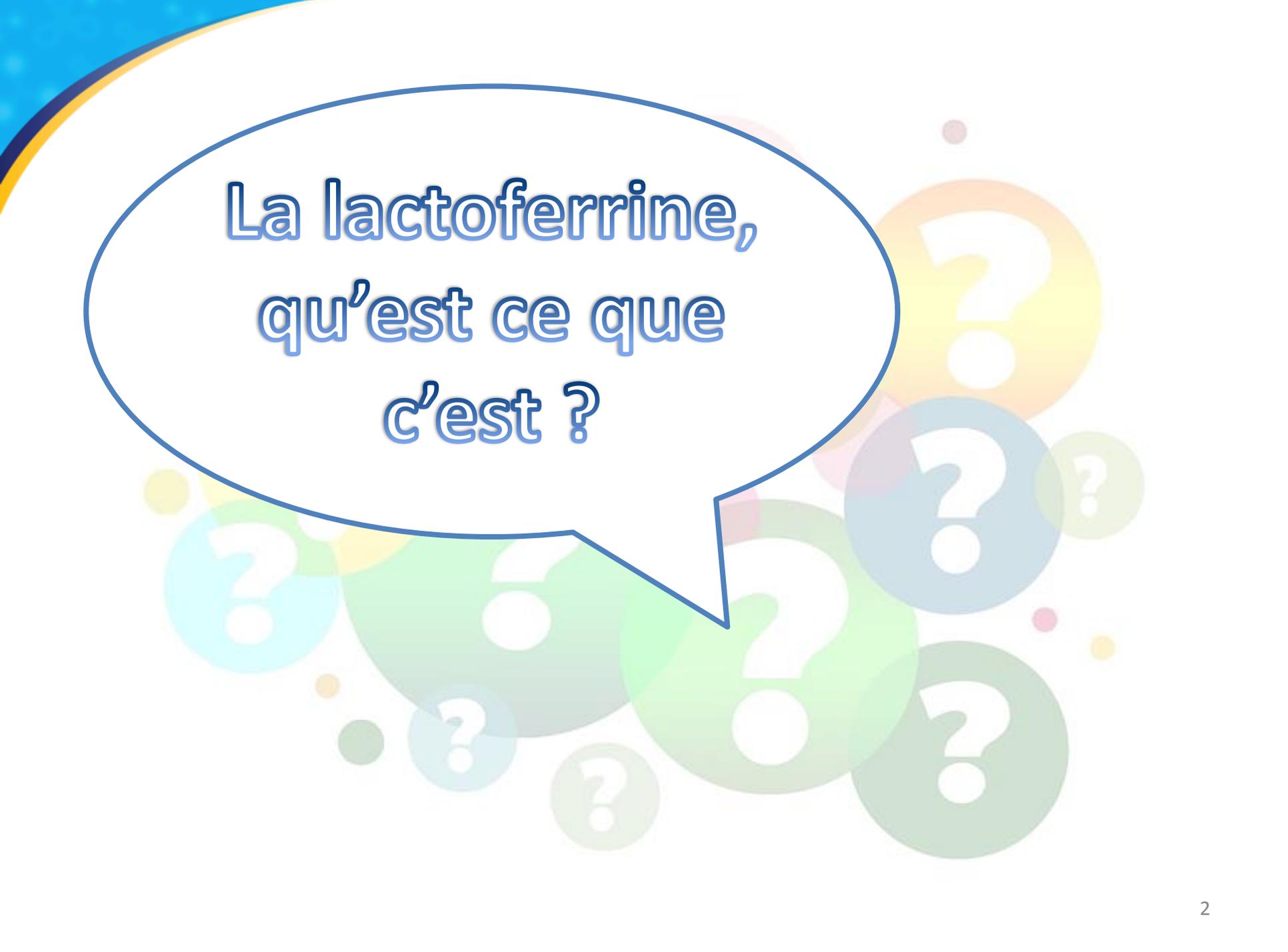


Pourquoi  
?

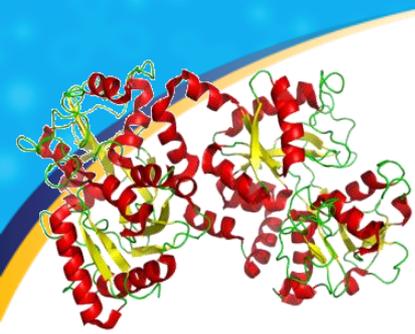
Pour qui ?

Comment ?

# LACTOFERRINE

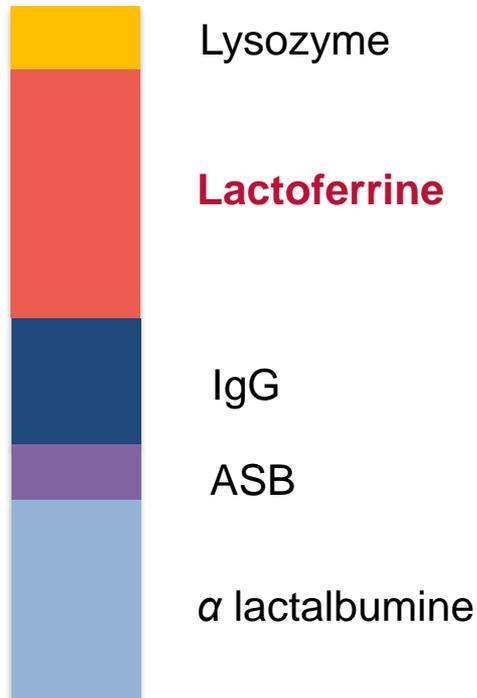


La lactoferrine,  
qu'est ce que  
c'est ?



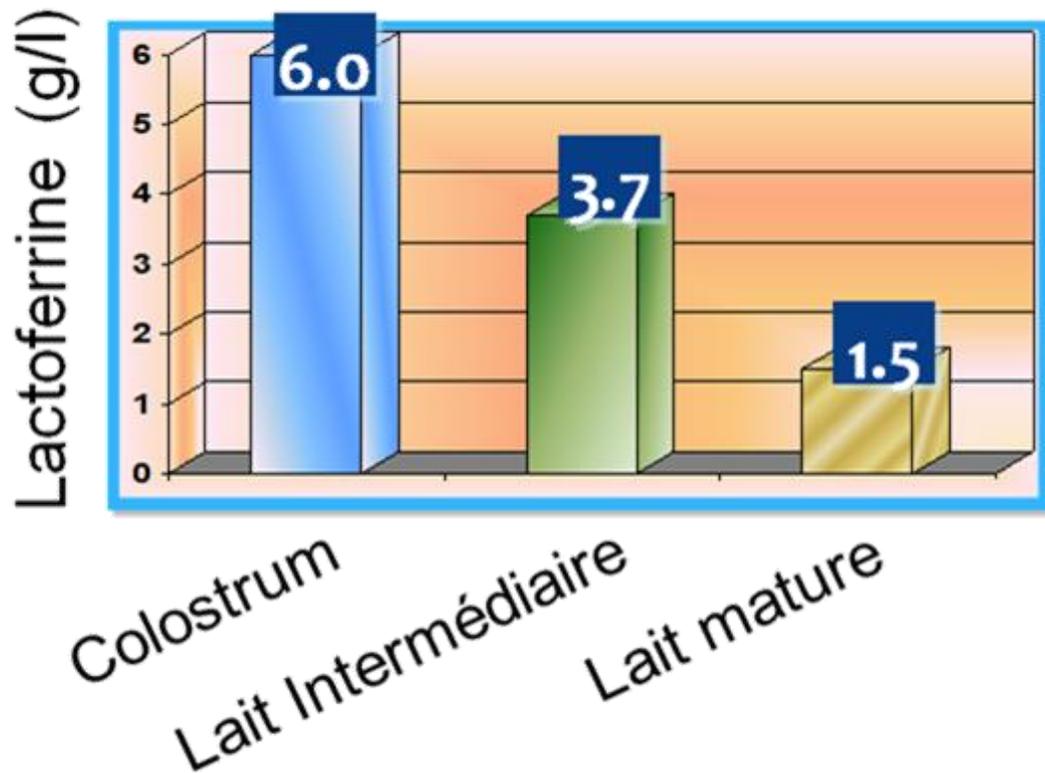
# La lactoferrine, une protéine multifonctionnelle

