

FICHE SUJET DE THESE

Sujet N° (à remplir par l'ED) :	FINANCEMENT : <input checked="" type="checkbox"/> Demandé <input type="checkbox"/> Acquis	Origine du financement :
Titre de la thèse : Intérêt des carbohydrates à chaîne courte pour prévenir des allergies		3 mots-clés : oligosaccharides du lait maternel, allergie, périnatalité
Unité/équipe encadrante : PhAN Unité co-encadrante : BIA		
Directeur de thèse : Pr. Sébastien Barbarot Co-directrice de thèse : Marie Bodinier (DR INRA)	N° de tél : 02 40 08 31 16 Mail : sebastien.barbarot@chu-nantes.fr N° tel : 02 40 67 50 27 Mail : marie.bodinier@inrae.fr	
<p><u>Contexte socioéconomique et scientifique (env. 10 lignes) :</u> L'un des grands enjeux sociétaux du 21ème siècle est de palier à l'augmentation accrue des maladies non transmissibles telles que les allergies qui semblent liées à nos conditions de vie environnementales et à notre alimentation. On pense notamment qu'en 2050, la moitié de la population sera allergique. Trois formes d'allergies existent : la Dermatite Atopique (DA), les Allergies Respiratoires (AR) et les Allergies Alimentaires (AA). Les AA associées ou non à la DA sont fréquentes chez l'enfant et peuvent guérir spontanément, laissant souvent place aux AR qui persistent toute la vie. La présence de manifestations cliniques des allergies dès les premiers mois de vie et les dérégulations immunes et microbiennes détectables à la naissance suggèrent que la vie prénatale et la petite enfance sont des périodes cruciales pour l'établissement de différents systèmes : la maturation et le développement du système immunitaire, l'intégrité de la barrière intestinale et la mise en place du microbiote. Au cours de cette période, certains facteurs environnementaux, notamment l'alimentation, jouent un rôle crucial dans la mise en place de ces systèmes. Dans ce contexte, les oligosaccharides du lait maternel ou HMO sont des candidats majeurs car ils sont capables de moduler le microbiote en favorisant l'émergence de bactéries bénéfiques pour la santé de l'hôte et de moduler le système immunitaire pour induire un environnement tolérogène protecteur des allergies.</p>		
<p><u>Hypothèses et questions posées (env. 8 lignes) :</u> Notre hypothèse est qu'une supplémentation en HMO pendant la grossesse serait efficace pour prévenir de l'allergie chez l'enfant. Nous avons démontré chez l'animal que les prébiotiques exogènes de type GOS/inuline prévenaient de l'allergie dans des modèles murins (Selle <i>et al.</i> 2022, Brosseau <i>et al.</i>, 2021). Nous cherchons maintenant à évaluer l'efficacité de nouveaux prébiotiques d'origine naturelle connus pour avoir des effets plus spécifiques tels que les oligosaccharides du lait maternel (HMO). Nos questions et hypothèses sont : Question 1. Est-ce qu'un seul ou un mélange de HMO administré pendant la gestation est capable de protéger contre l'allergie alimentaire chez la descendance ? Hypothèse : Un HMO nouvellement sélectionné ou une combinaison de différents HMO protégera efficacement contre les allergies chez la progéniture lorsque les mères seront supplémentées pendant la grossesse. Question 2. Quels sont les biomarqueurs (d'origine immunitaire, microbienne, transcriptomique, épigénétique et métabolomique) induits chez la mère par la supplémentation en HMO et quels sont ceux transférés au fœtus . Hypothèse : La supplémentation en HMO pendant la gestation va induire chez la mère des biomarqueurs qui seront transférés au fœtus in utero et/ou induire des empreintes spécifiques chez le fœtus pour le protéger ensuite des allergies.</p>		
<p><u>Grandes étapes de la thèse (env. 12 lignes) :</u> Les objectifs de ce projet sont : (I) d'élucider l'intérêt des oligosaccharides du lait maternel (HMO) dans la protection contre l'allergie alimentaire dans modèle murin d'exposition maternel au HMO ; et (II) de comprendre si cette protection est initiée in utero ou pendant la petite enfance, et (III) de confirmer les résultats obtenus et de tester s'il existe une synergie avec différents types de HMO. Ce projet sera divisé en deux lots de travail différents (WP) :</p> <p><u>WP 1 : Prévention des allergies alimentaires par une supplémentation anténatale avec un mélange HMO/HMO dans un modèle animal et mécanismes d'action chez la progéniture</u> Tâche 1 : Définir le mélange HMO/HMO optimal pour la prévention de l'allergie alimentaire à l'aide d'un modèle animal d'exposition anténatale en HMOs puis d'induction de l'allergie chez la progéniture (unité BIA) Tâche 2 : Caractérisation des mécanismes de protection chez les descendants aux niveaux microbiologique, immunitaire, métabolomique, physiologique, glycomique et épigénétique (unité BIA, unité Phan et Glycom A/S Danemark)</p> <p><u>WP 2 : Caractérisation des mécanismes de protection des allergies alimentaires initiés in utero par la supplémentation en HMOs</u> Tâche 1 : Caractérisation des mécanismes immuns, microbiens, métaboliques, physiologiques, transcriptomiques, glycomiques et épigénétiques induits par la supplémentation anténatale en HMO sur la mère et son fœtus (Unité BIA, unité Phan, Glycom A/S Danemark et Université de Copenhague)</p> <p><u>WP3 : Etude dose-réponse sur les HMO sélectionnés (unité BIA, unité Phan)</u> Parallèlement au WP2, une étude dose-réponse sera menée. En utilisant le même modèle animal que dans le WP1, la dose-réponse des HMO pour la prévention des allergies sera évaluée.</p>		

