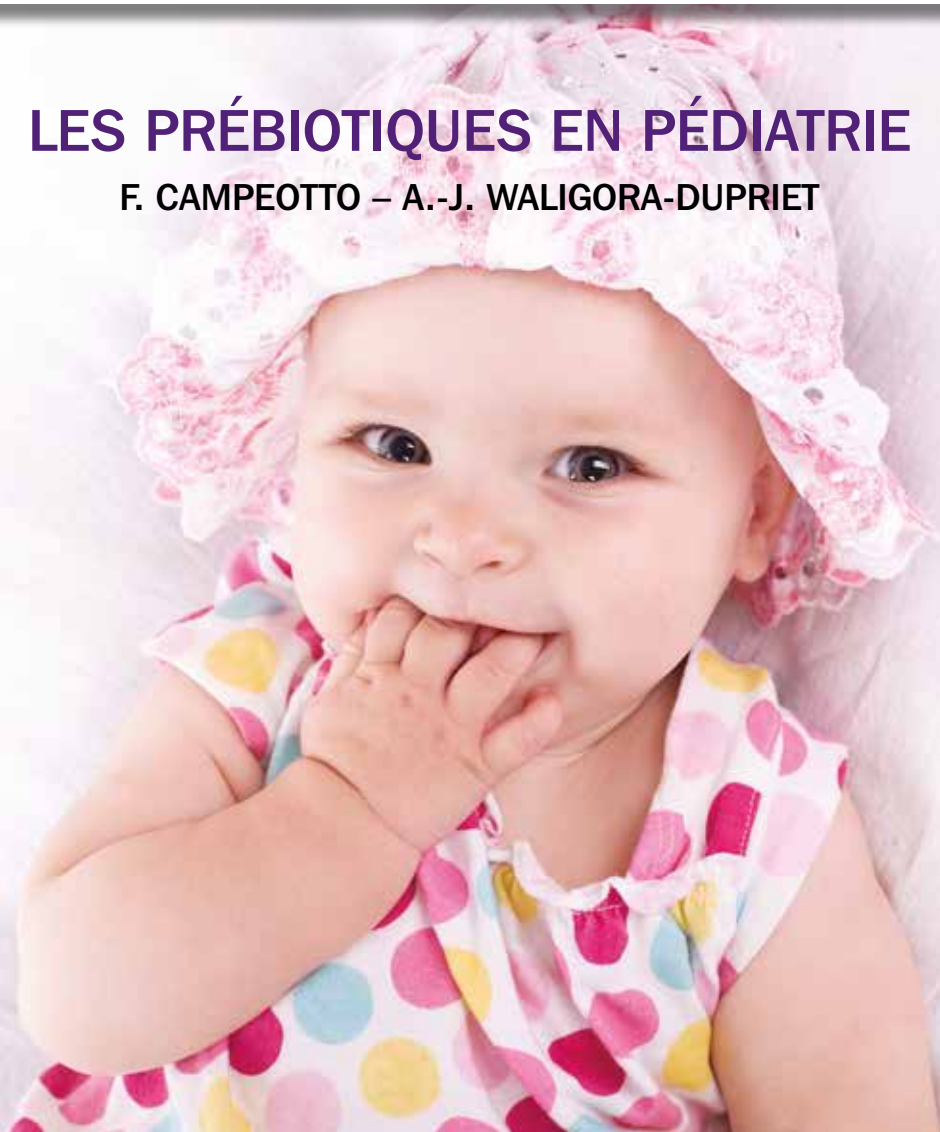


LES PRÉBIOTIQUES EN PÉDIATRIE

F. CAMPEOTTO – A.-J. WALIGORA-DUPRIET



LES PRÉBIOTIQUES EN PÉDIATRIE

F. CAMPEOTTO¹, A.-J. WALIGORA-DUPRIET²

¹ Pédiatre, Service de Gastroentérologie Pédiatrique, Hôpital Necker, PARIS,
Laboratoire de Microbiologie, EA 4065, Faculté de Pharmacie, Université Paris Descartes,

² Pharmacien, Laboratoire de Microbiologie, EA 4065,
Faculté de Pharmacie, Université Paris Descartes.

Les prébiotiques, leur définition et leurs intérêts, sont assez mal connus de la population en général mais aussi des professionnels de santé. En effet, dans un sondage mené auprès de 200 adultes américains (patients hospitalisés), seulement 11 % connaissaient le terme “prébiotiques” et seulement 7 % reconnaissaient la définition correcte parmi 5 choix [1]. Dans une enquête similaire réalisée auprès de 245 professionnels de santé (dont 100 médecins), seulement 22 % connaissaient les prébiotiques [2]. Il y a également une confusion sur les différences entre les probiotiques et les prébiotiques.

Les recherches scientifiques sur le microbiome intestinal (le patrimoine génétique du microbiote intestinal), le microbiote intestinal (l'ensemble des micro-organismes de notre intestin) et leur modulation par les probiotiques et les prébiotiques, sont en plein essor actuellement et tout particulièrement dans le but de démontrer un bénéfice sur la santé de l'Homme. C'est un des grands défis scientifiques de ce début du XXI^e siècle.

