

PÉDIATRIQUES

A baby with light skin and blue eyes is sitting on a light-colored wooden floor. The baby is wearing a plaid hat with a red, yellow, and black pattern, and a matching plaid bow tie. The baby is looking towards the camera with a slight smile. The background is blurred, showing a blue and white patterned object.

**Pré-pro-sym-postbiotiques
dans les laits infantiles :
quels intérêts pour les nourrissons ?**

A. LEMOINE

Pré-pro-sym-postbiotiques dans les laits infantiles : quels intérêts pour les nourrissons ?

RÉSUMÉ : Les laits infantiles ont pour objectif de se rapprocher de la composition du lait de mère d'un point de vue nutritionnel, mais également pour ses propriétés physiologiques et immunomodulatrices. De nombreuses études ont démontré que le microbiote intestinal est étroitement corrélé à la maturation du système immunitaire et au développement des maladies atopiques chez les nourrissons. Un nouvel enjeu pour les industriels est donc de développer des laits infantiles afin que le microbiote des nourrissons soit le plus proche possible de celui de ceux de référence, à savoir les enfants allaités nés par voie basse.

Dans cette revue, nous verrons les moyens employés pour tenter d'améliorer la composition des laits infantiles et les bénéfices attendus pour les nourrissons au niveau du microbiote, de l'immunité et de l'allergie.



A. LEMOINE

Service de nutrition et gastroentérologie pédiatriques, Hôpital Trousseau, Sorbonne Université, PARIS, UMR 1319, Micalis, INRAE, JOUY-EN-JOSAS.

■ Contexte

Le microbiote des nouveau-nés et nourrissons s'installe au cours des premières années de la vie et se stabilise après 3 ans. Il colonise d'abord l'hôte au moment de la naissance lors du passage par la voie génitale, grâce à l'implantation de certaines espèces du microbiote intestinal de la mère, dont les *Bifidobacterium* et les *Bacteroides* [1]. Ensuite, l'allaitement maternel favorise la croissance des bifidobactéries grâce à la richesse en oligosaccharides du lait de mère. L'allaitement maternel apporte également des *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.* et *Staphylococcus spp.*, naturellement présents dans le lait de mère. Les bifidobactéries représentent le taxon dominant (jusqu'à 90 %) chez les nourrissons nés par voie basse et allaités [1]. L'allaitement maternel est le facteur influençant le plus fortement le microbiote digestif des nourrissons la première année de vie [1].

Les nourrissons sous lait infantile ont un microbiote intestinal qui mature plus

rapidement que celui des nourrissons sous allaitement maternel. En effet, leur microbiote se diversifie plus tôt, avec un enrichissement en bactéries anaérobies, comme les *Clostridium*, et une moindre représentation des bactéries dites "bénéfiques" – bifidobactéries et lactobacilles – par rapport aux nourrissons allaités, qui sont la référence. Les nourrissons nés par césarienne ont également plus de *Clostridium* et de bactéries à potentiel pathogène, et moins de bifidobactéries et de *Bacteroides* [1].

Une abondance plus faible en bifidobactéries est un facteur de risque d'altération du métabolisme des acides gras à chaînes courtes (AGCC), d'une augmentation du pH des selles et d'un affaiblissement de la fonction de la barrière intestinale. En conséquence, les signaux entre le microbiote et l'hôte sont perturbés, le risque de colonisation par des pathogènes est plus grand et une inflammation digestive est observée. Tout cela est responsable d'une altération de la programmation du système immunitaire et de troubles métaboliques. À moyen et long termes,

ces nourrissons avec une dysbiose intestinale précoce risquent de développer des maladies allergiques, des maladies auto-immunes ou d'autres maladies chroniques digestives ou extra-digestives [1].

Les IgA sécrétoires apportées par le lait de mère constituent la première ligne de défense immunitaire contre les pathogènes et les toxines. Elles permettent aux nourrissons allaités de se défendre contre les pathogènes de la lumière intestinale pendant les premières semaines de vie, tant que leur synthèse par les lymphocytes de la muqueuse intestinale est insuffisante. Cette synthèse endogène des IgA sécrétoires est conditionnée par la présence d'un microbiote et en particulier par les bifidobactéries [2]. L'hôte et son microbiote commensal vivent en symbiose, permettant la mise en place à la fois d'une immunité locale et d'une maturation de l'épithélium intestinal.

