



HAL
open science

Composition du microbiote du lait maternel et allergies

Sergine Even

► **To cite this version:**

Sergine Even. Composition du microbiote du lait maternel et allergies. Journées Francophones de Nutrition (JFN Lille 2021), Société Francophone Nutrition Clinique et Métabolisme (SFNCM) et la Société Française de Nutrition (SFN), Nov 2021, Lille, France. hal-03442198

HAL Id: hal-03442198

<https://hal.inrae.fr/hal-03442198v1>

Submitted on 23 Nov 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

➤ Composition du microbiote du lait maternel et allergies

Sergine Even

UMR STLO - RENNES





➤ **Activités de conseil, fonctions de gouvernance, rédaction de rapports**

Non / ~~Oui~~ *

Société(s) :

➤ **Essais cliniques, autres travaux, communications de promotion**

Non / ~~Oui~~ *

Société(s) :

➤ **Intérêts financiers (actions, obligations)**

Non / ~~Oui~~ *

Société(s) :

➤ **Liens avec des personnes ayant des intérêts financiers ou impliquées dans la gouvernance**

Non / ~~Oui~~ *

Société(s) :

➤ **Réception de dons sur une association dont je suis responsable**

Non / ~~Oui~~ *

Société(s) :

➤ **Perception de fonds d'une association dont je suis responsable et qui a reçu un don**

Non / ~~Oui~~ *

Société(s) :

➤ **Détention d'un brevet, rédaction d'un ouvrage utilisé par l'industrie**

Non / ~~Oui~~ *

Société(s) :

* Rayer la mention inutile

INRAE

Microbiote du lait et allergies

10/11/2021 / JFN 2021/ Even Sergine

➤ Composante microbienne du lait et allergies

De quoi parlons nous?

Zones d'ombre et controverses

Origine

Viabilité

Composante microbienne du lait/ homéostasie intestinale et allergie

Un réservoir de microorganismes bénéfiques pour la santé

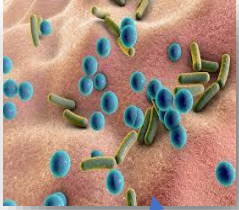


➤ De quoi parlons nous?



Contamination, infection....

➤ De quoi parlons nous?

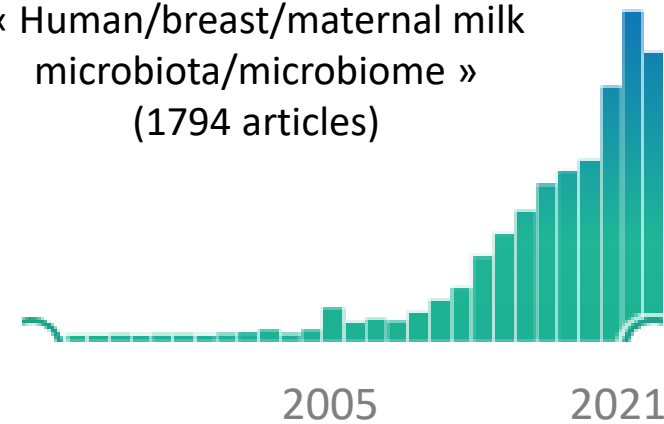


Contamination, infection....

...mais présent dans le lait « sain »

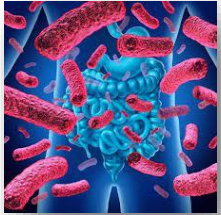


« Human/breast/maternal milk
microbiota/microbiome »
(1794 articles)



> De quoi parlons nous?

communauté microbienne, microbiote?



10^{14} μo
 10^{12} cfu/g

Bactéries, champignons, levures, virus



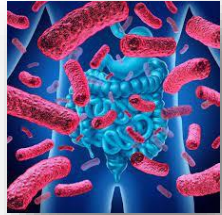
10 milliards μo
 10^6 cfu/cm²



0,5 à 500 millions μo
 10^3 - 10^4 cfu/ml (dénombrement)
 10^5 - 10^6 cfu/ml (qPCR)

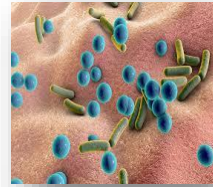
➤ De quoi parlons nous?

communauté microbienne, microbiote?



10^{14} μ o
 10^{12} cfu/g

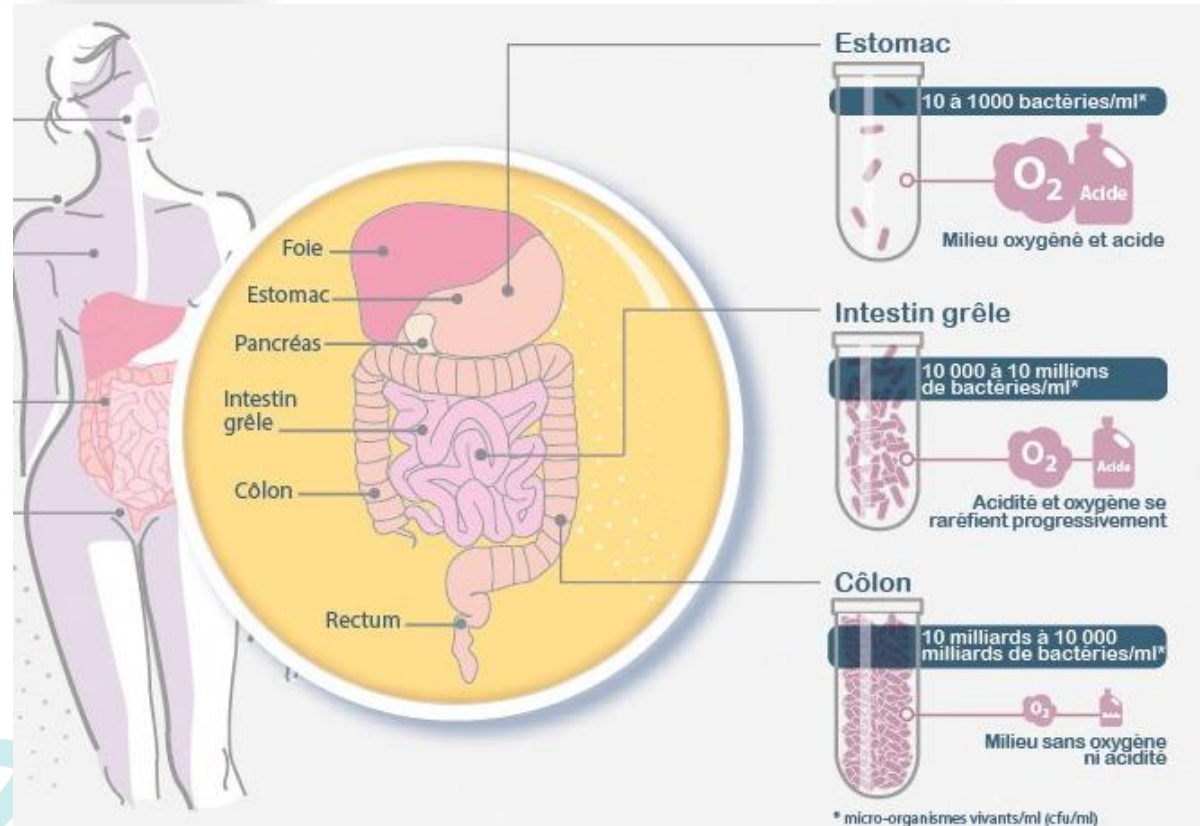
Bactéries, champignons, levures, virus



10 milliards μ o
 10^6 cfu/cm²

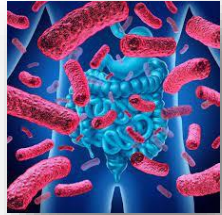


0,5 à 500 millions μ o
 10^3 - 10^4 cfu/ml (dénombrement)
 10^5 - 10^6 cfu/ml (qPCR)



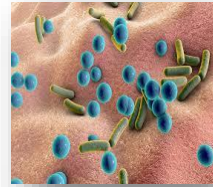
➤ De quoi parlons nous?

communauté microbienne, microbiote?



10^{14} μ
 10^{12} cfu/g
 ~1000 espèces
 ~ 160 espèces/individu

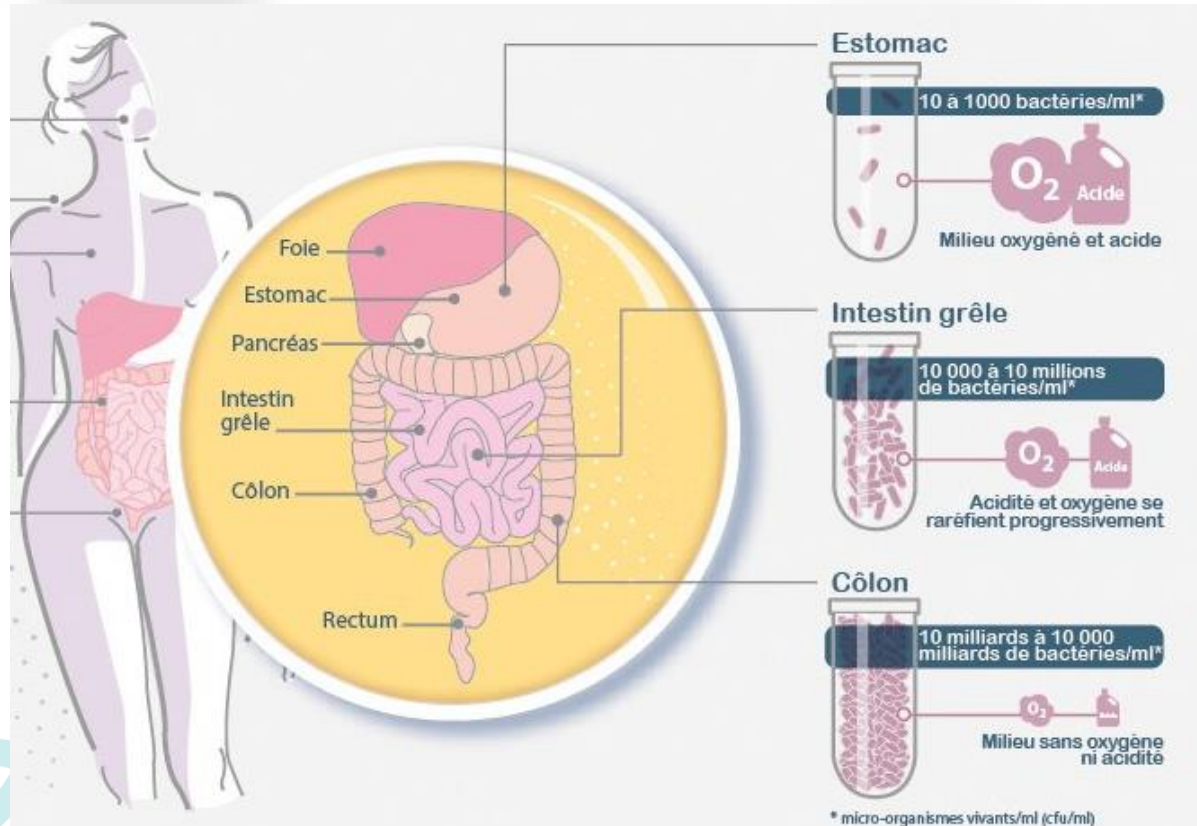
Bactéries, champignons, levures, virus



10 milliards μ
 10^6 cfu/cm²



0,5 à 500 millions μ
 10^3 - 10^4 cfu/ml (dénombrement)
 10^5 - 10^6 cfu/ml (qPCR)
 Plusieurs 100^{aine} de genres et d'espèces



- Ralstonia
- Roseburia
- Clostridium
- Corynebacterium
- Faecalibacterium
- Lactobacillus
- Bifidobacterium
- propionibacterium
- pseudomonas
- staphylococcus
- streptococcus
- Bacteroides
- Acinetobacter
- Veillonella
- Lachnospiraceae
- Ruminococcaceae
- Enterococcus
- Prevotella
- Weisella
- Leuconostoc
- Lactococcus
- Citrobacter
- Serratia

➤ Une composition affectée par différents facteurs



Host

Number of lactation
 Stage of lactation
 Delivery mode
 Body mass index
 Genetics

Health status
 Mastitis
 Breast cancer
 Antibiotic use
 breastfeeding mode

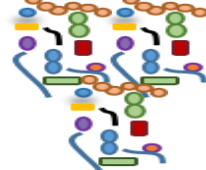
Environment

Geography
 Housing
 Farm environment
 Diet & milk micronutrient composition
 Milking hygiene



Milk and milk-associated microbiota

Milk
 Foremilk
 Teat canal



Tissue
 Skin
 Immune cells

Methods

Sampling

Cleaning
 Milk collection
 Storage



Microbiota analysis

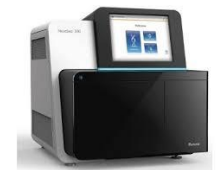
Culture-dependent

Media used



Culture-independent

DNA preparation
 Barcoding, shotgun sequencing
 Targetted genes and regions
 Sequencing platform, Analysis workflow



Analysed microbiota or microbiome

➤ Composante microbienne du lait et allergies

De quoi parlons nous?

