



HAL
open science

Protéines lactières et développement de l'intestin chez le jeune

Isabelle Luron Le Huërou-Luron

► **To cite this version:**

Isabelle Luron Le Huërou-Luron. Protéines lactières et développement de l'intestin chez le jeune. Protéines lactières: aspects nutritionnels et fonctionnels, Apr 2011, Rennes, France. hal-02804356

HAL Id: hal-02804356

<https://hal.inrae.fr/hal-02804356>

Submitted on 5 Jun 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Protéines lactières et développement de l'intestin chez le jeune

Le Huërou-Luron I.

INRA UMR1079 Systèmes d'Élevage, Nutrition Animale et Humaine, Domaine de la prise, 35590 Saint-Gilles

Correspondance : isabelle.luron@rennes.inra.fr

Résumé

La maturation du tube digestif est un phénomène qui démarre précocement durant la période fœtale et qui se poursuit pendant les premiers mois de vie. Le lait maternel est une source équilibrée de nutriments qui permet la croissance optimale du nouveau-né. Il contient de nombreuses protéines biologiquement actives qui facilitent le développement des fonctions digestives du tube digestif et la maturation de la barrière épithéliale. Après quelques rappels sur les étapes principales de la digestion et de l'absorption des nutriments, l'accent sera mis sur le rôle de l'intestin en tant que barrière épithéliale qui filtre le passage des macromolécules qui interviennent dans l'éducation du système immunitaire mucosal. Le rôle de protéines particulières du lait dans le développement des fonctions intestinales sera abordé.

Mots-clés : protéines lactières, intestin, digestion, absorption, barrière épithéliale, système immunitaire mucosal

Abstract: Dairy proteins and intestine development for children

The development of the digestive tract begins early during the fetal period and continues during the first months of life. Maternal milk provides a well balanced source of nutrients that ensures optimal growth for neonates. It also provides several bioactive proteins that stimulate development of intestinal functions and maturation of the epithelial barrier. After some considerations on the main steps of digestive and absorptive processes, the review will focus on the role of the intestine as an epithelial barrier that controls the passage of macromolecules and as an educator of the mucosal immune system. Roles of specific dairy proteins in the intestinal development will also be addressed.

Keywords: dairy protein, intestine, digestion, absorption, epithelial barrier, mucosal immune system

Introduction

La maturation du tube digestif est un phénomène qui démarre précocement durant la période fœtale et qui se poursuit pendant les premiers mois de vie. Les conditions nutritionnelles et environnementales auxquelles le nouveau-né est confronté pendant les premiers mois de vie orientent le profil développemental de l'intestin. Durant cette période, le tube digestif doit acquérir la capacité à digérer les aliments et absorber les nutriments, à se défendre contre les bactéries pathogènes, à éliminer les toxines exogènes, et à tolérer le microbiote commensal et les aliments. En effet, l'intestin est un organe complexe doté de fonctions majeures de digestion et d'absorption sélectives. En tant que première barrière épithéliale de l'organisme, l'épithélium intestinal doit également contrôler le passage d'agents exogènes qui vont participer à la maturation du système immunitaire local présent dans l'intestin (Calder *et al.*, 2007). Le système immunitaire intestinal (ou GALT – Gut Associated Lymphoid Tissues) est considéré comme le premier organe immunitaire puisqu'il contient 70 à 85% des cellules immunitaires

de l'organisme. Il est constitué par des zones inductrices organisées (les plaques de Peyer et les ganglions mésentériques) et une zone effectrice diffuse (la *lamina propria* de la muqueuse).

Le lait maternel est une source équilibrée de nutriments (Lonnerdal, 2000). Sa composition évolue au cours de la période de lactation en réponse aux besoins nutritionnels du nouveau-né, lui assurant une croissance optimale. Outre les macronutriments majeurs, les vitamines et les minéraux, il fournit également toute une pléthore de protéines, telles que les molécules à activité antibactérienne et immunomodulatrice, les facteurs de croissance, les cytokines, etc. Ces substances biologiquement actives facilitent le développement des fonctions du tube digestif et la maturation de la barrière épithéliale. Un grand nombre d'entre elles ont également la capacité de stimuler les processus de renouvellement cellulaire et de favoriser la reconstruction de la barrière si celle-ci est altérée. Enfin, le lait maternel participe à la maturation du système immunitaire intestinal.

Les investigations cliniques chez le nouveau-né humain sont difficiles d'un point de vue éthique, mais également du fait des contraintes méthodologiques fortes pour collecter de très faibles quantités d'échantillons (fluides biologiques essentiellement). Ces difficultés sont accentuées du fait de l'hétérogénéité génétique entre les individus et de la grande variabilité des conditions de vie de chaque nouveau-né. De ce fait, les modèles animaux sont des outils très précieux pour étudier l'impact physiologique, métabolique et cellulaire de la nutrition néonatale chez le nouveau-né puis plus tard à l'âge adulte, dans des conditions environnementales contrôlées. Cependant, l'extrapolation des résultats de l'expérimentation animale *in vivo* nécessite de prendre en compte le fait que l'embryologie, l'anatomie et la physiologie des animaux ne sont pas complètement identiques à celles de l'homme. Concernant les études nutritionnelles précoces, les rongeurs et le porc sont souvent utilisés comme modèle du nouveau-né humain. Le porcelet permet de disposer d'un modèle d'allaitement par la mère ou avec des formules infantiles respectant les conditions physiologiques de croissance. Comparé au rat, le porcelet nouveau-né présente plus de similarités anatomique, physiologique, immunologique et métabolique avec le nouveau-né humain. La maturité digestive du porcelet à la naissance est légèrement moindre que celle du nouveau-né humain, mais plus importante que celle du raton (Sangild, 2006). De plus, le porcelet offre la possibilité de faire aisément des interventions chirurgicales et des prélèvements répétés de sang, par exemple. Les données relatives au développement fonctionnel du tube digestif rapportées ci-dessous concerneront le nouveau-né humain lorsqu'elles existent, et elles seront complétées par celles obtenues chez des modèles animaux.

