

Quels bénéfices santé de la matière grasse laitière et des membranes des globules gras du lait (MFGM) dans les préparations pour nourrissons ?

Titre en anglais : Health benefits of dairy lipids and MFGM in infant formula

Titre court : Quels bénéfices santé de la matière grasse laitière pour les nourrissons ?

Isabelle Le Huërou-Luron*, Marion Lemaire, Sophie Blat

INRA, INSERM, Univ Rennes, Institut Nutrition Métabolismes et Cancer, NuMeCan, Rennes, France

*Correspondance: Isabelle Le Huërou-Luron, INRA, NuMeCan, 16 Le Clos, F-35590 Saint-Gilles, France.

Tel: +33 (0)223 485 362. Fax: +33 (0)223 485 080. E-mail: Isabelle.luron@inra.fr

RESUME. Quels bénéfices santé de la matière grasse laitière et des membranes de globules gras du lait (MFGM) dans les préparations pour nourrissons ?

Le lait de femme est l'aliment le mieux adapté aux besoins du nouveau-né. Il est ainsi l'aliment de référence tant du point de vue de sa composition nutritionnelle que de celui de ses propriétés fonctionnelles, pour améliorer la formulation des préparations pour nourrissons (PPN). L'incorporation dans les PPN de matière grasse provenant de lait de vache ou de certains de ses composants tels que les membranes des globules gras du lait (MFGM pour *milk fat globule membrane*), en remplacement partiel des huiles végétales qui sont actuellement principalement utilisées, a des effets bénéfiques sur la santé du nouveau-né. Dans cette revue, les résultats des études cliniques sur l'impact des MFGM et de la matière grasse laitière introduits dans les PPN sur le développement psychomoteur et la prévalence des maladies infectieuses et digestives infantiles sont rapportés et étayés par les résultats d'études pré-cliniques récentes. L'incorporation de MFGM dans les PPN apporte un bénéfice sur le développement neurocognitif de l'enfant et une protection vis-à-vis d'agents infectieux, sans modifier sa croissance. L'effet bénéfique de la supplémentation des PPN avec de la matière grasse laitière et des MFGM d'origine bovine sur la digestion et la physiologie intestinale, ainsi que la protection contre des challenges inflammatoires est par ailleurs mis en évidence dans des études pré-cliniques réalisées chez les rongeurs et le porc. Des études complémentaires restent nécessaires pour affiner nos connaissances sur les mécanismes à l'origine de la fonctionnalité spécifique de la matière grasse laitière et en particulier des lipides apolaires et des glycoprotéines associés aux MFGM, et sur leurs effets potentiels sur la programmation de la santé de l'adulte.

Mots-clés: matière grasse laitière, lipide polaire, composition du lait, préparations pour nourrissons, santé infantile

Titre court : Quels bénéfices santé de la matière grasse laitière pour les nourrissons ?

ABSTRACT. Health benefits of dairy lipids and MFGM in infant formula

Human breast milk (HBM) is the gold standard for the early nutrition of the neonates. The best way to improve infant formulas (IFs) is to mimic both the composition and the structure of HBM components. Supplementation of IF with dairy lipids or bovine milk components such as milk fat globule membrane (MFGM), in partial replacement of plant oils that are currently mainly used, has health benefits for infants. In this article, results of clinical studies on the impact of IF supplementation with MFGM and dairy lipids on psychomotor development and infectious disease prevalence in infants, are reviewed and supported by recent pre-clinical studies. Numerous human studies have reported beneficial effects of MFGM supplementation on neurocognitive development and protection against infectious agents without deleterious impact on growth. Based on rodent and porcine studies, benefits of adding bovine MFGM and dairy lipids in IFs on gut digestion, physiology and protection against pathogens and inflammatory challenges have also been highlighted. However more randomized controlled trials testing IF supplementation with bovine milk fat, and specifically apolar lipids and associated glycoproteins, are to be performed to increase scientific-based knowledge, address safety concerns, and study its potential programming role of adult health.

Key words: bovine milk fat, polar lipid, milk composition, infant formula, infant health

INTRODUCTION

Le lait de femme est une source équilibrée de nutriments et de composés bioactifs assurant une croissance harmonieuse et un développement optimal des nourrissons. Sa composition évolue tout au long de la lactation, répondant ainsi aux besoins des nourrissons. Il constitue la référence en matière de nutrition des nourrissons nés à terme pendant les six premiers mois de vie. Ainsi, le meilleur moyen d'améliorer les préparations pour nourrissons (PPN) est-il d'imiter à la fois la composition et la structure des composants du lait de femme. Les concentrations en macronutriments des PPN sont maintenant bien définies. Une teneur idéale de 1,8 g de protéines / 100 kcal, très proche du lait de femme (tableau 1), est établie pour les PPN à base de protéines de lait de vache. Elle permet de limiter le risque d'une prise de poids trop rapide pendant la petite enfance, facteur de risque avéré pour la survenue d'un surpoids ou d'une obésité chez l'enfant (1, 2). La teneur de 10,3 à 11,4 g de lactose (principale source de glucides)/ 100 kcal de lait de femme est également la norme dans les PPN. La diversité et la concentration des autres oligosaccharides du lait de femme (qui représentent le troisième composant du lait après le lactose et les lipides ; 0,8-3 g / 100 kcal de lait de femme) ne peuvent cependant être aujourd'hui strictement reproduites du fait notamment de leur absence sur le marché. Enfin, alors que les teneurs en lipides du lait de femme et des PPN sont en moyenne de 5 à 6 g / 100 kcal, la composition lipidique des PPN diffère grandement de celle du lait de femme car elle est en général composée d'un mélange d'huiles végétales, sans utilisation de matières grasses laitières. Seul l'ajout d'acide docosahexaénoïque (DHA, 20-50 mg / 100 kcal) appartenant aux acides gras polyinsaturés à longue chaîne (AGPI-LC) de la famille n-3 et absent des huiles végétales a récemment été rendu obligatoire dans les PPN européennes. L'utilisation d'huiles végétales induit d'autres différences majeures au niveau de la structure des globules gras et des triglycérides, qui peuvent avoir un impact sur le développement physiologique des nouveau-nés (3).

Le présent article est une revue des données récentes de la littérature sur les effets de la structure et de la composition lipidique des PPN sur le développement neurocognitif et comportemental, la protection contre les infections, les fonctions barrières de l'intestin et la santé métabolique des enfants.

