

Effets biologiques de combinaisons d'oligosaccharides du lait maternel (HMO) présentant des structures diversifiées

Wichmann A. (2024). Biological effects of combinations of structurally diverse human milk oligosaccharides. *Frontiers in Pediatrics*, 12, 1439612.

Synthèse infographiée

Les points clés de l'article

- Les HMO représentent le troisième **composant solide** le plus abondant du lait maternel.
- Il existe 3 familles : **les fucosylés, les neutres et les sialylés** (en fonction de la nature de la liaison de sucres ajoutés au lactose).
- La dégradation des HMO des différentes familles libère des monosaccharides distincts, **substrats d'énergie pour le microbiote du bébé**, et participent ainsi à la croissance des bactéries bénéfiques. Ils participent aussi à la signalisation, et ainsi à la suppression de certains pathogènes et **à la réduction de l'inflammation.**
- Les HMO fucosylés et sialylés contribueraient **au développement cérébral et aux fonctions cognitives** par des mécanismes distincts.

INTRODUCTION

■ Qu'est-ce que les HMO ?

- Les HMO sont des **oligosaccharides** présents dans le lait maternel.
- **Troisième composant solide le plus abondant** du lait maternel : leur rare présence dans les formules infantiles constitue donc l'écart de composition le plus important avec le lait maternel.
- Il existe plus de **200 molécules spécifiques** de HMO.
- Seulement **10 structures de HMO** représentent plus de **70% de la concentration totale** dans le lait.

■ Quelle est la problématique actuelle ?

- **CONSTAT** : Plus de **50 % des bébés ne suivent pas l'allaitement exclusif jusqu'à 6 mois**, comme le recommande l'Organisation Mondiale de la Santé.
- **ENJEU** : Proposer des laits infantiles dont la composition est **la plus proche du lait maternel**, en particulier avec des HMO.
- **SOLUTION** : Depuis 10 ans, certains HMO sont **reproduits industriellement** et ajoutés à quelques formules infantiles. Au moins 26 essais cliniques ont montré la bonne **tolérance** et la **sécurité** de la consommation de ces HMO chez les bébés mais aussi chez les adultes.
- **PERSPECTIVES** : Pour se rapprocher encore plus du lait maternel, il y a un besoin croissant de comprendre les **effets spécifiques** de chaque HMO et les **avantages des combinaisons** de HMO de différentes familles.

1

Libération de monosaccharides distincts par la dégradation des HMO

Notions clés

- Les HMO sont constitués à partir des cinq monosaccharides suivants :

● Glucose
 ● Galactose
 ▲ Fucose
 ■ N-Acetylglucosamine
 ◆ Acide N-acétylneuraminique

- 3 grandes familles de HMO : les fucosylés, les sialylés et les neutres.
 → La fucosylation ou la sialylation du lactose se fait via des liaisons différentes



- Dans l'intestin : dégradation des HMO par les bactéries du microbiote intestinal et libération de monosaccharides : Fucose, N-Acetylglucosamine (GlcNAc), Acide sialique.

