



**HAL**  
open science

## Impact du lait humain et d'une préparation pour les nourrissons sur l'axe microbiote-intestin chez le nourrisson, étude pré clinique.

Elise Charton, Alexandre Bourgeois, Amandine Bellanger, Sophie Blat, Didier Dupont, Amélie Deglaire, Isabelle Luron Le Huërou-Luron

### ► To cite this version:

Elise Charton, Alexandre Bourgeois, Amandine Bellanger, Sophie Blat, Didier Dupont, et al.. Impact du lait humain et d'une préparation pour les nourrissons sur l'axe microbiote-intestin chez le nourrisson, étude pré clinique.. Journées Francophones de Nutrition, Comité JFN, Nov 2021, live, France. hal-03429199

**HAL Id: hal-03429199**

**<https://hal.inrae.fr/hal-03429199>**

Submitted on 15 Nov 2021

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

# IMPACT DU LAIT HUMAIN ET D'UNE PRÉPARATION POUR NOURRISSONS SUR L'AXE MICROBIOTE-INTESTIN CHEZ LE NOURRISSON, ÉTUDE PRÉ-CLINIQUE

ELISE CHARTON, ALEXANDRE BOURGEOIS, AMANDINE BELLANGER, SOPHIE BLAT, DIDIER DUPONT, AMÉLIE DEGLAIRE, ISABELLE LE HUËROU-LURON

UMR STLO, INSTITUT NUMECAN, RENNES



➤ **Activités de conseil, fonctions de gouvernance, rédaction de rapports**

*Non / Oui \**

*Société(s) : .....*

➤ **Essais cliniques, autres travaux, communications de promotion**

*Non / Oui \**

*Société(s) : .....*

➤ **Intérêts financiers (actions, obligations)**

*Non / Oui \**

*Société(s) : .....*

➤ **Liens avec des personnes ayant des intérêts financiers ou impliquées dans la gouvernance**

*Non / Oui \**

*Société(s) : .....*

➤ **Réception de dons sur une association dont je suis responsable**

*Non / Oui \**

*Société(s) : .....*

➤ **Perception de fonds d'une association dont je suis responsable et qui a reçu un don**

*Non / Oui \**

*Société(s) : .....*

➤ **Détention d'un brevet, rédaction d'un ouvrage utilisé par l'industrie**

*Non / Oui \**

*Société(s) : .....*

\* Rayer la mention inutile

Pas de conflits d'intérêt

## 1. Contexte scientifique

---

### ❖ **Lait humain = aliment idéal pour la nutrition et le développement du nourrisson**

⇒ Bénéfices santé démontrés du lait Humain (LH) :

- Mise en place du microbiote (Wang et al., 2016)
- Réduction du risque de diarrhée (0-5 ans) et infections ORL (Horta & Victora, 2013)
- Réduction de la prévalence du diabète de type II et surpoids/obésité (Mosca & Gianni, 2017)

### ❖ **Préparations pour nourrissons (PPNs) ⇒ mimer la composition et les bénéfices santé du lait humain**

⇒ Amélioration constante de la composition des PPNs, en particulier sa composition fine et sa structure

### ❖ **Peu de données sur les mécanismes d'actions du LH sur l'axe microbiote-intestin**

Objectif ⇨ étudier l'impact du LH vs. PPN sur le développement de l'axe microbiote-intestin chez le nourrisson

## 2. Stratégie expérimentale - Comparaison LH vs. PPN



n = 9 porcelets par régime (5 femelles, 4 mâles)  
3 répétitions, mini-porcs Yucatan  
Distribution: 345 mL lait / kg poids vif / jour

Age

J10

J19

J24

Phase adaptation

Phase spécifique

• Lait de vache entier enrichi en vit. et minéraux

• Lait humain (LH) ou Préparation pour nourrissons (PPN)

**Abattage**

30 min après dernier repas  
Récupération des contenus digestifs et tissus du Foie, Iléon, Colon et Fèces



### Lait Humain

5 jours → **pool lait humain Pasteurisé** de 21 mères (don du Lactarium de Rennes), nouveau-né prématuré (23-38 SA), lait prélevé à 0,8 mois de lactation.

1 jour → pool lait humain Frais (50 donneuses recrutées par le CHU Rennes), nouveau-né à terme, stade de lactation moyen : 1,9 mois.

