

La diversité de consommation de fromages dans la petite enfance : un facteur de protection envers les maladies allergiques ?



S. Nicklaus*, A. Chauveau-Divaret, M.L. Chardon, C. Roduit, V. Kaulek, E.Ksiazek, M.L. Dalphin, J. Pekannen, C. Braun-Fahrländer, J. Riedler, D.A. Vuitton, E. Von Mutius , **J.C. Dalphin**



17 mai 2019
Journée SV2TEA

Résumé de l'étude

12-18 months



6 years old



Cheese consumption



↘ Atopic dermatitis
OR=0.64 [.48,.85]

↘ Food allergy
OR=0.55 [.33,.92]



PASTURE birth cohort

Protection against Allergy: Study in Rural Environment



- PHRC Interrégional 2012 Pature IV
- Communauté Européenne PASTURE/EFRAIM (QRLT4-CT 2001-00250, KBBE-2-2-06)

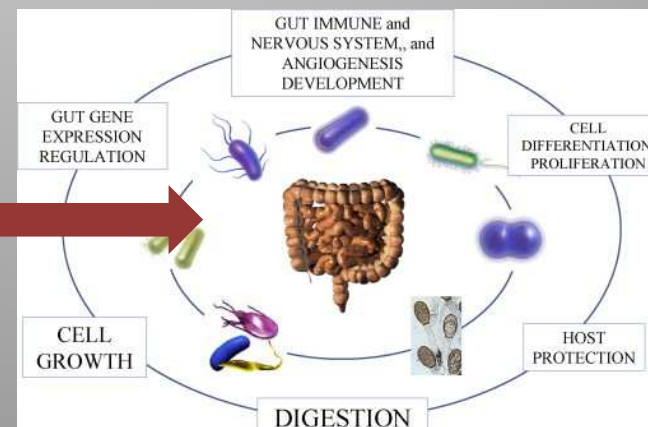
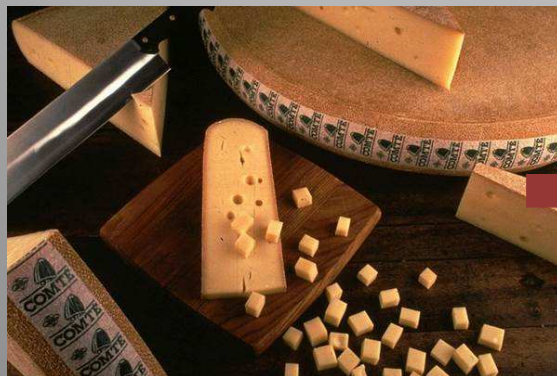
Nicklaus et al., *Allergy*, 2018

Discussion: facteurs impliqués?



- **Diversité de microflore**

- La microflore des fromages pourrait modifier la microflore intestinale et / ou **augmenter sa biodiversité**
- La microflore intestinale ('microbiome') est maintenant considérée au centre de la régulation du système immunitaire
- Etudes sur la microflore intestinale et l'allergie:
 - microbiome intestinal des enfants vivant en environnement développé vs. traditionnel est différent
 - microbiome intestinal des enfants avec et sans allergie est différent
 - microbiome intestinal est plus diversifié chez les enfants en zone rurale protégée
- Composés immunoactifs: complexes immunes, IgA, TGF- β ? Endotoxine? LPS?
- Dans les fromages traditionnels : protéines de lactosérum, acides gras, en particulier conjugués de l'acide linoléique (CLA)
- Impact de la pasteurisation sur ces facteurs?



Éléments de réflexion

- Questions en suspens: relation entre microflore du fromage et microflore intestinale (lien avec microflore du sol???)
- Opportunités de futures collaborations: complémentarités des compétences au niveau régional, région productrice et consommatrice de fromage, présence d'industrie de fabrication du fromage
- Création d'un consortium et demande de financement auprès de la région de Bourgogne-Franche-Comté (en impliquant des industriels?)
- Nos compétences: montage et inclusion de cohorte de naissance, évaluation comportementale, gestion d'échantillons

Notion de diversité alimentaire précoce

- Diversité alimentaire
 - Diversité de **propriétés nutritionnelles** (micro- et macro-nutriments; densité énergétique)
 - Diversité de **propriétés sensorielles** (saveurs, arômes, textures) ^{1, 2, 3, 4}
 - Diversité de **composés bioactifs**
 - Diversité de **colonies microbiennes**

1 Flavor variety enhances food acceptance in formula-fed infants. Gerrish CJ, Mennella JA. American Journal of Clinical Nutrition, 2001,73(6):1080-5.

