

Impact des procédés de transformation sur la digestion du lait maternel et des formules infantiles par le nouveau-né

Deglaire A.¹, Menard O.¹, Dupont D.¹

¹ UMR 1253 Science et Technologie du Lait et de l'Œuf, INRA-Agrocampus Ouest, F-35042 Rennes

Correspondance : didier.dupont@inra.fr

Résumé

Malgré les efforts réalisés ces dernières décennies pour rapprocher la composition des formules infantiles de celle du lait humain, d'importantes différences de composition et de structure des constituants demeurent entre ces deux aliments. Le lait humain, véritable « gold standard » pour l'alimentation du nouveau-né présente des structures natives (micelle de caséines, globule gras) qui sont modifiées par les traitements technologiques utilisés lors de la fabrication des formules infantiles. Ces modifications se traduisent par des différences de comportement entre les deux produits dans le tube digestif du nouveau-né (vidange gastrique plus rapide pour le lait humain, cinétiques d'hydrolyse des protéines et des lipides différentes). Les traitements thermiques utilisés lors de la fabrication des formules infantiles entraînent la dénaturation et l'aggrégation des protéines laitières affectant leur résistance à l'action des enzymes digestives. Les caséines deviennent plus résistantes à l'hydrolyse tandis que les protéines sériques y sont plus sensibles. L'homogénéisation transforme le globule gras du lait de plusieurs microns de diamètre en petites gouttelettes lipidiques sub-microniques et augmente ainsi la surface spécifique disponible pour la lipase gastrique entraînant une accélération de la lipolyse. Les conséquences physiologiques pour le nouveau-né restent à établir mais des travaux préliminaires montrent que ces modifications affectent la maturation du système immunitaire et la structuration du microbiote intestinal.

Mots-clés : Formule infantile, Lait humain, Agrégation protéique, Homogénéisation, Système immunitaire, Microbiote intestinal

Abstract: Impact of processing on the digestion of human milk and infant formula by the neonate

Despite the efforts made over the last decades to bring the composition of infant formulas closer to that of human milk, important differences in composition and structure of the constituents remain between these two foods. The human milk, true "gold standard" for the feeding of the newborn, has native structures (casein micelle, fat globule) which are modified by the technological treatments used in the manufacture of infant formulas. These changes result in behavioral differences between the two products in the digestive tract of the newborn (faster gastric emptying for human milk, differences in kinetics of hydrolysis of proteins and lipids). The heat treatments used in the production of formulas lead to the denaturation and aggregation of milk proteins affecting their resistance to the action of digestive enzymes. Caseins become more resistant to hydrolysis while serum proteins are more sensitive to hydrolysis. Homogenization transforms the fat globule of milk of several microns of diameter into sub-micron lipid droplets and thus increases the specific surface area available for gastric lipase leading to an acceleration of lipolysis. The physiological consequences for the newborn remain to be established but preliminary work shows that these changes affect the maturation of the immune system and the structuring of the intestinal microbiota.

Keywords : Infant formula, Human milk, Protein aggregation, Homogenization, Immune system, Intestinal microbiota

Introduction

L'accroissement des pathologies liées à l'alimentation au cours des 30-40 dernières années est un problème qui touche une forte proportion de la population mondiale. Les pathologies en lien avec l'obésité comme le diabète de type 2, les maladies cardio-vasculaires et même certains cancers liés à l'alimentation sont en constante augmentation dans l'ensemble des pays industrialisés, mais également dans de nombreux pays en voie de développement. En 2016, près de 2 milliards d'adultes étaient en surpoids selon l'OMS. Il est donc urgent de développer des stratégies globales pour prévenir le développement de ces pathologies plutôt que d'avoir à en traiter les conséquences. Lors de l'ingestion d'aliments, le tube digestif représente la première interface entre l'aliment et l'hôte. La digestion est un processus complexe qui va fournir à l'organisme les nutriments nécessaires à sa croissance et son homéostasie. De plus, la digestion libère dans la lumière du tube digestif des molécules (peptides, antioxydants...) dont l'action biologique peut avoir un impact sur la santé de l'homme. Au cours des dernières années, une communauté scientifique internationale associant des spécialistes de l'aliment, des nutritionnistes et des cliniciens s'est formée pour accroître la connaissance du processus de dégradation des aliments au cours de la digestion (www.cost-infogest.eu).

Ce besoin de mieux connaître les mécanismes de déconstruction de l'aliment dans le tube digestif pour étayer les relations aliment-santé est particulièrement important lorsqu'il s'agit de nouveau-nés pour lesquels la digestion va permettre la croissance, le développement des principales fonctions motrices et cognitives, la maturation du système immunitaire et la structuration du microbiote intestinal. Différents modèles permettent d'appréhender le processus digestif chez le nouveau-né (Poquet et Wooster, 2016). Les modèles de digestion *in vitro* en conditions statiques où les différentes étapes de la digestion sont effectuées de façon séquentielle à pH et ratio enzyme/substrat constants (Hodgkinson et al., 2018; Menard et al., 2017) peuvent permettre un screening comparatifs de différents produits entre eux mais sont considérés comme trop simplistes pour parfaitement recréer la physiologie digestive du nouveau-né (Bohn et al., 2017). Des modèles *in vitro* dynamiques plus sophistiqués incluant le flux de l'aliment dans les compartiments du tube digestif, la régulation du pH et l'injection des enzymes digestives et de la bile en temps réel ont été proposés (Havenaar et al., 2013 ; Ménard et al., 2014 ; Shani-Levi et al., 2013). La pertinence physiologique de ces modèles a récemment été évaluée par un groupe d'experts (Dupont et al., 2018) ; il s'avère que ces modèles peuvent permettre de recréer un tube digestif artificiel dès lors que des données physiologiques sont disponibles dans la littérature permettant un paramétrage adapté des simulateurs. La digestion chez le nouveau-né peut également être étudiée *in vivo*, chez l'animal ou chez l'homme. Le porcelet est probablement le modèle animal le plus adapté à ce type d'expérimentations (Abrahamse et al., 2015 ; Bouzerzour et al., 2012 ; Le Huërou-Luron et al., 2016 ; Weiner et al., 2015). Enfin, alors que les études invasives *in vivo* réalisées directement chez le nouveau-né sont rendues impossibles de par des barrières éthiques bien compréhensibles, des investigations cliniques sur nouveau-nés prématurés nourris à l'aide de sondes naso-gastriques ont récemment permis de progresser dans la compréhension des mécanismes de digestion du lait humain (de Oliveira et al., 2017a ; de Oliveira et al., 2017b).