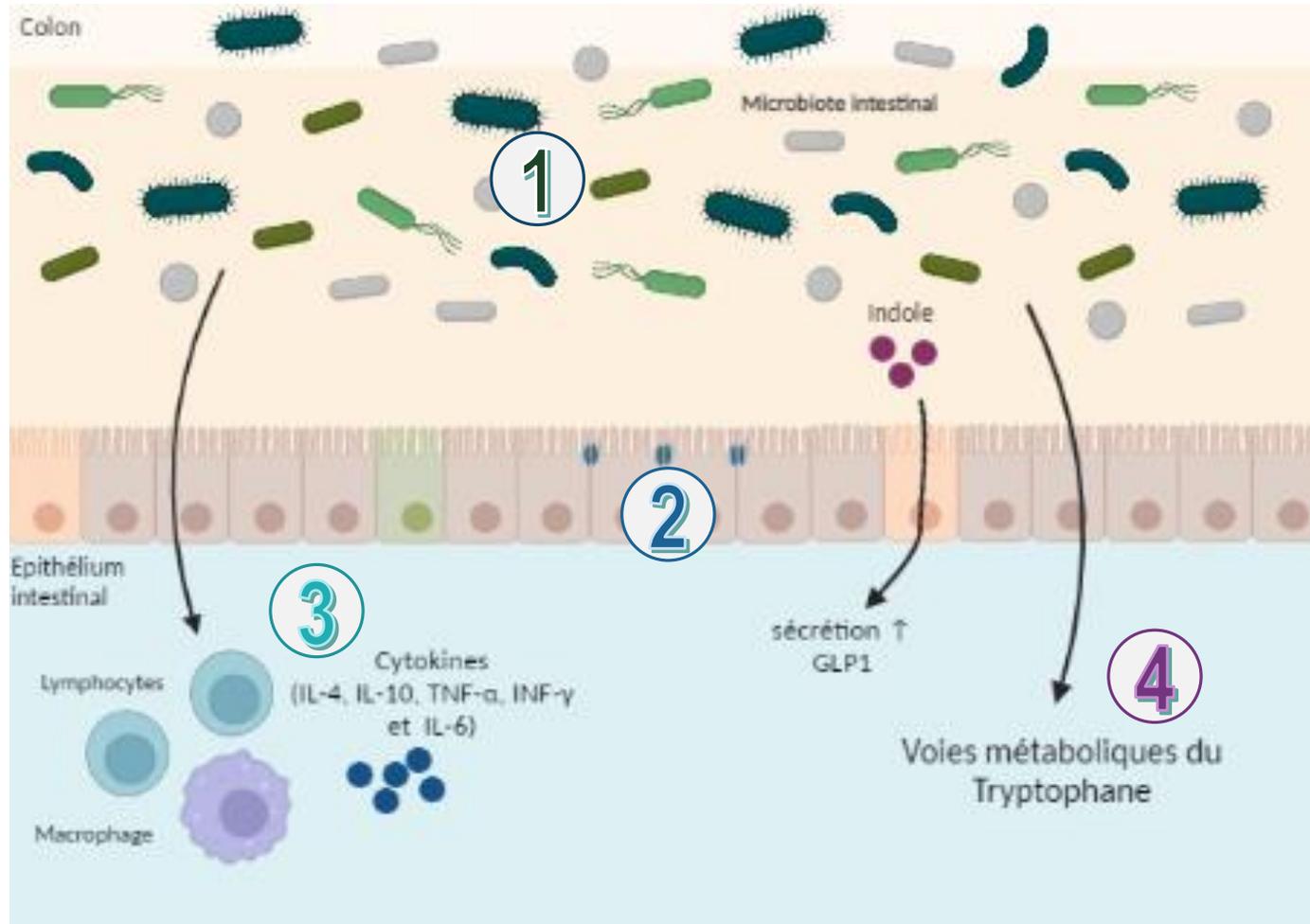


### PPN

6 jours → **préparation pour nourrissons** classique

Composition (g/100mL)	LH Pasteurisé	PPN
Protéines vraies	1,25 ± 0,04	1,36 ± 0,02
Tryptophane	0,03 ± 0,01	0,03 ± 0,01

### 3. Axe microbiote-intestin



1 Etude du **microbiote** intestinal & fécal  
ARNr 16S

2 Etude de la **fonction barrière**  
Morphométrie, Perméabilité (Ussing),  
Expression génique (RT-PCR, 21 gènes)

3 Etude de la **fonction Immunitaire**  
Expression génique (RT-PCR, 27 gènes)

4 Etude des voies métaboliques du **Tryptophane**  
Expression génique (RT-PCR, 14 gènes)

Expression génique : puce à 106 gènes (Smartchip)

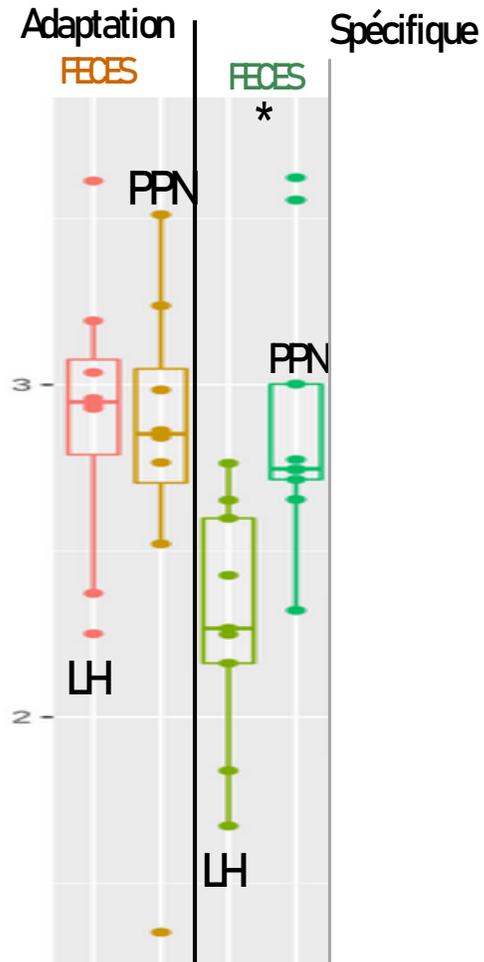
Analyses statistiques (Logiciel R) :

Analyse Unidimensionnelle (ANOVA; Aliment,  
Répétition et Sexe, *hors données microbiote*)

Analyse Multidimensionnelle (Analyse Factorielle  
Multiple)

## 3.1 Le microbiote impacté par l'alimentation

Alpha diversité / Shannon (Nombre OTUs et abondance relative)



