

Les dernières informations
scientifiques résumées pour vous

Les héros de l'intestin

Le monde merveilleux du microbiome

Les oligosaccharides du lait
maternel (HMO)

Entretien avec le
Professeur Clemens Kunz

Les HMO : Bien plus que
de simples prébiotiques

Les HMO, des bénéfices
pour la santé



Éditorial



Chère lectrice,
cher lecteur,

La flore intestinale, ou microbiote intestinal, joue un rôle essentiel dans le développement et la croissance harmonieuse de tout individu. Le lait maternel contient des nutriments et molécules bénéfiques en abondance. Il représente la nutrition optimale du nouveau-né et favorise un microbiote bénéfique pour sa santé.

Les oligosaccharides du lait maternel (Human Milk Oligosaccharides, HMO) font actuellement l'objet d'un intérêt tout particulier.

L'importance de ces molécules est connue des chercheurs depuis de nombreuses années, mais ce n'est que récemment qu'il a été possible d'enrichir les formules infantiles avec certains HMO particulièrement intéressants. Ces HMO sont structurellement identiques à ceux présents dans le lait maternel. L'EFSA (Autorité européenne de sécurité des aliments) et la FDA, son équivalent aux Etats Unis, ont toutes deux validé leur sécurité et leur bonne tolérance.

Cette nouvelle lettre scientifique NNI vous propose un voyage au cœur du microbiote du nourrisson où cohabitent des millions d'amis mais aussi ... quelques ennemis !

Dr. Thierry Hanh
Directeur médical France

Abréviations importantes

HMO	Human Milk Oligosaccharide (oligosaccharides du lait maternel)
2'FL	2'-fucosyllactose
LNT	lacto-N-tétraose
FUT2	fucosyltransférase
GOS	galacto-oligosaccharides
FOS	fructo-oligosaccharides

Le monde merveilleux du microbiote intestinal

« Une avancée dans la recherche aussi importante que le premier pas sur la lune ! » Voilà comment des experts renommés, ayant par ailleurs les pieds sur terre, s'enthousiasment devant les résultats les plus récents de la science de l'alimentation. Et à juste titre, car, en très peu de temps, les conditions ont été réunies pour amorcer une nouvelle ère en nutrition infantile. Cette avancée exceptionnelle porte le nom de HMO.

Il y a 10 ans, le microbiote, qui était dénommé à l'époque flore intestinale, était un sujet d'étude connu que par quelques spécialistes en microbiologie. Entre-temps, ce domaine de recherche a littéralement explosé. Il est apparu de plus en plus évident que ce microbiote extraordinairement complexe pourrait avoir un rôle décisif dans le développement, le bien-être et la santé à long terme des nourrissons. Même les sentiments et le comportement semblent subir son influence. Le microbiote, qui représente l'ensemble des micro-organismes constitutifs d'un milieu donné voit aujourd'hui son périmètre élargi à l'ensemble des gènes qui codent pour ses composants. On parle alors de microbiome. Le microbiome/microbiote est de plus en plus souvent considéré comme un organe à part entière – un organe relativement spécial, car il change au cours de la vie – et nous avons aussi la possibilité d'influencer son changement !

Des millions d'amis

Ses dimensions sont impressionnantes ! En effet, le microbiote contient des bactéries, des champignons, des virus et les métabolites qu'ils produisent. Le microbiote intestinal, c'est-à-dire l'ensemble des micro-organismes, qui se trouvent dans l'intestin humain, est représenté par les chiffres suivants :

Microbiote et Microbiome chez l'adulte :

- 100 mille milliards (10^{14}) de bactéries
- Soit 10 fois plus que toutes les cellules du corps humain
- Soit approximativement 1 à 2 kg de biomasse
- Environ 36 000 espèces différentes
- Le microbiome intestinal comprend environ 3,3 millions de gènes
- Soit environ 150 fois plus que le génome

Ce microbiote ne se met pas en place de manière aléatoire, il se caractérise par les diverses combinaisons bactériennes qui le compose. On nomme ces combinaisons entérotypes et sont de toute évidence liées au régime alimentaire.

L'intestin est-il un second cerveau ?

Cette relation à la santé est particulièrement intéressante. En effet, de plus en plus de pathologies, qui ne sont pas directement liées au système intestinal par une relation de cause à effet, semblent être significativement influencées par la composition du microbiote ; notamment les maladies respiratoires, l'obésité, le diabète de type 2, les allergies et l'asthme. Il existe même certaines preuves indiquant que l'autisme, la dépression ou la douleur chronique pourraient être liés à des troubles de l'axe intestin-cerveau. Les critères de Rome IV, relatifs aux troubles fonctionnels gastro-intestinaux, recommandent dorénavant d'utiliser l'expression « troubles de l'interaction intestin-cerveau ».

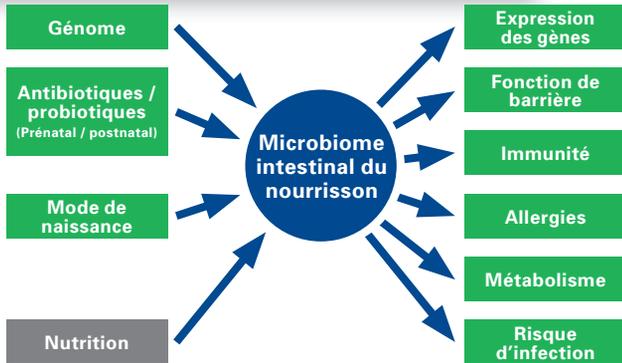
Certains affirment même que l'intestin est un « second cerveau », qui contrôle nos pensées et notre (sub)conscient, de façon comparable au cerveau. Il découle par conséquent des observations précédentes la conclusion inévitable qu'un microbiote intestinal bien équilibré exerce une influence positive sur la santé, et par conséquent que la nutrition constitue un facteur régulateur essentiel (Fig. 1).

Le lait maternel est la meilleure nutrition

Dans ce contexte, la composition du lait maternel joue un rôle décisif sur la santé du nourrisson. En effet, par l'allaitement, l'organisme du nourrisson entre en contact avec des composants essentiels pour le développement d'une flore intestinale saine. Le lait maternel apporte notamment des probiotiques parmi lesquels les bactéries des genres *Bifidus* et *Lactobacillus*, dont l'effet bénéfique est connu depuis longtemps.

Avec 800 ml de lait maternel par jour, un nourrisson ingère environ un million de bactéries. De plus, d'autres éléments « non probiotiques » présents dans le lait maternel peuvent influencer la composition du microbiote des enfants allaités.