Zones d'ombre et controverses

Origine

Viabilité

Composante microbienne du lait/ homéostasie intestinale et allergie

Un réservoir de microorganismes bénéfiques pour la santé

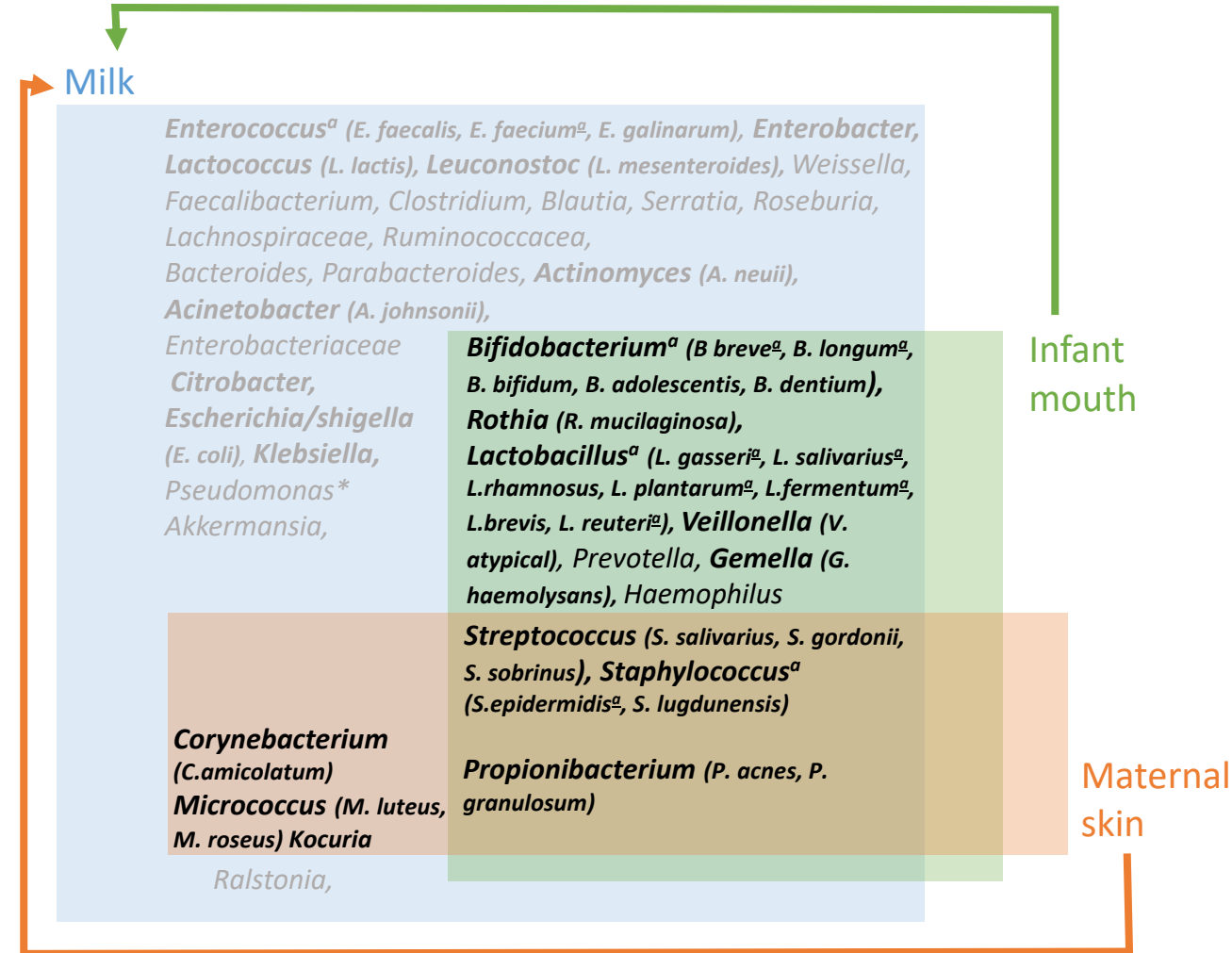
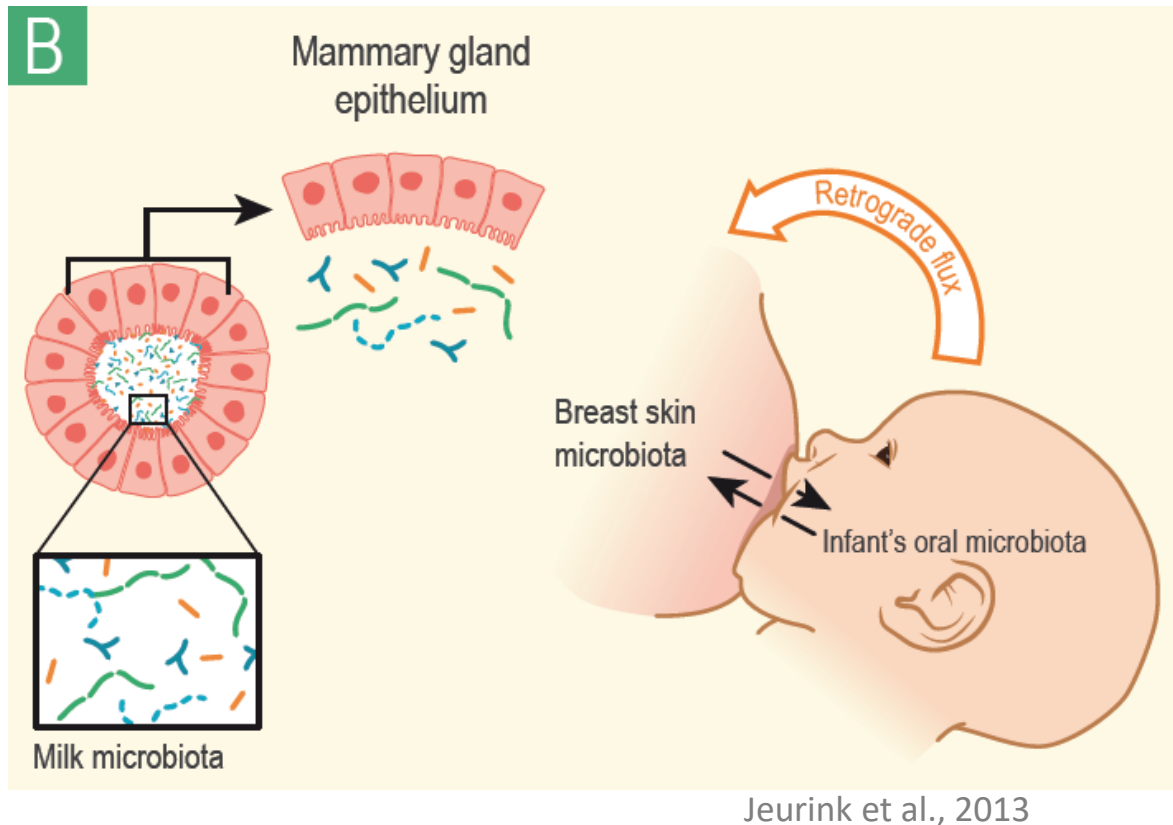


➤ Origine de la composante microbienne du lait

~21% (2 days) - 66% (5 months) (Williams et al., 2017)
 ~26% (Kordi et al., 2020)

3 « routes » potentielles

Peau de la mère
 Bouche de l'enfant

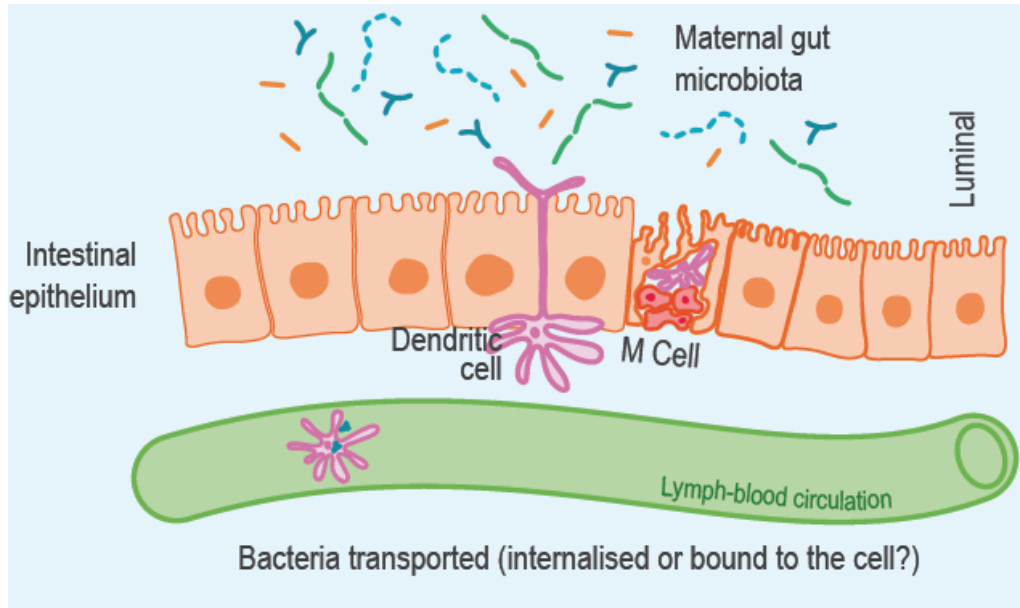


~46% (Kordi et al., 2020)

➤ Origine de la composante microbienne du lait

3 « routes » potentielles

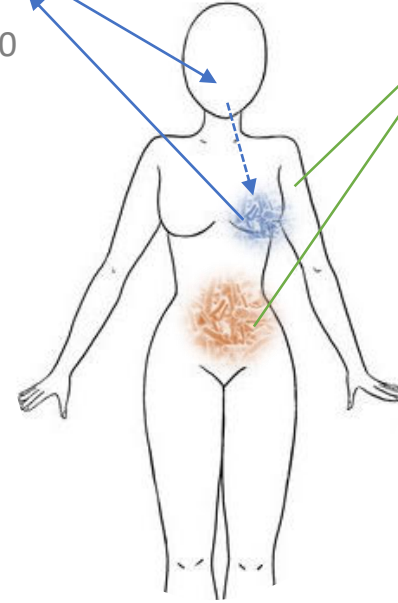
- Peau de la mère
- Bouche de l'enfant
- Voie entéro-mammaire



Jeurink et al., 2013

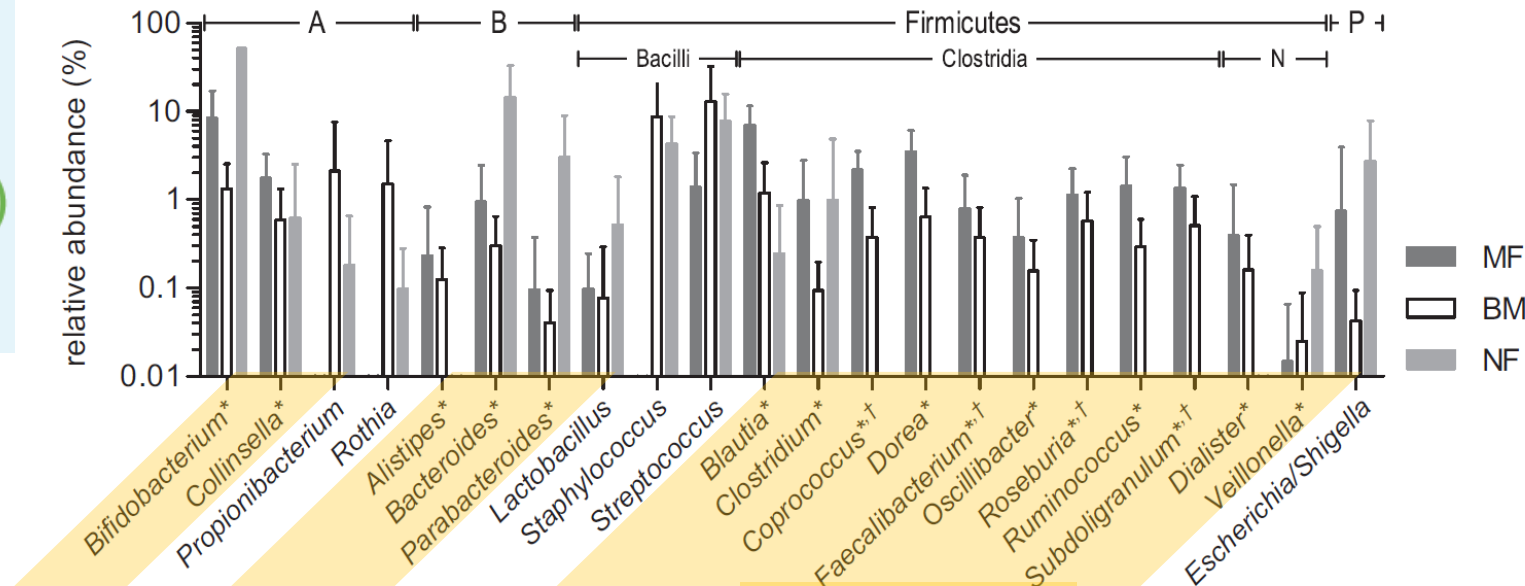
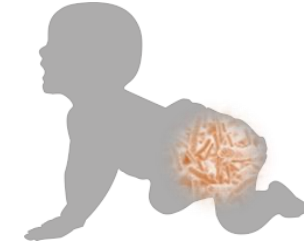
Probiotic strains
(*L. fermentum*, *L. salivarius*)