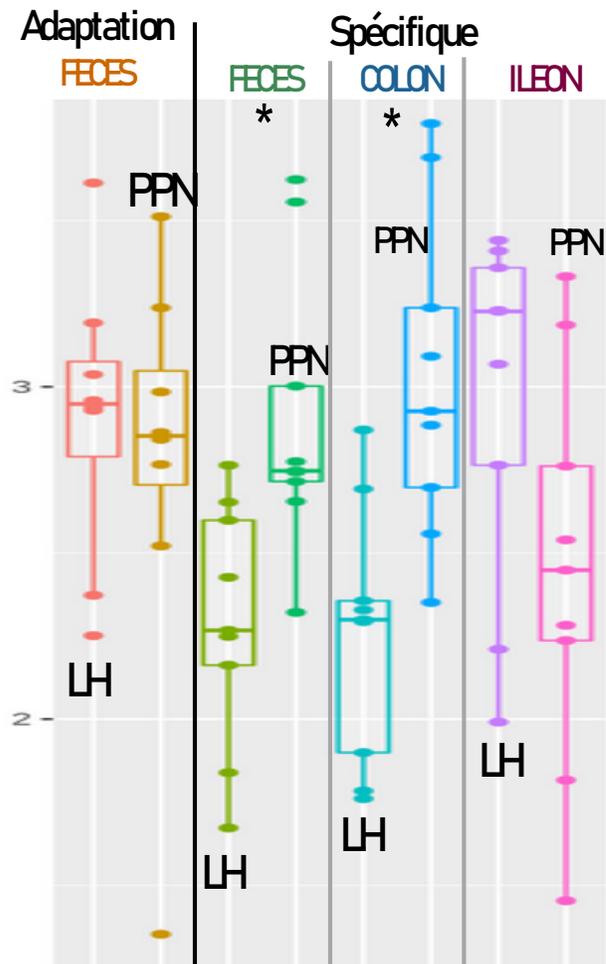
**Phase d'adaptation :** pas de difference – même état initial

**Phase spécifique :**

**Baisse de l'  $\alpha$ -diversité avec le Lait humain** (Ho et al., 2018 ; Ma et al., 2020)

## 3.1 Le microbiote impacté par l'alimentation

Alpha diversité / Shannon (Nombre OTUs et abondance relative)