Pour de multiples raisons et en dépit des nombreux avantages apportés par l'allaitement maternel, certains nouveau-nés et nourrissons ne peuvent pas être allaités. L'objectif des industriels est de faire en sorte que les laits infantiles se rapprochent le plus possible du lait de mère, tant dans sa composition que pour ses propriétés physiologiques. Pour tenter d'atteindre cet objectif d'immunomodulation, la première stratégie utilisée a donc été de rajouter des probiotiques et en particulier des bifidobactéries directement dans les formules infantiles, puis des prébiotiques, et plus récemment des symbiotiques et des postbiotiques. Dans cette revue, nous verrons les moyens employés pour tenter d'améliorer les laits infantiles et les bénéfices attendus pour les nourrissons au niveau du microbiote, de l'immunité et de la prévention de l'allergie.

■ Définitions

Les **probiotiques** traditionnels sont des microorganismes vivants, avec une

présomption d'innocuité reconnue. Lorsqu'ils sont administrés en quantité adéquate, ils confèrent un bénéfice pour la santé de l'hôte, au-delà de l'effet nutritionnel. L'utilisation des probiotiques est réglementée par l'EFSA (Autorité européenne de sécurité des aliments) et la mention de probiotiques dans un aliment suppose une allégation de santé démontrée par des études cliniques. Des "probiotiques de nouvelle génération" sont de plus en plus développés. Ce sont des bactéries commensales issues du microbiote humain ou animal, avec une longue co-évolution avec l'hôte supposant leur innocuité et qui sont généralement associées à la "bonne santé", c'est-à-dire présentes chez les témoins, déficientes chez les patients et restaurées après traitements.

Les **prébiotiques** sont des substrats non digérés par l'organisme humain, métabolisés par les microorganismes de l'hôte et exerçant un effet bénéfique sur la santé. Ils peuvent stimuler sélectivement la croissance et/ou l'activité de certaines bactéries et favoriser ainsi la production d'AGCC aux nombreux effets sur les colonocytes et l'organisme. Comme pour les probiotiques, ils sont réglementés par l'EFSA et l'allégation de santé doit être prouvée par des études cliniques, si bien que la réglementation européenne ne permet pas de mentionner les prébiotiques ajoutés à l'alimentation en tant que tels sur les emballages. Ils sont présents dans de nombreux aliments riches en fibres. Il peut s'agir d'amidon résistant à la digestion, de cellulose, de pectine, de fructane, mais surtout, pour ce qui nous intéresse plus particulièrement, d'oligosaccharides sous forme de FOS : fructo-oligosaccharides ; GOS : galacto-oligosaccharides ; ou HMO : *Human Milk Oligosaccharides*, naturellement présents dans le lait de mère.

Un **symbiotique** est une association de pré- et probiotiques. La synergie permet d'avoir les effets des probiotiques mais aussi des prébiotiques comme costimulants sur le microbiote et les fonctions immunitaires.

Les **postbiotiques** sont les métabolites produits lors de la fermentation bactérienne des aliments. La majorité des effets bénéfiques de ces métabolites actifs provient de la transformation des prébiotiques par les bactéries. Les postbiotiques sont apportés par des aliments fermentés par des souches bactériennes choisies. Contrairement aux probiotiques, les bactéries ne sont pas systématiquement vivantes dans les postbiotiques.

■ Probiotiques

Les 3 bactéries ajoutées dans les formules infantiles et les plus étudiées sont *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 et *Lactobacillus rhamnosus* GG.

1. *Bifidobacterium lactis*

La souche *B. lactis* Bb12 a des propriétés immunomodulatrices et stimule la production d'IgA sécrétoires digestives (Holscher *et al.*, *J Parenter Enter Nutr*, 2012). Le risque d'avoir une gastroentérite aiguë et sa sévérité sont moindres chez les nourrissons de moins de 8 mois gardés en collectivité et ayant reçu du lait infantile supplémenté par Bb12 (Chouraqui *et al.*, *JPGN*, 2004). Au niveau fécal, les prématurés supplémentés ont plus d'AGCC (acétate, butyrate et propionate) et une calprotectine fécale plus basse, signifiant une inflammation digestive plus faible. Les taux d'acétate et de lactate fécaux sont corrélés aux taux de bifidobactéries retrouvées dans les selles (Mohan *et al.*, *Pediatr Res*, 2008). À l'arrêt de la supplémentation, la bactérie ne persiste pas dans les selles des nourrissons et les IgA sécrétoires dans les selles diminuent.

Les nourrissons nés par césarienne et nourris par un lait infantile supplémenté par une faible quantité de *B. lactis* CNCMI-3446 ($3,7 \times 10^4$ CFU/g de poudre) de 0 à 6 mois ont des taux de bifidobactéries fécales similaires à ceux des nourrissons nés par césarienne et allaités au sein, ce qui signifie que la dysbiose induite par

une naissance par césarienne suivie d'une alimentation par du lait infantile peut être, en partie tout du moins, corrigée par le probiotique. La prévalence des gastroentérites aiguës infectieuses est similaire dans ces 2 populations et les biomarqueurs fécaux sont comparables (calprotectine fécale, alpha-1-antitrypsine; Baglatzi *et al.*, *Clin Med Insights Pediatr*, 2016).

2. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938

L. reuteri DSM 17938 a été isolé à partir du lait de mère et a démontré son efficacité dans la prévention des coliques du nourrisson allaité, si bien que cette bactérie est commercialisée à la fois en tant que complément alimentaire sous forme de gouttes à donner oralement quotidiennement, mais également sous forme de supplémentation incluse directement dans certaines formules infantiles. Les nouveau-nés et nourrissons ont une proportion relative de lactobacilles plus élevée dans le groupe avec formule supplémentée par cette souche ($1,2 \times 10^9$ CFU/L) à 2 semaines et 4 mois d'intervention que le groupe non supplémenté. À 2 semaines, on note une augmentation du genre *Bifidobacterium* chez les nouveau-nés nés par césarienne et supplémentés, se rapprochant ainsi du microbiote des nouveau-nés non allaités nés par voie basse, contrairement à ceux nés par césarienne et non supplémentés qui ont moins de bifidobactéries et plus d'entérobactéries.

Une supplémentation par *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 à un stade précoce de la maturation du microbiote des nourrissons acidifierait la lumière intestinale par production microbienne de lactates. Cette acidification du milieu favoriserait l'installation des bifidobactéries au détriment des entérobactéries, qui sont sensibles à l'acidité. Cela permettrait ainsi une atténuation plus rapide de la dysbiose induite par la naissance par césarienne (Garcia Rodenas *et al.*, *JPGN*, 2016).

3. *Lactobacillus rhamnosus* GG

Il a été démontré que la souche *L. rhamnosus* GG (LGG) associée à un hydrolysate

poussé de caséine chez des nourrissons avec une allergie au lait de vache a des effets positifs sur l'inflammation digestive, accélère l'acquisition de la tolérance au lait de vache, améliore les troubles fonctionnels intestinaux et ralentit la marche atopique chez les nourrissons à 12, 24 et 36 mois (Nocerino *et al.*, *J Pediatr*, 2021). Cet hydrolysate poussé de caséine + LGG influence de façon positive le microbiote et améliore sa fonction avec une augmentation de la production du butyrate, qui module l'acquisition de la tolérance immunitaire (Berni Canani *et al.*, *Sci Rep*, 2018). Les mécanismes sous-jacents sont en partie dus à des régulations épigénétiques des gènes impliqués dans l'allergie, au profit de la voie Th1, pro-tolérigène (déméthylation de FoxP3 dans les lymphocytes T régulateurs [Treg], augmentation de l'expression des cytokines IL10 et IFN γ , et diminution de l'expression des cytokines IL4 et IL5 impliquées dans la voie Th2 pro-allergénique; Paparo *et al.*, *Sci Rep*, 2019).

Les probiotiques assurent une croissance normale et n'ont pas d'effets indésirables [3]. Certaines souches ont des effets positifs démontrés pour la santé, mais il n'existe pas aujourd'hui de preuves robustes pour recommander en routine l'utilisation des probiotiques dans les formules infantiles [3], d'autant plus que ces probiotiques ne représentent que des fractions du microbiote et ne peuvent pas restaurer à eux seuls un microbiote "normal" [1].

■ Prébiotiques

1. HMO

Les oligosaccharides du lait de mère ou HMO sont le 3^e composant du lait de mère, après le lactose et les lipides. Ce sont des sucres non digestibles par l'Homme, qui stimulent de façon sélective la croissance colique des bactéries consommatrices de HMO, dont les bifidobactéries, ce qui en fait des prébiotiques. On dénombre

plus de 200 HMO différents dans le lait de femme, avec en tête de file le 2'-fucosyllactose (2'FL; 20 à 40 % de la concentration totale de HMO du colostrum). Les HMO favorisent la maturation de la barrière intestinale, préviennent l'adhésion des pathogènes aux cellules épithéliales, stimulent également à plusieurs niveaux le développement du système immunitaire du nourrisson et régulent la balance lymphocytaire Th1/Th2 en faveur de la prévention des infections, des maladies allergiques et des maladies auto-immunes.

Il n'est pas clair actuellement si l'effet protecteur des HMO est spécifique à certaines classes de HMO [4]. Du fait de difficultés techniques et de problème de coût, seulement quelques HMO ont pu être reproduits de manière synthétique à ce jour et ont été ajoutés dans les laits infantiles, comme le 2'FL et le lacto-N-néotétraose (LNnT).

