Revues générales

Enrichissement des formules infantiles : réels effets bénéfiques ou simple marketing ?

RÉSUMÉ : L'objectif de cet article est de faire le point sur l'intérêt des enrichissements en différents ingrédients des formules infantiles. Une revue de la littérature permet d'attribuer des bénéfices relativement solides à certains laits enrichis en probiotiques ou prébiotiques. Les formules enrichies en lactoferrine semblent offrir un intérêt particulier dans la prévention des infections sévères des prématurés et enfants de faible poids de naissance.
Celles enrichies en oligosaccharides du lait humain demandent encore à faire leurs preuves. Enfin, aucune donnée ne permet de soutenir les bénéfices potentiels apportés par les laits enrichis en symbiotiques ou en ferments lactiques.

P. TOUNIAN
Nutrition et Gastroentérologie pédiatriques, Hôpital Trousseau, PARIS.

Depuis de nombreuses années, les industriels des préparations infantiles enrichissent leurs produits avec des ingrédients dans l'objectif de leur conférer de nouvelles propriétés bénéfiques aux nourrissons. Dans la majorité des cas, cet enrichissement concerne des éléments présents, sous la même forme ou pas, dans le lait de mère, avec toujours la même idée de s'approcher au plus près de cet aliment-étalon. Si une telle volonté est louable, il semble légitime de s'interroger sur l'intérêt réel de ces ajouts pour la santé de l'enfant.

L'objectif de cet article sera d'analyser l'intérêt des enrichissements en probiotiques, prébiotiques, symbiotiques, ferments lactiques, oligosaccharides du lait humain (HMO pour *human milk oligosaccharides*) et lactoferrine.

Probiotiques

Les probiotiques sont des microorganismes vivants produisant un effet bénéfique pour la santé de l'hôte lorsqu'ils sont administrés en quantité adéquate. Bien que le lait de mère ne soit pas stérile, ce ne sont pas exactement les microorganismes qu'on y trouve qui sont ajoutés dans les préparations infantiles.

On notera qu'il s'agit d'une prouesse technique d'enrichir les laits avec une bactérie qui reste vivante à l'état latent dans la poudre et parvient à coloniser le tube digestif en résistant au pH acide gastrique après ingestion du lait reconstitué. C'est probablement pour cette raison que peu d'industriels parviennent à ajouter des probiotiques dans leurs préparations (Guigoz, Lactalis, Sodilac).

La dernière méta-analyse des effets des laits avec probiotiques publiée en 2017 [1] a mis à jour la précédente effectuée par la Société européenne de gastroentérologie, hépatologie et nutrition pédiatriques (ESPGHAN) en 2011 [2]. Elle a colligé 20 études contrôlées et randomisées (jusqu'en septembre 2016).

Revues générales

Les auteurs retiennent la réduction du risque de diarrhée infectieuse (*Bifidobacterium lactis Bb12*, *Lactobacillus reuteri ATCC55713*, *Lactobacillus salivarius CEC5713*) et d'épisodes respiratoires (*Lactobacillus salivarius CEC5713*), la diminution des coliques (*Bifidobacterium lactis Bb12* + *Streptococcus thermophilus*), l'augmentation de la fréquence des selles (*Lactobacillus rhamnosus GG*), et la réduction des régurgitations (*Lactobacillus reuteri DSM17938*) comme étant des propriétés ayant démontré leur efficacité. Ces bénéfices rapportés ne concernent pas tous les probiotiques mais uniquement ceux mentionnés, tous étant inclus dans une formule infantile. Par ailleurs, aucun effet indésirable n'a été rapporté.

La conclusion des auteurs de cette revue est prudente dans la mesure où ils estiment qu'il n'existe pas suffisamment de données robustes pour recommander l'utilisation courante de ces laits enrichis en probiotiques. Il nous semble cependant possible de prescrire l'un d'entre eux dans l'indication que l'industriel lui attribue, à condition qu'une étude sérieuse en ait clairement démontré l'intérêt. La prévention des infections digestives en collectivités nous semble être l'une des indications les plus solides.

On rappellera qu'il n'est pas possible d'extrapoler ni les propriétés d'un lait avec probiotiques à un autre produit similaire qui n'a pas fait la preuve de son efficacité, ni les effets d'un probiotique étudié seul (c'est-à-dire non incorporé dans une préparation infantile) à un lait qui le contiendrait.

