

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Soutenue publiquement le 05 septembre 2019

Par Mathilde PONAMALE

**LES PRÉBIOTIQUES DANS L'ALIMENTATION
INFANTILE**

Membres du jury :

Président, conseiller de thèse : Mme NEUT Christel

Maître de Conférences en Bactériologie à l'Université de Lille

Assesseur : Mme BALDUYCK Malika

Maître de Conférences à l'Université de Lille et Praticien Hospitalier

Membres extérieurs :

Mr TCHATCHOUA NGATCHA Joseph : Pharmacien d'officine à Lille

Mme AIT ABDERRAHIM Hassina : Directrice des plateformes Bactéries et In Vitro
chez LESAFFRE



Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CED

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université de Lille

Président :

Jean-Christophe CAMART

Premier Vice-président :

Damien CUNY

Vice-présidente Formation :

Lynne FRANJIÉ

Vice-président Recherche :

Lionel MONTAGNE

Vice-président Relations Internationales :

François-Olivier SEYS

Directeur Général des Services :

Pierre-Marie ROBERT

Directrice Générale des Services Adjointe :

Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :

Bertrand DÉCAUDIN

Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :

Patricia MELNYK

Assesseur aux Relations Internationales :

Philippe CHAVATTE

Assesseur à la Vie de la Faculté et aux
Relations avec le Monde Professionnel :

Thomas MORGENROTH

Assesseur à la Pédagogie :

Benjamin BERTIN

Assesseur à la Scolarité :

Christophe BOCHU

Responsable des Services :

Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|--------------|-----------|---------------------|
| Mme | ALLORGE | Delphine | Toxicologie |
| M. | BROUSSEAU | Thierry | Biochimie |
| M. | DÉCAUDIN | Bertrand | Pharmacie Galénique |
| M. | DEPREUX | Patrick | ICPAL |
| M. | DINE | Thierry | Pharmacie clinique |
| Mme | DUPONT-PRADO | Annabelle | Hématologie |
| M. | GRESSIER | Bernard | Pharmacologie |
| M. | LUYCKX | Michel | Pharmacie clinique |
| M. | ODOU | Pascal | Pharmacie Galénique |
| M. | STAELS | Bart | Biologie Cellulaire |

Liste des Professeurs des Universités

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|--------------------|-----------------|------------------------------------|
| M. | ALIOUAT | EI Moukhtar | Parasitologie |
| Mme | AZAROUAL | Nathalie | Physique |
| M. | BERTHELOT | Pascal | Onco et Neurochimie |
| M. | CAZIN | Jean-Louis | Pharmacologie – Pharmacie clinique |
| M. | CHAVATTE | Philippe | ICPAL |
| M. | COURTECUISSÉ | Régis | Sciences végétales et fongiques |
| M. | CUNY | Damien | Sciences végétales et fongiques |
| Mme | DELBAERE | Stéphanie | Physique |
| M. | DEPREZ | Benoît | Lab. de Médicaments et Molécules |
| Mme | DEPREZ | Rebecca | Lab. de Médicaments et Molécules |
| M. | DUPONT | Frédéric | Sciences végétales et fongiques |
| M. | DURIEZ | Patrick | Physiologie |
| M. | FOLIGNE | Benoît | Bactériologie |
| M. | GARÇON | Guillaume | Toxicologie |
| Mme | GAYOT | Anne | Pharmacotechnie Industrielle |
| M. | GOOSSENS | Jean François | Chimie Analytique |
| M. | HENNEBELLE | Thierry | Pharmacognosie |
| M. | LEMDANI | Mohamed | Biomathématiques |
| Mme | LESTAVEL | Sophie | Biologie Cellulaire |
| M. | LUC | Gerald | Physiologie |
| Mme | MELNYK | Patricia | Onco et Neurochimie |
| M. | MILLET | Régis | ICPAL |
| Mme | MUHR – TAILLEUX | Anne | Biochimie |
| Mme | PAUMELLE-LESTRELIN | Réjane | Biologie Cellulaire |
| Mme | PERROY | Anne Catherine | Législation |
| Mme | ROMOND | Marie Bénédicte | Bactériologie |
| Mme | SAHPAZ | Sevser | Pharmacognosie |
| M. | SERGHÉRAERT | Eric | Législation |
| Mme | SIEPMANN | Florence | Pharmacotechnie Industrielle |
| M. | SIEPMANN | Juergen | Pharmacotechnie Industrielle |
| M. | WILLAND | Nicolas | Lab. de Médicaments et Molécules |

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|----------|-----------------|---------------------|
| Mme | BALDUYCK | Malika | Biochimie |
| Mme | GARAT | Anne | Toxicologie |
| Mme | GOFFARD | Anne | Bactériologie |
| M. | LANNOY | Damien | Pharmacie Galénique |
| Mme | ODOU | Marie Françoise | Bactériologie |
| M. | SIMON | Nicolas | Pharmacie Galénique |

Liste des Maîtres de Conférences

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|------------------|--------------|----------------------------------|
| Mme | ALIOUAT | Cécile Marie | Parasitologie |
| M. | ANTHERIEU | Sébastien | Toxicologie |
| Mme | AUMERCIER | Pierrette | Biochimie |
| Mme | BANTUBUNGI | Kadiombo | Biologie cellulaire |
| Mme | BARTHELEMY | Christine | Pharmacie Galénique |
| Mme | BEHRA | Josette | Bactériologie |
| M | BELARBI | Karim | Pharmacologie |
| M. | BERTHET | Jérôme | Physique |
| M. | BERTIN | Benjamin | Immunologie |
| M. | BLANCHEMAIN | Nicolas | Pharmacotechnie industrielle |
| M. | BOCHU | Christophe | Physique |
| M. | BORDAGE | Simon | Pharmacognosie |
| M. | BOSC | Damien | Lab. de Médicaments et Molécules |
| M. | BRIAND | Olivier | Biochimie |
| M. | CARNOY | Christophe | Immunologie |
| Mme | CARON | Sandrine | Biologie cellulaire |
| Mme | CHABÉ | Magali | Parasitologie |
| Mme | CHARTON | Julie | Lab. de Médicaments et Molécules |
| M | CHEVALIER | Dany | Toxicologie |
| M. | COCHELARD | Dominique | Biomathématiques |
| Mme | DANEL | Cécile | Chimie Analytique |
| Mme | DEMANCHE | Christine | Parasitologie |
| Mme | DEMARQUILLY | Catherine | Biomathématiques |
| M. | DHIFLI | Wajdi | Biomathématiques |
| Mme | DUMONT | Julie | Biologie cellulaire |
| Mme | DUTOUT-AGOURIDAS | Laurence | Onco et Neurochimie |
| M. | EL BAKALI | Jamal | Onco et Neurochimie |
| M. | FARCE | Amaury | ICPAL |

| | | | |
|-----|---------------|------------------|----------------------------------|
| Mme | FLIPO | Marion | Lab. de Médicaments et Molécules |
| Mme | FOULON | Catherine | Chimie Analytique |
| M. | FURMAN | Christophe | ICPAL |
| Mme | GENAY | Stéphanie | Pharmacie Galénique |
| M. | GERVOIS | Philippe | Biochimie |
| Mme | GOOSSENS | Laurence | ICPAL |
| Mme | GRAVE | Béatrice | Toxicologie |
| Mme | GROSS | Barbara | Biochimie |
| M. | HAMONIER | Julien | Biomathématiques |
| Mme | HAMOUDI | Chérifa Mounira | Pharmacotechnie industrielle |
| Mme | HANNOTHIAUX | Marie-Hélène | Toxicologie |
| Mme | HELLEBOID | Audrey | Physiologie |
| M. | HERMANN | Emmanuel | Immunologie |
| M. | KAMBIA | Kpakpaga Nicolas | Pharmacologie |
| M. | KARROUT | Youness | Pharmacotechnie Industrielle |
| Mme | LALLOYER | Fanny | Biochimie |
| M. | LEBEGUE | Nicolas | Onco et Neurochimie |
| Mme | LECOEUR | Marie | Chimie Analytique |
| Mme | LEHMANN | Hélène | Législation |
| Mme | LELEU-CHAVAIN | Natascha | ICPAL |
| Mme | LIPKA | Emmanuelle | Chimie Analytique |
| Mme | MARTIN | Françoise | Physiologie |
| M. | MOREAU | Pierre Arthur | Sciences végétales et fongiques |
| M. | MORGENROTH | Thomas | Législation |
| Mme | MUSCHERT | Susanne | Pharmacotechnie industrielle |
| Mme | NIKASINOVIC | Lydia | Toxicologie |
| Mme | PINÇON | Claire | Biomathématiques |
| M. | PIVA | Frank | Biochimie |
| Mme | PLATEL | Anne | Toxicologie |
| M. | POURCET | Benoît | Biochimie |
| M. | RAVAUX | Pierre | Biomathématiques |
| Mme | RAVEZ | Séverine | Onco et Neurochimie |
| Mme | RIVIERE | Céline | Pharmacognosie |
| Mme | ROGER | Nadine | Immunologie |
| M. | ROUMY | Vincent | Pharmacognosie |
| Mme | SEBTI | Yasmine | Biochimie |
| Mme | SINGER | Elisabeth | Bactériologie |
| Mme | STANDAERT | Annie | Parasitologie |
| M. | TAGZIRT | Madjid | Hématologie |
| M. | VILLEMAGNE | Baptiste | Lab. de Médicaments et Molécules |
| M. | WELTI | Stéphane | Sciences végétales et fongiques |
| M. | YOUS | Saïd | Onco et Neurochimie |
| M. | ZITOUNI | Djamel | Biomathématiques |

Professeurs Certifiés

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|----------|-----------|-------------|
| M. | HUGES | Dominique | Anglais |
| Mlle | FAUQUANT | Soline | Anglais |
| M. | OSTYN | Gaël | Anglais |

Professeur Associé - mi-temps

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|----------|------------|----------------------------------|
| M. | DAO PHAN | Hai Pascal | Lab. Médicaments et Molécules |
| M. | DHANANI | Alban | Droit et Economie Pharmaceutique |

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|-----------|------------|----------------------------------|
| M. | BRICOTEAU | Didier | Biomathématiques |
| Mme | CUCCHI | Malgorzata | Biomathématiques |
| M. | FRIMAT | Bruno | Pharmacie Clinique |
| M. | GILLOT | François | Droit et Economie pharmaceutique |
| M. | MASCAUT | Daniel | Pharmacie Clinique |
| M. | ZANETTI | Sébastien | Biomathématiques |
| M. | BRICOTEAU | Didier | Biomathématiques |

AHU

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|---------|---------|--------------|
| Mme | DEMARET | Julie | Immunologie |
| Mme | HENRY | Héloïse | Biopharmacie |
| Mme | MASSE | Morgane | Biopharmacie |

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

SOMMAIRE

| | |
|---|----|
| I. Rappel sur la flore intestinale | 11 |
| A. Mise en place de la flore intestinale chez le nouveau-né | 11 |
| B. Facteurs influençant la composition de la flore intestinale..... | 11 |
| 1. Le mode d'accouchement..... | 12 |
| 2. La durée de gestation | 12 |
| 3. Le régime alimentaire du nourrisson..... | 12 |
| 4. L'antibiothérapie durant les premiers mois de vie | 13 |
| 5. La flore intestinale de la mère..... | 13 |
| C. Composition de la flore intestinale du nouveau-né..... | 14 |
| D. Rôle de la flore intestinale sur la santé..... | 16 |
| II. Prébiotiques..... | 18 |
| A. Lait maternel..... | 18 |
| B. Qu'est-ce qu'un prébiotique ?..... | 19 |
| 1. Définition..... | 19 |
| 2. Histoire..... | 21 |
| 3. Description des principaux prébiotiques | 23 |
| 4. Les prébiotiques dans notre quotidien | 25 |
| a) L'alimentation..... | 25 |
| b) D'autre utilisations..... | 26 |
| 5. Effets des prébiotiques sur la santé en général | 26 |
| 6. Spécificité bactérienne prébiotique | 28 |
| 7. Conditions des études sur les prébiotiques en général..... | 29 |
| C. Les prébiotiques dans le lait maternel | 30 |
| D. Les prébiotiques dans l'alimentation infantile | 31 |
| 1. Description générale des études..... | 31 |
| 2. Etudes chez les enfants nés à terme | 32 |
| a) Effets gastro-intestinaux | 32 |
| b) Effets extra-digestifs | 40 |

| | |
|--|-----------|
| 3. Etudes chez les enfants prématurés..... | 44 |
| a) Effets gastro-intestinaux | 44 |
| b) Effets extra-digestifs | 45 |
| 4. Remarques générales sur les études | 47 |
| | |
| III. Point au comptoir..... | 48 |
| A. Généralités sur les laits infantiles | 48 |
| 1. Définition | 48 |
| 2. Promotion de l'allaitement maternel..... | 48 |
| 3. Règlementation..... | 49 |
| 4. Laits infantiles contenant des prébiotiques | 51 |
| 5. Limites des prébiotiques | 53 |
| 6. Discussion sur les probiotiques et les symbiotiques | 53 |
| | |
| Conclusion..... | 55 |
| | |
| Bibliographie..... | 56 |

ABRÉVIATIONS

2'-FL : 2'-Fucosyllactose

DP : degré de polymérisation

ESPGHAN : European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition

FOS : Fructo-OligoSaccharides

GOS : Galacto-OligoSaccharides

HMO : Human Milk Oligosaccharides

lc : long chain = chaîne longue

NEC : Necrotizing EnteroColitis = entérocolite nécrosante

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

sc : short chain = chaîne courte

INTRODUCTION

L'allaitement maternel est reconnu comme étant la meilleure alimentation pour les nourrissons. L'OMS recommande un allaitement exclusif de la naissance jusqu'à l'âge de 6 mois. Le lait maternel contient tous les nutriments nécessaires au développement du nourrisson.

Cependant, pour diverses raisons beaucoup de femmes ne peuvent assurer un allaitement de longue durée ou même de courte durée. C'est là que l'alimentation infantile ou alimentation artificielle rentre en jeu. Sous forme de poudre à reconstituer, ce lait doit complètement se substituer au lait maternel. Ainsi, les industries cherchent à mimer la composition du lait maternel, celui-ci étant considéré comme le « gold standard » ou référence.

Ces dernières années, on a pu mettre en évidence la présence d'oligosaccharides dans le lait maternel et ce à des concentrations élevées. En s'y intéressant, on leur a découvert des propriétés prébiotiques associant faculté à moduler la composition de la flore intestinale, à agir sur le système immunitaire et à réduire la prévalence de certaines infections.

Des études ont cherché à démontrer l'importance de ces oligosaccharides en comparant des nourrissons allaités et des nourrissons nourris par alimentation artificielle.

Nous nous attacherons dans ce travail à montrer ce que les études chez les humains ont mis en évidence, les failles qui restent et les challenges du futur : ceux qui devraient permettre de réduire l'écart entre lait maternel et lait artificiel.

I. Rappel sur la flore intestinale

A. Mise en place de la flore intestinale chez le nouveau-né

La composition de la flore intestinale d'un enfant aura un impact sur son état de santé général. Des modifications de la flore intestinale ont été décrites dans toute une gamme de troubles de la santé, de la petite enfance à l'âge adulte.