L'ajout de 2'FL augmente *in vitro* la proportion relative de *Bifidobacterium adolescentis* et des bactéries productrices de butyrate, un AGCC bénéfique pour les colonocytes. Cet analogue des HMO permet également *in vitro* de diminuer l'adhésion de pathogènes comme *Clostridium difficile*, *Campylobacter jejuni*, *Escherichia coli* entéropathogène et *Pseudomonas aeruginosa* (Kong *et al.*, *Food Funct*, 2020).

Chez les nourrissons sains, la supplémentation par GOS et 2'FL dans le lait infantile pendant 6 semaines permet d'obtenir un profil plasmatique cytokinique inflammatoire intermédiaire, entre celui de nourrissons sous formule infantile standard et celui de nourrissons exclusivement allaités (Goehring *et al.*, *J Nutr*, 2016). Les formules infantiles enrichies en 2'FL et LNnT pendant les 6 premiers mois de vie sont associées à une diminution des infections respiratoires basses, et de l'usage d'antibiotiques et d'antipyrétiques avant l'âge de 1 an (critères de jugement secondaires dans l'étude de Puccio *et al.*, *JPGN*, 2017).

Les hydrolysats poussés avec ajout de HMO sont bien tolérés par les enfants allergiques aux protéines du lait de vache, mais il n'y a pas d'étude clinique publiée actuellement prouvant une accélération éventuelle de l'acquisition de la tolérance grâce aux HMO [4].

2. GOS

Les galacto-oligosaccharides sont des prébiotiques, comme les HMO. Ils sont synthétisés plus facilement, d'où leur usage plus fréquent dans les formules infantiles. Ils sont également bifidogènes et limitent la diversité bactérienne intestinale, comme le lait de mère. Ils inhibent l'adhésion des pathogènes *in vitro*. Ils stimulent la voie des lymphocytes T régulateurs (IL10) et Th1 (augmentation de IFN γ et diminution de TNF α), protolégène envers les allergènes. Chez l'animal, les GOS favorisent l'augmentation des AGCC et stimulent la fonction de barrière intestinale [5].

3. FOS

Les fructo-oligosaccharides sont des prébiotiques également bifidogènes, synthétisés à partir de l'inuline. Certaines études montrent une augmentation associée des lactobacilles. Ils ont des propriétés antiadhésives pour les pathogènes *in vitro*, renforcent la barrière intestinale, et stimulent la voie immunitaire anti-inflammatoire Th1 et la production des IgA sécrétoires, comme les GOS [5].

4. GOS/FOS

Une des premières études princeps chez l'humain a montré, il y a 15 ans, qu'une formule avec GOS/FOS (0,6 g/100 mL ; ratio GOS/FOS : 9/1) avait tendance à augmenter le taux d'IgA sécrétoires fécales par rapport à une formule standard (Bakker-Zierikzee *et al.*, *Pediatr Allergy Immunol*, 2006).

Ce mélange GOS/FOS a été ajouté à une formule infantile standard au cours des 4 premiers mois de vie chez des nourrissons sains. Pendant l'année de

l'intervention, les auteurs ont mis en évidence une diminution des infections digestives dans le groupe supplémenté par rapport au groupe non supplémenté (0,12 épisode par enfant *versus* 0,29 ; $p = 0,015$), moins d'enfants ayant eu au moins 1 épisode de gastroentérite aiguë infectieuse (10,4 *versus* 23,9 % ; $p = 0,01$), moins d'enfants ayant eu au moins 2 cures d'antibiotiques (40,0 *versus* 66,2 % ; $p = 0,02$) et une diminution non significative du nombre d'enfants ayant eu au moins 3 épisodes d'infections respiratoires hautes (28,3 *versus* 44,6 % ; $p = 0,06$; Bruzzese *et al.*, *Clin Nutr*, 2009).

Une série d'études randomisées contrôlées, en double aveugle, a porté sur l'utilisation d'une association de GOS/FOS (0,8 g/100 mL ; ratio GOS/FOS : 9/1) ajoutée à un hydrolysate extensif de protéines solubles de lait de vache pendant les 6 premiers mois de vie, dans l'objectif de prévenir l'atopie chez les nourrissons à risque (antécédent familial chez au moins l'un des deux parents d'atopie). À 6 mois, l'incidence cumulée de la dermatite atopique était moindre dans le groupe supplémenté (9,8 *versus* 23,1 % ; $p = 0,014$; $n = 206$). Les nourrissons supplémentés avaient alors des taux d'IgE totales sériques, IgG1, IgG2, et IgG3 significativement plus bas que les nourrissons non supplémentés (sous-groupe de 84 enfants). L'étude du microbiote intestinal a révélé une augmentation des bifidobactéries à 6 mois sous GOS/FOS (sous-groupe de 98 enfants). À 2 ans ($n = 134$), on notait une diminution significative de l'incidence cumulée des manifestations allergiques (dermatite atopique : 13,6 *versus* 27,9 % ; sifflements récurrents : 7,6 *versus* 20,6 % ; urticaire allergique : 1,5 *versus* 10,3 %). Ces nourrissons avaient également moins d'épisodes d'infection respiratoire haute, de fièvre et de cures d'antibiotiques. À 5 ans ($n = 92$), soit 4,5 ans après l'arrêt des prébiotiques, il persistait encore une incidence cumulée des manifestations allergiques moindre dans le groupe supplémenté (30,9 *versus*