La digestion et l'absorption des nutriments par l'intestin

Le rôle primaire des cellules épithéliales intestinales, ou entérocytes, est de réaliser les phases terminales de la digestion des aliments et d'absorber les nutriments libérés (Figure 1). On distingue deux principales classes d'enzymes digestives intestinales, les peptidases et les disaccharidases, qui hydrolysent respectivement les protéines et les glucides en nutriments qui seront transportés dans la circulation via des transporteurs spécifiques (Boudry *et al.*, 2010 ; Drozdowski *et al.*, 2010). Les lipides hydrolysés par des lipases gastriques et pancréatiques seront absorbés par diffusion passive ou via des transporteurs pour les acides gras à chaînes moyennes et longues.

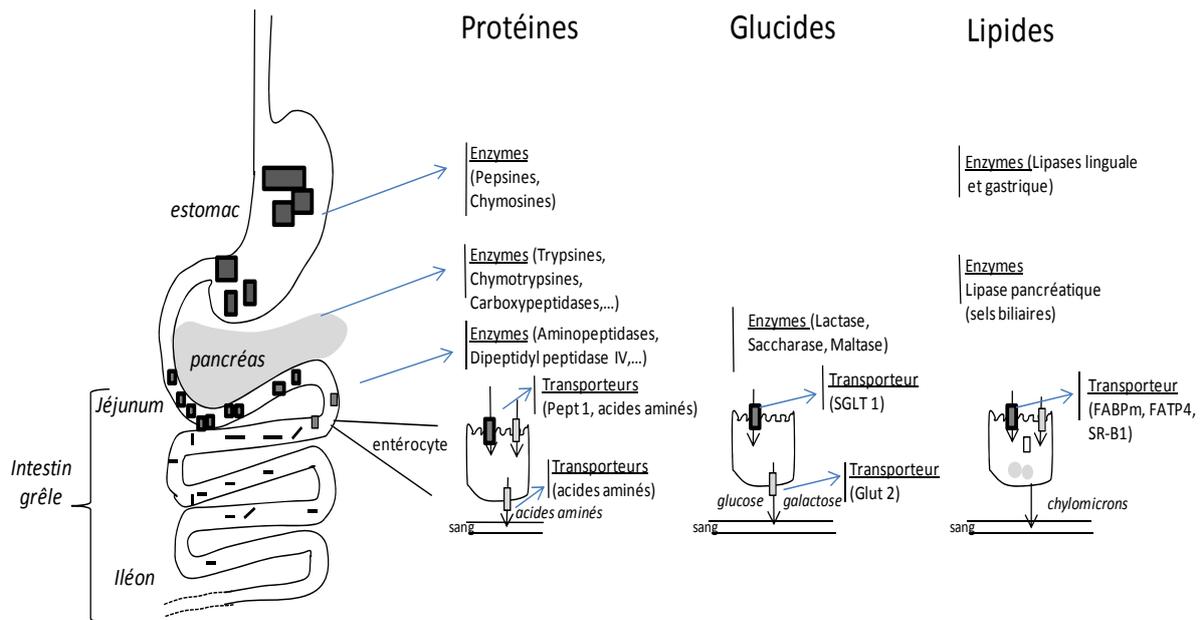


Figure 1. Etapes principales de la digestion et de l'absorption des macronutriments

Digestion des protéines et absorption des peptides et acides aminés

Chez le nouveau-né humain, le dépôt protéique est 4 fois plus élevé (0.27 g/kg/j) durant les 2 premiers mois de vie) que chez le jeune adulte (0.07g/kg/j à 16-18 ans). En réponse à ces besoins importants de croissance dès les premières semaines de vie, la teneur en protéines du lait de femme évolue rapidement durant la période d'allaitement. De 14-16 g/l durant les premières semaines, elle passe à 8-10 g/l à 3-4 mois et 7-8 g/l au-delà de 6 mois d'allaitement. Cette variation est principalement liée à la diminution de la concentration des protéines du lactosérum (Kunz et Lonnerdal, 1992). A noter également que la proportion relative de beta- et kappa-caséines dans le lait de femme change au cours de la lactation.

Chez la plupart des mammifères, les enzymes protéolytiques intestinales qui apparaissent pendant la période foetale, présentent une activité élevée dès les premiers jours qui suivent la naissance. Suite à l'action des enzymes protéolytiques pancréatiques (trypsines, chymotrypsines, carboxypeptidases, ...), l'hydrolyse des protéines alimentaires par les enzymes intestinales (aminopeptidases A et N, dipeptidyl-peptidase IV, ...) libèrent des di- et tri-peptides et des acides aminés libres qui vont être absorbés via des transporteurs exprimés sur la membrane apicale des entérocytes. Les di- et tri-peptides sont transportés par un transporteur spécifique de peptides, PEPT1, qui est exprimé majoritairement dans la partie proximale de l'intestin. Les transporteurs d'acides aminés qui prennent en charge le passage intracellulaire des acides aminés libres sont en revanche majoritairement exprimés dans la partie iléale de l'intestin. Cette complémentarité d'expression et de spécificité est une adaptation au gradient proximo-distal décroissant de peptides qui se forme au cours de la digestion. L'expression des transporteurs de peptides et d'acides aminés est maximale autour de la naissance et décroît progressivement avec l'âge, parallèlement à la diminution des besoins en protéines (Boudry *et al.*, 2010). Enfin, des transporteurs d'acides aminés sont présents sur la membrane baso-latérale des entérocytes. Ils contrôlent le transfert des acides aminés qui sont relargués dans la circulation générale après digestion et absorption. Ils participent également au prélèvement des acides aminés de la circulation générale vers les cellules intestinales pour fournir les nutriments nécessaires au métabolisme et au renouvellement cellulaire. L'évolution de ces transporteurs baso-latéraux et leur distribution le long de l'intestin sont beaucoup moins bien connues.