COMPARAISON DE LA COMPOSITION LIPIDIQUE ET DE LA STRUCTURE DES GLOBULES GRAS DU LAIT DE FEMME, DU LAIT DE VACHE ET DES PREPARATIONS POUR NOURRISSONS

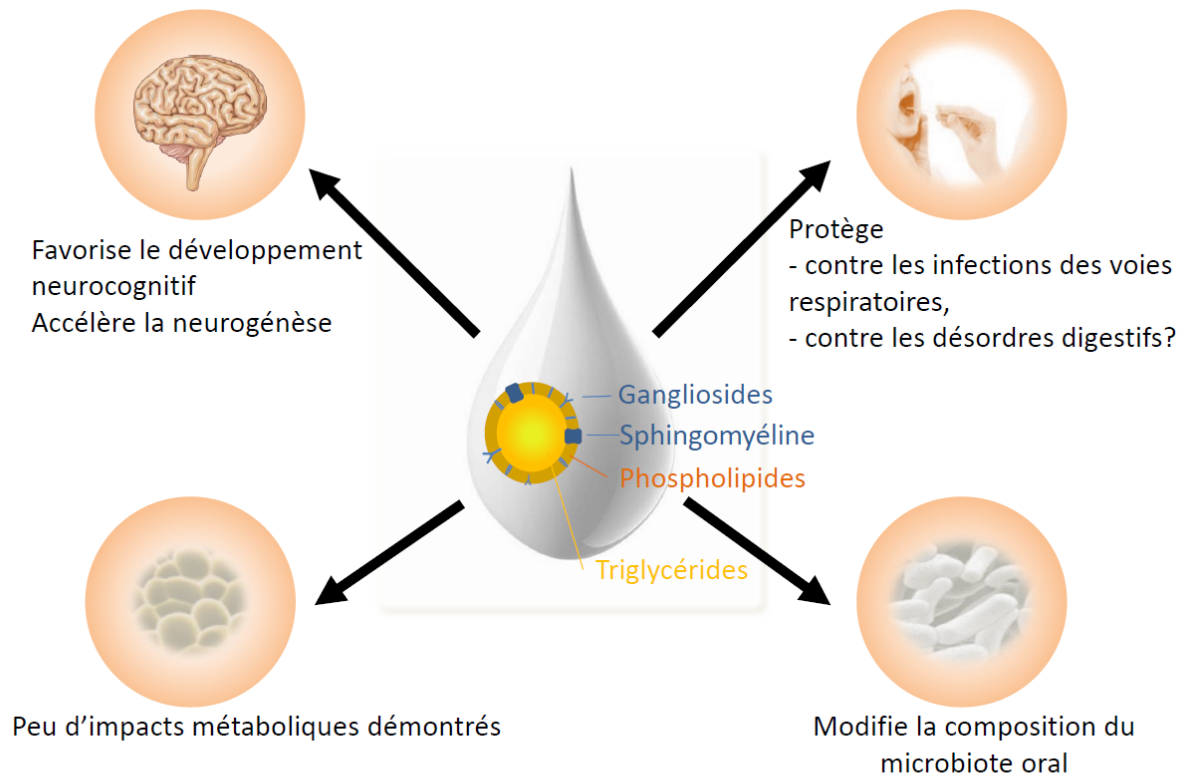
La teneur en énergie métabolisable du lait de femme et du lait de vache est d'environ 65 à 70 kcal / 100 ml, la moitié étant apportée par les lipides. La quantité totale de lipides ingérée par les nourrissons allaités au sein est estimée à environ 5,5 kg pendant les six premiers mois de vie (4). Les lipides dans les laits de femme et de vache représentent en moyenne 3,6 g / 100 ml, avec plus de 97% sous forme de triglycérides, de petites quantités de mono- et di-acylglycérides, environ 1% de phospholipides et 0,5% de stérols principalement sous forme de cholestérol (Tableau 1) (5). Les

lipides du lait se caractérisent par une grande diversité d'acides gras (plus de 400 acides gras avec des longueurs de chaîne et des niveaux de saturation variables), une grande variabilité d'AGPI-LC et une structure stéréospécifique unique de l'acide palmitique, principalement estérifié en position sn-2 (~ 70% dans le lait de femme et 45% dans le lait de vache), et des acides gras insaturés principalement en position sn-1,3 (l'acide oléique est le principal acide gras monoinsaturé et il représente 17-47% des acides gras totaux du lait). Le lait de femme contient un plus faible pourcentage d'acides gras saturés, incluant les acides gras à chaîne courte, que le lait de vache. Il est à noter que les teneurs en énergie et en macronutriments des laits de femme et de vache varient en fonction de la période de lactation, du moment de la journée et également au cours de la tétée. De plus, la composition lipidique de ces laits est grandement influencée par l'alimentation de la mère (6-9).

Les PPN sont formulées pour répondre aux besoins nutritionnels des nourrissons pendant les six premiers mois de vie. La composition lipidique des PPN, quantitativement proche des valeurs moyennes mesurées dans le lait mature de femme, dépend fortement des sources de matière grasse utilisées. Si les PPN contenant de la matière grasse laitière étaient la norme dans la première partie du 20ème siècle, leur nombre est aujourd'hui très limité. La plupart des PPN contiennent en effet de la matière grasse végétale apportée par un mélange d'huiles telles que l'huile de palme, l'huile de coprah, l'huile de tournesol ou l'huile de soja. Comme la matière grasse laitière, l'huile de coprah fournit des acides gras à chaînes courte et moyenne et l'huile de palme a une teneur élevée en acide palmitique. Cependant, selon les sources de matière grasse, l'acide palmitique diffère par le positionnement stéréospécifique des acides gras sur la molécule de glycérol. Ainsi par exemple, le pourcentage d'estérification à la position sn-2 est-il plus élevé dans la matière grasse laitière comparée à l'huile de palme. Cette position est d'une grande importance nutritionnelle, car les acides gras saturés à longue chaîne en position sn-2 sont plus efficacement digérés et absorbés (10). Les PPN contiennent généralement plus d'AGPI-LC des familles n-3 et n-6 que le lait maternel, les huiles végétales étant plus riches en AGPI-LC (sauf DHA). Les AGPI-LC n-3 représentent 1,9-3,7% du total des acides gras des PPN contre 0,85-3,6% des acides gras totaux dans le lait de femme et les AGPI-LC n-6 représentent 13,6-21,9% des acides gras totaux dans les PPN contre 11,6-26,0% du total des acides gras du lait de femme. Cependant, les rapports acide linoléique (LA ; 18:2n-6)/ acide α -linoléique (ALA ; 18:3n-3) et acide arachidonique (ARA ; 20:4n-6)/ acide docosahexaénoïque (22:6n-3) se situent dans la même gamme de valeurs dans les PPN et le lait de femme, du fait notamment de la supplémentation obligatoire en DHA des PPN, c'est-à-dire de 3,5 à 12 et de 1,0 à 4,0, respectivement (9).

L'ultrastructure de l'émulsion de la matière grasse représente une autre différence importante entre le lait de femme et les PPN. La matière grasse du lait de femme est organisée, sous sa forme native, en globules dispersés enveloppés par une membrane biologique appelée membrane des globules gras du lait (MFGM) provenant des cellules épithéliales de la glande mammaire qui sécrètent les globules gras. Ces derniers sont recouverts de trois couches: une couche protéique interne, une couche intermédiaire composée de phospholipides, et une couche externe constituée principalement de glycoprotéines de haut poids moléculaire et de complexes sphingomyéline/cholestérol. Les glycoprotéines du lait de femme présentent une structure oligosaccharidique ramifiée à leur surface, tandis que les oligosaccharides seraient faiblement présents, voire absents, dans le lait de vache. Les globules gras du lait ont un diamètre moyen d'environ 3 à 5 μm , mais présentent une large distribution de taille (de 0,1 à 15 μm) à la fois dans le

lait de femme et de vache. En revanche, dans les PPN, la matière grasse est dispersée dans la phase micellaire du fait de l'homogénéisation des huiles végétales en présence de protéines laitières. Ce procédé conduit à une micro-émulsion stable de lipides végétaux principalement stabilisés par des caséines sous forme de petites gouttelettes lipidiques de diamètre moyen inférieur à 0,5 µm sans revêtement membranaire (11) (Fig. 1).



