

ADLF, Rennes, 14-15 Juin 2013

Bénéfices santé immédiat
de l'allaitement maternel
sur la mise en place des fonctions
digestives chez le nouveau né,
et conséquences à plus long terme.

Isabelle LURON

INRA, UR 1341 ADNC, St Gilles



Prévalence de l'allaitement maternel

Un peu d'histoire...

- Depuis toujours, les enfants étaient nourris par leur mère ou une nourrice...



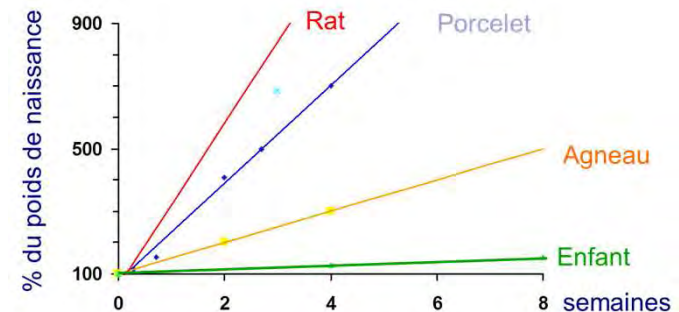
- Les formules infantiles à base de lait de vache ont été introduites au milieu du XIX^{ème} siècle
 - Justus von Liebig, 1867 en Allemagne
 - Henri Nestlé, 1867 en Suisse
 - Tomas Rotch, 1890 aux Etats-Unis

Le lait maternel

- permet une croissance importante durant les premières semaines de vie

Premiers mois de vie: 25 g/j

Poids corporel doublé en 6 mois



- répond aux besoins en énergie et nutriments de l'individu

0-3 mois : 110 kcal/kg/j

Adulte : 30 kcal/kg/j

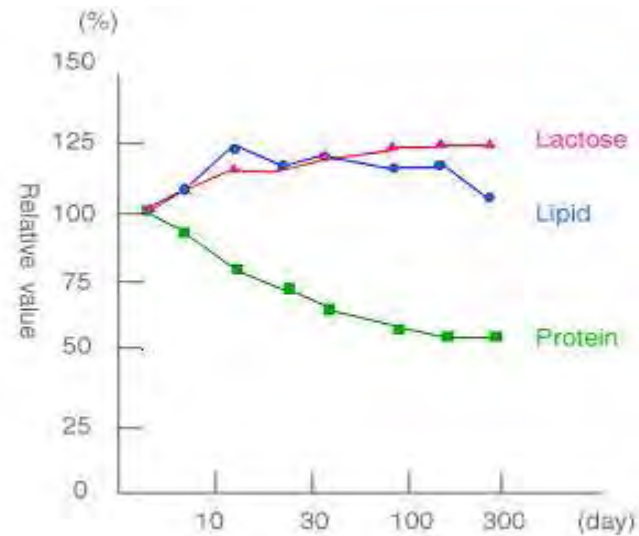
Espèce	Durée pour doubler le poids de naissance (jours)	Lipides (g/L)	Protéines (g/L)	Glucides (g/L)	Minéraux (g/L)	Energie totale (kcal/L)
Homme	180	35-38	9-12	65-75	2	680
Cheval	60	19	25	62	5	
Vache	47	37	34	48	7	700
Chèvre	19	45	29	41	8	
Mouton	10	74	55	48	10	
Porcelet	7	80	50	51		1210
Rat	6	114	120	30	20	1500

La composition du lait maternel est beaucoup plus complexe que celle des formules

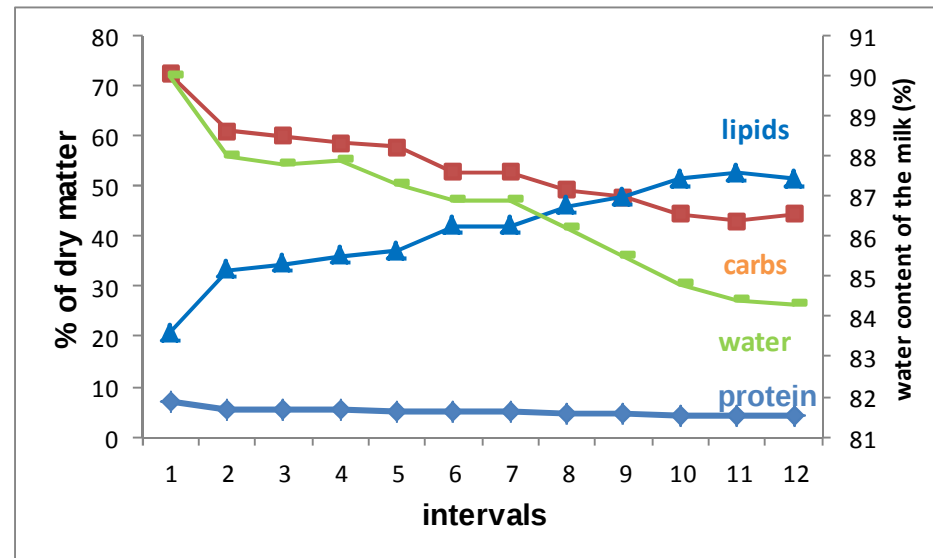
Proteins α -Lactalbumin β -Lactoglobulin Caseins Enzymes Growth factors Hormones Lactoferrin Lysozyme Secretory IgA and other immunoglobulins	Riboflavin Thiamin Vitamin B ₁₂ Vitamin B ₆ Vitamin C	Minerals/ionic constituents Bicarbonate Calcium Chloride Citrate Magnesium Phosphate Potassium Sodium Sulfate
Nonprotein nitrogen compounds α -Aminonitrogen Creatine Creatinine Glucosamine Nucleic acids Nucleotides Polyamines Urea Uric acid	Cells Cytoplasmic fragments Epithelial cells Leukocytes Lymphocytes Macrophages Neutrophils	Trace minerals Chromium Cobalt Copper Fluoride Iodine Iron Manganese Molybdenum Nickel Selenium Zinc
Water-soluble vitamins Biotin Choline Folate Inositol Niacin Pantothenic acid	Carbohydrates Lactose Oligosaccharides Glycopeptides Bifidus factors	... Bactéries ...
	Lipids Fat-soluble vitamins A and carotene D E K Fatty acids Phospholipids Sterols and hydrocarbons Triglyceride	