1: Interactions avec le microbiome intestinal



D'après Houghteling et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr.2015;60(3):294-307

Des HMO aux talents multiples

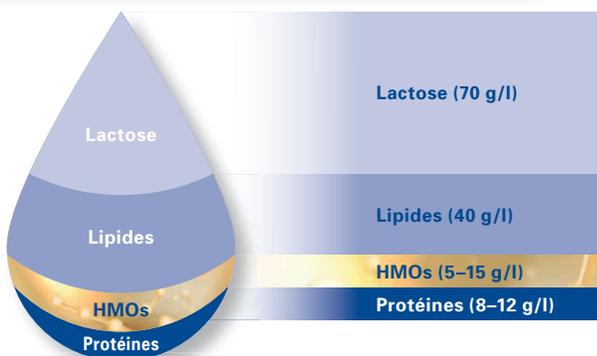
Parmi les nombreux composants qui exercent un effet protecteur, les oligosaccharides du lait maternel (Human Milk Oligosaccharides, HMO) jouent un rôle essentiel. Ces composants sont exclusivement présents dans le lait maternel. Après le sucre du lait (le lactose), et les lipides, les oligosaccharides constituent le troisième groupe des composants solides les plus abondants du lait maternel (Fig. 2).

Les HMO se caractérisent par une grande diversité de structures et de quantités. La composition individuelle du lait maternel en HMO

dépend de différents facteurs mais le HMO quantitativement le plus important est le 2'-fucosyllactose (2'FL), qui représente dans la plupart des cas environ un tiers de la quantité totale en HMO. (Fig. 3). Le 2'FL exerce, notamment, un effet bénéfique sur le microbiote des nourrissons allaités.

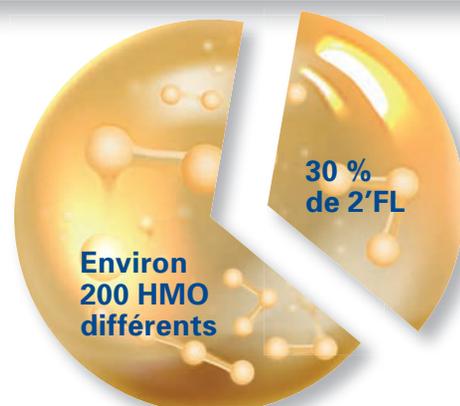
Depuis plus d'un siècle, les scientifiques et les pédiatres ont été fascinés par ces composants extraordinaires du lait maternel, par leur diversité, mais également par leurs effets sur l'organisme du nourrisson. Plus récemment, les avancées technologiques réalisées sur la fabrication des HMO ont permis de les étudier dans des études cliniques randomisées et contrôlées.

2: Troisième composant solide du lait maternel



Jantscher-Krenn et al. Minerva Pediatr 2012a; 64: 83-89

3: Le HMO le plus abondant du lait maternel : le 2'FL



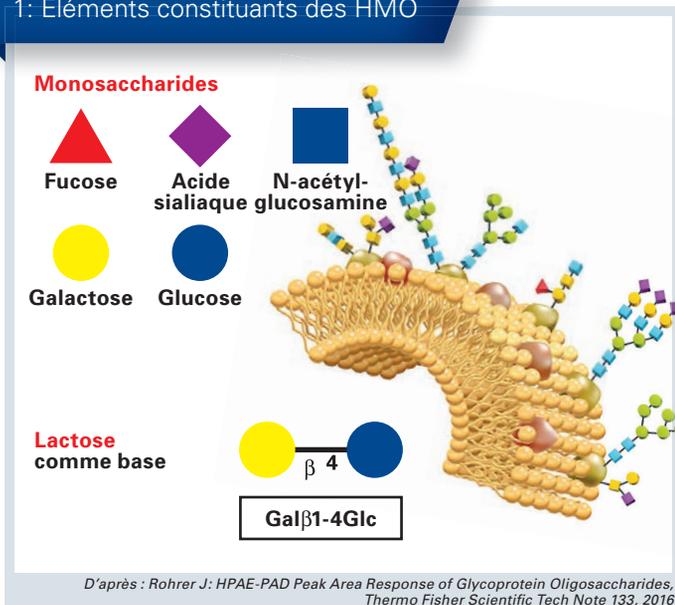
Kobata A, Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci, 2010

Glucides bioactifs du lait maternel

Les oligosaccharides du lait maternel (Human Milk Oligosaccharides, HMO) constituent des composants essentiels de l'alimentation des enfants allaités. A ce jour, la différence la plus importante entre le lait maternel et les formules infantiles est l'absence de HMO.

Les oligosaccharides du lait maternel présentent une structure spécifique, une grande variété de formes, et constituent le troisième composant le plus abondant du lait maternel. Les HMO sont formés à partir de cinq unités fondamentales. La base de tous les HMO est le lactose, qui est modifié dans la glande mammaire par un ajout de fucose, de N-acétyl-glucosamine et/ou d'acide sialique. Des structures complexes avec des liaisons spécifiques sont ainsi formées, ce qui explique la multifonctionnalité des HMO (Fig. 1).

1: Éléments constitutifs des HMO

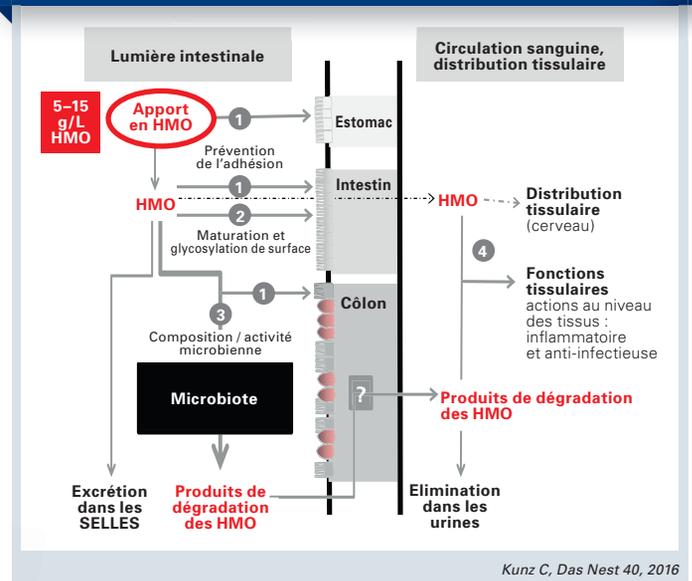


La concentration totale en HMO dans le lait maternel mature est comprise entre 5 et 15 g/l. Dans le colostrum, elle est encore plus élevée. Chez la plupart des mères, le 2'FL en constitue la plus grande proportion (environ 30 %).