La première année de vie est importante dans l'élaboration de celle-ci.

Bien qu'il ait été généralement estimé que l'environnement intra-utérin et le nouveau-né étaient stériles jusqu'à l'accouchement, il existe des indications d'exposition microbienne plus précoce car des bactéries ou des fragments bactériens ont été détectés dans le cordon ombilical, le placenta, le liquide amniotique et le méconium (1).

La colonisation commencerait *in utero*, durant la grossesse et serait donc influencée par le microbiome maternel : flore vaginale, lait maternel et également le placenta (2).

Au cours de la première année de vie, la flore intestinale se diversifie et la composition du microbiote converge vers un profil encore distinct de celui de l'adulte avec des schémas uniques à chaque nourrisson.

Le microbiote intestinal n'est pas optimal avant l'âge de 2-3 ans. A ce moment-là, la composition, la diversité et les capacités fonctionnelles du microbiote infantile ressemblent à celles du microbiote adulte (1).

B. Facteurs influençant la composition de la flore intestinale

Beaucoup de facteurs peuvent influencer son développement tels que le patrimoine génétique, l'état de santé de la mère au cours de la grossesse, le mode de délivrance, un accouchement à terme ou prématuré, le régime alimentaire du nouveau-né, l'utilisation d'antibiotiques (1).

Bien qu'il soit difficile de déterminer les variables individuelles, il a été supposé que l'allaitement au sein, la naissance par voie basse et le manque d'hospitalisation sont liés à une composition plus bénéfique du microbiote intestinal.

La durée de l'allaitement et l'introduction de laits artificiels jouent un rôle important sur la composition de la flore intestinale.

1) Le mode d'accouchement

Le facteur principal qui contribue à la colonisation de l'intestin du nourrisson est le mode d'accouchement.

Les nourrissons nés par voie vaginale sont colonisés par des bactéries vaginales et fécales de la mère, tandis que les nourrissons nés par césarienne sont principalement colonisés par des bactéries de l'environnement hospitalier. Le dernier, avec un microbiote moins diversifié, contient moins de bactéries anaérobies telles *Bifidobacterium spp.* et *Bacteroides spp.* mais une augmentation du nombre de bactéries de l'environnement (*Staphylococcus*) et de bactéries sporulées (dont les spores survivent dans l'environnement) comme *Clostridium difficile*.

Ces différences initiales semblent avoir des effets à long terme sur la santé du nourrisson, augmentant le risque de développer une allergie ou de devenir obèse plus tard dans la vie (2).

2) La durée de gestation

La durée de la gestation à la naissance a une influence considérable sur l'établissement du microbiote intestinal du nourrisson, comme le montre la comparaison entre le microbiote fécal des nourrissons nés à terme et des nourrissons prématurés.

Les nouveau-nés prématurés présentaient des quantités plus élevées d'anaérobies facultatifs appartenant à la famille des *Enterobacteriaceae* (comme *Klebsiella pneumoniae*), d'autres bactéries potentiellement pathogènes telles que *C. difficile*, et de faibles niveaux de *Bifidobacterium* et de *Bacteroides*.

En revanche, le microbiote fécal des nourrissons nés à terme était beaucoup plus diversifié, avec des genres plus courants, tels que *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* et *Streptococcus* (2).

3) Le régime alimentaire du nourrisson

Le régime alimentaire a un impact crucial sur la composition du microbiote intestinal. Il a été suggéré que le lait maternel serait une source de communautés bactériennes chez les nourrissons allaités et pourrait contribuer à une colonisation intestinale précoce. Mais le lait maternel a aussi une composition chimique définie favorisant la croissance de certains genres bactériens tels que *Bifidobacterium*.

Le transfert bactérien de la peau de la mère a lieu pendant l'allaitement, mais plusieurs études confirment également l'hypothèse de la voie entéro-mammaire selon laquelle les bactéries de l'intestin maternel atteignent les glandes mammaires par l'intermédiaire des cellules dendritiques et des macrophages maternels.

En fait, il a été rapporté que plusieurs espèces de bactéries intestinales sont partagées entre les matières fécales de la mère, le lait maternel et les matières fécales du nourrisson (2).

Les enfants nourris au sein et ceux nourris au lait artificiel ont un microbiote différent.

Le microbiote des nourrissons nourris avec des préparations traditionnelles non additionnées contient des proportions plus élevées de *Bacteroides*, *Clostridium* et *Enterobacteriaceae* par rapport aux nourrissons nourris au sein.

Le microbiote intestinal des enfants nourris au sein contient des proportions plus élevées de *Bifidobacterium* et de *Lactobacillus* que les enfants nourris au lait artificiel.

Pendant le sevrage, avec l'introduction d'aliments solides, les nourrissons sont exposés à des glucides plus complexes et à d'autres nutriments qui favorisent le développement d'un microbiote semblable à celui d'un adulte. Les modifications du microbiote post-sevrage sont plus prononcées chez les nourrissons allaités au sein, avec une diminution des proportions de bifidobactéries, d'entérobactéries et de *Clostridium spp.* Les proportions de *Bacteroides* ne changent pas et il reste l'un des groupes les plus prédominants dans le microbiote intestinal du nourrisson (2).

4) L'antibiothérapie durant les premiers mois de vie

L'administration d'antibiotiques aux enfants, en particulier pendant des périodes prolongées, a été associée à des perturbations dans la colonisation précoce du microbiote. Les antibiotiques peuvent induire une composition communautaire modifiée dans le microbiote intestinal. Leur utilisation peut modifier le métabolisme du microbiote intestinal (2).

5) La flore intestinale de la mère

Le microbiote intestinal de la mère est un autre facteur susceptible d'influencer le microbiote du nourrisson.

Le microbiote de la mère est profondément remodelé pendant la grossesse et la santé métabolique de la mère avant ou pendant la grossesse pourrait avoir un effet sur le microbiote intestinal de son bébé.

Les modifications de la composition du microbiote chez les mères peuvent ainsi être transférées à leurs nourrissons et entraîner un risque accru de maladie métabolique chez ces derniers (2).

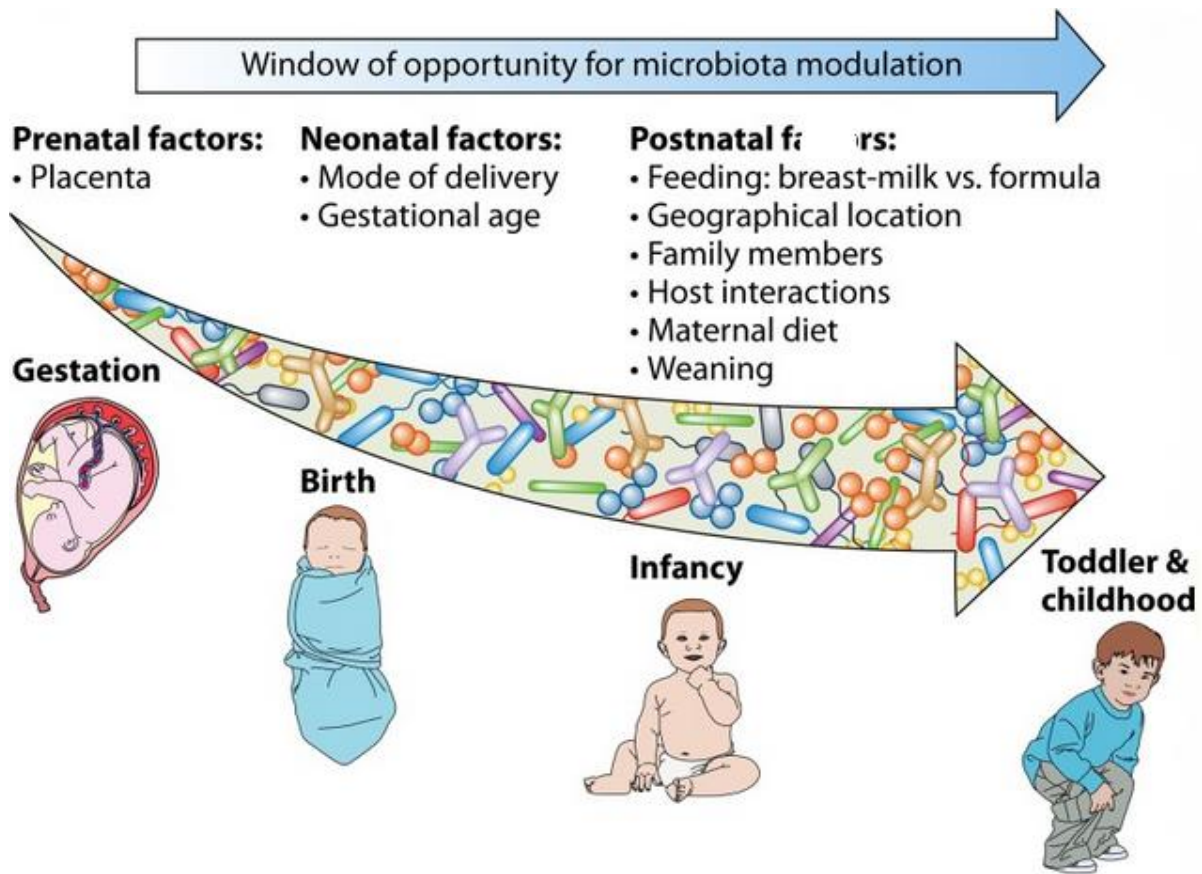


Figure 1 : Schéma représentant les différents facteurs influençant la composition du microbiote de l'enfant (3).

C. Composition de la flore intestinale du nouveau-né

La flore intestinale représente un écosystème complexe contenant plus de 1000 espèces avec environ 7000 souches. On estime que le nombre de micro-organismes présents dans le tractus gastro-intestinal dépasse 10^{14} , soit environ 10 fois plus de cellules bactériennes que le nombre de cellules humaines dans un corps entier et 150 fois plus de gènes que le génome humain (4).

Beaucoup pensent qu'elle peut être considérée comme un « organe » à part entière.

La collection de bactéries (archaea et eucarya) colonisant le tractus gastro-intestinal est appelée « microbiote » ou « flore » intestinal(e) et a évolué avec l'hôte au cours de milliers d'années pour former une relation complexe et mutuellement bénéfique.

Les données compilées des études ont identifié 2172 espèces isolées d'êtres humains, classées en 12 phylotypes bactériens différents dont 93,5% appartenaient à *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Firmicutes* et *Bacteroidetes*, les deux derniers étant les phylotypes prédominants. Trois des 12 phylums identifiés ne contenaient qu'une seule espèce isolée chez l'homme, y compris une espèce intestinale, *Akkermansia muciniphila*, le seul représentant connu du phylotype *Verrucomicrobia*. Chez l'homme, 386 des espèces identifiées sont strictement anaérobies et se retrouvent

donc généralement dans les muqueuses telles que la cavité buccale et le tube digestif (1).

Les *Bacteroides* sont des bactéries Gram-négatives, anaérobies, ne formant pas de spores, qui sont riches en enzymes capable de dégrader les glucides.

Les firmicutes sont des bactéries à Gram positif, anaérobies et sporiformes, qui fermentent des sucres simples pour produire une variété d'acides gras à chaînes courtes.

La distribution microbienne totale varie le long du tractus gastro-intestinal, les densités et la diversité microbienne augmentant à la fois du côté proximal au tube digestif et le long de l'axe de la lumière tissulaire.

À la naissance, cependant, une fois que le nouveau-né est exposé à plusieurs nouvelles bactéries, l'intestin subit une colonisation rapide. Les premiers colonisateurs sont essentiellement des anaérobies facultatifs (*Escherichia coli*, *Enterococcus*) qui une fois qu'il n'y a plus d'oxygène, cèdent le passage aux anaérobies stricts, notamment à *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *Clostridium* et parfois *Ruminococcus* (2).

La composition en microbiote intestinal des nourrissons précoces est peu diversifiée, dynamique et continue à se développer jusqu'à ce qu'elle devienne stable et ressemble à l'âge adulte vers 2 à 3 ans.

Ainsi, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Staphylococcus* et *Enterococcus* ont été de nombreuses fois retrouvés ensemble dans le lait maternel et dans les selles du nourrisson durant les 3 premiers mois de sa vie (1).

On prend comme référence ou « gold standard » la flore intestinale des enfants allaités et délivrés par voie vaginale.

Enfants délivrés par césarienne à terme : abondance de *Firmicutes* et moins d'*Actinobacteria*. Les enfants délivrés par césarienne ont le même profil que des enfants de 8 semaines délivrés par voie vaginale.

Enfants prématurés : beaucoup plus de *Proteobacteria*, un retard de colonisation en ce qui concerne les anaérobies tels que *Bifidobacterium* et *Bacteroides*. Et elle n'évolue pas de façon significative durant les 100 premiers jours de vie.

Enfants délivrés par voie vaginale : plus de *Lactobacilles* (car font partie de la flore vaginale). Ils permettent de diminuer le pH du milieu intestinal et ainsi de défavoriser l'apparition de bactéries pathogène dans le tractus digestif de l'enfant.

De plus, le microbiote des nourrissons délivrés par césarienne est épuisé et retardé dans la colonisation du genre *Bacteroides*, mais colonisé par des anaérobies facultatifs tels que l'espèce *Clostridium*. Alors que le microbiote fécal de 72% des nourrissons accouchés par voie vaginale ressemble à celui du microbiote fécal de leur mère, chez les bébés accouchés par césarienne, ce pourcentage est réduit à seulement 41%. Aux premiers stades de développement, le microbiote est généralement peu diversifié et est dominé par deux principaux phylums, *Actinobacteria* et *Proteobacteria* (1).

D. Rôle de la flore intestinale sur la santé

L'influence de l'organe virtuel formé par le microbiote s'étend bien au-delà du tractus gastro-intestinal et s'étend tout au long de la vie. Il peut affecter de nombreux aspects physiologiques chez l'hôte, en interagissant avec et en régulant l'activité des organes distaux, notamment du foie et du cerveau.

Le microbiote exerce une forte influence sur le foie et contribue à maintenir la santé de l'axe intestin-foie. Les modifications de l'axe intestin-foie contribuent à la pathogenèse de l'obésité et de la stéatose hépatique non alcoolique, entre autres (4).

L'intestin et le cerveau sont en communication constante via les voies neuronales et les mécanismes immunitaires et endocriniens dans une relation complexe essentielle au maintien de l'homéostasie.

Il est maintenant évident que les bactéries intestinales endogènes peuvent agir en tant que composants de signalisation au sein de ce système, et le terme «axe microbiote-intestin-cerveau» semble désigner cette communication, qui commence tôt dans la vie pour moduler le système immunitaire, le système nerveux central, et fonctions gastro-intestinales (4).

Les métabolites produits par le microbiote intestinal peuvent affecter une grande variété de processus physiologiques et métaboliques dans les organismes. En conséquence, des modifications dans la relation hôte-microbiote peuvent perturber l'équilibre subtil de cette symbiose, entraînant la maladie - d'où l'importance de développer et de maintenir un microbiote sain tout au long de la vie (4).