## Protéines solubles du lait maternel



- \* Protéine majeure du lait maternel
- \* Glycoprotéine (80kDa – 681 AA) comportant plusieurs sites de liaison du fer
- \* Présente dans le lait, la salive, les urines... et dans les granules des PNN
- \* Résistante à la digestion chez le nouveau-né
- \* Nombreux effets biologiques potentiellement bénéfiques
- \* Teneur faible dans les formules infantiles

# Concentrations de lactoferrine variables en fonction du temps



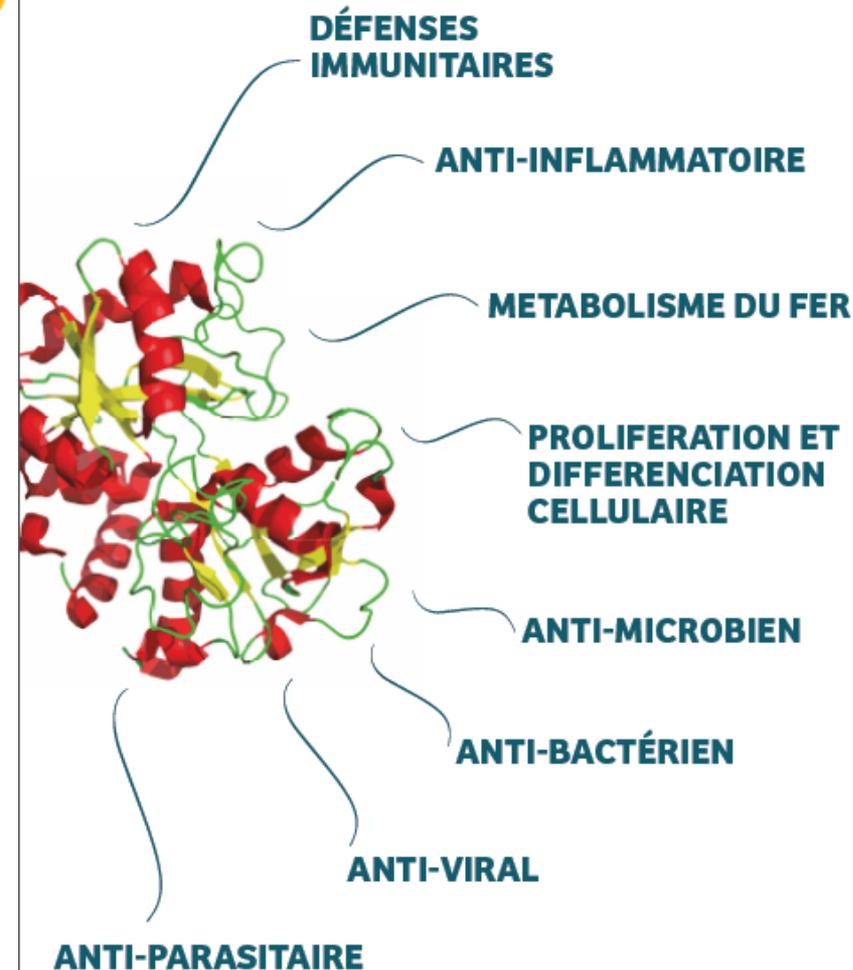
Lait	Concentration en Lactoferrine
Femme	2 g/l
Vache	0,2-0,5 g/l
Chèvre	0,2 g/l
Truie	0,2 g/l
Rate	<50 mg/l
Lapine	<50 mg/l
Chienne	<50 mg/l

La concentration de LF diminue dans le lait mature versus le colostrum

# Concentrations de lactoferrine variables en fonction du terme

- Etude du lait de mère à 3 moments
    - Groupe A : 0-72h
    - Groupe B : 120-168h
    - Groupe C : > 250h
  - 3 groupes d'enfants en fonction du terme :
    - Groupe I : 24-27,6 SA
    - Groupe II : 28-31,6 SA
    - Groupe III : 32-34,6 SA
- Taux de LF plus élevé dans le lait des mères de grands prématurés ( $p < 0.01$ )
- Taux de LF dans le colostrum corrélé au terme ( $r = -0.31$ ;  $p < 0.05$ )
- Taux de LF maximal chez les nouveau-nés de moins de 1400g (en moyenne, 350  $\mu\text{g/ml}$  dans le lait mature de cette cohorte)

# Rôles de la Lactoferrine



## Développement de l'intestin

- \* Améliore la structure des muqueuses, augmente la hauteur des villosités et la prolifération des cryptes

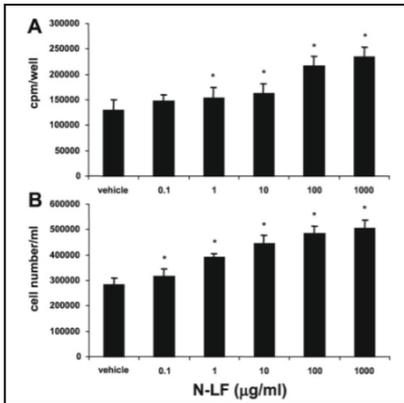
## Effets antimicrobiens

- \* Inhibe la croissance, l'adhésion, la translocation et la virulence des pathogènes
- \* Piège le fer

## Immuno-modulation

- \* Stimule les cellules associées à l'immunité innée et acquise

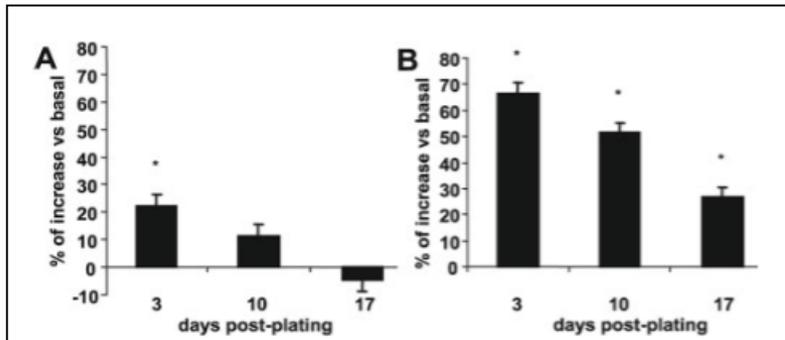
# Effets trophiques sur les entérocytes et les fonctions intestinales des nourrissons



La lactoferrine a un effet stimulateur dose dépendant sur la prolifération des entérocytes:

↗ LF ↗ prolifération

La LF améliore les fonctions intestinales de façon dose dépendante (i.e., selon la concentration de LF dans le lait)



La vitesse de différenciation des entérocytes est inversement corrélée à la concentration en LF: ↘ LF ↗ différenciation

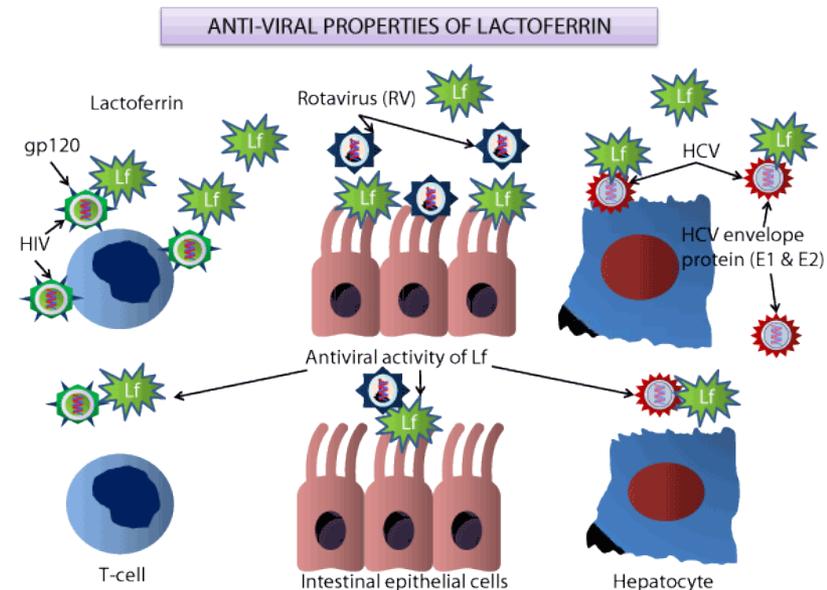
Les effets de la LF bovine sont similaires à ceux de la LF humaine.