Effet bifidogène

L'analyse de la composition microbienne de l'intestin des nourrissons allaités montre une prévalence nette des bactéries du genre *Bifidus* et une proportion plus faible de bactéries potentiellement pathogènes. La stimulation des bactéries du genre *Bifidus* par différents HMO limite l'infection par des substances pathogènes, comme l'a établi György dès 1955 (Fig. 2).

2: Absorption, métabolisme et fonctions potentielles des HMO



Il apparaît ainsi de plus en plus nettement que les HMO ont un rôle important dans la protection des nourrissons (Fig. 3).

- Les HMO favorisent la croissance des bactéries du genre *Bifidus* dans l'intestin du nourrisson.
- Les HMO servent de leurres pour les pathogènes. Ces derniers adhèrent aux HMO et l'ensemble formé est excrété dans les selles.
- Les HMO renforcent la fonction de barrière intestinale, ils empêchent l'adhésion des pathogènes potentiels aux cellules intestinales en les « reprogrammant ».
- Les HMO exercent un effet immuno-modulateur, ils contribuent au développement de réponses immunitaires équilibrées entre les lymphocytes Th1 et Th2.

3: Mécanismes d'action des HMO



HMO : Plus que de simples prébiotiques

Au cours des dernières années, il est devenu courant d'ajouter certains glucides, notamment des galacto-oligosaccharides (GOS) et des fructo-oligosaccharides (FOS) aux formules infantiles, avec la promesse qu'ils exercent un effet positif sur le développement du microbiote du nourrisson. Ces substances ne sont cependant pas identiques aux oligosaccharides humains (HMO). Les mécanismes d'action des HMO vont beaucoup plus loin que ceux des FOS/GOS.

La première différence est que les FOS sont totalement absents du lait maternel, et que les GOS ne sont présents qu'en quantités extrêmement faibles. Bien que ces prébiotiques FOS/GOS favorisent également la colonisation des bactéries bifidogènes dans l'intestin des nouveau-nés et des jeunes enfants, leur

effet est considérablement plus limité que celui des HMO. La raison provient de différences structurelles :

Les HMO présentent des structures et des liaisons beaucoup plus complexes que les FOS/GOS.

- Les FOS comprennent deux composants et un type de liaison aussi simple que celui de pièces de Lego
- Les GOS comprennent également deux composants, mais montrent différentes formes de liaison
- Les HMO comprennent au moins trois composants et montrent une multitude de liaisons différentes

De nombreuses fonctions des HMO dépendent de leur structure. C'est la raison pour laquelle les FOS/GOS ne sont pas en mesure de reproduire tous leurs mécanismes d'actions.

FOS/GOS

- Ils exercent une action moins sélective sur le microbiote intestinal
- Ils ne sont pas en mesure de « tromper » et d'éliminer les germes pathogènes
- Ils ne sont pas en mesure de renforcer directement la fonction de barrière intestinale
- Ils n'exercent aucun effet direct sur l'équilibre immunitaire

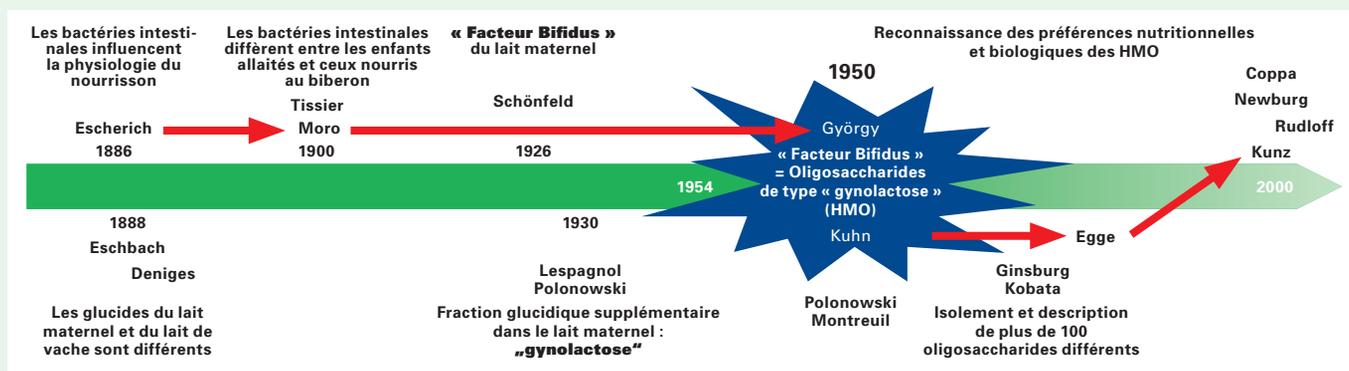
Les HMO permettent d'exercer un effet protecteur plus complet pour le nourrisson.

Sur la piste des oligosaccharides

La première description de micro-organismes tels que *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* remonte aux années 1900. Les premiers indices indiquant une différence de population bactérienne observée entre les fèces d'enfants allaités et de ceux nourris au biberon sont mis en évidence et associés aux types de glucides de l'alimentation des nourrissons. La fraction glucidique spécifique au lait maternel est alors appelée gynolactose. Puis, dans les années 50, les premiers oligosaccharides individuels du lait maternel sont identifiés.

Au cours des années qui ont suivi, on a découvert et classifié plus d'une douzaine de HMO. Au début du millénaire, des avancées impressionnantes ont été accomplies dans le développement des méthodes d'analyse de structure, même sur des quantités de lait extrêmement faibles. Parallèlement, il a également été possible de synthétiser des quantités plus importantes de HMO individuels en utilisant des procédés chimiques et biotechnologiques.

Après les investigations initiales de l'effet prébiotique, l'intérêt s'est progressivement porté sur les autres bénéfiques en matière de santé associés aux HMO. Les recherches portent actuellement sur la nature des oligosaccharides et la manière de les ajouter aux préparations pour nourrissons dans l'objectif de se rapprocher des bénéfices observés avec les HMO du lait maternel.



Un gigantesque bond en avant dans la recherche sur les HMO a été effectué dans les années 1950, lorsque le pédiatre Paul György et le chimiste Richard Kuhn ont démontré que le facteur de croissance de *Lactobacillus bifidus* (dénommé ultérieurement *Bifidobacterium bifidus*) existait dans le lait maternel sous forme d'oligosaccharides.