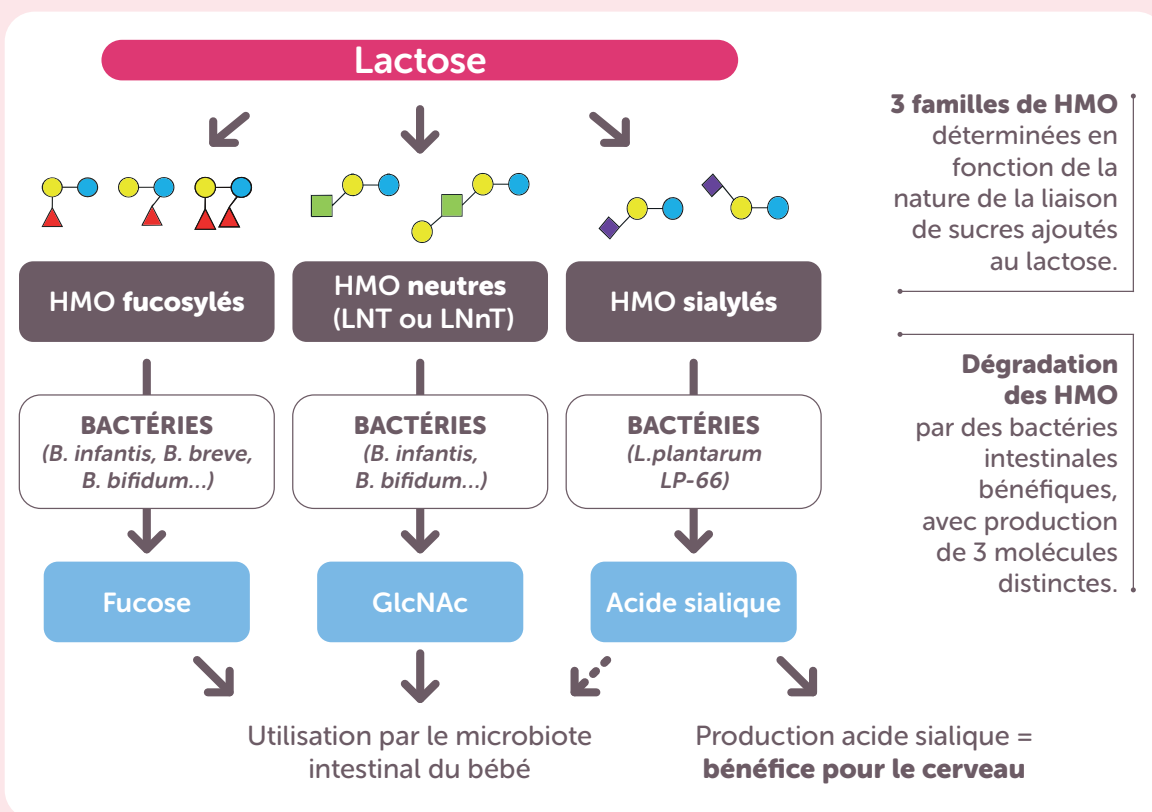


Figure 1 : Dégradation des HMO par les bactéries du microbiote intestinal

Résultats d'études

FUCOSE

Le fucose joue un rôle dans la formation du microbiote intestinal et le maintien de l'homéostasie intestinale (Engels C et al, 2016, Salli K et al, 2021, Pickard JM, 2021).

GlcNAc

Le GlcNAc, qui est libéré par la dégradation enzymatique du LNT ou LNnT par *B. infantis* et *B. bifidum*, joue un rôle dans la régulation de l'inflammation intestinale (Choi S-I et al, 2023, Salvatore S et al, 2000).

ACIDE SIALIQUE

L'acide sialique a peu d'impact sur l'intestin mais rejoint la circulation sanguine pour intégrer d'autres organes, dont le cerveau (Thongaram T et al, 2017).

Conclusion :

On peut parler d'alimentation croisée entre les bactéries et les HMO. Plus il y a une diversité d'HMO, plus le microbiote est riche et fonctionnel.

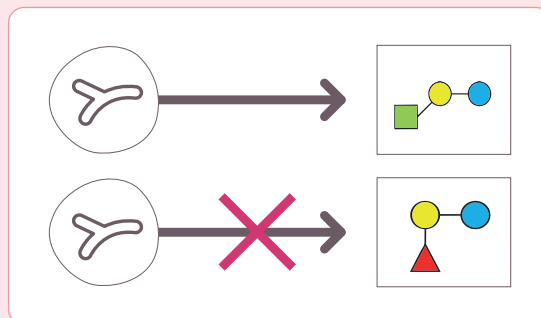
2

Combinaison de HMO et développement de bactéries bénéfiques

2.1 Utilisation des HMO par les bactéries

Notions clés

- Les HMO constituent une **source d'énergie pour la multiplication des bactéries bénéfiques**.
- Les bactéries sont **HMO-sélectives** : elles ne peuvent pas utiliser tous les HMO.