66,0 % ; $p < 0,01$), avec notamment moins de dermatite atopique (Arslanoglu *et al.*, *J Biol Regul Homeost Agents*, 2012).

Les prébiotiques ajoutés aux formules infantiles n'ont pas d'effet indésirable et la croissance staturo-pondérale du nourrisson est normale. Des effets cliniques sont possibles, en particulier une amélioration du transit et une acidification des selles qui peuvent être bénéfiques chez certains patients. Certaines études citées précédemment ont montré une réduction modeste des infections chez les nourrissons et d'autres pas d'effet. Les prébiotiques pourraient prévenir la survenue et la sévérité de la dermatite atopique. Cependant, il n'y a pas assez de preuves robustes à ce jour pour recommander l'utilisation en routine des formules supplémentées en prébiotiques [6].

■ Symbiotiques

Une étude européenne a randomisé 127 nourrissons sains dans un essai clinique contrôlé pour recevoir pendant les 8 premières semaines de vie soit une formule standard, soit une formule avec lactoferrine native bovine + probiotique (*Bifidobacterium animalis* spp *CNCM I-3446* ; FLP), soit la même formule + prébiotique (oligosaccharides dérivés du lait de vache de type 3' et 6'-sialyllactose à la concentration de 6 g/L ; FLPP). Les enfants sous FLPP ont une calprotectine fécale plus basse que les enfants allaités ($p = 0,012$ à 8 semaines). Pendant la période d'intervention, le genre *Bifidobacterium* prédomine dans les selles des enfants sous FLPP (77 %) comme chez les nourrissons allaités (81 %), mais pas dans les autres groupes. Cependant, la prédominance de ce genre bactérien disparaît rapidement après l'arrêt des formules enrichies (Castanet *et al.*, *Nutrients*, 2020).

Chez les nourrissons sains nés par césarienne en allaitement mixte, un lait infantile standard avec symbiotique *Bifidobacterium breve* M-16V

($7,5 \times 10^8$ CFU/100 mL) et GOS/FOS (0,8 g/100 mL) ($n = 52$) permet une implantation fécale plus rapide des bifidobactéries chez les nourrissons avant 12 semaines de vie, comme chez les enfants nés par voie basse ($n = 30$), alors que cette colonisation bactérienne est plus lente chez les enfants nés par césarienne sans symbiotique ($n = 50$) ou nés par césarienne avec seulement des prébiotiques ($n = 51$). Cette formule symbiotique module positivement l'expression des gènes bactériens impliqués dans le métabolisme des oligosaccharides, acidifie la lumière intestinale et favorise l'implantation des bactéries anaérobies, comme chez les nourrissons nés par voie basse (étude JULIUS, BMC, 2021).

D'après l'analyse post-hoc, les nourrissons sous symbiotique ont moins de dermatite atopique que les nourrissons sous formule standard (Chua *et al.*, JPGN, 2017). Au-delà de 1 an, une préparation infantile de type lait de croissance avec symbiotique à base *Bifidobacterium breve* M-16V ($1,8 \times 10^7$ CFU/g) et de GOS/FOS (0,95 g/100 mL) permet également une augmentation de la proportion des bifidobactéries dans le microbiote fécal, associée à une acidification des selles (Kosuwon *et al.*, Benef Microbes, 2018).

La souche *Bifidobacterium breve* M-16V, isolée à partir de selles de nourrisson, a des propriétés anti-inflammatoires digestives, restaure les jonctions serrées intestinales, confère une protection contre les entérocolites ulcéro-nécrosantes du prématuré, mais a également des effets antiallergiques (asthme, allergie alimentaire et allergie respiratoire) démontrés *in vitro* et *in vivo* chez l'animal (diminution des IgE spécifiques, modulation de la balance Th1 pro-toléro-gène/Th2 pro-allergique) [7].