Les prébiotiques sont des acteurs majeurs de la modulation de ce microbiote et c'est pour cela que nous nous y intéressons et tout particulièrement dès le plus jeune âge.

Définition actuelle des prébiotiques

Les prébiotiques, découverts pour leur activité bénéfique sur les bactéries du genre *Bifidobacterium* dans les années 1950 [3], suscitent un intérêt croissant de la part du monde scientifique, des industriels et des consommateurs comme en témoigne la **figure 1**. En conséquence, il est essentiel d'avoir une définition consensuelle de ces produits, reconnue aussi par les autorités de santé [4]. Un prébiotique a été initialement défini comme “un ingrédient alimentaire non digestible qui stimule de manière sélec-

tive, au niveau du côlon, la multiplication ou l'activité d'un ou d'un nombre limité de groupes bactériens susceptibles d'améliorer la physiologie de l'hôte” [5]. À cette époque, les groupes bactériens considérés étaient les *Bifidobacterium* et les *Lactobacillus*, genres reconnus comme bénéfiques pour la santé de l'hôte. Par la suite, l'EFSA (*European Food Safety Authority*) a indiqué que les preuves de changement de microbiote intestinal n'étaient pas en soi un avantage, et a demandé la démonstration d'un effet physiologique ou d'un effet bénéfique lors d'études d'intervention [6]. Elle a adopté la définition du prébiotique de la FAO (*Food*

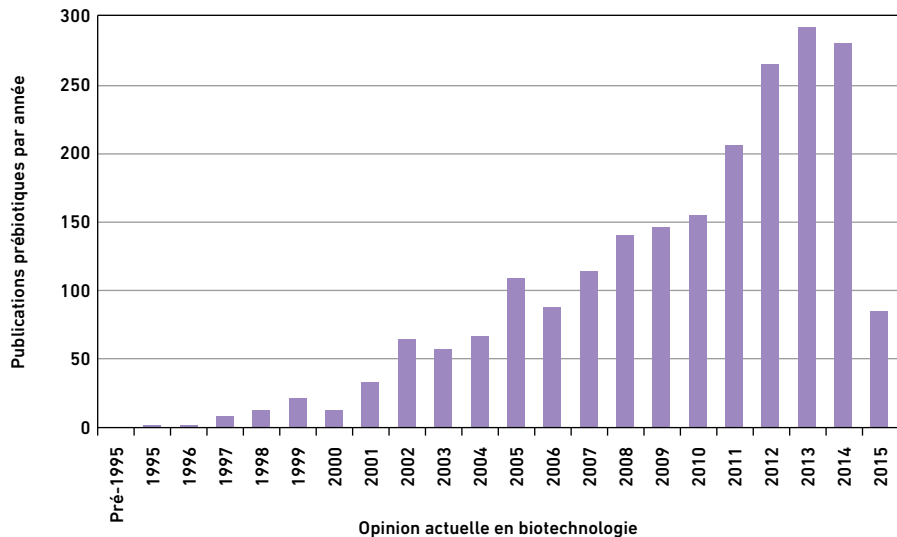


Fig. 1 : Nombre de publications sur les prébiotiques retrouvées dans PubMed (termes de recherche = prébiotic* ET bacteria NOT origines NOT inorganiques). Les données incluent les publications jusqu'en mai 2015 [4].

and Agriculture Organization of the United Nations) qui stipule la nécessité d'un bénéfice pour la santé [7].

Les prébiotiques sont donc des ingrédients alimentaires non digestibles qui stimulent la croissance et/ou l'activité des bonnes bactéries dans le système digestif avec un bénéfice pour la santé humaine. Les mécanismes potentiels comprennent la fermentation de ces prébiotiques par le microbiote intestinal et la production par ce microbiote de composants (métabolites) favorisant la santé.

À titre d'exemple, un prébiotique peut être une fibre, mais une fibre n'est pas forcément un prébiotique. En 2015, Bindels *et al.* [8] ont proposé de mettre le microbiote intestinal au centre de cette définition sans considérer une action sélective sur un groupe bactérien en particulier. Ainsi, les prébiotiques ne seraient pas définis par leur activité sur les *Bifidobacterium* ou les *Lactobacillus* mais pourraient agir par l'intermédiaire d'autres groupes bactériens comme les *Bacteroides*. Cela permettrait d'élargir les composés reconnus comme prébiotiques et de ne pas les limiter aux hydrates de carbone.

En résumé, le dernier consensus datant de 2016 de l'Association scientifique internationale pour les probiotiques et les prébiotiques (ISAPP) a défini les prébiotiques comme "un substrat sélectivement utilisé par les micro-organismes de l'hôte et lui conférant un avantage pour la santé" [9].

■ Qui sont-ils ?