**Phase d'adaptation** : pas de différence significative— même état initial

**Phase spécifique** :

**Baisse de l'  $\alpha$ -diversité avec le Lait humain** (Ho et al., 2018 ; Ma et al., 2020)

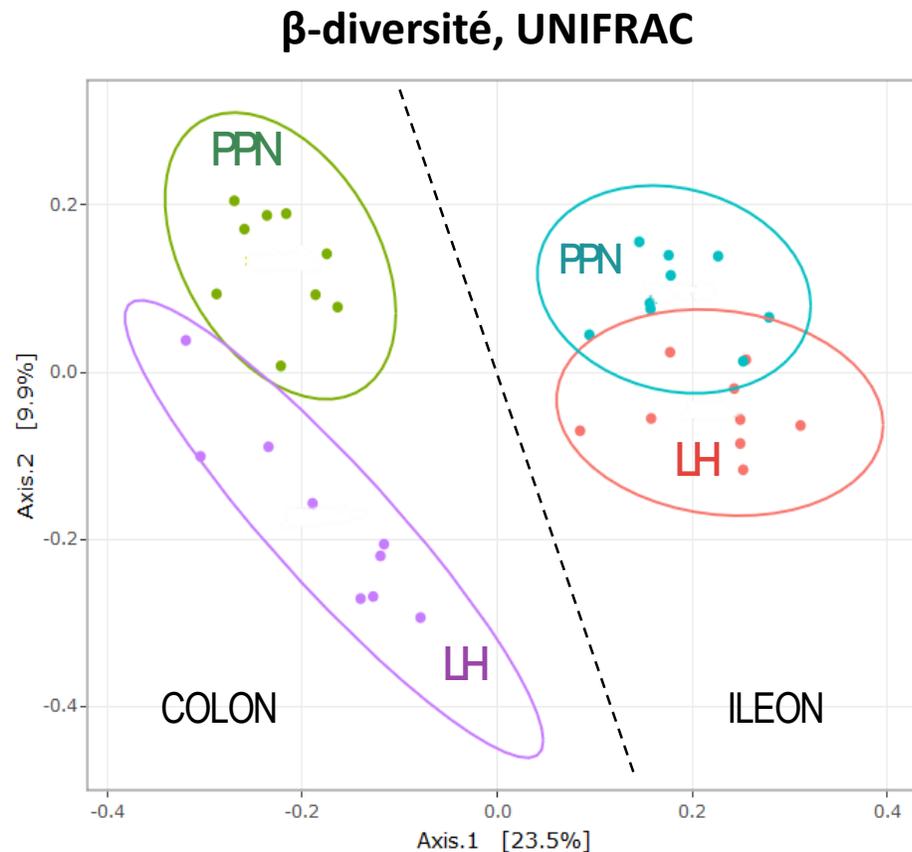
- FÈCES
- COLON

**ILEON** : Pas de différence significative

**Baisse de l'  $\alpha$ -diversité avec le Lait humain dès 5 jours de distribution de LH**

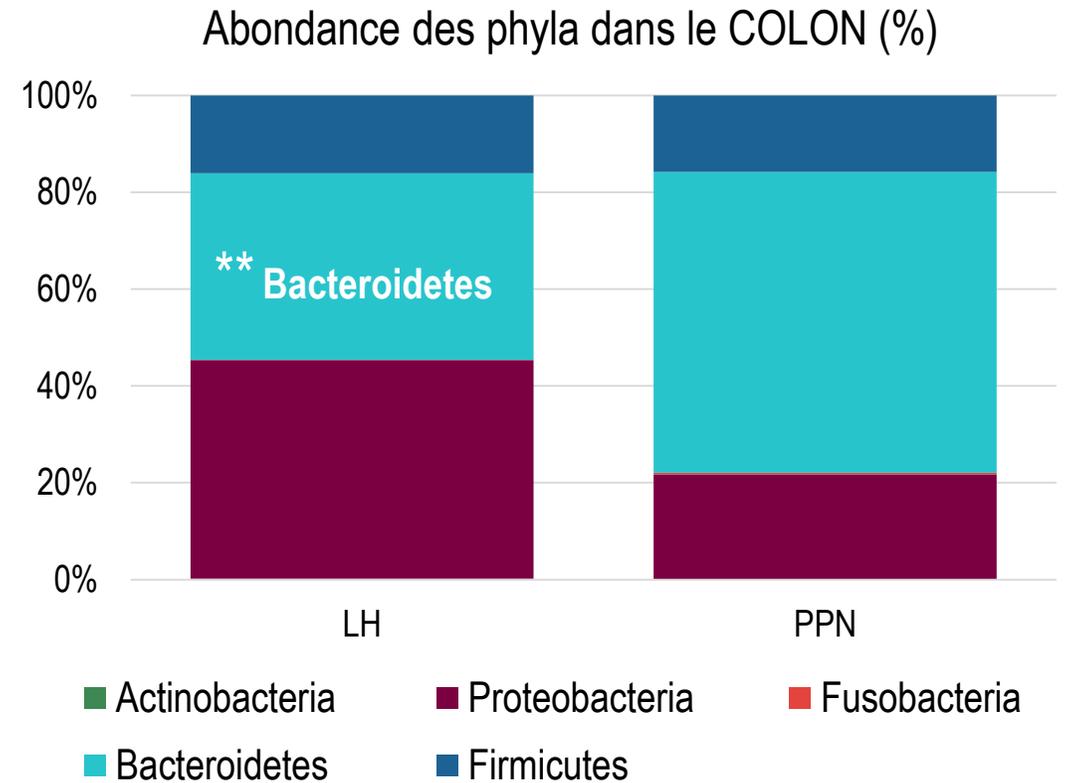
\*  $p < 0,05$

## 3.1 Le microbiote impacté par l'alimentation



**Effet segment et aliment**

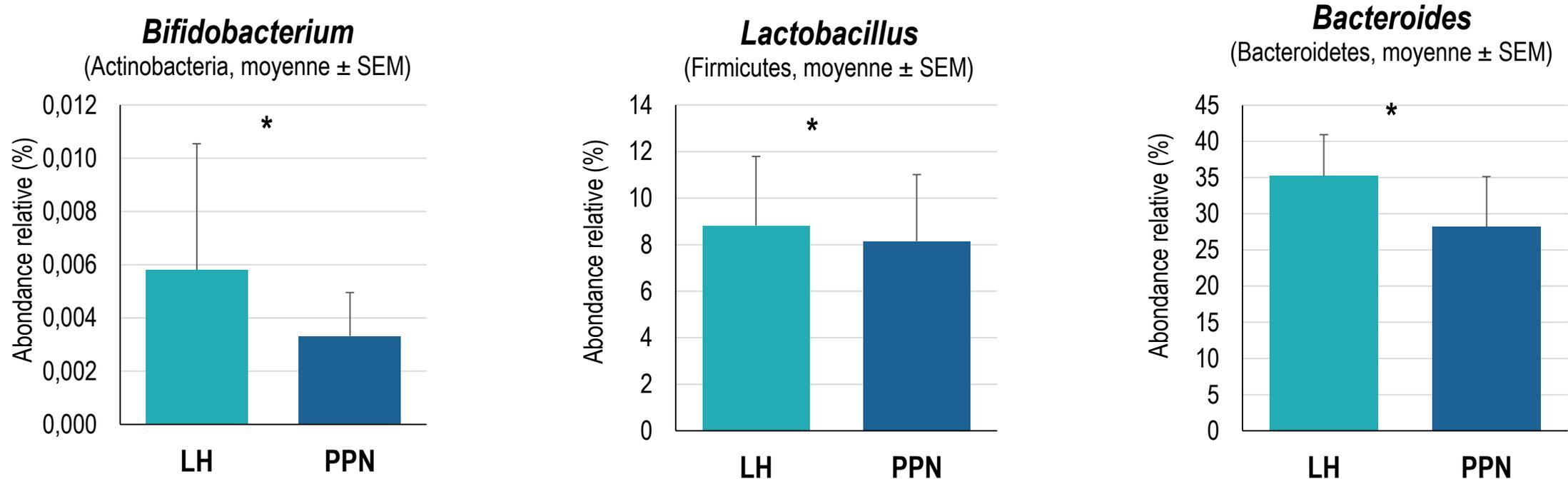
β-diversité, UNIFRAC : proportion et distance phylogénétique entre les OTUs