Matière grasse du lait et membranes du globule gras. Effets sur la santé de l'enfant (image du cerveau de servier medical arts)

Figure 1 Matière grasse du lait et membranes du globule gras. Effets sur la santé de l'enfant.

QUELS SONT LES BENEFICES SANTE DES PREPARATIONS POUR NOURRISSONS SUPPLEMENTEES EN MFGM?

Les MFGM ont une structure complexe et contiennent des protéines spécifiques de la membrane (principalement des glycoprotéines représentant 70% de la matière sèche des MFGM), des lipides polaires (phospholipides et glycosphingolipides représentant 25% de la matière sèche des MFGM), mais aussi des lipides apolaires comme le cholestérol (2% de la matière sèche des MFGM) et les cérebrosides (3% de la matière sèche des MFGM) (12). Deux cents à 250 protéines ont été identifiées par une approche protéomique (qui permet l'identification de l'ensemble des protéines d'une matrice) dans les laits de femme et de vache (13). L'intérêt croissant pour compléter les PPN avec les MFGM repose donc sur les propriétés bioactives des composants individuels des MFGM dont les impacts bénéfiques ont été avérés sur le développement du cerveau et les fonctions cognitives, l'immunité et la physiologie intestinale (Fig.1). Cet intérêt est renforcé par les avantages apportés par

la combinaison de ces composants. En effet, la persistance des globules gras laitiers dans l'intestin proximal permet le relargage de molécules bioactives dans l'intestin distal, contribuant ainsi à leurs impacts physiologiques (14).

Les MFGM favorisent le développement du cerveau

Une large étude observationnelle (regroupant plus de 17000 nourrissons en bonne santé) a clairement démontré que le développement cognitif du nourrisson allaité au sein était supérieur à celui des nourrissons alimentés avec des PPN, suggérant que les composants du lait de femme favorisent le développement neurologique optimal des nourrissons (15). Les résultats d'un essai randomisé incluant des nourrissons âgés de moins de 2 mois et nourris avec une PPN expérimentale à teneur énergétique et protéique modérée et enrichie en MFGM, ont montré une association positive entre la supplémentation en MFGM de la PPN et le développement neurocognitif des nourrissons. À 12 mois, le score cognitif (évalué par le test de Bayley Scales of Infant and Toddler development) était significativement plus élevé dans le groupe recevant une PPN expérimentale supplémentée avec des MFGM que dans le groupe recevant une PPN standard, le ramenant au niveau de celui du groupe nourri au sein (16). Des effets bénéfiques sur la régulation des émotions et du comportement ont également été rapportés chez des enfants d'âge préscolaire qui consommaient un lait chocolaté supplémenté en MFGM pendant 4 mois (17). Les mécanismes d'action des MFGM au niveau central ont été approchés grâce à l'utilisation de l'imagerie par résonance magnétique du cerveau dans des études pré-cliniques utilisant le porcelet comme modèle du nourrisson humain. La supplémentation en MFGM combinée à une supplémentation en prébiotiques et lactoferrine a ainsi induit une réorganisation spatiale de la substance grise et de la substance blanche du cerveau, qui a été interprétée par les auteurs comme le résultat d'une accélération du développement cérébral postnatal précoce (18). Cependant, la molécule ou la combinaison de molécules bioactives incluant les gangliosides, la sphingomyéline, l'acide sialique ou le cholestérol, qui seraient le support de ces bénéfices ne sont pas encore clairement définies. Une PPN supplémentée avec des gangliosides ou de la sphingomyéline d'origine laitière a amélioré le développement moteur, neurocomportemental et cognitif des nouveau-nés humains (19, 20). Dans une étude chez l'animal, une supplémentation en glycomacropéptide issu de la caséine, en tant que fournisseur d'acide sialique, était associée à un apprentissage plus rapide des tâches difficiles, à une concentration plus importante en acide sialique lié dans le cortex frontal et à une expression plus élevée des gènes impliqués dans le processus de l'apprentissage dans l'hippocampe des porcelets (21). Il a également été rapporté que le cholestérol jouerait un rôle important dans la plasticité synaptique, l'apprentissage et la mémoire puisque des rats recevant un régime supplémenté en cholestérol présentaient de meilleures performances d'apprentissage et de mémoire que des rats recevant un régime normal (22). Des études supplémentaires sont donc nécessaires pour décrypter les mécanismes par lesquels les MFGM opèrent. Des données récentes obtenues chez des souris nourries avec un régime imitant étroitement la structure lipidique du lait maternel (grosses gouttelettes lipidiques recouvertes de phospholipides de lait) ont démontré une meilleure performance dans les tâches de mémoire à court terme, à l'adolescence et à l'âge adulte, suggérant que la structure des lipides serait également une cible d'amélioration fonctionnelle des PPN (23).

Les MFGM limitent les infections et renforcent l'intégrité de la barrière intestinale en condition de stress

Il est bien établi que les enfants nourris avec des PPN sont plus sujets aux otites et aux infections des voies respiratoires et digestives que ceux allaités au sein au cours de leur première année de vie. La première étude réalisée auprès de jeunes enfants recevant un complément alimentaire enrichi en MFGM a révélé une diminution du nombre de jours de fièvre chez les jeunes enfants européens âgés de 2,5 à 6 ans (distribution pendant 4 mois), sans aucun impact sur le taux de prévalence des diarrhées, des constipations et de la toux (17). Timby et al. (24) ont confirmé cet effet préventif des MFGM sur les infections chez de jeunes enfants suédois recrutés avant l'âge de 2 mois et nourris avec une PPN enrichie en globules gras laitiers jusqu'à l'âge de 6 mois. Un plus faible nombre de cas d'otites aiguës et une moindre utilisation d'antipyrétiques au cours de l'intervention ont été observés chez les nourrissons recevant une PPN enrichie en MFGM par rapport aux nourrissons nourris avec une PPN non supplémentée. Les glycoprotéines incorporées aux MFGM (comme la butyrophiline, la lactadhérine, les mucines, la lactoferrine) et les lipides (gangliosides) pourraient participer à ces effets anti-infectieux en empêchant l'adhérence des agents pathogènes à l'épithélium (25, 26).