Prébiotiques

Les prébiotiques sont des substances non digestibles induisant un effet bénéfique pour l'hôte en stimulant de façon spécifique la croissance et/ou l'activité d'un nombre limité de populations bactériennes de la flore colique habituelle.

Les fructo-oligosaccharides (FOS), les galacto-oligosaccharides (GOS) et les oligosaccharides acides (AOS) sont les principaux prébiotiques utilisés dans les formules infantiles. Le lait humain contient des oligosaccharides, mais ils sont différents de ceux mentionnés précédemment.

Les préparations infantiles enrichies en prébiotiques sont bien plus nombreuses que celles contenant des probiotiques, donnant presque l'impression que l'ajout de prébiotiques est devenu la règle dès qu'une nouvelle formule arrive sur le marché ou qu'un industriel modifie simplement la composition d'une de ses préparations infantiles.

La plus récente des méta-analyses étudiant l'intérêt des laits enrichis en prébiotiques a été publiée en 2018 [3], elle a également remis à jour la précédente de l'ESPGHAN [2]. Elle a réuni 41 études contrôlées et randomisées (jusqu'en mars 2017).

Les auteurs retiennent les propriétés suivantes pour ces préparations enrichies en prébiotiques : augmentation de la fréquence et ramollissement des selles (mais pas d'efficacité démontrée dans le traitement de la constipation) pour un grand nombre de laits étudiés quels que soient les prébiotiques qu'ils contenaient, réduction du risque de survenue de manifestations allergiques (un lait avec FOS/GOS [4]) et d'eczéma (un lait avec FOS/GOS/AOS [5]), diminution du risque d'infections digestives et plus rarement respiratoires (laits avec FOS/GOS/AOS), mais cette dernière propriété est jugée discutable en raison des méthodologies employées.

Il est important de préciser qu'en dehors des quelques propriétés précédemment mentionnées, la majorité des études analysées n'ont montré aucun effet bénéfique significatif entre le lait enrichi en prébiotiques testé et le lait témoin. Comme pour les probiotiques, aucun effet indésirable notoire n'a été rapporté.

Les auteurs concluent que ces données ne permettent pas de recommander de manière courante les laits enrichis en prébiotiques, mais que les effets bénéfiques démontrés pour certains d'entre eux méritent d'être pris en considération, notamment le ramollissement des selles qui peut être utile chez certains nourrissons.

Nous partageons cette conclusion en y ajoutant les rares laits qui semblent efficaces dans la prévention de l'allergie, mais une nouvelle fois, seules les formules enrichies en prébiotiques ayant démontré l'effet qu'elles allèguent doivent être prescrites, sans extrapoler aux autres laits, même s'ils contiennent les mêmes prébiotiques.

Symbiotiques

Les formules enrichies en symbiotiques contiennent à la fois des probiotiques et des prébiotiques. Il n'y a pas de méta-analyse récente évaluant l'intérêt des laits avec symbiotiques, la dernière date de 2012 et ne répertorie que 3 travaux [6]. Les travaux contrôlés et randomisés disponibles sont très disparates et ont tous comme principal objectif d'étudier la tolérance de ces formules. On trouve ainsi à la fois des préparations standards ou des formules à base d'acides aminés enrichies en symbiotiques comparées soit à une formule équivalente sans probiotiques ni prébiotiques, soit un lait enrichi en probiotiques ou en prébiotiques seuls.

De manière unanime, toutes les études montrent que la tolérance des préparations enrichies en symbiotiques est comparable à celle du lait témoin et qu'elles entraînent une croissance également identique. Bien qu'il s'agisse à chaque fois d'objectifs secondaires, une tendance à augmenter la fréquence des selles [6, 7] et une autre encore plus discutable à diminuer l'incidence des infections respiratoires [8] ont été rapportées.

En conclusion, il n'existe à ce jour aucune donnée solide pour recommander la prescription de formules enrichies en symbiotiques.

Ferments lactiques

Certaines formules sont fermentées lors de leur fabrication avec des bactéries produisant de l'acide lactique à partir du lactose des laits. Le produit fini ne contient plus de bactéries vivantes, mais bénéficient des effets de la fermentation (digestion partielle du lactose et des protéines) et des résidus cellulaires des bactéries utilisées pour le processus.