Résultats d'études

Tableau 1 : Utilisation des différents HMO par les principales bactéries de l'espèce Bifidobacterium de l'intestin des bébés

Bifidobacterium species	2'-FL	3-FL	DFL	LNT	LNnT	3'-SL	6'-SL
<i>B. longum subsp infantis</i>	+	+	+	+	+	+	+
<i>B. bifidum</i>	+	+	+	+	+	ND	+
<i>B. longum subsp. longum</i>	-	-	ND	+	±	-	-
<i>B. breve</i>	-	-	ND	+	+	-	-

+ : growth on HMO as a sole carbon source, - : no growth on HMO as a sole carbon source, ± : growth on HMO is highly variable among strains of this species, ND : no data.

→ Les quatre bactéries ne peuvent pas utiliser les six HMO disponibles. Par exemple, LNT et LNnT sont indispensables pour le développement des bactéries *B.longum subsp.longum* et *B.breve*.

Conclusion :

Les bactéries bénéfiques de l'intestin utilisent des **HMO spécifiques** pour se développer.

2.2 Effets du mélange des HMO sur le microbiote intestinal

Notion clé

- Plus le mélange d'**HMO est diversifié**, plus il **favorise le développement des bactéries bénéfiques au microbiote**.

Résultats d'études

Études précliniques

In vitro, le mix de 6 HMO a permis de favoriser une **plus grande abondance et diversité de bifidobactéries** que le mix de 1 ou 2 HMO (*Natividad JM et al, 2022*).

Études cliniques**Tableau 2 : Effets de la consommation d'HMO chez les nourrissons**

Quels HMO ?	Dose totale de HMO	Paramètres de l'étude	Résultats clés significatifs	Types d'études	Références
2'-FL, LNT, 3'-SL, 6'-SL et 3-FL	5,75g/L	<ul style="list-style-type: none"> • Nourrissons à terme en bonne santé Groupes recevant la formule : n = 112–113 par groupe • Groupe de référence allaité : n = 116, intervention de 4 mois 	<ul style="list-style-type: none"> • Augmentation des Bifidobacterium dès la 1^e semaine et jusqu'à 16 semaines • Réduction des <i>Escherichia</i>, <i>Enterococcus</i> et autres pathogènes opportunistes aux premières semaines 	Essai clinique randomisé contrôlé	<ul style="list-style-type: none"> • Holst AQ, Myers P, Rodriguez-García P, et al. <i>Nutrients</i>. 2023 • Parschat K, Melsaether C, Jäpelt KR, et al. <i>Nutrients</i>. 2021
2'FL et LNnT	1,5g/L	<ul style="list-style-type: none"> • Nourrissons à terme (n = 87–88 ; groupe de référence allaité : n = 35, intervention de 6 mois avec suivi jusqu'à 12 mois d'âge par groupe) • Nourrissons à terme présentant une allergie aux protéines du lait de vache (n = 97 ; intervention de 4 mois) 	<ul style="list-style-type: none"> • Amélioration du microbiote, diversité proche des allaités : augmentation de <i>Bifidobacterium</i> et diminution de <i>Escherichia</i> • Amélioration de l'immunité : diminution de bronchites, d'infections respiratoires basses, d'usage d'antibiotiques et antipyrétiques 	Essai clinique	<ul style="list-style-type: none"> • Puccio G, Alliet P, Cajozzo C, et al. <i>J Pediatr Gastroenterol Nutr</i>. 2017 • Berger B, Porta N, Foata F, et al. <i>mBio</i>. 2020 • Vandenplas Y, Żotnowska M, Berni Canani R, et al. <i>Nutrients</i>. 2022 • Boulangé CL, Pedersen HK, Martin FP, et al. <i>Int J Mol Sci</i>. 2023

Conclusion :

Plus le mix est diversifié et composé de HMO représentant les 3 grandes familles, plus les bénéfices sur le microbiote et l'immunité des nourrissons sont importants.