L'activité des enzymes protéolytiques et l'expression des transporteurs de peptides et d'acides aminés sont régulées par la quantité et la qualité des protéines alimentaires. Une augmentation de la quantité d'aliments ingérés immédiatement après la naissance ou après le sevrage ainsi qu'une augmentation de la teneur en protéines des formules lactées se traduit par une augmentation spécifique de l'activité de l'aminopeptidase N chez le porc, tandis que l'activité de la dipeptidylpeptidase IV n'est pas modifiée, voire diminuée (Boudry *et al.*, 2011a; Marion *et al.*, 2005; Petersen *et al.*, 2002), ce qui permet globalement d'accroître les capacités protéolytiques de l'intestin en réponse à l'afflux plus important de protéines. Cette étape finale de la digestion des fragments peptidiques est capitale dans la détermination des antigènes alimentaires qui franchiront la barrière épithéliale, leur voie de passage et ainsi leur participation à la maturation du système immunitaire locale.

D'une façon générale, l'expression d'un transporteur est régulée par la présence de son substrat (Ferraris & Diamond, 1989). Si le substrat est utilisé comme source d'énergie, l'augmentation du substrat stimule l'expression du transporteur ; si le substrat est essentiel, une moindre disponibilité de celui-ci va également stimuler l'expression de son transporteur afin de limiter le déficit. Répondant à cette règle, la présence de dipeptides ou la distribution d'un régime dépourvu de protéines favorisent l'expression du transporteur PEPT1 (Shiraga *et al.*, 1999 ; Lis *et al.*, 1972). La régulation du système de transport des acides aminés est plus complexe du fait de la pluri-spécificité des transporteurs. Chaque acide aminé peut être transporté par un ou plusieurs transporteurs et chaque transporteur peut absorber un ou plusieurs acides aminés. Les transporteurs d'acides aminés non essentiels sont régulés par la concentration en substrats. En revanche, les régimes hyper-protéiques et les régimes déficients en protéines stimulent l'absorption des acides aminés essentiels (Karasov *et al.*, 1987). Enfin, il est à noter que les peptides et les acides aminés interagissent pour modifier l'expression de leurs propres transporteurs ainsi que celles des autres transporteurs.

Digestion et absorption des glucides

La source principale de glucides du lait est le lactose, dont la concentration est inversement corrélée à la teneur en protéines et en lipides. Chez les mammifères, c'est le lait de femme qui contient la plus forte concentration (75 g/l) en lactose qui fournit plus de 40% de l'énergie totale apportée par le lait. La lactase est donc une enzyme cruciale pour le nouveau-né permettant l'hydrolyse du lactose en glucose et galactose. La lactase apparaît chez le fœtus humain dès le 2^{ème} mois de vie ; elle présente une activité élevée à la naissance (Lacroix *et al.*, 1984) et pendant les premières années de vie. Généralement, son activité chute considérablement au moment du sevrage jusqu'à des valeurs représentant 5 à 10% des valeurs mesurées chez le nouveau-né, sachant que le lactose non digéré dans l'intestin grêle de l'adulte est fermenté par le microbiote du côlon (He *et al.*, 2006). Néanmoins, dans certaines régions de l'Europe de l'Ouest et d'Amérique du nord où le lait de vache tient une place importante dans le régime alimentaire depuis des siècles, la lactase persiste chez l'adulte (Rossi *et al.*, 1997). Chez l'homme, la maltase et la saccharase apparaissent également précocement durant la vie fœtale et elles atteignent une activité équivalente à celle observée chez l'adulte dès la fin de vie fœtale (Heitlinger *et al.*, 1991). En revanche, chez d'autres mammifères tels que le rat et le porc, l'activité de la maltase et de la saccharase augmente fortement après la naissance et avec le sevrage en réponse à la composition de leur régime alimentaire riche en amidon et autres glucides complexes (Le Huërou-Luron, 2002).

L'ensemble des disaccharidases présentent un gradient d'expression proximo-distal décroissant dans l'intestin. Cela répond à la nécessité de dégrader rapidement les glucides alimentaires dès leur arrivée dans la partie proximale de l'intestin, qui est le site préférentiel d'absorption des sucres. En effet, le glucose et le galactose libérés sont transportés au travers de la membrane apicale par un transporteur appelé SGLT1, exprimé préférentiellement dans la partie proximale de l'intestin dès la naissance (Boudry *et al.*, 2010 ; Drozdowski *et al.*, 2010). Le relais est ensuite pris par un transporteur GLUT2 qui,

d'une part, transporte le glucose et le galactose dans la circulation générale et, d'autre part, capte le glucose circulant qui est utilisé comme substrat énergétique par les cellules intestinales.

Digestion et absorption des lipides

La teneur en lipides du lait de femme est de 35-38 g/l, ce qui représente près de la moitié de l'énergie totale apportée par le lait. Il est à noter que la teneur et la composition en lipides du lait peuvent varier selon le stade de lactation, la phase d'allaitement, et surtout l'alimentation de la mère. L'hydrolyse des lipides débute dans l'estomac sous l'action des lipases linguales et gastriques et se poursuit dans l'intestin proximal par la lipase pancréatique. La faible activité de la lipase pancréatique à la naissance est compensée par d'autres enzymes telles que les pancreatic lipase-related proteins (PRP1 et PRP2) (Lowe *et al.*, 1998; Yang *et al.*, 2000) et la carboxyl-ester lipase présente dans le lait maternel (Hamosh, 1995). La présence de triglycérides dans la lumière stimule la sécrétion d'acides biliaires qui participent à la formation des micelles. Les acides gras à chaînes courtes diffusent ensuite passivement à travers la membrane de l'entérocyte tandis que l'absorption des acides gras à chaînes moyennes (C6-C10) et longues (C12-C18) est un transport actif mettant en jeu de nombreux transporteurs apicaux (plasma membrane fatty acids transport protein, FABPpm ; fatty acid transport protein 4, FATP4 ; fatty acid translocase, FAT ; scavenger receptor, SR-B1). Dans le cytoplasme, les acides gras à longues chaînes sont pris en charge par des fatty acid-binding protein (FABP) jusqu'au réticulum endoplasmique où ils sont utilisés pour la synthèse *de novo* de triglycérides et phospholipides. Les chylomicrons résultants sont relargués dans la circulation par exocytose au niveau de la membrane baso-latérale de l'entérocyte.