Arroyo et al., 2010



The same strain of Bifidobacterium breve in maternal milk and feces (and infant feces)

Jost et al., 2014; Kordy et al. 2020



Jost et al., 2014



INRAE

Microbiote du lait et allergies

10/11/2021 / JFN 2021/ Even Sergine

> viabilité

Composition différente entre méthodes culturale et moléculaire charge bactérienne



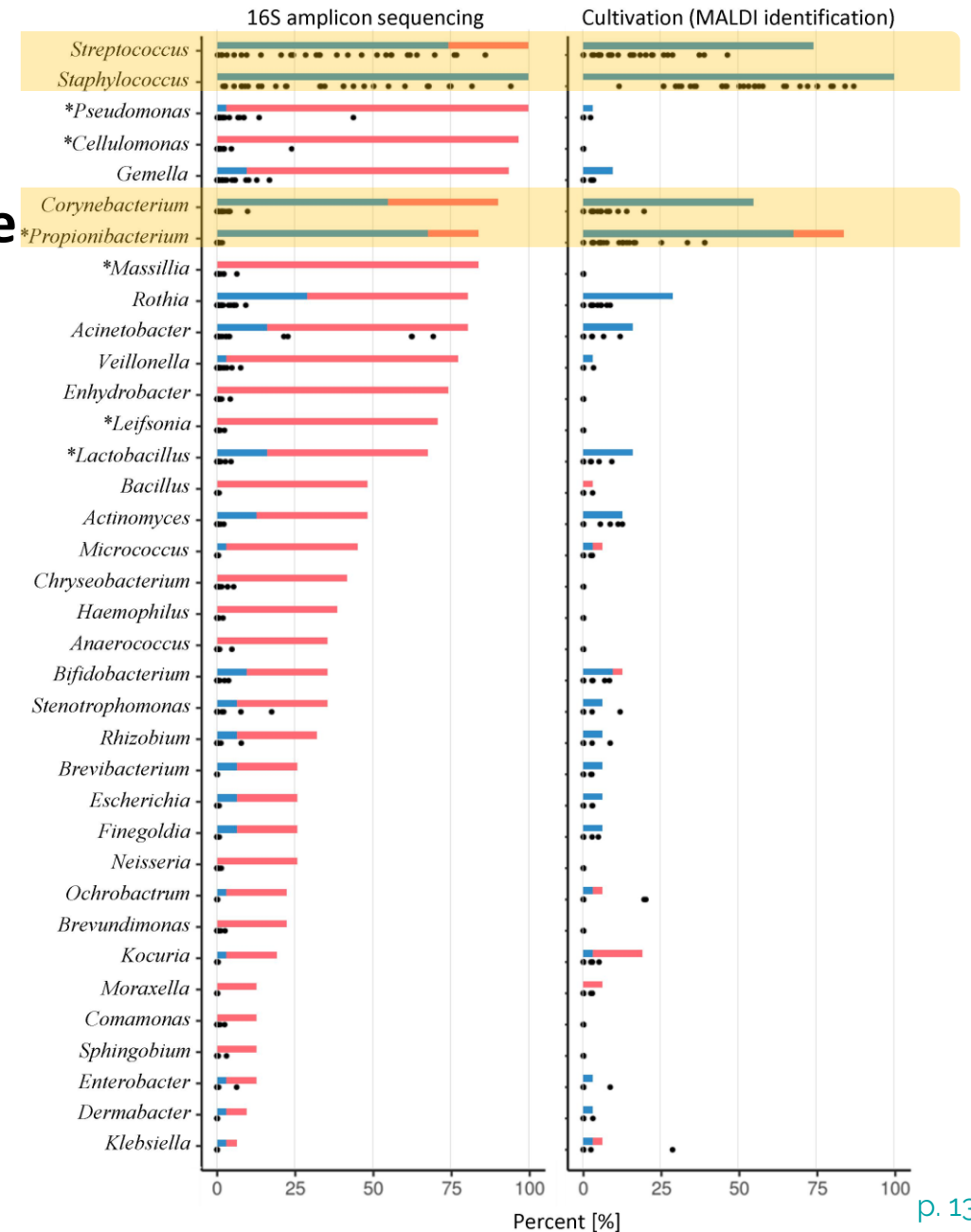
~10³ - 10⁴ cfu/mL



~10⁵ - 10⁶ cfu/mL (qPCR)

composition : sur-representation des espèces faciles à cultiver et aero-tolérantes

31 human milk samples- 1086 colonies



INRAE

Microbiote du lait et allergies

10/11/2021 / JFN 2021/ Even Sergine

> viabilité

Milk

Enterococcus^a (*E. faecalis*, *E. faecium*^a, *E. galinarum*), **Enterobacter**, **Lactococcus** (*L. lactis*), **Leuconostoc** (*L. mesenteroides*), **Weissella**, **Faecalibacterium**, **Clostridium**, **Blautia**, **Serratia**, **Roseburia**, **Lachnospiraceae**, **Ruminococcaceae**, **Bacteroides**, **Parabacteroides**, **Actinomyces** (*A. neuii*), **Acinetobacter** (*A. johnsonii*),

Enterobacteriaceae
Citrobacter,
Escherichia/shigella (*E. coli*), **Klebsiella**, **Pseudomonas**^{*}
Akkermansia,

Bifidobacterium^a (*B. breve*^a, *B. longum*^a, *B. bifidum*, *B. adolescentis*, *B. dentium*), **Rothia** (*R. mucilaginosa*), **Lactobacillus**^a (*L. gasseri*^a, *L. salivarius*^a, *L. rhamnosus*, *L. plantarum*^a, *L. fermentum*^a, *L. brevis*, *L. reuteri*^a), **Veillonella** (*V. atypical*), **Prevotella**, **Gemella** (*G. haemolysans*), **Haemophilus**

Streptococcus (*S. salivarius*, *S. gordonii*, *S. sobrinus*), **Staphylococcus**^a (*S. epidermidis*^a, *S. lugdunensis*)

Corynebacterium (*C. amicolatum*)
Micrococcus (*M. luteus*, *M. roseus*), **Kocuria**

Ralstonia,

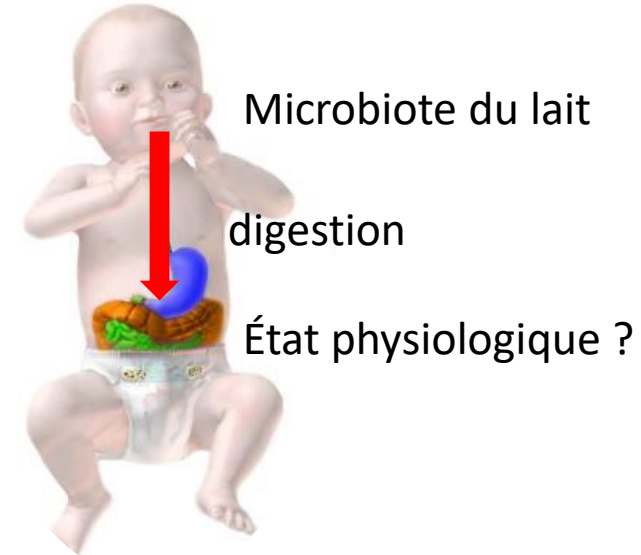
Infant
mouth

Maternal
skin

Non viable? Ou non cultivable?

Approches haut débit de culturomique

Prélèvement de lait sans exposition à l'air



Rôle de la fraction “non vivante” du microbiote du lait ?

En gras: isolats du lait maternel

INRAE

Microbiote du lait et allergies

10/11/2021 / JFN 2021/ Even Sergine

➤ Composante microbienne du lait et allergies

De quoi parlons nous?

Zones d'ombre et controverses

Origine

Viabilité

Composante microbienne du lait/ homéostasie intestinale et allergie

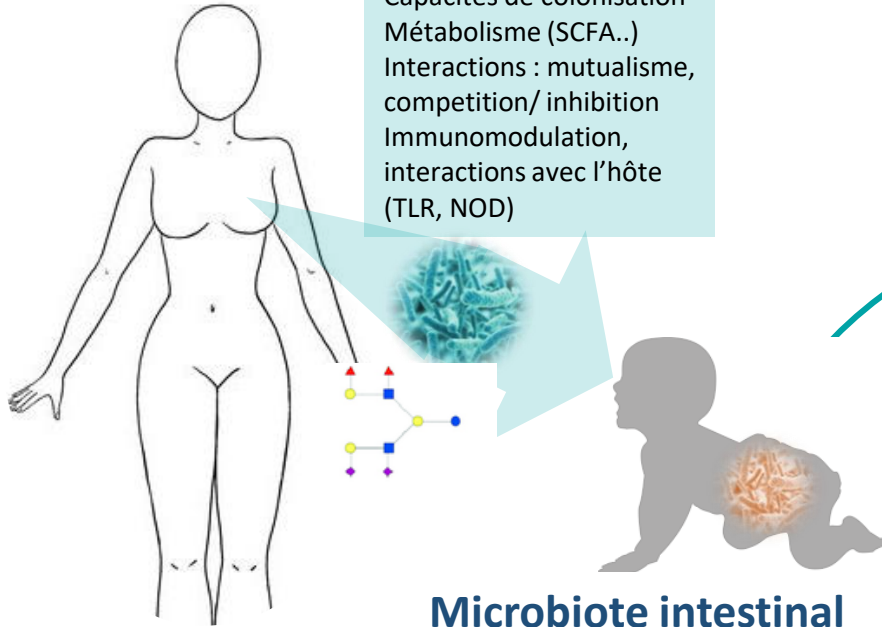
Un réservoir de microorganismes bénéfiques pour la santé



➤ Composante microbienne du lait maternel et homéostasie intestinale

propriétés

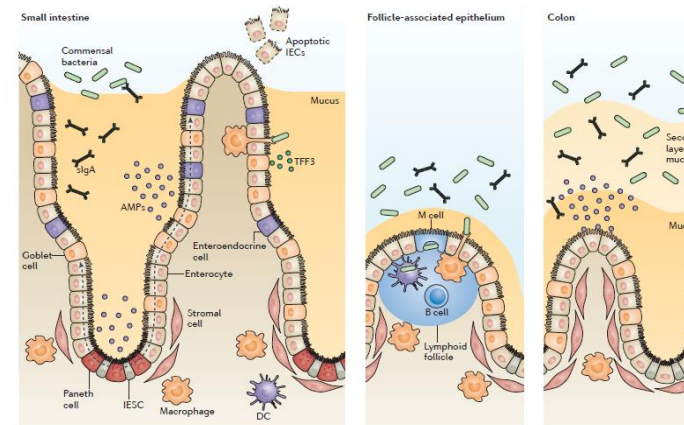
Capacités de colonisation
Métabolisme (SCFA..)
Interactions : mutualisme,
compétition/ inhibition
Immunomodulation,
interactions avec l'hôte
(TLR, NOD)