L'année 2012 a vu la première étude clinique portant sur une alimentation supplémentée en HMO, après que de nombreuses études in vitro et chez l'animal ont obtenu des résultats très prometteurs.

2'FL – sa teneur diffère dans le lait maternel

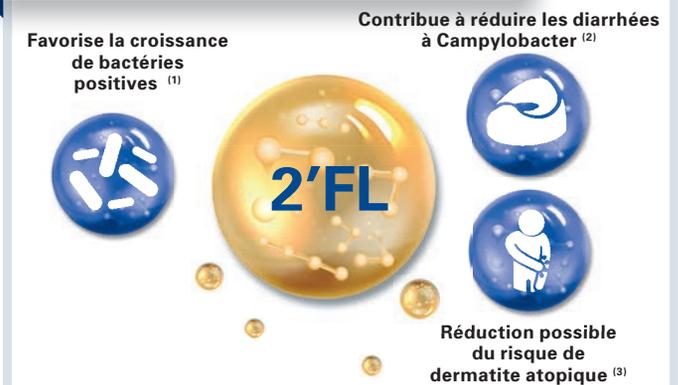
Une étude transversale a été menée sur la composition du lait de mères chinoises vivant dans trois villes importantes de Chine, afin de déterminer l'influence du moment de la lactation, du mode de naissance, du lieu de naissance et du statut sécréteur. Des échantillons prélevés chez 446 mères à différents stades de lactation (90 pour chaque phase) ont fait l'objet d'investigations quant à leur teneur en 10 HMO différents.

Résultats

- **Moment de la lactation** : Les teneurs de la majorité des HMO diminuent au cours de la lactation. En considérant tous les échantillons, la teneur en 2'FL passe de 2000 mg / kg en moyenne dans le lait de transition à 1300 dans le lait mature entre 2 et 4 mois. Entre 4 et 8 mois, la teneur a baissé à 1100 mg / kg en moyenne.
- **Lieu de naissance** : Contrairement à de précédentes études, les différences géographiques n'ont joué aucun rôle. Plus de 90 % des mères avaient les mêmes origines (le clan Han), ce qui pourrait expliquer ce résultat homogène.
- **Statut sécréteur** : Environ 21 % des échantillons ont montré une concentration de 2'-fucosylactose (2'FL) inférieure au seuil de quantification, ce qui correspond approximativement aux taux de non-sécrétrices dans les autres pays. Cependant, malgré cela, le 2'FL était présent dans tous les échantillons.

Austin S et al.: Temporal Change of the Content of 10 Oligosaccharides in the Milk of Chinese Urban Mothers. *Nutrients* 2016, 8, 346

1: Bénéfices du 2'FL dans le lait maternel



Le lait maternel contenant une forte teneur en 2'FL offre aux enfants allaités un certain nombre d'avantages pour leur santé. Les études actuelles confirment notamment la promotion de bactéries positives dans le microbiote du nourrisson, la réduction de certaines formes de diarrhée, ainsi que des effets possible sur le risque de dermatite atopique (Fig. 1).

1 Lewis ZT et al., *Microbiome*, 2015 · 2 Morrow AL et al., *J Paediatr.*, 2004
3 Sprenger N et al., *Eur J Nutr.*, 2016

Statut sécréteur et développement infantile

La teneur en HMO du lait maternel n'est pas la même chez toutes les femmes, des différences significatives étant observées en particulier au niveau de la concentration totale et en 2'FL. À cet égard, les caractéristiques génétiques constituent un élément déterminant (Fig. 2).

Un gène influence l'expression de la fucosyltransférase 2 (FUT2), l'enzyme permettant la synthèse du 2'FL. Alors que ce HMO représente chez la plupart des mères le HMO le plus important en quantité (« statut sécréteur »), chez environ 20 % d'entre elles, il n'est que peu ou pas présent (« statut non sécréteur »). Il semble que les groupes sanguins de Lewis aient également un rôle dans la quantité et la structure des HMO en agissant par l'intermédiaire d'un deuxième gène (FUT 3).

Dans une étude observationnelle ouverte, des échantillons de lait maternel ont été récoltés et analysés, et les paramètres anthropométriques des nourrissons correspondants régulièrement mesurés. Deux groupes d'enfants ont été identifiés en fonction des concentrations en 2'FL mesurées dans le lait (faible : non sécréteur ; élevée : sécréteur).

Jusqu'au quatrième mois (fin de suivi), il n'a été observé aucune différence entre les 2 groupes concernant le poids corporel, la taille, l'IMC et le périmètre crânien, quel que soit le sexe. Les différences de concentration en 2'FL n'ont pas eu d'influence sur la croissance des nourrissons.

2: La teneur en 2'FL est dépendante du statut sécréteur



1 Lewis ZT et al., *Microbiome*, 2015 · 2 Jantscher-Krenn, Bode: *Minerva Paediatr.* 2012

Sprenger N et al. (2017): Longitudinal change of selected human milk oligosaccharides and association to infants' growth, an observational, single center, longitudinal cohort study. *PLoS ONE* 12(2): e0171814.

« Nous sommes au début d'une nouvelle ère en nutrition infantile »



Entretien avec le Professeur Clemens Kunz

Institut des sciences de l'alimentation,
Université Justus-Liebig, Giessen

? *Professeur Kunz, vous effectuez des recherches depuis de nombreuses années dans ce domaine et vous êtes l'un des meilleurs spécialistes des HMO. De nombreuses publications parlent maintenant de ces oligosaccharides : sont-ils vraiment une panacée ?*

Les bénéfices des HMO pour les nourrissons sont apparemment très divers, comme nous l'avons appris des études précliniques ; cependant, les recherches cliniques ne font que commencer en ce qui concerne les nourrissons. Bien entendu, il ne faut pas parler d'un remède miraculeux, cependant leurs influences positives, notamment sur le microbiome et sur les troubles gastro-intestinaux, semblent prometteurs. C'est ce que les résultats des premières études cliniques chez les nourrissons suggèrent jusqu'à présent. Si ces recherches sont menées depuis longtemps, nous ne sommes encore qu'au début de leurs applications pratiques.