La barrière épithéliale et la perméabilité aux macromolécules

L'épithélium intestinal constitue la première ligne de défense de l'hôte vis-à-vis des agents exogènes d'origine alimentaire, bactérienne ou environnementale présents dans la lumière intestinale. Après la naissance, il doit rapidement acquérir les compétences immunes et non-immunes nécessaires pour d'une part, prévenir le passage de pathogènes et de toxines alimentaires qui constituent un danger pour l'individu et d'autre part, permettre la translocation des bactéries commensales ou le passage des antigènes alimentaires qui participent à l'acquisition de la tolérance orale. Participent au système de défense innée de l'intestin (ou immunité non spécifique), les sécrétions mucosales (la couche de mucus, les lysozymes, les peptides antimicrobiens, ...), la barrière physique épithéliale (formée par les jonctions serrées intercellulaires), les cellules phagocytaires (les macrophages, les neutrophiles, ...), les mastocytes, les glycoconjugués qui miment des récepteurs aux bactéries, et la motricité intestinale. Le système de défense adaptatif (ou immunité spécifique) comprend les tissus lymphoïdes associés à l'intestin (les plaques de Peyer, les ganglions mésentériques), qui mettent en jeu les lymphocytes B et T et les cellules présentatrices d'antigènes (cellules dendritiques, macrophages, ...), et l'épithélium intestinal via la sécrétion des immunoglobulines A sécrétoires (SIgA). La barrière épithéliale est ainsi un acteur décisif dans la prévention des désordres digestifs, de par son interaction forte avec le microbiote et son rôle majeur dans la filtration des agents antigéniques et des pathogènes (Figure 2).

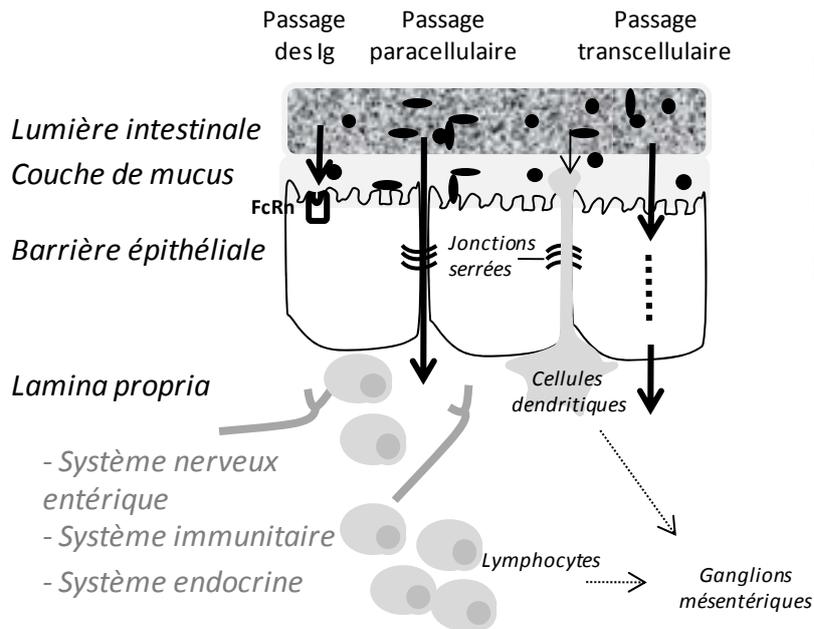


Figure 2. Principales voies de passage des macromolécules à travers l'épithélium intestinal (transport des immunoglobulines (Ig) via le récepteur FcRn ; passage paracellulaire par les jonctions serrées ; passage transcellulaire par endocytose)

La perméabilité aux macromolécules

Le développement du système immunitaire intestinal intervient après la naissance par étapes successives qui ont été bien décrites chez le porc (Bailey *et al.*, 2005). Pendant cette période, la protection immunitaire du nouveau-né (immunité passive) est transmise par la mère. Une voie importante de transmission de l'immunité passive est celle qui permet le passage des macromolécules au travers de la barrière épithéliale intestinale du nouveau-né et qui repose sur l'absorption des Ig et des facteurs immunitaires présents dans le colostrum et le lait. De nombreuses espèces (incluant le porc, les rongeurs et le nouveau-né prématuré chez l'homme) naissent déficients en Ig, et absorbent les IgG présents dans le colostrum¹ et le lait au niveau de l'intestin proximal. Chez le porc, le transport des IgG se fait au cours des premiers jours qui suivent la naissance selon deux mécanismes, dépendant et indépendant d'un récepteur intestinal (FcRn) qui se lie au segment Fc des IgG (Cervenak & Kacskovics, 2009; Israel *et al.*, 1997; Stirling *et al.*, 2005). Le passage des Ig s'arrête progressivement selon un mécanisme communément appelé 'gut closure' (fermeture épithéliale) qui intervient après 48h de vie chez le porc et au moment du sevrage chez le rat et le lapin. Chez l'homme, le transfert des IgG du placenta vers le fœtus intervient principalement au cours du troisième trimestre de la gestation. Toutefois chez l'homme et le porc, l'expression du récepteur aux Ig est maintenue jusqu'au stade adulte (Stirling *et al.*, 2005). Des études récentes montrent que le FcRn serait également impliqué dans des mécanismes de protection des Ig contre la dégradation luminale. Il jouerait un rôle de senseur immunologique dans l'intestin tout au long de la vie (Baker *et al.*, 2009).