# Effet anti-microbien

- **Mécanisme direct de type anti-...**
  - Anti LPS (BGN)
  - Anti LTA (acide lipothécoïque)(Gram +)
  - Anti Candida (composants de la paroi cellulaire)
  - Anti Virus (rotavirus, VHC...)

- Grâce à la **lactoferricine**, peptide formé par le clivage de la LF
- Activité N-Terminale de type serine protéase

- **Mécanisme indirect**
  - Piégeage du fer : effet bactériostatique
  - Effet barrière : modulations fonctionnelles de la prolifération et de la différenciation des cellules intestines
  - Effet bifidogène sur la microflore intestinale



# Activité antimicrobienne de la LF ajoutée aux formules infantiles

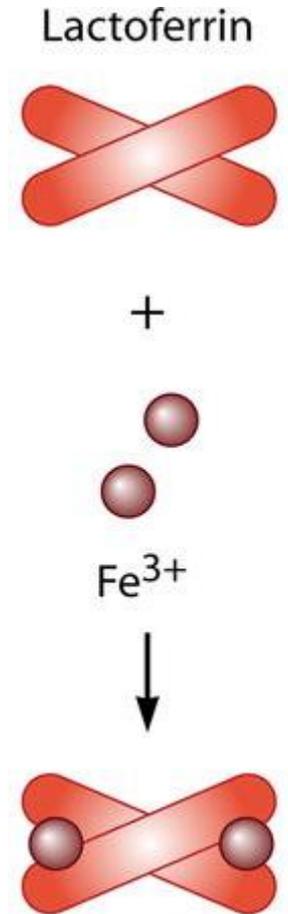
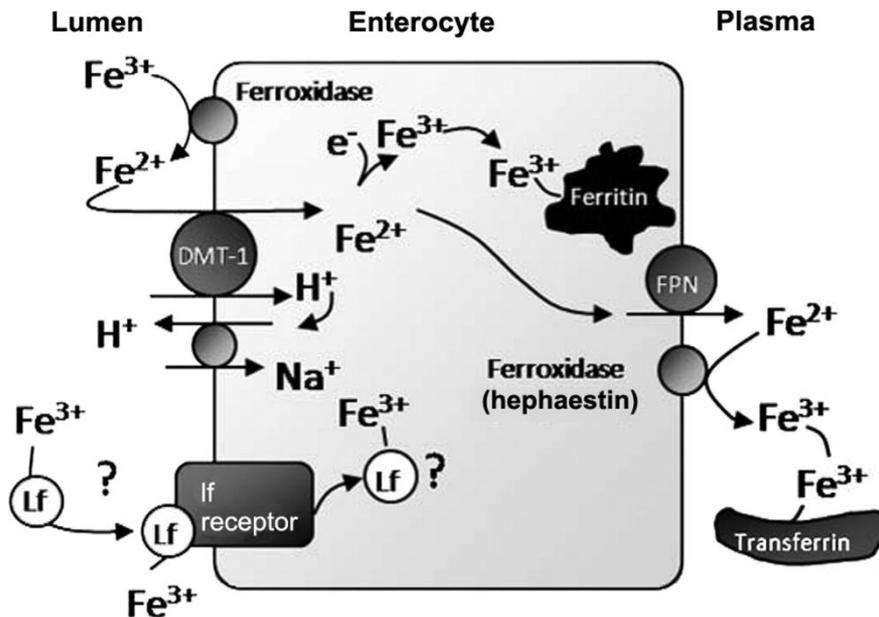
RESEARCH ARTICLE

Antimicrobial Protein and Peptide Concentrations and Activity in Human Breast Milk Consumed by Preterm Infants at Risk of Late-Onset Neonatal Sepsis

- \* Ajout de LF à 3,8mg/mL = concentration médiane du lait de mère d'enfant prématuré et évaluation de l'effet sur la croissance bactérienne
- \* **L'addition de LF à une formule pour nourrissons de faible poids de naissance a montré un effet bactériostatique global de 50%, plus de 97% d'inhibition de *S. epidermidis*, *S. aureus* and *E. coli* et 67% sur *S. agalactiae* .**
- \* **Cet effet inhibiteur est dose-dépendant :**
  - 9,5 mg/mL de LF (la plus forte concentration détectée dans le lait maternel) → 97 % d'inhibition de la croissance bactérienne.
  - Pas d'effet significatif pour 0,5mg/mL de LF

# Métabolisme du fer

- Permet de limiter la toxicité du fer libre
- 1 molécule de LF porte 2 Fe
- Interaction le couple ferroportine/céruloplasmine
- Facilite l'absorption du fer
  - Notamment du lait de mère



Collard, *J Pediatrics*, 2009  
 Bonaccorsi, *Biometals*, 2018

# Effets immuno-modulateurs et anti-inflammatoires

- **Stimule les cellules associées à l'immunité innée et acquise**
- Inhibition de la formation des dérivés réactifs de l'oxygène par suppression de l'activité des radicaux libres
- Effet positif sur le microbiote au profit des Lactobacillus et Bifidobactéries
  - Association positive entre LF fécale à J3 de vie et Lactobacillus et Bifidobactéries = microbiote bénéfique retrouvé chez les nouveau-nés et prématurés allaités

## Host Defense Mechanisms of Lactoferrin

### Direct Anti-microbial Effects

Iron sequestration  
LPS/lipotechoic acid interactions  
Lactoferricin activity  
Serine protease activity  
Proteoglycan interaction  
Cell wall breakdown

### Immunomodulation

#### Innate responses

Decrease recruitment/  
activation  
Increase immune cell  
activation

#### Adaptive responses

APC, DC maturation  
T and B cell maturation  
Increase IgG and A  
Immune homeostasis

**LACTOFERRIN**

### Gut Growth and Maturation

Cell proliferation  
Maturation of gut  
enzymes  
Decrease permeability

### Development of Beneficial Microbiota

Molds the intestinal  
microbiome  
Promotes *Lactobacilli*,  
*Bifidobacteria*

Figure 1. Functions of Lactoferrin in Neonatal Host Defense.