... et évolutive

Au cours de la lactation

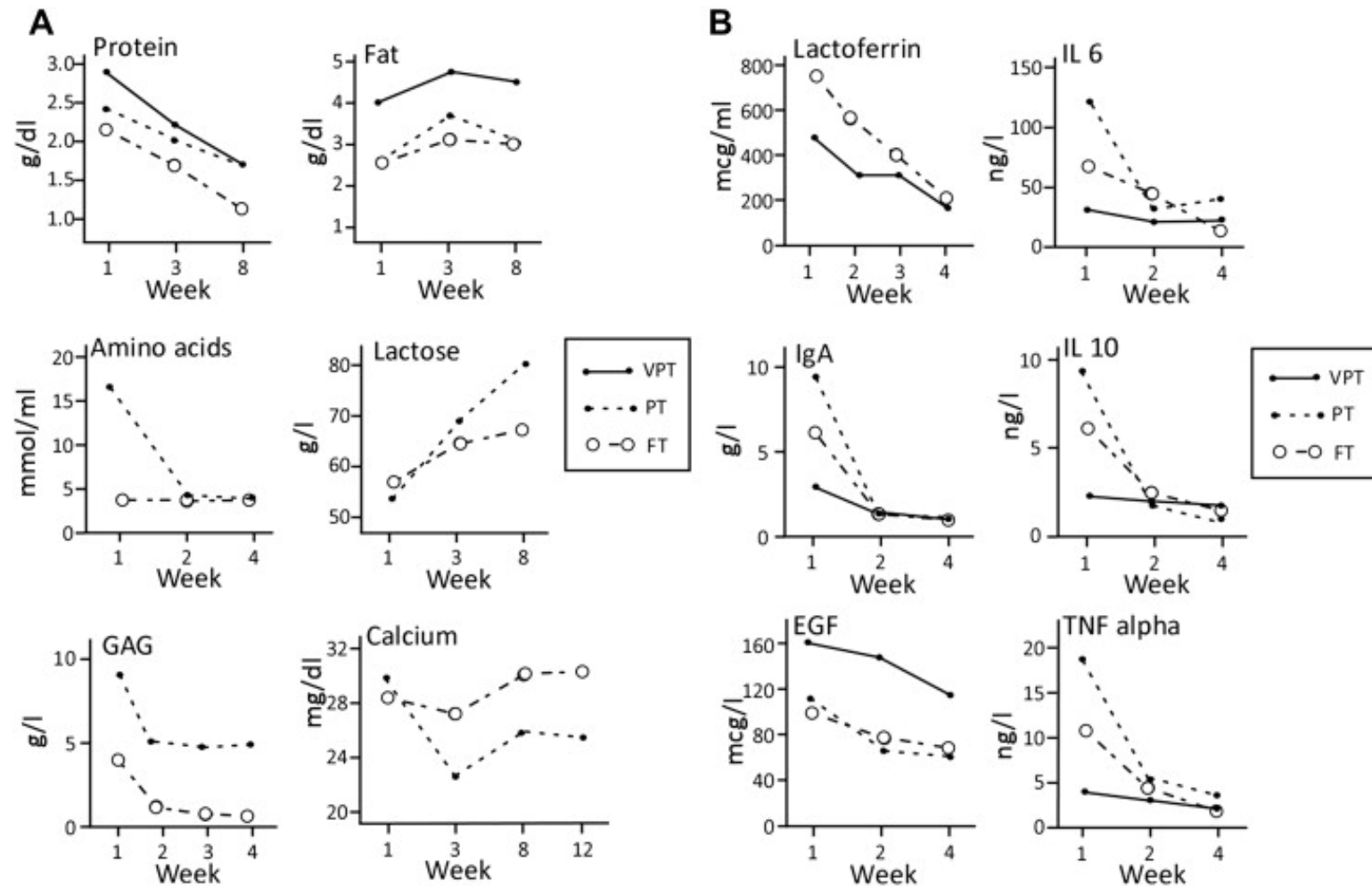


Et au cours de la tétée



... et évolutive

Au cours de la gestation

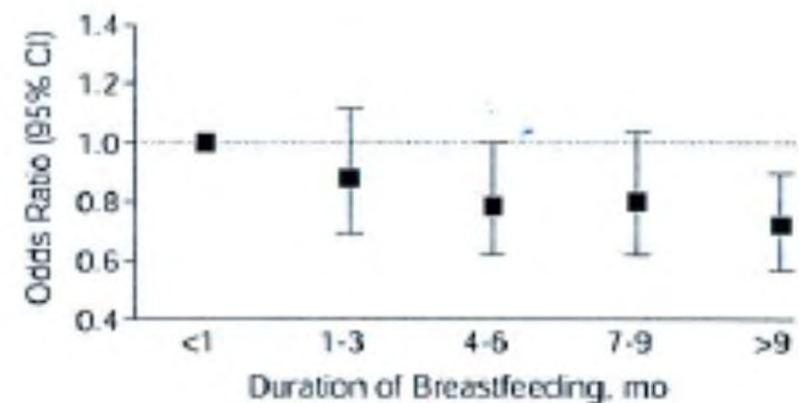


Bénéfices Santé de l'allaitement maternel

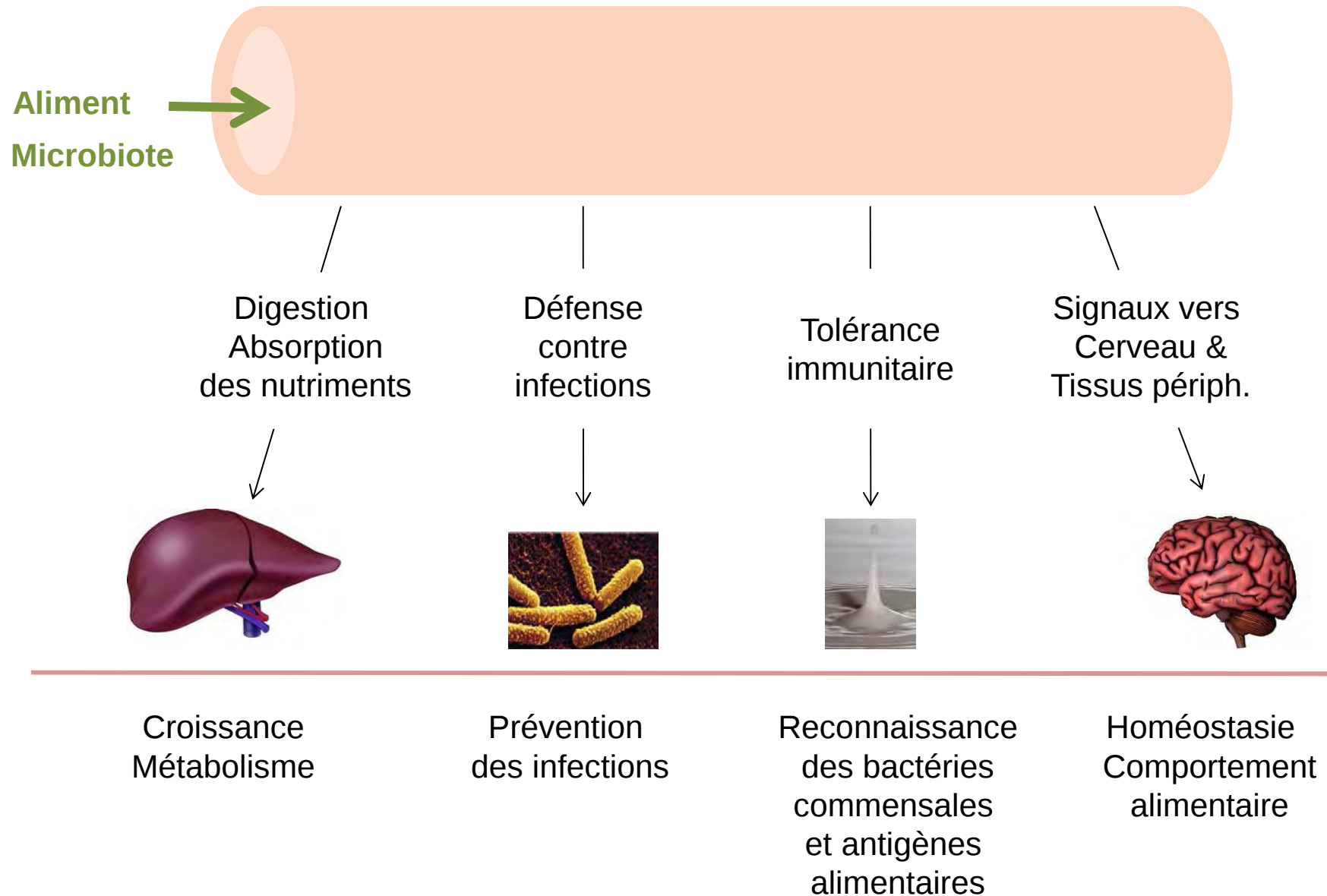
"Breast is Best"

- **Court terme:**
 - Réduction du risque d'entérocolites nécrosantes chez les prématurés
 - Réduction des épisodes de diarrhée
 - Réduction du risque des allergies
- **Long terme:**
 - Réduction du risque de maladie de Crohn
 - Réduction du risque de diabète de type 2
 - Réduction du risque d'obésité

Figure. Risk of Overweight in Adolescence by Duration of Breastfeeding in Infancy

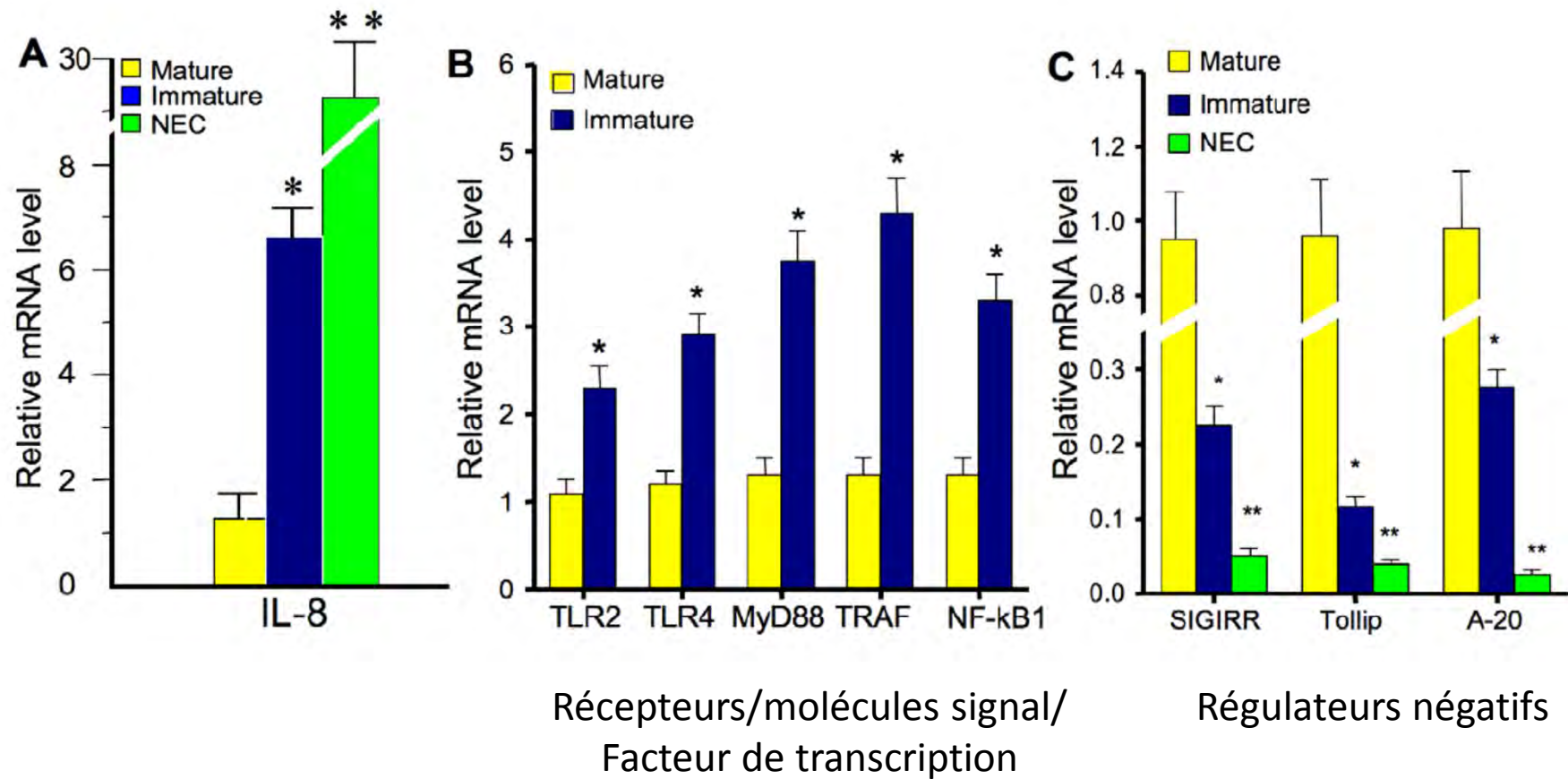


L'intestin est un organe multifonctionnel



L'immaturité du système immunitaire est mise en cause dans la NEC

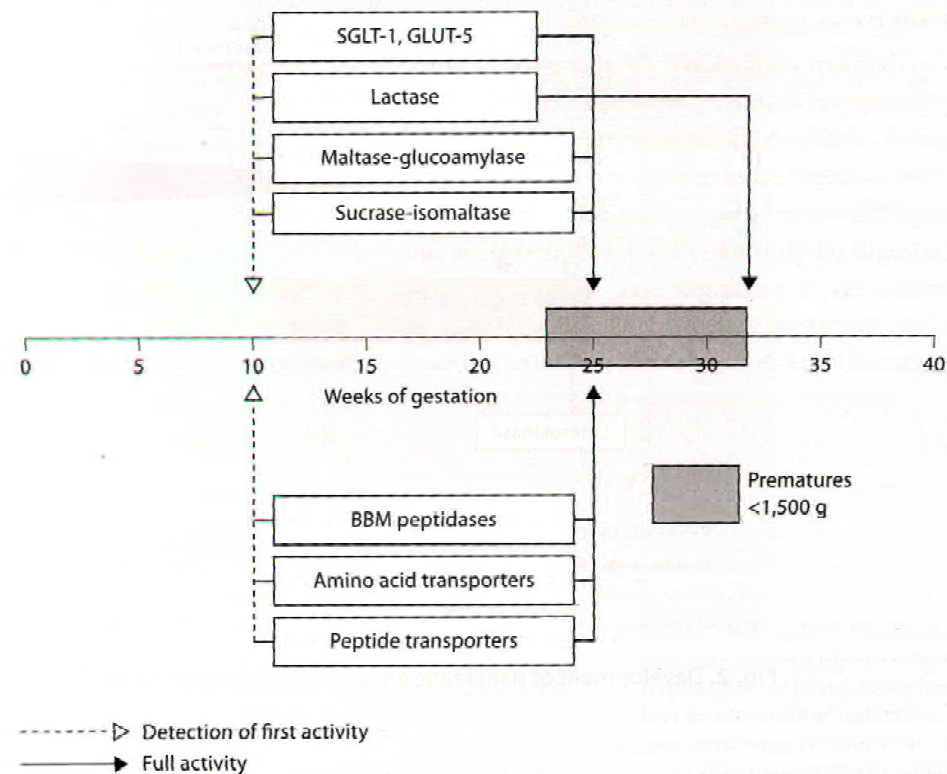
La réponse inflammatoire excessive de l'intestin immature est associée à une immaturité de la réponse du système immunitaire inné