L'équilibre entre le microbiote, la réponse immunitaire et les mécanismes de tolérance est essentiel pour la santé de l'intestin du nouveau-né et pour la prévention des maladies gastro-intestinales à l'âge adulte.

Les altérations des schémas normaux de colonisation bactérienne au début de la vie peuvent modifier le développement immunitaire et entraîner une prédisposition à plusieurs maladies. Ainsi, une diversité microbienne plus faible chez les jeunes enfants semble ouvrir la voie au développement de manifestations allergiques.

De plus, des modifications de la composition du microbiote intestinal peuvent influencer sur le développement de plusieurs troubles auto-immuns chez les enfants, notamment le diabète de type 1, la maladie de Crohn et la maladie cœliaque.

Des modifications précoces de la composition du microbiote intestinal peuvent modifier la susceptibilité au développement de l'obésité plus tard dans la vie (4).

Il reste à démontrer si la dysbiose est réellement la cause ou la conséquence d'une maladie spécifique. La plupart des études s'accordent pour reconnaître que la dysbiose est un facteur de risque associé à de nombreuses maladies pédiatriques. Cela souligne l'importance d'établir un microbiote sain tôt dans la vie et de maintenir une composition microbienne saine pour prévenir l'apparition de maladies pendant l'enfance et plus tard dans la vie (4).

Alors que le microbiote intestinal adulte est relativement stable, celui du nourrisson est extrêmement dynamique et très sensible aux perturbations dues à des facteurs externes.

Ainsi des recherches considérables ont été consacrées à la compréhension de ces facteurs. Ces dernières années, les études sont en faveur d'une modulation nutritionnelle de la flore dès les premiers mois de vie pour instaurer les fondations d'une flore intestinale adulte optimale.

II. Prébiotiques

A. Lait maternel

Comme mentionné précédemment, l'allaitement est l'un des facteurs à l'origine d'un microbiote intestinal bénéfique. Le lait maternel a été façonné par l'évolution des mammifères pour fournir une nutrition complète ainsi que les composants essentiels à la maturation immunitaire, au développement métabolique et cognitif et à une colonisation bactérienne optimale de l'intestin.

La composition du lait maternel humain varie considérablement selon les individus et au cours de l'allaitement. Le mode de vie de la mère, son état nutritionnel et immunologique, ses habitudes alimentaires et la durée de l'allaitement influencent sa composition et sa qualité (2).

Il existe un large éventail de composants favorables à la santé, notamment les glucides, les oligosaccharides du lait maternel (HMO ou Human Milk Oligosaccharides), les nucléotides, les acides gras, les immunoglobulines, les cytokines, les cellules immunitaires, les lysozymes, la lactoferrine et d'autres facteurs immunomodulateurs.

Pour les nucléotides par exemple, on a remarqué qu'une fois ajoutés aux préparations pour nourrissons, ils amélioreraient la composition de leur microbiote intestinal (2).

Il existe des interactions importantes entre le lait maternel, le tractus intestinal en développement et le microbiote intestinal. L'épithélium intestinal du nouveau-né est immature et les changements menant à la maturation sont déclenchés par la colonisation bactérienne et liés au régime alimentaire et aux métabolites dérivés du microbiote.

L'allaitement est associé à une réduction du risque d'entérocolite nécrosante (NEC), une maladie intestinale inflammatoire affectant les prématurés. La NEC a été associée à une faible diversité bactérienne intestinale, à une augmentation du nombre de *Proteobacteria* et à une diminution du nombre de *Firmicutes*, bien que toutes les études n'aient pas corroboré une telle association.

Il a été suggéré que les HMO réduisent l'incidence de la NEC en générant un microbiote protecteur ou en réduisant l'incidence de la NEC seule (2).

En ce qui concerne les microorganismes présents dans le lait maternel, on en retient quelques principales : *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Serratia*, *Pseudomonas*, *Corynebacteria*, *Ralstonia*, *Propionibacterium*, *Sphingomonas*, *Bradyrhizobiaceae*.

Bifidobacterium, *Lactobacillus*, *Staphylococcus* et *Enterococcus* ont été de nombreuses fois retrouvés ensemble dans le lait maternel et dans les selles du nourrisson durant les 3 premiers mois de sa vie (1).

B. Qu'est-ce qu'un prébiotique ?

Les effets de l'allaitement sur le microbiote intestinal du nourrisson ne peuvent donc être attribués à un seul composé ou facteur.

Nous allons cependant, dans ce travail, nous concentrer sur les prébiotiques, leur rôle dans le lait maternel et l'effet de leur addition dans les laits artificiels.

1) Définition

Définition générale des probiotiques/prébiotiques/symbiotiques selon l'OMS :

Le préfixe « pro » signifie pour et le suffixe « -biotique » signifie la vie.

Probiotique signifie donc « pour la vie ». Un probiotique désigne un micro-organisme vivant qui lorsqu'il est administré en quantité suffisante, exerce un effet bénéfique pour la santé de l'hôte (Selon ANSES, ex : AFSSA). Les probiotiques sont des bactéries partenaires de l'intestin. Elles exercent une influence bénéfique sur la flore intestinale, le système immunitaire et le bien être en général. Elles empêchent la colonisation des organismes pathogènes.

Les **prébiotiques** ont la propriété d'accroître la croissance et l'activité des probiotiques. Ils sont le substrat des probiotiques.

L'association de probiotiques et de prébiotiques est alors appelée **symbiotique**.

Il y a plus de 20 ans, une classe de composés, appelée prébiotiques, était reconnue pour sa capacité à manipuler le microbiote de l'hôte. Les fructanes (fructooligosaccharides (FOS) et inuline) et les galactanes (galactooligosaccharides (GOS)) entrent dans cette catégorie, leurs effets agissant par l'enrichissement de *Lactobacillus* et/ou *Bifidobacterium spp.*

FOS et GOS dominent actuellement la catégorie des prébiotiques, comme en témoignent de nombreuses études sur leurs effets prébiotiques (5).

Le concept de prébiotique a été lancé pour s'appuyer sur le concept probiotique, dont la définition la plus largement acceptée a été proposée en 2001 et réaffirmée en 2014.

Le terme « substrat » a été choisi pour désigner une substance sur laquelle ou à partir de laquelle un organisme tire son alimentation (par exemple, par dégradation du substrat par fermentation). Ce terme correspond au mot « utilisé » et implique « pour la croissance par la nourriture », excluant donc les micro-organismes viables et les antibiotiques en tant que prébiotiques.

Les prébiotiques ciblent les microbiotes associés aux humains et aux animaux dans le but d'améliorer la santé. Alors que les probiotiques utilisent des microorganismes

vivants, les prébiotiques sont des substrats non viables qui servent d'éléments nutritifs aux microorganismes utiles hébergés par l'hôte, y compris les souches probiotiques administrées et les microorganismes indigènes (résidents).

Bien que de nombreux microorganismes soient capables de décomposer un substrat donné, c'est l'avantage santé résultant pour l'hôte du fait de son utilisation sélective par les microorganismes qui lui permet d'être qualifié de prébiotique. Le mécanisme effectif de conférer un avantage pourrait également être influencé par les produits métaboliques microbiens. En tant que tels, les modifications du microbiote et les métabolites doivent être étudiés, ainsi que les effets sur la santé.

Ainsi, les prébiotiques diffèrent de la plupart des fibres alimentaires telles que les pectines, la cellulose et les xylanes, qui favorisent la croissance d'une grande variété de microorganismes intestinaux. Un prébiotique ne devrait pas être métabolisé, mais plutôt déclencher un métabolisme en faveur de micro-organismes favorables à la santé de l'hôte (5).

Les prébiotiques actuellement établis sont à base de glucides mais d'autres substances telles que les polyphénols et les acides gras polyinsaturés convertis en acides gras conjugués respectifs pourraient correspondre à la définition actuelle si les preuves étaient suffisantes pour affirmer leur effet bénéfique sur la santé de l'hôte cible.

Le concept prébiotique s'est développé en partie grâce aux progrès des outils de recherche sur le microbiome (par exemple, le séquençage à haut débit), qui ont amélioré notre connaissance de la composition du microbiote et ont permis l'identification de substances supplémentaires influant sur la colonisation. Parallèlement à ces progrès, on se rend compte qu'un plus grand nombre de micro-organismes bénéfiques sont affectés par les prébiotiques et qu'ils peuvent également être efficaces sur les sites extra-intestinaux, directement ou indirectement.

Les principales caractéristiques d'un prébiotique sont donc les suivantes :

- non digestible par les enzymes endogènes de l'intestin humain
- fermenté sélectivement par genres / espèces spécifiques de microbiote intestinal résident
- son effet est une augmentation ciblée de bactéries spécifiques conférant des bénéfices pour la santé de l'hôte.

2) Histoire

En 1921, Rettger & Cheplin ont décrit des expériences sur des humains dont le microbiote était enrichi en lactobacilles suite à la consommation de glucides. La découverte que le côlon était dominé par des anaérobies, dont beaucoup obtiennent de l'énergie en faisant fermenter des substrats provenant de l'alimentation a été à l'origine d'une recherche qui a joué un rôle fondamental dans de nombreux projets de recherche sur le microbiome (5).

Néanmoins, le concept prébiotique a été défini pour la première fois en 1995 comme "ingrédient alimentaire non digestible qui affecte avantageusement l'hôte en stimulant de manière sélective la croissance et / ou l'activité d'un nombre limité de bactéries résidant déjà dans le côlon.

Il a été démontré que la plupart des premiers prébiotiques évalués chez l'homme et utilisés dans le commerce stimulaient spécifiquement *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*, mais pas des agents pathogènes tels que certains membres de la classe des *Clostridium* et *Escherichia coli*. Comme ces genres étaient couramment utilisés en tant que probiotiques, cette approche fournissait un point commun entre probiotiques et prébiotiques. Ainsi, la définition prébiotique et le concept lui-même se sont inscrits dans les domaines de l'alimentation, de la nutrition et de la microbiologie.

En 2004, la définition des prébiotiques a été modifiée en « ingrédients sélectivement fermentés permettant des changements spécifiques, à la fois dans la composition et/ou l'activité de la microflore gastro-intestinale, qui confèrent des avantages pour le bien-être et la santé de l'hôte ».

Selon cette définition, trois critères étaient nécessaires pour un prébiotique : qu'il résiste à la digestion de l'hôte (acidité gastrique, hydrolyse par des enzymes de mammifère et absorption gastro-intestinale), qu'il soit fermenté par des microorganismes intestinaux et qu'il stimule sélectivement la croissance et/ou l'activité des bactéries intestinales associées à la bonne santé de l'hôte. Il était donc implicite que des essais visant à démontrer les effets prébiotiques devaient être réalisés sur l'hôte cible. Les évaluations in vitro conçues pour identifier des voies ou des mécanismes ne confirmeraient pas le statut prébiotique en l'absence d'études fournissant des preuves d'effets sur la santé chez l'hôte (5).

Cependant, au fur et à mesure de l'évolution des concepts prébiotiques, leur application aux sites extra-intestinaux a également évolué. L'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) a organisé une réunion technique pour mettre à jour la définition des prébiotiques en 2008. Ce panel a proposé de redéfinir les prébiotiques comme « un élément alimentaire non viable qui confère un avantage pour la santé de l'hôte associé à la modulation du microbiote ». Ici, la fermentation sélective a été supprimée comme critère, mais la définition a été critiquée car elle n'exclut pas les antibiotiques.

Puis en 2010, Gibson et al. ont défini la catégorie plus étroite de « prébiotiques alimentaires » comme « un ingrédient à fermentation sélective entraînant des changements spécifiques dans la composition et/ou l'activité du microbiote gastro-intestinal, conférant ainsi des avantages pour la santé de l'hôte". Cette définition sous-entend que si un élément permet la prolifération de bactéries pathogènes et

qu'une conséquence négative se produit pour l'hôte alors il ne peut pas être qualifié de prébiotique (5).

Les substrats qui affectent la composition du microbiote par le biais de mécanismes n'impliquant pas une utilisation sélective par les microorganismes hôtes ne sont pas des prébiotiques. Ces substrats comprendraient des antibiotiques, des minéraux, des vitamines et des bactériophages, qui ne sont pas des substrats de croissance, même si leur apport pourrait modifier le microbiote et la composition métabolique (5).

Certaines fibres fermentescibles solubles sont des candidats prébiotiques, et d'autres types de fibres alimentaires peuvent être prébiotiques, à condition qu'elles soient utilisées de manière sélective par le microbiote de l'hôte et qu'elles favorisent la santé. La catégorisation des fibres en tant que prébiotiques est compliquée par le fait qu'une fibre alimentaire peut être un prébiotique chez un hôte mais pas chez un autre.

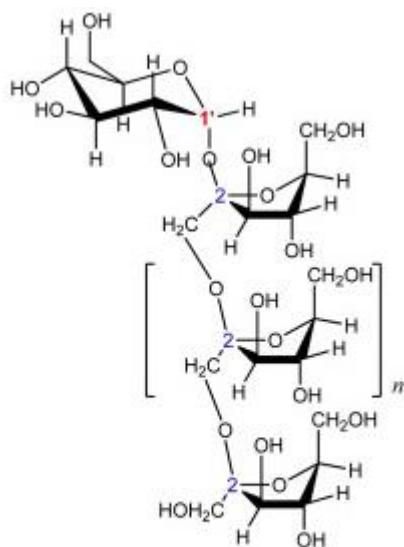
Par exemple, la cellulose peut être considérée comme un prébiotique chez les ruminants mais pas chez l'homme, car le microbiote intestinal de ce dernier n'utilise que faiblement les polysaccharides D-glucose liés β (1 \rightarrow 4).

En outre, un substrat qualifiant de prébiotique pourrait également dépendre du site cible. Par exemple, le xylitol peut être considéré comme un prébiotique dans la cavité buccale, mais il n'a pas été démontré qu'il le soit ailleurs (5).

3) Description des principaux prébiotiques

Les fructo-oligosaccharides (FOS) et les galacto-oligosaccharides (GOS) constituent les deux principales classes de prébiotiques.

Les fructo-oligosaccharides ou fructanes de type inuline sont des polymères de fructose liés par des liaisons $\beta - 2,1$ avec un glucose terminal lié à α . Les chaînes plus longues sont l'inuline (degré de polymérisation 2–60) et les chaînes plus courtes sont les oligofructose / fructo-oligosaccharides (FOS) (degré de polymérisation 2–8).



Fructan (GF_n)

Figure 2 : Structure générale d'un fructo-oligosaccharide (n représente le nombre de fructose)

Des fructanes de type inuline peuvent être extraits de plantes et obtenus par hydrolyse partielle d'inuline ou synthétisés par voie enzymatique à partir de saccharose (FOS). Il a été démontré dans diverses études qu'il favorisait la croissance des bifidobactéries, des *Bacteroides* et des lactobacilles (6).