2 Variety is the spice of life: Strategies for promoting fruit and vegetable acceptance during infancy. Mennella, JA, et al. Physiology & Behavior, 2008, 94(1), 29-38.

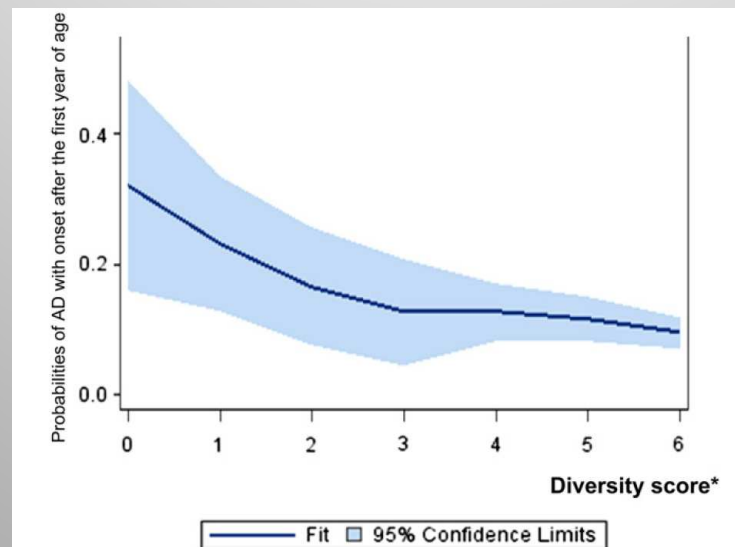
3 Breastfeeding and experience with variety early in weaning increase infants' acceptance of new foods for up to two months. Maier AS, et al. Clinical Nutrition. 2008, 27(6):849-57.

4 Development of food variety in children. Nicklaus S., 2009, Appetite, 52(1), 253-255.



Diversité alimentaire et Allergies

- Diversité alimentaire précoce (groupes d'aliments consommés)^{5, 6}
- Effet protecteur de la **diversité des consommations alimentaires à 12 mois** vis-à-vis de **maladies allergiques à 6 ans**



Légumes ou Fruits, Viandes,
Céréales, Pain, Gateaux et Yaourt

Roduit, et al, JACI, 2012

⁵ Development of atopic dermatitis according to age of onset and association with early-life exposures. Roduit C. et al J Allergy Clin Immunol, 2012 Jul;130(1):130-6.e5.

⁶ Increased food diversity in the first year of life is inversely associated with allergic diseases. Roduit C. et al, J Allergy Clin Immunol, 2014 Apr;133(4):1056-1064.e7

Diversité alimentaire, Microbiote et Allergies

- Exposition aux microorganismes ⁷
- Fromages riches en microorganismes ⁸
 - Lait cru

| Microbial groups | Genera |
|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Lactic bacteria | <i>Aerococcus, Enterococcus, Lactobacillus, Lactococcus, Leuconostoc, Streptococcus</i> |
| Staphylococci and 'surface' bacteria | <i>Arthrobacter, Clavibacter, Corynebacterium, Kocuria, Macrocooccus, Microbacterium, Leucobacter, Leifsonia, Rothia, Renibacterium, Staphylococcus</i> |
| Yeasts | <i>Candida, Cryptococcus, Geotrichum, Issatchenkia, Kazachstania, Khyveromyces, Pichia, Rhodotorula, Trichosporon</i> |
| Spore-forming bacteria | <i>Bacillus, Brevibacillus</i> |
| Enterobacteriaceae | <i>Enterobacter, Hafnia, Klebsiella, Serratia, Yersinia</i> |
| Other Gram-negative bacteria | <i>Acinetobacter, Brevundimonas, Chryseobacterium, Comamonas, Pseudomonas, Psychrobacter, Shingobacterium, Stenotrophomonas, Xanthomonas</i> |



Effet protecteur de la diversité de consommation de fromages à 18 mois vis-à-vis de maladies allergiques à 6 ans?