(Nanthakumar et al 2011)

De nombreuses fonctions digestives sont en place à la naissance chez les nouveau-nés à terme

Intestinal enzymes and transporters

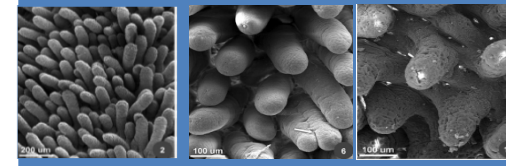


Lentze, 2008

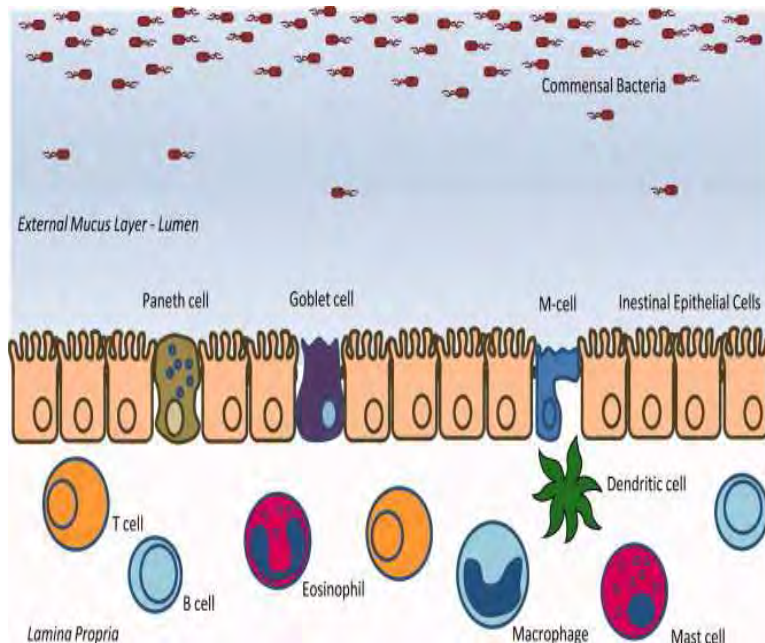
L'intestin : une large surface d'échange, mais

- Une large surface de contact avec antigènes, pathogènes, bactéries commensales...

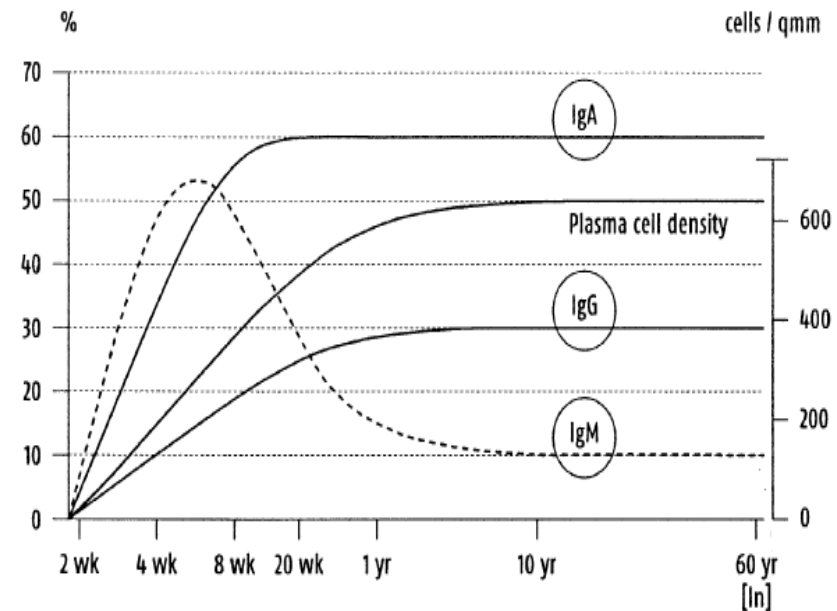
Naissance Allaitement Sevrage



- Un système immunitaire peu développé à la naissance

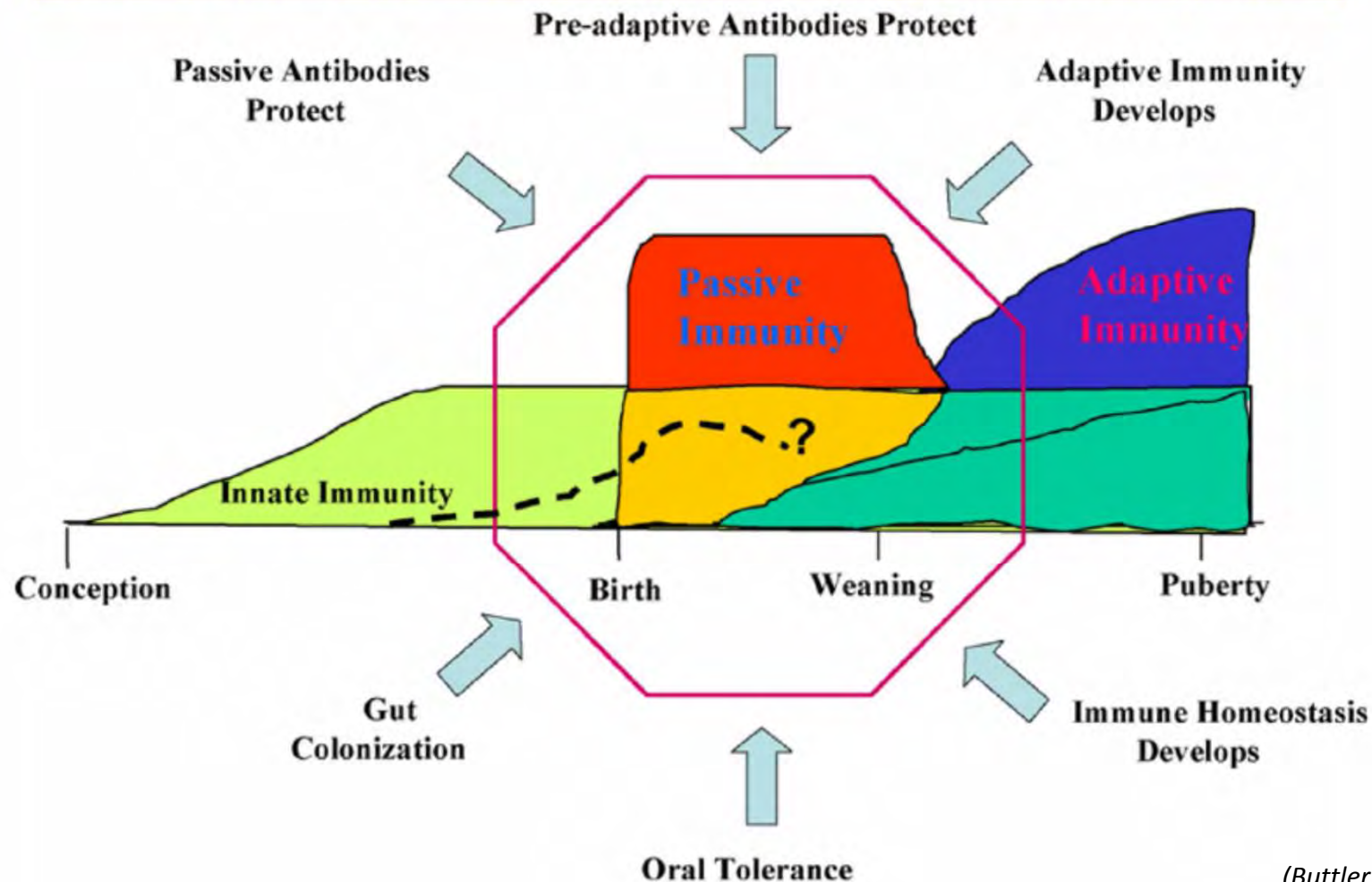


Salim and Soderholm 2011



La maturation du système immunitaire est progressive

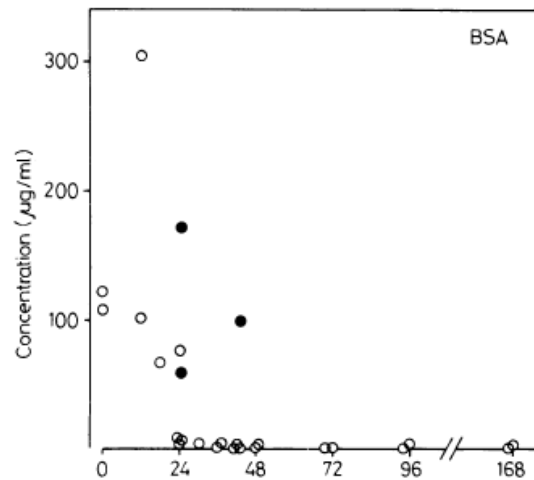
The Critical Window of Immunological Development



(Buttler et al 2009)

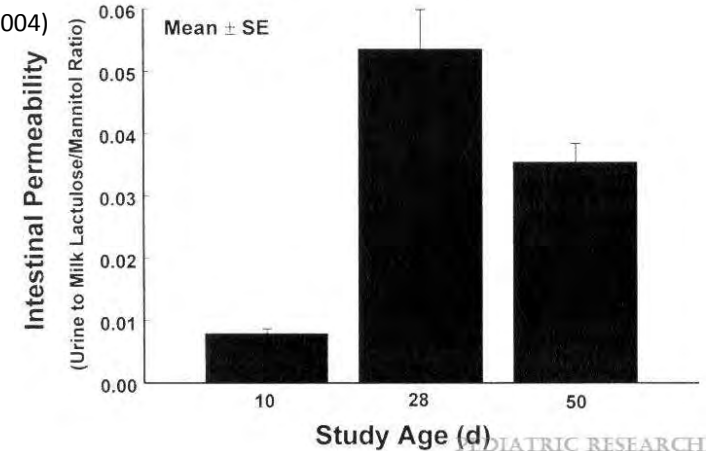
Le passage des macromolécules diminue rapidement après la naissance, mais un passage 'physiologique' existe ...