L'alimentation du nouveau-né, dont l'appareil digestif est immature dans les premières semaines de vie nécessite une attention toute particulière. Si l'on considère que le lait humain reste le « gold standard » pour l'alimentation du nouveau-né, ce qu'aucun pédiatre ni nutritionniste ne renie, il convient de s'interroger sur la pertinence des formules infantiles à présenter des propriétés biologiques et nutritionnelles similaires. On compte aujourd'hui plus de 160 variétés de formules infantiles sur le marché en France. Le procédé de fabrication comporte généralement 10 étapes (Figure 1). Les ingrédients secs (par exemple les protéines du lactosérum) sont d'abord dissous dans l'eau (« premix »), puis mélangés avec du lait écrémé pour former une préparation liquide. Le but de cette opération est de modifier le ratio caséines/protéines sériques du lait de vache qui est de 80/20 pour le rendre identique à celui du lait humain qui est de 40/60. Cette préparation liquide est ensuite pasteurisée puis concentrée par évaporation sous vide. Après ajout de la matière grasse (généralement mélange d'huiles végétales)

et homogénéisation, la préparation concentrée est séchée dans une tour de séchage. La poudre est d'abord conditionnée en big-bag en attendant le résultat du contrôle qualité. Si la qualité de la poudre est conforme, la poudre est conditionnée en boîtes métalliques pour être commercialisée.

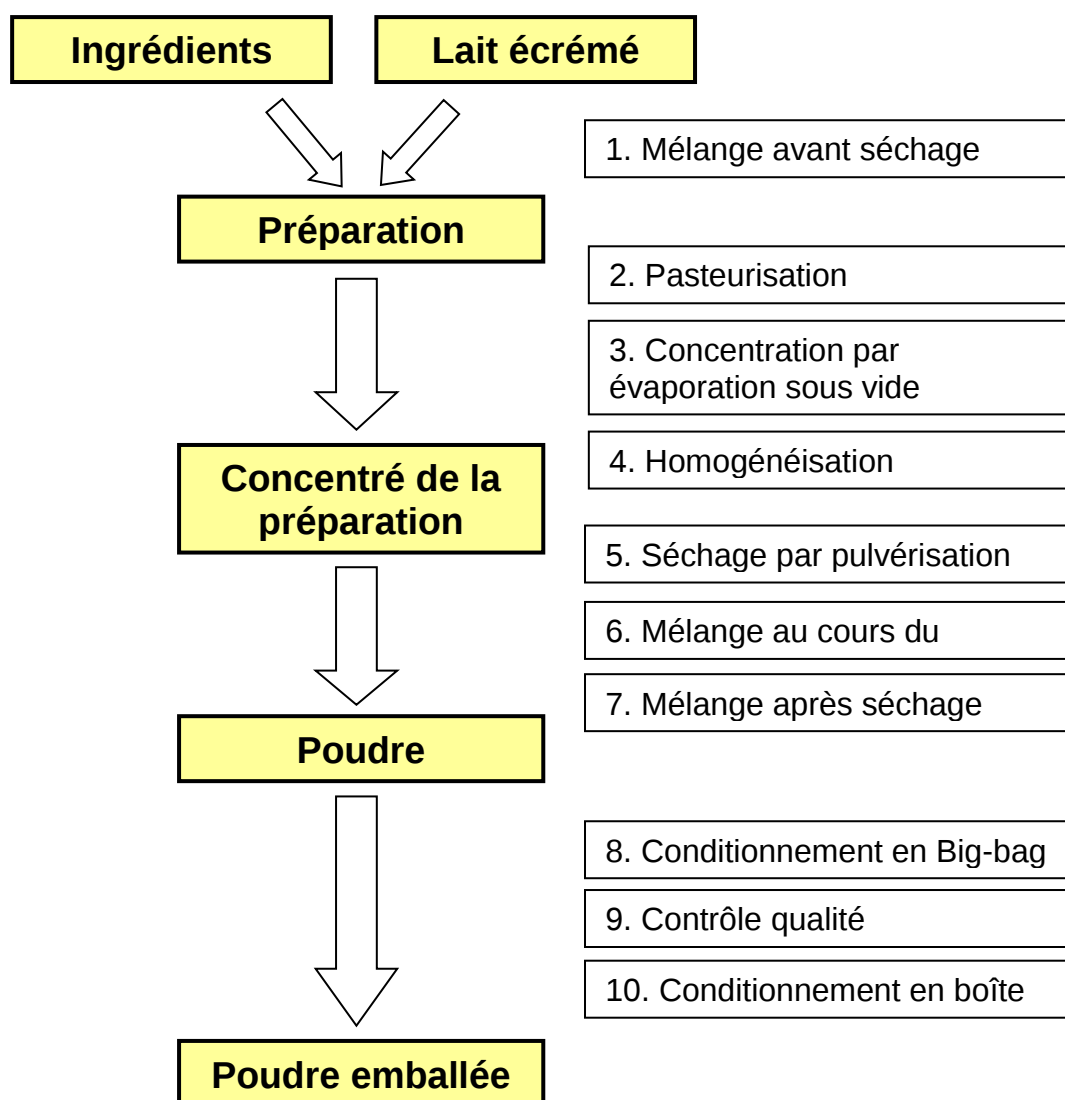


Figure 1 : Processus général de fabrication d'une poudre de formule infantile (Le Hueron-Luron et al., 2014)

Les variantes à ce schéma technologique général concernent l'étape à laquelle sont réalisés les mélanges de constituants. On distingue ainsi les mélanges :

- **Avant séchage.** La plupart des ingrédients sont réhydratés avant concentration et séchage. La matière grasse et les vitamines sont généralement mélangées avec la préparation liquide après pasteurisation et avant homogénéisation.
- **En cours de séchage.** Pour des questions de viscosité, l'amidon et la caroube sont ajoutés directement dans la tour de séchage à l'aide d'une vis doseuse permettant de contrôler le taux d'incorporation.
- **Après séchage.** Ce type de mélange est surtout pratiqué pour des raisons économiques, afin de réduire les coûts de préparation. Par contre, la contrainte se situe essentiellement dans la maîtrise bactériologique des poudres mélangées à sec.