⁷ Microbiota and dietary interactions: an update to the hygiene hypothesis? Frei R et al. Allergy, 2012 Apr;67(4):451-61.

⁸ Traditional cheeses: Rich and diverse microbiota with associated benefits Montel MC, et al. International Journal of Food Microbiology, 2014, 177:136-154.

Etude PATURE (Protection contre l'Allergie : éTUde du milieu Rural et de son Environnement)



- 5 pays européens : Allemagne, Autriche, Finlande, France et Suisse
- 1133 enfants vivant en milieu rural
 - 603 en milieu fermier (53,2%)
- Inclusion pendant le dernier trimestre de grossesse
- **Suivi de la naissance à 10 ans** (en cours)
- **Journal alimentaire**, atopie parentale, environnement
- Caractérisation de **maladies allergiques** (diagnostic médical rapporté par les parents):
 - Dermatite atopique, asthme allergique, rhinite allergique
 - Allergies alimentaires
- Dosage des IgE spécifiques à 1, 4.5, 6 et 10 ans

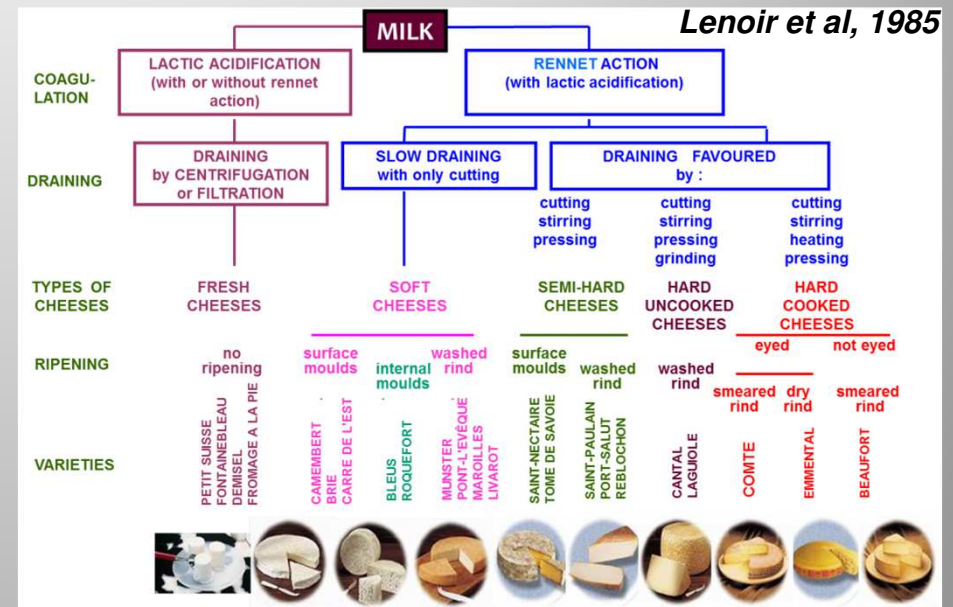


Maladies allergiques à 6 ans

- **Asthme à 6 ans** : report parental d'un diagnostic médical d'asthme au moins une fois ; ou d'un diagnostic médical de bronchite obstructive avec au moins 2 épisodes dans les 12 derniers mois entre 3 et 6 ans, indépendamment du diagnostic des 3 premières années.
- **Allergie alimentaire à 6 ans** : report parental à 6 ans d'au moins un diagnostic médical d'allergie alimentaire
- **Rhinite allergique à 6 ans** : report parental à 6 ans de la présence de symptômes (démangeaisons, nez qui coule, nez bouché, yeux rouges) ou au moins diagnostic médical de rhinite allergique à 6 ans
- **Dermatite atopique à 6 ans**: report parental à 6 ans d'un diagnostic médical au moins une fois entre 12 mois et 6 ans et/ou d'un score Scora positif évalué à l'âge d'1 an, 4,5 ans, ou 6 ans pendant un examen médical
- **Dosage des anticorps spécifiques aux allergènes suivants** : *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farina*, aulne, bouleau, noisetier, pollen de graminée, seigle, armoise, plantain, chat, cheval, chien, *Alternaria*, oeuf de poule, lait de vache, cacahuète, noisette, carotte, farine de blé). Sensibilisation définie comme taux d'IgE spécifique de 3.5 kU/L ou plus.