'Gut closure' (porcelet)



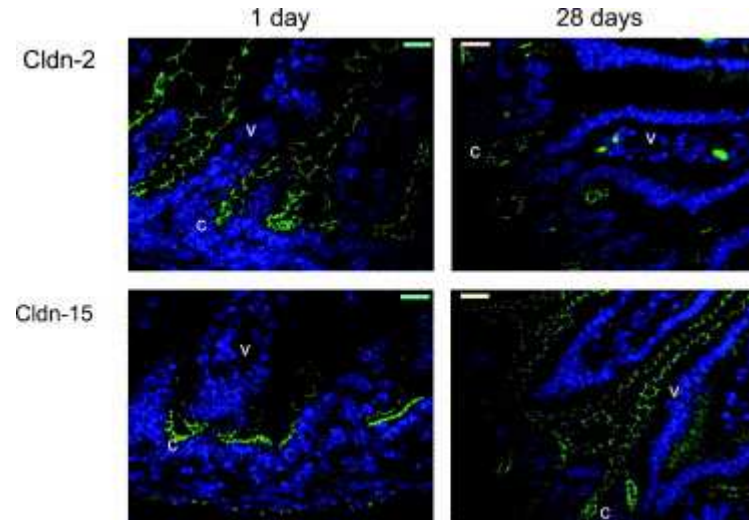
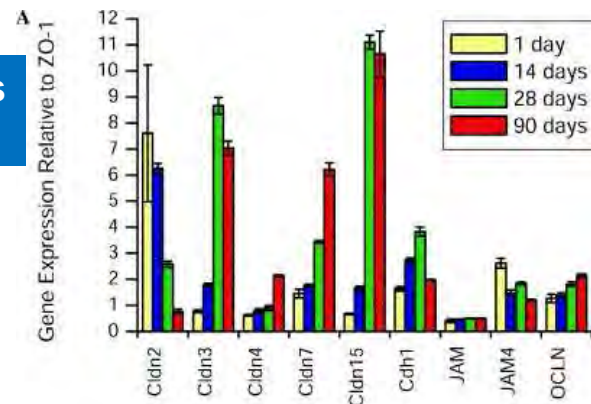
Perméabilité *in vivo* chez l'homme

(Van Elburg et al, 2004)



Jonctions serrées chez la souris

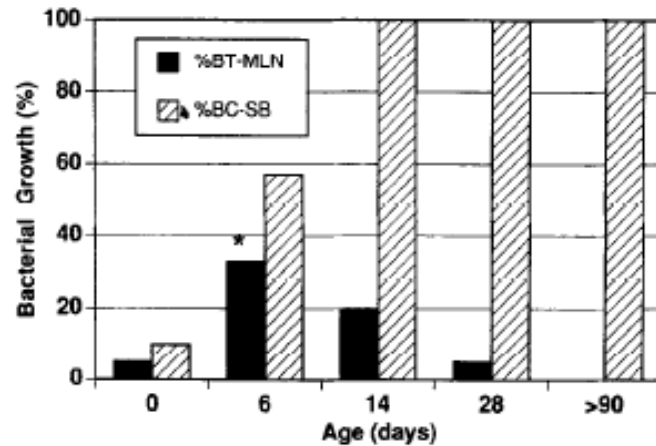
(Holmes et al., 2006)



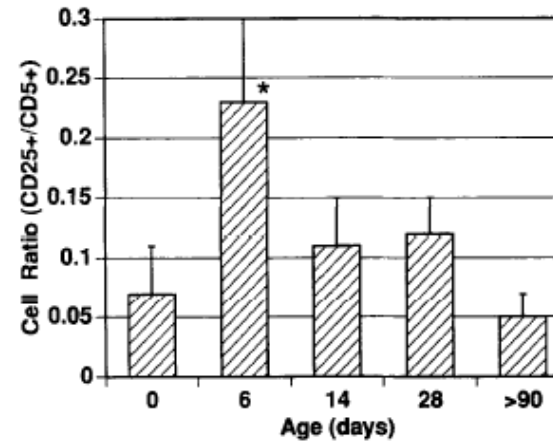
Une perméabilité “physiologique” est nécessaire pour éduquer le système immunitaire...

lapin

Translocation bactérienne



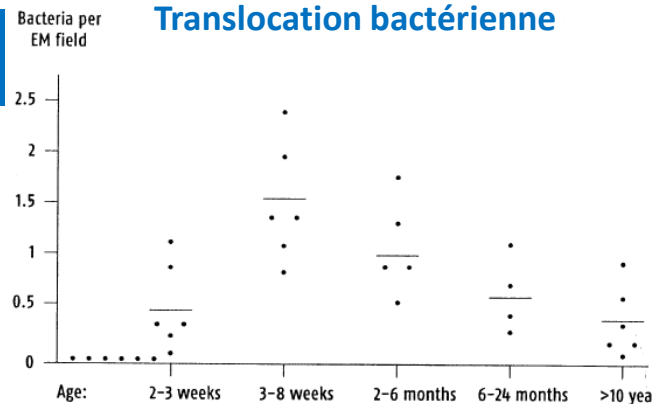
Activation des cellules T de la lamina propria



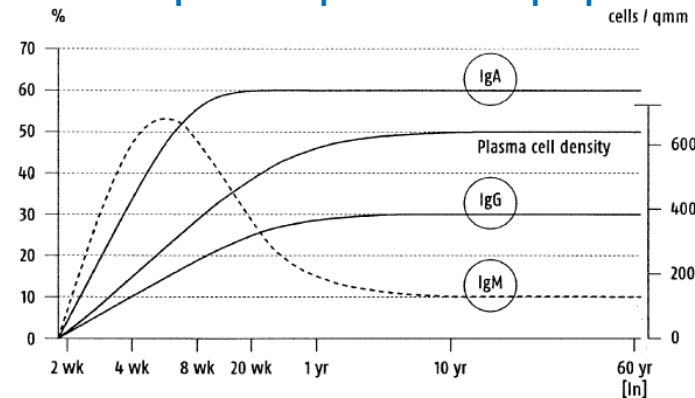
(Urao et al., 1996)

Homme

Translocation bactérienne



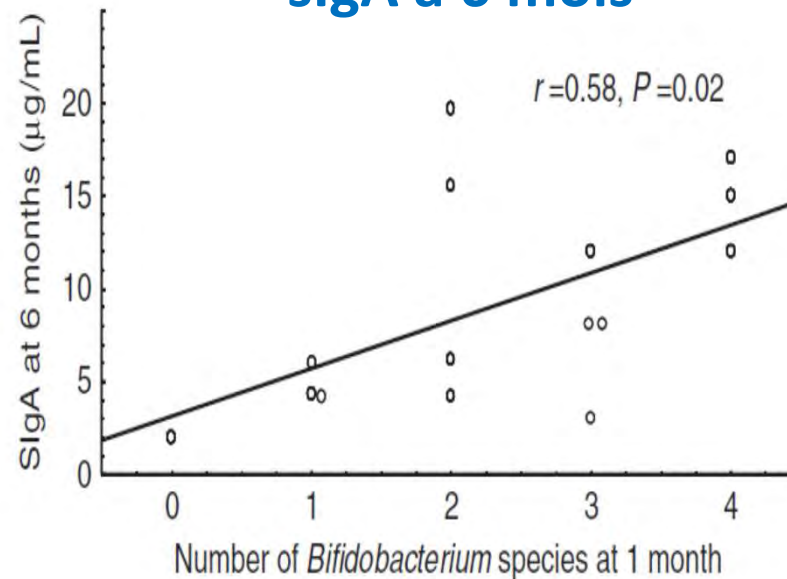
Cellules plasmatiques – lamina propria



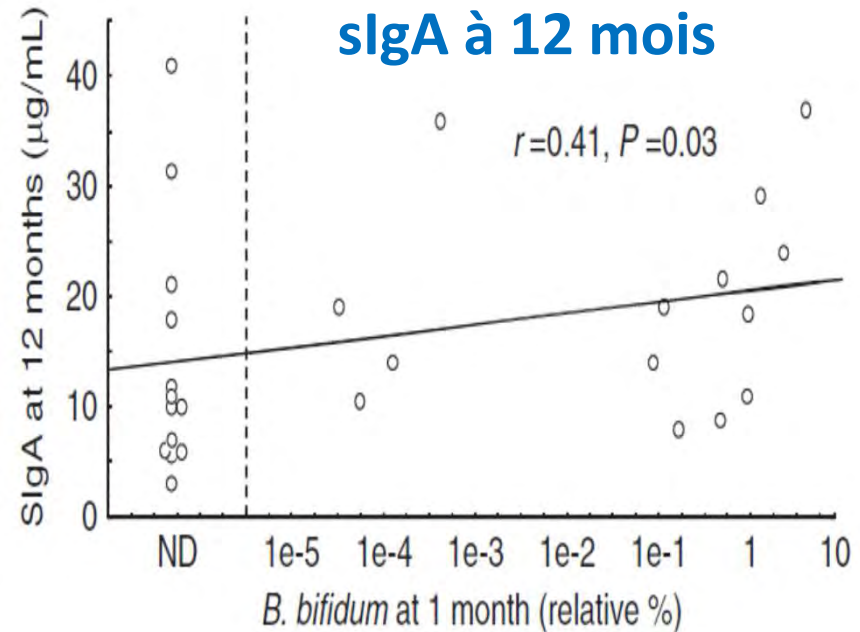
(Gebbers and Laissue, 2004)

Le microbiote est nécessaire pour éduquer le système immunitaire...