? *La présence des HMO est considérée comme la différence la plus importante de composition entre le lait maternel et les formules infantiles conventionnelles. Cet écart peut-il être comblé avec une supplémentation ?*

En effet, les HMO représentent la plus grande différence de la composition entre le lait maternel et les formules infantiles. Cela est dû au fait que ces oligosaccharides, qui sont typiques du lait maternel humain, ne sont pas présents dans le lait de vache ou seulement sous forme de traces. De même, les prébiotiques, qui ont précédemment été utilisés pour favoriser les bifidobactéries dans le microbiote intestinal, ne sont pas comparables aux HMO, bien qu'ils soient presque toujours utilisés, également dans les études scientifiques. La disponibilité des HMO individuels en quantités plus importantes signifie que nous sommes au début d'une nouvelle ère de recherche en nutrition infantile, en particulier en ce qui concerne leur influence sur la santé. Bien que l'écart dont nous avons parlé précédemment ne soit pas complètement comblé pour des raisons de coût, je suppose que nous serons en mesure de le faire avec les composants principaux.

? *Bien qu'il existe une multitude de HMO, certains d'entre eux ont-ils une signification particulière ?*

Les HMO montrent une diversité structurale extrêmement élevée. Cent cinquante à deux cents molécules ont été identifiées jusqu'à présent. Compte tenu de leur composition complexe, ils sont prédestinés à la multifonctionnalité qui leur a été conférée. Cinq à sept HMO individuels forment le groupe principal; ceux-ci comprennent bien sûr le 2'-fucosyllactose (2'FL), qui occupe actuellement une place particulière dans la recherche.

? *Le statut sécréteur / non-sécréteur de la mère a-t-il une influence ? Quelles sont les conséquences pour la santé du nourrisson ?*

Le lait de chaque mère peut varier de manière considérable. Cela dépend par exemple de si on considère le lait maternel sécrété au cours des premiers jours après la naissance ou ultérieurement. Des variations significatives proviennent également du statut sécréteur ou non sécréteur de la mère. L'origine de ce statut provient d'un gène situé dans la glande mammaire qui code pour une enzyme, la fucosyltransférase 2 (FUT2). Cette enzyme modifie les structures de base des HMO. Par ailleurs, elle agit également sur le profil des HMO, et sur la quantité d'HMO neutres et par conséquent sur la quantité totale de HMO. Par exemple, le 2'FL est le principal composant du lait dit « sécréteur », tandis que dans le « lait non sécréteur » cet oligosaccharide est absent. En Europe, environ 80 % des mères sont dites « sécrétrices » et 20 % sont « non sécrétrices ». Il est extrêmement intéressant à cet égard de constater que ce statut sécréteur/non sécréteur fait actuellement l'objet de vives discussions en relation avec les maladies bactériennes et virales. Il est bien établi que par exemple, dans le cas des statuts sécréteurs, la viabilité en cas d'infection à norovirus est très supérieure à celle des statuts non sécréteurs, tandis que les statuts non sécréteurs sont exposés à un risque supérieur de développer la maladie de Crohn.

? *Vous attendez par conséquent avec impatience que les résultats des expérimentations in vitro et des études chez l'animal soient vérifiés dans les études cliniques ?*

Entre-temps, nous réalisons une multitude d'études in vitro et sur l'animal, qui ont pour certaines d'entre elles donné naissance à des hypothèses assez audacieuses. Bien que ces études soient très importantes, nous devons garder à l'esprit que transposer leurs résultats chez les nourrissons n'est pas sans difficulté. Les études cliniques contrôlées et randomisées de qualité sont nécessaires pour permettre des conclusions non contestables. Toutefois les résultats préliminaires sont prometteurs à cet égard.

? *Toute supplémentation soulève le problème de la tolérance. Cela s'applique-t-il également à l'utilisation des HMO dans les formules infantiles ?*

Des études comparatives réalisées par Puccio et al., mais également par Marriage et al., sur des nourrissons ayant reçu des HMO, ont montré qu'il n'existait aucune différence au niveau des paramètres anthropométriques comme la taille, le poids et le périmètre crânien comparé à des enfants allaités ou ayant reçu une préparation standard. L'aspect nouveau de ces études est que les HMO utilisés étaient identiques à ceux du lait maternel. Le 2'FL a été considéré comme sûr par l'EFSA en Europe, mais également par la FDA aux États-Unis.

? *Professeur Kunz, dans quels domaines attendez-vous les progrès les plus importants dans la recherche sur les HMO ?*

Des études cliniques essentielles seront publiées dans les prochains mois, qui permettront de confirmer ou non les hypothèses qui étaient basées sur nos investigations in vitro. En tout état de cause, l'utilisation des HMO dans les formules infantiles deviendra plus spécifique. Compte tenu de la complexité de ce sujet, nous devrons à mon avis nous concentrer sur quelques HMO particulièrement significatifs.



Impact sur le microbiote

Les formules infantiles peuvent désormais être supplémentées en 2'FL seul ou en association avec par exemple le HMO LNnT. Ces HMO sont identiques à ceux présents dans le lait maternel. Ils sont tous les deux considérés, en Europe et aux États-Unis, comme sûrs (statut « nouvel aliment » par l'EFSA, statut GRAS par la FDA). L'objectif de l'étude Puccio et al. était d'évaluer l'innocuité d'une formule infantile, supplémentée avec deux HMO et son impact sur le microbiote des nourrissons.

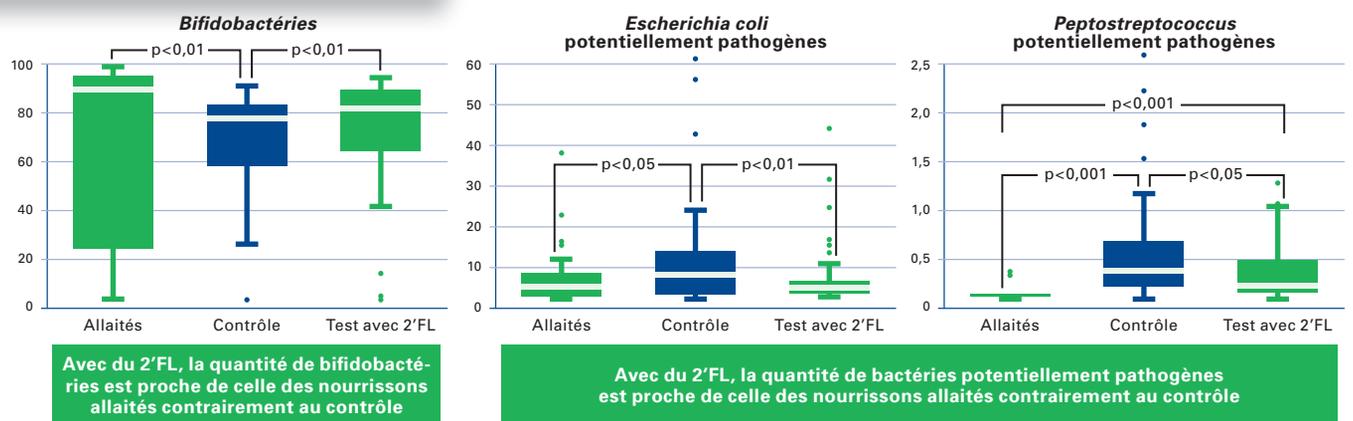
L'évolution du poids a été similaire dans les deux groupes, de même que les symptômes digestifs et les schémas comportementaux. Dans le groupe HMO, le nombre d'infections a été significativement inférieur au groupe contrôle.