3

Augmentation du nombre de HMO & renforcement de la défense contre les pathogènes

3.1 Modulation immunitaire

Notions clés

- Les HMO interagissent avec des **récepteurs spécifiques** (lectines C-type, galectines, siglecs) présents sur les cellules immunitaires et épithéliales.

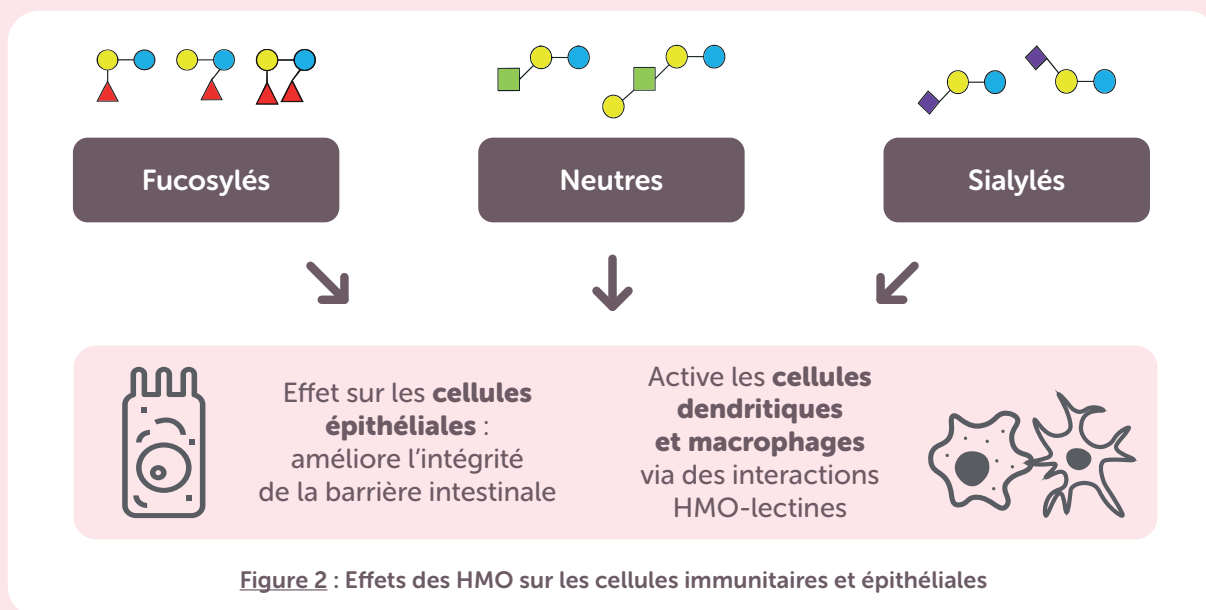


Figure 2 : Effets des HMO sur les cellules immunitaires et épithéliales

Résultats d'études

Tableau 3 : Effets immunitaires observés en fonction des HMO consommés

HMO testés	Effets immunitaires mesurés	Type d'étude / Modèle	Niveau de preuve	Références
3'SL, 6'SL LNT, LNT2, 2'-FL, 3-FL	Libération cytokines : ↑ Intégrité barrière intestinale	In vitro (cellules épithéliales & immunitaires humaines)	Préclinique	Boll EJ et al, 2024
Mix de HMO (incluant 2'-FL, LNT, 6'-SL, 3'-SL et acide)	Renforcement immunité innée : ↑ cellules NK ↑ T mémoire Réduction inflammation : ↓ T-helper, modulation cytokines Autres effets	Études préclinique sur porcelets	Préclinique	Comstock SS et al, 2017 ; Li M, 2014 ; Monaco HM et al, 2014 ; Comstock SS et al, 2014
Allaitement vs formule	Allaités → immunité innée Formule → immunité adaptative	Étude humaine observationnelle	Modéré	Anderson Y et al, 2009