# Contexte



Organisation  
mondiale de la Santé

- D'après l'OMS : près de 6 millions d'enfants de moins de 5 ans sont morts en 2015.
  - 45 % des décès surviennent pendant la période néonatale
  - Environ 36 % des décès sont dus à des infections

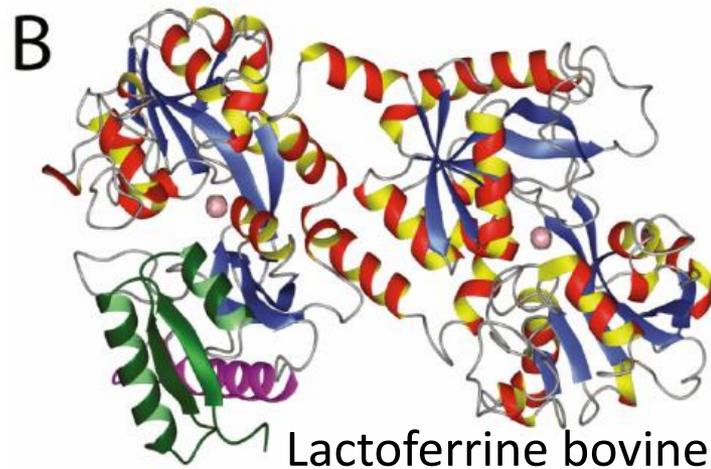
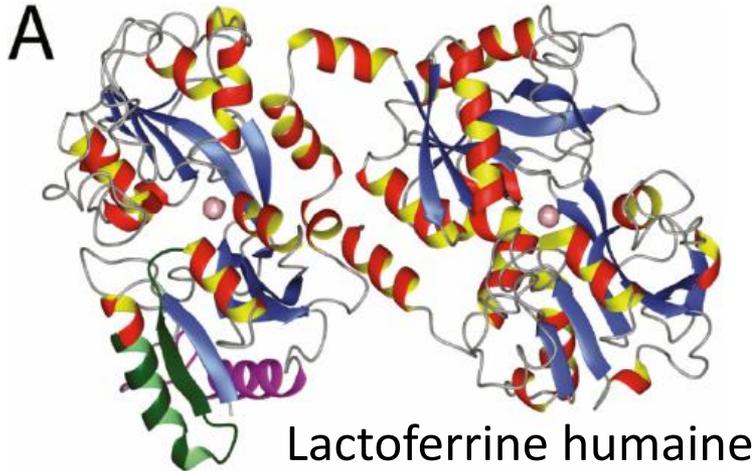
# Contexte

- Objectif des laits infantiles : se rapprocher le plus possible du lait de mère
- Multiples fonctions bénéfiques de la lactoferrine humaine, mais actuellement non présente dans le lait infantile
- Pourquoi ne pas supplémenter en lactoferrine les prématurés et nouveau-nés nés à terme à risque d'infection ou d'entéropathie ?
- Quand ? Comment ? Combien de temps ? Quel risque ?



Comment  
donner de la  
lactoferrine ?

# Jeux des 7 erreurs : lactoferrines humaine et bovine...



environ 70 %  
d'homologie

Portion commune = **Lactoferricine**  
(11 acides aminés) positionnée à  
l'extrémité N-terminale, issue  
de l'hydrolyse gastrique de la  
lactoferrine et possède une activité  
anti-microbienne marquée

# Problème de conservation de la LF

- Lactoferrine sensible aux températures extrêmes
  - Congélation à  $-20^{\circ}\text{C}$  : diminution de 35% du taux de lactoferrine (quantitativement et qualitativement)
  - Chauffage : idem
  - Pasteurisation : diminution de 88 %
- Alternatives
  - Pasteurisation à haute température, courte période : moins de perte
  - Irradiation aux UV-C
  - Autres ?

*Telang, Nutrients, 2018*

+ problème du coût...

# Lactoferrine bovine

- La LF bovine a la même action que la LF humaine
  - Voire même une efficacité plus grande contre bactéries G- et G+
- LF bovine commercialisée approuvée par les autorités sanitaires

→ Ajout possible de LF bovine dans les préparations infantiles

# Quelle posologie ? Combien de temps ?

- Données très variables dans la littérature et dépend de l'objectif attendu
- Lecture critique des articles :
  - LF bovine ou humaine ?
  - Mode de conservation / stabilisation ?
  - Posologie : 100 mg/jour, 200 mg/jour, en 1 ou 2 prises (versus à chaque tétée dans l'allaitement maternel...)
  - Quid des biberons chauffés ?
  - Dès la naissance / avant J2 / plus tard ?
    - Entéropathie ?
  - Durée ? 15 jours, 1 mois, jusqu'au terme théorique... ?
  - Avec ou sous prébiotiques ? Quel prébiotique ?



Pour qui ?



Pourquoi  
faire ?

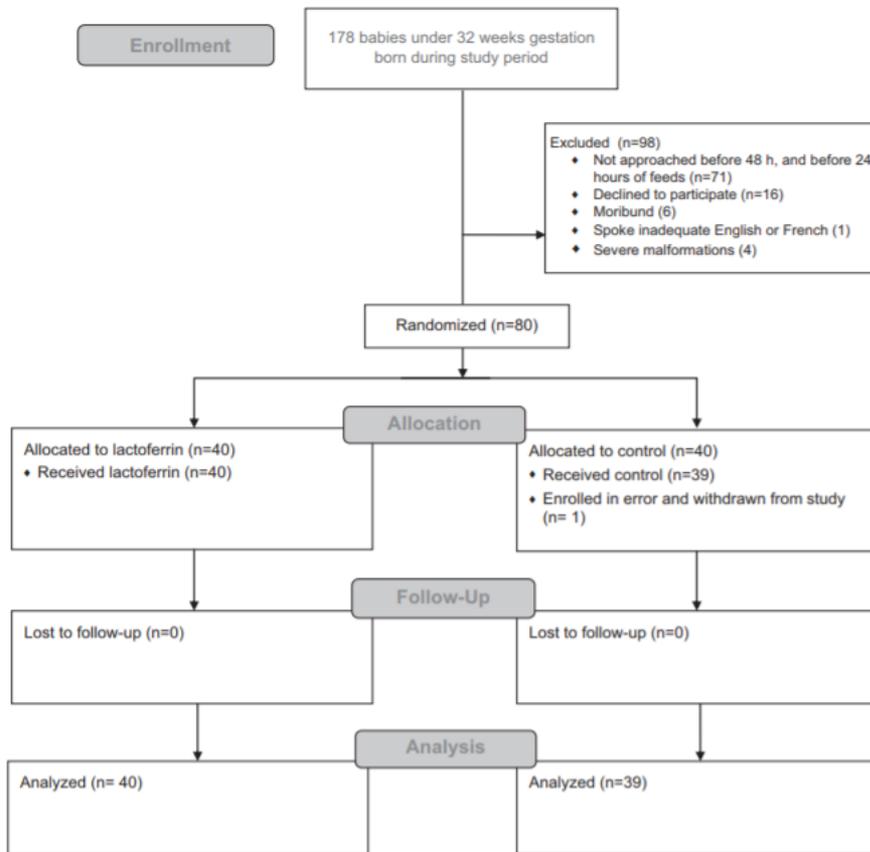


# PRÉMATURÉS

**Table 1.** Clinical Studies of Lactoferrin in Neonates. The *n* values denote the number of patients in the treatment groups. Significant study outcomes are in bold type. LOS, Late-onset sepsis.

