

Offre de stage M1 Coursus Master/Doctorat
Ecole Universitaire de Recherche Sciences et Technologies de la Santé
et Master 1 Biologie et Médicaments
UE XMS2BU100&101 – (2 pages max.)

FORMATION CONCERNEE

- GP Immunologie et Immuno-Intervention (I³)
 GP Oncologie, Hématologie et Médecine Nucléaire (OHNU)
 GP Microbiote, Intestin, Cerveau, Alimentation, Santé (MICAS)
 GP Innovation for CArdiovascular, metabolic and REspiratory diseases (InnoCARE)
 GP Médecine 4R, Réparer, Remplacer, Régénérer, Reprogrammer (M4R)
M1 Biologie et Médicaments en vue d'un M2 : TopCos
 BDM
 BMTI
 BPS

TITRE DU STAGE :

Intérêt des oligosaccharides du lait maternel dans la prévention de l'allergie alimentaire

LABORATOIRE D'ACCUEIL :

Unité BIA, INRAE de Nantes

EQUIPE D'ACCUEIL :

Equipe ALLergie

RESPONSABLE(S) SCIENTIFIQUE(S) ET ADRESSE(S) MAIL :

NOM : BODINIER

Prénom : Marie

Mail : marie.bodinier@inrae.fr

N° téléphone 02 40 67 50 27

TITRES ET TRAVAUX DE L'ÉQUIPE D'ACCUEIL (5 PUBLICATIONS LES PLUS SIGNIFICATIVES) :

Amelie Le, Amandine Selle, Philippe Aubert, Tony Durand, Carole Brosseau, Philippe Bordron, Erwan Delage, Samuel Chaffron, Camille Petitfils, Nicolas Cenac, Michel Neunlist, Marie Bodinier, and Malvyne Rolli-Derkinderen. Maternal prebiotic supplementation impacts colitis development in offspring mice. *Frontiers in Nutrition*, 9:988529, January 2023. doi: 10.3389/fnut.2022.988529. URL <https://hal.science/hal-03930453>.

Selle A, Brosseau C, Dijk W, et al. Prebiotic Supplementation During Gestation Induces a Tolerogenic Environment and a Protective Microbiota in Offspring Mitigating Food Allergy. *Front Immunol*. 2022;12:745535. Published 2022 Jan 5. doi:10.3389/fimmu.2021.745535

Barbara Misme-aucouturier, Marion de Carvalho, Erwan Delage, Eleonore Dijoux, Martin Klein, Carole Brosseau, Marie Bodinier, Laurence Guzylack-Piriou, and G. Bouchaud. Oral exposure to bisphenol A exacerbates allergic inflammation in a mouse model of food allergy. *Toxicology*, 472: 153188, April 2022. doi: 10.1016/j.tox.2022.153188. URL <https://hal.inrae.fr/hal-03646970>.

Brosseau C, Selle A, Duval A, et al. Prebiotic Supplementation During Pregnancy Modifies the Gut Microbiota and Increases Metabolites in Amniotic Fluid, Driving a Tolerogenic Environment In Utero. *Front Immunol*. 2021;12:712614. Published 2021 Jul 14. doi:10.3389/fimmu.2021.712614

C. Cabridain, H. Aubert, B. Kaeffer, V. Badon, M. Boivin, V. Dochez, N. Winer, E. Faurel-Paul, L. Planche, David Riochet, S. Barbarot, **M. Bodinier**. Effectiveness of an antenatal maternal supplementation with prebiotics for preventing atopic dermatitis in high-risk children (the PREGALL study): protocol for a randomised controlled trial. **2019. *BMJ open***. Apr 20;9(4).

RESUME DU PROJET PROPOSE (MAXIMUM 20 LIGNES) :

Les allergies représentent un véritable enjeu de santé publique, puisqu'elles sont classées comme la 4^e maladie mondiale selon l'Organisation mondiale de la santé. Aujourd'hui, 30% de la population mondiale est affectée et on estime qu'en 2050, 50% de la population sera touchée. Parmi les allergies, les allergies alimentaires (FA) touchent environ 10% de la population des pays industrialisés (Warren et al., 2020). Les manifestations cliniques des FA peuvent survenir dès le premier mois de vie car elles sont associées à des dysfonctionnements dès la naissance (voire in utero) du système immunitaire, du microbiote, de l'épigénome et des barrières épithéliales. Les oligosaccharides du lait maternel, ou HMO (Human Milk Oligosaccharides), sont des sucres présents dans le lait maternel et ont des effets bénéfiques sur le système immunitaire, le microbiote et les barrières épithéliales (Rousseau et al., 2021). Dans notre équipe, nous avons démontré qu'une supplémentation anténatale en HMO de type 2'FL prévenait de la FA chez la descendance. En plus de la protection par le 2'FL, les cellules immunes ainsi que le microbiote étaient modulées chez la mère et sa descendance. Nous essayons maintenant de comprendre comment le HMO agit à la fois sur le système immunitaire et sur le microbiote pour protéger de l'allergie. Nous avons mis en évidence des effets immuns in utero induit par la supplémentation anténatale en 2'-FL, pouvant être impliqués dans la protection de la descendance contre l'allergie.

Nous souhaitons maintenant comprendre le rôle du microbiote dans cette protection. Pour cela nous allons supprimer le transfert vertical du microbiote maternel vers le nouveau-né à la mise bas afin de supprimer l'empreinte microbienne maternelle induite par le HMO. Pour cela, nous réaliserons des hystérectomies murines afin de mettre au monde des nouveau-nés sans passer par voie basse et supprimant ainsi le transfert vertical du microbiote. Les descendantes femelles issues de ces hystérectomies seront ensuite rendues allergiques à 4 semaines de vie par deux sensibilisations intrapéritonéales à l'allergène (gliadine de blé) espacées de 10 jours. A 6 semaines de vie, une provocation orale à l'allergène sera réalisée pour induire la réaction allergique sera réalisée. Les biomarqueurs de l'allergie (mMCPT-1, IgE, histamine), les symptômes cliniques (scoring clinique) et la température rectale seront évalués. Divers tissus seront prélevés sur les souris afin de caractériser les populations immunes par cytométrie en flux. Les selles des animaux seront prélevées au cours du protocole pour caractériser le microbiote. Les résultats issus de ce protocole permettront de savoir si la prévention de l'allergie par une supplémentation anténatale en HMO peut être expliquée par l'empreinte immunitaire in utero seul ou si le transfert du microbiote maternel vers le nouveau-né est nécessaire.

TECHNIQUES ENVISAGEES :

- ❖ Expérimentation animale (gestion de reproduction, hystérectomie murine, dissections, prélèvement de fèces)
- ❖ Tests statistiques
- ❖ Cytométrie en flux
- ❖ Tests ELISA