Les matières premières utilisées (ingrédients, lait écrémé) ont la plupart du temps déjà été traitées thermiquement avant leur utilisation pour la fabrication de formules infantiles. A cela vont s'ajouter d'autres chauffages (pasteurisation, concentration, séchage...) dont l'effet cumulatif va provoquer la dénaturation et l'agrégation des protéines et l'apparition de composés issus de la réaction de Maillard. Les traitements thermiques utilisés lors de la conception des formules infantiles permettent de garantir la sécurité microbiologique du produit, le séchage permettant une meilleure stabilité dans le temps, facilitant le transport en réduisant les volumes (Corkins et Shurley, 2016).

L'homogénéisation de la matière grasse, via l'application de hautes pressions, permet de transformer le globule gras natif du lait dont le diamètre moyen est de 4 μm en gouttelettes lipidiques de 0.2 à 0.8 μm de diamètre, garantissant ainsi la stabilité de l'émulsion et évitant le « crémage » du lait (remontée de matière grasse à la surface du produit).

De façon générale, le lait humain et la formule infantile divergent par le fait que le premier est un produit natif non transformé alors que le second est issu d'une série de transformations technologiques

1. Les formules infantiles diffèrent du lait humain, de par leur composition et la structure de leurs constituants protéiques et lipidiques

Au niveau de leur composition protéique, le lait humain, le lait bovin et les formules infantiles, présentent d'importantes différences (Martin et al., 2016). Alors que le lait humain est constitué de 40% de caséines et 60% de protéines du lactosérum (majoritairement de l' α -lactalbumine et de la lactoferrine), le lait bovin contient 80% de caséines et seulement 20% de protéines sériques (majoritairement de la β -lactoglobuline). Les industriels fabricants de formules infantiles ont fait beaucoup d'efforts pour proposer des formules infantiles présentant un ratio caséines/protéines sériques identique à celui du lait humain (40/60) ; toutefois, la nature des protéines reste d'origine bovine donc on retrouve comme protéine majoritaire la β -lactoglobuline alors que celle-ci est absente du lait humain. Au-delà des aspects compositionnels, ces 3 aliments présentent aussi des différences structurales. Dans le lait, les caséines sont associées sous forme d'une structure supramoléculaire sphérique que l'on appelle micelle de caséines. Alors que dans le lait humain, la micelle de caséines est une particule sphérique de 64 nm de diamètre moyen essentiellement constituée de caséines β et κ , celle du lait bovin est trois fois plus grosse (diamètre moyen 182 nm) est majoritairement constituée de caséines αs_1 et β . De plus, les traitements thermiques successifs et cumulatifs appliqués aux formules infantiles lors du process vont entraîner une dénaturation et une agrégation des protéines sériques entre elles générant des agrégats de quelques nm de diamètre qui vont, soit rester en solution dans la phase aqueuse du lait, soit venir s'agréger par des liaisons covalentes à la surface de la micelle de caséines engendrant, à nouveau, une augmentation du diamètre de celle-ci au regard de la caséine du lait maternel.

Au niveau lipidique, les différences entre lait bovin, lait humain et formule infantile sont très importantes. Même si des progrès ont été réalisés grâce à la combinaison d'huiles végétales pour rapprocher le ratio acides gras polyinsaturés/acides gras saturés des formules infantiles de celui du lait humain, des différences essentielles de structure des constituants lipidiques demeurent. Dans les laits humain et bovin, les lipides sont présents sous forme d'un globule gras dit « natif » d'environ 4 μm de diamètre, constitué d'un cœur de triglycérides entouré par une tri-couche de phospholipides dans laquelle sont ancrées des centaines de protéines et de lipides polaires potentiellement bioactifs (glycérophospholipides, sphingolipides et glycosphingolipides comme des gangliosides, ...) (Bourlieu et Michalski, 2015). A l'inverse, les procédés d'homogénéisation de la matière grasse utilisés lors de la conception de formules infantiles vont fragmenter le globule gras en petites gouttelettes lipidiques qui seront stabilisées par les protéines du lait.

2. Ces différences de composition et de structure des constituants se traduisent-elles par des différences de comportement dans le tube digestif du nouveau-né ?

La réponse à cette question est oui. Par exemple, le temps de demi-vidange gastrique (temps nécessaire au transfert de 50% de l'aliment ingéré de l'estomac vers l'intestin grêle) du lait maternel est de 54 min en moyenne tandis que celui d'une formule infantile 1^{er} âge est de 80 min (Bourlieu et al., 2014). Cette importante différence va se traduire par des différences de cinétiques d'hydrolyse des protéines (Figure 2) et des lipides (Figure 3).

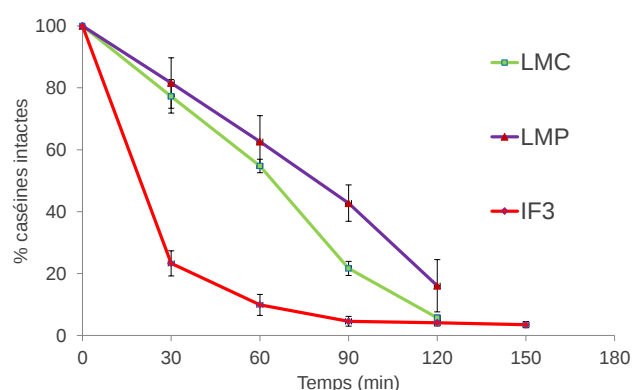


Figure 2 : Evolution du pourcentage de caséines intactes au cours d'une digestion gastrique *in vitro* en conditions dynamiques d'un lait maternel cru (LMC), pasteurisé (LMP) et d'une formule infantile 1^{er} âge liquide commerciale (IF3)

Le temps de résidence de la formule infantile dans l'estomac plus important favorise le contact entre les caséines et la pepsine, protéase digestive de l'estomac, provoquant une dégradation plus exhaustive de ces protéines en conditions gastriques (Figure 2). Une autre explication possible est qu'une proportion des caséines présentes dans les formules infantiles se situe à l'interface de la gouttelette lipidique ce qui change leur conformation et les rend plus sensibles à l'hydrolyse (Macierzanka et al., 2009).