Les résultats des études cliniques concernant l'effet préventif de la diarrhée infantile par la supplémentation en MFGM des PPN sont controversés dans la littérature. Dans une étude réalisée chez des nourrissons péruviens âgés de 6 à 11 mois, la distribution quotidienne de 40 g d'un complément alimentaire à base d'amidon de maïs et de protéines apportées soit par un concentré de protéines sériques enrichi en MFGM ou par une quantité équivalente de protéines laitières, pendant 6 mois, a réduit la prévalence de la diarrhée aiguë (3,84% dans le groupe MFGM contre 4,37% dans le groupe témoin, $P < 0,05$) (27). En revanche, un essai prospectif dans lequel des nourrissons indiens âgés de 8 à 24 mois recevaient quotidiennement 2 g de lipides complexes contenant 10 à 20 fois plus de phospholipides que les PPN classiques n'a pas montré d'effet préventif sur la diarrhée à rotavirus (28). Il est à noter que l'incidence de l'infection à rotavirus était étonnamment faible dans cet essai, entravant l'évaluation de l'efficacité de la supplémentation. De même, une PPN enrichie en MFGM n'a pas modifié les scores de diarrhée ou d'inconfort abdominal dans une étude incluant des enfants belges (17). Enfin, dans un essai multicentrique incluant des nouveau-nés nés à terme français et italiens âgés de moins de 14 jours, l'évaluation de l'innocuité de PPN enrichies avec une fraction MFGM riche en protéines ou une fraction MFGM riche en lipides (en comparaison avec une PPN standard) n'a pas révélé de différences entre les groupes en termes de diarrhées, d'inconforts digestifs et d'infections des oreilles, respiratoires ou digestives (29). Un taux plus élevé d'eczéma a été mis en évidence dans le groupe recevant une PPN enrichie avec une fraction MFGM riche en protéines (29), bien que cet effet négatif n'ait jamais été décrit dans d'autres études utilisant la même fraction MFGM (16). Ces résultats peu concluants observés pour la prévention de la diarrhée dans les essais cliniques contrastent avec les effets bénéfiques sur la barrière épithéliale intestinale rapportés dans les études pré-cliniques chez l'animal. En effet, dix jours de distribution d'une préparation supplémentée en MFGM à des ratons à partir du 5^{ème} jour de vie ont normalisé la croissance intestinale qui était retardée chez les ratons alimentés avec une préparation standard comparés aux ratons allaités par leur mère (30). Plus précisément, les MFGM ont restauré l'architecture des villosités et des cryptes intestinales et ont maintenu la prolifération des cellules cryptiques, ainsi que le nombre de cellules caliciformes et de cellules de Paneth qui ont des propriétés de défense et antimicrobiennes. De plus, la supplémentation en MFGM a augmenté l'expression des protéines des jonctions serrées sans modifier la perméabilité intestinale au FITC-dextran. Chez des porcelets nouveau-nés, nous avons également mis en évidence un effet trophique des MFGM sur la muqueuse intestinale sans aucun impact sur la perméabilité épithéliale mesurée ex-

vivo en chambres d'Ussing (31). Chez le rat soumis à des stress infectieux induits par des bactéries pathogènes telles que *Clostridium difficile* ou *Listeria monocytogenes*, l'effet protecteur des MFGM a été associé à la stimulation de la sécrétion de mucines et à la prévention de l'adhérence des pathogènes à la muqueuse intestinale (25, 30). L'incorporation de matière grasse laitière enrichie en MFGM dans l'alimentation de souris soumises à un challenge inflammatoire (par injection intrapéritonéale de LPS) a diminué l'inflammation et la perméabilité intestinales (32). Ces effets pourraient être en partie liés à la présence de gangliosides qui inhiberaient la dégradation des protéines des jonctions serrées (occludine) induite par une inflammation aiguë en réponse à un challenge LPS (33). Ainsi, l'implication des MFGM et de ses composants dans la protection de l'intégrité de la barrière intestinale est démontrée dans des conditions de challenge inflammatoire ou infectieux, suggérant un effet protecteur de la barrière intestinale principalement dans des conditions inflammatoires aiguës.

Impact métabolique des MFGM

Aucun effet sur la croissance du nourrisson (16, 29) et peu d'effets sur les paramètres métaboliques, tels qu'une élévation de la concentration sérique de cholestérol (34), ou aucune différence dans la concentration de cholestérol total mais une concentration plus élevée de LDL-cholestérol (35), ont été rapportés avec la supplémentation en MFGM. De même, une PPN contenant de grosses gouttelettes lipidiques enrobées de phospholipides consommée par des nourrissons asiatiques pendant les 4 premiers mois de la vie a permis de maintenir une croissance adéquate, similaire à celle observée avec une PPN standard (36). Des études expérimentales récentes ont par ailleurs mis en évidence l'importance de la structure des globules gras du lait sur l'adiposité et le métabolisme des individus sans aucun effet sur la croissance. En effet, une PPN contenant de grosses gouttelettes lipidiques produites à partir d'huile végétale et recouvertes de phospholipides issus de globules gras du lait (concept infant formula Nuturis®), entraînant une distribution granulométrique et une composition interfaciale proches du lait de femme (37), distribués à des souriceaux, a réduit le dépôt adipeux, les niveaux plasmatiques de leptine et de résistine, la glycémie et la lipidémie chez les adultes placés en situation d'alimentation hyper-énergétique (38). La structure des gouttelettes et la présence des phospholipides ont tous deux contribué à l'effet protecteur observé (39). L'effet de la taille des globules gras passerait par la modulation de régulateurs clés de l'activité métabolique tels que les protéines PPAR γ , CCAAT / RXR dont l'expression est diminuée dans le tissu adipeux blanc des adultes les ayant reçu dans le jeune âge, et une réduction de l'hypertrophie adipocytaire (40). Le comportement au cours de la digestion de ces globules gras spécifiques de la matière grasse laitière n'est cependant pas connu (11). La distribution de cette matrice lipidique complexe à de jeunes rats présentant un retard de croissance intra-utérin a également amélioré leur statut métabolique et réduit leur adiposité au stade adulte (41). Cet effet bénéfique était associé à une diminution de l'expression des gènes de la leptine au niveau du tissu adipeux abdominal et du gène de l'IGF-1 hépatique.

Ainsi, la complexité de la composition et de la structure des MFGM agit-elle sur de nombreuses fonctions. Cependant, tous les composants protéiques et lipidiques des MFGM ne sont pas disponibles pour la formulation des PPN. La réintroduction de la matière grasse du lait de vache qui est proche de celle du lait de femme à de nombreux égards, comme la présence de MFGM, une concentration similaire en AGPI n-3, une teneur en triglycérides voisine et un pourcentage élevé d'estérification du palmitate en position sn-2, pourrait être une alternative intéressante pour mimer

au mieux les bénéfices santé du lait maternel observés chez les nourrissons et à l'âge adulte (9, 11, 42).

QUELS BÉNÉFICES DE LA MATIÈRE GRASSE LAITIÈRE DANS LES PRÉPARATIONS POUR NOURRISSONS ?