Year	Study Population	Study Design	Lf Type	Outcomes	Investigator, Site
2007	Neonates $\geq 34$ weeks, $\leq 4$ weeks of life ( <i>n</i> = 26)	Formula + Lf (850 mg/L) vs. cow—milk formula + Lf (102 mg/L) ( $\leq 4$ weeks–12 months)	Bovine	<b>Lower incidence of lower respiratory tract infections</b>	King, USA
2009, 2012	VLBW Neonates <1500 g (Lf, <i>n</i> = 153, Lf +LGG, <i>n</i> = 151)	Lf (100 mg/day) $\pm$ LGG vs. placebo, 0–30 days (0–45 days for <1000g at birth)	Bovine	<b>Lower incidence of first LOS episode (in Lf <math>\pm</math> LGG)</b> <b>Lower incidence of <i>Candida</i> LOS</b>	Manzoni, Italy
2014	VLBW neonates <1500 g (Lf, <i>n</i> = 247, Lf + LGG, <i>n</i> = 238)	Lf (100 mg/day) $\pm$ LGG vs. placebo, 0–30 days (0–45 days for <1000 g at birth)	Bovine	<b>Reduced incidence of <math>\geq</math>stage 2 NEC and of death and/or <math>\geq</math>stage 2 NEC</b>	Manzoni, Italy and New Zealand
2014	VLBW neonates, <1500 g or <32 weeks ( <i>n</i> = 25)	Lf (200 mg/day) vs. placebo, through hospitalization period	Bovine	Decreased nosocomial sepsis episodes	Akin, Turkey
2015	Neonates, 500–2500 g ( <i>n</i> = 95)	200 mg/kg/day vs. placebo from 2–28 days	Bovine	Sepsis less frequent in Lf group (Primary outcome: incidence of LOS, no statistical significance but CI suggestive of effect)	Ochoa, Peru
2015	Neonates <2000 g ( <i>n</i> = 65)	Lf (80–140 mg/kg/day) vs. placebo from 1–28 days	Bovine	<b>Lower incidence of first LOS episode, reduction in sepsis-attributable mortality</b>	Kaur, India
2016	Neonates 750–1500 g ( <i>n</i> = 60)	Lf (150 mg/kg q12h) vs. placebo from 1–28 days	Human	Trend towards decreased infectious morbidities (primary outcomes: bacteremia, NEC pneumonia, UTI, meningitis)	Sherman, USA
2016	Neonates <32 weeks ( <i>n</i> = 40)	Lf (100 mg/day) vs. placebo, until 36 weeks PMA or discharge	Bovine	No difference in feeding tolerance	Barrington, Canada

# Lacuna Study, Barrington, J Perinat, 2016



Flowchart.

**Table 2.** Primary and secondary study outcomes

	Lactoferrin, n = 40	Control, n = 39	Mean difference and 95% CI
First day tolerating 140 ml kg <sup>-1</sup> per day, mean (s.d.)	15 (10)	14 (12)	1.0 (-3.9, 5.9)
Days of TPN, mean (s.d.)	14 (11)	13 (11)	1.0 (-3.9, 5.9)
			<i>Relative risk and 95% CI</i>
Death	4	4	0.97 (0.23, 4.19)
NEC	1	2	0.47 (0.04, 5.45)
LOS, at least one episode	7	8	0.82 (0.27, 2.54)
LOS, total number of episodes	7	10	0.62 (0.21, 1.82)
Death or LOS	9	9	0.97 (0.34, 2.77)
Death or LOS or NEC	9	11	0.74 (0.27, 2.05)
LOS, episodes/1000 patient days receiving study intervention	3.78/1000	6.1/1000	0.62 (0.23, 1.70)
BPD	12	11	1.09 (0.41, 2.88)
RoP stage 2	7	8	0.82 (0.27, 2.54)

Abbreviations: BPD, bronchopulmonary dysplasia; CI, confidence interval; LOS, late onset sepsis; NEC, necrotizing enterocolitis; RoP, retinopathy of prematurity; TPN, total parenteral nutrition.

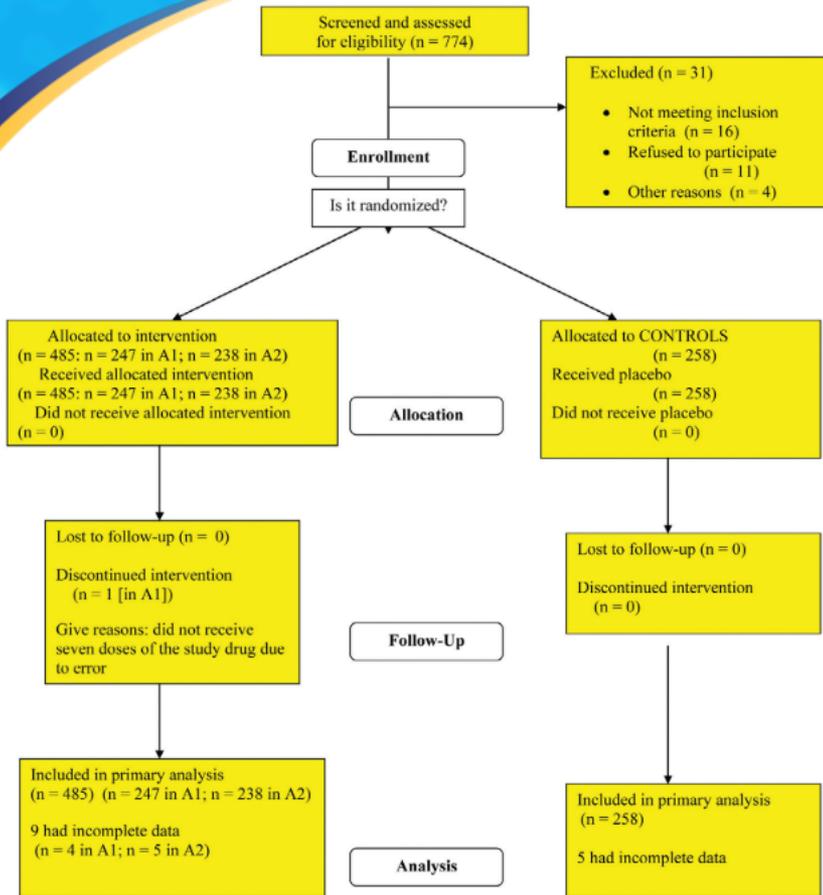


Fig. 1. The Consort E-Flowchart.

Table 2

Main results.

	All Groups (total n = 743)			BLF vs Placebo			BLF + LGG vs Placebo		
	BLF (n = 247)	BLF + LGG (n = 238)	Placebo (n = 258)	RR	95% CI	p-value	RR	95% CI	p-value
NEC ≥ 2nd Bell's stage	5/247 (2.0%)	0/238 (0%)	14/258 (5.4%)	0.37	0.14–1.00	0.05	0.00	–	<0.001
Overall mortality <sup>a</sup> (not attributable to NEC)	5/247 (2.0%)	9/238 (3.8%)	18/258 (6.9%)	0.28	0.11–0.76	0.007	0.53	0.24–1.16	0.11
Death-and/or-NEC <sup>b</sup>	10/247 (4.0%)	9/238 (3.8%)	26/258 (10.1%)	0.39	0.19–0.80	0.008	0.37	0.18–0.77	0.006

<sup>a</sup> Mortality for any cause—but NEC—prior to discharge.

<sup>b</sup> All infants having died prior to discharge and/or having had NEC ≥ 2nd Bell's stage prior to discharge.