Actuellement, les prébiotiques incluent de nombreux composés comme le lactulose, les gels de pectine, l'inuline, les oligosaccharides (fructo-oligosaccharides et galacto-oligosaccharides). Ces composés sont présents naturellement dans des plantes, fruits ou légumes tels que le topinambour, la racine de chicorée (source d'inuline), les oignons, les bananes et l'ail. Les prébiotiques sont aussi incorporés dans une large gamme de produits agro-alimentaires pour remplacer les graisses et les sucres tout en améliorant la texture en bouche. Dans certains cas, la stabilité thermique de ces produits est améliorée avec d'autres propriétés sensorielles, texturales et avantages physiologiques [10].

Nous traiterons uniquement des prébiotiques utilisés dans les formules infantiles, c'est-à-dire les oligosaccharides (OS).

Il est admis que le lait maternel est la référence en matière de nutrition infantile (OMS). Il est l'aliment idéal pour les nouveau-nés et les nourrissons. Les oligosaccharides sont le troisième composant le plus répandu dans le lait maternel après le lactose et les lipides (12 à 13 g/L dans le lait mature vs 20 à 25 g/L dans le colostrum). Les oligosaccharides du lait maternel sont constitués d'un mélange complexe de glycanes, leur diversité est extrêmement importante avec plus de 100 molécules différentes.

Trois classes d'oligosaccharides ont été mises en évidence dans le lait humain : les oligosaccharides neutres fucosylés (dont le 2'fucosyllactose ou 2'FL), les oligosaccharides neutres non fucosylés (dont le lacto-N-neotetraose ou LNnT), et les oligosaccharides acides (dont le 3'sialyllactose, 3'SL, et le 6'sialyllactose, 6'SL) [11-13]. En raison de leur structure (liaison bêta-glycosidique), ils ne sont pas hydrolysables par les enzymes digestibles humaines et ne sont pas assimilables au niveau de l'intestin grêle [14]. Ils servent donc de substrats à certains groupes bactériens, les bifidobactéries, qui, de ce fait, sont à un haut niveau chez les enfants allaités [15]. Leur taux et leur diversité subissent des variations interindividuelles et intraindividuelles en fonction de l'étape de la lactation et de l'âge gestationnel. La variabilité des oligosaccharides du lait maternel est plus grande dans le lait provenant des mères qui accouchent prématurément que dans celui de celles qui accouchent à terme [16].

Les prébiotiques et le microbiote intestinal

Les oligosaccharides jouent un rôle dans l'établissement du microbiote intestinal du nourrisson. L'implantation de ce microbiote en période néonatale constitue donc un événement essentiel dans le développement du nourrisson, immature tant au niveau digestif qu'immunitaire et exposé aux pathogènes digestifs et aux allergènes alimentaires. La

cinétique de cette implantation est complexe et influencée par différents facteurs tels que le mode d'accouchement (voie basse ou césarienne), le terme de naissance, l'antibiothérapie administrée éventuellement à la mère lors du *per-partum* ou à la naissance chez le nouveau-né, le lieu de naissance et le mode d'alimentation [17]. Le microbiote intestinal est essentiel au métabolisme et à la nutrition de l'hôte (synthèse de vitamines, digestion, apport énergétique), à la maturation de l'intestin (production de métabolites permettant l'augmentation de la surface d'absorption et le développement de l'angiogenèse), au développement de la réponse immunitaire, à la protection contre les agents pathogènes (effet barrière) et au développement cognitif (axe intestin-cerveau) [18].

Les nouveau-nés des mères ne pouvant ou ne souhaitant pas allaiter doivent pouvoir bénéficier de préparations pour nourrissons ayant un impact similaire sur le microbiote intestinal et la santé future. Les oligosaccharides sont pratiquement absents dans le lait de vache [19]. Dans ce contexte, l'ajout de prébiotiques dans les préparations pour nourrissons permettant de moduler l'établissement du microbiote intestinal est un concept développé depuis plusieurs années.

Dans les laits infantiles, les principaux prébiotiques utilisés sont l'inuline, le lactulose et les polydextroses, des chaînes oligosaccharidiques plus ou moins longues à savoir les galacto-oligosaccharides (GOS),

les fructo-oligosaccharides (FOS), seuls ou en combinaison [20]. En accord avec la réglementation, ces derniers peuvent être utilisés dans une proportion de 90-10 % respectivement, sans dépasser 0,8 g/100mL de lait (règlement délégué UE2016/127 du 25/09/2015). De nombreuses publications utilisent des galacto-oligosaccharides à courtes chaînes (scGOS) et des fructo-oligosaccharides à longues chaînes (lcFOS). Depuis de nombreuses années, on connaît l'impact d'un mélange de GOS/FOS sur la composition du microbiote de nourrissons. Ces prébiotiques permettent une augmentation des bifides, et donc de leur effet métabolique, le pH et le contenu en acides gras à chaîne courte des selles de ces enfants se rapprochant des caractéristiques des selles des enfants allaités par leur mère [21, 22]. Cependant, d'autres prébiotiques, 2'-fucosyllactose et/ou le lacto-N-neotetraose, nommés HMOs pour *Human Milk Oligosaccharides* car ils sont retrouvés dans le lait humain, sont testés dans le cadre d'études cliniques [23, 24].