De nombreux facteurs présents dans le lait humain favorisent la maturation de l'intestin en accélérant la diminution postnatale de la perméabilité. La mesure de perméabilité *in vivo* fait souvent appel à des marqueurs non métabolisables qui utilisent 2 voies distinctes de passage à travers la muqueuse épithéliale, le lactulose qui traverse la muqueuse par une voie paracellulaire entre les jonctions serrées, et le mannitol qui passe par une voie transcellulaire. Ainsi, des variations du rapport lactulose/mannitol reflètent des modifications de la perméabilité intestinale. Chez les nouveau-nés nourris avec une formule infantile, la diminution du rapport lactulose/mannitol est moins rapide dans les premiers jours de

¹ Le colostrum est le lait sécrété pendant les 48 h premières heures qui suivent la mise-bas. Comparé au lait, le colostrum présente la particularité d'être riche en immunoglobulines G qui après absorption, confèrent aux nouveau-nés une protection immunitaire systémique. Le colostrum concentre également beaucoup de facteurs de croissance, d'hormones et de cytokines.

vie que chez les nouveau-nés nourris au sein (perméabilité plus élevée chez les enfants recevant une formule infantile à 7 jours d'âge), sans qu'aucune différence ne persiste à un mois d'âge (Catassi *et al.*, 1995). Ces différences sont accentuées chez le nouveau-né prématuré recevant une formule infantile, le prédisposant au développement de troubles digestifs (Rouwet *et al.*, 2002). De même chez le porcelet, le passage des macromolécules (ovalbumine, albumine sérique bovine) est maintenu plus tardivement lorsque les animaux sont privés de colostrum (Westrom *et al.*, 1984). L'arrêt du passage des macromolécules de poids moléculaire supérieur à 1000 daltons intervient à 3 semaines d'âge tandis que le passage de molécules de plus petit poids moléculaire persiste, même s'il est 10 fois plus faible qu'immédiatement après la naissance (Westrom & Tagesson, 1989).

In vitro, la perméabilité de l'épithélium peut être mesurée sur des segments ou biopsies intestinaux dans un système de Chambres d'Ussing. Ce système conserve la polarité de la membrane épithéliale et permet d'analyser finement les mécanismes de régulation de la perméabilité dans les différents segments de l'intestin. Les travaux de Nejdors *et al.* (2000) montrent qu'*in vitro* le passage de molécules de différentes tailles (mannitol, fluorescein isothiocyanate (FITC)-dextran 4400, ovalbumine) analysé en chambres d'Ussing est possible dans la muqueuse de l'homme (pièces chirurgicales), du porc et du rat adulte. Chez le porcelet, la perméabilité intestinale mesurée en chambres d'Ussing est importante pendant les 2 premières semaines de vie puis décroît progressivement dans le jéjunum jusqu'à la fin de la période d'allaitement, alors qu'elle augmente pendant cette période dans l'iléon (Le Huerou-Luron *et al.*, 2010 ; De Quelen et Boudry, communication personnelle). Cette augmentation du passage d'antigènes alimentaires et bactériens à travers la barrière épithéliale participe à l'éducation du système immunitaire intestinal et favorise l'acquisition de la tolérance (Ménard *et al.*, 2010). En effet, la présence de protéines, et donc de structures antigéniques, dans la lumière du tube digestif est indispensable à la maturation du système immunitaire intestinal (Menezes *et al.*, 2003). Cependant, il faut garder à l'esprit qu'une perméabilité excessive comme celle induite par exemple, par un stress aigu chez le rat (Saunders *et al.*, 1994 ; Kiliaan *et al.*, 1998), est néfaste. Elle favorise le passage excessif d'antigènes et l'apparition d'une inflammation intestinale.

Les relations entre les variations de perméabilité intestinale, la colonisation par le microbiote, la maturation du système immunitaire local et l'alimentation chez le nouveau-né ne sont pas complètement comprises. Néanmoins, dans un modèle de porcelet qui présente une immaturité digestive à la naissance, nos récents travaux (Boudry *et al.*, 2011b) montrent qu'une augmentation de la teneur en protéines dans les formules d'allaitement accroît la perméabilité iléale aux petites et grosses molécules. La distribution de la formule hyperprotéinée est associée à une augmentation de la densité microbienne iléale et à une modification du profil développemental du système immunitaire local. De façon très intéressante, nous montrons que les régimes hyperprotéinés distribués pendant la période d'allaitement modulent également la sensibilité ultérieure des animaux (à 5 mois d'âge) à des challenges inflammatoires. Ces résultats préliminaires nécessitent d'être confortés. Cependant, même s'il est difficile d'extrapoler les données *ex vivo* aux réponses *in vivo*, on peut penser que les animaux qui ont reçu un régime hyperprotéiné pendant la phase d'allaitement présentent ultérieurement une capacité moindre à répondre à des challenges inflammatoires.

Les protéines bioactives du lait et le développement de l'intestin

La plupart des études montrent qu'il y a des différences entre les nouveau-nés allaités avec le lait maternel et les nouveau-nés allaités avec une formule infantile, même si la composition des formules a évolué fortement durant les dernières décennies. La vitesse de croissance, le statut nutritionnel, la prévalence des infections, le microbiote intestinal, ainsi que la prévention des maladies qui apparaissent plus tard chez l'adulte, sont différents. Le lait maternel apporte une multitude de protéines bioactives qui agissent sur la physiologie du nouveau-né et ont ainsi des effets protecteurs vis-à-vis de la santé des individus à court et long terme (Lonnerdal, 2003 ; Hamosh, 1997).