Pas de comparaison entre BLF et BLF + LGG

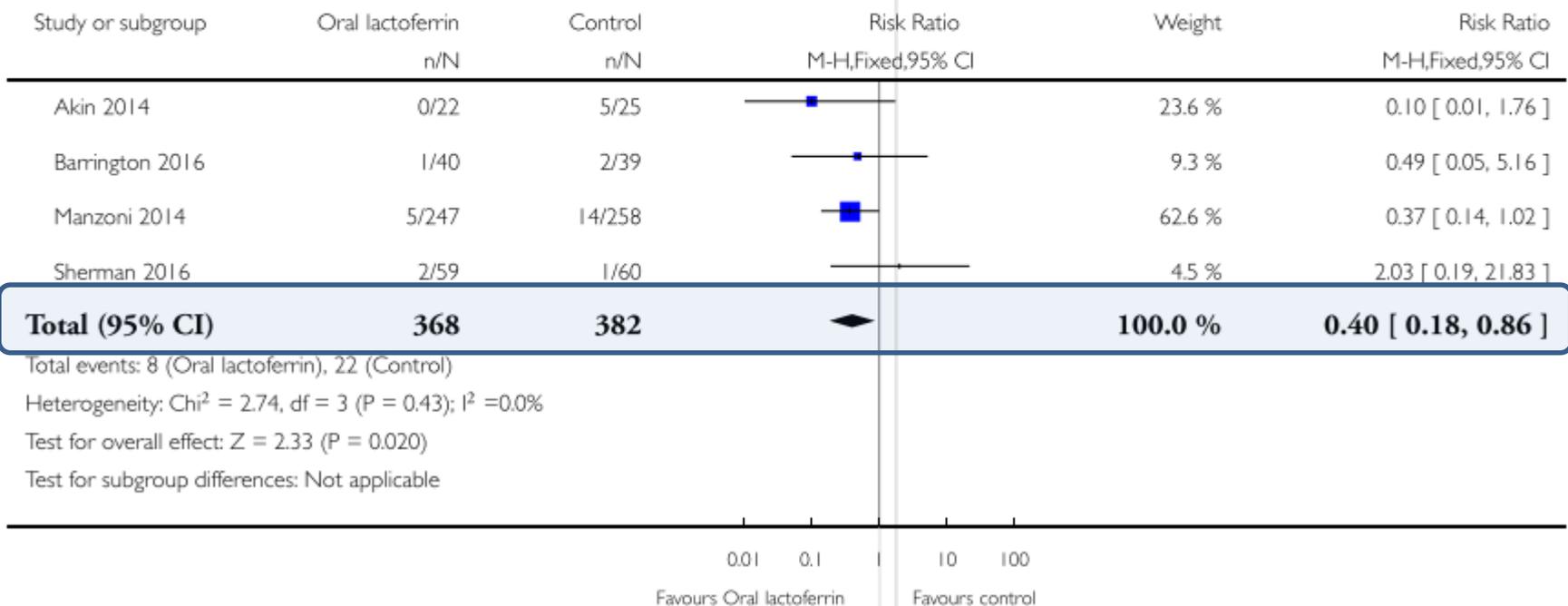
# LF versus Placebo chez prématurés : ECUN $\geq$ stade II

## Analysis 1.2. Comparison 1 Lactoferrin supplementation with enteral feeds versus placebo, Outcome 2 NEC $\geq$ stage II.

Review: Enteral lactoferrin supplementation for prevention of sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants

Comparison: 1 Lactoferrin supplementation with enteral feeds versus placebo

Outcome: 2 NEC  $\geq$  stage II



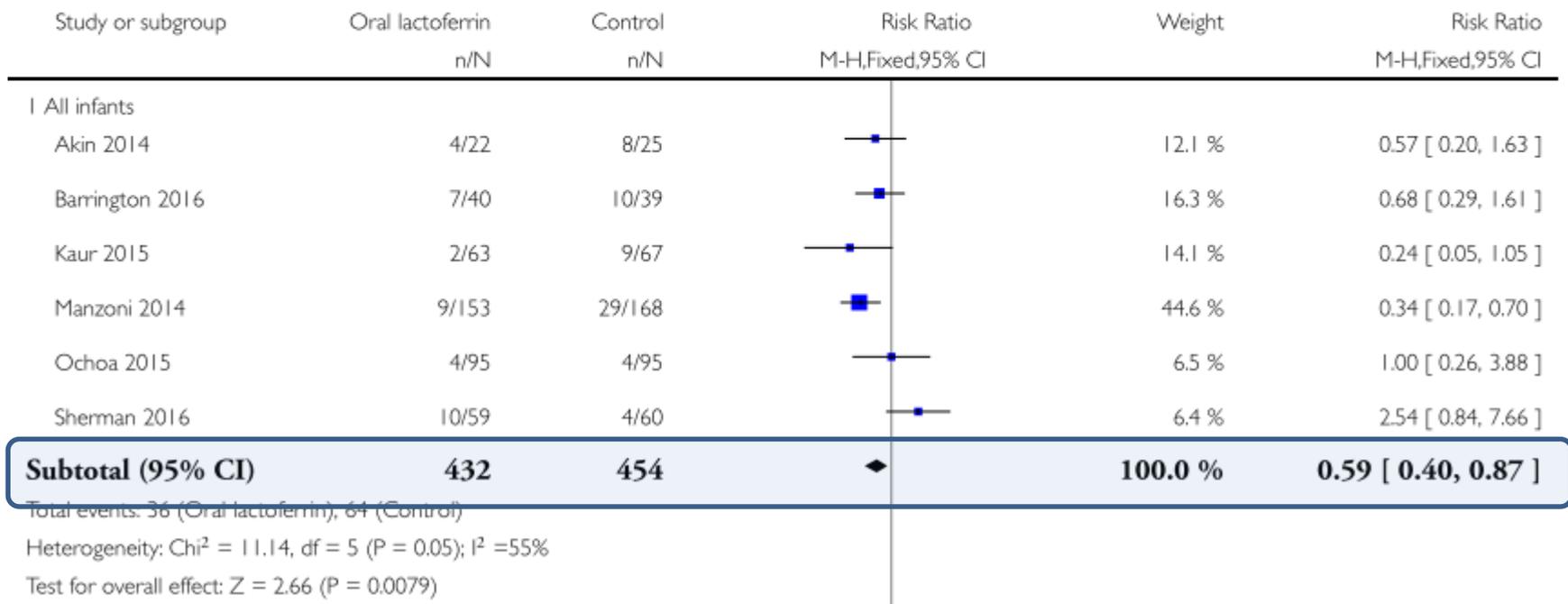
# LF versus Placebo chez prématurés : sepsis tardif

## Analysis 1.1. Comparison 1 Lactoferrin supplementation with enteral feeds versus placebo, Outcome 1 Any late-onset sepsis.

Review: Enteral lactoferrin supplementation for prevention of sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants

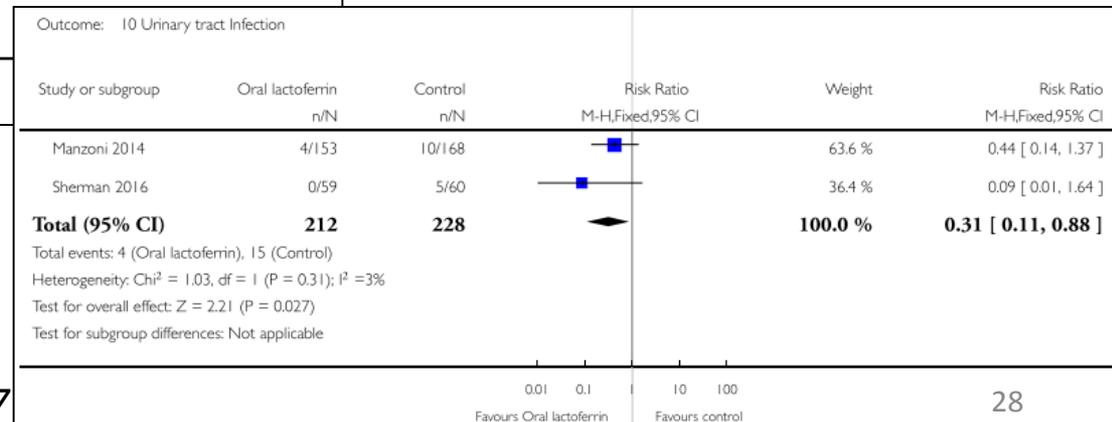
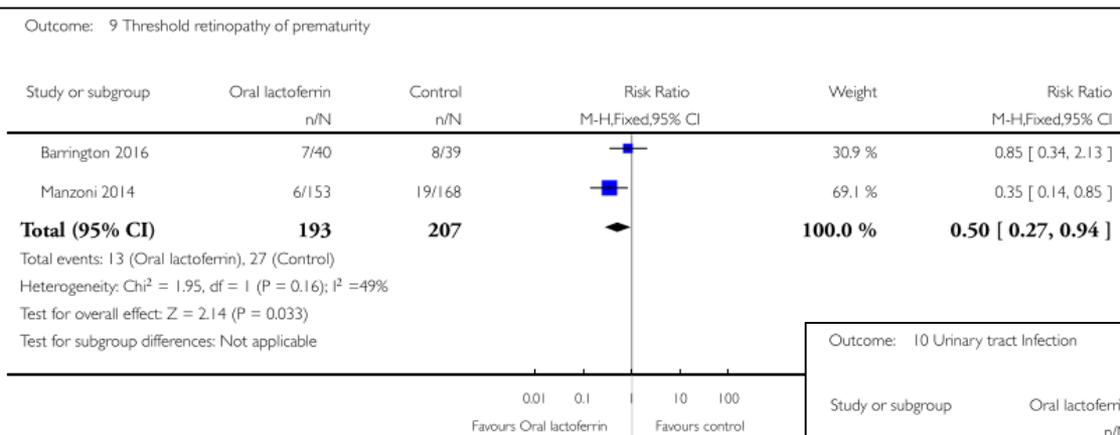
Comparison: 1 Lactoferrin supplementation with enteral feeds versus placebo