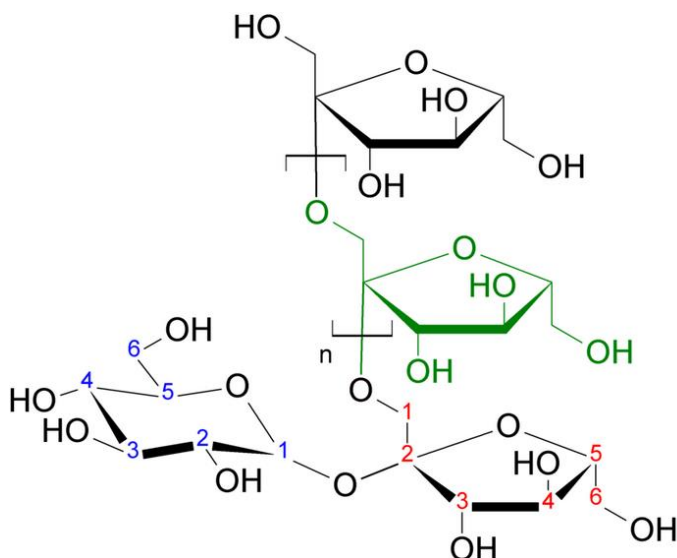


Figure 3 : Structure de l'inuline

Les galacto-oligosaccharides sont des polymères de galactose avec un monomère de glucose terminal. Les GOS, appelés β -GOS, ont un glucose terminal lié- β et sont commercialement produits en utilisant l'activité enzymatique transférase des β -galactosidases sur le lactose (degré de polymérisation 2–8). Celles-ci diffèrent du type de GOS communément trouvé dans les plantes telles que les haricots et les légumineuses constitués de galactose lié à l' α , de glucose lié à l' α et de fructose terminal lié à la β (par exemple raffinose, stachyose et verbascose) en raison des trois types de liaisons dans le GOS végétal. Ils peuvent être fermentés par n'importe quelle bactérie possédant l'une des trois enzymes capables de le digérer, ce qui explique pourquoi il a été démontré in vitro que le GOS végétal est moins sélectif pour la croissance bactérienne spécifique que le β - GOS. La recherche prébiotique est donc largement axée sur le β -GOS, qui favorise spécifiquement la croissance des bifidobactéries (6).

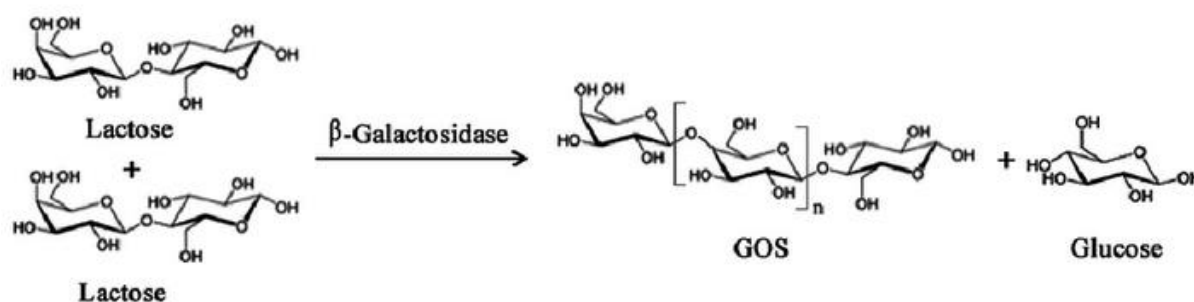


Figure 4 : Réaction enzymatique simplifiée permettant de produire un galacto-oligosaccharide à partir du lactose en utilisant une β - Galactosidase.

L'une des principales différences est le degré de polymérisation (DP) qui peut avoir un impact significatif sur l'emplacement de la fermentation ; par exemple, les fructanes à DP faible et élevé sont davantage fermentés dans le côlon proximal et distal, respectivement (7).

| Type | Composition | Méthode d'obtention | Degré de polymérisation |
|---------------------|---|--|-------------------------|
| Inuline native | β (2–1) Fructans | Extraction à partir de plante riche en inuline, comme la racine de chicorée | 2–60 Moyenne : 9–12 |
| lc-Inuline (lc-FOS) | β (2–1) Fructans | Produit depuis l'inuline native venant de la racine de chicorée | 10–60 Moyenne : >21 |
| sc-Inuline | β (2–1) Fructans | Produit depuis l'inuline native venant de la racine de chicorée | 2–10 |
| Oligofructose (FOS) | β (2–1) Fructans | Dégradation enzymatique de l'inuline venant de la racine de chicorée ou d'une autre plante | 2–10 Moyenne : 4 |
| sc- FOS | β (2–1) Fructans | Synthèse enzymatique à partir du saccharose | sc: 3–5 |
| GOS | Chaîne de galactose avec un glucose en position terminale | Produit par réaction enzymatique à partir du lait | sc: 2–8 Moyenne : 3 |

Tableau 1 : Description des oligosaccharides les plus couramment utilisés et leur méthode d'obtention (7).

4) Les prébiotiques dans notre quotidien

a) *L'alimentation*

Les prébiotiques sont généralement des glucides alimentaires. Les deux principaux glucides répondant aux critères applicables aux prébiotiques sont les fructanes de type inuline et les galacto-oligosaccharides (GOS), bien que de nombreuses autres classes soient à l'étude (6).

Un certain nombre de glucides fermentescibles ont été rapportés comme ayant un effet prébiotique mais les prébiotiques alimentaires les plus documentés pour avoir des effets bénéfiques sur la santé chez l'homme sont les oligosaccharides fructanes et les galactanes non digestibles.

Ces oligosaccharides sont préférentiellement métabolisés par les bifidobactéries. Un phénomène expliqué par les relations structure à fonction ; les liaisons dans les FOS et les GOS peuvent être facilement dégradées par les enzymes β -fructanosidase et β -galactosidase respectivement, qui sont prévalentes chez les bifidobactéries. Ce genre semble également métaboliser préférentiellement la longueur de chaîne typique des oligosaccharides ; c'est-à-dire DP compris entre 4 et 30.

Il est important de noter qu'il est essentiel de disposer des moyens de transport appropriés pour capturer et distribuer ces substrats dans le cytoplasme microbien, ce qui contribue à la sélectivité des prébiotiques dans les sites cibles et souligne leur capacité à le faire dans un environnement concurrentiel au sein d'écosystèmes à cultures mixtes, tels que l'intestin humain (5).

Notre régime alimentaire comprend divers matériaux végétaux contenant des FOS et de l'inuline comme certaines racines : racine de chicorée ou de pissenlit, les légumes tels que les oignons, tomates, poireaux, ail, bananes, asperges et artichauts. On en retrouve également dans l'orge et le seigle.

Malgré la grande variété de plantes contenant de l'inuline, la source la plus utilisée est la chicorée (*Cichorium intybus*), où l'inuline est extraite des racines fraîches.

Contrairement aux FOS et à l'inuline, les GOS ont une origine laitière et sont produits par la conversion enzymatique du lactose à l'aide de bêta-galactosidase. Ils sont donc naturellement retrouvés dans les aliments fermentés tels que le yaourt ou le babeurre. Et bien sûr, on en retrouve dans le lait maternel.

L'industrie agro-alimentaire rajoute des prébiotiques dans les produits laitiers, céréales, soupes, barres protéinées et boissons pour sportifs.

Les polyphénols végétaux constituent une classe de composés pouvant également répondre aux critères des prébiotiques, bien que de nombreuses études supplémentaires soient nécessaires sur l'hôte cible. On estime que 90 à 95% des polyphénols alimentaires ne sont pas absorbés dans l'intestin grêle et atteignent donc le côlon où ils subissent une biotransformation importante par le microbiote colique. De plus en plus de preuves indiquent que les avantages pour la santé associés à la consommation de polyphénols dépendent de l'utilisation microbienne et des métabolites produits, plutôt que des composés d'origine (5).

b) *Autres utilisations*

Bien que la plupart des prébiotiques actuels soient administrés par voie orale, ils peuvent également être administrés directement à d'autres sites du corps colonisés par des bactéries, tels que les voies vaginales et la peau.

En outre, l'utilisation des prébiotiques s'est étendue aux animaux d'élevage et de compagnie (5).

5) Effets des prébiotiques sur la santé en général

Les effets des prébiotiques sur la santé évoluent, mais ils présentent actuellement des avantages pour le tractus gastro-intestinal (inhibition des agents pathogènes, stimulation immunitaire), le système cardiovasculaire (réduction des taux de lipides dans le sang, effets sur la résistance à l'insuline), la santé mentale (métabolites qui influencent la fonction cérébrale, l'énergie et la cognition) et les os (la biodisponibilité minérale).

On reconnaît maintenant que les cibles prébiotiques vont au-delà de la stimulation des bifidobactéries et des lactobacilles. Les avantages pour la santé peuvent découler d'effets sur d'autres taxons utiles, notamment *Roseburia*, *Eubacterium* ou *Faecalibacterium spp.*

Les prébiotiques permettent d'introduire des modifications dans n'importe quelle flore, pas seulement celle de l'intestin.

Les prébiotiques ne sont pas les seules substances pouvant affecter le microbiote. Le critère d'utilisation sélective distingue les prébiotiques de nombre de ces autres substances. C'est pour cela qu'une définition précise est importante, pour savoir si un nouveau substrat correspond à la catégorie des prébiotiques (5).

Ces bénéfices pour la santé peuvent inclure la modulation de l'immunité par l'augmentation des immunoglobulines spécifiques à l'intestin et des interleukines immuno-régulatrices, ainsi qu'une réduction des interleukines inflammatoires. Les avantages pour la santé incluent également la production d'acides gras à chaîne courte (acétate, propionate, butyrate) et de lactate qui réduisent le pH luminal, ce qui peut jouer un rôle important dans la prévention de la colonisation par des bactéries entéropathogènes sensibles aux acides.

La production d'acétate contribue également, par le biais d'une alimentation croisée, à la production de butyrate, principal substrat des colonocytes, contribuant ainsi à l'intégrité épithéliale (6).

Les effets immunomodulateurs des fructanes de type inuline et des prébiotiques GOS ont été étudiés chez l'homme. Chez des humains en bonne santé, les fructanes de type inuline modulent de nombreux marqueurs immunitaires intestinaux dans de nombreuses études. Les IgA fécales sont augmentées, les plaques de Peyer expriment des taux supérieurs d'IL-10 et d'IFN- γ , et l'activité des cellules immunitaires dans la rate est élevée. Il a également été démontré que β -GOS avait un impact sur la fonction immunitaire.

Dans l'essai de supplémentation en β -GOS décrit précédemment chez le sujet âgé, la cytokine immuno-régulatrice IL-10 était augmentée et la stimulation de l'IL-1 β était diminuée par rapport au placebo (6).

Un environnement intestinal altéré de façon temporaire ou permanente est appelé « dysbiose ». Les facteurs pouvant entraîner une dysbiose incluent les antibiotiques, le régime alimentaire, le système immunitaire de l'hôte, les inflammations et la gastro-entérite infectieuse.

Certaines caractéristiques communes de la dysbiose que l'on retrouve dans de nombreux troubles gastro-intestinaux dont la maladie de Crohn sont la réduction de la diversité bactérienne, la diminution des bifidobactéries, la diminution du ratio *Bacteroides* / *Firmicutes* et la diminution de *Faecalibacterium prausnitzii* (6).

Cependant, il a été prouvé que les régimes riches en produits à base de plantes et en fibres alimentaires et qui seraient donc riches en oligosaccharides naturels non digestibles, ont un impact sur le microbiote intestinal. Deux études comparant un régime occidental à un régime rural africain chez des adultes et des enfants ont montré qu'un régime riche en fibres dans les populations africaines était associé à un ratio plus élevé de *Bacteroides* par jour (plus du double chez les enfants et 4,7 fois chez les adultes) et une plus forte teneur en butyrate dans les selles.

Dans l'étude chez l'adulte, cela a été associé à des concentrations inférieures pour les marqueurs de prolifération associés à l'inflammation et au cancer. L'effet d'un régime riche en fibres sur le microbiote intestinal n'est pas spécifique et, par conséquent, ne correspond pas à la définition de prébiotique en tant que tel. Toutefois, les avantages potentiels pour la santé ne doivent pas être négligés (6).

Des études diverses ont été menées sur les prébiotiques et bien qu'encore peu nombreuses, on a constaté que certains prébiotiques ont un impact positif sur l'évolution de diverses pathologies. Le tableau ci-après récapitule les pathologies pour lesquelles on pourrait envisager l'utilisation de prébiotiques.

| Pathologie ou phénomène physiologique | Prébiotique étudié |
|--|---------------------------|
| Métabolisme : surpoids et obésité, diabète type 2, syndrome métabolique, dyslipidémie, inflammation | Inuline, GOS, FOS |
| Satiété | FOS |
| Stimulation des bactéries intestinales produisant des neurotransmetteurs | GOS |
| Amélioration de l'absorption de calcium et autres minéraux / santé osseuse | Inuline, FOS |
| Amélioration de l'état de la peau et de l'érythème | GOS |
| Allergies | FOS, GOS |
| Maladie inflammatoire de l'intestin | Inuline, lactulose |
| Infections urinaires | GOS |
| Transit intestinal et colique du nourrisson | GOS, FOS |
| Infections et réponse vaccinale | FOS, GOS, polydextrose |
| Entérocolite nécrosante chez les nourrissons | GOS, FOS |
| Troubles fonctionnels intestinaux | GOS |
| Diarrhée du voyageur | GOS |
| Constipation | Inuline, lactulose |
| Immunité chez les personnes âgées | GOS |

Tableau 2 : Récapitulatif des pathologies ou phénomènes physiologiques étudiés ainsi que leurs prébiotiques associés (6).

6) Spécificité bactérienne prébiotique

Les bactéries ont des spécificités différentes pour les prébiotiques qu'elles peuvent utiliser. Des groupes de gènes spécifiques dans le génome bactérien dictent les enzymes saccharolytiques que les bactéries peuvent produire et, par conséquent, déterminent si elles peuvent ou non métaboliser le substrat prébiotique.

Les bifidobactéries par exemple possèdent la β -fructofuranosidase et la β -galactosidase, ce qui leur permet d'utiliser l'inuline et les galacto-oligosaccharides. Les lactobacilles et les *Bacteroides*, ne possèdent pas de β -galactosidase, ils ne peuvent donc utiliser que le groupe inuline type fructans.

| Prebiotics | Sources | Bacterial enzyme required to hydrolyse prebiotic | Major bacterial groups with specificity for this prebiotic and their fermentation products |
|-----------------------------------|--|--|---|
| Inulin type fructans | | β -fructofuranosidase (fructanase) | <i>Bifidobacteria</i> (acetate, lactate); <i>Lactobacilli</i> (lactate); <i>Bacteroides</i> (acetate, propionate) |
| Inulin | <i>Chicory</i> (inulin) | | |
| Oligofructose | Enzymatic hydrolysis of inulin (oligofructose) | | |
| Fructo-oligosaccharides | Enzymatic synthesis from sucrose (FOS) | | |
| β -Galacto-oligosaccharides | Enzymatic trans-galactosylation of lactose | β -Galactosidase | <i>Bifidobacteria</i> (acetate, lactate) |

Tableau 3 : Exemples de spécificité bactérienne associée aux prébiotiques les plus courants (6).