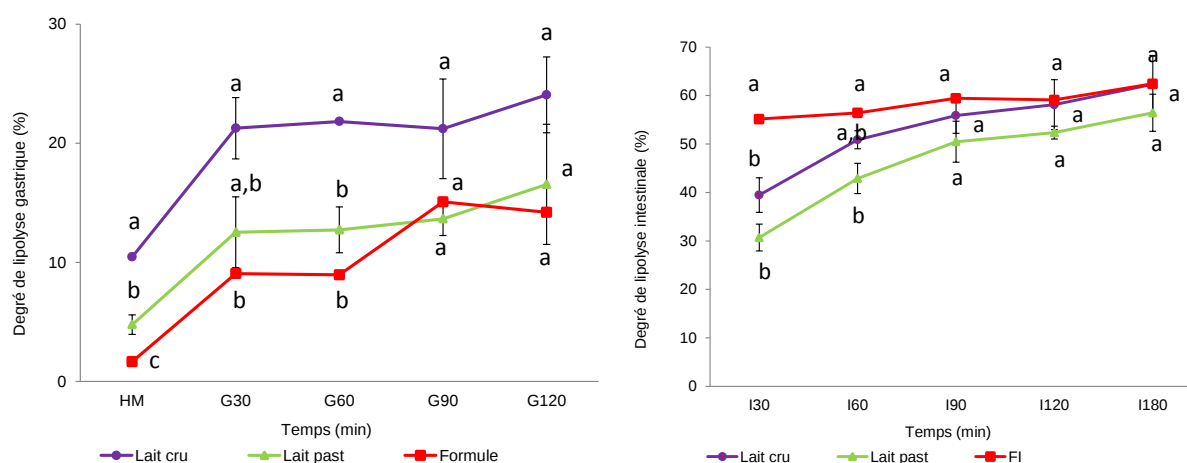


Figure 3 : Evolution du degré de lipolyse au cours d'une digestion gastro-intestinale *in vitro* en conditions dynamiques d'un lait maternel cru, pasteurisé et d'une formule infantile 1^{er} âge liquide commerciale.

Il apparaît une lipolyse plus importante dans l'estomac pour le lait maternel cru que pour le lait pasteurisé et la formule infantile (Figure 3) que l'on peut attribuer à l'action de la lipase endogène du lait (la différence est significative à T=0). Cette lipase est présente et active dans le lait cru ; la pasteurisation appliquée au lait maternel tend à réduire son activité et cette lipase est absente dans les formules infantiles. *A contrario*, on note une lipolyse plus importante pour la formule infantile en phase intestinale qui est due à l'augmentation de la surface spécifique générée par l'homogénéisation (Bourlieu et al., 2015).

On constate donc bien une différence de comportement entre lait humain et formule infantile que l'on peut attribuer soit à des différences de composition (nature différente des protéines et lipides), soit à des différences structurales liées aux procédés de fabrication des formules infantiles. Pour avoir une première idée du poids relatif de ces deux paramètres, nous avons appliqué ces procédés de transformation (traitement thermique et homogénéisation) au lait humain et avons étudié leur impact sur sa digestion *in vivo* chez le nouveau-né prématuré. Ce type d'expérimentation n'est, en effet, réalisable que sur des nouveau-nés équipés d'une sonde nasogastrique qui permet d'alimenter les bébés prématurés qui ne peuvent téter mais aussi d'aspirer le contenu de leur estomac pour suivre l'évolution du processus digestif.

3. Les procédés de transformation impactent les cinétiques d'hydrolyse des protéines et lipides du lait humain

Ce travail a été réalisé en partenariat étroit avec le CHU de Rennes. Deux groupes de nouveau-nés prématurés ont été constitués. Le groupe A comptait 12 sujets avec lesquels l'impact de la pasteurisation de Holder (63°C/30 min) sur la protéolyse et la lipolyse stomacale a été étudié. Le groupe B était constitué de 8 enfants et a permis l'étude de l'effet de l'homogénéisation en comparant la digestion d'un lait pasteurisé avec le même lait pasteurisé et homogénéisé.

3.1 Effet de la pasteurisation

Les enfants ont reçu le lait de leur propre mère qui avait été soumis ou non au traitement thermique. La pasteurisation de Holder est un traitement thermique doux classiquement utilisé dans les lactariums pour garantir la sécurité biologique des laits après leur conservation à -20°C. Chaque enfant recevait de façon aléatoire, soit le lait cru, soit le lait pasteurisé, lors de 2 repas parmi les 8 de la journée. L'aliment était distribué pendant 30 min, à raison de 20 ml/kg de poids corporel. Une partie du contenu stomacal (4-6 ml) était ensuite aspiré à $t=0$ min (à jeun) et 35, 60 et 90 min après l'ingestion. Cette perte de repas était compensée sur les repas suivants.

Globalement, la pasteurisation de Holder n'a pas eu d'effet significatif sur la lipolyse stomacale et un effet limité sur l'hydrolyse des protéines laitières (de Oliveira, et al., 2017). C'est surtout la lactoferrine qui a été impactée par le traitement thermique avec des niveaux plus faibles dans le lait pasteurisé que dans le lait cru (Figure 4). Cette protéine est connue pour avoir des effets biologiques importants, notamment des propriétés antimicrobiennes, et l'on est en mesure de se demander si l'activité biologique qu'elle est susceptible d'exercer dans la lumière du tube digestif de l'enfant n'est pas inhibée par la pasteurisation du lait.

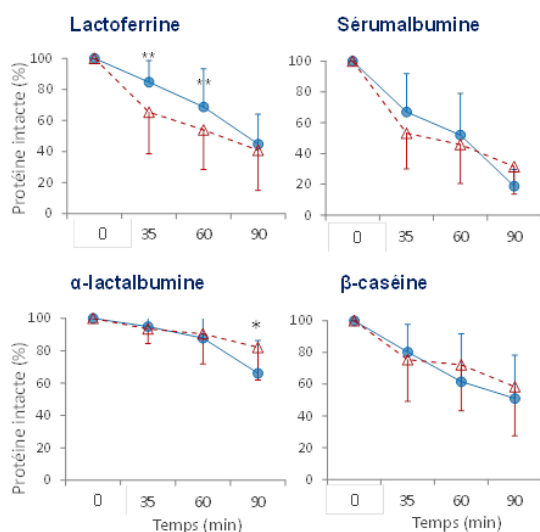


Figure 4 : Evolution des concentrations en lactoferrine (a), sérumalbumine (b), α -lactalbumine (c) et caséine β (d) dans les aspirats gastriques issus de la digestion de lait humain cru (bleu) ou pasteurisé (rouge).

