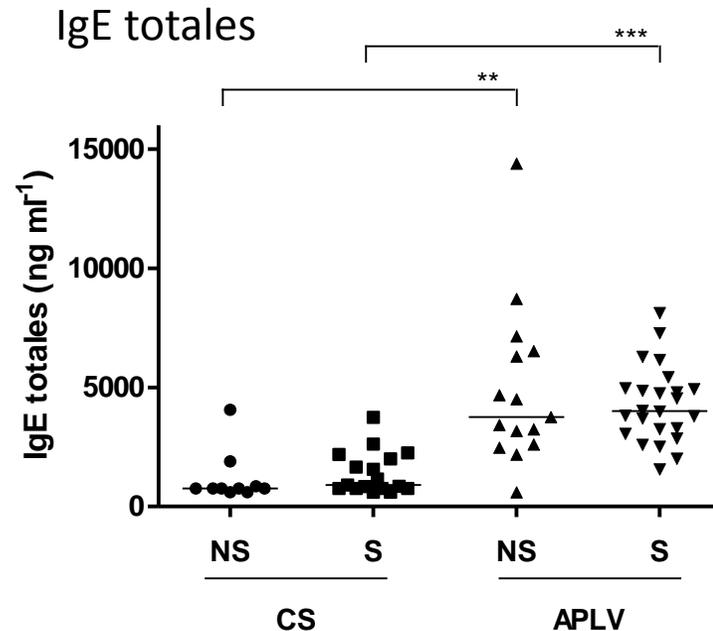
- NS : toxine cholérique + PBS
- S : toxine cholérique + protéine du lactosérum
- CS : TMF de selles d'un contrôle sain
- APLV : TMF d'enfants APLV

Augmentation de la sensibilité aux allergies chez les souris colonisées avec un microbiote d'APLV

Résultats :

- Augmentation des IgE totaux
- Augmentation du ratio IgG1/IgG2a totaux
- Pas de réaction spécifique à la BGL

➤ Marqueurs d'orientation TH2 et sensibilité atopique



Légende

NS : toxine cholérique + PBS

S : toxine cholérique + protéine du lactosérum

CS : TMF de selles d'un contrôle sain

APLV : TMF d'enfants APLV

Conclusions

- Un microbiote intestinal altéré a été observé chez les nourrissons APLV par rapport aux sains (e.g.Candy et al. 2017).
- Le microbiote des enfants APLV induit chez la souris :
 - Une augmentation dans la réponse Th-2 et des IgE totaux
 - Une augmentation des symptômes cliniques

⇒ Le microbiote d'un nourrisson APLV favorise des caractéristiques cliniques et immunitaires qui dans un modèle de souris d'APLV mène à un statut atopique

Remerciements



UNIVERSITÉ
**PARIS
DESCARTES**

EA4065

Marie-José BUTEL
Anne-Judith WALIGORA-DUPRIET
Nathalie KAPEL
Johanne DELANNOY
Julie REYGNER
Nathalie ESBER
Chantal LABELLIE
Fernande POLTER
Cavida LAKSHIMINARAYANAN

PM-CRP2 Animal facilities

Iharilalao DUBAIL
and her team



**NUTRICIA
RESEARCH**

Anita HARTOG
Harm WOPEREIS
Rob SLUMP
Tiemen van EIJDTHOVEN
Lieke RUTTEN
Marleen VAN AMPTING
Jan KNOL
Johan GARSSSEN
Lucien HARTHOORN



**GREAT ORMOND STREET
INSTITUTE OF CHILD HEALTH**

Mona BAJAJ-ELLIOTT
Intan YEOP

Tous les parents et leurs enfants!