7) Conditions des études sur les prébiotiques en général

Les influences sur la santé de l'hôte doivent être déterminées dans des flores contenant tout le microbiote présentant un intérêt. Autrement dit, les études sont obligatoirement *in vivo*. Faire des déductions sur les effets prébiotiques à partir d'expériences sur des souches pures ou en coculture est inadéquat.

De même, toute conclusion concernant l'activité prébiotique doit être basée sur une évaluation de la diversité microbienne complète, et non pas simplement sur une augmentation de l'abondance des bifidobactéries ou des lactobacilles intestinaux, par exemple.

Les meilleures techniques disponibles doivent être appliquées, d'autant plus que le domaine de la bactériologie a grandement bénéficié des avancées technologiques basées sur les molécules. Ces techniques incluent le séquençage à haut débit, y compris la métagénomique (méthode d'étude du contenu génétique d'échantillons issus d'environnements complexes prélevés dans la nature) qui démontre des changements quantifiables dans le microbiote. On peut également utiliser la RMN (résonance magnétique nucléaire) ou la spectrométrie de masse (5).

C. Les prébiotiques dans le lait maternel

Les oligosaccharides présents dans le lait maternel sont parmi le premier groupe de substances reconnues pour leur capacité à influencer sur la santé gastro-intestinale. Les oligosaccharides du lait maternel (HMO) sont particulièrement importants pour le développement du microbiote intestinal du nouveau-né et de ses systèmes métabolique et immunologique, qui ont des conséquences pour la santé plus tard.

La consommation de lait maternel contenant ces HMO augmente la proportion de *Bifidobacterium* et de *Bacteroidaceae* consommant des HMO.

Bifidobacterium longum subsp. infantis (*B. infantis*) est le seul *Bifidobacterium spp.* qui a spécifiquement mis au point des mécanismes pour dégrader le répertoire complet des HMO.

Les autres *Bifidobacterium spp.* prédominants chez les adultes sont principalement *B. longum subsp. longum*, *B. adolescentis* et *B. lactis* mais ils ne possèdent pas toutes les enzymes nécessaires pour utiliser directement et efficacement les HMO (5).

Les HMO pourraient protéger le nouveau-né contre certaines infections. En particulier, les HMO fucosylés et sialylés peuvent empêcher l'adhésion d'agents pathogènes sur l'épithélium intestinal par le biais d'un mécanisme compétitif.

Les oligosaccharides contenus dans le lait maternel, naturellement présents dans le lait maternel, présentent certaines similitudes structurales avec les β -GOS et entraînent une augmentation du nombre de bifidobactéries chez les bébés nourris au sein. Les HMO du lait maternel sont donc plutôt de type GOS que FOS.

En ce qui concerne leur nombre et leur concentration, le lait maternel contient entre 8 à 10 g/100ml de glucides dont la majorité représente le lactose (entre 6 à 7g/100ml). Les glucides restants constituent les oligosaccharides (entre 1 à 1,7 g/100ml). Dans le colostrum, liquide sécrété pendant 5 jours après l'accouchement et avant que le lait maternel prenne le relais, la concentration en oligosaccharides peut monter jusqu'à 2g/100ml voire plus.

Néanmoins, certaines études laissent à penser que le nombre et la concentration en oligosaccharides dans le lait maternel dépend de facteurs tels que la durée de gestation (enfant prématuré ou non), la durée de l'allaitement, et la capacité de la mère à sécréter les transférases indispensables à la synthèse des oligosaccharides (8).

On dénombre plus de 200 oligosaccharides différents dans le lait maternel. On connaît à peu près la structure d'une centaine d'entre eux mais on ne connaît pas les proportions dans lesquelles ils sont présents. Cela montre qu'il reste encore beaucoup de champ libre à la recherche dans ce domaine.

Parmi les HMO dont la structure est connue, on retient le 2'-Fucosyllactose ou 2'-FL. On soupçonne cette molécule d'être l'oligosaccharide le plus abondant du lait maternel, ses proportions exactes ne sont cependant pas connues. Il s'agit d'un trisaccharide composé de galactose, glucose, et fucose. L'utilisation de 2'-FL a été

autorisé par l'Union Européenne pour qu'il soit synthétisé et rajouté dans les formulations de lait infantile (9).

D. Les prébiotiques dans l'alimentation infantile

Pour les femmes n'allaitant pas, des laits artificiels ont été mis sur le marché. Ceux-ci doivent pouvoir remplacer dans son intégralité le lait maternel et posséder les mêmes effets bénéfiques.

Les recherches ont montré que des différences entre lait artificiel et lait maternel subsistaient et que le lait maternel restait le « gold standard », c'est-à-dire l'idéal à atteindre.

La mise en avant de ces oligosaccharides humains dans le lait maternel a donc une importance majeure. Des études ont été mises en place pour mieux comprendre leurs effets bénéfiques sur la santé du nourrisson, et ainsi savoir comment les ajouter dans les laits à reconstituer.

1) Description générale des études

Les études sont des essais contrôlés randomisés en double aveugle. C'est-à-dire que l'on a un groupe témoin qui recevra le placebo et un autre la formulation à base de prébiotiques.

Les tableaux ci-après regroupent les études réalisées chez les humains. On distingue 2 groupes principaux : les enfants nés à terme et les prématurés.

Pour chaque groupe, on a distingué les effets gastro-intestinaux des effets extra-digestifs.

Pour les essais concernant les allergies, ce sont des enfants avec des antécédents familiaux d'allergies (dermatite atopique par exemple).

Pour les essais sur les effets gastro-intestinaux, on a regroupé les enfants en fonction de leurs troubles : constipation, colique, régurgitation.

Ni l'intervenant médical ni les parents de l'enfant ne savent s'il reçoit le placebo ou pas. Les enfants sont mis dans l'un des 2 groupes de façon complètement aléatoire.

Les études sur les animaux n'ont pas été incluses dans ce travail.

Pour chaque étude est décrit :

- la supplémentation utilisée
- le placebo ou l'élément de comparaison
- la durée de la supplémentation

- le nombre d'enfants inclus dans l'étude et leur âge
- la pathologie ou condition physiologique pour laquelle l'étude a été menée.
- les résultats de l'étude.

2) Etude chez les enfants nés à terme

a) *Effets gastro-intestinaux*

Les troubles gastro-intestinaux sont en recrudescence chez les nourrissons ces dernières années. Les études ont donc été réalisées en fonction des maux retrouvés dans la petite enfance à savoir :

- les coliques du nourrisson avec régurgitation et/ou constipation
- la constipation fonctionnelle chronique du nourrisson
- les caractéristiques générales des selles.

1. Colique du nourrisson avec régurgitation et/ou constipation

| Référence | Supplémentation | Placebo (ou élément de comparaison) | Durée de la supplémentation |
|--|---------------------------------------|--|--|
| Savino et al., 2006 (10) | 90% GOS, 10% Ic-FOS (0.8 g/100 ml) | Lait artificiel standard + 6mg/kg siméthicone | 14 jours |
| Giovaninni M et al (2014) (11) | GOS (0,4g/100ml) | Lait artificiel standard | Jusqu'à l'introduction de nouveaux aliments |

| Référence | Critère d'inclusion | Maladie | Résultats |
|--|---|---|--|
| Savino et al., 2006 (10) | 199 enfants de 0 à 4 mois | Colique du nourrisson avec régurgitation et/ou constipation | Réduction de la fréquence des coliques chez 79% des enfants (de 4.1 ± 2.0 par jour à 2.0 ± 1.8) à la fin de l'étude |
| Giovaninni M et al (2014) (11) | 163 enfants nourris par lait artificiel. + 1 groupe de référence composé de 199 enfants allaités. | *Nombre de coliques *Fréquence des selles *Consistance et régurgitation *Abondance de <i>Bifidobacterium</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Escherichia coli</i> . | Moins de coliques dans le groupe prébiotique. Chez les enfants avec coliques : moins de <i>Clostridium</i> et plus de <i>Bifidobacterium</i> et <i>Lactobacillus</i> dans le groupe prébiotique |

L'étude Savino et al a été réalisée en rassemblant deux constats. Tout d'abord, la flore intestinale des nourrissons sujets aux coliques est différente de la normale. En effet, elle contient plus de *Lactobacillus breve* et *Lactobacillus lactis lactis* qui pourraient être à l'origine du météorisme et de la distension abdominale observés. On a ainsi pensé que moduler la flore du nourrisson via son alimentation pourrait régler ces troubles gastro-intestinaux.

Enfin, la recherche sur les oligosaccharides dans l'alimentation infantile commençait à voir le jour (début des années 2000). On soupçonnait leur effet prébiotique mais les recherches manquaient.

En ce qui concerne l'étude en elle-même, la durée de supplémentation (14 jours) et l'âge des enfants (0 à 4 mois) s'explique par la pathologie en elle-même. Les crises de colique interviennent plusieurs fois par jours et plusieurs fois par semaine mais sur une durée ne dépassant pas 15 jours et chez les nourrissons de moins de 4 mois.

Le siméthicone, ayant une capacité à réduire les gaz intestinaux, a été suggéré en tant que traitement mais il s'est avéré inefficace lors des essais cliniques. Il est donc employé ici comme placebo.

On note ici une diminution pertinente de la fréquence des crises de coliques à 7 et à 14 jours chez le groupe prébiotique.

Huit ans plus tard, l'étude Giovannini et al propose de tester uniquement les GOS. Là aussi, on constate une diminution du nombre de crises de colique ainsi qu'une augmentation de *Bifidobacterium*.

2. Constipation fonctionnelle chronique du nourrisson

Avant l'âge de 1 an, jusqu'à 25% des visites chez le pédiatre sont dues à une constipation et on estime que 40% des enfants de moins de 6 mois ont eu au moins une fois des symptômes liés à une constipation (12).

Un des facteurs principaux de la constipation fonctionnelle du nourrisson est l'alimentation changeante du nourrisson durant les premières années de vie (passage du lait maternel au lait infantile, introduction d'aliments solides, nouvel environnement nutritionnel avec la rentrée scolaire).

Les études qui suivent ont cherché à démontrer l'efficacité des prébiotiques en prévention et/ou traitement de la constipation chez l'enfant.

| Référence | Supplémentation | Placebo (ou élément de comparaison) | Durée de la supplémentation |
|---|---|---|-----------------------------|
| Bongers et al, 2007 (13) | Acide palmitique en position sn-2 et oligosaccharides (90% GOS, 10% lc FOS) | Lait artificiel standard | 6 semaines |
| Kokke et al, 2008 (14) | Lactulose dans un yaourt à boire | Mélange de fibres (GOS, inuline, soja, amidon résistant) dans un yaourt à boire | 13 semaines |
| Closa-Monasterolo et al, 2016 (15) | FOS type Inuline (4g/jour) (70% scFOS et 30% inuline) | Maltodextrine (4g/jour) | 8 semaines |
| Souza et al, 2018 (12) | FOS type inuline (6, 9 et 12g/ jour en fonction du poids de l'enfant) | Maltodextrine | 4 semaines |

| Référence | Critère d'inclusion | Maladie | Résultats |
|---|-------------------------------|--------------------------------------|--|
| Bongers et al, 2007 (13) | 38 enfants de 3 à 20 semaines | Constipation fonctionnelle chronique | En fin d'étude amélioration significative de la consistance des selles chez le groupe prébiotique (selles plus molles) par rapport au groupe témoin (p=0,046) |
| Kokke et al, 2008 (14) | 97 enfants de 1 à 12 ans | Constipation fonctionnelle chronique | Pas de différence significative pour la fréquence de défécation (p=0,481), la fréquence d'incontinence fécale (p=0,084), les douleurs abdominales (p=0,395), les flatulences (p=0,739) et l'utilisation de médicaments (p=0,996) La consistance des selles était plus molle dans le groupe lactulose (p=0,01) |
| Closa-Monasterolo et al, 2016 (15) | 17 enfants de 2 à 5 ans | Constipation fonctionnelle chronique | Amélioration de la consistance des selles dans le groupe inuline : selles plus molle (p=0,003) |
| Souza et al, 2018 (12) | 38 enfants de 6 à 24 mois | Constipation fonctionnelle chronique | Groupe prébiotique : selles plus molles (p=0,035), temps de transit (<i>mouth-to-anus</i>) moins long (p=0,035), présence accrue de <i>Bifidobacterium</i> (p=0,095) |

- *Bongers et al. (2007)(13)* :

A propos de l'acide palmitique : dans le lait maternel comme dans le lait infantile, l'acide palmitique est l'acide gras saturé prédominant. Dans le lait maternel 80% de l'acide palmitique est en position 2 sur le triglycéride alors que dans le lait artificiel, 94% de l'acide palmitique est en position 1 ou 3. L'acide palmitique sn-2 est mieux absorbé car forme des micelles avec l'acide biliaire. L'acide palmitique sn-1 ou sn-3 en grande quantité sont associés à des selles plus fermes.

De ce fait, les résultats trouvés (selles ramollis) ne peuvent être entièrement imputés aux prébiotiques, l'acide palmitique sn-2 a également eu une influence.

- *Kokke et al. (2008)(14)* :

Dans cette étude, on compare des fibres aux prébiotiques. Les fibres alimentaires ont une capacité de rétention d'eau qui stimule le péristaltisme en augmentant le volume fécal et stimule le côlon pour faciliter la défécation.

Le mélange de différentes fibres a pour but d'agir tout au long du côlon alors que le lactulose n'agit que dans le colon proximal.

- *Souza et al. (2018)(12)* :

Les discussions de cette étude mettent en avant le fait que les laits infantiles contiennent 90% de GOS et 10% de FOS. Ici, l'effet prébiotique a été obtenu uniquement avec des FOS, c'est-à-dire une fréquence augmentée de selles plus molles.

Commentaires :

On note une amélioration de l'état des selles pour toutes les études. Elles étaient plus molles chez le groupe prébiotique. Cependant, les différences à la défécation n'étaient pas significatives : les fréquences de défécation et les douleurs

abdominales sont restées les mêmes pour les groupes prébiotiques et placebo. Dans l'étude de Souza et al.(12), on remarque cependant un temps de transit moins long chez le groupe prébiotique.

En ce qui concerne la durée des études, elle n'a pu être allongée due au grand nombre d'abandons. En effet, les parents qui n'ont pas vu d'amélioration concernant les selles de leur enfant ont abandonné au bout de quelques jours. Le nombre d'enfants inclus dans les statistiques finales a également diminué.

Aucune étude ne fait mention des règles hygiéno-diététiques ou des traitements existants concernant la constipation chez l'enfant. Il aurait été intéressant de les comparer aux effets des oligosaccharides et ainsi déterminer quelle place les prébiotiques peuvent avoir dans ce cas : en prévention, en traitement ou en complément.