En ce qui concerne l'analyse du microbiote (à 3 mois), les analyses statistiques ont montré une similarité au niveau de la teneur en certaines souches bénéfiques, comme les bifidobactéries, entre les nourrissons du groupe test et ceux du groupe allaité, alors que les selles des nourrissons recevant la formule

sont plus proches de celles des enfants allaités et significativement différentes de celles du groupe contrôle sans HMO.

La formule infantile supplémentée avec 2'FL et LNnT est sûre, bien tolérée et favorise une croissance normale appropriée à l'âge. En ce qui concerne l'impact sur le microbiote, l'ajout de HMO permet d'observer des populations bactériennes plus proches de celles observées chez les enfants allaités.

1: Abondance bactérienne spécifique



Des nouveau-nés en bonne santé, âgés de 0 à 14 jours, ont reçu dans le cadre d'une étude randomisée une formule infantile standard (groupe de contrôle, n = 87) ou supplémentée avec 1,0 g/l de 2'FL et 0,5 g/l de LNnT (groupe test, n = 88) jusqu'au 6e mois. Tous les enfants ont ensuite reçu une préparation de suite standard sans HMO du 6e au 12e mois. Un groupe non randomisé d'enfants allaités a été ajouté en comparaison.

Le contrôle en contenait significativement moins (Fig. 1). Le même constat a pu être fait sur des souches potentiellement pathogènes, significativement moins présentes dans les groupes test et allaités (Fig. 1). Les toxines A/B de *Clostridium difficile* ont été mises en évidence près de deux fois plus fréquemment dans le groupe contrôle que dans le groupe test (26 % vs 14 %). De même, les « signatures métaboliques » du groupe test avec 2'FL

Puccio G et al.: Effects of Infant Formula With Human Milk Oligosaccharides on Growth and Morbidity: A Randomized Multicenter Trial. JPGN 2017;64: 624-631

Croissance et tolérance des formules infantiles avec HMO

L'objectif de cette étude prospective randomisée est de clarifier les effets d'une supplémentation de formules infantiles avec des HMO sur la croissance des nourrissons et la tolérance. En outre, la densité calorique a été ajustée à celle du lait maternel.

Des enfants en bonne santé (poids de naissance > 2 490 g) ont été recrutés à partir du 5e jour de vie. Les enfants non allaités ont reçu par randomisation jusqu'à leur 119e jour de vie l'une des trois formules expérimentales. Celles-ci présentaient la même teneur en calories, en protéines et en lipides, la même quantité totale de glucides, et chacune contenait des galacto-oligosaccharides (GOS). Deux formules ont en outre été supplémentées en différentes quantités (0,2 ou 1,0 g/l) de 2'-fucosyl-lactose (2'FL), la proportion de GOS ayant été réduite de manière proportionnelle pour conserver la même quantité totale de glucides.

Les trois groupes ont été comparés versus un groupe de référence allaité (n = 65). Il n'a été observé aucune différence significative au niveau du poids, de la taille et du périmètre crânien. Toutes les formules infantiles ont été bien tolérées et ont entraîné des valeurs classiques de consistance des selles, du nombre de selles par jour ainsi que de la fréquence des régurgitations ou des vomissements après le repas. Le 2'FL était présent dans le sang et l'urine des enfants ayant reçu les formules supplémentées en 2'FL.

Une croissance comparable a été observée pour une formule infantile présentant une densité calorique similaire au lait maternel. Les formules supplémentées en 2'FL ont été bien tolérées et les profils en 2'FL dans le sang et les urines ont été similaires à ceux des enfants allaités.



Marriage BJ et al.: Infants Fed a Lower Calorie Formula With 2'FL Show Growth and 2'FL Uptake Like Breast-Fed Infants. *JPGN* 61.6 (2015): 649-658

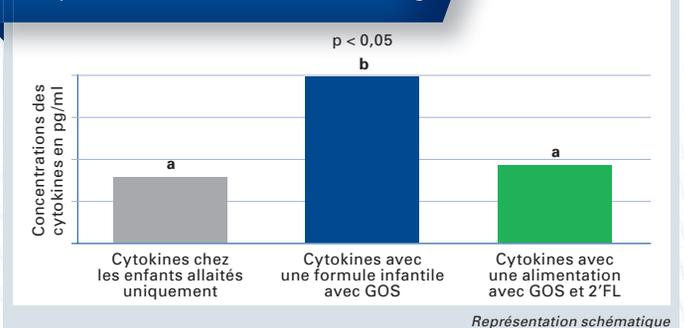
Effet du 2'FL sur le système immunitaire

Les HMO exercent également un effet immunomodulateur. L'objectif d'une sous-étude de l'étude Puccio mentionnée juste avant a été d'examiner, sur la base de biomarqueurs, l'effet d'une formule infantile supplémentée en 2'FL sur le système immunitaire. Dans cette sous-étude, des échantillons sanguins supplémentaires ont été prélevés chez les enfants à six semaines (n = 31-42/groupe). Les cytokines sont des marqueurs importants de l'activité immunitaire. Une augmentation de leur concentration indique par conséquent la présence d'une inflammation dans l'organisme.

Les enfants allaités et ceux ayant reçu la formule expérimentale supplémentée en 2'FL présentaient des profils en cytokines proches avec une concentration significativement inférieure (Fig. 1) à celle des enfants du groupe contrôle (formule infantile supplémentée en GOS uniquement).

Les données indiquent que la formule infantile supplémentée en 2'FL a permis d'obtenir des valeurs inférieures de cytokines inflammatoires dans le plasma, similaires à celles observées chez les enfants allaités par rapport au groupe de référence.

1: Cytokines mesurées dans le sang



Goehring KC et al.: Similar to Those Who Are Breastfed, Infants Fed a Formula Containing 2'-Fucosyllactose Have Lower Inflammatory Cytokines in a Randomized Controlled Trial. *The Journal of Nutrition*, 146 (2016), 12, 2559-2566

Effet des HMO sur les infections à rotavirus

Les oligosaccharides du lait maternel exercent des effets antimicrobiens et immunomodulateurs. Il a pu être démontré chez des porcelets infectés par des rotavirus que les HMO diminuaient la durée des diarrhées induites par les rotavirus.