Les prébiotiques et la prévention de l'allergie

Dans une méta-analyse de 2013 [25] incluant 4 études avec un total de 1 428 enfants, les auteurs concluent que des recherches supplémentaires sont nécessaires avant que l'utilisation systématique de prébiotiques puisse être recommandée pour la prévention des

allergies chez les nourrissons nourris avec une formule infantile. En effet, si certaines données soutiennent l'utilisation de prébiotiques pour prévenir l'eczéma, il est difficile de savoir si l'utilisation de ces prébiotiques devrait être limitée aux nourrissons à haut risque d'allergie ou si elle pourrait avoir un effet dans les populations à faible risque, ou si encore elle pourrait avoir un effet sur d'autres maladies allergiques, y compris l'asthme.

Ces données positives n'ont pas été confirmées par la méta-analyse de Cuello-Garcia *et al.* [26] sur l'impact des prébiotiques pour la prévention des allergies. Les auteurs ont inclus des études (19 sur 22) utilisant les fructo-oligosaccharides (FOS) avec des galacto-oligosaccharides (GOS), et une minorité d'études utilisant une combinaison d'inuline et de polydextroses avec des GOS/FOS. Cette méta-analyse n'a montré aucune différence quant à l'impact des prébiotiques sur l'eczéma (RR : 0,68 ; IC 95 % : 0,40 - 1,15), sur l'asthme infantile ou une respiration sifflante récurrente (RR : 0,37 ; IC 95 % : 0,17 - 0,80), ni sur le risque de développement d'une allergie alimentaire (RR : 0,28 ; IC 95 % : 0,08 - 1,00).

S'il existe un nombre limité d'études permettant de conclure à des recommandations officielles de l'utilisation des prébiotiques, le groupe d'experts de la WAO (*World Allergy Organization*) suggère d'utiliser une supplémentation prébiotique chez les nourrissons non exclusivement nourris au sein et de ne

pas utiliser de supplémentation prébiotique chez les nourrissons exclusivement allaités. Ces deux recommandations sont conditionnelles et basées sur une très faible certitude de preuves. De plus, le groupe d'experts sur les directives WAO a choisi de ne pas fournir de recommandations sur la supplémentation prébiotique pendant la grossesse ou pendant l'allaitement, pour le moment. En effet, à ce jour, il n'y aucune étude expérimentale ni observationnelle de supplémentation prébiotique chez les femmes enceintes ou chez les mères allaitantes [27].

Les prébiotiques et les infections chez l'enfant

Un essai ouvert incluant 342 nourrissons en bonne santé a comparé les préparations standards pour nourrissons avec une formule enrichie en GOS/FOS. Les formules ont été données pendant 6 mois et, à l'âge de 12 mois, l'incidence de gastro-entérite était plus faible ($0,12 \pm 0,04$ vs $0,29 \pm 0,05$ épisodes/enfant par 12 mois, $p = 0,015$), le nombre d'enfants ayant plus de trois épisodes avait tendance à être plus faible ($17/60$ vs $29/65$, $p = 0,06$) et le nombre d'enfants ayant plusieurs cycles d'antibiotiques par an était plus faible ($24/60$ vs $43/65$, $p = 0,04$) dans le groupe de formule enrichie en GOS/FOS [28].

Dans une autre étude, les nourrissons nourris avec un mélange scGOS/lcFOS (ratio 9:1) présentaient moins d'épisodes d'infections géné-

rales et des voies respiratoires supérieures diagnostiquées par un médecin ($p < 0,01$), moins d'épisodes de fièvre ($p < 0,0001$) et moins d'antibiotiques ($p < 0,05$) pendant la période d'intervention et jusqu'à l'âge de 2 ans [29]. Selon ces résultats, une intervention alimentaire précoce avec un mélange scGOS/lcFOS (ratio 9:1) aurait un effet protecteur contre les infections.

Cependant, dans d'autres essais cliniques randomisés, ces résultats n'ont pas été confirmés. Dans une grande étude randomisée, en double aveugle et contrôlée contre placebo, réalisée chez 830 nouveau-nés sains dans sept centres dans cinq pays d'Europe occidentale, l'ajout de prébiotiques à l'alimentation standard n'a eu aucun effet sur la réduction du nombre d'épisodes fébriles [30]. Duggan *et al.* [31] ont étudié un groupe de 282 nourrissons âgés de 6 à 12 mois et n'ont pas observé d'impact bénéfique sur le nombre d'épisodes diarrhéiques ou sur la durée moyenne de la diarrhée entre ceux recevant une céréale infantile enrichie ou non en FOS. Ces résultats concordent avec ceux d'un autre essai clinique randomisé, à double insu, et contrôlé contre placebo, récent, qui n'utilisait que le GOS comme source prébiotique dans les préparations pour nourrissons; dans cette étude, aucune différence n'a été observée dans les manifestations allergiques jusqu'à l'âge de 12 mois, et il n'y avait aucune différence dans le nombre d'épisodes de diarrhée ou de prescriptions d'antibiotiques [32].