L'introduction de matière grasse laitière dans les PPN modifie la structure de l'émulsion et sa composition en lipides polaires et apolaires, ce qui pourrait également entraîner des changements de la biodisponibilité de protéines potentiellement bioactives (43). Une étude clinique récente réalisée sur une cohorte de nouveau-nés âgés de moins de 3 semaines et suivis pendant 4 mois a montré qu'une PPN contenant un mélange de matière grasse laitière et d'huiles végétales permettait de maintenir une croissance des nourrissons identique à celle observée chez des nourrissons alimentés avec une PPN contenant uniquement des huiles végétales en tant que sources lipidiques et n'entraînait aucun trouble digestif, ni de modifications comportementales (44). Une incorporation plus importante des AGPI-LC de la famille des n-3 dans les membranes des globules rouges a de plus été mesurée chez les nourrissons alimentés avec une PPN contenant un mélange de matière grasse laitière et d'huiles végétales comparée à ceux recevant une PPN contenant uniquement des huiles végétales (45). Par ailleurs, des avantages de l'introduction de la matière grasse laitière dans les PPN ont été rapportés dans des études expérimentales utilisant des modèles animaux rongeur et porc. Dans un modèle murin présentant une inflammation cérébrale précoce induite par le LPS, le remplacement partiel des huiles végétales par de la matière grasse laitière a eu un effet protecteur en limitant les conséquences néfastes de l'exposition au LPS sur la neurogenèse et la mémoire spatiale (46). Chez des porcelets nouveau-nés alimentés avec une PPN dès la naissance, la présence de matière grasse laitière supplémentée en MFGM a modifié la dynamique de digestion des protéines laitières (résistance plus élevée de la caséine et de la β -lactoglobuline à la digestion) comparé à des PPN contenant comme sources lipidiques, uniquement des huiles végétales ou des huiles végétales plus des MFGM (31). Cet effet sur la digestion des protéines pourrait être lié aux modifications de la composition de l'interface des globules gras (47). L'introduction de la matière grasse laitière a également modifié la composition du contenu luminal de l'intestin, en augmentant les peptides issus de la β -caséine et en diminuant les lipides présents dans le contenu jéjunal des porcelets alimentés avec des PPN à base d'un mélange de matière grasse laitière, MFGM et d'huiles végétales comparé à ceux recevant des PPN à base d'huiles végétales exclusivement. De plus, les contenus intestinaux des porcelets nourris avec des PPN contenant de la matière grasse laitière et des MFGM présentaient des quantités plus élevées d'acides gras saturés à chaîne moyenne, de phosphatidylcholine et de sphingomyéline (31). L'ajout de matière grasse laitière a également accéléré la maturation du système immunitaire intestinal, la rapprochant de celle observée chez les porcelets nourris à la mère (31). Les impacts à long terme de l'introduction de la matière grasse laitière dans les PPN sur la physiologie intestinale et le métabolisme ont récemment été évalués chez les adultes. L'introduction de lipides laitiers a eu un impact bénéfique sur la fonction immunitaire intestinale. En effet, chez les porcs adultes nourris avec une PPN contenant de la matière grasse laitière dans la petite enfance, les sécrétions pro-inflammatoires de cytokines (TNF α et IL-8) d'explants iléaux en réponse à un challenge LPS ont été diminuées par rapport aux porcs adultes nourris avec une PPN contenant des huiles végétales (48). Par conséquent, l'introduction de la matière grasse laitière dans les PPN peut réduire l'écart entre la physiologie et la santé des

nourrissons nourris au sein et ceux nourris au biberon, avec une efficacité plus élevée que l'introduction de MFGM uniquement, comme le démontrent ces études animales. Il est à noter que l'introduction de matière grasse de lait de vache apporte également une fraction de MFGM qui pourrait représenter 2 à 6% de la masse grasse laitière (49).

Plus récemment, l'interaction entre la matrice lipidique et le microbiote intestinal a été étudié. Le microbiote des nourrissons alimentés avec des PPN est généralement associé à une richesse et une diversité bactériennes plus élevées et à une composition taxonomique différente de celui des nourrissons allaités au sein. Une étude récente de Timby et al (50) sur le microbiote oral de nouveau-nés âgés de 4 mois a confirmé que les nouveau-nés nourris avec une PPN présentait une richesse bactérienne plus élevée que ceux allaités au sein, sans aucune différence de richesse bactérienne entre la PPN standard et celle supplémentée en MFGM. Cependant, des différences taxonomiques apparaissent entre les microbiotes oraux de ces trois groupes de nourrissons. De même, la composition du microbiote fécal différait entre les porcelets nourris avec des PPN contenant de la matière grasse laitière associée à des MFGM ou un mélange d'huiles végétales uniquement comme source lipidique ou élevés sous leur mère (31). Il est à noter que nos récents travaux montrent que la composition de la matrice lipidique des PPN programment la composition du microbiote du porcelet jusqu'au stade adulte (51).

CONCLUSION

En conclusion, de nombreuses études cliniques ont rapporté des effets bénéfiques de la supplémentation en MFGM des PPN sur le développement neurocognitif et la protection contre les agents infectieux, sans impact délétère sur la croissance (Figure 1). De plus, les avantages de l'introduction des MFGM bovines et de la matière grasse laitière dans les PPN sur la digestion intestinale, la physiologie intestinale et la protection contre les agents pathogènes ont également été mis en évidence dans de nombreuses études animales.

Les lipides du lait maternel sont extrêmement complexes et diversifiés et leurs rôles synergiques sur la santé ne sont pas encore complètement élucidés. L'introduction de matière grasse laitière, incluant des MFGM, semble être un moyen pertinent pour améliorer la qualité des PPN. Cependant, de nouvelles études contrôlées randomisées évaluant la nature et la fonction des matrices lipidiques doivent être réalisées pour accroître les connaissances scientifiques et vérifier la sécurité de ces préparations (9, 52). Des études animales récentes ont rapporté des effets prometteurs quant à l'impact de l'introduction de la matière grasse laitière dans les PPN sur la santé métabolique et la physiologie intestinale de l'adulte (48, 51), mais les mécanismes sous-jacents doivent encore être mieux compris pour parvenir à une utilisation optimale de la matière grasse laitière dans l'alimentation infantile.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Tableau 1. Composition comparée du lait de femme du lait de vache et des préparations pour nourrissons.

/ 100 ml	Lait de femme	Lait de vache	Préparation pour nourrissons ¹
Energie (Kcal)	65-70 (57-83)	67.4 (65-71.2)	60-70
Protéines (g)	1.20 (0.9-1.7)	3.25 (3.1-3.8)	1.1-2.1
Caséines (g)	0.37 (0.32-0.42)	2.51 (2.46-2.80)	0.4-0.8
α-Caséines (%)	11.8 (11.1-12.5)	48.5 (48.3-48.5)	
β- Caséines (%)	64.8 (62.5-66.7)	35.8 (35.8-37.9)	
κ- Caséines (%)	23.5 (22.2-25.0)	12.7 (12.7-13.8)	
Taille des micelles (nm)	64	182	
Protéines sériques (g)	0.76 (0.68-0.83)	0.57 (0.55-0.70)	0.6-1.3
β-lactoglobuline (%)	Absent	20.1 (18.4-20.1)	
α-lactalbumine (%)	42.4 (30.3-45.4)	53.6 (52.9-53.6)	
Immunoglobulines (%)	18.2 (15.1-19.7)	11.7 (10.1-11.7)	
Albumine sérique (%)	7.6 (4.5-9.1)	6.2 (5.5-7.7)	
Lactoferrine (%)	30.3	8.4	
Lysozyme (%)	1.66	Traces	
Caséines/ Protéines sériques	30-40/60-70	80/20	40/60
Lipides (g)	3.2-3.6 (1.2-5.2)	3.6 (1.2-7.9)	2.6-4
Triglycérides (%)	98.1-98.8	97.0	
Phospholipides (%)	0.26-0.8	1.5	≤7
Cholestérol (mg/100mL)	10-20	1.0-33	Absent
% d'acides gras relativement aux acides gras totaux			
Acide Butyrique (C4:0)	0.1	1.4 (1.4-3.3)	nq ²
Acide Caproïque (C6:0)	0.2	2.1 (1.6-2.2)	0.1
Acide Caprylique (C8:0)	0.3 (0.1-0.3)	1.7 (1.3-1.8)	1.0-1.5
Acide Caprique (C10:0)	2.0 (1.1-2.1)	3.5 (3.0-3.6)	0.9-1.3
Acide Laurique (C12:0)	6.8 (3.1-7.2)	3.9 (3.1-4.0)	7.8-11.5
Acide Myristique (C14:0)	10.4 (5.1-10.9)	12.6 (13.0-14.2)	4.0-5.5
Acide Palmitique (C16:0)	28.1 (20.2-29.6)	29.5 (24.0-42.7)	18.2-25.4
Acide Palmitoléique(C16:1)	3.5 (3.5-5.7)	1.7	0.1-0.2
Acide Stéarique (C18:0)	6.9 (6.0-8.6)	13.3 (5.7-13.7)	3.5-4.0