Compétences scientifiques et techniques requises par le candidat (2 lignes) :

Compétences scientifiques : Le doctorant devra avoir de solides connaissances en allergologie et immunologie.

Compétences techniques : modèles animaux (murins), cytométrie en flux, culture cellulaire, ELISA.

3 publications de l'équipe d'accueil relatives au domaine (5 dernières années) :

Selle A, Brosseau C, Duval A, Bruneau A, Cherbuy C, Cariou V, Qannari E, Barbarot S, Bodinier M. Prebiotic Supplementation During Gestation Induces a Tolerogenic Environment and a Protective Microbiota in Offspring Mitigating Food Allergy. *Front Immunol.* (2022) 5;12:745535. doi: 10.3389/fimmu.2021.745535.

Brosseau C, Selle A, Duval A, Chesneau M, Brouard S, Cherbuy C, Cariou V, Qannari E, Barbarot S, Bodinier M. Prebiotic Supplementation During Pregnancy Modifies the Gut Microbiota and Increases Metabolites in Amniotic Fluid, Driving a Tolerogenic Environment In Utero. *Front Immunol.* (2021) 14;12:712614. doi: 10.3389/fimmu.2021.712614

Rousseaux A, Brosseau C, Bodinier M. Human Milk Oligosaccharides, action on microbiota and prevention against allergic diseases. *Front Immunol.* (2021) 24;12:680911. doi: 10.3389/fimmu.2021.680911.

Collaborations nationales et internationales :

Collaborations nationales :

- UR 496 INRAE CEA (K. Adel-Patient) : Modèles animaux d'allergie
- UMR 1319 INRAE MICALIS (P. Langella, JM Chatel) : Microbiote
- UMR 1064 INSERM CRTI (S. Brouard) : Immunologie
- UMR 1235 INSERM TENS (M. Neunlist) : Physiologie intestinale
- CHU de Nantes (service dermatologique) et CIC Femme enfant de Nantes : Cohorte PREGRALL
- UMR 1135 INSERM CIMI (M. Garsen) : immunomicrobiome
- ONIRIS-INRAE USC (V. Cariou) : biostatistiques

Collaborations internationales :

- Telethon Kids Institute, Perth, Australie (S. Prescott) : recherche clinique sur les allergies (cohorte SYMBA). (D. Strickland) modèles animaux de périnatalité.
- Technical University of Munich (TUM), TUM School of Life Sciences. Munich, Allemagne (D.Haller) : mécanismes d'interaction entre le microbiote intestinal et l'hôte
- National Institute for Biotechnology in the Negev, Negev, Israel (T.Hertz) : Immunité infectieuses et anticorps
- Spanish National Research Council (CSIC), Instituto de Agroquímica y Tecnología de Alimentos. Valence, Espagne (M.C. Collado) : Lait maternel.