**Bacteroidetes moins abondant chez nourrissons  
nourris avec du lait humain (Ho et al. 2018)**

\*\* p<0,01

### 3.1 Le microbiote impacté par l'alimentation - Colon



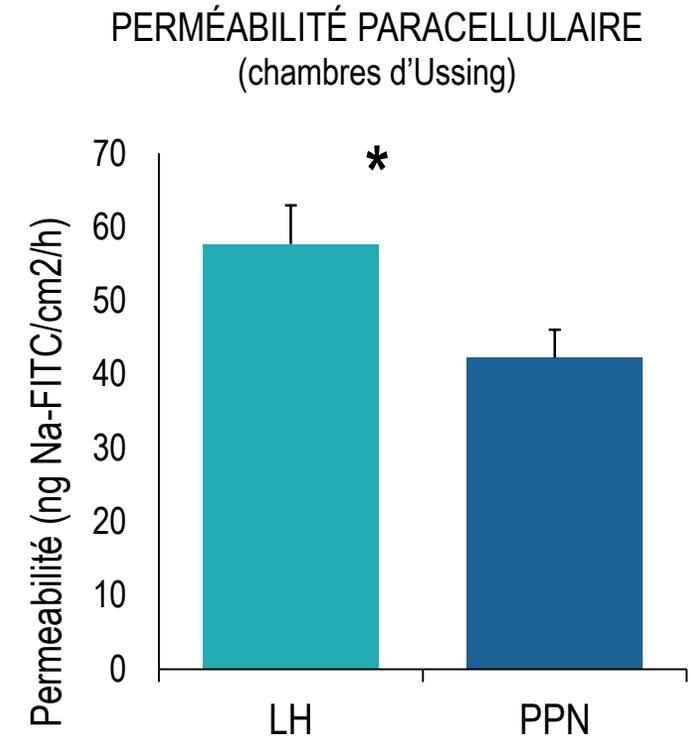
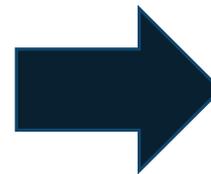
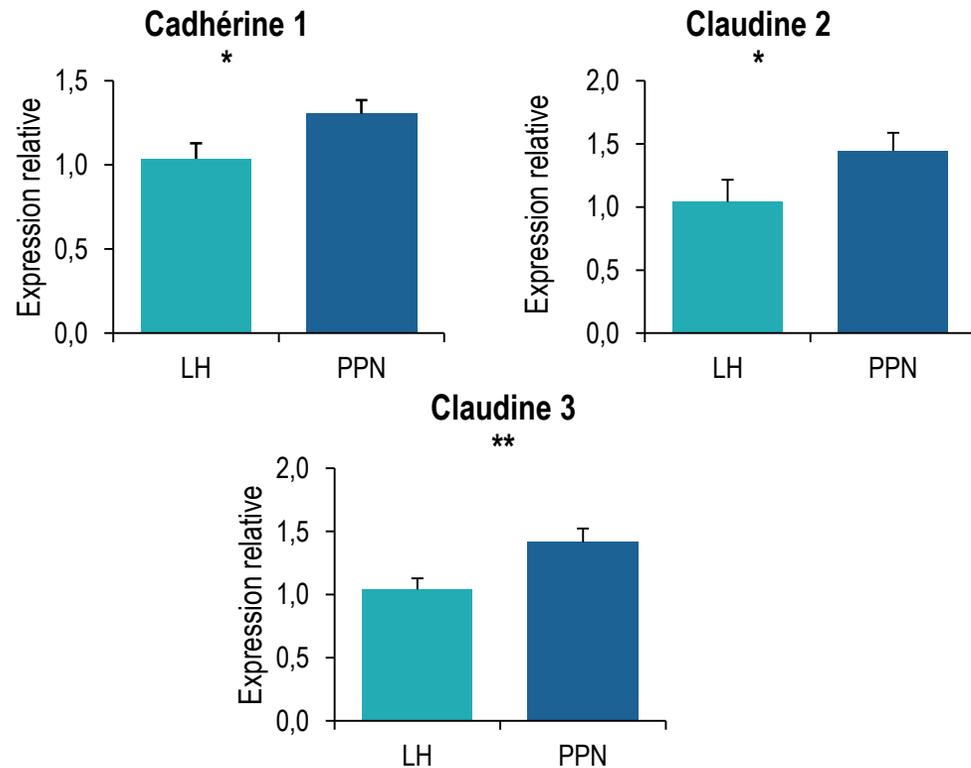
Analyse Deseq 2  
\* p<0,05

En accord avec les variations observées chez des nourrissons nourris avec du lait humain (vs.PPN)  
(Ho et al., 2018 ; Ma et al., 2020)

Quels sont les effets induits par la modulation du microbiote sur la physiologie intestinale du nourrisson ?

## 3.2 La fonction Barrière - Colon

### Gènes codant pour les protéines des jonctions serrées



\* p<0,05, \*\* p<0,01

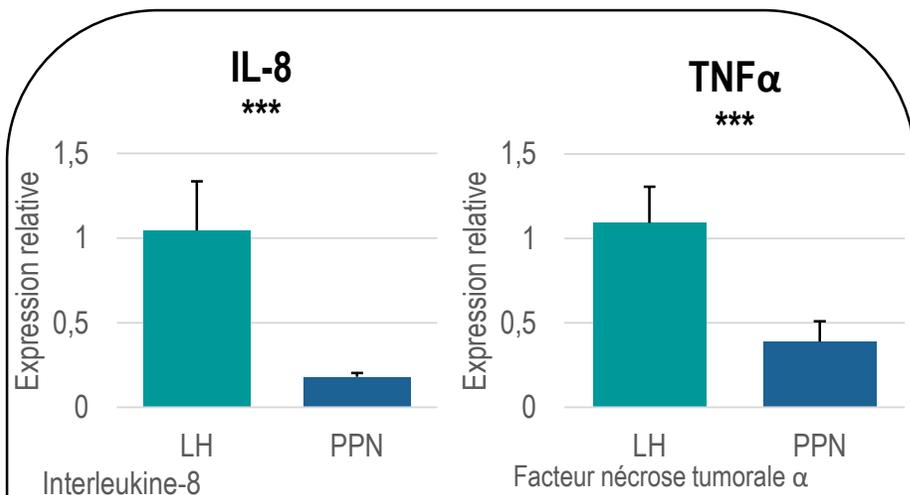
### Le Lait humain module la dynamique de maturation de la barrière épithéliale

Chez le porc allaité : augmentation physiologique de la perméabilité paracellulaire entre 0 et 28 jours (dans le colon X 2-3; *Arnaud et al. 2020*)

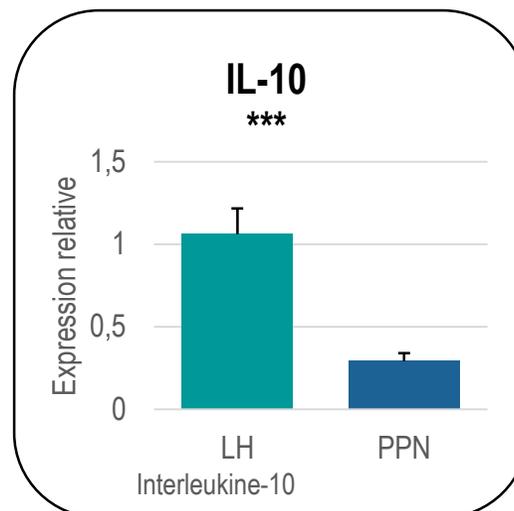
### 3.3 La fonction Immunitaire - Colon

48 % gènes impliqués dans la fonction immunitaire sont significativement différents entre les groupes LH et PPN