slgA à 6 mois

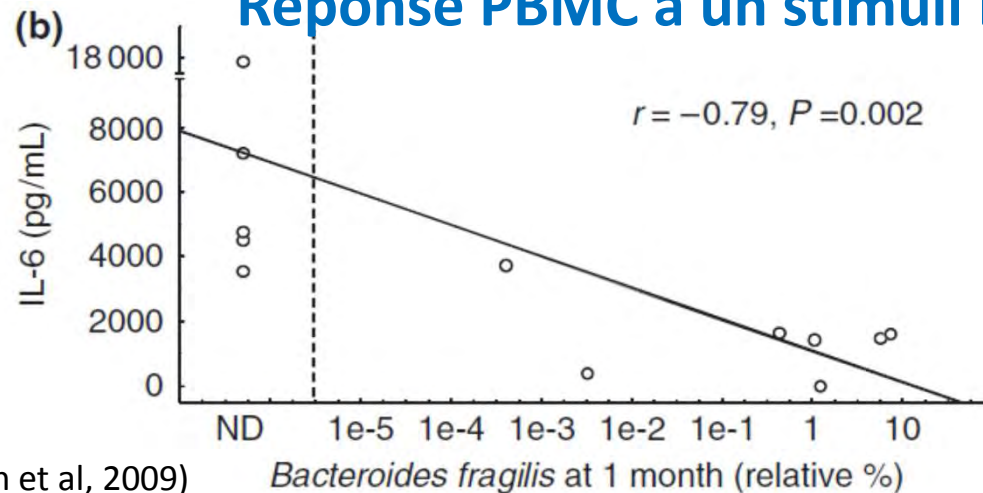


slgA à 12 mois



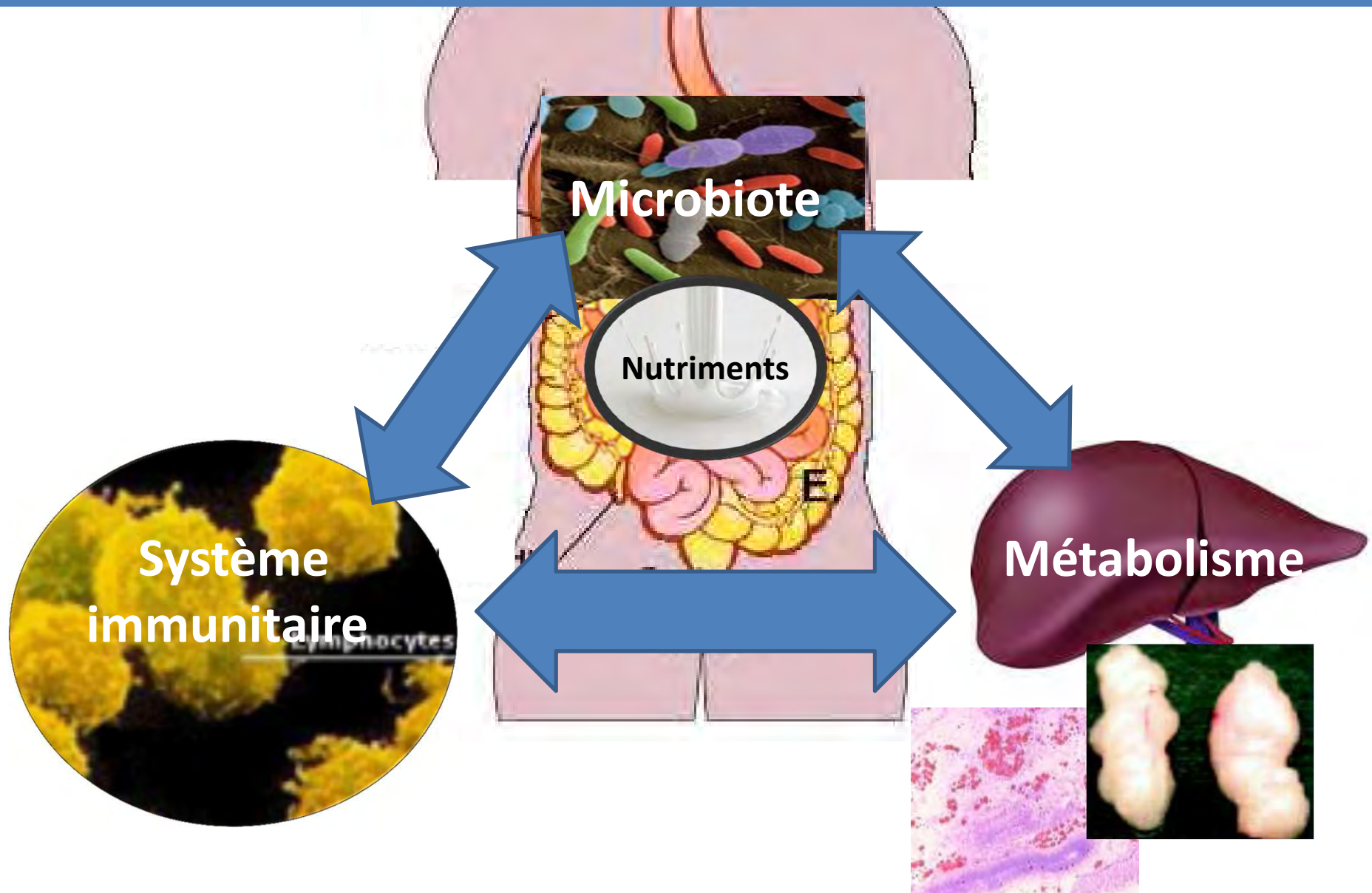
La colonisation précoce
influence la maturation du
système sIgA mucosal
et
l'intensité de réponse à un
challenge LPS

Réponse PBMC à un stimuli LPS



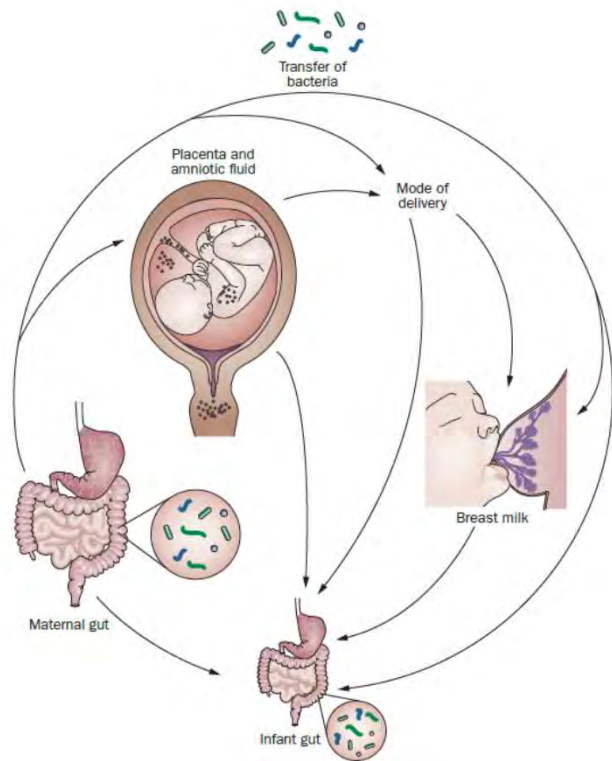
(Sjören et al, 2009)

Importance du microbiote dans la maturation des fonctions intestinales



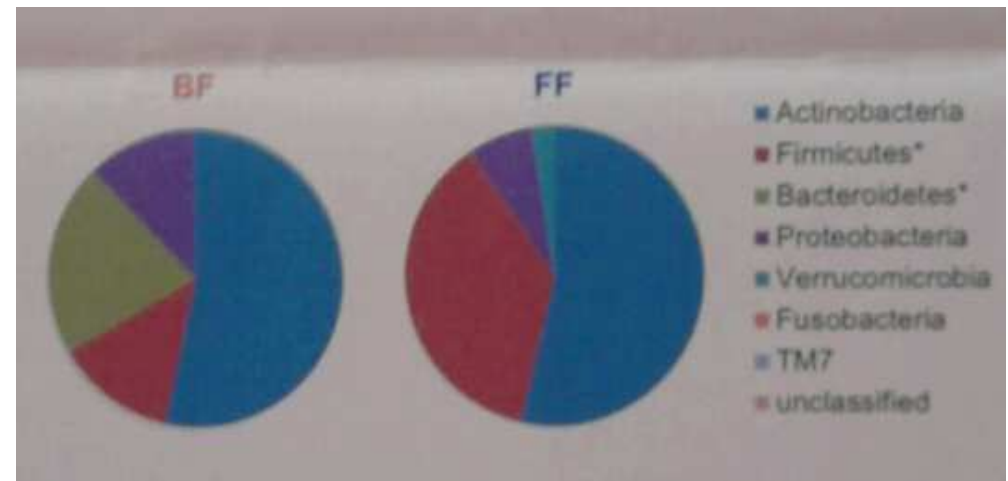
Le microbiote est dépendant de l'environnement nutritionnel

L'environnement maternel a son rôle à jouer



(Rautava et al, 2012)

Les phyla bactériens diffèrent entre BF et FF

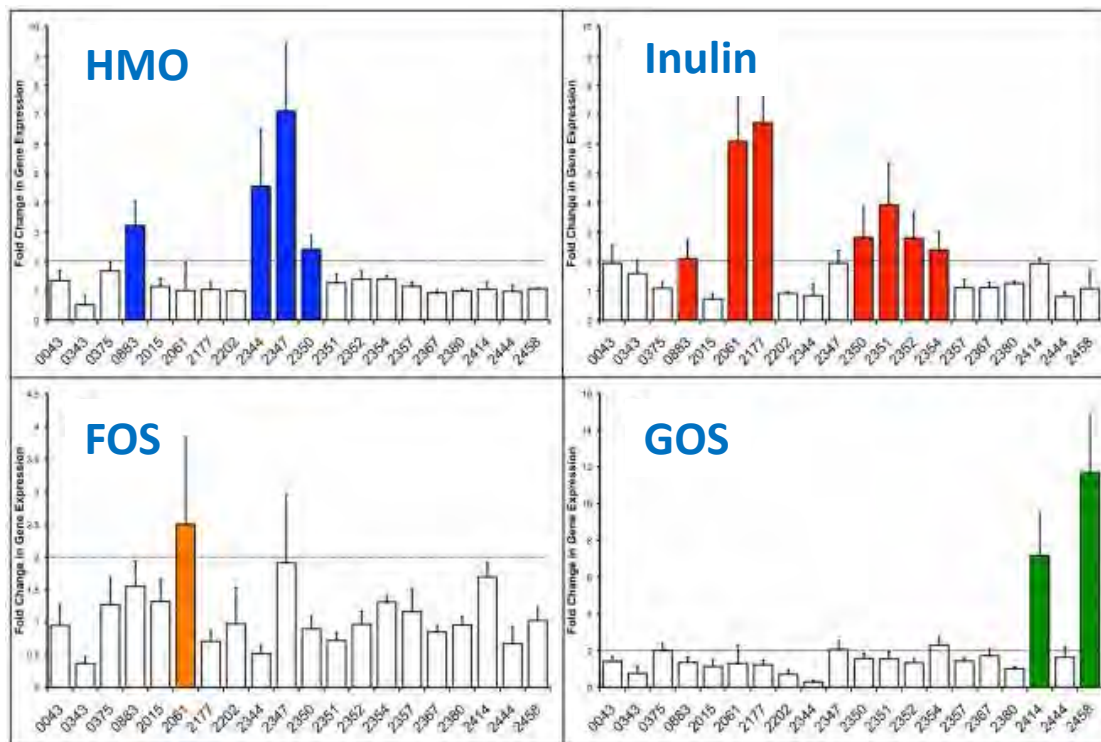


BF ont plus de Bacteroidetes
et moins de Firmicutes
comparés aux FF

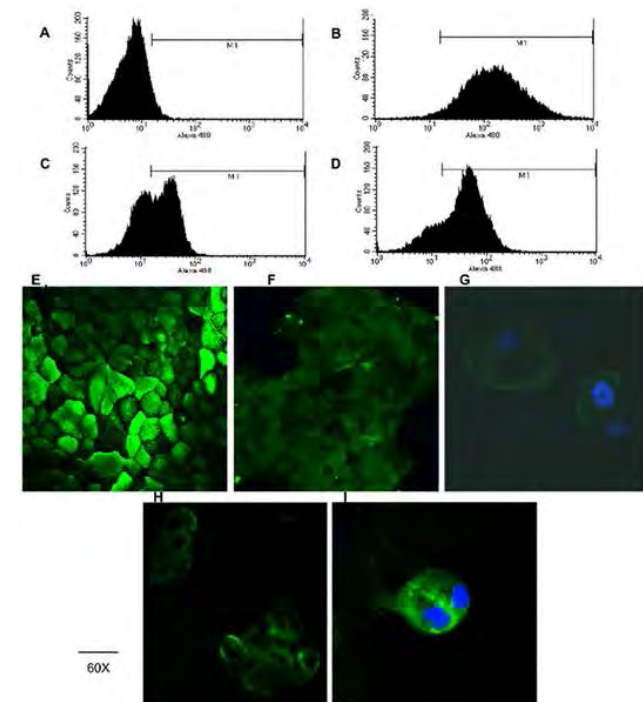
((Donovan et al, ESPGHAN 2013)

Les oligosaccharides du lait (HMO) façonnent le microbiote et son interaction avec l'épithélium intestinal

Expression génique chez *Bifidobacterium infantis* s'adapte à l'environnement luminal et module leur adhérence au tissu épithélial



Binding of F1SBPs to Caco-2 cells in vitro detected by flow cytometry (A–D) and confocal microscopy (E–F).