3. Caractéristiques des selles

| Référence | Supplémentation | Placebo (ou élément de comparaison) | Durée de la supplémentation |
|---|---|--|-----------------------------|
| Hannah D Holscher et al (2012)(16) | Hydrolysat partiel de protéines avec 4g/L de GOS/FOS (ratio 9:1) | Même formule sans GOS/FOS | 6 semaines |
| Ashley et al (2012)(17) | Lait infantile enrichi en polydextrose (PDX) + GOS ou Lait infantile enrichi en GOS seul (4g/L) | Lait infantile standard | 106 jours |
| Xia Q et al (2012)(18) | Lait infantile enrichi de 2 ou 3 g/L FOS | Lait humain ou lait infantile standard | 27 jours |
| Scalabrin DM (2012)(19) | Formule contenant 4g/L de polydextrose/GOS (ratio 1:1) | Même formule sans prébiotiques | 60 jours |
| Costalos C (2008) (20) | Formule enrichie en GOS et lcFOS (0,4g/100ml) | Même formule sans prébiotiques | 12 semaines |

| Référence | Critère d'inclusion | Critères pris en compte | Résultats |
|--------------------------------------|---|--|---|
| Hannah D Holscher (2012) (16) | Enfants nés à terme nourris par lait artificiel. + 1 groupe de référence d'enfants allaités de 2 à 8 semaines | Tolérance gastro-intestinale, composition du microbiote fécal, pH, AG chaîne courte à J0 puis semaine 3 puis semaine 6 | Groupe prébiotique : paramètres se rapprochant des enfants allaités : plus de <i>Bifidobacterium</i> , moins de <i>Clostridium difficile</i> et pH des selles plus faible. |
| Ashley C (2012)(17) | 419 enfants âgés de 14 jours et suivis jusqu'à 120 jours. | Mesures, poids, taille, tolérance, caractéristiques des selles | Selles plus molles dans les groupes prébiotiques. Pas de différence pour les autres paramètres étudiés. Bonne tolérance du prébiotique seul ou en association. |
| Xia Q et al (2012) (18) | 65 enfants âgés de 0 à 6 jours | Tolérance, caractéristiques des selles ainsi que présence de bactéries : <i>Bacteroides</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Clostridium difficile</i> , <i>Escherichia coli</i> | Populations de <i>Bifidobacterium</i> et <i>Lactobacilles</i> comparables au groupe allaité pour les prébiotiques. <i>E. coli</i> et <i>C. difficile</i> en quantité plus abondante chez lait infantile que chez groupe allaité |
| Scalabrin DM (2012)(19) | 230 enfants nés à terme. + 1 groupe de référence d'enfants allaités | Tolérance, caractéristiques des selles, poids, taille, circonférence de la tête, IgA fécal. | Groupe prébiotique par rapport au groupe placebo : *selles plus molles (p<0,001) *Plus de <i>Bifidobacterium</i> (<i>B longum</i> et <i>B infantis</i>) à 60 jours (p=0,002) *se rapproche le plus du groupe de référence (enfants allaités) pour les paramètres ci-dessus. *Pas de différence pour le taux d'IgA |
| Costalos C (2008) (20) | Enfants nés à terme en bonne santé âgés de 0 à 14 jours | Poids, taille, circonférence de la tête, échantillon de selles, nombre de <i>Bifidobacterium</i> et <i>Clostridium</i> | Bonne tolérance de la formule, croissance similaire dans les 2 groupes, moins de <i>Clostridium</i> pour plus de <i>Bifidobacterium</i> . Selles plus molles chez groupe prébiotiques |

Commentaires :

Dans ces études concernant les caractéristiques des selles, on a mis en avant les paramètres suivants :

- la dureté des selles (paramètre retrouvé dans les recherches sur la constipation fonctionnelle)
- le pH des selles
- la composition bactériologique des selles

Des groupes prébiotiques ont été comparés à des groupes placebos/lait standard mais on a également rajouté une comparaison avec un groupe de référence : les enfants allaités. En effet, le lait maternel constituant le gold standard, le moyen le plus simple de savoir si on s'en rapproche est de comparer les selles des différents nourrissons. On remarque que les selles des enfants allaités par exemple sont riches en *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* et qu'elles sont pauvres en *Clostridium*. Elles sont également plus molles et ont un pH plus bas que les selles des enfants nourris au lait artificiels.

Dans les études ci-dessous, réalisées entre 2008 et 2012, un constat revient : le groupe prébiotique se rapproche plus du groupe de référence (lait maternel) que du groupe placebo/lait artificiel en ce qui concerne les paramètres décrits ci-dessus. Les similitudes se retrouvent en ce qui concerne la présence des groupes *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*, elles sont moins flagrantes en ce qui concerne les taux de *Clostridium* (étude de Xia Q et al. (18)).

b) *Effets extra-digestifs*

| Référence | Supplémentation | Placebo (ou élément de comparaison) | Durée de la supplémentation |
|---|---|-------------------------------------|-----------------------------|
| Karen C Goehring et al (2016) (21) | GOS + 2' -fucosyllactose à 1g ou 2g (même formulation mais 2 dosages différents) | GOS uniquement | 6 semaines |
| Boyle RJ et al (2016) (22) | Formule à base d'hydrolysate de protéines de lait de vache contenant des oligosaccharides (0,8 g/100ml) | Lait artificiel standard | 6 mois |
| Jan Bozensky et al (2015) (23) | Hydrolysate de protéines supplémenté en GOS (0,5g/100ml) | Même formule sans GOS | 6 mois |

| Référence | Critère d'inclusion | Critères pris en compte | Résultats |
|---|--|--|--|
| Karen C Goehring et al (2016) (21) | 201 enfants nés à terme (poids > 2490 g) de 5 jours à 6 semaines + 1 groupe référence d'enfants allaités | A 6 semaines : prise de sang → concentration en cytokines, en cellules mononucléaires périphériques sanguines (isolées puis stimulées par phytohémataglutinine ou VRS (virus respiratoire syncytial)) dans le but d'observer leur prolifération. | Les enfants supplémentés en 2'-FL ont un profil en cytokines inflammatoires équivalent à celui des enfants allaités c'est-à-dire plus bas que les enfants non 2'-FL. |
| Boyle RJ et al (2016) (22) | 863 enfants avec antécédents familiaux d'allergie Supplémentation introduite avant 18 semaines et jusqu'à 6 mois | 1) Nombre d'eczéma à 12 mois chez les enfants ayant reçu la formule ou le placebo de 0 à 4 semaines d'âge. 2) Nombre d'eczéma à 12 ou 18 mois chez tous les enfants, prise de marqueurs immuns à 6 mois. | Cette formule n'empêche pas l'eczéma dans la première année de vie chez des enfants à haut risque. |
| Jan Bozensky et al (2015) (23) | 98 enfants nés à terme avec antécédents familiaux d'allergie, excluant les enfants allaités ou avec des problèmes gastro-intestinaux. Âge de 6-8 semaines | 1) Grade d'évolution de la dermatite atopique selon l'outil SCORAD 2) Taille, poids, circonférence de la tête, tolérance et incidence d'infections | Aucune différence significative concernant les paramètres étudiés. |

| Référence | Supplémentation | Placebo (ou élément de comparaison) | Durée de la supplémentation |
|--|---|--|-----------------------------|
| Carlos Sierra et al (2014) (24) | GOS (0,44g/dl) jusqu'à 6 mois puis GOS (0,50g/dl) jusqu'à 12 mois | Lait artificiel standard | Plus ou moins 10 mois |
| Arslanoglu (2012) (25) | Formule hypoallergénique contenant 0,8g/100ml de scGOS/lcFOS | Formule hypoallergénique contenant 0,8g/100ml de maltodextrine | 6 mois |

| Référence | Critère d'inclusion | Critères pris en compte | Résultats |
|---------------------------------------|--|--|---|
| Carlos Sierra et al (2014)(24) | 365 enfants nés à terme en bonne santé âgés de moins de 8 semaines. Supplémentation jusqu'à 12 mois. | 1) Nombre d'infections et de manifestations allergiques, antibiotiques prescrits et caractéristiques des selles jusqu'à l'âge de 12 mois 2) Echantillons de selles jusqu'à 4 mois : taux d'IgA, d'AG à chaîne courte et analyse du microbiote | Groupe prébiotique : *pH fécal plus bas (6,7 contre 7,1), *augmentation du nombre de Bifidobactéries (0,97 vs -0,23) (p=0,010) * % d'acide acétique plus élevé (84,7% contre 75,7%) * corrélation positive entre acide acétique et bifidobactéries (r=0,251) Pas de changement sur l'incidence d'infections ou de manifestations allergiques durant la première année de vie |
| Arslanoglu (2012) (25) | 92 enfants nés à terme en bonne santé à haut risque d'atopie âgés de 0 mois suivi jusqu'à 6 mois. Puis deuxième suivi jusqu'à 5 ans. | 1) Nombre de manifestations allergiques durant les 5 premières années de vie 2) Manifestations persistantes d'une allergie à 5 ans (dermatite atopique, rhino conjonctivite et urticaire) | Nombre de manifestations allergiques (30,9%) et de dermatite atopique plus faible chez le groupe prébiotique que chez le groupe placebo (66,38%). Également moins de rhino conjonctivites et d'urticaire → 4,8% pour le groupe prébiotique contre 16% pour le groupe standard (p=0,08) |

| Référence | Supplémentation | Placebo (ou élément de comparaison) | Durée de la supplémentation |
|---|---|---------------------------------------|-----------------------------|
| E. Bruzzese et al (2009) (26) | Formulation standard supplémentée de 0,4g/100ml GOS/FOS (ratio 9:1) | Lait infantile à formulation standard | 12 mois |
| Ziegler E (2007) (27) | 4 g/L de PDX + GOS ou 8 g/L de PDX + GOS + lactulose | Lait infantile à formulation standard | 110 jours |

| Référence | Critère d'inclusion | Critères pris en compte | Résultats |
|---|--|---|---|
| E. Bruzzese et al (2009) (26) | Enfants en bonne santé né à terme âgé de 15 à 120 jours, poids >2500g, Lait infantile donné après au moins 15 jours d'allaitement | Incidence de gastro-entérite, infections respiratoires basses et hautes, infections nécessitant une antibiothérapie | Incidence de gastro-entérite plus faible chez le groupe prébiotique que chez le groupe standard (0.12±0.04 vs. 0.29±0.05 épisodes/enfant/12 mois et p=0.015) Nombre d'enfants avec plus de 3 épisodes infectieux plus faible dans le groupe prébiotique (17/60 vs. 29/65 et p=0.06). Nombre d'enfants ayant pris des antibiotiques durant cette année plus faible dans le groupe prébiotique (24/60 vs. 43/65 et p=0.004) |
| Ziegler E (2007) (27) | 226 enfants nés à terme en bonne santé et nourris exclusivement au lait artificiel et suivis jusqu'à 120 jours | Poids, taille, circonférence de la tête, tolérance | Pas de différence pour la croissance. Selles plus molles pour les groupes prébiotiques. Bonne tolérance. |

Karen C Goehring et al. (2016) (21) :

Comme dit précédemment, le 2'-Fucosyllactose est le HMO prédominant du lait maternel. Il est soupçonné d'avoir des effets prébiotiques, anti-infectieux et anti-inflammatoires.

L'ajout d'un seul HMO a modifié le profil immunitaire de ces enfants et l'a rapproché du groupe référence (enfants allaités). Cette étude est la première à s'intéresser à ces éventuels effets sur le système immunitaire de l'enfant.

Boyle RJ et al. (2016) (22) :

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer si des prébiotiques donnés durant les premiers mois de vie peuvent prévenir l'apparition d'eczéma chez les enfants à risque.

Les enfants sont considérés à risque lorsqu'au moins 1 des 2 parents présente de l'eczéma d'origine allergique depuis l'enfance.

Commentaires :

Les études concernant les effets extra-digestifs des prébiotiques concernent principalement les manifestations allergiques tels que l'eczéma, la dermatite atopique, l'asthme et les infections respiratoires.

Les résultats sont contradictoires avec d'un côté soit des résultats positifs et une amélioration prouvée lors d'introduction de prébiotiques et d'un autre côté aucune différence significative.

Sur 6 études, 2 ont vu le nombre de manifestations allergiques et d'infections diminués et 1 a vu son nombre de cytokines inflammatoires diminuée. Cependant, les 3 autres études n'ont vu aucune différence significative entre les groupes prébiotiques et les groupes standards pour ces paramètres.

On ne peut donc pas affirmer que l'administration de prébiotiques durant la première année de vie diminue les manifestations allergiques et les infections.

3) Etudes chez les enfants prématurés

a) Effets gastro-intestinaux

| Référence | Supplémentation | Placebo (ou élément de comparaison) | Durée de la supplémentation |
|---|---|-------------------------------------|-----------------------------|
| Partty et al, (2013) (28) | Mélange égal de polydextrose et GOS (ratio 1 :1) 1–30 jours : 600 mg/jour, 31–60 jours : 1200 mg/jour | Probiotique ou placebo | 60 jours |
| E. A. M. Westerbeek et al (2012) (29) | scGOS et lcFOS et acides oligosaccharidiques dérivés de la pectine | maltodextrine | 27 jours |

| Référence | Critère d'inclusion | Maladie | Résultats |
|---|---|---|--|
| Partty et al, (2013) (28) | 94 enfants prématurés (âge gestationnel 32 à 36 semaines et poids de naissance > 1500g) | Pleurs excessifs et irritabilité dus aux coliques, composition du microbiote fécal | Moins de pleurs excessifs dans le groupe prébiotique par rapport au groupe placebo (19% vs 47% et p=0,02) Plus de <i>Clostridium histolyticum</i> dans le groupe placebo que dans le groupe probiotique (13.9% vs 8.9% et p = 0,05). |
| E. A. M. Westerbeek et al (2012) (29) | 113 enfants prématurés (âge gestationnel < 32 semaines et/ou poids < 1500g) | Fréquence des selles, viscosité des selles, pH des selles sur selles collectées à J30 | *Viscosité des selles à J30 plus faible chez le groupe prébiotique que chez le groupe placebo (p = 0.03) *Selles un peu plus fréquentes chez le groupe prébiotique (3.1 ± 0.8) comparé au groupe placebo (2.8 ± 0.7) (p = 0.15). *pH des selles à J30 plus bas chez le groupe prébiotique (5.9 ± 0.6) comparé au groupe placebo (6.2 ± 0.3) (p = 0.009). |

b) Effets extra-digestifs

| Référence | Supplémentation | Placebo (ou élément de comparaison) | Durée de la supplémentation |
|---|---|--|-----------------------------|
| Van den Berg JP et al (2016) (30) | scGOS et lcFOS et acides oligosaccharidiques dérivés de la pectine | Placebo non précisé | 27 jours |
| Raakel Luoto et al (2014) (31) | Prébiotiques : polydextrose + GOS (ratio 1:1) ou Probiotique : <i>Lactobacillus rhamnosus</i> | Cellulose microcristalline et dextrose monohydrate | 57 jours |
| Nicky Niele et al (2013) (32) | scGOS et lcFOS et acides oligosaccharidiques dérivés de la pectine | Placebo | 27 jours |

| Référence | Critère d'inclusion | Critère pris en compte | Résultats |
|---|--|---|---|
| Van den Berg JP et al (2016) (30) | 77 enfants prématurés âgés de 3 jours suivis jusqu'à 30 jours. | *A J1, J7 et J14 et J30 : taux de cytokines + échantillon de selles pour comptage de bactéries présentes avec pourcentage de Bifidobactéries *A 24 mois, examen clinique par un pédiatre | Pas de différence sur le développement neurologique à 24 mois. |
| Raakel Luoto et al (2014) (31) | 94 enfants prématurés séparés en 3 groupes : 1 prébiotique, 1 probiotique et 1 placebo | 1) Nombre d'infections hautes de l'appareil respiratoire d'origine virales (sur échantillon nasal) 2) Durée et sévérité de ces infections 3) irritabilité et pleurs durant les 2 premiers mois de vie | 1) Beaucoup moins d'infections hautes respiratoires chez les groupes prébiotiques et probiotiques (surtout rhinovirus). 2) Cependant, pas de différence dans la durée ou la sévérité lors des éventuels épisodes infectieux. |
| Nicky Niele et al (2013) (32) | 113 enfants prématurés (moins de 1500g) âgés de 3 jusqu'à 30 jours | A 12 mois : nombre de manifestations allergiques et de maladies infectieuses | Chez des prématurés une supplémentation en prébiotiques sur du court terme n'apporte aucun bénéfice en termes de réduction des manifestations allergiques et des maladies infectieuses |

Commentaires :

En ce qui concerne les effets gastro-intestinaux et extra-digestifs des prébiotiques sur les enfants prématurés, les résultats sont sensiblement les mêmes que pour les enfants nés à terme.