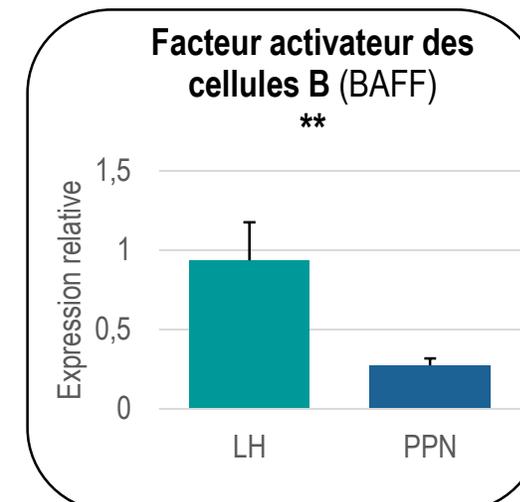
#### Pro-inflammatoire



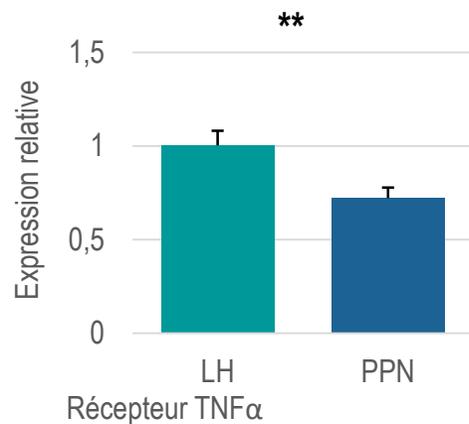
#### Anti-inflammatoire



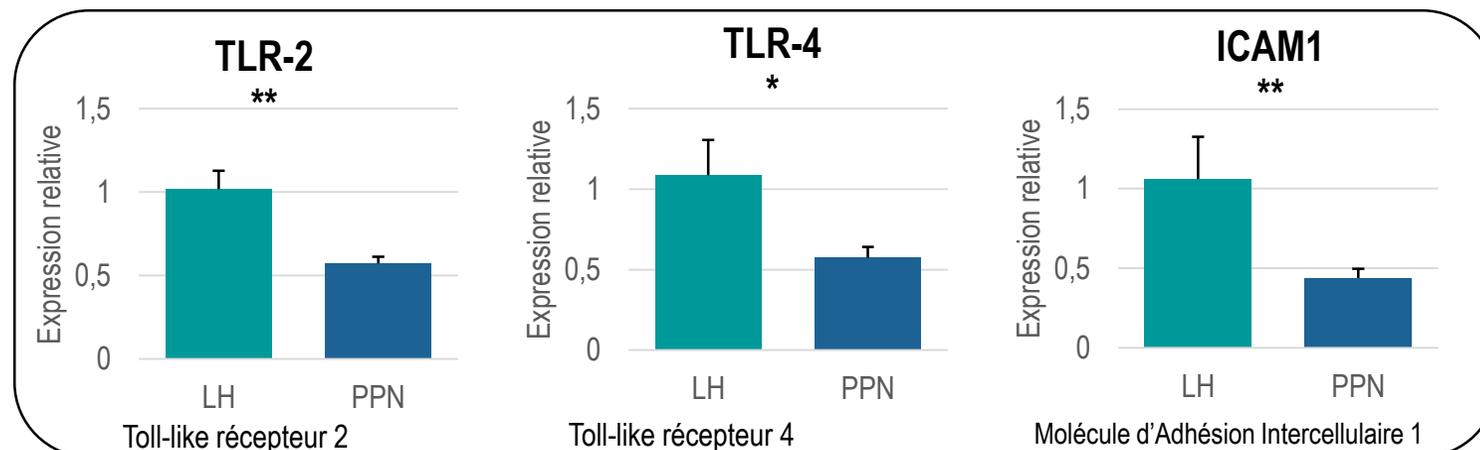
#### Lymphocytes B



#### TNFα-R1



#### Récepteurs / Interaction cellulaire



\* p<0,05, \*\* p<0,01, \*\*\* p<0,001

## 3.3 La fonction Immunitaire

---

### ❖ Le lait humain booste le système immunitaire

→ Résultats déjà observés chez le jeune nourri avec du LH (modèle porcin) (Miklavcic et al., 2018 ; Elolimy et al., 2020)

### ❖ Relation entre l'augmentation de la perméabilité et maturation du système immunitaire

→ Perméabilité plus élevée → plus de passage d'antigènes → système immunitaire plus sollicité

### ❖ Relation entre la composition du microbiote et la réponse immunitaire

→ Présence du microbiote indispensable :