Microbiote intestinal

Maturation de l'épithélium

Homéostasie intestinale



Système immunitaire

Barrière intestinale



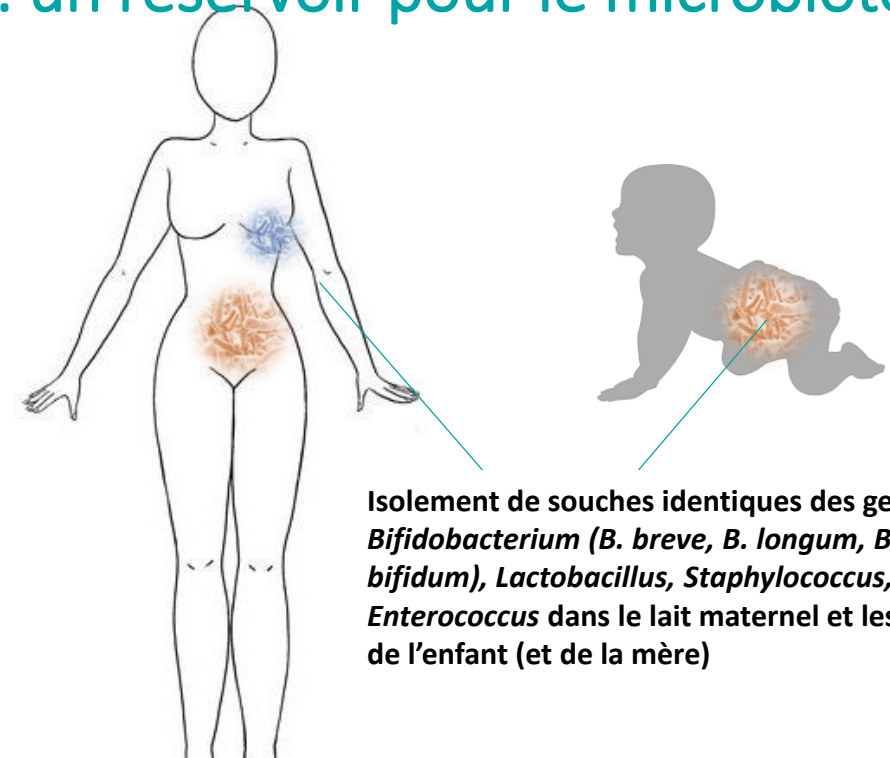
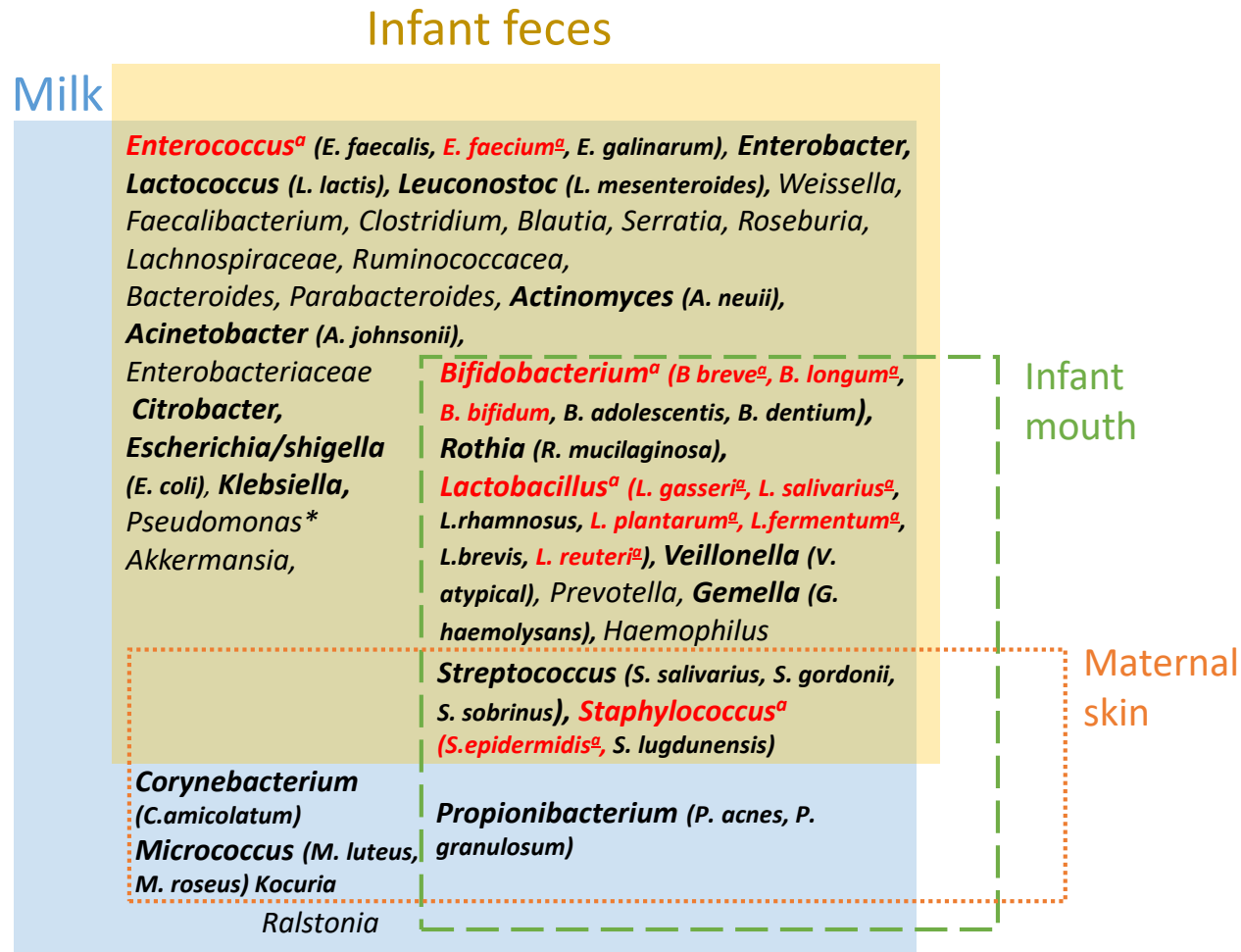
INRAE

Microbiote du lait et allergies

10/11/2021 / JFN 2021/ Even Sergine

Fernandez et al., 2012
Walker et al., 2015
Lyons et al., 2020
Le Doar et al. , 2018

➤ Composante microbienne du lait maternel: un réservoir pour le microbiote intestinal du nourrisson



Isolement de souches identiques des genres *Bifidobacterium* (*B. breve*, *B. longum*, *B. bifidum*), *Lactobacillus*, *Staphylococcus*, *Enterococcus* dans le lait maternel et les feces de l'enfant (et de la mère)

RESEARCH ARTICLE

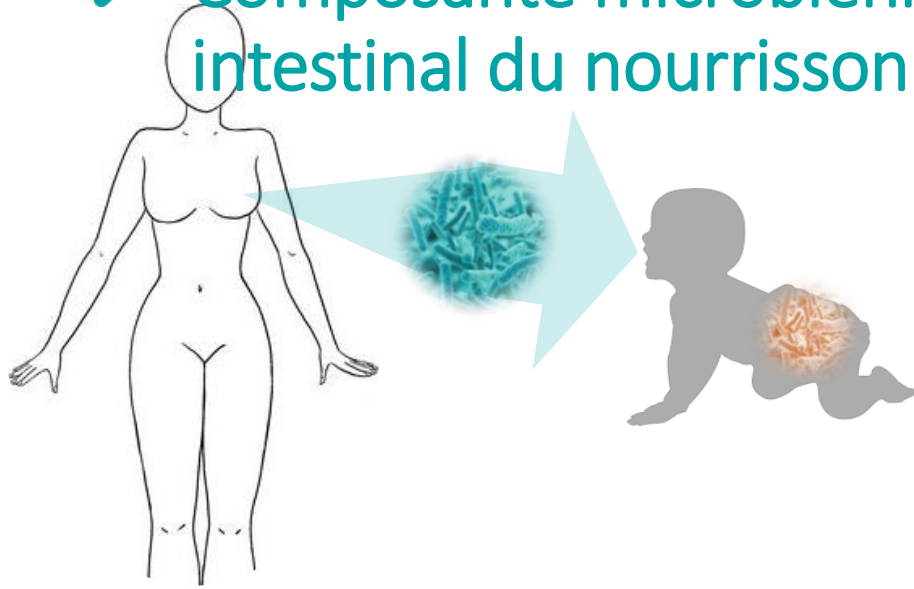
Contributions to human breast milk microbiome and enteromammary transfer of *Bifidobacterium breve*

Kattayoun Kordy^{1,2}, Thaidra Gaufin^{3†}, Martin Mwangi³, Fan Li^{1,2,3}, Chiara Cerini^{1†}, David J. Lee¹, Helty Adisetiyo^{1†}, Cora Woodward^{3†}, Pia S. Pannaraj^{1,2†}, Nicole H. Tobin³, Grace M. Aldrovandi^{3*}

breast milk microbes through retrograde flux via infant oral and areolar skin contact. In one infant delivered via Caesarian section, a distinct strain of *Bifidobacteria breve* was identified in maternal rectum, breast milk and the infant's stool potentially suggesting direct transmission. This may support the existence of microbial translocation of this anaerobic bacteria via the enteromammary pathway in humans, where maternal bacteria translocate across the maternal gut and are transferred to the mammary glands. Modulating sources of human

souches identiques identifiées dans le lait maternel et les feces de l'enfant

➤ Composante microbienne du lait maternel: un réservoir pour le microbiote intestinal du nourrisson



Contribution directe de **4.9%** à 2J (0.3% à 6 M) + contribution indirecte ?

(Williams et al., 2019)

~ **27.7% and 10.4%** pour les enfants allaités de manière exclusive ou non (1M)

(Pannaraj et al., 2017)

Virome (bifidophages)

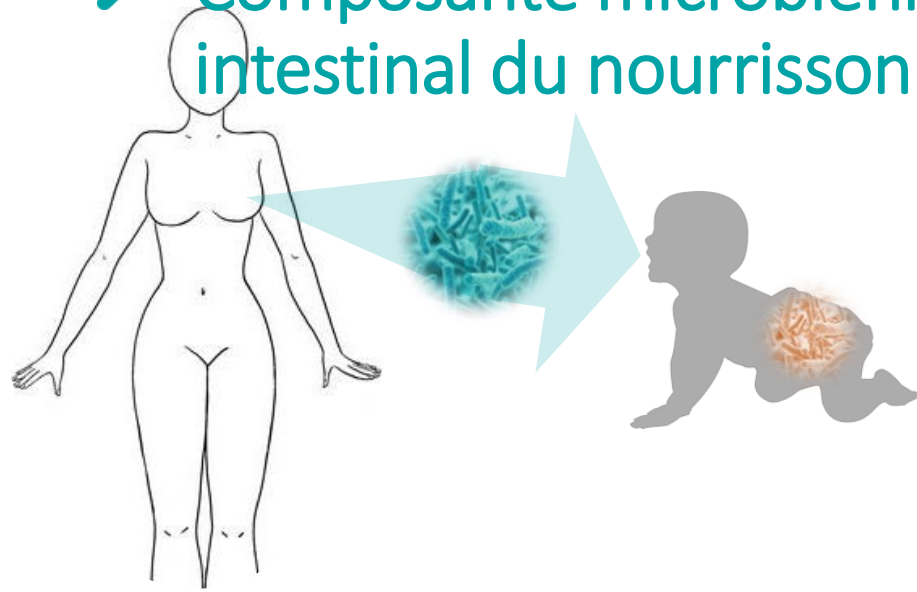
(Pannaraj et al., 2018, Duranti et al., 2017)

~**20% des ARG**

(Pärnänen et al., 2018)



➤ Composante microbienne du lait maternel: un réservoir pour le microbiote intestinal du nourrisson



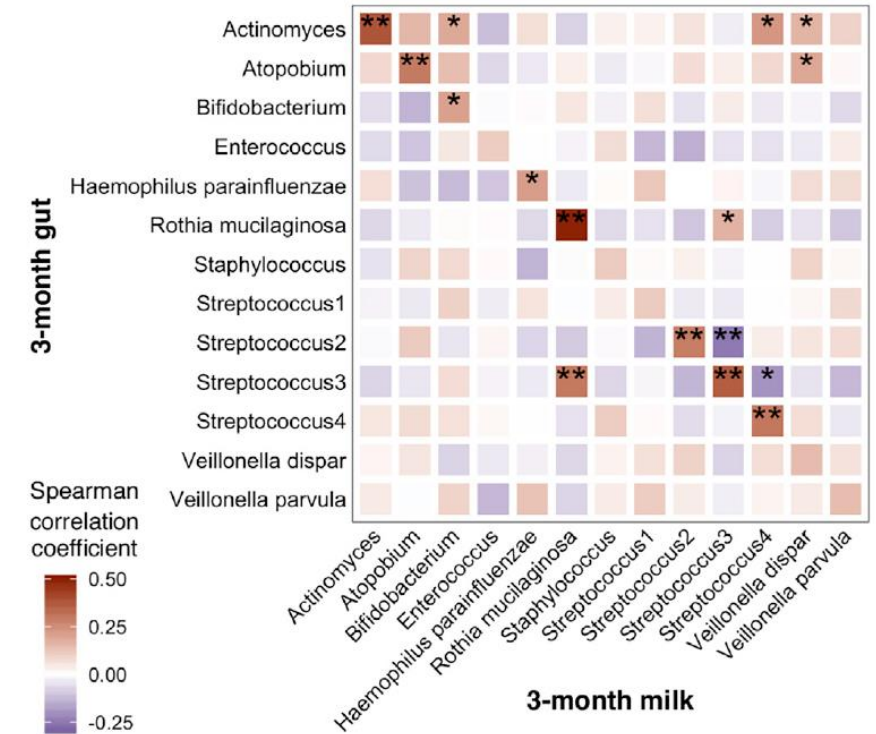
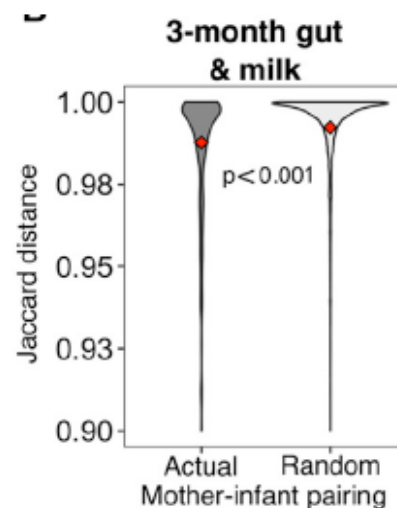
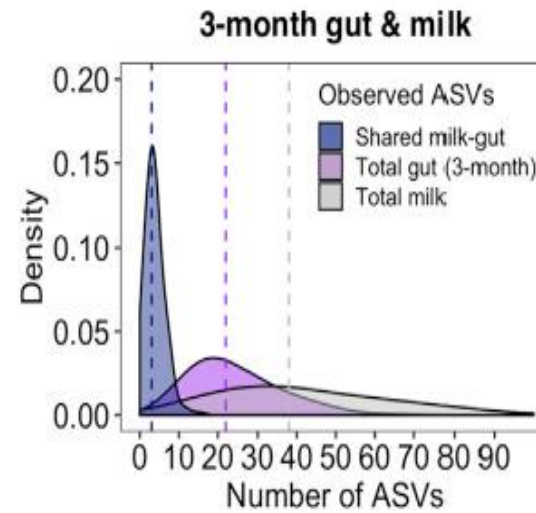
Contribution directe de **4.9%** à 2J (0.3% à 6 M) + contribution indirecte ?
(Williams et al., 2019)