3.2 Effet de l'homogénéisation

Un pool de lait de donneuses anonyme a été séparé en 2 lots. Le premier lot a reçu une pasteurisation de Holder tandis que le second a également reçu cette même pasteurisation mais a été en plus soumis à une ultra-sonication à 595W (3 pulses de 5 min espacés de 30 s). L'effet de l'homogénéisation a principalement été observé sur la lipolyse stomacale (de Oliveira, et al., 2017). L'homogénéisation du lait s'est traduite par une augmentation de la surface spécifique des gouttelettes lipidiques d'un facteur 6, favorisant un accès privilégié de la lipase gastrique à son substrat. Ceci s'est traduit par une augmentation significative de la vitesse de lipolyse (Figure 5).

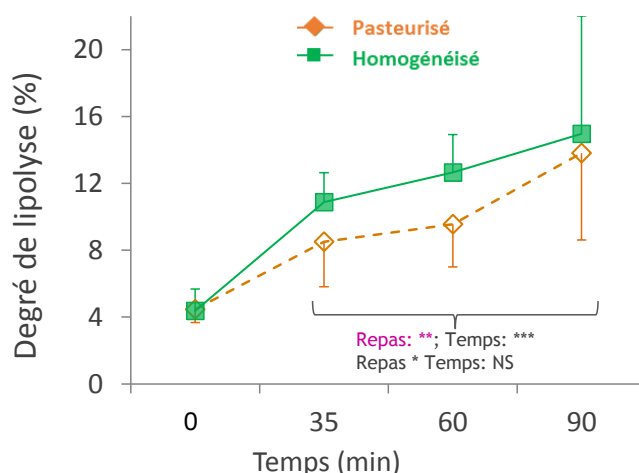


Figure 5 : Cinétiques de lipolyse stomacale de lait humain pasteurisé (orange) ou pasteurisé et homogénéisé (vert)

L'accélération de la lipolyse au niveau stomacal pourrait s'avérer être un levier intéressant pour stimuler la croissance des nouveau-nés prématurés pour lesquels une croissance rapide au cours des premiers jours de vie peut être synonyme de survie.

4. Comment améliorer les formules infantiles et les rendre plus biomimétiques du lait humain ?

Les formules infantiles classiques présentent des différences importantes de composition et de structure avec le lait humain. Un des grands challenges actuels en alimentation néonatale est de développer des stratégies innovantes pour rapprocher encore un peu plus la composition et la structure des formules infantiles de celles du lait humain. Deux leviers semblent envisageables.

4.1 Réduire l'intensité des traitements thermiques utilisés lors de la conception des formules infantiles

Il existe de nombreux schémas technologiques permettant de concevoir des formules infantiles à partir de matières premières. Certaines formules infantiles sont obtenues directement à partir du lait tandis que d'autres utilisent des poudres de lait qui ont déjà été chauffées et séchées comme matière première. Au cours de ces différents itinéraires technologiques, plusieurs traitements thermiques (jusqu'à 7) vont être appliqués au produit dont l'effet cumulatif va entraîner une dénaturation et une agrégation des protéines laitières. Nous avons précédemment montré que cette agrégation protéique se traduisait par une plus grande résistance des caséines au processus digestif de l'enfant (Dupont et al., 2010). Il convient d'ailleurs de s'interroger si cette résistance accrue des caséines à la digestion n'est pas, en partie, responsable de l'augmentation de la prévalence de l'allergie aux caséines observée ces dernières années. Il faut donc essayer de limiter le nombre et l'intensité des traitements thermiques utilisés lors de la conception de formules infantiles et étudier la pertinence de technologies alternatives (procédés à membrane par exemple) permettant d'assurer la sécurité microbiologique des

produits sans entrainer une trop forte agrégation des protéines laitières. Des travaux actuellement en cours à l'INRA vont dans ce sens.

4.2 Concevoir un globule gras biomimétique pour les formules infantiles

Comme indiqué précédemment, le globule gras natif du lait humain est stabilisé par une tri-couche de phospholipides alors que dans les formules infantiles, les gouttelettes lipidiques sont stabilisées par les protéines du lait. Nous avons donc essayé de concevoir des formules infantiles avec des gouttelettes lipidiques stabilisées par des phospholipides. Trois formules infantiles ont donc été conçues (Figure 6) : une formule témoin classique T1 avec de la matière grasse végétale stabilisée par des protéines laitières, une formule T2 de composition identique mais où les protéines à l'interface ont été remplacées par des phospholipides laitiers et une formule T3 également stabilisée par des phospholipides mais où 60% de la matière grasse végétale était remplacée par de la matière grasse laitière.

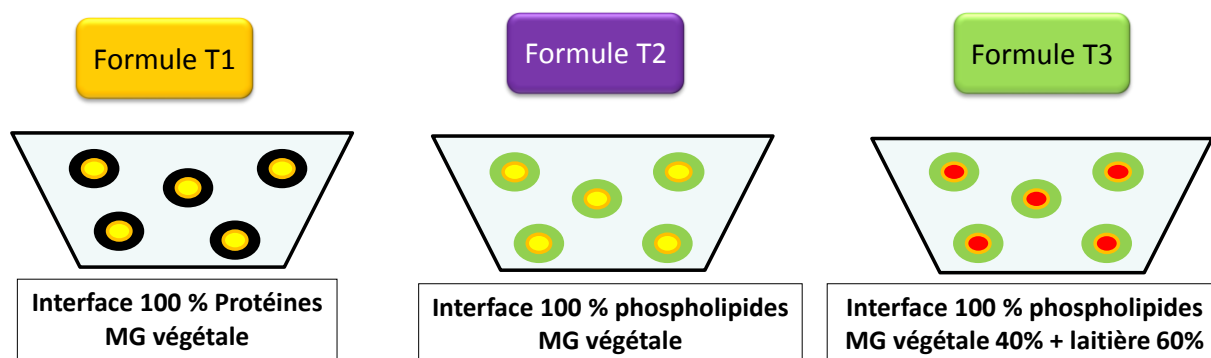


Figure 6 : Conception de 3 formules infantiles de structure et composition différentes.