Dans cette étude, les effets des HMO et des prébiotiques FOS/GOS ont été mesurés sur la population des cellules immunitaires de porcelets infectés ou non infectés par un rotavirus. Pour cela, des animaux nouveau-nés ont reçu une alimentation supplémentée avec 4 g/l de HMO (2'-fucosyllactose, lacto-N-néotétraose, 6'-sialyllactose, 3'-sialyllactose et acide sialique libre), ou une alimentation contenant 3,6 g/l de galacto-oligosaccharides à chaîne courte et 0,4 g/l de fructo-oligosaccharides à chaîne longue. Après 10 jours, la moitié des animaux ont été infectés par un rotavirus porcin.

L'infection a modifié la population des cellules immunitaires. Bien qu'on ait observé un raccourcissement de la durée de la diarrhée dans les 2 groupes par rapport à une population non supplémentée, des différences ont été observées au niveau des mécanismes immunitaires mis en jeu.

En particulier, les HMO favorisent l'expression de l'ARNm des cytokines de la muqueuse iléale (IFN-g, IL-10) cinq jours après l'infection, tandis que les prébiotiques (FOS/GOS) favorisent la réponse par IgM spécifiques aux rotavirus. De plus, que ce soit dans les populations infectées ou non infectées, la présence d'HMO augmente le nombre de cellules NK et de lymphocytes T à mémoire.

Conclusion : Les HMO ont été plus efficaces que les prébiotiques (FOS/GOS) pour entraîner des changements au niveau des cellules immunitaires systémiques et gastro-intestinales chez les porcs. Cette étude préclinique a permis d'évaluer les effets potentiels des HMO sur le système immunitaire dans le cadre d'une infection virale.

Comstock SS et al.: Dietary Human Milk Oligosaccharides but Not Prebiotic Oligosaccharides Increase Circulating Natural Killer Cell and Mesenteric Lymph Node Memory T Cell Populations in Noninfected and Rotavirus-Infected Neonatal Piglets. J Nutr 2017;147:1041-7

Le déficit en HMO – un indicateur du risque d'ECUN

L'incidence de l'entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN) est significativement inférieure chez les enfants allaités que chez les nourrissons prématurés nourris au biberon. Les formules infantiles ne contiennent pas de HMO, comme par exemple le disialyl-lacto-N-tétraose (DSLNT). Dans des études sur les animaux, il a été montré que les HMO limitent la survenue d'ECUN. Cependant, il n'a pas été établi jusqu'à présent si cet effet se produisait également chez des nourrissons humains prématurés.

L'ECUN est l'une des pathologies intestinales les plus fréquentes chez les enfants prématurés. Des indicateurs fiables permettant de reconnaître précocement les enfants exposés à un risque augmenté sont aussi peu nombreux et urgemment nécessaires que les traitements permettant de prévenir et/ou de traiter l'ECUN.

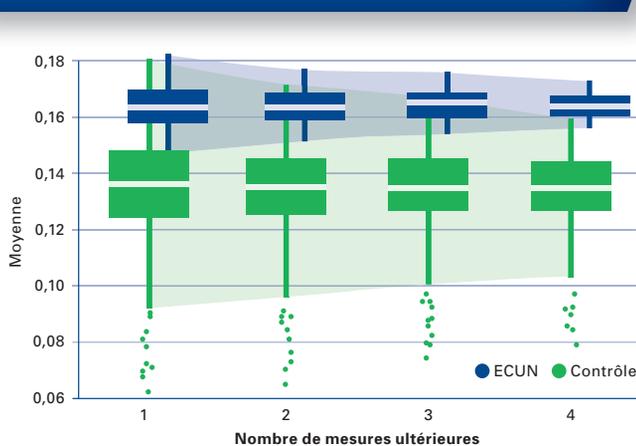
L'hypothèse selon laquelle les nourrissons prématurés recevant un lait maternel contenant de faibles concentrations de DSLNT seraient davantage exposés au risque de développer une ECUN que ceux recevant des concentrations plus élevées de DSLNT est-elle confirmée ? Dans une étude de cohorte multicentrique, 200 mères et leurs enfants prématurés présentant un faible poids de naissance ont été recrutés. Ces enfants ont principalement reçu le lait de leur mère. La composition en HMO du lait maternel a été analysée au cours des 28 premiers jours suivant la naissance, et chaque cas d'ECUN a été comparé à cinq contrôles. Huit enfants de la cohorte ont développé une ECUN (stade Bell 2 et/ou 3). Ce pourcentage de 4 % observé au cours de l'étude a correspondu aux prévisions statistiques. Chez ces cas, les concentrations de DSLNT du lait maternel étaient significativement inférieures à celles du groupe de contrôle (Fig. 1).

Conclusion : La teneur en DSLNT du lait maternel est un indicateur non invasif potentiel permettant d'identifier les enfants présentant un risque majoré d'ECUN et d'examiner le lait de mères donneuses vis-à-vis de ce risque.

En outre, il est du coup possible d'utiliser le DSLNT comme modèle naturel d'un nouvel agent thérapeutique contre ce trouble dévastateur.

Autran CA et al.: Human milk oligosaccharide composition predicts risk of necrotising enterocolitis in preterm infants. Gut 2017;0:1-7

1: Augmentation des cas d'ECUN en cas de déficit en DSLNT



Comment agissent les HMO dans des régions présentant des taux élevés d'infections ?

Les HMO jouent un rôle important dans la santé des nourrissons comme substrats des bactéries intestinales bénéfiques. Cependant, quel est l'effet des HMO dans les régions où les taux d'infections sont élevés ?

Pour cela, la composition en HMO du lait maternel et le microbiote intestinal infantile de 33 couples mère/enfant ont été évalués en Gambie, 4, 16 et 20 semaines en post-partum. Les relations entre HMO, microbiote, morbidité infantile et croissance infantile ont été analysées.

Les données indiquent que le HMO lacto-N-fucopentaose I est associé à une moindre morbidité infantile. Le 3'-sialyllactose s'est avéré être un bon indicateur du poids de l'enfant par rapport à l'âge. Comme le trio HMO, microbiote et santé infantile est corrélé, la relation entre la santé de l'enfant et son microbiote a fait l'objet d'investigations. Tandis que les bifidobactéries étaient généralement dominantes dans l'intestin, les bactéries *Diarrhoea* et *Prevotella* ont montré une corrélation négative avec la morbidité. Les bactéries du genre *Bacteroides* étaient plus présentes chez les enfants présentant des taux anormaux de calprotectine, un indicateur de l'inflammation.