~ **27.7% and 10.4%** pour les enfants allaités de manière exclusive ou non (1M)
(Pannaraj et al., 2017)

Virome (bifidophages)
(Pannaraj et al., 2018, Duranti et al., 2017)

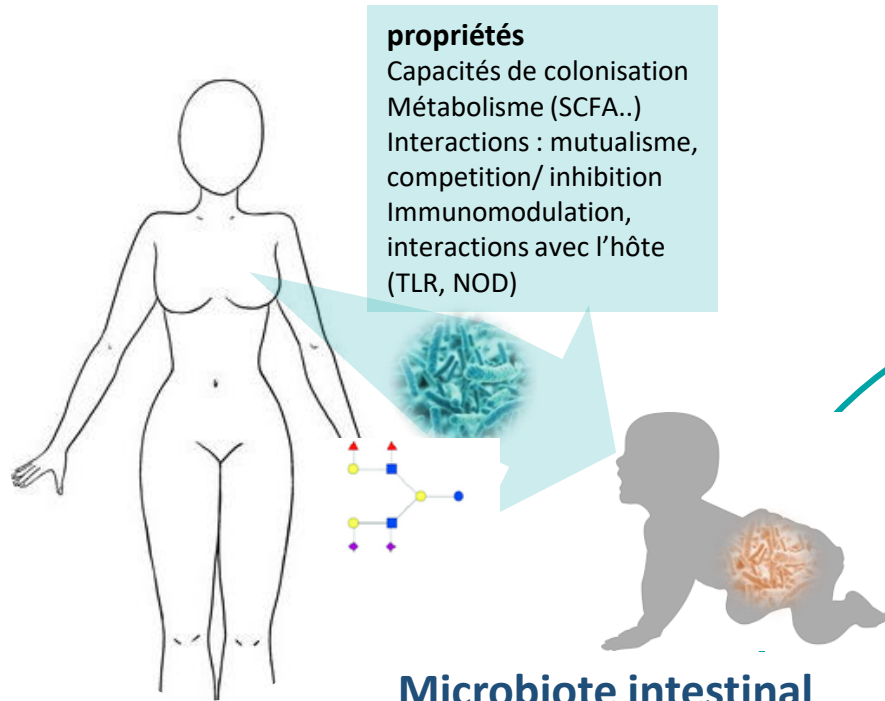
~**20%** des ARG
(Pärnänen et al., 2018)

Nombre limité d'OTUs partagées mais **association positive** entre ces 2 microbiotes (Lackey et al., 2019; Biagi et al., 2018)



Les ASV partagées contribuent autant à la variabilité du microbiote des feces du BB que d'autres déterminants (exclusivité de l'allaitement, mode de naissance, la prise d'antibiotiques)

➤ Composante microbienne du lait maternel et homéostasie intestinale



propriétés

Capacités de colonisation
 Métabolisme (SCFA..)
 Interactions : mutualisme,
 compétition/ inhibition
 Immunomodulation,
 interactions avec l'hôte
 (TLR, NOD)

Microbiote intestinal Colonisation

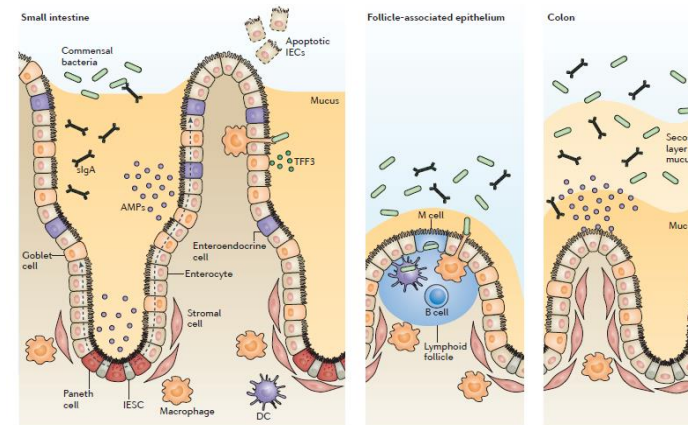
Bifidobacterium sp.,
Modulation (compétition,
 inhibition)

« Colonization resistance »

Protection contre certains pathogènes
 par les Lactobacillus, mais aussi S.
 salivarius, des CNS, Enterococcus sp.

Maturation de l'épithélium

Homéostasie intestinale



Système
 immunitaire

Barrière intestinale



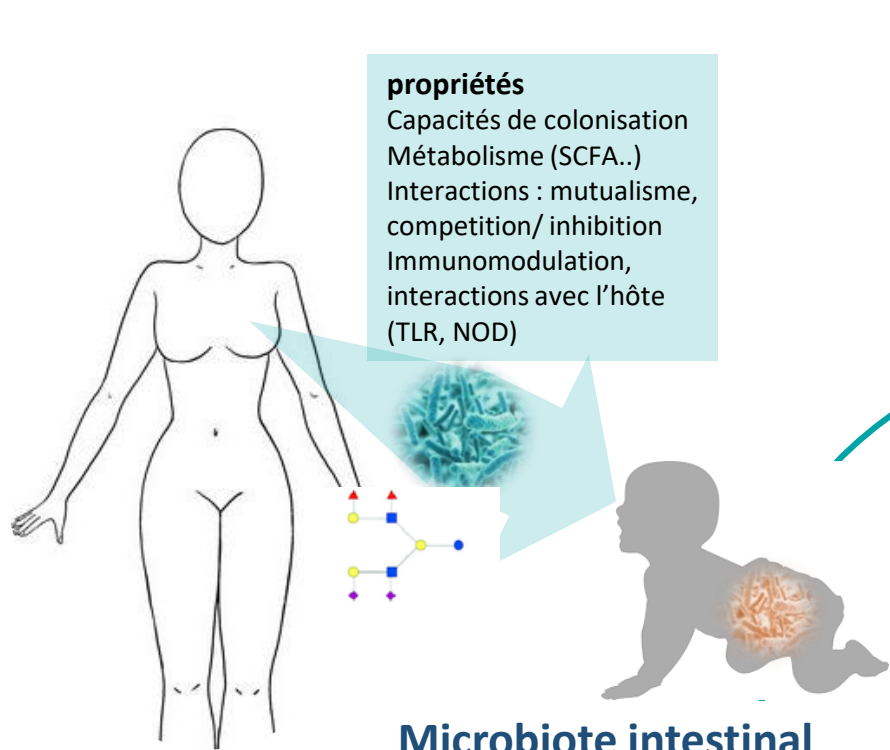
INRAE

Microbiote du lait et allergies

10/11/2021 / JFN 2021/ Even Sergine

Fernandez et al., 2012
 Walker et al., 2015
 Lyons et al., 2020
 Le Doar et al. , 2018

➤ Composante microbienne du lait maternel et homéostasie intestinale



Microbiote intestinal Colonisation

**Bifidobacterium sp.,
Modulation** (compétition, inhibition)

« Colonization resistance »

Protection contre certains pathogènes par les Lactobacillus, mais aussi S. salivarius, des CNS, Enterococcus sp.

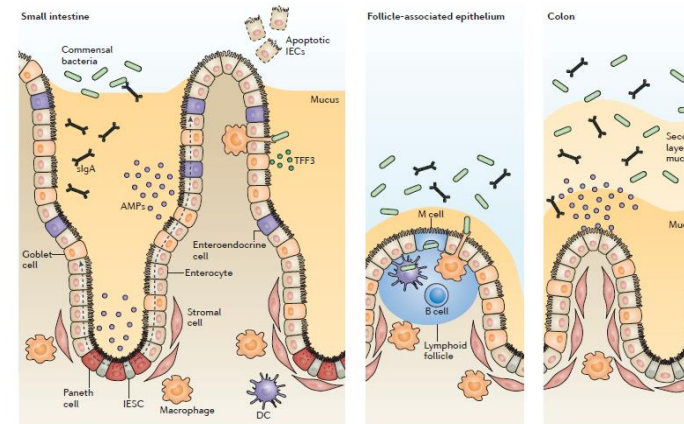
GF + microbiote



Tomas et al., 2013

Maturation de l'épithélium

Homéostasie intestinale



Barrière intestinale

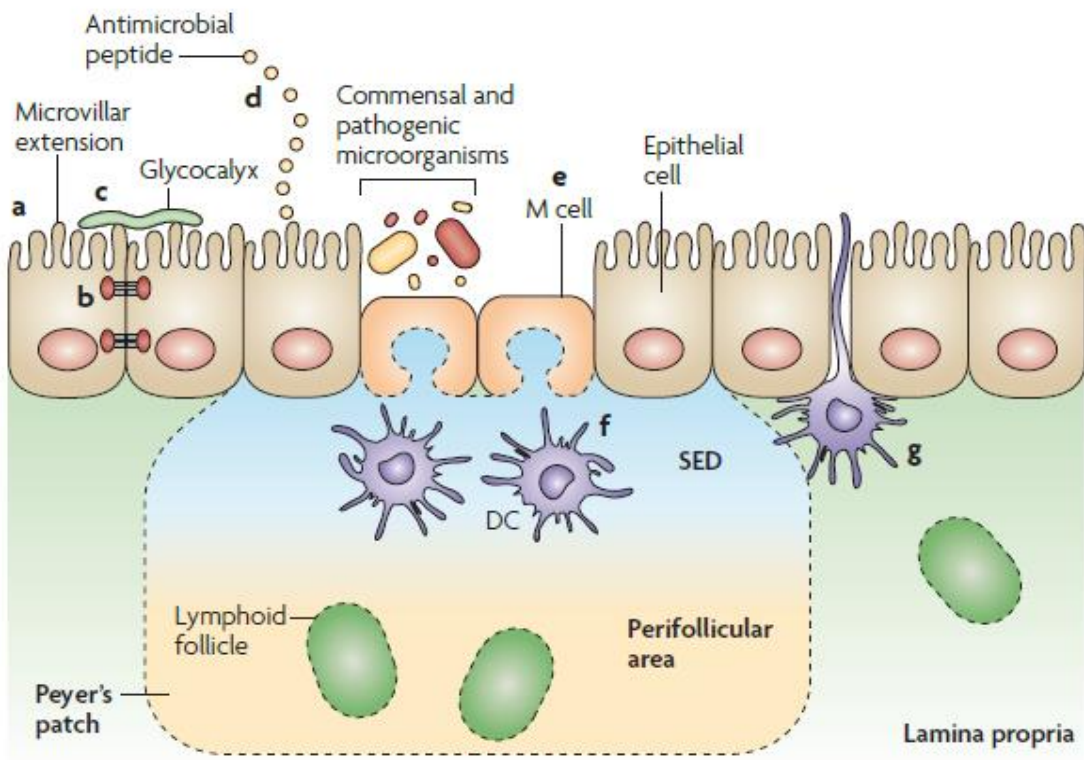
Système immunitaire

Fernandez et al., 2012
 Walker et al., 2015
 Lyons et al., 2020
 Le Doar et al. , 2018