Ces 3 formules infantiles ont été soumises à un protocole de digestion *in vivo* en utilisant le porcelet comme modèle du nouveau-né humain. Trois groupes de porcelets ont été alimentés avec l'une des 3 formules pendant 7 jours (équivalent à un nouveau-né d'un mois) ou 28 jours (nouveau-né de 6 mois). Un 4^{ème} groupe d'animaux élevés sous la mère constituait un contrôle pertinent. A l'issue de ces périodes, les porcelets ont été euthanasiés, le tube digestif prélevé, les effluents et les tissus intestinaux collectés et analysés (Bourlieu et al., 2015 ; Le Huërou-Luron et al., 2016).

La quantification des caséines et de la β -lactoglobuline par ELISA a permis de montrer que dans les différents compartiments du tube digestif (estomac, duodénum, jéjunum et iléon), les protéines de la formule infantile contenant de la matière grasse laitière résistaient mieux au processus digestif (Figure 7). Néanmoins, les protéines laitières demeuraient extrêmement sensibles à la digestion et seulement des niveaux inférieurs à 0.03% des protéines ingérées étaient retrouvés intacts dans l'iléon ce qui démontrent que, même en changeant la structure des constituants de la formule, les protéines laitières restent extrêmement digestibles.

Le degré de maturation du système immunitaire intestinal a ensuite été évalué en quantifiant la production de cytokines pro- (réponse Th1) et anti-inflammatoires (réponse Th2) par les ganglions mésentériques (Figure 8). Pour les porcelets contrôles élevés sous la mère, on note une diminution de la réponse anti-inflammatoire entre 7 et 28 jours et une augmentation de la réponse pro-inflammatoire, comme cela est classiquement observé chez le nouveau-né humain. A l'inverse, les formules infantiles testées n'entraînaient pas une évolution de la balance Th1/Th2 similaire à celle observée via l'allaitement maternel. Parmi les formules infantiles, seule celle contenant de la matière grasse laitière faisait apparaître une diminution de la réponse anti-inflammatoire, tandis que la réponse pro-inflammatoire demeurait constante.

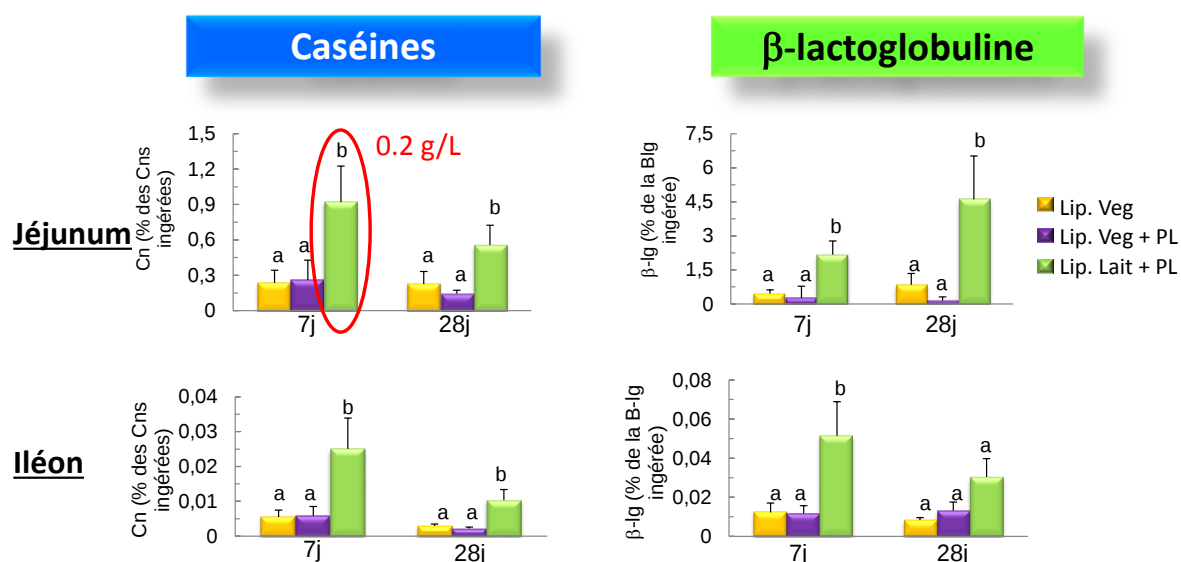


Figure 7 : Pourcentage de caséines et β-lactoglobuline par rapport à l'ingéré quantifié dans le jéjunum et l'iléon de porcelets nourris avec 3 formules infantiles