Pour agir dans le tube digestif du nouveau-né, les protéines bioactives doivent résister totalement ou partiellement à la digestion par les enzymes protéolytiques. Le pH gastrique de l'ordre de 3 à 5 chez le nouveau-né, comparé au pH de 1-2 chez l'adulte, est relativement moins favorable à une déstructuration rapide des protéines et à l'action de la pepsine dans l'estomac. La lactoferrine, l' α 1-antitrypsine et les immunoglobulines A sécrétoires (SIgA) du lait sont ainsi retrouvées intactes dans les fèces du nourrisson (Hanson & Winberg, 1972 ; Davidson & Lonnerdal, 1987). On peut toutefois penser que d'autres protéines relativement résistantes à la digestion puissent aussi exercer leur activité biologique dans la partie supérieure de l'intestin, avant d'être plus finement digérées dans la partie iléale. De plus, la sensibilité des outils analytiques développés jusqu'à présent n'a pas probablement pas permis d'identifier l'ensemble des peptides biologiquement intéressants, du fait de leur présence en faible concentration dans les digestas iléaux ou les fèces.

Le lait de femme contient une large variété de protéines qui présentent de multiples activités biologiques qui peuvent moduler la digestion, le développement structural des muqueuses, la maturation du système immunitaire, la colonisation du tube digestif par le microbiote. Il est à noter que les propriétés biologiques attribuées à la plupart des protéines laitières ont été déterminées *in vitro* et restent à confirmer *in vivo*. De plus, certaines protéines sont particulières au lait de femme, par exemple la lactoferrine, le lysozyme; elles sont absentes du lait de vache et donc de la plupart des formules infantiles.

L' α -lactalbumine est la protéine sérique majeure du lait de femme (27% des protéines totales). Elle est totalement digérée puisqu'aucun fragment immunoréactif n'est retrouvé dans les fèces des nouveau-nés nés à terme ou prématurément. Cependant, des études *in vitro* ont mis en évidence une activité prébiotique de certains fragments issus de l'hydrolyse de l' α -lactalbumine qui stimuleraient la croissance de bactéries de l'intestin, telles que les bifidobactéries (Kee *et al.*, 1998). Ces fragments pourraient ainsi faciliter l'implantation de bactéries bénéfiques chez le nouveau-né. Par ailleurs, des domaines à activité bactéricide ont été caractérisés sur la protéine. Aucune confirmation de ces activités *in vivo* n'existe.

La lactoferrine est une autre protéine majeure du lait (18% des protéines totales). Elle possède des activités bactériostatiques, bactéricides et antivirales. Son activité bactériostatique est liée à sa forte affinité pour le fer qui est indispensable à la croissance de certains pathogènes. Une étude réalisée récemment chez des enfants de 0 à 3 ans souffrant de diarrhée aiguë montre que la lactoferrine associée au lysozyme permet de réduire la durée des troubles digestifs (Zavaleta *et al.*, 2007). Par ailleurs, des études *in vitro* attribuent une activité de facteur de croissance à la lactoferrine qui stimule la prolifération des cellules épithéliales intestinales (cellules de cryptes chez le rat, lignées cellulaires) (Buccigrossi *et al.*, 2007).

Plusieurs protéines présentes dans le lait peuvent moduler les capacités digestives du nouveau-né. La lipase présente dans le lait aide le nouveau-né à digérer les lipides, surtout chez le prématuré qui présente une activité lipasique particulièrement faible et une moindre utilisation des lipides. L' α 1-antitrypsine et l'antichymotrypsine sont présentes en concentration relativement importante en début de lactation, respectivement 0.1–0.4 g/L et 0.04-0.07 g/L. Ces protéines se lient aux enzymes protéolytiques correspondantes et ainsi pourraient limiter la digestion protéolytique pendant les premiers jours de lactation, à un moment où la sécrétion des enzymes protéolytiques pancréatiques est encore immature. L' α 1-antitrypsine limiterait fortement l'hydrolyse de la lactoferrine qui conserverait sa bioactivité (Chowanadisai et Lonnerdal, 2002).

Les SIgA (0.5-1.2g/L) représentent les immunoglobulines majeures du lait de femme. Elles sont dirigées contre les agents infectieux et les antigènes présents dans l'environnement de la mère. Le nouveau-né allaité au sein est susceptible d'être en contact avec ces antigènes. Les SIgA protègent donc spécifiquement le nouveau-né. Elles empêchent l'adhésion et la translocation des antigènes bactériens et alimentaires susceptibles d'induire une inflammation, en neutralisant ces antigènes (Brandtzaeg,

2010). La supplémentation de formules d'allaitement avec des IgA (mais pas avec des IgG) pendant 7 jours diminue la translocation bactérienne dans les ganglions mésentériques chez le lapin jusqu'au niveau observé chez les animaux allaités par leur mère (Maxson *et al.*, 1996).

Le lait maternel contient un ensemble de facteurs de croissance, présents en fortes concentrations dès la naissance. Généralement, leur concentration diminue au cours de la lactation. L'Epidermal Growth Factor (EGF, 30-100 µg/L) et l'Insulin Growth factor (IGF-I, 6-8 µg/L) favorisent la prolifération et la différenciation des cellules épithéliales. Le Transforming Growth factor-β (TGF-β, 1-2µg/L) possède une activité trophique similaire. De plus, ce dernier est une cytokine immunorégulatrice impliquée dans l'activation des lymphocytes T, et dans la régulation d'autres cellules immunitaires telles que les lymphocytes B, les macrophages, les cellules dendritiques. Le TGF-β renforce l'immunité mucoale en stimulant la production d'IgA par la muqueuse intestinale. Enfin, des études récentes montrent qu'il pourrait favoriser l'acquisition de la tolérance, et serait probablement impliqué dans la prévention des phénomènes d'allergies (Oddy *et al.*, 2003 ; Verhasselt *et al.*, 2008). D'autres cytokines, telles que l'interleukin (IL)-1β, l'IL-6, l'IL-8, l'IL-10 sont présentes dans le lait sous forme libre, et particulièrement dans le colostrum.