	Acide Oléique (C18:1)	33.6 (33.3-46.4)	26.3 (16.7-27.1)	28.4-40.8
	AGPI n-6			
	Acide Linoléique (C18:2)	17 (6.0-24)	2.9 (1.6-3.0)	13.3-18.5
	Acide Arachidonique (C20:4)	0.5 (0.25-0.75)		Ajouté :0.2-0.6 / Sans addition : nq
	AGPI n-3			
	Acide α -linoléique (C18:3)	1.7 (1.0-3.4)	1.1 (0.5-1.8)	1.6-2.4
	Acide Docosahexaénoïque (C22:6)	0.32 (0.10-0.60)		Ajouté :0.2-0.3 / Sans addition : nq
Glucides (g)		7.4-7.8 (6.0-9.6)	4.5	5.4-9.5
	Lactose (%)	85	100	47-100
	Oligosaccharides (%)	0.5-2.0	Traces	
	Maltodextrine	Absent	Absent	1.1-2.6
Minéraux (g)		0.21	0.90	0.25-0.50
	Na (mg)	16	48	12-42
	Ca (mg)	33	125	30-98
	K (mg)	16.5	100	36-112
	Fe (mg)	0.05	0.03	0.2-0.9
	Mg (mg)	5	10	
	P (mg)	20	84	

Valeurs moyennes, et entre parenthèses les valeurs minimales-maximales, rapportées dans littérature.

¹La composition lipidique des préparations pour nourrissons (PPN) fournie dans ce tableau est celle d'une PPN à base de mélange d'huiles végétales incluant l'huile de palme et l'huile de noix de coco, en tant qu'exemple d'une PPN formulée avec un mélange d'huiles végétales comme sources lipidiques;

²Nq, quantité non quantifiable (< 0.05%).

Tableau adapté de (9, 53-55).

Références

1. Koletzko B, von Kries R, Closa R, Escribano J, Scaglioni S, Giovannini M, et al. Lower protein in infant formula is associated with lower weight up to age 2 y: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(6):1836-45. Epub 2009/04/24. doi: 10.3945/ajcn.2008.27091. PubMed PMID: 19386747.
2. Weber M, Grote V, Closa-Monasterolo R, Escribano J, Langhendries JP, Dain E, et al. Lower protein content in infant formula reduces BMI and obesity risk at school age: follow-up of a randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2014;99(5):1041-51. Epub 2014/03/14. doi: 10.3945/ajcn.113.064071. PubMed PMID: 24622805.
3. Le Huerou-Luron I, Blat S, Boudry G. Breast- v. formula-feeding: impacts on the digestive tract and immediate and long-term health effects. *Nutr Res Rev.* 2010;23(1):23-36. Epub 2010/05/11. doi: 10.1017/s0954422410000065. PubMed PMID: 20450531.
4. Koletzko B, Agostoni C, Bergmann R, Ritzenthaler K, Shamir R. Physiological aspects of human milk lipids and implications for infant feeding: a workshop report. *Acta Paediatr.* 2011;100(11):1405-15. Epub 2011/05/04. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02343.x. PubMed PMID: 21535133.
5. Bourlieu C, Bouzerzour K, Ferret-Bernard S, Bourgot CL, Chever S, Ménard O, et al. Infant formula interface and fat source impact on neonatal digestion and gut microbiota. *European Journal of Lipid Science and Technology.* 2015;117(10):1500-12. doi: 10.1002/ejlt.201500025.
6. Lock AL, Bauman DE. Modifying milk fat composition of dairy cows to enhance fatty acids beneficial to human health. *Lipids.* 2004;39(12):1197-206. Epub 2005/03/02. PubMed PMID: 15736916.
7. Jensen CL. Effects of n-3 fatty acids during pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(6 Suppl):1452S-7S. Epub 2006/07/18. PubMed PMID: 16841854.
8. Innis SM. Human milk: maternal dietary lipids and infant development. *Proc Nutr Soc.* 2007;66(3):397-404. Epub 2007/07/20. doi: 10.1017/S0029665107005666. PubMed PMID: 17637092.
9. Delplanque B, Gibson R, Koletzko B, Lapillonne A, Strandvik B. Lipid Quality in Infant Nutrition: Current Knowledge and Future Opportunities. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;61(1):8-17. Epub 2015/04/18. doi: 10.1097/mpg.0000000000000818. PubMed PMID: 25883056; PubMed Central PMCID: PMC4927316.
10. Innis SM. Dietary triacylglycerol structure and its role in infant nutrition. *Adv Nutr.* 2011;2(3):275-83. Epub 2012/02/15. doi: 10.3945/an.111.000448. PubMed PMID: 22332059; PubMed Central PMCID: PMC3090172.
11. Bourlieu C, Deglaire A, de Oliveira SC, Ménard O, Le Gouar Y, Carrière F, et al. Towards infant formula biomimetic of human milk structure and digestive behaviour. *OCL.* 2017;24(2):D206.
12. Dewettinck K, Rombaut R, Thienpont N, Le TT, Messens K, Van Camp J. Nutritional and technological aspects of milk fat globule membrane material. *International Dairy Journal.* 2008;18(5):436-57. doi: <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2007.10.014>.
13. Hernell O, Timby N, Domellof M, Lonnerdal B. Clinical Benefits of Milk Fat Globule Membranes for Infants and Children. *J Pediatr.* 2016;173 Suppl:S60-5. Epub 2016/05/29. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.02.077. PubMed PMID: 27234413.
14. Bourlieu C, Deglaire A, de Oliveira SC, Ménard O, Le Gouar Y, Carrière F, et al. Vers des formules infantiles biomimétiques de la structure du lait maternel et de son comportement digestif ? *Cahiers de Nutrition et de Diététique.* 2018;53(4):218-31. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cnd.2017.12.002>.
15. Kramer MS, Aboud F, Mironova E, Vanilovich I, Platt RW, Matush L, et al. Breastfeeding and child cognitive development: new evidence from a large randomized trial. *Arch Gen Psychiatry.* 2008;65(5):578-84. Epub 2008/05/07. doi: 10.1001/archpsyc.65.5.578. PubMed PMID: 18458209.
16. Timby N, Domellof E, Hernell O, Lonnerdal B, Domellof M. Neurodevelopment, nutrition, and growth until 12 mo of age in infants fed a low-energy, low-protein formula supplemented with bovine milk fat globule membranes: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2014;99(4):860-8. Epub 2014/02/07. doi: 10.3945/ajcn.113.064295. PubMed PMID: 24500150.