Cette différence de résultats peut s'expliquer par des différences dans les populations étudiées : dans la dernière étude, tous les nourrissons étaient des nourrissons nés à terme, en bonne santé, vivant dans des environnements modernes à faible risque infectieux, mais ce n'était pas le cas dans certaines études décrites précédemment. Dans le traitement de la diarrhée aiguë chez les enfants âgés de 1 mois à 3 ans, l'administration d'un soluté de réhydratation orale (SRO) contenant un mélange de prébiotiques (polysaccharides de soja 25 %, alpha-cellulose 9 %, gomme arabique 19 %, FOS 18,5 %, inuline 21,5 %, amidon résistant 7 %) n'a pas eu d'effet bénéfique significatif par rapport au soluté sans prébiotique quant à la quantité moyenne de selles sur 48 heures, la durée des symptômes et l'hospitalisation [33].

Une autre équipe [34] a étudié l'intérêt d'un mélange de 80 % de lcFOS/scGOS et de 20 % de d'oligosaccharides acides (AOS) chez des enfants âgés de 9 à 24 mois. Aucune influence significative sur l'évolution clinique de la gastro-entérite aiguë n'a été rapportée. Cependant, une augmentation significative de la consistance des selles ($p = 0,048$) a été observée mais sans diminution du nombre total de selles par jour ($p = 0,66$). Un essai contrôlé randomisé [35] a montré une efficacité significative d'un mélange de FOS et de xylo-oligosaccharides (tous les deux à 0,35 g/L), lorsqu'ils sont consommés en même temps que le soluté de réhydratation orale. Les enfants âgés de 3 mois à 3 ans dans le groupe prébiotique ont bu plus de SRO dans les 24 premières heures

($p < 0,001$), la diarrhée était terminée après 72 heures dans un pourcentage plus élevé ($p = 0,01$) et leurs parents manquaient moins de jours de travail que dans le groupe placebo.

Les prébiotiques et les troubles digestifs du nourrisson

Dans une étude publiée en 2017, les auteurs ont montré que la combinaison de scGOS/lcFOS (ratio 9:1) dans une formule infantile fermentée à 50 % a été bien tolérée, avec 60 % de coliques infantiles en moins à l'âge de quatre semaines ($p = 0,034$) [36]. Deux essais contrôlés randomisés ont été publiés récemment. Les nourrissons recevant la formule prébiotique (GOS), avaient moins de coliques du nourrisson comparés à ceux recevant la formule standard ($p < 0,05$). Les prébiotiques ont eu aussi un impact sur le microbiote fécal, avec un niveau de colonisation moins élevé par les *Clostridium* ($p < 0,05$) et plus élevé par les lactobacilles et les bifidobactéries. Les ratios *Clostridium/Lactobacillus* et *Clostridium/bifidobactéries* étaient réduits chez les enfants recevant la formule supplémentée ($p = 0,02$) [37].

Plusieurs études suggèrent un effet bénéfique notamment sur la fréquence des pleurs. C'est le cas de l'étude de Savino *et al.* [38] réalisée chez 96 nourrissons ayant reçu soit un hydrolysât partiel de protéines enrichi en FOS et GOS, soit une formule standard et de la siméthicone. Cependant, ce travail ne per-

met d'établir l'impact des FOS/GOS seuls par rapport à la formule partiellement hydrolysée. Une étude conduite chez le prématuré à 2 mois de vie, avec un suivi d'un an, a montré qu'une alimentation avec un lait supplémenté en prébiotique (GOS et polydextrose) permet une diminution significative de la fréquence des pleurs par rapport au groupe placebo (suivi pendant 1 an, 19 % vs 47 %, respectivement ; $p = 0,02$) [39]. En revanche, une revue systématique/méta-analyse comprenant 12 études prébiotiques n'a trouvé aucun impact des prébiotiques sur l'incidence des coliques, des régurgitations, des pleurs, de l'agitation ou des vomissements [40].

Concernant la constipation, la majorité des études cliniques concernant les effets de la supplémentation de préparations pour nourrissons avec des prébiotiques a confirmé une augmentation de la fréquence de la défécation et/ou une consistance plus molle des selles, semblable à celle des nourrissons allaités [41].

La plupart des études montrent un impact sur la consistance des selles quel que soit le ou les prébiotiques : mélange de GOS à courte chaîne (scGOS) et de FOS à longue chaîne (lcFOS) [42] ; acide palmitique sn-2, scGOS/lcFOS (8 g/L) et formule partiellement hydrolysée [43]. Cependant, dans une étude prospective randomisée, en double aveugle [44], il a été montré que les prébiotiques peuvent ramollir les selles mais aussi augmenter la fréquence des défécations même chez les tout-petits.