(Garrido et al, 2011)

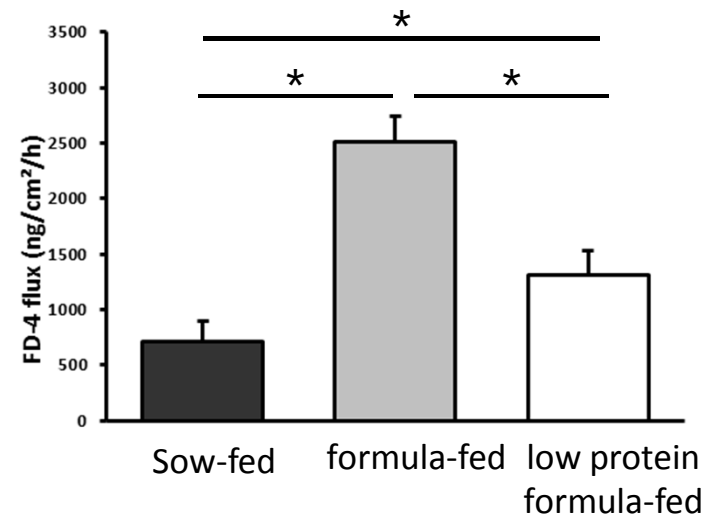
La teneur en protéines des formules modifie le développement fonctionnel de l'intestin à court terme



- **Les formules augmentent la perméabilité chez le nouveau-né**

(Catassi et al., 1995, Weaver et al., 1987, Udall et al., 1981).

- **Diminuer la teneur en protéines réduit la perméabilité iléale** *(Boudry et al., 2010).*

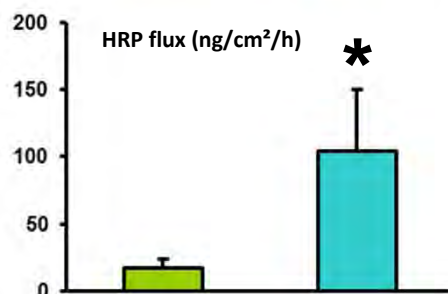
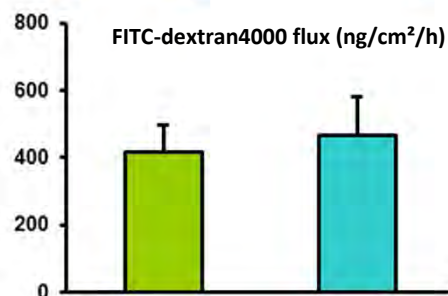


La teneur en protéines des formules modifie le développement fonctionnel de l'intestin à court terme

■ NormoProtéique
■ HyperProtéique

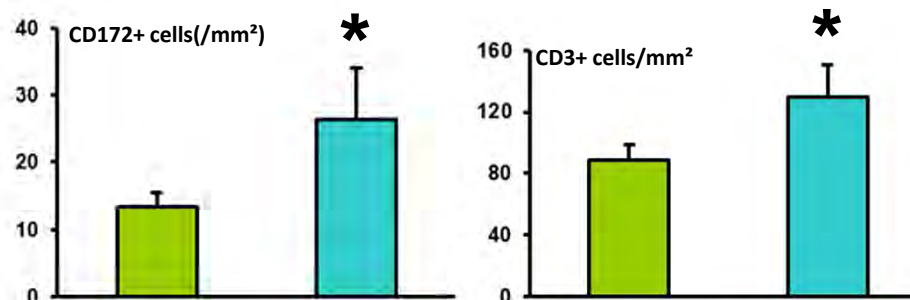
* P<0.05

Colonic permeability (Ussing chambers)



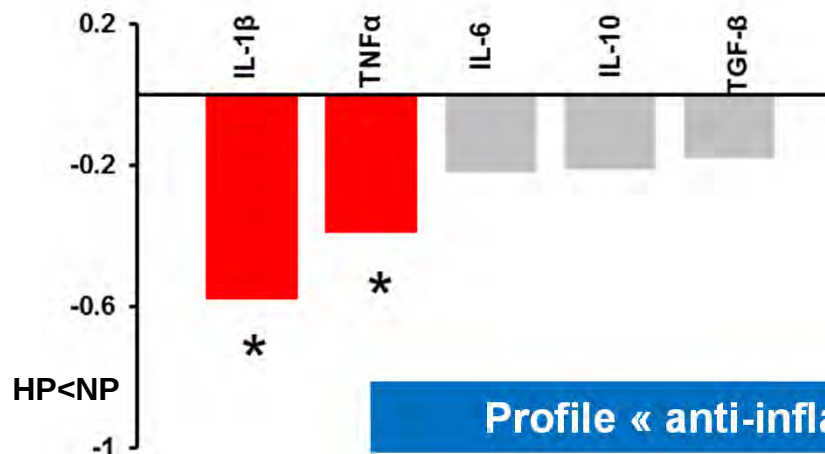
Défaut de la barrière colique

Cellules myéloïdes et lymphocytes T

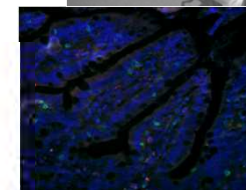


Accélération de la maturation du GALT

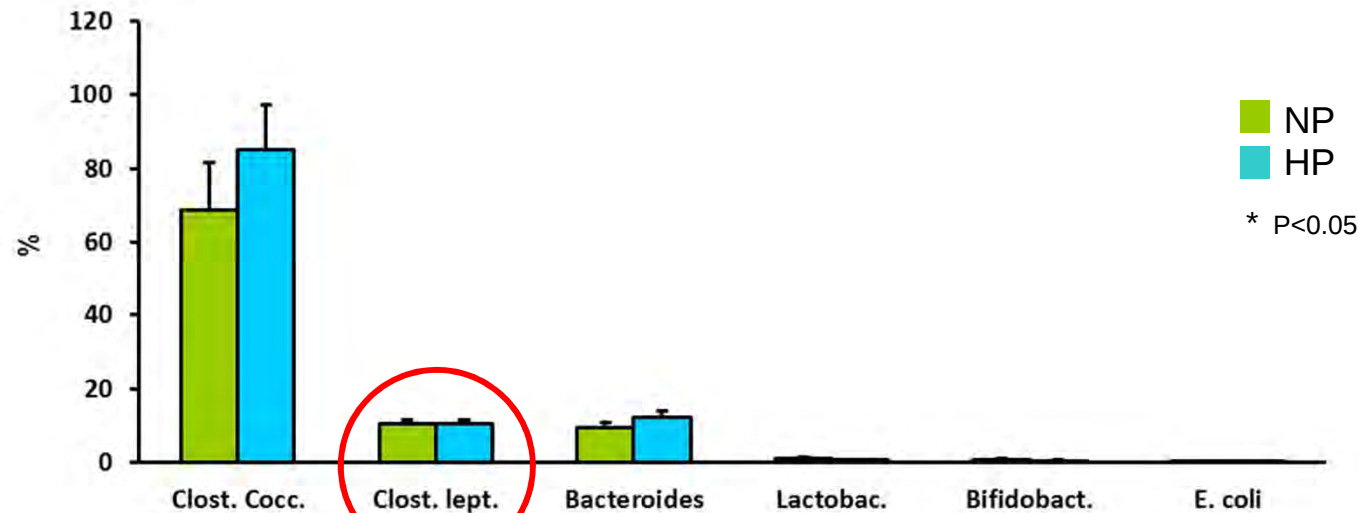
Cytokines expression (mRNA)



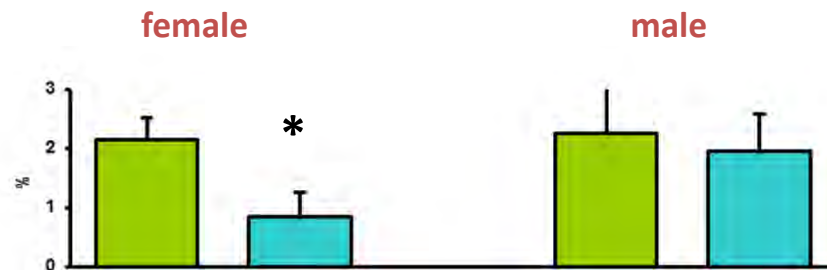
Profil « anti-inflammatoire »



La teneur en protéines des formules modifie la biologie de l'intestin à long terme (160j): microbiote

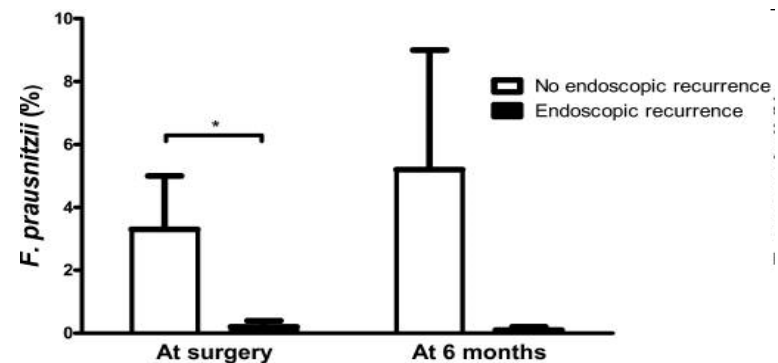


Faecalibacterium prausnitzii

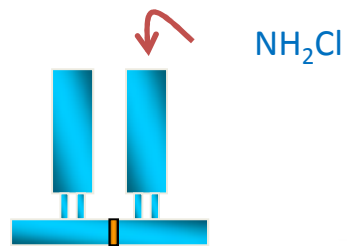


Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients

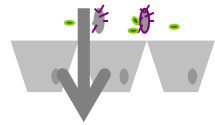
Harry Sokol^{1,2}, Bénédicte Pigneur^{1,2}, Laurie Watterlot¹, Omar Lakhdari¹, Luis G. Bermúdez-Humarán¹, Jean-Jacques Gratadoux¹, Sébastien Blugeon¹, Chantal Bridonneau¹, Jean-Pierre Furet¹, Gérard Corthier¹, Corinne Grangette¹, Nadia Vasquez¹, Philippe Pochart¹, Germain Trugnan¹, Ginette Thomas¹, Hervé M. Blottière¹, Joël Doré¹, Philippe Marteau¹, Philippe Seksik^{1,2,3,4,5}, and Philippe Langella^{1,2,3,4,5}