➤ Composante microbienne du lait maternel et barrière intestinale

Contribution à la maturation de la barrière intestinale

Contribution directe et ou indirecte via son action sur le microbiote intestinal



INRAE

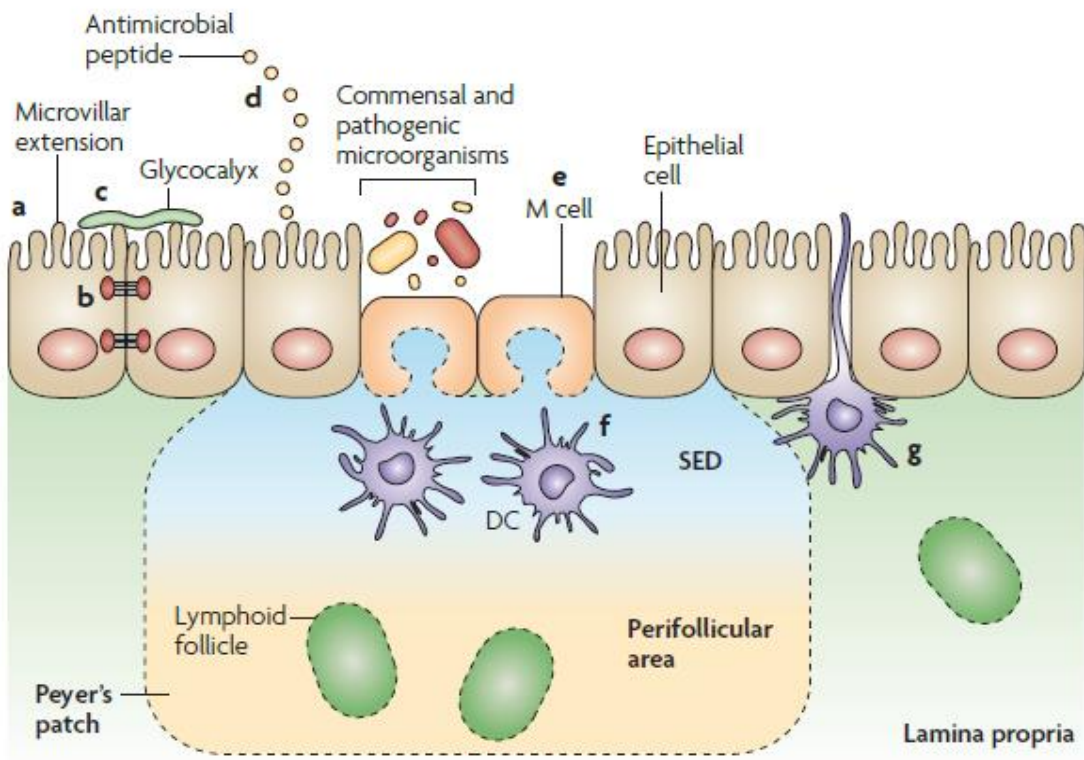
Microbiote du lait et allergies

10/11/2021 / JFN 2021/ Artis 2014; Walker et al. 2015

➤ Composante microbienne du lait maternel et barrière intestinale

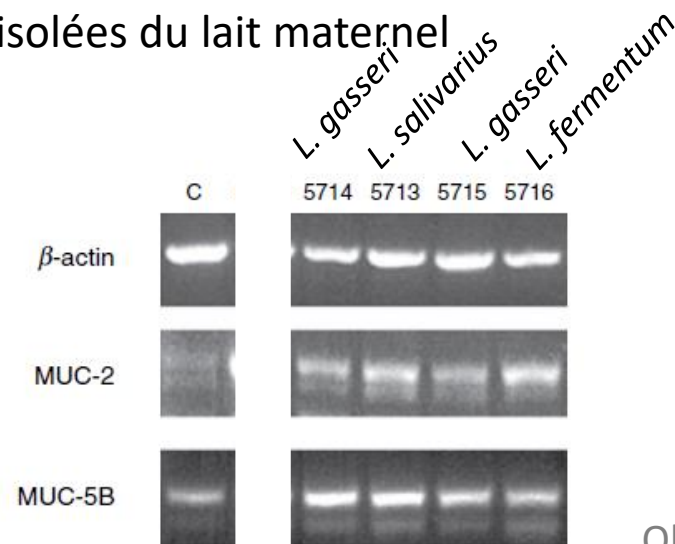
Contribution à la maturation de la barrière intestinale

Contribution directe et ou indirecte via son action sur le microbiote intestinal



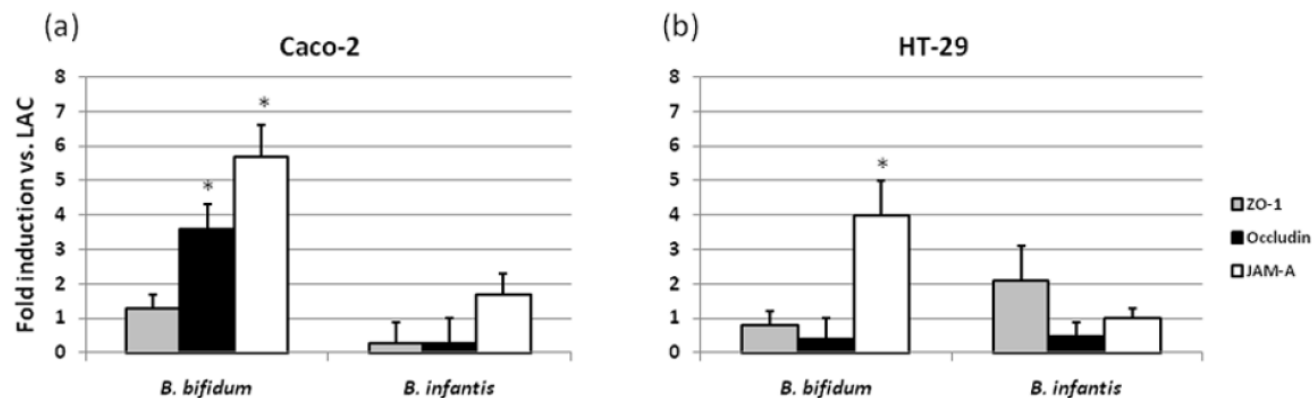
Impact des bactéries du lait maternel sur la barrière intestinale

❖ Impact sur la production de mucine par 4 souches de *Lactobacillus* isolées du lait maternel



Olivares et al., 2006

❖ Impact sur l'expression de jonctions serrées par *B. breve* et *B. infantis* cultivées sur HMO (/ lactose)



Chichlowski et al., 2012

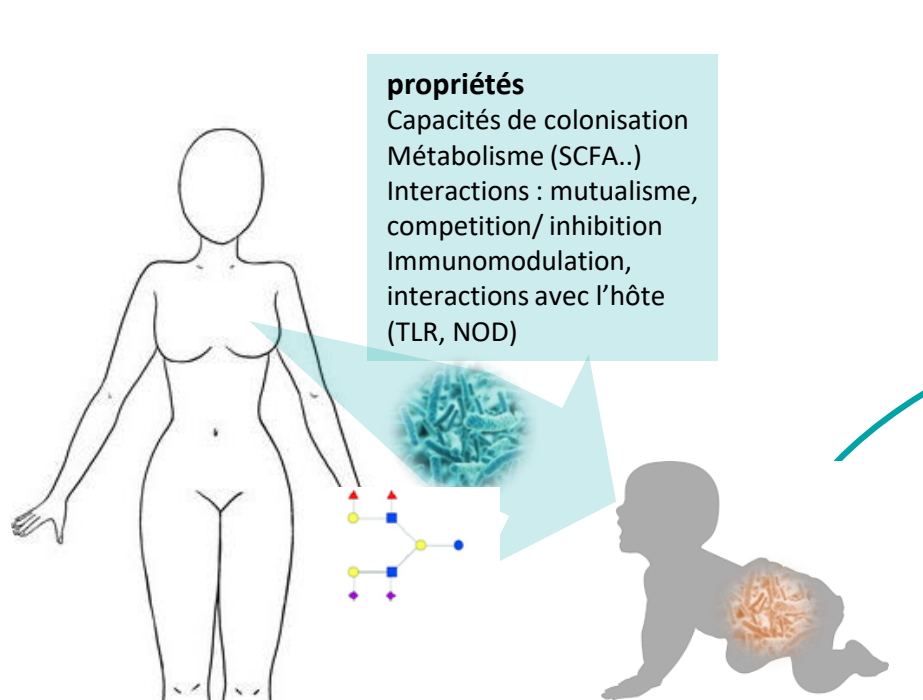


INRAE

Microbiote du lait et allergies

10/11/2021 / JFN 2021/ Artis 2014; Walker et al. 2015

➤ Composante microbienne du lait maternel et homéostasie intestinale



propriétés
 Capacités de colonisation
 Métabolisme (SCFA..)
 Interactions : mutualisme,
 compétition/ inhibition
 Immunomodulation,
 interactions avec l'hôte
 (TLR, NOD)

Microbiote intestinal

Colonisation

Bifidobacterium sp.,

Modulation (compétition,
 inhibition)

« **Colonization resistance** »

Protection contre certains
 pathogènes par les Lb, mais aussi
 S. Salivarius, des CNS,
 Enterococcus

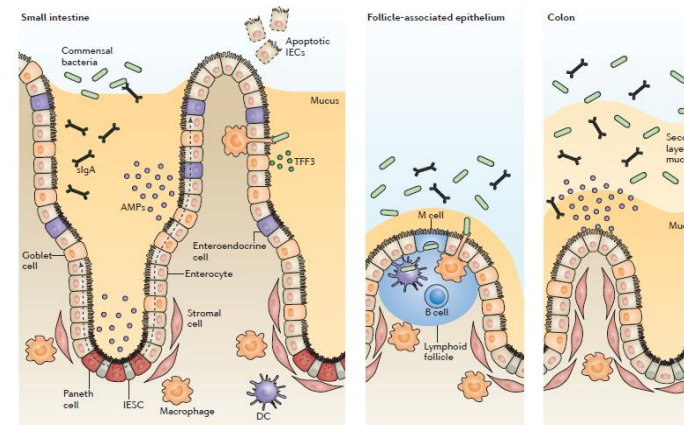
GF + microbiote



Tomas et al., 2013

Maturation de l'épithélium

Homéostasie intestinale



Barrière intestinale

- Production mucine
- Expression jonctions serrées

Système immunitaire

Fernandez et al., 2012
 Walker et al., 2015
 Lyons et al., 2020
 Le Doare et al. , 2018



INRAE

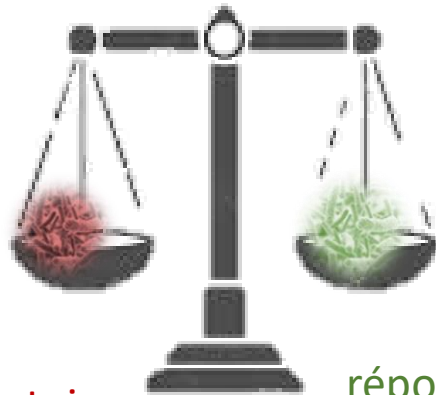
Microbiote du lait

10/11/2021 / JFN 2021/ Even Sergine

➤ Composante microbienne du lait maternel et SI

Contribution à la maturation SI du nouveau né et l'acquisition de la tolérance orale directe et ou indirecte via son action sur le microbiote intestinal

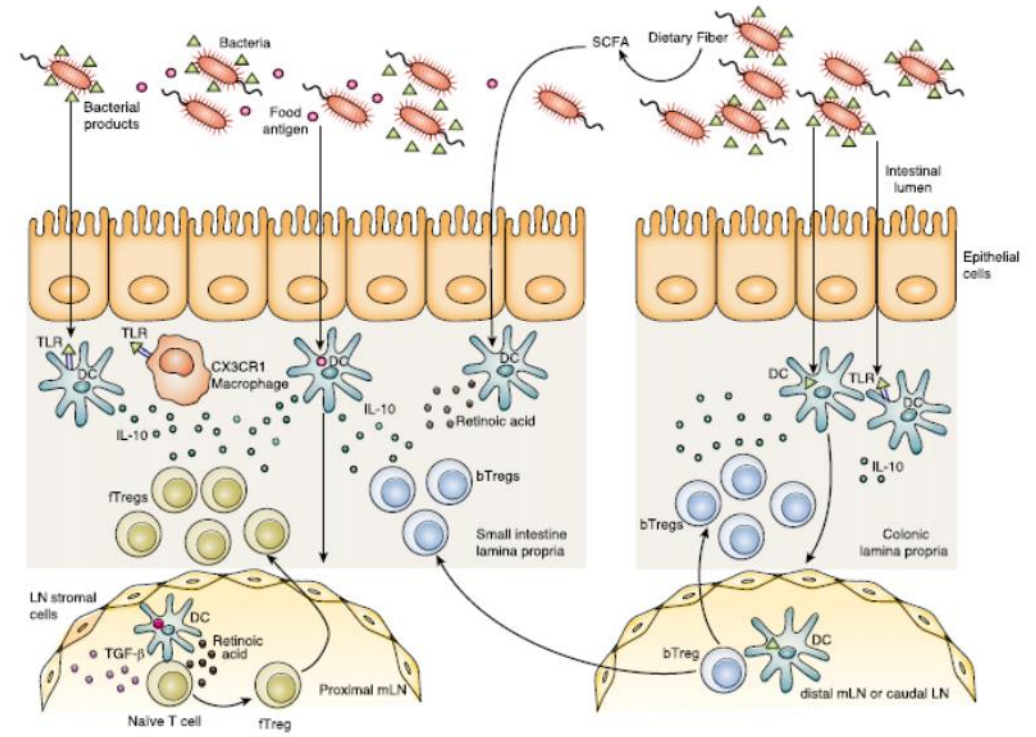
Développement des tissus lymphoïdes



réponse inflammatoire
(cytokine, IgA)