Les prébiotiques et la grossesse

La modification du microbiote intestinal prénatal pendant la grossesse peut affecter à la fois la santé de la mère et celle du fœtus. Des études chez l'animal ont montré que la supplémentation en prébiotiques pendant la grossesse et pendant l'allaitement procure des avantages au petit animal, notamment une meilleure prise de poids, une augmentation de la masse musculaire, une augmentation de la longueur du colon, une augmentation de la masse osseuse et une diminution des symptômes asthmatiques [45-47]. Les études chez l'Homme sont limitées, mais une supplémentation en oligosaccharides prébiotiques indigestibles, en particulier les fructo-oligosaccharides (FOS) et les galacto-oligosaccharides (GOS), augmente significativement le nombre de bifidobactéries maternelles et surtout de *Bifidobacterium longum*. Cet effet bifidogène ne peut, cependant, pas être transféré à l'intestin néonatal [48].

Les prébiotiques et les nouveau-nés prématurés

Chez les prématurés, divers mélanges de prébiotiques ont été étudiés. Ils modifient le microbiote fécal, diminuent le pH fécal, améliorent la motilité gastrique, diminuent l'intolérance alimentaire et augmentent le taux de IgA fécales. Cependant, une méta-analyse de 7 essais cliniques, randomisés, contrôlés contre placebo, sur les prébiotiques n'a mon-

POINTS À RETENIR

- Les prébiotiques sont définis comme un substrat qui est sélectivement utilisé par les micro-organismes de l'hôte et confère un avantage pour la santé.
- Ils jouent un rôle dans l'établissement et la modulation du microbiote intestinal du nourrisson.
- Les prébiotiques utilisés dans les formules infantiles sont des oligosaccharides.
- Leur rôle dans la prévention de l'allergie est controversé mais plusieurs études montrent leurs effets positifs sur les infections et les troubles digestifs du nourrisson.

tré aucune diminution de l'entérocolite ulcéronécrosante du nouveau-né (ECUN), de la septicémie ou des décès [49]. Les nourrissons traités avec des mélanges de prébiotiques ne présentaient pas de différence de perméabilité intestinale, de réponse vaccinale, de développement neurologique ou de maladies allergiques/infectieuses avec les nourrissons du groupe placebo [50].

■ Conclusion

En raison de leur fort potentiel à influencer la composition et la fonction du microbiote intestinal qui, on le sait, joue un rôle essentiel sur la santé de l'Homme, les prébiotiques semblent être plus qu'un outil prometteur pour soutenir la prévention et le traitement

de nombreuses pathologies. De plus, des applications sur d'autres microbiotes comme le microbiote vaginal et le microbiote cutané sont envisagées. Il faut poursuivre activement les recherches dans ce domaine dès le début de la vie chez les enfants.

BIBLIOGRAPHIE

1. BETZ M, UZUETA A, RASMUSSEN H *et al.* Use and perceptions of probiotics and prebiotics in hospitalised patients. *Nutrition & Dietetics*, 2015;72:261-266.
2. OLIVER L, RASMUSSEN H, GREGOIRE MB *et al.* Health Care Provider's Knowledge, Perceptions, and Use of Probiotics and Prebiotics. *Topics in Clinical Nutrition*, 2014;29:139-149.

3. GYORGY P, NORRIS RF, ROSE CS. Bifidus factor. I. A variant of *Lactobacillus bifidus* requiring a special growth factor. *Archives of biochemistry and biophysics*, 1954;48:193-201.
4. HUTKINS RW, KRUMBECK JA, BINDELS LB *et al.* Prebiotics: why definitions matter. *Current opinion in biotechnology*, 2016;37:1-7.
5. GIBSON GR, ROBERFROID MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *Journal of Nutrition*, 1995;125:1401-1412.
6. Efsa Panel on Dietetic Products N, Allergies. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to various food(s)/ food constituents(s) and increasing numbers of gastro-intestinal microorganisms (ID 760, 761, 779, 780, 779, 1905), and decreasing potentially pathogenic gastro-intestinal microorganisms (ID 760, 761, 779, 780, 779, 1905) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal*, 2010;8:1809.
7. LOVEREN Hv, SANZ Y, SALMINEN S. Health Claims in Europe: Probiotics and Prebiotics as Case Examples. *Annual Review of Food Science and Technology*, 2012;3:247-261.
8. BINDELS LB, DELZENNE NM, CANI PD *et al.* Towards a more comprehensive concept for prebiotics. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2015;12:303.
9. GIBSON GR, HUTKINS R, SANDERS ME *et al.* Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 2017;14:491-502.
10. VINTI S, CHAKKARAVARTHI S. Applications of prebiotics in food industry: A review. *Food Science and Technology International*, 2017;23:649-667.
11. COPPA GV, PIERANI P, ZAMPINI L *et al.* Oligosaccharides in human milk during different phases of lactation. *Acta Paediatr Suppl*, 1999;430:89-94.
12. HAMOSH M. Bioactive factors in human milk. *Pediatr Clin North Am*, 2001;48:69-86.
13. BAO Y, CHEN C, NEWBURG DS. Quantification of neutral human milk oligosaccharides by graphitic carbon high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry. *Anal Biochem*, 2013;433:28-35.
14. BODE L, JANTSCHER-KRENN E. Structure-function relationships of human milk oligosaccharides. *Advances in nutrition*, 2012;3:383-391.
15. HARMSSEN HJ, WILDEBOER-VELOO AC, RAANGS GC *et al.* Analysis of intestinal flora development in breast-fed and formula-fed infants by using molecular identification and detection methods. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2000;30:61-67.
16. UNDERWOOD MA, GAERLAN S, DE LEOZ ML *et al.* Human milk oligosaccharides in premature infants: absorption, excretion, and influence on the intestinal microbiota. *Pediatr Res*, 2015;78:670-677.
17. CAMPEOTTO F, WALIGORA-DUPRIET AJ, DOUCET-POPULAIRE F *et al.* Establishment of the intestinal microflora in neonates. *Gastroenterol Clin Biol*, 2007;31:533-542.
18. SELBER-HNATIW S, RUKUNDO B, AHMADI M *et al.* Human Gut Microbiota: Toward an Ecology of Disease. *Frontiers in microbiology*, 2017;8:1265.
19. KUNZ C, RUDLOFF S, BAIER W *et al.* Oligosaccharides in human milk: structural, functional, and metabolic aspects. *Annu Rev Nutr*, 2000;20:699-722.
20. ACKERMAN DL, CRAFT KM, TOWNSEND SD. Infant food applications of complex carbohydrates: Structure, synthesis, and function. *Carbohydrate research*, 2017;437:16-27.
21. KNOL J, SCHOLTENS P, KAFKA C *et al.* Colon microflora in infants fed formula with galacto- and fructo-oligosaccharides: more like breast-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2005;40:36-42.
22. HUET F, ABRAHAMSE-BERKEVELD M, TIMS S *et al.* Partly Fermented Infant Formulae