Outcome: 1 Any late-onset sepsis



# Cochrane 2017

- Pathologie pulmonaire chronique chez prématurés : 3 études ; RR 0,86 [0,52-1,42]
- Durée de la ventilation mécanique : 2 études ; RR -0,53 [-1,47 ; 0,41]
- **Rétinopathie du prématuré : 2 études ; RR 0,5 [0,27 - 0,94]**
- **Infections urinaires : 2 études ; RR 0,31 [0,11 - 0,88]**



# Cochrane 2017

- 6 études
- 1041 prématurés
- **Preuve de faible qualité** en faveur de la lactoferrine par voie entérale, avec ou sans probiotiques, pour diminuer les infections sanguines et les entérocolites
- **Pas d'effets secondaires**

- Etude clinique pilote sur la formule **Modilac Doucea Préma** avec des prématurés moyens à l'hôpital Béclère (service de néonatalogie, Pr D. de Luca) (fin en 2019)



# Effet d'une formule supplémentée en lactoferrine sur la croissance et le microbiote intestinal des prématurés

- Prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlé contre 2 groupes contrôles
- 30 nouveau-nés à inclure, nés entre 32 et 36+6 SA
- 3 groupes parallèles (n=3x10)
  - 1 groupe PréModi-Lact + LF 200 mg/L
  - 1 groupe formule pour prématuré sans LF
  - 1 groupe contrôle, allaitement maternel exclusif
- Objectif principal : [formule pour prématuré + LF] non inférieure à une formule classique/allaitement maternel en terme de croissance
- Objectifs secondaires :
  - Tolérance (reflux, selles, sommeil)
  - Analyse du microbiote intestinal
  - Statut immunitaire intestinal (calprotectine fécale, IgA fécales)
  - Métabolomiques urinaires
- Durée de l'étude : 3 mois





# NOURRISONS ET ENFANTS

# Revue sur la LF chez les nourrissons et jeunes enfants

Table I. Clinical studies\* of lactoferrin in neonates, infants, and children

Authors	Year	Setting	Population	bLF dosage	Comparator	Time of initiation of bLF treatment (for neonates and infants)	Length of treatment	Primary outcomes
King et al <sup>21</sup>	2007	US	52 infants, $\geq 34$ wk gestation and $\leq 4$ wk of age	Investigational formula supplemented with 850 mg/L	Standard formula containing 102 mg/L of bLF	$\leq 4$ wk of age	12 mo	Incidence of episodes of lower respiratory tract illness
Ochoa et al <sup>22</sup>	2008	Peru	52 weaned children, 12-36 mo of age at enrolment	0.5 g/d	0.5 g/d of maltodextrin		9 mo	Prevalence of colonization by <i>Giardia</i> spp
Manzoni et al <sup>26</sup>	2009	Italy	472 VLBW neonates <1500 g at birth	100 mg/d (alone [gr.1] or with addition of $6 \times 10^9$ CFU/d [gr.2])	2 mL of 5% glucose solution added to milk feeding	<72 h of life	4-6 wk	Incidence of culture-proven LOS
Manzoni et al <sup>30</sup>	2012	Italy	472 VLBW neonates <1500 g at birth (secondary analysis of 2009 study)	100 mg/d (alone [gr.1] or with addition of $6 \times 10^9$ CFU/d [gr.2])	2 mL of 5% glucose solution added to milk feeding	<72 h of life	4-6 wk	Incidence of culture-proven <i>Candida</i> LOS
Ochoa et al <sup>23</sup>	2013	Peru	555 children aged 12-18 mo at enrolment	0.5 g twice a d	0.5 g/d of maltodextrin		6 mo	A. Incidence of diarrhea episodes B. Number of child-d of diarrhea
Manzoni et al <sup>29</sup>	2014	Italy	743 VLBW neonates	100 mg/d (alone [gr.1] or with addition of $6 \times 10^9$ CFU/d [gr.2])	2 mL of 5% glucose solution added to milk feeding	<72 h of life	4-6 wk	A. Incidence of $\geq$ stage 2 NEC B. NEC and/or death
Akin et al <sup>37</sup>	2014	Turkey	50 VLBW neonates	200 mg/kg/d once a d	2 mL saline	Per protocol: "when the baby reached 20 mL/kg/d feeding volume". As a result: $6 \pm 3.5$ mean d of life	Through the whole hospitalization period	A. Incidence of LOS B. incidence of $\geq$ stage 2 NEC C. Effect on T-regulatory cells
Ochoa et al <sup>24</sup>	2015	Peru	190 neonates with birth weight 500-2500 g	200 mg/kg/d (in 3 divided doses each d)	200 mg/kg/d of maltodextrin, in 3 divided doses each d	Per protocol: "as soon as the patient started receiving any amount of oral or tube feedings" As a result: $4.0 \pm 1.4$ mean d of life	4 wk	Incidence of clinically defined LOS

CFU, Colony-forming Units.  
\*All studies are RCTs vs placebo.

# Prévention de la diarrhée chez l'enfant

- 555 enfants, 12-18m, sevrés, randomisés, bLF (0,5g x2/jour, 6j/7, 6 mois) vs Placebo, en double aveugle :
  - Incidence : environ 5,3 épisodes/an/enfant (LF=P)
  - Prévalence longitudinale
    - LF 6,6% < Placebo 7%,  $p=0,017$
  - Durée moyenne des épisodes
    - LF 4,8 jours < Placebo 5,3 jours,  $p=0,046$
  - Sévérité : deshydratation modérée à sévère
    - LF 1% < Placebo 2,6 %,  $p=0,045$
  - Pas d'effet indésirable



# Giardia

- 72 nourrissons, 12-36m, sevrés : LF (0,5 g x2/jour, 6j/semaine, pdt 9 mois) vs Placebo, en double aveugle
- 1,3 épisodes de diarrhée par an (non significatif)
- Durée des symptômes similaire
- Pathogènes recueillis dans les selles en dehors des épisodes diarrhéiques, identiques dans les 2 groupes
  - Sauf Giardia (p=0,05)

Enteric pathogens in stool samples obtained from children without diarrhea, by treatment group.

Pathogen	No. (%) of samples	
	Lactoferrin supplementation group (n =146)	Placebo group (n =174)
<b>Bacteria</b>		
<i>Shigella flexneri</i>	1 (0.7)	2 (1.1)
<i>Salmonella</i> species	0 (0)	2 (1.1)
<i>Campylobacter</i> species	0 (0)	1 (0.6)
Enteroaggregative <i>Escherichia coli</i>	16 (11.0)	17 (9.8)
Enteropathogenic <i>E. coli</i>	16 (11.0)	16 (9.2)
Diffusely adherent <i>E. coli</i>	10 (6.8)	11 (6.3)
Enterotoxigenic <i>E. coli</i>	3 (2.1)	6 (3.4)
Shiga toxin-producing <i>E. coli</i>	0 (0)	1 (0.6)
<b>Diarrhea-associated parasites</b>		
→ <i>Giardia lamblia</i> <sup>a</sup>	14 (9.6)	30 (17.2)
<i>Cryptosporidium</i> species	2 (1.4)	0 (0)
<i>Cyclospora cayetanensis</i>	0 (0)	1 (0.6)
<i>Balantidium coli</i>	1 (0.7)	0 (0)
Other parasites <sup>b</sup>	32 (21.9)	37 (21.3)



# Infections virales

**Table 2**

Effects of orally administered lactoferrin on common viral infections.