17. Veereman-Wauters G, Staelens S, Rombaut R, Dewettinck K, Deboutte D, Brummer RJ, et al. Milk fat globule membrane (INPULSE) enriched formula milk decreases febrile episodes and may improve behavioral regulation in young children. *Nutrition*. 2012;28(7-8):749-52. Epub 2012/02/07. doi: 10.1016/j.nut.2011.10.011. PubMed PMID: 22305534.
18. Mudd AT, Alexander LS, Berding K, Waworuntu RV, Berg BM, Donovan SM, et al. Dietary Prebiotics, Milk Fat Globule Membrane, and Lactoferrin Affects Structural Neurodevelopment in the Young Piglet. *Front Pediatr*. 2016;4:4. Epub 2016/02/13. doi: 10.3389/fped.2016.00004. PubMed PMID: 26870719; PubMed Central PMCID: PMC4740374.
19. Gurnida DA, Rowan AM, Idjradinata P, Muchtadi D, Sekarwana N. Association of complex lipids containing gangliosides with cognitive development of 6-month-old infants. *Early Hum Dev*. 2012;88(8):595-601. Epub 2012/02/01. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2012.01.003. PubMed PMID: 22289412.
20. Tanaka K, Hosozawa M, Kudo N, Yoshikawa N, Hisata K, Shoji H, et al. The pilot study: sphingomyelin-fortified milk has a positive association with the neurobehavioural development of very low birth weight infants during infancy, randomized control trial. *Brain Dev*. 2013;35(1):45-52. Epub 2012/05/29. doi: 10.1016/j.braindev.2012.03.004. PubMed PMID: 22633446.
21. Wang B, Yu B, Karim M, Hu H, Sun Y, McGreevy P, et al. Dietary sialic acid supplementation improves learning and memory in piglets1–3. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(2):561-9. doi: 10.1093/ajcn/85.2.561.
22. Ya BL, Liu WY, Ge F, Zhang YX, Zhu BL, Bai B. Dietary cholesterol alters memory and synaptic structural plasticity in young rat brain. *Neurol Sci*. 2013;34(8):1355-65. Epub 2012/11/29. doi: 10.1007/s10072-012-1241-4. PubMed PMID: 23187788.
23. Schipper L, van Dijk G, Broersen LM, Loos M, Bartke N, Scheurink AJ, et al. A Postnatal Diet Containing Phospholipids, Processed to Yield Large, Phospholipid-Coated Lipid Droplets, Affects Specific Cognitive Behaviors in Healthy Male Mice. *J Nutr*. 2016;146(6):1155-61. Epub 2016/05/06. doi: 10.3945/jn.115.224998. PubMed PMID: 27146919.
24. Timby N, Hernell O, Vaarala O, Melin M, Lonnerdal B, Domellof M. Infections in infants fed formula supplemented with bovine milk fat globule membranes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;60(3):384-9. Epub 2015/02/26. doi: 10.1097/mpg.0000000000000624. PubMed PMID: 25714582.
25. Sprong RC, Hulstein MF, Lambers TT, van der Meer R. Sweet buttermilk intake reduces colonisation and translocation of *Listeria monocytogenes* in rats by inhibiting mucosal pathogen adherence. *Br J Nutr*. 2012;108(11):2026-33. Epub 2012/03/01. doi: 10.1017/s0007114512000165. PubMed PMID: 22370235.
26. Fuller KL, Kuhlenschmidt TB, Kuhlenschmidt MS, Jimenez-Flores R, Donovan SM. Milk fat globule membrane isolated from buttermilk or whey cream and their lipid components inhibit infectivity of rotavirus in vitro. *J Dairy Sci*. 2013;96(6):3488-97. Epub 2013/04/04. doi: 10.3168/jds.2012-6122. PubMed PMID: 23548280.
27. Zavaleta N, Kvistgaard AS, Graverholt G, Respicio G, Guija H, Valencia N, et al. Efficacy of an MFGM-enriched complementary food in diarrhea, anemia, and micronutrient status in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;53(5):561-8. Epub 2011/06/04. doi: 10.1097/MPG.0b013e318225cdaf. PubMed PMID: 21637131.
28. Poppitt SD, McGregor RA, Wiessing KR, Goyal VK, Chitkara AJ, Gupta S, et al. Bovine complex milk lipid containing gangliosides for prevention of rotavirus infection and diarrhoea in northern Indian infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;59(2):167-71. Epub 2014/07/16. doi: 10.1097/mpg.0000000000000398. PubMed PMID: 25023444.
29. Billeaud C, Puccio G, Saliba E, Guillois B, Vaysse C, Pecquet S, et al. Safety and tolerance evaluation of milk fat globule membrane-enriched infant formulas: a randomized controlled multicenter non-inferiority trial in healthy term infants. *Clin Med Insights Pediatr*. 2014;8:51-60. Epub 2014/12/03. doi: 10.4137/CMPed.S16962. PubMed PMID: 25452707; PubMed Central PMCID: PMC4219856.