- With Specific Oligosaccharides Support Adequate Infant Growth and Are Well-Tolerated. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2016;63:43-53.
23. PUCCIO G, ALLIET P, CAJOZZO C *et al*. Effects of Infant Formula With Human Milk Oligosaccharides on Growth and Morbidity: A Randomized Multicenter Trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2017;64:624-631.
 24. MARRIAGE BJ, BUCK RH FAU, OLIVER JS *et al*. Infants Fed a Lower Calorie Formula With 2'FL Show Growth and 2'FL Uptake Like Breast-Fed Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2015;61:649-658.
 25. OSBORN DA, SINN JK. Prebiotics in infants for prevention of allergy. The Cochrane database of systematic reviews. 2013:CD006474.
 26. CUELLO-GARCIA C, FIOCCHI A, PAWANKAR R *et al*. Prebiotics for the prevention of allergies: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 2017;47:1468-1477.
 27. CUELLO-GARCIA CA, FIOCCHI A, PAWANKAR R *et al*. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Prebiotics. *The World Allergy Organization journal*, 2016;9:10.
 28. BRUZZESE E, VOLPICELLI M, SQUEGLIA V *et al*. A formula containing galacto- and fructo-oligosaccharides prevents intestinal and extra-intestinal infections: an observational study. *Clin Nutr*, 2009;28:156-161.
 29. ARSLANOGLU S, MORO GE, SCHMITT J *et al*. Early dietary intervention with a mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of allergic manifestations and infections during the first two years of life. *Journal of Nutrition*, 2008;138:1091-1095.
 30. VAN STUIJVENBERG M, EISSES AM, GRUBER C *et al*. Do prebiotics reduce the number of fever episodes in healthy children in their first year of life: a randomised controlled trial. *The British journal of nutrition*, 2011;106:1740-1748.
 31. DUGGAN C, PENNY ME, HIBBERD P *et al*. Oligofructose-supplemented infant cereal: 2 randomized, blinded, community-based trials in Peruvian infants. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2003;77:937-942.
 32. SIERRA C, BERNAL MJ, BLASCO J *et al*. Prebiotic effect during the first year of life in healthy infants fed formula containing GOS as the only prebiotic: a multicentre, randomised, double-blind and placebo-controlled trial. *European journal of nutrition*, 2015;54:89-99.
 33. HOEKSTRA JH, SZAJEWSKA H, ZIKRI MA *et al*. Oral rehydration solution containing a mixture of non-digestible carbohydrates in the treatment of acute diarrhea: a multicenter randomized placebo controlled study on behalf of the ESPGHAN working group on intestinal infections. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2004;39:239-245.
 34. VAISMAN N, J. P. E. L, G. B, BARAK V. Short-term effect of prebiotics administration on stool characteristics and serum cytokines dynamics in very young children with acute diarrhea. *Nutrients*, 2010;7:683-692.
 35. PASSARIELLO A, TERRIN G, DE MARCO G *et al*. Efficacy of a new hypotonic oral rehydration solution containing zinc and prebiotics in the treatment of childhood acute diarrhea: a randomized controlled trial. *J Pediatr*, 2011;158:288-292.
 36. VANDENPLAS Y, LUDWIG T, BOURITIUS H *et al*. Randomised controlled trial demonstrates that fermented infant formula with short-chain galacto-oligosaccharides and long-chain fructo-oligosaccharides reduces the incidence of infantile colic. *Acta Paediatr*, 2017;106:1150-1158.
 37. GIOVANNINI M, VERDUCI E, GREGORI D *et al*. Prebiotic effect of an infant formula supplemented with galacto-oligosaccharides: randomized multicenter trial. *Journal of the American College of Nutrition*, 2014;33:385-393.