Les effets du symbiotique *Bifidobacterium breve* M-16V ($1,3 \times 10^9$ CFU/100 mL) + GOS/FOS (9:1, 0,8 g/100 mL) dans un hydrolysate extensif de lactosérum ont été évalués chez des nourrissons de moins de 7 mois avec une dermatite atopique modérée à sévère

(SCORAD > 15; étude SYNBAD, Clin Exp Allergy, 2010 et Allergy, 2011). À 12 semaines d'intervention, les enfants dans le groupe symbiotique ont une proportion relative de bifidobactéries plus élevée (54,7 versus 30,1 %; $p < 0,001$) et moins de bactéries à potentiel pathogène (*Clostridium lituseburens*-*C. histolyticum*, *Eubacterium rectale*-*C. coccoides*) que les enfants du groupe témoin. Le profil métabolique fécal des nourrissons traités (pH plus acide, lactates plus élevés, butyrate-isobutyrate-isovalérate plus faibles) se rapprochent ainsi de celui de nourrissons allaités. À 12 semaines et à 1 an, les auteurs n'ont pas mis en évidence d'effet sur la sévérité de la dermatite atopique, avec une amélioration du SCORAD dans les 2 groupes. Cependant, au niveau sérique, la galectine-9 (protéine exprimée par les cellules épithéliales intestinales) augmente, ce qui pourrait jouer un rôle dans la diminution de la sévérité des allergies et dans l'acquisition de la tolérance allergénique (lien démontré chez la souris; De Kivit *et al.*, Allergy, 2012). À 1 an du suivi, les enfants supplémentés ont moins de symptômes asthmatiques rapportés par les parents (plus de 3 épisodes sifflants sur la période, sibilants et/ou respiration bruyante en dehors des rhumes) et ont moins recours aux traitements antiasthmatiques.

Une série d'études randomisées a étudié les effets d'une formule à base d'acides aminés supplémentée par *Bifidobacterium breve* M-16V et des prébiotiques (oligo-fructose et inuline à longue chaîne) (AAF-Syn) administrée pendant une période de 8 semaines à 12 mois chez des nourrissons avec une allergie aux protéines du lait de vache, IgE et non IgE-médiée (étude ASSIGN, Pediatr Res, 2018 et Clin Transl Allergy, 2019). À l'échelle du microbiote fécal, les enfants sous AAF-Syn ont plus de bifidobactéries et ont une diversité bactérienne plus faible que les nourrissons sous formule d'acides aminés sans symbiotique, se rapprochant alors d'une flore digestive proche des nourrissons allaités. Par ailleurs, ces nourrissons ont

également significativement moins d'infections (réduction globale de 51,0 %), ont moins recours aux antibiotiques et sont moins hospitalisés (réduction de 56 %) [8].

■ Postbiotiques

Plusieurs équipes italiennes se sont intéressées aux postbiotiques issus de la fermentation par *Lactobacillus paracasei* CBA L74 (Roggero *et al.*, Nat Commun, 2020). Une première étude a montré au préalable un effet protecteur d'un lait fermenté par *Lactobacillus paracasei* CBA L74 dans les colites induites chez la souris, une protection contre les pathogènes (salmonelles) et une inhibition des cytokines pro-inflammatoires au profit des cytokines anti-inflammatoires. Il est important de noter qu'il s'agit bien des métabolites issus de la fermentation qui jouaient un rôle et non pas la bactérie vivante ou tuée (Zagato *et al.*, PLoS One, 2014).

Ensuite, grâce à un lait fermenté contenant cette même bactérie inactive, les auteurs relèvent moins d'infections communes (en particulier gastroentérite aiguë, pharyngite, laryngite, trachéite) et moins d'utilisation de médicaments (antipyrétiques, antibiotiques, corticoïdes) chez les enfants de 12 à 48 mois supplémentés sur une période de 3 mois pendant l'hiver. Une immunostimulation a été mise en évidence, avec augmentation de peptides fécaux issus de l'activation du système immunitaire inné et acquis (α -défensine, β -défensine, IgA sécrétoires, cathélicidine LL-37; Corsello *et al.*, Nutrients, 2017 et Nocerino *et al.*, Clin Nutr, 2017).

Enfin, ce principe de fermentation a été appliqué à une formule infantile administrée à des nouveau-nés jusqu'à 3 mois de vie. Les nourrissons recevant la formule avec postbiotique ont un microbiote se rapprochant de celui des nourrissons allaités, à savoir une réduction de la diversité bactérienne fécale, un taux d'IgA sécrétoires intermédiaire

et un profil métabolomique proche des nourrissons allaités. Cependant sur la période étudiée, contrairement aux études de Corsello *et al.* et de Nocerino *et al.*, aucune différence concernant les peptides antimicrobiens n'a pu être mise en évidence (Roggero *et al.*, *Nat Commun*, 2020).