Disease virus <sup>a</sup>	Lactoferrin species <sup>b</sup>	Dose, duration <sup>c</sup>	Subject, number	Method	Effect	Reference
<i>Common cold</i>						
ND	bLF	600 mg LF/body/d or no administration, 3 m	Human (adult woman), 398	Questionnaire survey	Reduction of common cold-like symptoms	[17]
ND	bLF and Ig-rich whey protein	400 mg LF + 200 mg Ig/body/d or placebo, 3 m	Human (adult), 105	Double blind randomized placebo-controlled trial	Reduction of cold incidence	[18]
RSV	bLF	2 to 10 mg LF/body/d or PBS, 7 d	Mice, 58	Intranasal virus infection	No difference in viral loads or disease severity	[19]
<i>Influenza</i>						
Influenza virus A (H1N1)	bLF	62.5 mg/body/d, 6 d	Mice, 40	Intranasal virus infection	Reduction of lung consolidation score and infiltrated leukocytes	[20]
<i>Viral gastroenteritis</i>						
Rotavirus	bLF	100 mg LF/body/d or no administration, 3 m	Human (children), 234	Non-randomized controlled study	Amelioration of severity of rotaviral gastroenteritis	[30]
Rotavirus and other pathogens	hLF	50 to 80 mL solution with 1 g/L hLF and lysozyme/kg or control solution, 48 h	Human (children) 140	Randomized, double-blind controlled trial	Decrease in duration and volume of diarrhea, but no difference in rotaviral incidence	[31]
Norovirus	bLF	400 mg LF/body/d or no administration, 4 m	Human (children), 91	Randomized controlled study	Reduction of noroviral gastroenteritis incidence	[32]
Norovirus and other pathogens	bLF	500 mg LF twice/d or placebo, 6 m	Human (children) 555	Randomized, double-blind controlled trial	Reduction of diarrhea longitudinal prevalence, but no difference in noroviral incidence	[33]
Norovirus	bLF	100 mg LF/body/d at 1–7 times per w, one winter season	Human, 461	Questionnaire survey	Lower incidence of noroviral gastroenteritis in frequently consuming groups	[34]
<i>Summer cold</i>						
EV71	pLF	Milk of wild type or pLF-transgenic mice, 3 w	Mice (neonate), 30	Intraperitoneal virus infection	Increase in survival rate and body weight	[45]
EV71 and rotavirus	bLF	70 to 85 mg LF/body/d or no administration, 15 m	Human (children), 172	Randomized, single blind trial	No difference in incidence of enterovirus or rotavirus infection	[46]
<i>Herpes</i>						
HSV-1	bLF	1.5% bLF solution in drinking water, 20 d	Mice, 30	Cutaneous viral infection	Prevention of body weight loss and increase in cytokine responses	[56]

<sup>a</sup> ND indicates that virus species were not determined.

<sup>b</sup> Lactoferrin species are abbreviated as follows: bovine lactoferrin (bLF), human lactoferrin (hLF), and porcine lactoferrin (pLF).

<sup>c</sup> Duration is abbreviated as follows: hours (h), days (d), weeks (w), and months (m).



# AUTRES APPLICATIONS

Completed [Lactoferrin Versus Ferrous Sulphate for Treatment of Iron Deficiency Anaemia During Pregnancy](#)

• Iron Deficiency Anemia of Pregnancy

• Drug: Lactoferrin  
• Drug: ferrous sulphate + folic acid (vitamin B9)

• Ain Shams Maternity Hospital Cairo, Egypt

Recruiting [Bovine Lactoferrin Versus Ferrous Sulphate In The Treatment Of Iron Deficiency Anemia During Pregnancy](#)

• Anemia During Pregnancy

• Dietary Supplement: L (lactoferrin)  
• Drug: F (ferrous sulphate)

• Mai Mahmoud Mohamed Alexandria, Egypt

- Anémie par carence en fer pendant la grossesse
- Cancer colo-rectal
- MICI
- Hépatite C
- Alzheimer
- Rhume
- ...

[Lactoferrin deficiency promotes colitis-associated colorectal dysplasia in mice.](#)

Ye Q et al. PLoS One. (2014)

[Camel milk lactoferrin reduces the proliferation of colorectal cancer cells and exerts antioxidant and DNA damage inhibitory activities.](#)

Habib HM et al. Food Chem. (2013)

[Study on the Therapeutic Benefit on Lactoferrin in Patients with Colorectal Cancer Receiving Chemotherapy.](#)

Moastafa TM et al. Int Sch Res Notices. (2014)

Completed [Lactoferrin Treatment in HIV Patients](#)  
[Has Results](#)

• HIV Infection

• Drug: Recombinant Lactoferrin  
• Drug: Placebo

• Hennepin County Medical Center  
Minneapolis, Minnesota, United States

[Front Neurosci.](#) 2018 Sep 10;12:632. doi: 10.3389/fnins.2018.00632. eCollection 2018.

**Iron and Alzheimer's Disease: From Pathogenesis to Therapeutic Implications.**

[Liu JL](#)<sup>1</sup>, [Fan YG](#)<sup>1</sup>, [Yang ZS](#)<sup>2</sup>, [Wang ZY](#)<sup>1,3</sup>, [Guo C](#)<sup>1</sup>.

[Int J Health Sci \(Qassim\).](#) 2018 Sep-Oct;12(5):44-50.

**Effects of orally administered lactoferrin and lactoperoxidase on symptoms of the common cold.**

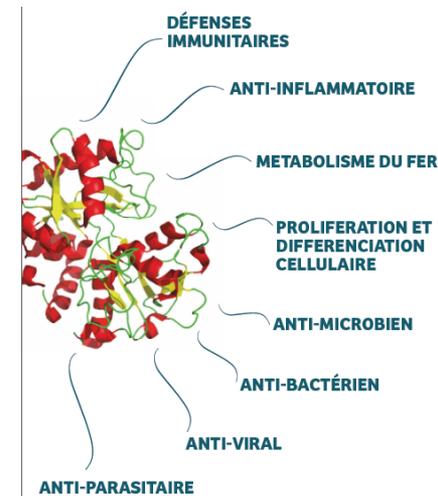
[Shin K](#)<sup>1</sup>, [Wakabayashi H](#)<sup>1</sup>, [Sugita C](#)<sup>2</sup>, [Yoshida H](#)<sup>2</sup>, [Sato K](#)<sup>2</sup>, [Sonoda T](#)<sup>3</sup>, [Yamauchi K](#)<sup>1</sup>, [Abe F](#)<sup>1</sup>, [Kurokawa M](#)<sup>2</sup>.



**CONCLUSION**

# Conclusion

- Lactoferrine
  - Rôle anti-microbien
  - Rôle immunomodulateur
  - Rôle anti-inflammatoire
- Intérêt de supplémenter en lactoferrine une population à risque non allaité
  - 1<sup>er</sup> mois de vie : prématuré à risque d'ECUN ou d'infections
  - Prévention de la diarrhée infectieuse ou infections virales chez les nourrissons plus grands (avec entéropathie ?)
  - Pas d'effet secondaire



# Remerciements

LABORATOIRE  
***modilac***<sup>®</sup>  
LES SOLUTIONS BÉBÉS

Pr Manzoni  
Pr Piloquet  
Dr Bellaïche