Un lien entre microbiote et neurologie est établi depuis longtemps déjà. Or, lors d'une naissance prématurée on sait que la maturation neurologique du fœtus est altérée. De façon générale, le développement du nourrisson prématuré sera ralenti par les nombreuses infections et inflammations dues à cet environnement *extra utero* auquel il n'est pas adapté.

Les études se sont donc intéressées aux prébiotiques et à leur capacité soupçonnée de moduler le système immunitaire et de diminuer le risque infectieux. L'idée était de rajouter des prébiotiques à l'alimentation des prématurés dès les premiers jours hors de l'utérus.

Les résultats des études sont mitigés : une étude (Luoto et al., 2014 (31)) rapporte une diminution des infections respiratoires due à l'ajout de prébiotique quand une autre (Niele et al., 2013 (32)) ne voit aucune différence significative.

L'étude de Van den Berg et al., (2016) (30) rapporte que les prébiotiques n'apportent rien quant au développement neurologique du prématuré.

Quant aux effets gastro-intestinaux des prébiotiques sur les prématurés, les résultats ressemblent à ceux des enfants nés à terme. En effet, l'ajout des prébiotiques permet d'avoir des selles plus molles avec un pH plus bas se rapprochant donc des enfants allaités et l'étude de Parrry et al., (2013) (28) soupçonne un lien positif entre colique et prébiotique.

4) Remarques générales sur les études chez les enfants nés à terme et les enfants prématurés

Ensemble, ces études fournissent une évaluation incomplète des propriétés prébiotiques des versions synthétisées d'HMO.

La grande majorité des études sur les prébiotiques ont été axées sur l'inuline, les fructooligosaccharides (FOS) et les galactooligosaccharides (GOS).

De façon générale, l'un des principaux effets de l'inuline, des FOS et / ou des GOS est que, même consommé en petites quantités (0,24 à 0,8 g / 100 ml de préparation pour nourrissons ou 1,5 à 5 g / jour chez les jeunes enfants), la croissance de *Bifidobacterium* et les espèces de lactobacilles sont stimulées.

Ces espèces se rencontrent généralement chez les bébés nourris au sein principalement à cause de la fermentation des HMO, mais ont tendance à être plus faibles chez les nourrissons nourris au lait maternisé en fonction de l'ajout de prébiotiques.

Ces études montrent que l'ajout de prébiotiques aux préparations pour nourrissons entraîne une augmentation de *Bifidobacterium* et de *Lactobacillus*.

On se rapproche donc de la flore intestinale du nourrisson allaité et cela a un effet bénéfique car on diminue ainsi les quantités de *Clostridium*. Les selles deviennent plus molles et le pH plus faible, les épisodes de constipation moins fréquents. Les prébiotiques ont donc permis de se rapprocher du « gold standard ».

En ce qui concerne les manifestations allergiques et les infections les résultats sont contradictoires et ne permettent de poser aucune affirmation. Cela est principalement dû au nombre d'études qui est insuffisant.

Des études randomisées avec de plus grands groupes d'enfants seraient également souhaitables. Les périodes étudiées étaient également courtes et le suivi n'est jamais allé plus loin que les premières années de vie.

De plus, il n'y a aucune uniformisation des formulations prébiotiques utilisées. Cela constitue un biais non négligeable, chaque étude utilise différents prébiotiques avec différents dosages. Parmi ceux les plus utilisés (FOS, GOS, inuline), les études ne permettent pas d'établir une préférence vers une catégorie de prébiotiques en particulier.

Dans certaines études il faut déterminer si les effets sont seulement dû aux prébiotiques. Par exemple, on associe souvent l'acide palmitique qui est retrouvé dans de nombreux laits infantiles, or celui-ci diminue la quantité de calcium stéarate dans l'intestin ce qui peut entraîner une modification des selles. Peut-on donc attribuer les effets décrits uniquement aux prébiotiques ?

La place des prébiotiques est donc encore en questionnement : en traitement ? en complément ? en prévention ? sur quelle durée et à quel dosage ?

III. Point au comptoir

A. Généralités sur les laits infantiles

1) Définition

Les laits infantiles ont été défini par l'OMS en 1981 comme « tout aliment commercialisé ou produit de toute autre manière comme produit de remplacement partiel ou total du lait maternel, qu'il convienne ou non à cet usage ».

Il existe plusieurs types de laits infantiles :

- lait 1er âge de 0 à 6 mois
- lait 2ème âge de 6 à 12 mois
- lait de croissance de 10 mois à 3 ans
- lait « mixte » ou « relais d'allaitement »
- lait répondant à un trouble ou besoin spécifique du bébé : régurgitation, constipation, diarrhée aiguë, dénutrition, allergie aux protéines du lait de vache.

2) Promotion de l'allaitement maternel

Les laits commercialisés doivent répondre aux exigences de l'ESPGHAN (European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition). Cet organisme a fixé des intervalles de concentration pour les protéines, glucides, lipides, minéraux, vitamines dont sont composés les laits artificiels.

Il est intéressant de noter que les laboratoires doivent toujours mentionner les bénéfices de l'allaitement maternel sur leurs produits, plaquettes publicitaires ou sites internet officiels.

La mention qui apparaît sur les sites Picot, Blédilait et Gallia est la suivante :

Notre laboratoire encourage l'allaitement maternel au moins jusqu'aux 6 mois de l'enfant en accord avec les recommandations de l'OMS. En effet le lait maternel est l'aliment le mieux adapté aux besoins spécifiques des bébés. Par ailleurs, la réglementation interdit aux industriels de l'alimentation infantile de communiquer sur leurs laits pour nourrissons (0-6 mois). Consultez votre médecin.

Sur le site de Guigoz, on peut voir ce message :



Les Laboratoires Guigoz suivent les recommandations de l'OMS

Selon les recommandations de l'OMS, le meilleur aliment pour la croissance de bébé entre 0 et 6 mois reste le lait de sa maman. Les Laboratoires GUIGOZ reconnaissent la supériorité de l'allaitement maternel et suivent les principes du code de l'OMS. Ainsi, vous ne trouverez aucune communication sur les laits pour nourrissons, de la naissance jusqu'aux 6 mois de bébé. Votre médecin ou votre pharmacien saura vous conseiller sur ces produits.

J'ai bien lu le message

3) Règlementation

En ce qui concerne l'utilisation de prébiotiques et/ou probiotiques, l'ESPGHAN a mis en place dès le début des années 2000 un groupe de travail chargé d'analyser et de commenter les différentes études sur le sujet.

Ci-après la synthèse de leurs analyses en 2004 et 2011 :

En 2004 (33): Les données sont très limitées concernant les prébiotiques pour un usage pédiatrique. De ce fait, aucune recommandation ne peut être faite en ce qui concerne l'ajout d'oligosaccharides dans l'alimentation infantile.

L'administration pourrait augmenter le nombre de bifidobactéries présentes dans les selles et les ramollir. Il n'y a aucun autre effet à ce jour connu des prébiotiques chez les enfants.

Les études concernant les associations d'oligosaccharides ne montrent aucun effet nocif de ceux-ci pour la santé des nourrissons.

Les effets prébiotiques chez les nourrissons doivent être caractérisées dans des essais comparatifs randomisés bien conçus et soigneusement menés, avec des critères d'inclusion / d'exclusion pertinents et une taille d'échantillon adéquate. De tels essais devraient également déterminer les quantités optimales, les types, la durée d'ingestion et l'innocuité de différents oligosaccharides.

En 2011 (33) : Les effets cliniques et la sécurité d'un produit prébiotique ne doivent pas être extrapolés à d'autres prébiotiques.

Il existe des preuves démontrant que l'administration de formules additionnées de certains prébiotiques est associée à certains effets cliniques, tels qu'une fréquence accrue des selles et leur ramollissement.

Une étude avec des limitations méthodologiques démontre que l'administration de préparations complétées par du GOS / FOS est associée à un risque réduit de certaines réactions allergiques et de certains types d'infections. Toutefois, le Comité estime qu'il reste encore trop d'incertitude pour tirer des conclusions fiables des données disponibles.

Il y a un manque de données sur les effets à long terme de l'administration d'une préparation avec suppléments de prébiotiques. Ces données revêtiraient une importance particulière si les effets persistaient après la fin de l'administration du ou des prébiotiques.

Compte tenu de ce qui précède, le Comité ne recommande pas l'utilisation fréquente de prébiotiques chez le nourrisson.

Les analyses après 2011 concernant les probiotiques seront discutées plus tard.

4) Laits infantiles contenant des prébiotiques

Le lait maternel comprenant entre 150 et 200 oligosaccharides différents, le but n'est donc pas de les reproduire à l'identique, mais plutôt de mimer l'effet qu'ils produisent. Les études bien que non homogènes par rapport aux doses introduites favorisent une association de GOS et FOS. Il en va de même pour les laits commercialisés.

La concentration des prébiotiques dans le lait maternel est de 1g pour 100mL de lait ce qui représente une concentration plus élevée que dans les laits artificiels. En effet, les prébiotiques sont présents dans des concentrations inférieures ou égales à 0,8g pour 100ml de préparation reconstituée avec 90% de galacto-oligosaccharides et 10% de fructo-oligosaccharides.

Les limites imposées par l'ESPGHAN correspondent aux doses minimales et maximales utilisées lors des études cliniques c'est-à-dire entre 0,2 et 0,8g/100mL.

Actuellement, de très nombreux laits infantiles contiennent des prébiotiques. Ci-dessous, deux tableaux dont les données sont issues du site officiel de l'association française de pédiatrie ambulatoire.

LAIT PREMIER AGE

| Nom | Prébiotiques | Probiotique |
|--------------------------------|--|--|
| Biostime 1 | FOS 0,6 % | <i>Bifidobacterium infantis</i> |
| Blédilait 1 | FOS/GOS 0,8g/100mL | |
| Gallia Calisma 1 | FOS/GOS 0,60g/100mL | |
| Gallia action coliques | FOS/GOS 0,60g/100mL | |
| Gallia AR 1 | FOS/GOS 0,8g/100mL | |
| Gallia Calisma 1 Relais | FOS/GOS 0,60g/100mL | |
| Gallia HA 1 | FOS/GOS 0,60g/100mL | |
| Gallia ProSyneo 1 | FOS/GOS 0,60g/100mL | <i>Bifidobacterium breve</i> M-16V |
| Guigoz 1 | 2'-fucosyllactose (0,1 g/100ml) | <i>Lactobacillus Reuteri</i> DSM 17938* (0,1%) |
| Guigoz Evolia Relais 1 | FOS/GOS 0,40g/100mL | <i>Lactobacillus Reuteri</i> DSM 17938* (0,1%) |
| Guigoz Ultima 1 | 2'-fucosyllactose (0,1 g /100ml) + lacto-N-néotétraose | <i>Lactobacillus Reuteri</i> DSM 17938* |
| GuigozGest 1 | FOS/GOS 0,40g/100mL | <i>Lactobacillus Reuteri</i> DSM 17938* (0,1%) |
| Modilac Doucésa 1 | FOS/GOS 0,40g/100mL | <i>Bifidobacterium infantis</i> |
| Nidal Plus 1 | FOS/GOS 0,40g/100mL | <i>Bifidobacterium lactis</i> |
| Novalac Relia 1 | GOS 0,20g/100mL | |

LAIT DEUXIEME AGE

| Nom | Prébiotiques | Probiotique |
|-------------------------|---------------------|--|
| Biostime 2 | FOS 0,6 % | <i>Bifidobacterium infantis</i> |
| Blédilait 2 | FOS/GOS 0,60g/100mL | |
| Gallia Action Coliques | FOS/GOS 0,60g/100mL | |
| Gallia AR 2 | FOS/GOS 0,80g/100mL | |
| Gallia Calisma 2 | FOS/GOS 0,50g/100mL | |
| Gallia Calisma 2 Relais | FOS/GOS 0,60g/100mL | |
| Gallia HA 2 | FOS/GOS 0,60g/100mL | |
| Gallia ProSyneo 2 | FOS/GOS 0,60g/100mL | <i>Bifidobacterium breve</i> M-16V |
| GuigozGest 2 | FOS/GOS 0,40g/100mL | <i>Lactobacillus Reuteri</i> DSM 17938* (0,1%) |
| Modilac Doucéa 2 | FOS/GOS 0,40g/100mL | <i>Bifidobacterium infantis</i> |
| Nidal Plus 2 | FOS/GOS 0,40g/100mL | <i>Bifidobacterium lactis</i> |
| Novalac Relia 2 | GOS 0,20g/100mL | |

En ce qui concerne les laits pour prématurés, en officine on en retrouve moins d'une dizaine.

Et un seul contient des prébiotiques : Pré Gallia à raison de 0.6% de FOS/GOS.

5) Limites des prébiotiques

Les effets indésirables des prébiotiques sont peu décrits dans la littérature et concerne souvent des doses élevées chez les adultes.

L'inuline par exemple que l'on voit plus dans les études cliniques que dans les formules commercialisées, a déjà provoqué des cas d'allergies très rares mais graves chez l'adulte (34).

Lorsque les oligosaccharides sont utilisés par les bactéries, de l'hydrogène et du méthane se forment sous forme gazeux. Des flatulences peuvent se manifester à faibles doses. A fortes doses on observe des ballonnements, des diarrhées et des douleurs abdominales.

Chez les enfants et les nourrissons, les données sont vagues. Les études parlent de « bonne tolérance », « aucun effet adverse particulier », « sans risque chez le nourrisson ». Mais il n'est pas précisé quels critères ont été utilisés pour arriver à ces conclusions. C'est plus une remarque de la part des chercheurs lors de la présentation de leurs résultats.

Quelques études (Souza et al, 2018 (12)) ont eu des cas d'intolérance et il s'agissait principalement de vomissements de la part du nourrisson après ingestion du lait. Ces cas sont cependant très rares.

6) Discussion sur les probiotiques et les symbiotiques

Au cours de ces dernières années, les probiotiques ont été mis en avant pour leurs effets bénéfiques chez l'adulte notamment au niveau digestif.