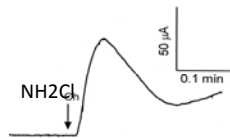
La teneur en protéines des formules modifie la biologie de l'intestin à long terme (160j): sensibilité à un stress oxydant



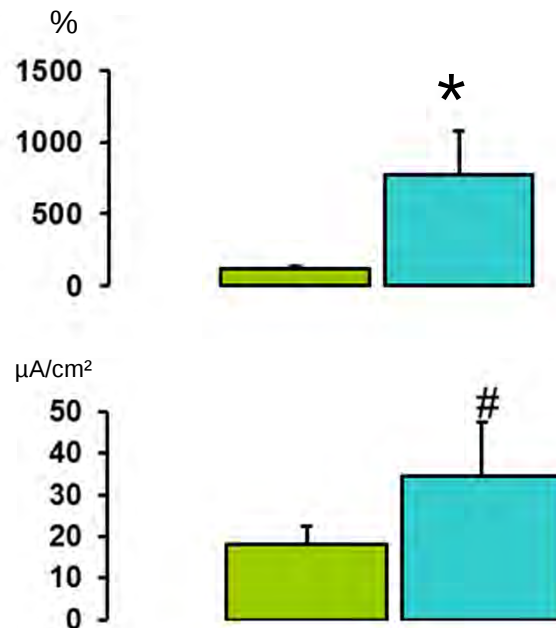
Δ permeability



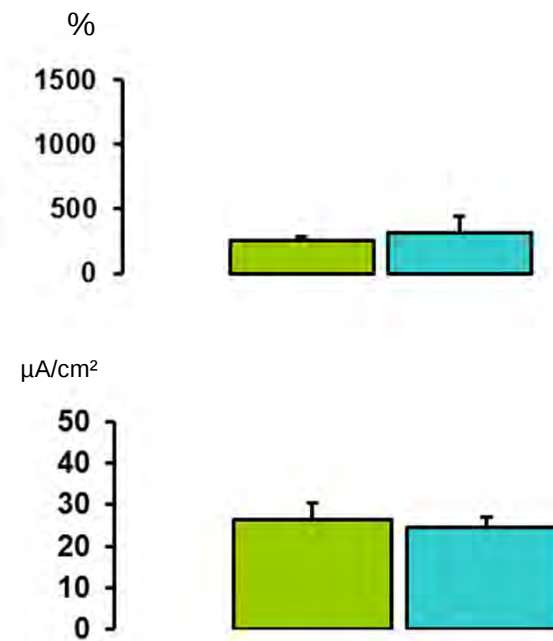
ΔI_{sc}



FEMALE



MALE



NP
HP
* $P < 0.05$

Une plus grande sensibilité au stress oxydant des femelles

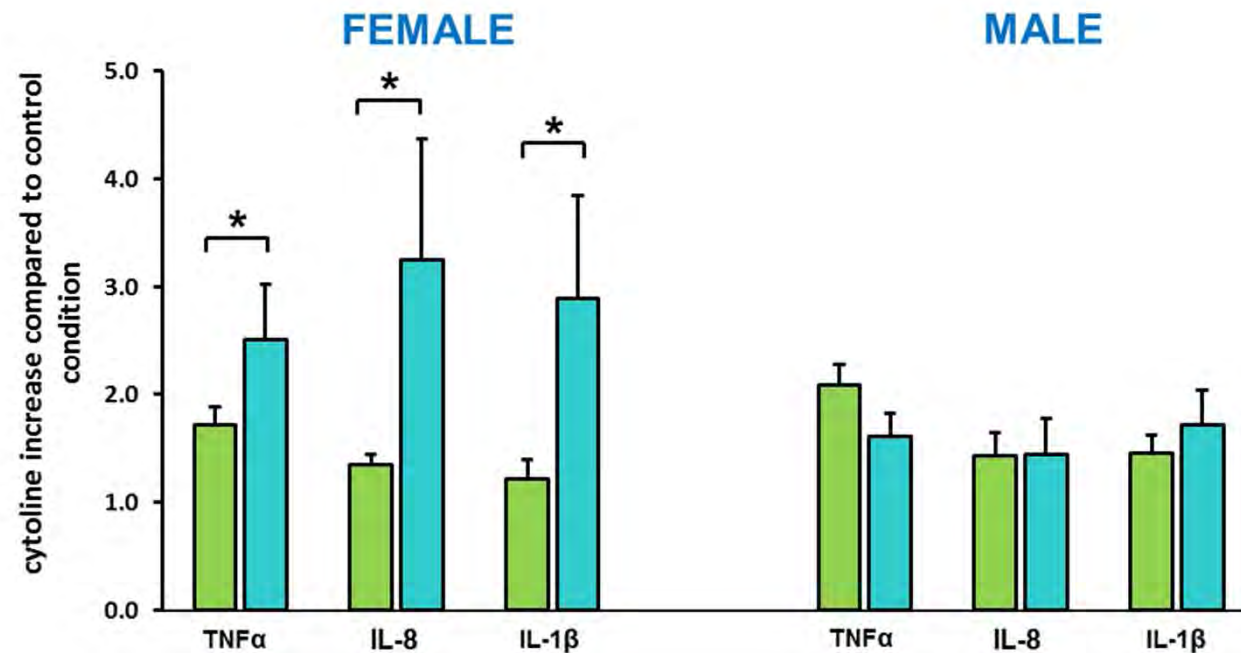
La teneur en protéines des formules modifie la biologie de l'intestin à long terme (160j): sensibilité à un stress inflammatoire



Colonic explants
+ LPS 20h

■ NP
■ HP

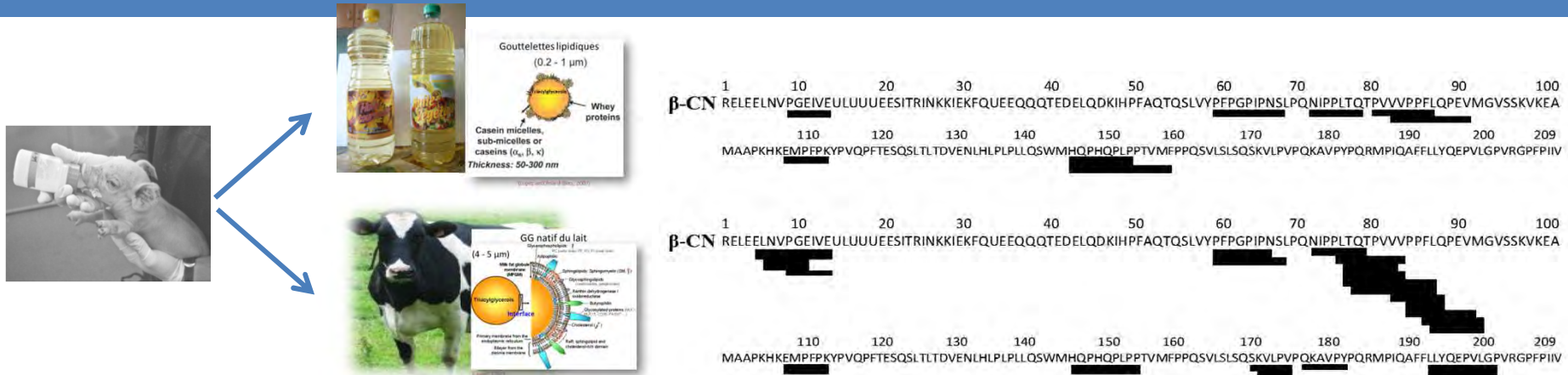
* $P < 0.05$



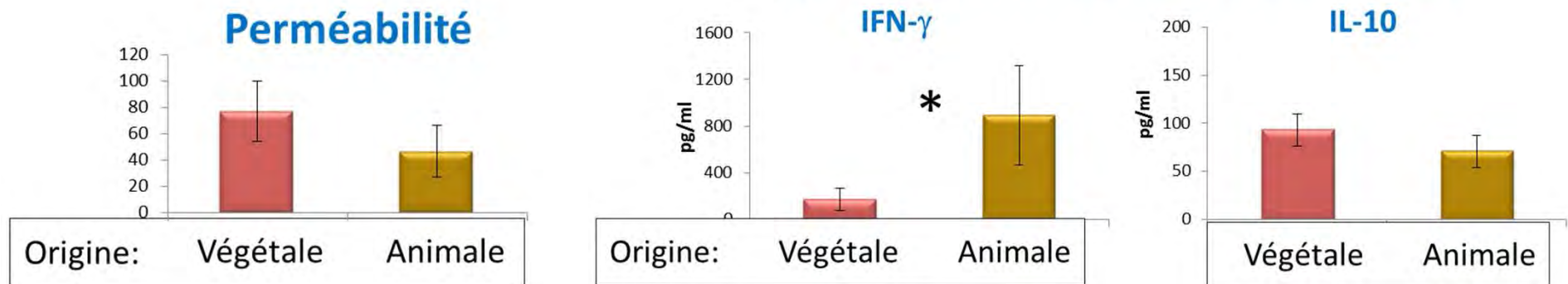
Une plus grande sensibilité au stress inflammatoire des femelles

Une modulation précoce de l'environnement luminal modifie le dialogue microbiote/système immunitaire et la physiologie intestinale avec des conséquences fonctionnelles ultérieures

L'origine de la matière grasse des formules modifie le développement fonctionnel de l'intestin à court terme