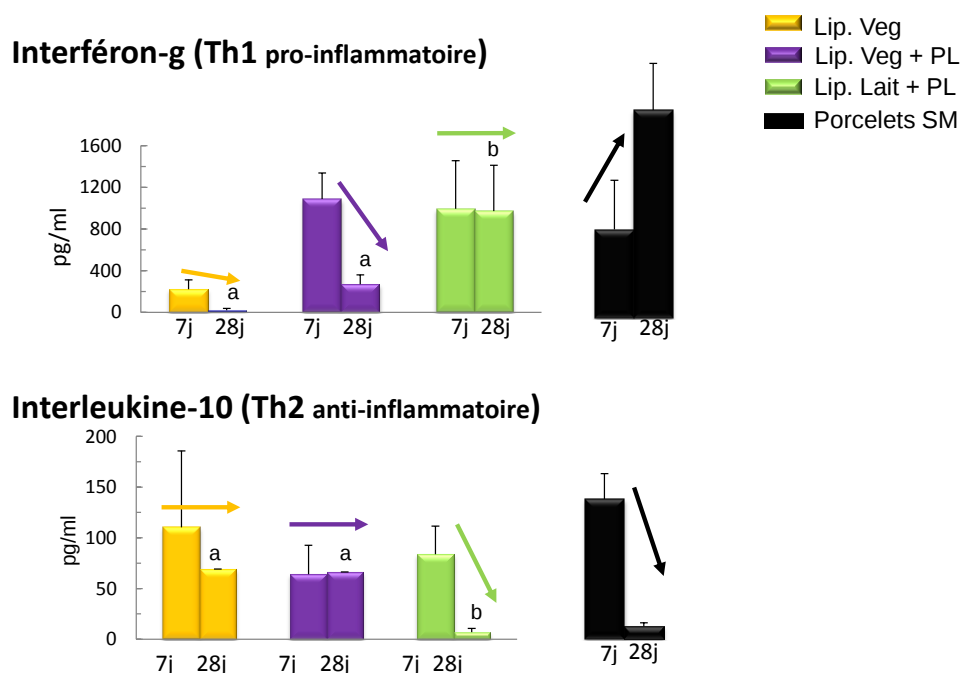


Figure 8 : Evolution de l'activité sécrétoire des ganglions mésentériques de porcelets élevés sous la mère (histogrammes noirs) ou alimentés avec des formules infantiles. Pour les animaux allaités par leur mère, on observe une diminution de la réponse anti-inflammatoire et une augmentation de la réponse pro-inflammatoire qui n'est pas retrouvée avec les formules infantiles.

Enfin le microbiote intestinal des différents groupes d'animaux a été caractérisé par une approche d'empreinte. L'empreinte des microbiotes des différents groupes se distinguent clairement lorsque les résultats sont représentés sous forme d'une Analyse en Composantes Principales (Figure 9). Les microbiotes des animaux élevés sous leur mère sont différents de ceux ayant reçu une formule infantile à base de matière grasse végétale, eux-mêmes différents de ceux ayant reçu une formule à base de

matière grasse laitière. Il apparaît donc que la période néonatale procure une fenêtre de temps au cours de laquelle il est possible de moduler le microbiote intestinal par l'aliment. Reste à déterminer si ces variations sont transitoires ou non, c'est-à-dire si les animaux devenus adultes et consommant le même régime présentent des microbiotes intestinaux identiques ou différents. Des travaux permettant de répondre à cette question sont en cours à l'INRA.

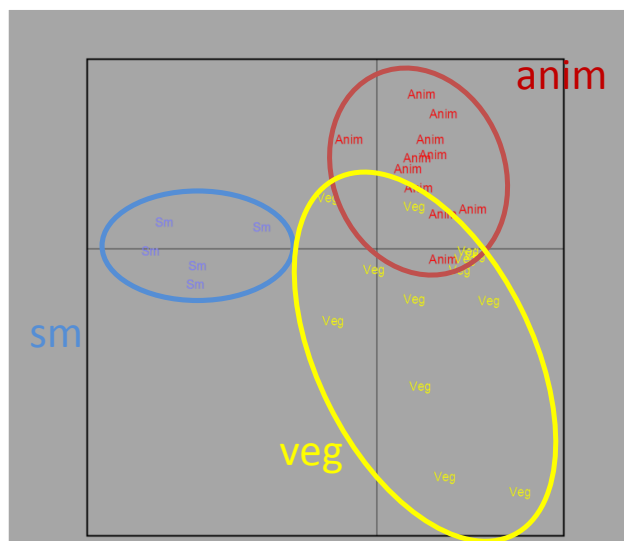


Figure 9 : Analyse en composantes principales représentant les empreintes des microbiotes intestinaux de porcelets alimentés sous leur mère (bleu) ou avec des formules infantiles à base de matière grasse laitière (rouge) ou végétale (jaune)

Conclusion

Le lait maternel présente des structures natives (globule gras, micelle de caséines) qui sont différentes de celles présentes dans les formules infantiles. Les procédés de transformation classiquement utilisés lors de la fabrication des formules infantiles ont un impact sur les cinétiques de digestion des protéines et lipides. En particulier, l'homogénéisation du lait, en augmentant la surface spécifique disponible pour la lipase gastrique, accélère la lipolyse tandis que les traitements thermiques tendent à augmenter la résistance des caséines à la digestion. Il reste toutefois à déterminer si ces modifications ont des conséquences physiologiques pour le nouveau-né. Si tel est le cas, cela ouvrira un champ de recherche pour la communauté scientifique avec pour objectif de concevoir des formules infantiles de nouvelle génération, non, peu ou très traitées thermiquement, avec un globule gras biomimétique du lait maternel, tout en garantissant une sécurité microbiologique maximale. De plus, au-delà des différences de macronutriments mises en relief dans ce travail, le lait humain diffère sur de nombreux autres points des formules infantiles. Il est maintenant avéré qu'il renferme un écosystème microbien spécifique qui doit certainement jouer un rôle primordial dans la mise en place du microbiote intestinal du nouveau-né. Au niveau glucidique, il contient une myriade d'oligosaccharides qui sont absents des formules infantiles et jouent un rôle clef dans la structuration du microbiote. Enfin, le lait humain renferme des composés dits « mineurs » de par leur concentration mais qui sont susceptibles d'avoir un rôle essentiel sur la santé de l'enfant : immunoglobulines, facteurs de croissance, micro-ARN, acides nucléiques... On s'aperçoit donc des efforts qu'il reste encore à produire pour faire des formules infantiles des aliments biomimétiques du lait humain. Cela représente un véritable challenge technologique qui doit impérativement agréger une communauté scientifique multidisciplinaire associant technologues, biochimistes et microbiologistes de l'aliment, nutritionnistes et cliniciens.

Références bibliographiques

Abrahamse E., Huybers S., Alles M.S., Renes I.B., Knol J., Bouritius H., Ludwig T., 2015. Fermented Infant Formula Increases Ileal Protein Digestibility and Reduces Ileal Proteolytic Activity Compared with Standard and Hydrolyzed Infant Formulas in Piglets. *Journal of Nutrition*, 145(7), 1423-1428.