Une formule infantile fermentée à base de *Bifidobacterium breve C50* et *Streptococcus thermophilus ST065* (bactéries productrices d'acide lactique, non vivantes dans le produit final, ayant montré *in vitro* un effet anti-inflammatoire au niveau du tissu lymphoïde associé au tube digestif [GALT]) a été testée chez des nourrissons sains. Alors que l'incidence des diarrhées aiguës (critère de jugement principal) est la même chez des nourrissons de moins de 1 an ayant reçu la formule fermentée pendant 5 mois après l'âge de 4 mois (464 nourrissons dans le groupe lait fermenté et 449 dans le groupe témoin), la sévérité des gastroentérites aiguës est moindre dans le groupe lait fermenté : moins d'hospitalisations, moins de déshydratations aiguës, moins de consultations médicales, moins de prescriptions de soluté de réhydratation orale (Thibault *et al.*, *JPGN*, 2004).

D'un point de vue immunitaire, la taille du thymus de 3 jours à 4 mois de vie est intermédiaire chez les nourrissons sous formule fermentée, entre celui des nourrissons allaités et celui sous formule standard (Indrio *et al.*, *Pediatr Res*, 2007). Au niveau allergologique, l'incidence de l'allergie aux protéines du lait de vache est la même, mais la sensibilisation au lait (*prick test*) et les suspicions d'allergies digestives ou respiratoires sont plus faibles chez les nourrissons de 6 à 24 mois à haut risque d'atopie (au moins 2 antécédents familiaux d'atopie au premier degré) recevant le lait

fermenté *versus* une formule standard (Morisset *et al.*, *EJCN*, 2011). Le pH fécal est similaire de J3 de vie à 4 mois chez les nouveau-nés et nourrissons sous lait fermenté *versus* allaitement maternel et plus acide que chez les nourrissons sous formule standard. Lorsque ce lait infantile fermenté est associé à des GOS/FOS, il permet également d'obtenir des taux d'IgA sécrétoires fécales à 4 mois de vie et une composition du microbiote fécal se rapprochant de ceux des nourrissons allaités (Béghin *et al.*, *Clin Nutr*, 2021).

■ Conclusion

De nombreux progrès ont été réalisés au cours de ces dernières années pour tenter d'améliorer la composition des laits infantiles et se rapprocher au mieux du lait de mère, afin que le microbiote et l'immunité des nourrissons non allaités soient les plus proches de ceux des nourrissons allaités. Il n'existe malheureusement pas à ce jour de formule parfaite qui associerait tous les "ingrédients" pour mimer exactement le lait de mère, qui lui-même varie au cours du temps et en fonction de l'âge du nouveau-né et du nourrisson.

Le choix de la formule infantile revient aux parents parmi une gamme très large sur le marché, éventuellement après conseils éclairés de leur médecin, pédiatre ou pharmacien en fonction des preuves d'efficacité plus ou moins solides présentes dans la littérature (effets démontrés *in vitro* ou chez l'animal, mais manque d'études cliniques prouvant des effets bénéfiques cliniques pertinents). Cependant, bien que l'impact sur le microbiote soit de mieux en mieux décrit, les mécanismes et les conséquences positives ou négatives à long terme sur l'immunité de ces pré-pro-sym-postbiotiques, donnés précocement

dans la vie lorsque le microbiote et le système immunitaire sont immatures, restent encore à éclaircir.

Pour en savoir plus sur la composition des laits commercialisés : www.laits.fr de l'AFPA.

BIBLIOGRAPHIE

1. KORPELA K. Impact of delivery mode on infant gut microbiota. *Ann Nutr Metab*, 2021;1-9.
2. CORTHÉSY B. Multi-faceted functions of secretory IgA at mucosal surfaces. *Front Immunol*, 2013;4:1-11.
3. SKÓRKA A, PIEŚCIK-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.
4. SEKEREL BE, BINGOL G, CULLU COKUGRAS F *et al.* An expert panel statement on the beneficial effects of human milk oligosaccharides (HMOs) in early life and potential utility of HMO-supplemented infant formula in cow's milk protein allergy. *J Asthma Allergy*, 2021;14:1147-1164.
5. KONG C, FAAS MM, DE VOS P *et al.* Impact of dietary fibers in infant formulas on gut microbiota and the intestinal immune barrier. *Food Funct*, 2020;11:9445-9467.
6. SKÓRKA A, PIEŚCIK-LECH M, KOŁODZIEJ M *et al.* Infant formulae supplemented with prebiotics: Are they better than unsupplemented formula? An updated systematic review. *Br J Nutr*, 2018;119:810-825.
7. WONG CB, IWABUCHI N, XIAO J-Z. Exploring the science behind *Bifidobacterium breve* M-16V in infant health. *Nutrients*, 2019;11:1724.
8. SORESENSEN K, CAWOOD AL, GIBSON GR *et al.* Amino acid formula containing synbiotics in infants with cow's milk protein allergy: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 2021;13:935.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Les petits aventuriers APLV** en ont dans le ventre !