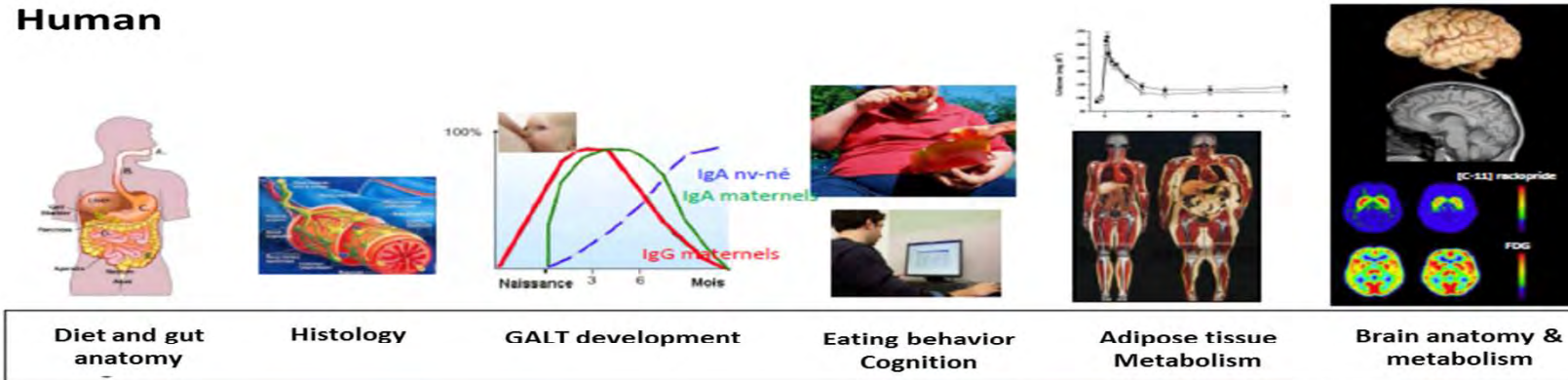
Système immunitaire intestinal (MLN)



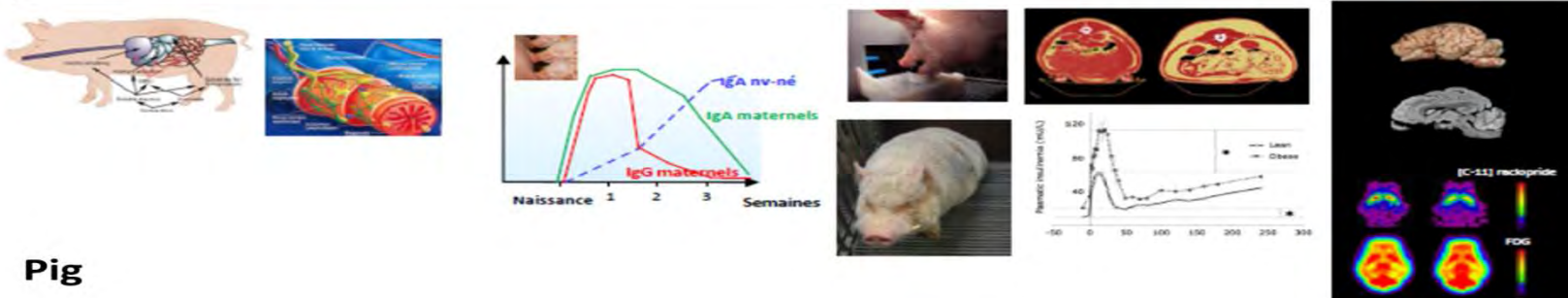
L'origine de la matière grasse modifie la dynamique de digestion et le développement de l'intestin

Le porc, un bon modèle préclinique...

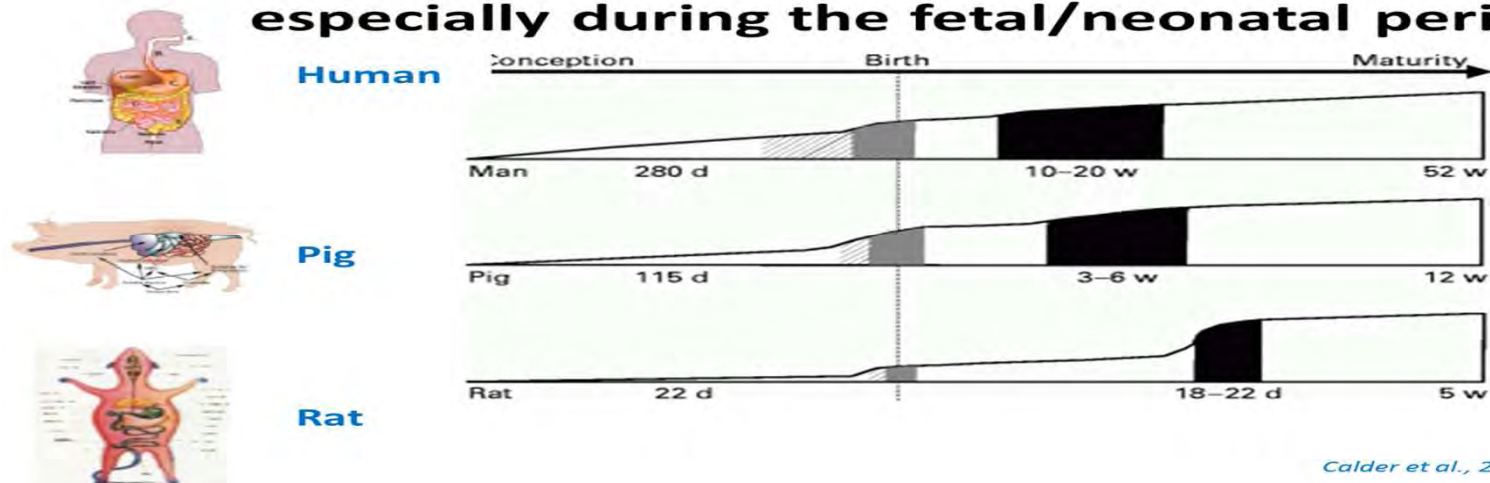
Human



Pig

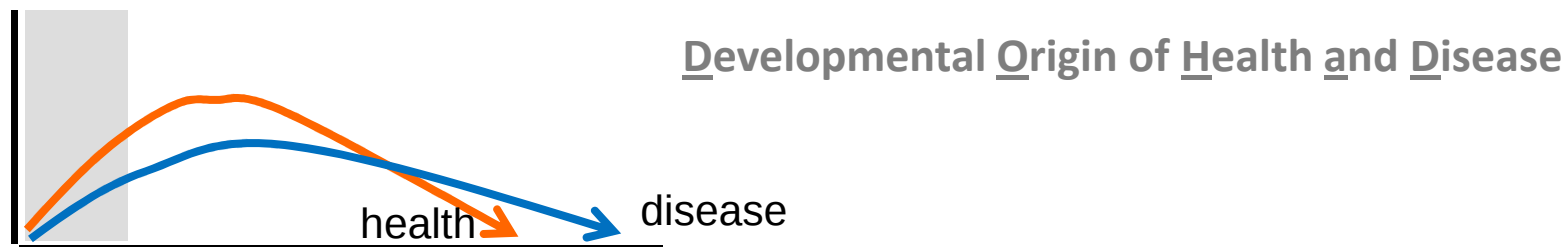


especially during the fetal/neonatal period

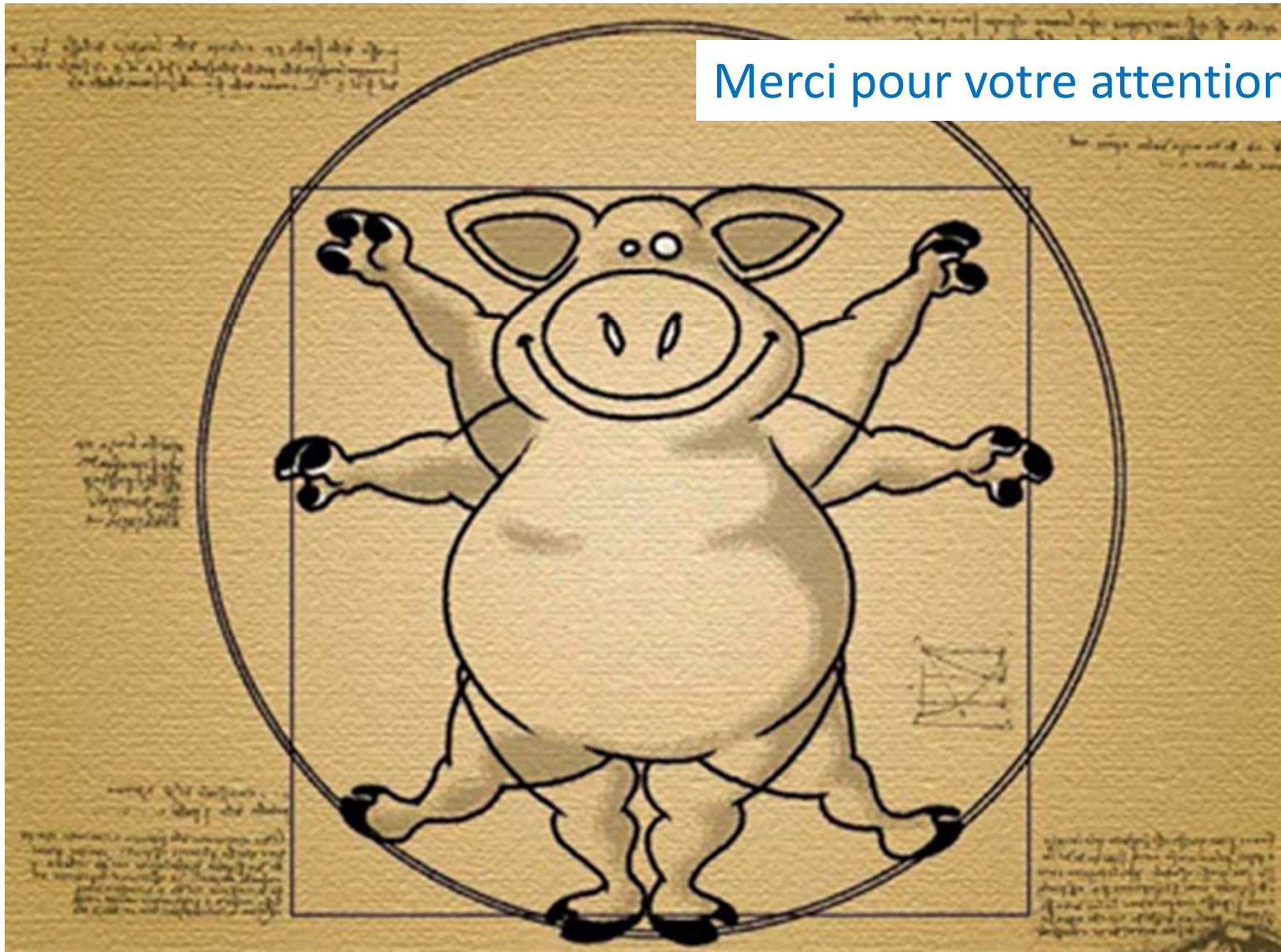


Conclusion

- Le triologue microbiote/systèmes immunitaire/métabolisme est important chez le nouveau-né: plasticité tissulaire
- Une meilleure connaissance du rôle de l'environnement nutritionnel permettra d'améliorer la fonctionnalité des formules infantiles
- Des modifications de la physiologie intestinale chez le nouveau-né ont des conséquences à long-terme



Merci pour votre attention ...



Le Huërou-Luron I., 14 juin 2013 Isabelle.luron@rennes.inra.fr