L'ESPGHAN a également émis un avis concernant les probiotiques.

En 2017 (35) : Les effets probiotiques sont spécifiques à la souche ; ainsi, l'efficacité et la sécurité de chacune doivent être établies et des recommandations pour l'utilisation de ces souches devraient être formulées en conséquence.

L'innocuité et les effets cliniques d'un probiotique ne doivent pas être extrapolés à d'autres probiotiques.

Le groupe de travail recommande de choisir un probiotique, dont l'efficacité a été confirmé dans des études bien menées, chez un fabricant disposant d'un contrôle de la qualité réglementé concernant ce probiotique. Il appelle également les laboratoires à renforcer leur contrôle qualité.

Comme l'ESPGHAN le sous-entend, il y a beaucoup de critères présidant à l'utilisation des probiotiques comme :

- connaître exactement l'origine et l'identification précise de chaque souche. Dans le tableau ci-dessus, on peut voir que la description exacte de certaines souches n'est pas complète (chiffres et lettres suivant le nom de la souche).
- s'assurer de leur innocuité chez l'homme : les lactobacillus ont été responsables d'endocardite chez des patients immunodéprimés.
- On ne recommande pas l'utilisation de probiotiques chez les prématurés.
- Certaines souches de probiotiques sont inactivées par la chaleur
- Dans un lait en poudre, est-ce qu'ils sont présents en quantité suffisante pour avoir un effet et sont-ils encore intègres ?

On sait par exemple que dans un yaourt, les lactobacilles fermentent le lactose et le transforment en acide lactique. Dans les laits en poudre, on rajoute une dose, sans multiplication (il n'y a pas d'eau donc pas de croissance bactérienne). Cette dose doit être stable tout au long du processus de fabrication, d'acheminement et jusqu'à ce que le produit arrive entre les mains du consommateur. Le probiotique doit ensuite passer le tractus gastro-intestinal intact et arriver en quantité suffisante pour exercer ses éventuels effets bénéfiques.

Il est important de noter que l'ESPGHAN ne remet pas en cause les éventuels bénéfices des prébiotiques et des probiotiques, mais pour lui les études sont pour l'instant largement insuffisantes et incomplètes. Les études qui ont montré des résultats positifs n'ont pas été répétées. A chaque nouvelle étude, ce sont des nouvelles souches ou prébiotiques, des nouveaux dosages, des nouveaux critères d'inclusion. On a l'impression d'avoir un certain nombre d'études alors qu'on ne peut en retirer qu'une éventuelle tendance générale.

Ainsi, si les effets bénéfiques sont existants mais qu'ils ne sont pas optimaux, les dernières études proposent les symbiotiques : l'association de prébiotiques et de probiotiques.

On peut le voir dans plusieurs formulations, chaque laboratoire ayant sa souche de préférence : *L. Reuteri* pour la gamme Guigoz, *B. lactis* pour la gamme Nidal, Milumel, Picot et *L. rhamnosus* + *B. infantis* pour Modilac.

La recherche commence à aller dans ce sens et les publications sur les symbiotiques sont amenés à se multiplier ces prochaines années. Cependant, cela n'empêche que pour les probiotiques ou les prébiotiques seuls, il y aurait encore des études à mener.

CONCLUSION

Les prébiotiques apparaissent de plus en plus dans les nouvelles formulations de lait en poudre dédiées à l'alimentation infantile.

En effet, les études sur le lait maternel ont mis en évidence ces oligosaccharides représentant le deuxième constituant majeur du lait maternel. On en dénombre environ 200, leur structure et leur proportion étant encore en partie méconnus.

Un de leurs rôles est d'agir en tant que substrats de nombreuses bactéries bénéfiques à notre flore comme les bifidobactéries et les lactobacilles.

On a donc essayé de rajouter des oligosaccharides issus de plantes dans l'alimentation infantile : les fructo-oligosaccharides (FOS) notamment l'inuline et les galacto-oligosaccharides (GOS).

Cette avancée a permis de réduire l'écart existant entre allaitement et alimentation infantile, les selles de nourrissons ayant ingérés des prébiotiques se rapprochant le plus des selles d'enfants allaités.

Les résultats concernant les manifestations allergiques et les infections sont mitigés. Les prébiotiques pourraient au moins agir en tant que complément dans les coliques et certaines infections gastro-intestinales pour en diminuer la sévérité. Pour les manifestations allergiques, un nombre supplémentaire d'études serait bienvenue.

Les études menées durant ces quinze dernières années ne sont pas uniformes. L'âge des enfants diffère, le type d'oligosaccharides utilisés également et les concentrations sont très variables.

Les défis de ces prochaines années concernant l'ajout de prébiotiques dans l'alimentation infantile seront donc les suivants :

- définir des règles que les laboratoires devront respecter telles que les dosages, le type de FOS et de GOS, l'association ou non de probiotiques
- mettre en place des études sur le long terme
- définir la plus petite dose utile
- décrire de façon précise les effets indésirables et les limites des prébiotiques
- définir ce que l'on considère être une bonne tolérance aux prébiotiques
- harmoniser les études avant que celles-ci n'aient eu lieu en ce qui concerne les critères d'inclusion/exclusion, les tailles des échantillons pour aboutir à des conclusions plus fiables.

BIBLIOGRAPHIE

1. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochemical Journal*. 1 juin 2017;474(11):1823-36.
2. Watkins C, Stanton C, Ryan CA, Ross RP. Microbial Therapeutics Designed for Infant Health. *Front Nutr* [Internet]. 2017 [cité 11 déc 2018];4. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnut.2017.00048/full>
3. Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, Turrone F, Mahony J, et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev* [Internet]. 8 nov 2017 [cité 8 août 2019];81(4). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5706746/>
4. Castanys-Muñoz E, Martin MJ, Vazquez E. Building a Beneficial Microbiome from Birth. *Adv Nutr*. 9 mars 2016;7(2):323-30.
5. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, 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*. août 2017;14(8):491-502.
6. Wilson B, Whelan K. Prebiotic inulin-type fructans and galacto-oligosaccharides: definition, specificity, function, and application in gastrointestinal disorders. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2017;32(S1):64-8.
7. Wegh CAM, Schoterman MHC, Vaughan EE, Belzer C, Benninga MA. The effect of fiber and prebiotics on children's gastrointestinal disorders and microbiome. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 2 nov 2017;11(11):1031-45.
8. Thurl S, Munzert M, Boehm G, Matthews C, Stahl B. Systematic review of the concentrations of oligosaccharides in human milk. *Nutr Rev*. nov 2017;75(11):920-33.
9. Reverri EJ, Devitt AA, Kajzer JA, Baggs GE, Borschel MW. Review of the Clinical Experiences of Feeding Infants Formula Containing the Human Milk Oligosaccharide 2'-Fucosyllactose. *Nutrients*. oct 2018;10(10):1346.
10. Savino F, Palumeri E, Castagno E, Cresi F, Dalmaso P, Cavallo F, 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*. nov 2006;60(11):1304-10.
11. Giovannini M, Verduci E, Gregori D, Ballali S, Soldi S, Ghisleni D, et al. Prebiotic Effect of an Infant Formula Supplemented with Galacto-Oligosaccharides: Randomized Multicenter Trial. *Journal of the American College of Nutrition*. 3 sept 2014;33(5):385-93.
12. Souza D da S, Tahan S, Weber TK, de Araujo-Filho HB, de Moraes MB. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Parallel Clinical Trial Assessing the Effect of Fructooligosaccharides in Infants with Constipation. *Nutrients* [Internet]. 1 nov 2018 [cité 2 août 2019];10(11). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6266108/>

13. Bongers ME, de Lorijn F, Reitsma JB, Groeneweg M, Taminiou JA, Benninga MA. The clinical effect of a new infant formula in term infants with constipation: a double-blind, randomized cross-over trial. *Nutr J.* 11 avr 2007;6:8.
14. Kokke FTM, Scholtens PAMJ, Alles MS, Decates TS, Fiselier TJW, Tolboom JJM, et al. A dietary fiber mixture versus lactulose in the treatment of childhood constipation: a double-blind randomized controlled trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* nov 2008;47(5):592-7.
15. Closa-Monasterolo R, Ferré N, Castillejo-DeVillasante G, Luque V, Gispert-Llaurado M, Zaragoza-Jordana M, et al. The use of inulin-type fructans improves stool consistency in constipated children. A randomised clinical trial: pilot study. *International Journal of Food Sciences and Nutrition.* 4 juill 2017;68(5):587-94.
16. Holscher HD, Faust KL, Czerkies LA, Litov R, Ziegler EE, Lessin H, et al. Effects of Prebiotic-Containing Infant Formula on Gastrointestinal Tolerance and Fecal Microbiota in a Randomized Controlled Trial. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition.* 2012;36(1S):95S-105S.
17. Ashley C, Johnston WH, Harris CL, Stolz SI, Wampler JL, Berseth CL. Growth and tolerance of infants fed formula supplemented with polydextrose (PDX) and/or galactooligosaccharides (GOS): double-blind, randomized, controlled trial. *Nutrition Journal.* 7 juin 2012;11(1):38.
18. Xia Q, Williams T, Hustead D, Price P, Morrison M, Yu Z. Quantitative Analysis of Intestinal Bacterial Populations From Term Infants Fed Formula Supplemented With Fructo-oligosaccharides. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* sept 2012;55(3):314.
19. Scalabrin D, Mitmesser S, Welling G, Harris C, Marunycz J, Walker D, et al. New Prebiotic Blend of Polydextrose and Galacto-oligosaccharides Has a Bifidogenic Effect in Young Infants. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* mars 2012;54(3):343-52.
20. Costalos C, Kapiki A, Apostolou M, Papathoma E. The effect of a prebiotic supplemented formula on growth and stool microbiology of term infants. *Early Human Development.* 1 janv 2008;84(1):45-9.
21. Goehring KC, Marriage BJ, Oliver JS, Wilder JA, Barrett EG, Buck RH. Similar to Those Who Are Breastfed, Infants Fed a Formula Containing 2'-Fucosyllactose Have Lower Inflammatory Cytokines in a Randomized Controlled Trial. *J Nutr.* 1 déc 2016;146(12):2559-66.
22. Boyle RJ, Tang ML -K., Chiang WC, Chua MC, Ismail I, Nauta A, et al. Prebiotic-supplemented partially hydrolysed cow's milk formula for the prevention of eczema in high-risk infants: a randomized controlled trial. *Allergy.* mai 2016;71(5):701-10.
23. Boženský J, Hill M, Zelenka R, Skýba T. Prebiotics Do Not Influence the Severity of Atopic Dermatitis in Infants: A Randomised Controlled Trial. *PLOS ONE.* 16 nov 2015;10(11):e0142897.
24. Sierra C, Bernal M-J, Blasco J, Martínez R, Dalmau J, Ortuño I, 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. *Eur J Nutr.* 1 févr 2015;54(1):89-99.
25. Arslanoglu S, Moro GE, Boehm G, Wienz F, Stahl B, Bertino E. Early neutral prebiotic oligosaccharide supplementation reduces the incidence of some allergic manifestations in the first 5 years of life. *J Biol Regul Homeost Agents.* sept 2012;26(3 Suppl):49-59.
 26. Bruzzese E, Volpicelli M, Squeglia V, Bruzzese D, Salvini F, Bisceglia M, et al. A formula containing galacto- and fructo-oligosaccharides prevents intestinal and extra-intestinal infections: An observational study. *Clinical Nutrition.* 1 avr 2009;28(2):156-61.
 27. Ziegler E, Vanderhoof JA, Petschow B, Mitmesser SH, Stolz SI, Harris CL, et al. Term infants fed formula supplemented with selected blends of prebiotics grow normally and have soft stools similar to those reported for breast-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* mars 2007;44(3):359-64.
 28. Pärty A, Luoto R, Kalliomäki M, Salminen S, Isolauri E. 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. *The Journal of Pediatrics.* 1 nov 2013;163(5):1272-1277.e2.
 29. Westerbeek E a. M, Hensgens RL, Mihatsch WA, Boehm G, Lafeber HN, van Elburg RM. The effect of neutral and acidic oligosaccharides on stool viscosity, stool frequency and stool pH in preterm infants. *Acta Paediatr.* nov 2011;100(11):1426-31.
 30. van den Berg JP, Westerbeek EAM, Bröring-Starre T, Garssen J, van Elburg RM. Neurodevelopment of Preterm Infants at 24 Months After Neonatal Supplementation of a Prebiotic Mix: A Randomized Trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;63(2):270-6.
 31. Luoto R, Ruuskanen O, Waris M, Kalliomäki M, Salminen S, Isolauri E. Prebiotic and probiotic supplementation prevents rhinovirus infections in preterm infants: A randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 1 févr 2014;133(2):405-13.
 32. Niele N, van Zwol A, Westerbeek EA, Lafeber HN, van Elburg RM. Effect of non-human neutral and acidic oligosaccharides on allergic and infectious diseases in preterm infants. *Eur J Pediatr.* 1 mars 2013;172(3):317-23.
 33. Agostoni C, Axelsson I, Goulet O, Koletzko B. Prebiotic oligosaccharides in dietetic products for infants: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition.* 2004;39(5):465-73.
 34. Franck P, Moneret-Vautrin DA, Morisset M, Kanny G, Mégret-Gabeaux ML, Olivier JL. Anaphylactic Reaction to Inulin: First Identification of Specific IgEs to an Inulin Protein Compound. *IAA.* 2005;136(2):155-8.
 35. Kolacek S, Hojsak I, Berni Canani R, Guarino A, Indrio F. Commercial Probiotic Products: A Call for Improved Quality Control. A Position Paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* juill 2017;65(1):117-24.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2018/2019

Nom : PONAMALE

Prénom : Mathilde

Titre de la thèse : Les prébiotiques dans l'alimentation infantile

Mots-clés : prébiotiques, alimentation infantile, alimentation artificielle, oligosaccharides, lait maternel, flore intestinale, HMO, GOS, FOS

Résumé :

Les prébiotiques représentent un constituant majeur du lait maternel. Dans l'alimentation artificielle, on les retrouve sous l'appellation fructo-oligosaccharides (FOS) et galacto-oligosaccharides (GOS). Ceux-ci ont la particularité de pouvoir moduler la flore intestinale ainsi que le système immunitaire. Présents en quantité majoritaire, les prébiotiques sont responsables des nombreux effets bénéfiques de l'allaitement maternel, recommandé par l'OMS pendant les six premiers mois de la vie.

Depuis une quinzaine d'années des études chez l'enfant ont été réalisées, prenant en compte divers paramètres gastro-intestinaux et extra-digestifs, et ayant pour but de préciser l'importance des prébiotiques dans l'alimentation du nourrisson.

Membres du jury :

Président, conseiller de thèse : Mme NEUT Christel

Maître de Conférences en Bactériologie à l'Université de Lille

Assesseur : Mme BALDUYCK Malika

Maître de Conférences à l'Université de Lille et Praticien Hospitalier

Membres extérieurs :

Mr TCHATCHOUA NGATCHA Joseph : Pharmacien d'officine à Lille

Mme AIT ABDERRAHIM Hassina : Directrice des plateformes bactéries et In Vitro chez LESAFFRE