Diversité de consommation de fromages

- Report par les parents des consommations de fromage à 18 mois
- Fromages regroupés en 6 catégories :
 - Pâte dure pressée,
 - Pâte semi-pressée,
 - Pâte molle,
 - Fromages bleus,
 - Fromages frais,
 - Fromages de la ferme



- Définition d'indicateurs:
- **Diversité de consommation de fromages** = nombre de catégories de fromages consommées à 18 mois (/ 6)
- **Diversité alimentaire** = nombre de catégories alimentaires consommées parmi : légumes ou fruits, céréales, viandes, pain, yaourts et gâteaux (/ 6) (Roduit et al., JACI, 2012)

Diversité de consommation de fromages à 18 mois

➤ **Diversité variable** d'un enfant à l'autre

| Diversité de fromages consommés à 18 mois | N | % |
|-------------------------------------------|-----|-------|
| 0 | 74 | 7.86 |
| 1 | 628 | 66.74 |
| 2 | 215 | 22.85 |
| 3 | 23 | 2.44 |
| 4 | 1 | 0.11 |

➤ **Diversité de fromages consommés plus élevée en France** ($p < 0,0001$)

➤ Pas de différence entre fermiers et non fermiers

➤ Pas de corrélation entre diversité de consommation de fromages à 18 mois et diversité alimentaire à 6 ($r=0,04$, $P=0,25$) et 12 mois ($r=0,02$, $P=0,60$)

Stratégie d'analyse: lien entre diversité de consommation de fromages et maladies allergiques

- **1. Sélection de facteurs confondants potentiels**
 - le pays, l'environnement fermier, l'atopie parentale,
 - le sexe, la fratrie,
 - l'âge gestationnel, le poids de naissance, le mode d'accouchement,
 - la durée d'allaitement maternel,
 - le contact maternel avec la ferme pendant la grossesse et à 2 mois ⁹
 - le niveau d'éducation maternelle, le tabagisme pendant la grossesse
 - la diversité alimentaire à 12 mois
 - la consommation de lait à 12 mois (lait de ferme/lait cru)
- **2. Régression logistique univariée**
 - Sélection des facteurs confondants si $P < 0.20$, pour chaque variable d'intérêt
 - *Non retenus: fratrie, tabagisme pendant la grossesse, age gestationnel, poids de naissance*
- **3. Régression logistique multivariée**
 - Evaluation de l'impact de la diversité de consommation de fromages à 18 mois sur les maladies allergiques avec ajustement pour les facteurs sélectionnés dans l'étape 2.

⁹ Prenatal animal contact and gene expression of innate immunity receptors at birth are associated with atopic dermatitis. Roudit C. et al, JACI 2011 Jan;127(1):179-85, 185.e1

Résultats: effet de la consommation d'une diversité de fromages sur les maladies allergiques à 6 ans



| Maladie allergique à 6 ans | P | OR | IC OR | N | % atteints |
|---------------------------------|--------|------|---------------|-----|------------|
| Dermatite atopique ¹ | 0.0024 | 0.64 | [0.48 – 0.85] | 789 | 31.0 % |



Pour toutes les variables ajustement sur le centre, la vie à la ferme, l'atopie parentale

1: ajusté sur le niveau d'éducation maternelle, le mode d'accouchement, le contact maternel avec la ferme pendant la grossesse et à 2 mois, la durée d'allaitement, le score de diversité alimentaire à 12 mois

2: ajusté sur le contact maternel avec la ferme à 2 mois, le score de diversité alimentaire à 12 mois

3: ajusté sur le sexe, le contact maternel avec la ferme pendant la grossesse et à 2 mois, le score de diversité alimentaire à 12 mois

4: ajusté sur le sexe, le contact maternel avec la ferme pendant la grossesse et à 2 mois, le score de diversité alimentaire à 6 et 12 mois