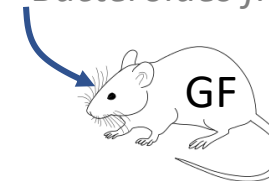
réponse tolérogène
↗ IL10, prolifération Treg,
Th2 -> Th1/Th2

Perturbation du microbiote (antibio) : impact sur expression des gènes du SI



Rôle notamment de *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *Clostridia*

+ *Bacteroides fragilis* (Polysaccharide)



↗ Lymphocyte T
Shift Th2 -> Th1/Th2



INRAE

Microbiote du lait et allergies
10/11/2021 / JFN 2021/ Even Sergine

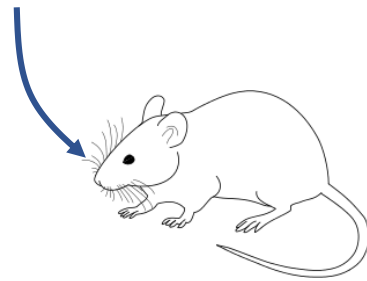
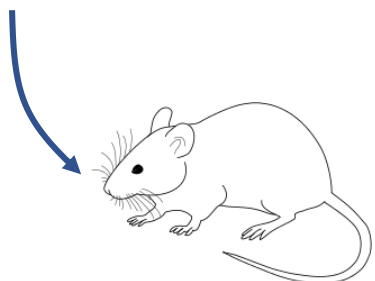
➤ Composante microbienne du lait maternel et SI

Propriétés immunomodulatrices de bactéries du lait maternel

❖ *Lactobacillus* isolés du lait maternel
(sur des macrophages murins & in vivo)

+ *L. fermentum* CECT 5716

+ *L. salivarius* CECT5713



- ↗ cytokines Th1
- ↗ IgA dans les feces

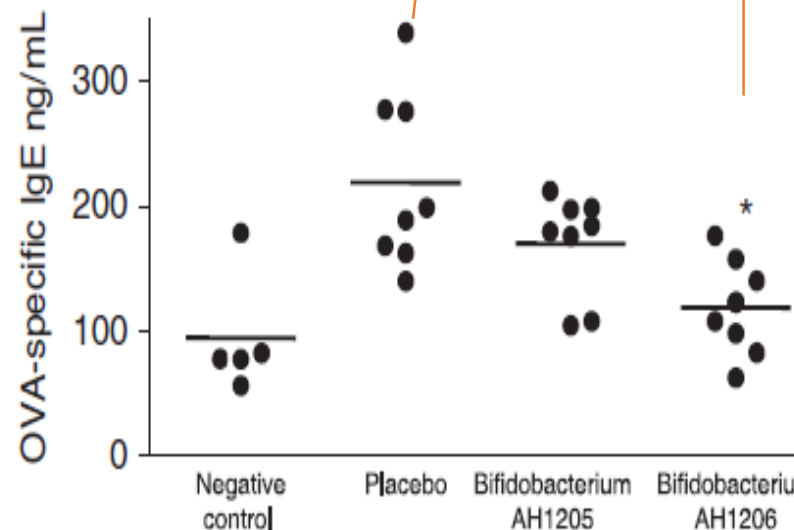
↗ IL10

Diaz-Ropero et al., 2010

❖ *B. longum* AH1206 et *B. breve* AH1205 isolés de feces de BB



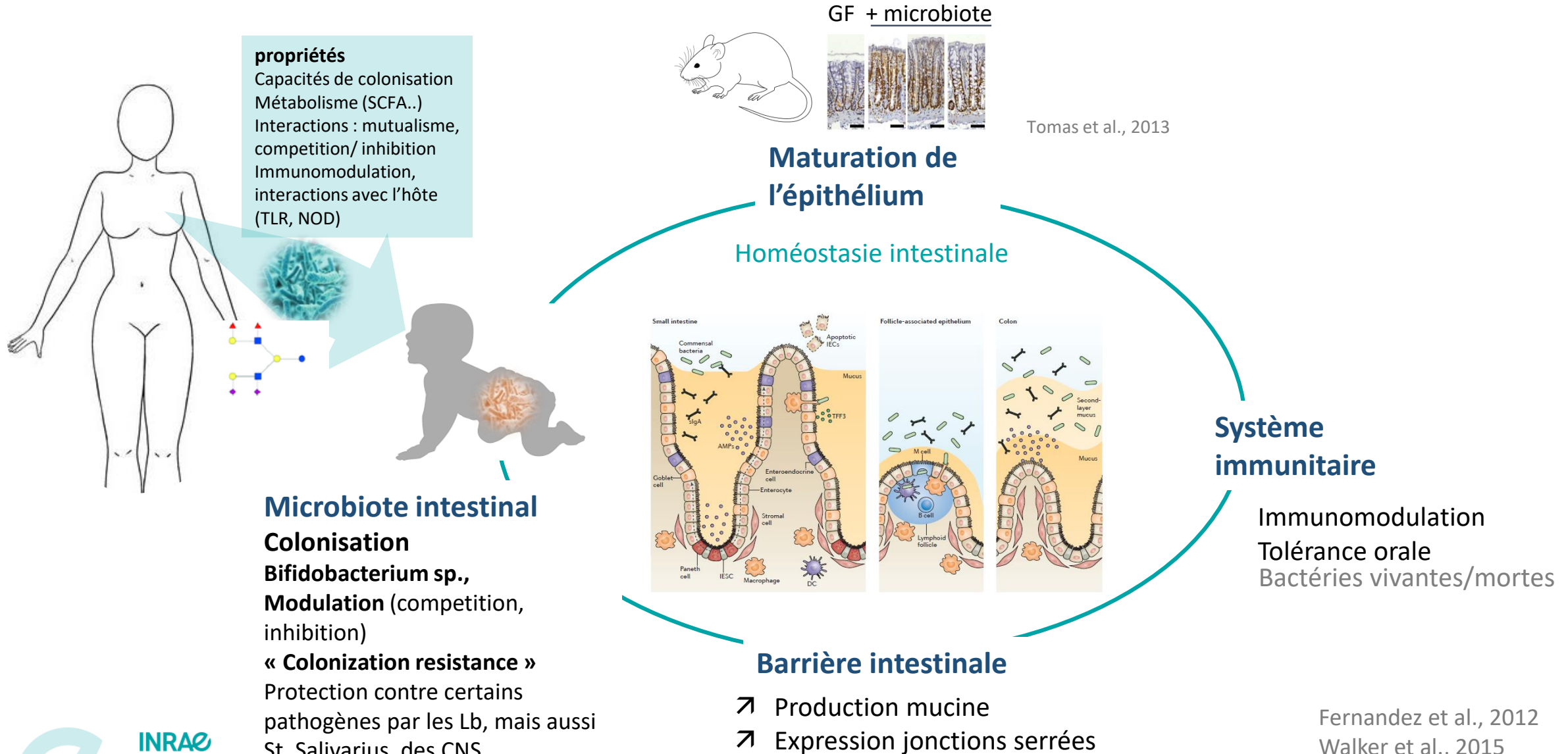
- ↗ Prolifération des Treg FoxP3
- ↘ expression des cytokines,
- ↗ gènes métabolisme acide réténico (Pl. Peyer)
- ssi administration avant le sevrage pour *B. breve*



modèle murin d'allergie
(OVA- voies respiratoire et orale)

Protection de *B. longum*
bloque ↗ IgE (voie orale)

➤ Composante microbienne du lait maternel et homéostasie intestinale



propriétés
 Capacités de colonisation
 Métabolisme (SCFA..)
 Interactions : mutualisme, compétition/ inhibition
 Immunomodulation, interactions avec l'hôte (TLR, NOD)

GF + microbiote

Tomás et al., 2013

Maturación de l'épithélium

Homéostasie intestinale

Système immunitaire

Immunomodulation
 Tolérance orale
 Bactéries vivantes/mortes

Barrière intestinale

- Production mucine
- Expression jonctions serrées

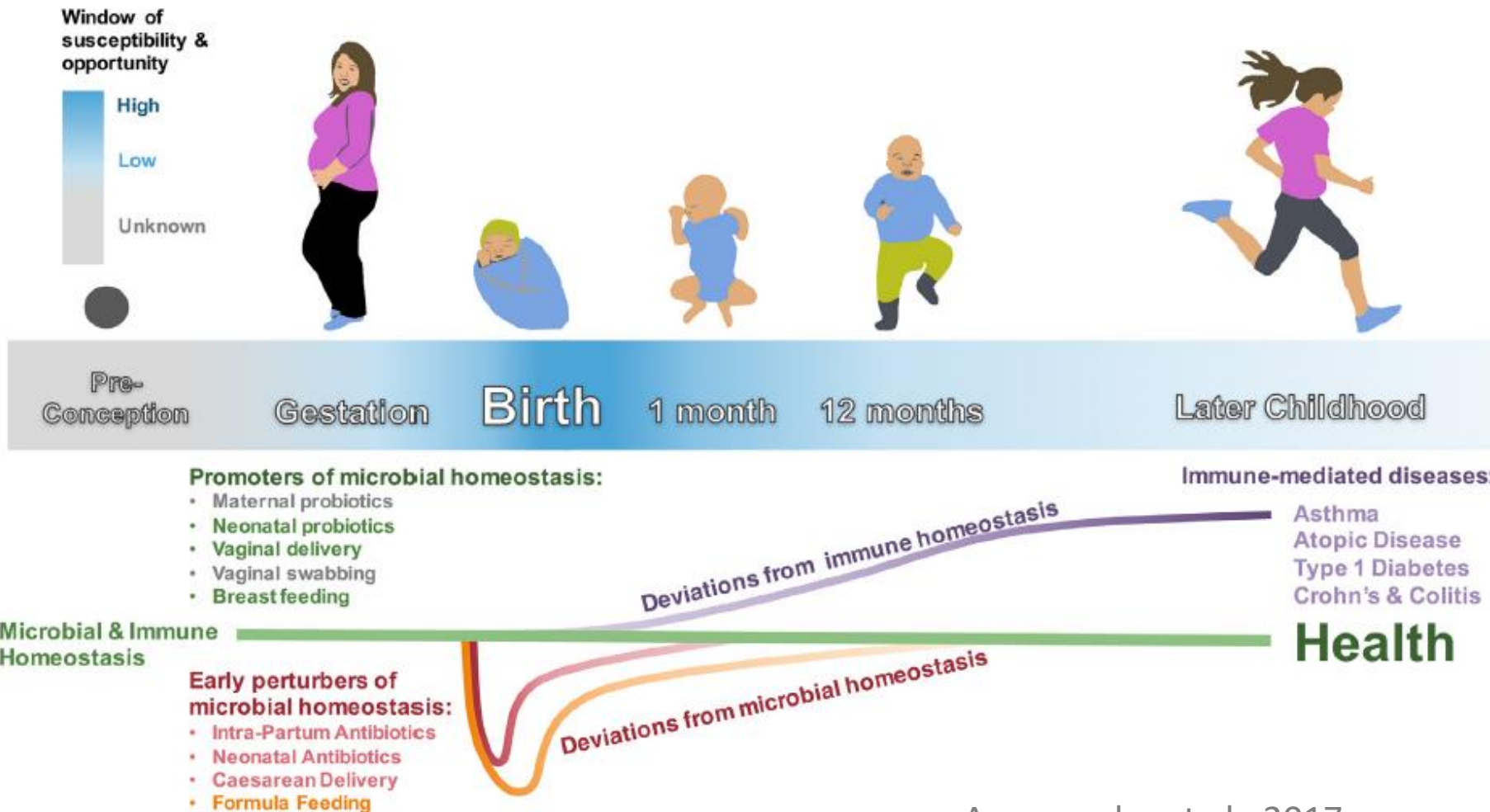
Fernandez et al., 2012
 Walker et al., 2015
 Lyons et al., 2020
 Le Doare et al., 2018

Microbiote intestinal
Colonisation
Bifidobacterium sp.,
Modulation (compétition, inhibition)

« **Colonization resistance** »
 Protection contre certains pathogènes par les Lb, mais aussi St. Salivarius, des CNS, Enterococcus

➤ Une fenêtre d'opportunité pour la prévention de l'allergie

Mise en place de l'homéostasie intestinale (maturation du microbiote intestinal, du système immunitaire, de la barrière) dans les premières semaines importante pour la santé à long terme et l'allergie



➤ Restaurer l'homéostasie microbienne du nouveau-né par la supplémentation en probiotiques et prévenir l'allergie

supplémentation prénatale
et post-natale (> 6 mois)

Bifidobacterium sp.,
Lactobacillus sp.