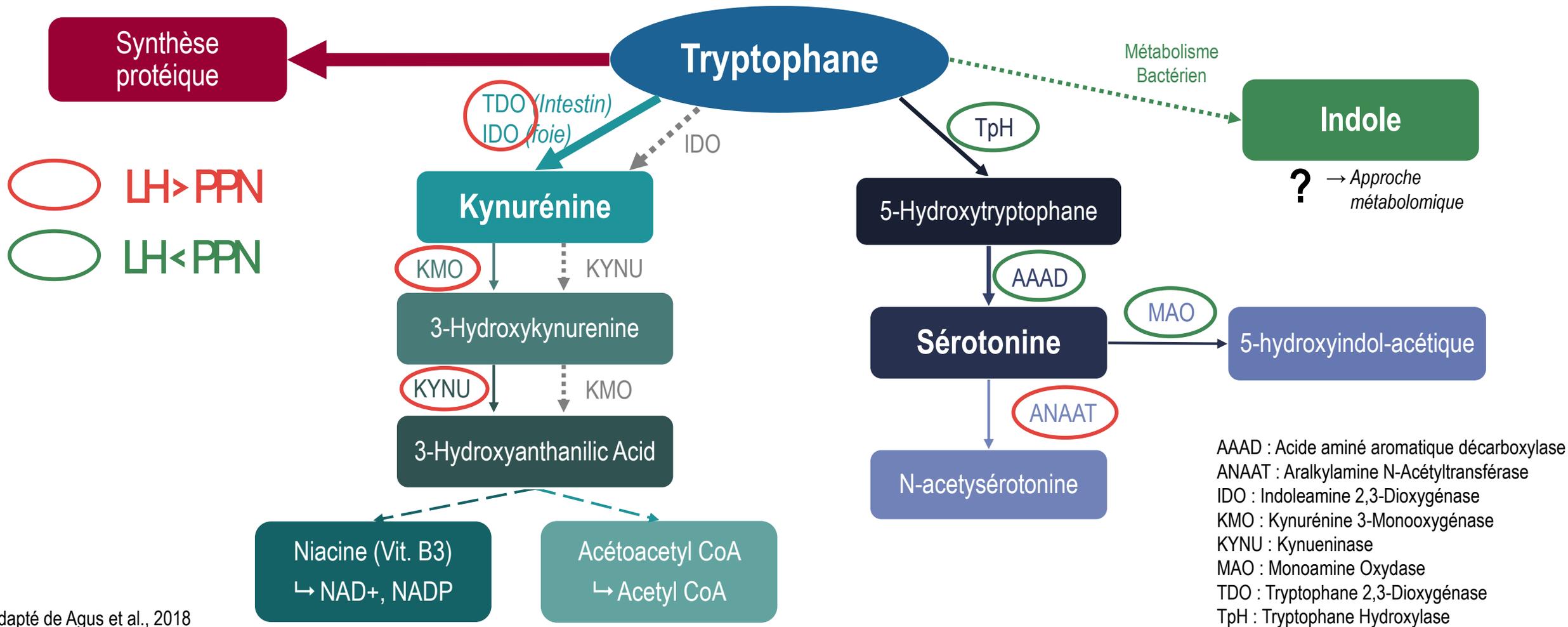
- pour induire la maturation du système immunitaire pendant la période d'allaitement
- nécessaire pour l'acquisition d'une protection vis-à-vis des pathologies immuno-dépendantes chez l'adulte

(modèle rongeur; El Nabhani et al., 2019)