Conclusion

La maturation du tube digestif est un phénomène qui démarre durant la période fœtale et se poursuit pendant les premiers mois de vie. Le lait maternel contient une multitude de protéines qui participent activement à la protection apportée par la barrière intestinale. Certaines protéines laitières résistantes à la protéolyse se retrouvent intactes ou sous forme de peptides dans la lumière intestinale, leur permettant d'exprimer leur activité biologique. Elles participent au développement du tube digestif. La mise en évidence du rôle majeur de l'alimentation pendant des périodes précoces (périodes fœtale et postnatale) critiques dans l'orientation de la trajectoire santé du futur adulte, renforce la nécessité de poursuivre des recherches pour mieux comprendre les mécanismes précoces qui modulent les propriétés de l'intestin et les conséquences sur les défenses immunes de l'individu.

Références bibliographiques

- Bailey M., Haverson K., Inman C., Harris C., Jones P., Corfield G., Miller B., Stokes C., 2005. The development of the mucosal immune system pre- and post-weaning: balancing regulatory and effector function. *Proceedings of the Nutrition Society* 64, 451-457.
- Baker K., Qiao S.W., Kuo T., Kobayashi K., Yoshida M., Lencer W.I., Blumberg R.S., 2009. Immune and non-immune functions of the (not so) neonatal Fc receptor, FcRn. *Semin Immunopathol* 31, 223-236.
- Boudry G., David E.S., Douard V., Monteiro I.M., Le Huerou-Luron I., Ferraris R.P., 2010. Role of intestinal transporters in neonatal nutrition: carbohydrates, proteins, lipids, minerals, and vitamins. *Journal of Pediatric gastroenterology and nutrition* 51, 380-401.
- Boudry G., Morise A., Seve B., Huerou-Luron L.E., 2011a. Effect of milk formula protein content on intestinal barrier function in a porcine model of LBW neonates. *Pediatric Research* 69, 4-9.
- Boudry G., Morise A., Seve B., Huerou-Luron L.E., 2011b. Effect of milk formula protein content on intestinal barrier function in a porcine model of LBW neonates. *Pediatric Research* 69, 4-9.
- Brandtzaeg P., 2010. The mucosal immune system and its integration with the mammary glands. *Journal of Pediatrics* 156, S8-15.
- Buccigrossi V., de M.G., Bruzzese E., Ombrato L., Bracale I., Polito G., Guarino A., 2007. Lactoferrin induces concentration-dependent functional modulation of intestinal proliferation and differentiation. *Pediatric Research* 61, 410-414.

- Calder P.C., Krauss-Etschmann S., de Jong E.C., Dupont C., Frick J.S., Frokiaer H., Heinrich J., Garn H., Koletzko S., Lack G., Mettelio G., Renz H., Sangild P.T., Schrezenmeir J., Stulnig T.M., Thymann T., Wold A.E., Koletzko B., 2007. Early nutrition and immunity ? progress and perspectives. *British Journal of Nutrition* 96, 774-790.
- Catassi C., Bonucci A., Coppa G.V., Carlucci A., Giorgi P.L., 1995. Intestinal permeability changes during the first month: Effect of natural versus artificial feeding. *Journal of Pediatric gastroenterology and nutrition* 21, 383-386.
- Cervenak J., Kacsokovics I., 2009. The neonatal Fc receptor plays a crucial role in the metabolism of IgG in livestock animals. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 128, 171-177.
- Chowanadisai W., Lonnerdal B., 2002. Alpha(1)-antitrypsin and antichymotrypsin in human milk: origin, concentrations, and stability. *American Journal of Clinical Nutrition* 76, 828-833.
- Davidson L.A., Lonnerdal B., 1987. Persistence of human milk proteins in the breast-fed infant. *Acta Paediatrica Scandinavica* 76, 733-740.
- Drozdowski L.A., Clandinin T., Thomson A.B., 2010. Ontogeny, growth and development of the small intestine: Understanding pediatric gastroenterology. *World J Gastroenterol* 16, 787-799.
- Ferraris R.P., Diamond J.M., 1989. Specific regulation of intestinal nutrient transporters by their dietary substrates. *Annu Rev Physiol* 51, 125-141.
- Hamosh M., 1995. Lipid metabolism in pediatric nutrition. *Pediatr Clin North Am* 42, 839-859.
- Hamosh M., 1997. Should infant formulas be supplemented with bioactive components and conditionally essential nutrients present in human milk? *J Nutr* 127, 971S-974S.
- Hanson L.A., Winberg J., 1972. Breast milk and defence against infection in the newborn. *Arch Dis Child* 47, 845-848.
- He T., Priebe M.G., Harmsen H.J., Stellaard F., Sun X., Welling G.W., Vonk R.J., 2006. Colonic fermentation may play a role in lactose intolerance in humans. *Journal of Nutrition* 136, 58-63.
- Heitlinger L.A., Rossi T.M., Lee P.C., Lebenthal E., 1991. Human intestinal disaccharidase activities: correlations with age, biopsy technique, and degree of villus atrophy. *Journal of Pediatric gastroenterology and nutrition* 12, 204-208.
- Israel E.J., Taylor S., Wu Z., Mizoguchi E., Blumberg R.S., Bhan A., Simister N.E., 1997. Expression of the neonatal Fc receptor, FcRn, on human intestinal epithelial cells. *Immunology* 92, 69-74.
- Karasov W.H., Solberg D.H., Diamond J.M., 1987. Dependence of intestinal amino acid uptake on dietary protein or amino acid levels. *Am J Physiol* 252, G614-G625.
- Kee H.J., Kim E.R., Jung H.K., Yun S.S., Juhn S.L., Hong Y.H., 1998. Effect of enzymatically hydrolyzed alpha-LA with pepsin on growth-promoting of *Bifidobacterium longum* ATCC15707. *Korean J Dairy Sci* 20, 61-68.
- Kiliaan A.J., Saunders P.R., Bijlsma P.B., Berin M.C., Taminau J.A., Groot J.A., Perdue M.H., 1998. Stress stimulates transepithelial macromolecular uptake in rat jejunum. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology* 38, G1037-G1044.
- Kunz C., Lonnerdal B., 1992. Re-evaluation of the whey protein/casein ratio of human milk. *Acta Paediatrica* 81, 107-112.
- Lacroix B., Keding M., Simon-Assmann P., Haffen K., 1984. Early organogenesis of human small intestine: scanning electron microscopy and brush border enzymology. *Gut* 25, 925-930.
- Le Huerou-Luron I., 2002. Production and gene expression of brush border disaccharidases and peptidases during development in pigs and calves. In : R. Zabielski, P.C. Gregory, B. Westrom (eds) *Biology of the intestine in growing animals*, pp. 491-513 : Elsevier Science.
- Le Huerou-Luron I., Blat S., Boudry G., 2010. Breast- v. formula-feeding: impacts on the digestive tract and immediate and long-term health effects. *Nutrition Research Reviews* 23, 23-36.
- Lis M.T., Matthews D.M., Crampton R.F., 1972. Effects of dietary restriction and protein deprivation on intestinal absorption of protein digestion products in the rat. *British Journal of Nutrition* 28, 443-446.
- Lonnerdal B., 2000. Breast milk: a truly functional food. *Nutrition* 16, 509-511.