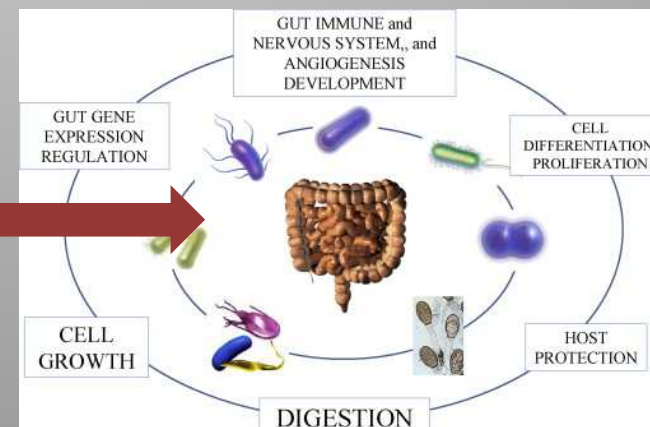
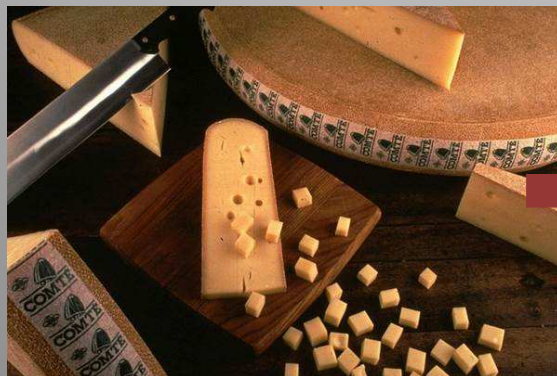
5: ajusté sur le sexe

Discussion: facteurs impliqués?



- **Diversité de microflore**

- La microflore des fromages pourrait modifier la microflore intestinale et / ou **augmenter sa biodiversité**
- La microflore intestinale ('microbiome') est maintenant considérée au centre de la régulation du système immunitaire
- Etudes sur la microflore intestinale et l'allergie:
 - microbiome intestinal des enfants vivant en environnement développé vs. traditionnel est différent
 - microbiome intestinal des enfants avec et sans allergie est différent
 - microbiome intestinal est plus diversifié chez les enfants en zone rurale protégée
- Composés immunoactifs: complexes immunes, IgA, TGF- β ? Endotoxine? LPS?
- Dans les fromages traditionnels : protéines de lactosérum, acides gras, en particulier conjugués de l'acide linoléique (CLA)
- Impact de la pasteurisation sur ces facteurs?



Discussion: limites

- **Etude observationnelle: difficile prise en compte de la causalité réverse**
- **Pas de caractérisation du microbiote des enfants**
 - Pour certains pays, prélèvements de selles mais difficultés de conservation
 - Manque de financements pour leur analyse