Pepticate® Syneo®

Un HPP* **+** Un complexe synbiotique **=** Un **DOUBLE BÉNÉFICE** pour les enfants APLV**

1 Une efficacité supérieure dans la résolution des symptômes de l'APLV**^{1,2,3,4}

Démontrée par une étude réalisée sur les HPP du marché anglais

2 Un rééquilibrage du microbiote***^{3,4,5} pour soutenir le système immunitaire^{6,7,8}

Pepticate® Syneo® augmente la proportion de bifidobactéries



Reconnu pour son goût et son acceptabilité⁹

Pour en savoir plus : apl.fr

* Hydrolysât poussé de protéines (HPP).

** Allergie aux Protéines de Lait de Vache. Pepticate® SYNEO® est une DADFMS (Denrées Alimentaires Destinées à des Fins Médicales Spéciales). À utiliser sous contrôle médical. Indications de prise en charge des HPP (Arrêté du 23 fév. 2010, JO du 2 mars 2010): Allergie avérée aux protéines de lait de vache dont le diagnostic est posé dans un établissement de santé comportant une activité spécialisée dans le suivi de cette affection.

*** Le microbiote de l'enfant en bonne santé est dominé par les bifidobactéries, alors que celui de l'enfant APLV en a une proportion moindre. L'utilisation de Pepticate® Syneo® fait tendre le microbiote de l'enfant «dysbiotique» vers celui de l'enfant en bonne santé allaité en augmentant sa proportion de bifidobactérie

Efficacité supérieure démontrée i) par l'étude réalisée au Royaume Uni : les enfants APLV déjà sous HPP sur une période de 20,2 ± 10,9 semaines ont reçu Pepticate Syneo 4 semaines. Les HPP disponibles au Royaume Uni et testés dans cette étude ne représentent pas la totalité de ceux disponibles en France : Nutramigen® LGG (45,8% des délivrances en France), Pepticate® non Syneo (6,2%) et Similac® Alimentum® (HPP non disponible en France). *data IMS volume 2019 / 1. Browne RM, et al, A synbiotic eHF may help improve atopic dermatitis like symptoms and parental QOL in infants with non-IgE mediated cow's milk allergy, EAACI poster 2019 (n = 17 enfants) 2. Atwal K, et al, An extensively hydrolyzed synbiotic-containing formula improves gastrointestinal outcomes in infants with non-IgE cow's milk protein allergy, already well-established on extensively hydrolyzed formula, EAACI poster 2020/10/15, publication en cours (n = 25 enfants) ii) par rapport à Pepticate (sans Syneo) sur les symptômes respiratoires à 1 an et le SCORAD des enfants IgE+ à 4 semaines / 3. Van der Aa, et al, Effect of a new synbiotic mixture on atopic dermatitis in infants: a randomized controlled trial, Clin Exp Allergy, 2010;40:795-804. 4. Van der Aa, et al, Synbiotics prevent asthma-like symptoms in infants with atopic dermatitis. Allergy 2011; 66 : 170-177. 5. Candy, G D, et al, A synbiotic-containing amino-acid-based formula improves gut microbiota in non-IgE-mediated allergic infants, Pediatr Res, 2018;63:677-686. 6. Bruzzese E, et al, A formula containing galacto- and fructo-oligosaccharides prevents intestinal and extra-intestinal infections: an observational study. Clin Nutr. 2009 Apr;28(2):156-617. Kumar H, et al, The Bifidogenic Effect Revisited-Ecology and Health Perspectives of Bifidobacterial Colonization in Early Life. Microorganisms, 2020 Nov 25;8(12):1855. 8. West CE, et al, The gut microbiota and inflammatory noncommunicable diseases : associations and potentials for gut microbiota therapies, J Allergy Clin Immunol, 2015;135:3-13. 9. Maslin, K, et al, Palatability of hypoallergenic formulas for cow's milk allergy and healthcare professional recommendation. Pediatr. Allergy Immunol. 29, 857-862 (2018).



210912, Pepticate® SYNEO® sont des DADFMS (Denrées Alimentaires Destinées à des Fins Médicales Spéciales). À utiliser sous contrôle médical. Crédit photo: iStockphoto