- Lonnerdal B., 2003. Nutritional and physiologic significance of human milk proteins. *Am J Clin Nutr* 77, 1537S-1543S.
- Lowe M.E., Kaplan M.H., Jackson-Grusby L., D'Agostino D., Grusby M.J., 1998. Decreased neonatal dietary fat absorption and T cell cytotoxicity in pancreatic lipase-related protein 2-deficient mice. *J Biol Chem* 273, 31215-31221.
- Marion J., Petersen Y.M., Rome V., Thomas F., Sangild P.T., Le Dividich J., Huerou-Luron I., 2005. Early weaning stimulates intestinal brush border enzyme activities in piglets, mainly at the posttranscriptional level. *Journal of Pediatric gastroenterology and nutrition* 41, 401-410.
- Maxson R.T., Johnson D.D., Jackson R.J., Smith S.D., 1996. The protective role of enteral IgA supplementation in neonatal gut-origin sepsis. *Ann N Y Acad Sci* 778, 405-407.
- Menard S., Cerf-Bensussan N., Heyman M., 2010. Multiple facets of intestinal permeability and epithelial handling of dietary antigens. *Mucosal Immunol* 3, 247-259.
- Menezes J.S., Mucida D.S., Cara D.C., Alvarez-Leite J.I., Russo M., Vaz N.M., de Faria A.M., 2003. Stimulation by food proteins plays a critical role in the maturation of the immune system. *International Immunology* 15, 447-455.
- Nejdfors P., Ekelund M., Jeppsson B., Westrom B.R., 2000. Mucosal in vitro permeability in the intestinal tract of the pig, the rat, and man: Species- and region-related differences. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 35, 501-507.
- Oddy W.H., Halonen M., Martinez F.D., Lohman I.C., Stern D.A., Kurzius-Spencer M., Guerra S., Wright A.L., 2003. TGF-beta in human milk is associated with wheeze in infancy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 112, 723-728.
- Petersen Y.M., Elnif J., Schmidt M., Sangild P.T., 2002. Glucagon-like peptide 2 enhances maltase-glucoamylase and sucrase-isomaltase gene expression and activity in parenterally fed premature neonatal piglets. *Pediatric Research* 52, 498-503.
- Rossi M., Maiuri L., Fusco M.I., Salvati V.M., Fuccio A., Auricchio S., Mantei N., Zecca L., Gloor S.M., Semenza G., 1997. Lactase persistence versus decline in human adults: multifactorial events are involved in down-regulation after weaning. *Gastroenterology* 112, 1506-1514.
- Rouwet E.V., Heineman E., Buurman W.A., ter R.G., Ramsay G., Blanco C.E., 2002. Intestinal permeability and carrier-mediated monosaccharide absorption in preterm neonates during the early postnatal period. *Pediatric Research* 51, 64-70.
- Sangild P.T., 2006. Gut responses to enteral nutrition in preterm infants and animals. *Exp Biol Med (Maywood)* 231, 1695-1711.
- Saunders P.R., Kosecka U., McKay D.M., Perdue M.H., 1994. Acute stressors stimulate ion secretion and increase epithelial permeability in rat intestine. *Am J Physiol* 267, G794-G799.
- Shiraga T., Miyamoto K., Tanaka H., Yamamoto H., Taketani Y., Morita K., Tamai I., Tsuji A., Takeda E., 1999. Cellular and molecular mechanisms of dietary regulation on rat intestinal H⁺/Peptide transporter PepT1. *Gastroenterology* 116, 354-362.
- Stirling C.M., Charleston B., Takamatsu H., Claypool S., Lencer W., Blumberg R.S., Wileman T.E., 2005. Characterization of the porcine neonatal Fc receptor--potential use for trans-epithelial protein delivery. *Immunology* 114, 542-553.
- Verhasselt V., Milcent V., Cazareth J., Kanda A., Fleury S., Dombrowicz D., Glaichenhaus N., Julia V., 2008. Breast milk-mediated transfer of an antigen induces tolerance and protection from allergic asthma. *Nat Med* 14, 170-175.
- Westrom B., Svendsen J., Tagesson C., 1984. Intestinal permeability to polyethyleneglycol 600 in relation to macromolecular 'closure' in the neonatal pig. *Gut* 25, 520-525.
- Westrom B.R., Tagesson C., 1989. Low molecular weight markers do not reflect intestinal macromolecular permeability. *Journal of Pediatric gastroenterology and nutrition* 8, 422-423.
- Yang Y., Sanchez D., Figarella C., Lowe M.E., 2000. Discoordinate expression of pancreatic lipase and two related proteins in the human fetal pancreas. *Pediatr Res* 47, 184-188.

Zavaleta N., Figueroa D., Rivera J., Sanchez J., Alfaro S., Lonnerdal B., 2007. Efficacy of rice-based oral rehydration solution containing recombinant human lactoferrin and lysozyme in Peruvian children with acute diarrhea. *Journal of Pediatric gastroenterology and nutrition* 44, 258-264.