## 4.5 Le métabolisme intestinal du tryptophane

**Digestibilité standardisée du tryptophane NON significativement différente entre LH et PPN**

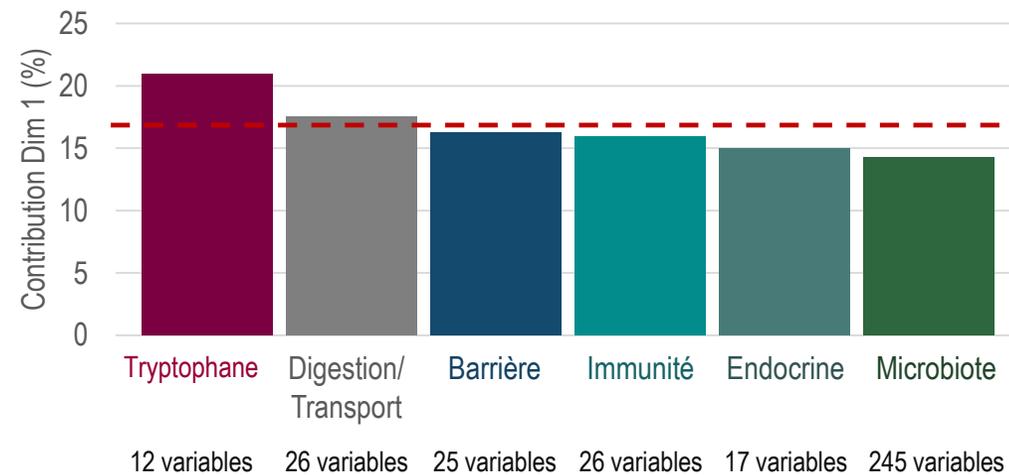
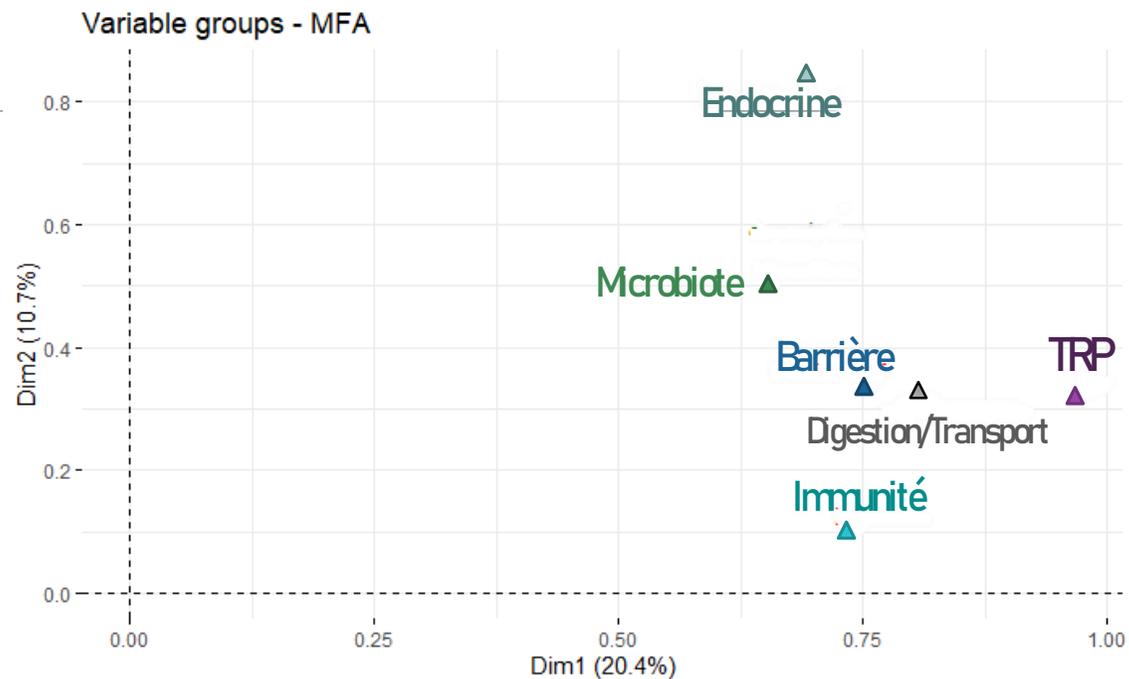
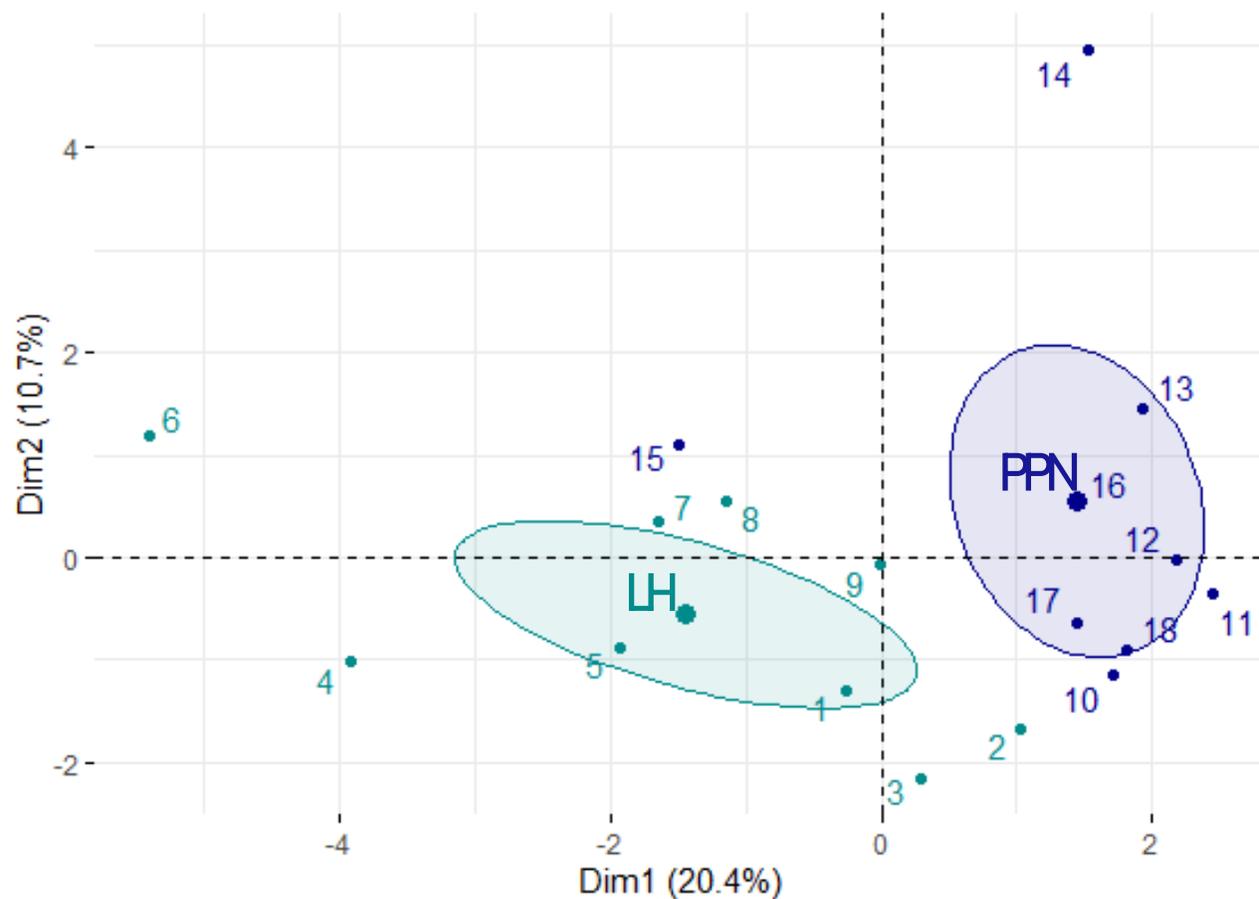
- ➔ Utilisation principale du trp : anabolisme
- ➔ Utilisation secondaire du trp : catabolisme
- ➔ - Voie majeure
- ➔ - Voie mineure
- ⋯➔ Métabolisme bactérien



Adapté de Agus et al., 2018

## 3.5 Axe microbiote-intestin - BILAN

MFA- Graphique des individus dans Colon



# CONCLUSION



## Le lait humain affecte l'axe microbiote-intestin (Colon) :

- ↳ **Modulation de la composition du microbiote** (rôle HMOs, protéines)
- ↳ **Modulation de la maturation de la barrière épithéliale**
- ↳ **Boost du système immunitaire**
- ↳ **Voies métaboliques du tryptophane différentes**

Importance du lait humain à court- et long-terme (concept de la DOHaD)

Importance des 1000 premiers jours de vie

### Perspectives :

- ⇒ Analyse métabolomique
- ⇒ Intégration des données cérébrales → Axe Microbiote-Intestin-Cerveau

# MERCI POUR VOTRE ATTENTION

elise.charton@inrae.fr



**l'institut Agro**  
agriculture • alimentation • environnement



**Riddet Institute**  
ADVANCING FRONTIERS IN FOOD SCIENCE