La méta-analyse la plus récente a analysé les 5 études contrôlées et randomisées publiées jusqu'en mars 2015 [9]. Parmi ces rares travaux, seuls 2 ont prétendu dégager des effets bénéfiques pour la préparation étudiée qui était la même (lait fermenté par *Bifidobacterium breve* et *Streptococcus thermophilus*). Le premier visait à réduire l'incidence et la sévérité des diarrhées infectieuses [10] et le second la fréquence et l'intensité des signes d'inconfort digestif [11]. Même si dans les deux cas les auteurs ont tenté de dégager quelques effets soutenant leur hypothèse de travail, l'analyse précise des données montre que ce n'était pas le cas.

Comme le font les auteurs de la revue générale, nous pouvons conclure que les études réalisées jusqu'à maintenant ne permettent pas de cibler une indication particulière pour la prescription des formules avec ferments lactiques, même si des effets bénéfiques sont parfois rapportés en pratique clinique.

Oligosaccharides du lait humain (HMO)

Le lait humain contient 200 différents oligosaccharides qui représentent le 3e composant le plus abondant après le lactose et les lipides (10-15 g/L). Les HMO ont surtout une action au niveau intestinal, mais une petite proportion est absorbée et pourrait ainsi expliquer certains effets systémiques.

Deux industriels (Nestlé et Abbott) sont parvenus à synthétiser les 2 plus abondants HMO, le 2'-fucosyllactose (les 2) et le lacto-N-néotétraose (Nestlé seulement). En France, seules les formules de Nestlé sont disponibles.

Deux revues récentes ont analysé les données disponibles sur les laits enrichis en HMO [12, 13]. On notera que l'un des papiers est soutenu par Nestlé [12] et l'autre par Abbott [13], ce qui n'est en rien une entrave à leur qualité scientifique, même si le second se limite aux laits enrichis en 2'-fucosyllactose seul.

Les études *in vitro* et chez l'animal ont clairement mis en exergue les nombreux bénéfices des HMO. Ils stimulent la multiplication des bifidobactéries bénéfiques du microbiote intestinal du nourrisson, ont des effets antimicrobiens en entrant en compétition avec les récepteurs entérocytaires des virus et des bactéries, modulent les réponses entérocytaires lors des stimulations antigéniques, favorisent le développement du système immunitaire intestinal, promeuvent le développement neurologique par l'intermédiaire des métabolites produits à partir des HMO et améliorent l'adaptation intestinale après résection [12, 13].

Les premiers travaux cliniques réalisés ont avant tout cherché à vérifier la bonne tolérance des préparations enrichies en HMO en les comparant à un lait standard sans HMO. La croissance était identique dans les 2 groupes et les laits avec HMO n'entraînaient pas davantage de troubles digestifs (flatulences, régurgitations, vomissements), mais certains ramollissaient les selles [12, 13]. Les mêmes études ont également rapporté une moindre concentration des cytokines inflammatoires plasmatiques et une modification du microbiote intestinal se rapprochant de celui des enfants allaités.

Si tous les travaux mentionnés précédemment sont encourageants, aucune étude n'a encore été réalisée avec comme objectif principal de démontrer un bénéfice clinique aux laits avec HMO. Des effets favorables ont néanmoins été rapportés dans un seul des travaux publiés, mais il s'agissait d'objectifs secondaires. Il a trouvé significativement moins de bronchites et moins d'utilisation d'antipyrétiques et d'antibiotiques dans le groupe recevant le lait avec HMO [14]. Un autre travail pas encore publié a également mis en évidence moins de prescriptions d'antibiotiques [12]. Enfin, une réduction des troubles mineurs (gaz, pleurs, irritabilité, régurgitations) et des infections respiratoires a aussi été rapportée dans des données également non publiées [13].

En conclusion, les préparations enrichies en HMO sont bien tolérées et semblent apporter des bénéfices, notamment en matière de prévention des infections. Il n'existe cependant pas encore d'étude clinique fiable pour soutenir leur prescription dans une indication précise.

Lactoferrine

La lactoferrine est une protéine soluble du lait présente à une concentration de 2 g/L dans le lait humain. Elle résiste partiellement à la digestion chez le nourrisson pour ainsi exercer son action tout le long du tube digestif. Initialement connue pour ses capacités à favoriser l'absorption du fer du lait de mère, les études effectuées *in vitro* et chez l'animal ont mis en évidence d'autres propriétés intéressantes.