30. Bhinder G, Allaire JM, Garcia C, Lau JT, Chan JM, Ryz NR, et al. Milk Fat Globule Membrane Supplementation in Formula Modulates the Neonatal Gut Microbiome and Normalizes Intestinal Development. *Sci Rep.* 2017;7:45274. Epub 2017/03/30. doi: 10.1038/srep45274. PubMed PMID: 28349941; PubMed Central PMCID: PMC5368573.
31. Le Huerou-Luron I, Bouzerzour K, Ferret-Bernard S, Menard O, Le Normand L, Perrier C, et al. A mixture of milk and vegetable lipids in infant formula changes gut digestion, mucosal immunity and microbiota composition in neonatal piglets. *Eur J Nutr.* 2018;57:463-76. Epub 2016/10/17. doi: 10.1007/s00394-016-1329-3. PubMed PMID: 27744547.
32. Snow DR, Ward RE, Olsen A, Jimenez-Flores R, Hintze KJ. Membrane-rich milk fat diet provides protection against gastrointestinal leakiness in mice treated with lipopolysaccharide. *J Dairy Sci.* 2011;94(5):2201-12. Epub 2011/04/29. doi: 10.3168/jds.2010-3886. PubMed PMID: 21524510.
33. Park EJ, Thomson AB, Clandinin MT. Protection of intestinal occludin tight junction protein by dietary gangliosides in lipopolysaccharide-induced acute inflammation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50(3):321-8. Epub 2010/02/02. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181ae2ba0. PubMed PMID: 20118807.
34. Timby N, Lonnerdal B, Hernell O, Domellof M. Cardiovascular risk markers until 12 mo of age in infants fed a formula supplemented with bovine milk fat globule membranes. *Pediatr Res.* 2014;76(4):394-400. Epub 2014/08/15. doi: 10.1038/pr.2014.110. PubMed PMID: 25116230.
35. Lukoyanova ОIga БТ, Bushueva Tatyana , Stepanova Tatiana, Zvonkova Natalia, Melnichuk Oleg, Kopyltsova Elena. The lipid metabolism in infants fed formula supplemented with bovine milk fat and bovine milk fat globule membranes. In: Abstracts of the 50th annual meeting of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Prague. 2017.
36. Shek L WA, Abrahamse-Berkeveld. An innovative infant milk formula with large, phospholipid-coated lipid droplets, affect specific cognitive behaviors in healthy male mice. In: Abstracts of the 4th International Conference on Nutrition & Growth, Amsterdam. 2017.
37. Gallier S, Vocking K, Post JA, Van De Heijning B, Acton D, Van Der Beek EM, et al. A novel infant milk formula concept: Mimicking the human milk fat globule structure. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces.* 2015;136:329-39. doi: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2015.09.024>.
38. Oosting A, Kegler D, Wopereis HJ, Teller IC, van de Heijning BJ, Verkade HJ, et al. Size and phospholipid coating of lipid droplets in the diet of young mice modify body fat accumulation in adulthood. *Pediatr Res.* 2012;72(4):362-9. Epub 2012/08/02. doi: 10.1038/pr.2012.101. PubMed PMID: 22850409.
39. Baars A, Oosting A, Engels E, Kegler D, Kodde A, Schipper L, et al. Milk fat globule membrane coating of large lipid droplets in the diet of young mice prevents body fat accumulation in adulthood. *Br J Nutr.* 2016;115(11):1930-7. Epub 2016/04/05. doi: 10.1017/s0007114516001082. PubMed PMID: 27040581; PubMed Central PMCID: PMC4863696.
40. Oosting A, van Vlies N, Kegler D, Schipper L, Abrahamse-Berkeveld M, Ringler S, et al. Effect of dietary lipid structure in early postnatal life on mouse adipose tissue development and function in adulthood. *Br J Nutr.* 2014;111(2):215-26. Epub 2013/07/13. doi: 10.1017/s0007114513002201. PubMed PMID: 23845308.
41. Teller IC, Hoyer-Kuhn H, Bronneke H, Nosthoff-Horstmann P, Oosting A, Lippach G, et al. Complex lipid globules in early-life nutrition improve long-term metabolic phenotype in intra-uterine growth-restricted rats. *Br J Nutr.* 2018;120(7):763-776. Epub 2018/08/16. doi: 10.1017/s0007114518001988. PubMed PMID: 30109842.
42. Lonnerdal B. Bioactive Proteins in Human Milk: Health, Nutrition, and Implications for Infant Formulas. *J Pediatr.* 2016;173 Suppl:S4-9. Epub 2016/05/29. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.02.070. PubMed PMID: 27234410.
43. Li Y, Jensen ML, Chatterton DE, Jensen BB, Thymann T, Kvistgaard AS, et al. Raw bovine milk improves gut responses to feeding relative to infant formula in preterm piglets. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2014;306(1):G81-90. Epub 2013/10/26. doi: 10.1152/ajpgi.00255.2013. PubMed PMID: 24157971.

44. Gianni ML, Roggero P, Baudry C, Fressange-Mazda C, le Ruyet P, Mosca F. No effect of adding dairy lipids or long chain polyunsaturated fatty acids on formula tolerance and growth in full term infants: a randomized controlled trial. *BMC Pediatr.* 2018;18(1):10. Epub 2018/01/24. doi: 10.1186/s12887-018-0985-2. PubMed PMID: 29357820; PubMed Central PMCID: PMC5776758.
45. Gianni ML, Roggero P, Baudry C, Fressange-Mazda C, Galli C, Agostoni C, et al. An infant formula containing dairy lipids increased red blood cell membrane Omega 3 fatty acids in 4 month-old healthy newborns: a randomized controlled trial. *BMC Pediatr.* 2018;18(1):53. Epub 2018/02/13. doi: 10.1186/s12887-018-1047-5. PubMed PMID: 29433457; PubMed Central PMCID: PMC5810037.
46. Dinel AL, Rey C, Baudry C, Fressange-Mazda C, Le Ruyet P, Nadjar A, et al. Enriched dairy fat matrix diet prevents early life lipopolysaccharide-induced spatial memory impairment at adulthood. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2016;113:9-18. Epub 2016/10/11. doi: 10.1016/j.plefa.2016.08.013. PubMed PMID: 27720041.
47. Macierzanka Adam SAI, Mills EN Clare, Rigby Neil M, Mackie Alan R Emulsification alters simulated gastrointestinal proteolysis of β -casein and β -lactoglobulin. *Soft Matter.* 2009;5(3):538-50.
48. Lemaire M BG, Ferret-Bernard S, Nogret I, Formal M, Cahu A, Le Normand L, Randuineau G, Guérin S, Romé V, Rhimi M, Le Ruyet P, Cuinet I, Baudry C, Gérard P, Blat S, Le Huërou-Luron I. Addition of dairy lipids and probiotic *Lactobacillus fermentum* CECT 5716 in infant formula programs gut microbiota, epithelial permeability, immunity and GLP-1 secretion in adult minipigs. In : Abstracts of the 50th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Prague. 2017.
49. Zheng H, Jimenez-Flores R, Everett DW. Bovine milk fat globule membrane proteins are affected by centrifugal washing processes. *J Agric Food Chem.* 2013;61(35):8403-11. Epub 2013/08/13. doi: 10.1021/jf402591f. PubMed PMID: 23931678.
50. Timby N, Domellöf M, Holgerson PL, West CE, Lönnerdal B, Hernell O, et al. Oral Microbiota in Infants Fed a Formula Supplemented with Bovine Milk Fat Globule Membranes - A Randomized Controlled Trial. *PLoS One.* 2017;12(1):e0169831. doi: 10.1371/journal.pone.0169831. PubMed PMID: PMC5242539.
51. Lemaire M, Dou S, Cahu A, Formal M, Le Normand L, Rome V, et al. Addition of dairy lipids and probiotic *Lactobacillus fermentum* in infant formula programs gut microbiota and entero-insular axis in adult minipigs. *Sci Rep.* 2018;8(1):11656. Epub 2018/08/05. doi: 10.1038/s41598-018-29971-w. PubMed PMID: 30076313; PubMed Central PMCID: PMC6076243.
52. Timby N, Domellöf M, Lönnerdal B, Hernell O. Supplementation of Infant Formula with Bovine Milk Fat Globule Membranes. *Advances in Nutrition.* 2017;8(2):351-5. doi: 10.3945/an.116.014142. PubMed PMID: PMC5347108.
53. Malacarne M, Martuzzi F, Summer A, Mariani P. Protein and fat composition of mare's milk: some nutritional remarks with reference to human and cow's milk. *International Dairy Journal.* 2002;12(11):869-77. doi: [https://doi.org/10.1016/S0958-6946\(02\)00120-6](https://doi.org/10.1016/S0958-6946(02)00120-6).
54. Brenna JT, Varamini B, Jensen RG, Diersen-Schade DA, Boettcher JA, Arterburn LM. Docosahexaenoic and arachidonic acid concentrations in human breast milk worldwide. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(6):1457-64. Epub 2007/06/09. PubMed PMID: 17556680.
55. Ballard O, Morrow AL. Human Milk Composition: Nutrients and Bioactive Factors. *Pediatric clinics of North America.* 2013;60(1):49-74. doi: 10.1016/j.pcl.2012.10.002. PubMed PMID: PMC3586783.