- Bohn T., Carriere F., Day L., Deglaire A., Egger C., Freitas D., Golding M., Le Feunteun S., Macierzanka A., Menard O., Miralles B., Moscovici A.M., Portmann R., Recio I., Remond D., Sante Lhoutellier V., Wooster T.J., Mackie A., Dupont D., 2017. Correlation between in vitro and in vivo data on food digestion. What can we predict with static in vitro digestion models? *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*.
- Bourlieu C., Bouzerzour K., Ferret-Bernard S., Le Bourgot C., Chever S., Menard O., Deglaire A., Cuinet I., Le Ruyet P., Bonhomme C., Dupont D., Le Huerou-Luron I., 2015b. Infant formula interface and fat source impact on neonatal digestion and gut microbiota. *European Journal of Lipid Science and Technology*, 117, 1500-1512.
- Bourlieu C., Menard O., Bouzerzour K., Mandalari G., Macierzanka A., Mackie A.R., Dupont D., 2014. Specificity of Infant Digestive Conditions: Some Clues for Developing Relevant In Vitro Models. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 54, 1427-1457.
- Bourlieu C., Menard O., De La Chevasnerie A., Sams L., Rousseau F., Madec M.N., Robert B., Deglaire A., Pezenec S., Bouhallab S., Carriere F., Dupont D., 2015a. The structure of infant formulas impacts their lipolysis, proteolysis and disintegration during in vitro gastric digestion. *Food Chemistry*, 182, 224-235.
- Bourlieu C., Michalski M.C., 2015. Structure-function relationship of the milk fat globule. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 18, 118-127.
- Bouzerzour K., Morgan F., Cuinet I., Bonhomme C., Jardin J., Le Huerou-Luron I., Dupont D., 2012. In vivo digestion of infant formula in piglets: protein digestion kinetics and release of bioactive peptides. *British Journal of Nutrition*, 108(12), 1-10.
- Corkins K.G., Shurley T., 2016. What's in the Bottle? A Review of Infant Formulas. *Nutrition in Clinical Practice*, 31(6), 723-729.
- de Oliveira S.C., Bellanger A., Ménard O., Pladys P., Le Gouar Y., Dirson E., Kroell F., Dupont D., Deglaire A., Bourlieu C., 2017a. Impact of human milk pasteurization on gastric digestion in preterm infants: a randomized controlled trial. *The American journal of clinical nutrition*, 105, 379-390.
- de Oliveira S.C., Bellanger A., Menard O., Pladys P., Le Gouar Y., Henry G., Dirson E., Rousseau F., Carriere F., Dupont D., Bourlieu C., Deglaire A., 2017b. Impact of homogenization of pasteurized human milk on gastric digestion in the preterm infant: A randomized controlled trial. *Clinical Nutrition*
- Dupont D., Alric M., Blanquet-Diot S., Bornhorst G., Cueva C., Deglaire A., Denis S., Ferrua M., Havenaar R., Lelieveld J., Mackie A.R., Marzorati M., Menard O., Minekus M., Miralles B., Recio I., Van den Abbeele P., 2018. Can dynamic in vitro digestion systems mimic the physiological reality? *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 1-17.
- Dupont D., Mandalari G., Molle D., Jardin J., Rolet-Repecaud O., Duboz G., Leonil J., Mills E.N.C., Mackie A.R., 2010. Food processing increases casein resistance to simulated infant digestion. *Molecular Nutrition & Food Research*, 54 (11), 1677-1689.
- Havenaar R., Anneveld B., Hanff L.M., de Wildt S.N., de Koning B.A.E., Mooij M.G., Lelieveld J.P.A., Minekus M., 2013. In vitro gastrointestinal model (TIM) with predictive power, even for infants and children? *International Journal of Pharmaceutics*, 457(1), 327-332.
- Hodgkinson A.J., Wallace O.A.M., Boggs I., Broadhurst M., Prosser C.G., 2018. Gastric digestion of cow and goat milk: Impact of infant and young child in vitro digestion conditions. *Food Chemistry*, 245, 275-281.
- Le Hueron-Luron I., Bouzerzour K., Schuck P., Dupont D., 2014. Les formules infantiles: procédés technologiques et propriétés nutritionnelles. Dans "Structure des aliments et effets nutritionnels", Eds. Fardet A., Souchon I. et Dupont D., éditions Quae, Versailles, France., 461 pp.
- Le Huerou-Luron I., Bouzerzour K., Ferret-Bernard S., Menard O., Le Normand L., Perrier C., Le Bourgot C., Jardin J., Bourlieu C., Carton T., Le Ruyet P., Cuinet I., Bonhomme C., Dupont D., 2017. A mixture of milk and vegetable lipids in infant formula changes gut digestion, mucosal immunity and microbiota composition in neonatal piglets. *European Journal of Nutrition*, Accepted.
- Macierzanka A., Sancho A.I., Mills E.N.C., Rigby N.M., Mackie A.R., 2009. Emulsification alters simulated gastrointestinal proteolysis of beta-casein and beta-lactoglobulin. *Soft Matter*, 5(3), 538-550.

Martin C.R., Ling P.R., Blackburn G.L., 2016. Review of Infant Feeding: Key Features of Breast Milk and Infant Formula. *Nutrients*, 8(5).

Menard O., Bourlieu C., de Oliveira S.C., Dellarosa N., Laghi L., Carriere F., Capozzi F., Dupont D., Deglaire A., 2017. A first step towards a consensus static in vitro model for simulating full-term infant digestion. *Food Chemistry*, *Accepted*.

Ménard O., Cattenoz T., Guillemin H., Souchon I., Deglaire A., Dupont D., Picque D., 2014. Validation of a new in vitro dynamic system to simulate infant digestion. *Food Chemistry*, 145(0), 1039-1045.

Poquet L., Wooster T.J., 2016. Infant digestion physiology and the relevance of in vitro biochemical models to test infant formula lipid digestion. *Molecular Nutrition & Food Research*, 60(8), 1876-1895.

Shani-Levi C., Levi-Tal S., Lesmes U., 2013. Comparative performance of milk proteins and their emulsions under dynamic in vitro adult and infant gastric digestion. *Food Hydrocolloids*, 32(2), 349-357.

Weiner M.L., Ferguson H.E., Thorsrud B.A., Nelson K.G., Blakemore W.R., Zeigler B., Cameron M.J., Brant A., Cochrane L., Pellerin M., Mahadevan B., 2015. An infant formula toxicity and toxicokinetic feeding study on carrageenan in preweaning piglets with special attention to the immune system and gastrointestinal tract. *Food and Chemical Toxicology*, 77, 120-131.

Cet article est publié sous la licence Creative Commons (CC BY-NC-ND 3.0).



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>

Pour la citation et la reproduction de cet article, mentionner obligatoirement le titre de l'article, le nom de tous les auteurs, la mention de sa publication dans la revue « Innovations Agronomiques », la date de sa publication, et son URL ou DOI).