38. SAVINO F, PALUMERI E, CASTAGNO E *et al.* Reduction of crying episodes owing to infantile colic: A randomized controlled study on the efficacy of a new infant formula. *European journal of clinical nutrition*, 2006;60:1304-1310.
39. PARTTY A, LUOTO R, KALLIOMAKI M *et al.* Effects of early prebiotic and probiotic supplementation on development of gut microbiota and fussing and crying in preterm infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr*, 2013;163:1272-1277.
40. MUGAMBI MN, MUSEKIWA A, LOMBARD M *et al.* Synbiotics, probiotics or prebiotics in infant formula for full term infants: a systematic review. *Nutrition journal*. 2012;11:81.
41. OREL R, REBERSAK LV. Clinical Effects of Prebiotics in Pediatric Population. *Indian pediatrics*. 2016;53:1083-1089.
42. SCHOLTENS PA, GOOSSENS DA, STAIANO A. Stool characteristics of infants receiving short-chain galacto-oligosaccharides and long-chain fructo-oligosaccharides: a review. *World journal of gastroenterology*, 2014;20:13446-13452.
43. BONGERS ME, DE LORIJN F, REITSMA JB *et al.* The clinical effect of a new infant formula in term infants with constipation: a double-blind, randomized cross-over trial. *Nutrition journal*, 2007;6:8.
44. RIBEIRO TC, COSTA-RIBEIRO H, JR., ALMEIDA PS *et al.* Stool pattern changes in toddlers consuming a follow-on formula supplemented with polydextrose and galactooligosaccharides. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2012;54:288-290.
45. HOGENKAMP A, KNIPPELS LM, GARSSEN J *et al.* Supplementation of Mice with Specific Nondigestible Oligosaccharides during Pregnancy or Lactation Leads to Diminished Sensitization and Allergy in the Female Offspring. *The Journal of nutrition*, 2015;145:996-1002.
46. HOGENKAMP A, THIJSSEN S, VAN VLIES N *et al.* Supplementing pregnant mice with a specific mixture of nondigestible oligosaccharides reduces symptoms of allergic asthma in male offspring. *The Journal of nutrition*, 2015;145:640-646.
47. BUENO-VARGAS P, MANZANO M, DIAZ-CASTRO J *et al.* Maternal Dietary Supplementation with Oligofructose-Enriched Inulin in Gestating/Lactating Rats Preserves Maternal Bone and Improves Bone Microarchitecture in Their Offspring. *PloS one*, 2016;11:e0154120.
48. JINNO S, TOSHIMITSU T, NAKAMURA Y *et al.* Maternal Prebiotic Ingestion Increased the Number of Fecal Bifidobacteria in Pregnant Women but Not in Their Neonates Aged One Month. *Nutrients*, 2017;9.
49. SRINIVASJOIS R, RAO S, PATOLE S. Prebiotic supplementation in preterm neonates: updated systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Nutr*, 2013;32:958-965.
50. LECOUFFE NE, WESTERBEEK EA, VAN SCHIE PE *et al.* Neurodevelopmental outcome during the first year of life in preterm infants after supplementation of a prebiotic mixture in the neonatal period: a follow-up study. *Neuropediatrics*, 2014;45:22-29.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

EN CAS DE STAGNATION/
PERTE DE POIDS OU
RISQUE DE DÉNUTRITION

EN CAS D'ALLERGIE
AUX PROTÉINES DE
LAIT DE VACHE

Les produits de notre gamme contiennent
un mélange de FOS/GOS* unique et breveté
de fibres à effet prébiotique

AVEC
FOS/GOS*



**Une formule adaptée¹
pour répondre aux besoins des
nourrissons en cas de diminution
des apports et augmentation
des besoins nutritionnels**

Ex : infections aiguës (bronchiolite,
pneumonie) ou ORL (laryngite, otite).



**Une formule qui s'inspire
du lait maternel²**

**Hydrolysât poussé de lactosérum
avec lactose pour son bon goût
et son effet bénéfique pour
l'absorption du calcium³ !**

* 10% FOS / 90% GOS ; FOS = Fructo oligosaccharides ; GOS = Galacto oligosaccharides.

Pepticate® et Infatrini® sont des ADDFMS (aliment diététique destiné à des fins médicales spéciales). À utiliser sous contrôle médical après avoir envisagé toutes les options possibles et notamment l'allaitement maternel. Pepticate® et Infatrini® : arrêté du 23 février 2010. JO du 2 mars 2010.

1. Une formule hyper énergétique, hyperprotéique par rapport à un lait infantile.

2. Pepticate® est un hydrolysât de lactosérum, il contient du lactose et des fibres à effets prébiotiques.

NUTRICIA
Pédiatrie