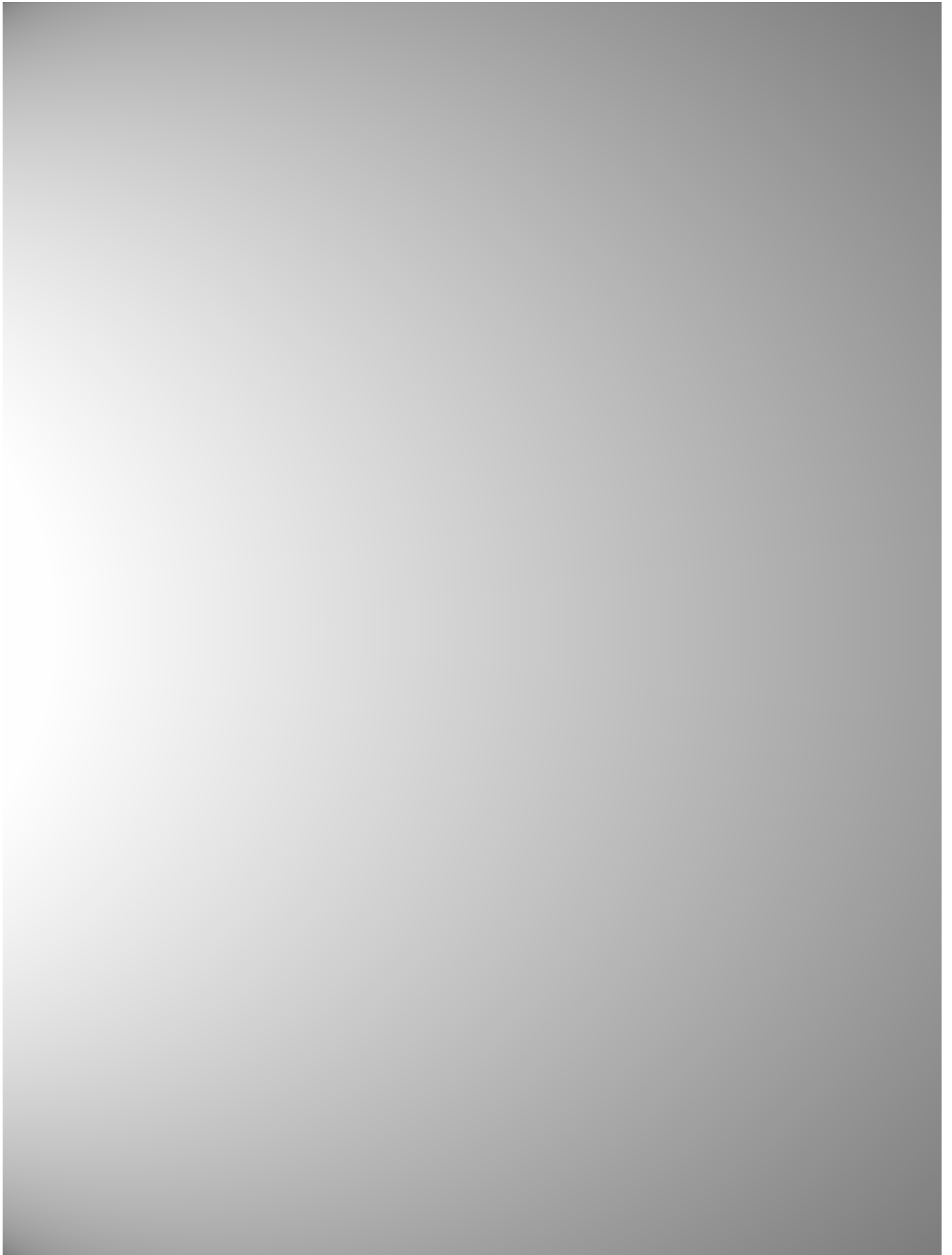
Conclusions



- Diversité de consommation de fromages à 18 mois plus élevée en France, non corrélée à la diversité alimentaire à 6 et 12 mois
- Effet significativement protecteur sur le développement d'une dermatite atopique (OR 0.64) et d'une allergie alimentaire à 6 ans (OR 0.55)
- ... Même après ajustement sur des variables connues pour influencer le développement de maladies allergiques
- Absence d'effet protecteur de la consommation de fromages sur l'asthme, la rhinite allergique, et la sensibilisation IgE à 6 ans
- Plages d'expositions les plus favorables, composés impliqués et mécanismes à élucider

Remerciements

- PHRC Interrégional 2012 Pature IV
- Financements Communauté Européenne
PASTURE/EFRAIM (QRLT4-CT 2001-00250,
KBBE-2-2-06)
- A. Chauveau, M.L. Chardon, C. Roduit, V. Kaulek, E.Ksiazek,
D.A. Vuitton, J.C. Dalphin



| Maladie allergique | p-value | OR | IC OR | N | N pour maladie = 1 | % atteints |
|-------------------------------------------------|---------|------|---------------|-----|--------------------|------------|
| Atopic dermatitis ¹ | 0.0024 | 0.64 | [0.48 – 0.85] | 789 | 245 | 31.0 % |
| Food allergy ² | 0.0237 | 0.55 | [0.33 – 0.92] | 791 | 62 | 7.8 % |
| Allergic rhinitis ³ | 0.7898 | 0.94 | [0.57 – 1.54] | 820 | 60 | 7.3 % |
| Asthma ⁴ | 0.8522 | 0.96 | [0.61 – 1.50] | 788 | 67 | 8.5 % |
| Any IgE concentration (3.5 cutoff) ⁵ | 0.6085 | 0.91 | [0.64 – 1.30] | 668 | 122 | 18.3 % |