Son activité bactériostatique et immunomodulatrice lui confère une action antimicrobienne, elle diminue également la production de cytokines inflammatoires et a une influence sur la prolifération et la différentiation des entérocytes [15, 16]. La lactoferrine du lait de vache a une structure moléculaire proche de celle du lait

Revues générales

POINTS **FORTS**

- Certains laits enrichis en probiotiques ou prébiotiques ayant fait la preuve de leur efficacité apportent un bénéfice pour la santé des nourrissons.
- Les formules enrichies en lactoferrine semblent avoir un intérêt dans la prévention des infections sévères du prématuré et du nouveau-né de faible poids de naissance.
- Les préparations enrichies en oligosaccharides du lait humain n'ont pas encore démontré leur intérêt clinique.
- Aucune donnée objective ne soutient l'intérêt des laits enrichis en symbiotiques ou en ferments lactiques.

de mère et partage ainsi les mêmes propriétés. Cependant, dans la mesure où la concentration de la lactoferrine bovine est 20 fois inférieure (0,1 g/L) à celle de son équivalente humaine, les préparations infantiles sont très pauvres en lactoferrine.

Deux industriels (Modilac et Mead Johnson) ont décidé d'ajouter de la lactoferrine dans certaines de leurs préparations infantiles. En France, seules les formules de Modilac sont en vente.

Les études cliniques contrôlées et randomisées visant à évaluer l'intérêt de la lactoferrine sont relativement nombreuses, mais la grande majorité d'entre elles n'ont pas comparé un lait enrichi en lactoferrine à un lait non enrichi, mais une supplémentation en lactoferrine *vs* un placebo. Les résultats de ces travaux cliniques sont particulièrement probants chez le prématuré et le nouveau-né de faible poids de naissance. Tous ont été réalisés en comparant la lactoferrine administrée en supplémentation à un placebo. Les deux méta-analyses les plus récentes aboutissent à la même conclusion [17, 18].

La première, publiée en 2017, a analysé 6 études [17]. Les auteurs concluent que la supplémentation en lactoferrine réduit de 41 % le risque de sepsis tardif et de 60 % celui d'entérocolite nécrosante de stade II et III. Ils précisent également que l'adjonction de probiotiques à la lactoferrine réduit encore plus ces mêmes risques pour atteindre respectivement 73 % et 96 %. Ils notent enfin qu'aucun effet indésirable notable n'est à déplorer.

La seconde, publiée en 2018, porte sur 9 études impliquant au total 1 834 patients [18]. Les auteurs concluent qu'une supplémentation en lactoferrine réduit de 53 % l'incidence des sepsis tardifs objectivés par une culture bactérienne et celle des infections nosocomiales. Ils ajoutent qu'elle raccourcit le délai de la tolérance d'une nutrition entérale exclusive (et donc du sevrage de la nutrition parentérale) et la durée d'hospitalisation. Là encore, aucun effet indésirable notable n'a été rapporté.

Les travaux sont beaucoup moins nombreux chez les nouveau-nés à terme et les nourrissons. Un premier travail a comparé 26 nourrissons recevant une formule enrichie en lactoferrine à 26 autres alimentés avec une formule non enrichie pendant 12 mois [19]. Le groupe nourri avec le lait supplémenté avait 3 fois moins d'épisodes respiratoires et un hématocrite significativement supérieur au groupe témoin.

Une autre étude plus récente a randomisé 555 enfants péruviens âgés de 12 à 18 mois pour recevoir une supplémentation en lactoferrine (n = 277) ou un placebo (n = 278) [20]. L'incidence des diarrhées infectieuses au cours des 6 mois de supplémentation était identique dans les 2 groupes mais la sévérité des épisodes était significativement moins importante dans le groupe supplémenté.

En conclusion, bien que la grande majorité des études réalisées n'aient pas été effectuées avec des formules enrichies en lactoferrine mais une supplémentation, l'intérêt de la lactoferrine dans la prévention des infections sévères et des entérocolites nécrosantes du prématuré et du nouveau-né de faible poids de naissance est particulièrement solide. Il devra être confirmé en utilisant des préparations pour prématurés enrichies en lactoferrine. Les données sont en revanche encore insuffisantes pour attribuer aux formules enrichies en lactoferrine un effet préventif sur les infections respiratoires et digestives des nourrissons, mais les rares travaux disponibles sont encourageants.

Conclusion

Bien que l'enrichissement en différents ingrédients des formules infantiles soit devenu très fréquent, les réels bénéfices de ces ajouts tardent à être objectivés. L'intérêt de certains laits enrichis en probiotiques dans la prévention des infections, notamment digestives, et celui de formules enrichies en prébiotiques dans le ramollissement des selles ou la réduction de l'incidence de l'eczéma peuvent être retenus, à condition de choisir une préparation qui a fait la preuve de son efficacité. L'enrichissement des formules en lactoferrine semble particulièrement prometteur pour prévenir les risques infectieux des prématurés et des nouveau-nés de faible poids de naissance, voire des nourrissons.