Il doit être souligné que les mères ayant allaité au cours des mois humides de l'année (juillet à octobre) ont produit significativement moins de HMO que les mères ayant allaité au cours de la période sèche (novembre à juin).

Résultats :

Certains types de HMOs

- sont associés au développement d'un microbiote spécifique
- protègent contre la morbidité
- sont des indicateurs de la croissance
- réagissent aux conditions environnementales

Davis CJJ et al.: *Growth and Morbidity of Gambian Infants are Influenced by Maternal Milk Oligosaccharides and Infant Gut Microbiota*. Nature, Scientific Reports, Jan 12, 2017

Les HMO favorisent les bactéries bénéfiques et ralentissent les germes pathogènes nocifs

Les oligosaccharides du lait maternel (HMO) assurent dans l'intestin des nourrissons des effets sur certaines espèces spécifiques de *Bifidobacterium* et de *Bacteroides*. Cependant, peu d'informations sont disponibles jusqu'à présent sur leurs effets sur les *Enterobacteriaceae*. Ces bactéries sont associées à la survenue de cas d'entérocolite nécrosante (ECUN), en particulier chez les enfants prématurés.

Dans cette étude, la croissance in vitro de souches individuelles d'*Enterobacteriaceae*, ainsi qu'en combinaison avec des *Enterobacteriaceae*, qui ont été obtenues à partir de fèces enrichies de porcelets, a été évaluée en présence d'HMO ou d'autres glucides.

Aucune de ces souches ne s'est développée sur le 2'-fucosyl-lactose (2'FL), le 6-sialyl-lactose (6'SL) ou le lacto-N-néo-tétraose (LNnT). Cependant, certaines souches ont été en mesure d'utiliser les galacto-oligosaccharides (GOS), la maltodextrine pour leur croissance, comme pour le milieu de référence avec le glucose.

Conclusion : Contrairement aux prébiotiques conventionnels (FOS/GOS), le 2'FL et le 6'SL n'ont pas entraîné une augmentation des *Enterobacteriaceae*. Les HMO favorisent par conséquent plus particulièrement les souches bactériennes bénéfiques

Hoeflinger JL et al.: *In Vitro Impact of Human Milk Oligosaccharides on Enterobacteriaceae Growth*. J. Agric. Food Chem. 2015, 63, 3295–3302

Nutrition de la mère et microbiote infantile ?

Il est bien établi que le statut nutritionnel de la mère, en particulier en cas de surpoids, a une influence sur la croissance et le développement du nourrisson.

Des scientifiques du Collège de médecine Baylor, Houston, Texas et de l'Université de Californie, San Diego, La Jolla supposent qu'il existe une relation entre les changements du microbiote du lait maternel, et par conséquent les HMO qui sont transmis aux nourrissons, et l'alimentation de la mère. Des études antérieures avaient déjà démontré qu'une nutrition riche en lipides au cours de la grossesse et l'allaitement exerçait un effet à long terme sur le microbiote intestinal de l'enfant. Dans cette étude, un changement de la nutrition maternelle (lipides vs glucides, consommation de sucres particuliers, etc.) a été associé à des changements du microbiote du lait maternel et des HMO qu'il contient. Cela conduit à la conclusion que le microbiote du nourrisson est modifié en fonction de la nutrition de la mère.

Selon le directeur scientifique de l'étude, de futures études devraient permettre l'émergence de recommandations nutritionnelles pour les mères allaitant afin de favoriser un microbiote sain chez l'enfant.

Données présentées par Kristen Meyer, Département d'obstétrique et de gynécologie au Collège de médecine Baylor, Houston, lors du congrès annuel de la Société de médecine maternelle et fœtale, « Congrès sur la grossesse », 21 janvier 2017



Le manque de sommeil : une erreur que l'on paie plus tard

L'une des conséquences d'une nuit de sommeil trop courte est que vous assimilerez davantage de calories le lendemain.

Une méta-analyse menée au King's College de Londres a établi une corrélation entre la privation de sommeil et une augmentation de l'absorption calorique. Onze investigations, menées chez un total de 172 volontaires sains âgés d'au moins 18 ans, ont été incluses dans l'étude, la plupart étant des observations effectuées dans un centre d'étude du sommeil. Une partie des volontaires n'a dormi que 3,5 à 5,5 heures par nuit, par rapport au groupe de contrôle (7 à 12 heures).

Au cours des 24 heures suivantes, la consommation énergétique et le métabolisme ont été déterminés au repos.

Comparé au groupe contrôle, la consommation énergétique des volontaires ayant moins dormi a été supérieure de 385 calories en moyenne (environ quatre à cinq tranches de pain), et ils ont mangé relativement plus de lipides et moins de protéines. La quantité de glucides, par contre, a été similaire.

Différentes causes peuvent être avancées pour expliquer ce phénomène. Une perturbation de l'horloge interne pourrait entraîner une libération de certaines hormones comme la leptine, l'hormone de satiété, et la ghréline, qui stimule l'appétit.

Al Khatib HK, Harding SV, Darzi J, Pot GK: The effects of partial sleep deprivation on energy balance: a systematic review and meta-analysis. European Journal of Clinical Nutrition 71, (2017), 614-624 (2017)

Publication:

Nestlé Nutrition Institute
France

77446 Marne-la-Vallée Cedex

www.nestlenutrition-institute.org/country/fr

Rédacteurs : Dr Thierry Hanh, Marine Le Bris, Bérénice Delmas

Réalisation : Ichnepress, 84163 Marklkofen, Aigen 1
Werbeagentur Bauerkämper, 85445 Aufkirchen, Eichenring 6a

Images: Nestlé, Konstantin Yuganov@fotolia.com, Amelia Fox/
Dmitry Sunagatov/JenkoAtaman/Anatomy Insider/pixeljack/
Wayhome Studio@adobestock, privat

© Nestlé Nutrition Institute France

Inscrivez-vous au site Nestlé Nutrition Infantile France

En vous inscrivant, vous aurez accès à la totalité du contenu du site NNI France – notamment des publications sur des sujets de nutrition pédiatrique, des vidéos des congrès scientifiques récents, les dernières actualités ...



1000 premiers jours



Allergie



Troubles digestifs



Nestlé
Nutrition Institute

Le site Internet NNI offre un accès rapide aux actualités médicales et nutritionnelles
www.nestlenutrition-institute.org/country/fr