Probiotiques/ symbiotiques

Souches du lait maternel ou non

Dans les FI
Compléments alimentaires



Effets contradictoires sur la composition du microbiote intestinal / effet bifidogène

Davis et al. 2017

Effets contradictoires sur l'allergie

->fonction de(s) souches, des doses et durées

Meta-analyse (29 études)

Supplémentation de la mère en probiotiques pendant la grossesse (3^e trim), l'allaitement, ou de l'enfant : **réduction du risque de développer de l'eczéma, mais pas de conclusion claire sur d'autres formes d'allergies**

Cuello-Garcia et al., 2015

Effet bénéfique de la supplémentation prénatale et post-natale (> 6 mois) en probiotique (*Lactobacillus*) **pour des enfants non allaités à fort risque d'atopie** Szari & Quinn 2019

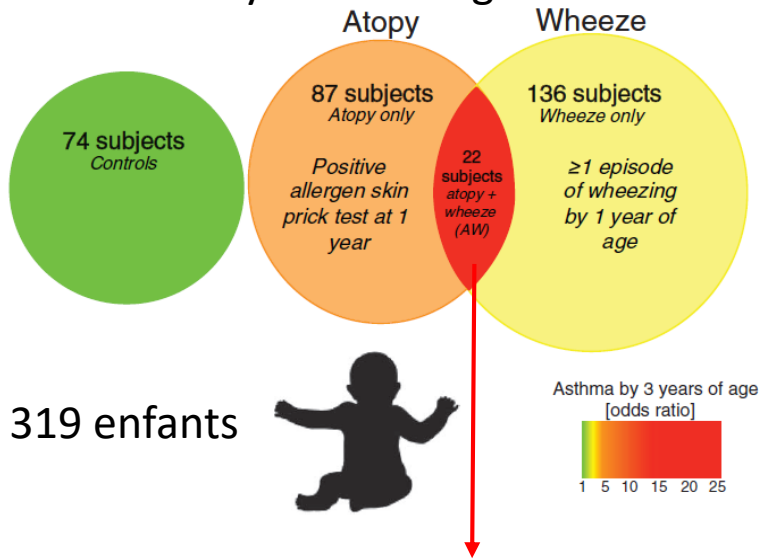
INRAE

Microbiote du lait et allergies

10/11/2021 / JFN 2021/ Even Sergine

➤ Une fenêtre d'opportunité pour la prévention de l'allergie

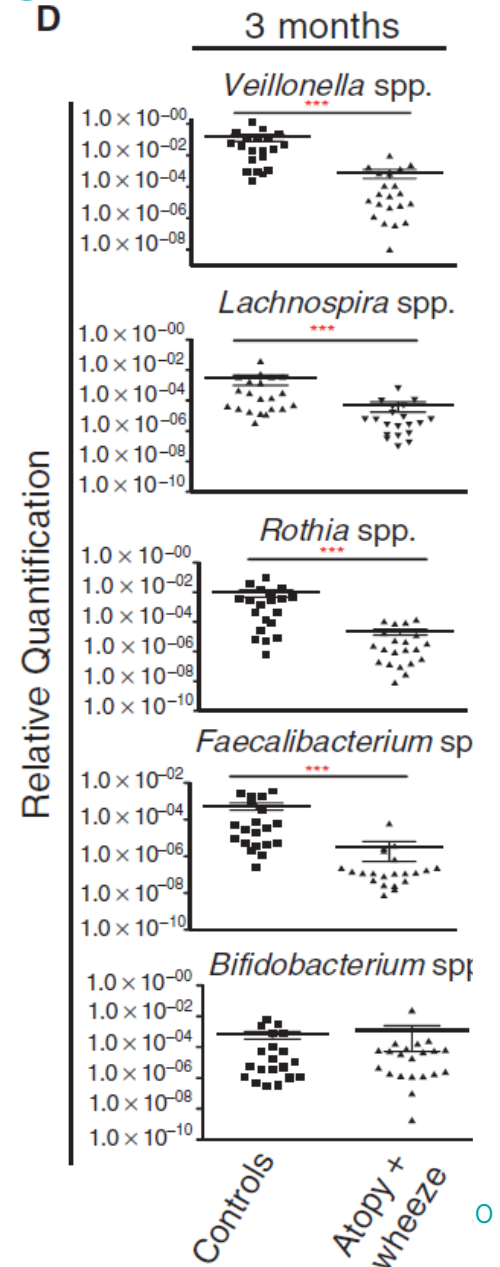
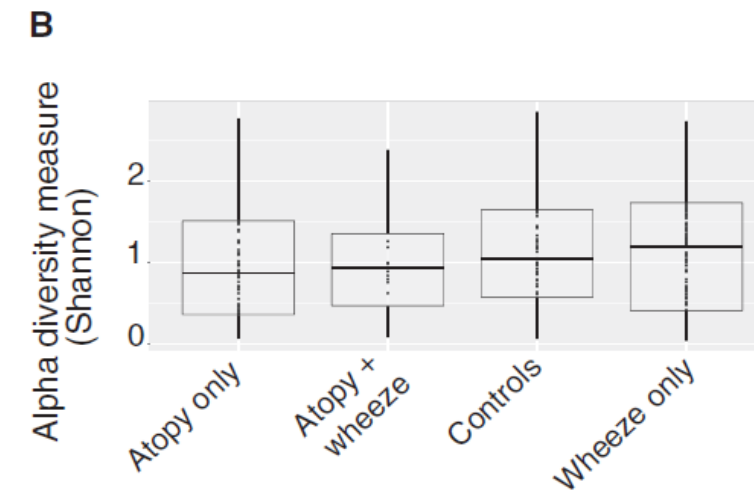
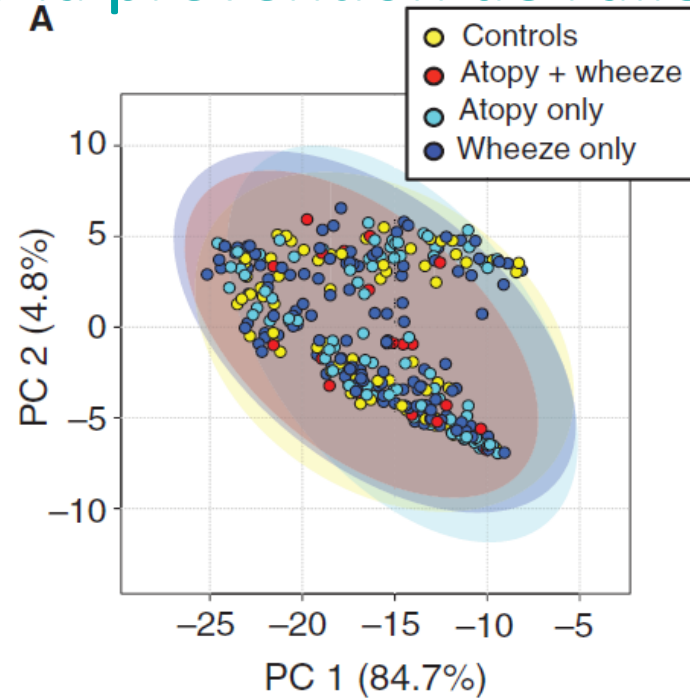
Canadian Healthy Infant Longitudinal Development (CHILD)



plus fort risque de développer de l'asthme à > 3 ans

Dysbiose dans les 100 1ers jours de vie

↳ **Lachnospira, Veillonella, Faecalibacterium et Rothia***
(* Présents dans le lait maternel)



Arrieta et al. 2015



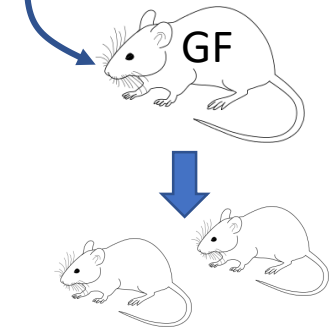
INRAE

Microbiote du lait et allergies

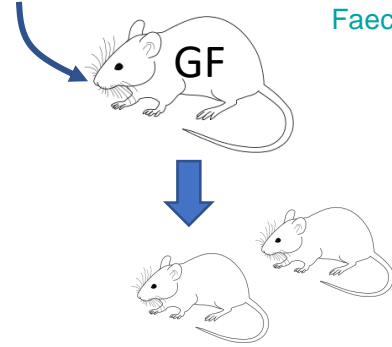
10/11/2021 / JFN 2021/ Even Sergine

Restaurer l'homéostasie microbienne du nouveau-né par la supplémentation en probiotiques

Microbiote en dysbiose



Microbiote en dysbiose + LFRV



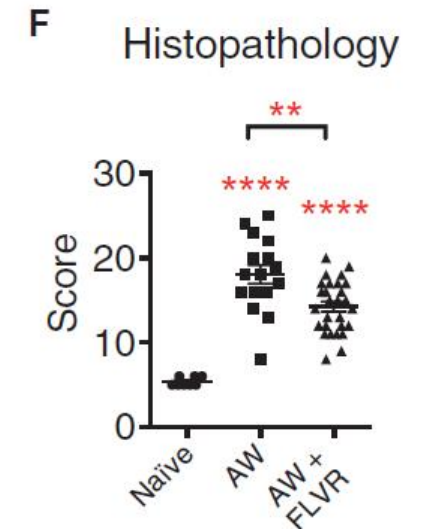
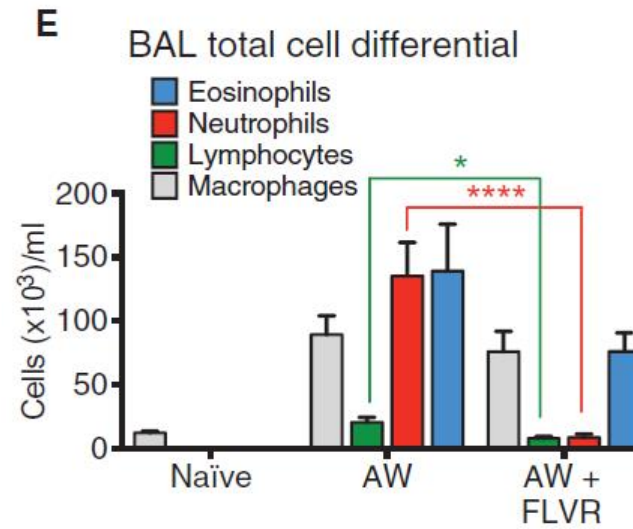
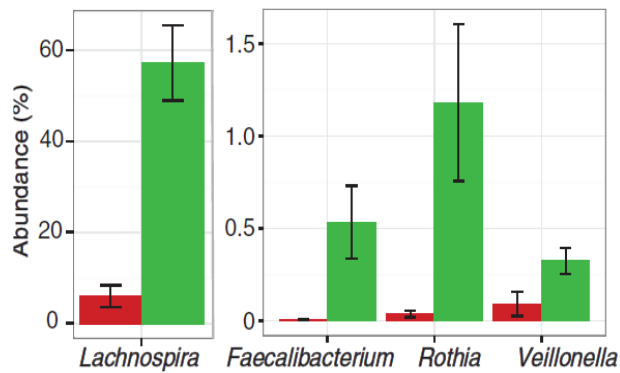
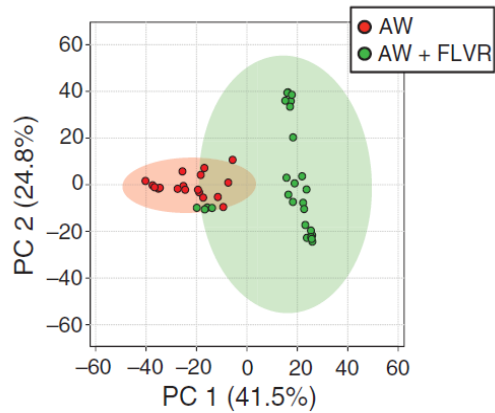
Lachnospira multipara,
Veillonella parvula,
Rothia mucilaginosa,
Faecalibacterium prausnitzii



Modèle d'allergie (Asthme)
(OVA-intranasal)

↳ Inflammation

Amélioration du score histopathologique



INRAE

Microbiote du lait et allergies
10/11/2021 / JFN 2021/ Even Sergine

➤ Take-home messages

Une composante microbienne complexe dans le lait maternel

Origine, viabilité, espèces anaérobie stricte

Rôle sur l'homéostasie intestinale...et sur la santé à long terme et l'allergie

Des études aux résultats contradictoires sur l'allergie

Des espèces clés?

Rôle en tant que composante microbienne complexe?

Composition favorable/défavorable



Merci de votre attention!



INRAE

Microbiote du lait et allergies
10/11/2021 / JFN 2021/ Even Sergine