Les laits enrichis en HMO doivent encore faire leurs preuves, là encore une prévention des infections paraît envisa-

geable. Enfin, aucune donnée fiable ne permet encore de soutenir l'intérêt des formules avec symbiotiques ou ferments lactiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Skórka A, Piescik-Lech M, Kołodziej M *et al*. To add or not to add probiotics to infant formulae? An updated systematic review. *Benef Microbes*, 2017;8:717-725.
2. ESPGHAN Committee on Nutrition. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2011;52:238-250.
3. Skórka A, Piescik-Lech M, Kołodziej M *et al*. Infant formulae supplemented with prebiotics: Are they better than unsupplemented formulae? An updated systematic review. *Br J Nutr*, 2018;119:810-825.
4. Ivakhnenko OS, Nyankovskyy SL. Effect of the specific infant formula mixture of oligosaccharides on local immunity and development of allergic and infectious disease in young children: randomized study. *Pediatria Polska*, 2013;88:398-404.
5. Grüber C, Van Stuijvenberg M, Mosca F *et al*. Reduced occurrence of early atopic dermatitis because of immunoactive prebiotics among low-atopy-risk infants. *J Allergy Clin Immunol*, 2010;126:791-797.
6. Mugambi MN, Musekiwa A, Lombard M *et al*. Synbiotics, probiotics or prebiotics in infant formula for full term infants: a systematic review. *Nutr J*, 2012;11:81.
7. Harvey BM, Langford JE, Harthoorn LF *et al*. Effects on growth and tolerance and hypoallergenicity of an amino acid-based formula with synbiotics. *Pediatr Res*, 2014;75:343-351.
8. Szajewska H, Ruszczyński M, Szymański H *et al*. Effects of infant formula supplemented with prebiotics compared with synbiotics on growth up to the age of 12 mo: a randomized controlled trial. *Pediatr Res*, 2017;81:752-758.
9. Szajewska H, Skórka A, Piescik-Lech M. Fermented infant formulas without live bacteria: a systematic review. *Eur J Pediatr*, 2015;174:1413-1420.
10. Thibault H, Aubert-Jacquin C, Goulet O. Effects of long term consumption of a fermented infant formula (with Bifidobacterium breve c50 and Streptococcus thermophilus 065) on acute diarrhea in healthy infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2004;39:147-152.
11. Roy P, Aubert-Jacquin C, Avart C *et al*. Intérêt d'une formule infantile épaissie avec activité lactasique dans la prise en charge des troubles digestifs bénins du nourrisson. *Arch Pediatr*, 2004;11:1546-1554.
12. Vandenplas Y, Berger B, Carnielli VP *et al*. Human milk oligosaccharides: 2'-fucosyllactose (2'-FL) and lacto-N-neotetraose (LNnT) in infant formula. *Nutrients*, 2018;10.pii:E1161.
13. Reverri Ej, Devitt AA, Kajzer JA *et al*. Review of the clinical experiences of feeding infants formula containing the human milk oligosaccharide 2'-fucosyllactose. *Nutrients*, 2018;10.pii: E1346.
14. 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.
15. Demmelmair H, Prell C, Timby N *et al*. Benefits of lactoferrin, osteopontin and milk fat globule membranes for infants. *Nutrients*, 2017;9.pii: E817.
16. Manzoni P. Clinical benefits of lactoferrin for infants and children. *J Pediatr*, 2016;173S:S43-S52.
17. Pammi M, Suresh G. Enteral lactoferrin supplementation for prevention of sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017;6:CD007137.
18. He Y, Cao L, Yu J. Prophylactic lactoferrin for preventing late-onset sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants: A Prisma-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2018;97:e11976.
19. King JC, Cummings GE, Guo N *et al*. A double-blind, placebo-controlled, pilot study of bovine lactoferrin supplementation in bottle-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2007;44:245-251.
20. Ochoa TJ, Chea-Woo E, Baiocchi N *et al*. Randomized double-blind controlled trial of bovine lactoferrin for prevention of diarrhea in children. *J Pediatr*, 2013;162:349-356.

L'auteur a déclaré des liens d'intérêts avec Carrefour, CNIEL, Danone/Blédina, Mead Johnson, Nestlé, Novalac, PédiAct et Sodilac.