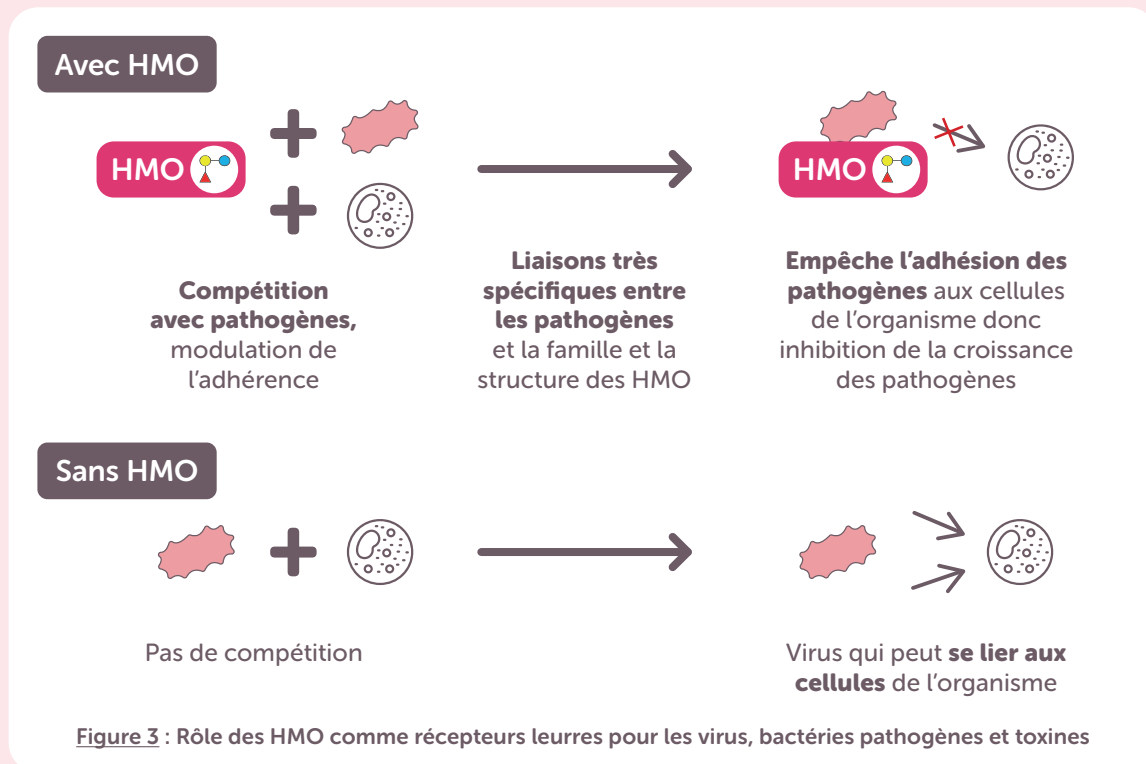
Conclusion :

Les HMO renforcent **l'immunité innée, améliorent l'intégrité intestinale et régulent l'inflammation**, avec des effets particulièrement marqués pour les mélanges représentatifs des 3 grandes familles d'HMO.

3.2 Effets anti-pathogènes

Notions clés

- Les HMO peuvent se lier aux pathogènes et ainsi les empêcher de se lier aux cellules de l'organisme.



Résultats d'études

Tableau 4 : Bactéries / toxines ciblées en fonction des HMO

HMO efficaces	Bactérie / Toxine ciblée	Type d'étude	Niveau de preuve	Références
DFL	<i>Streptococcus agalactiae</i> (Group B Strep)	In vitro (croissance bactérienne)	Préclinique	• Kraft KM et al, 2019
2'-FL, 3'-FL	<i>Streptococcus agalactiae</i> (effet faible)	In vitro	Préclinique	
2'-FL, LNnT	<i>Clostridioides difficile</i> (croissance inhibée)	In vitro (fermentation fécale)	Préclinique	• Vigsnaes LK et al, 2021 • Wiese M et al, 2022
Mélange HMOs (incl. 2'-FL, DFL, LNT, 3'-SL, 6'-SL) ou 2'FL seul	Diminution de l'abondance <i>C. difficile</i> chez les nourrissons	Essai clinique randomisé	Clinique – Fort	• Bosheva et al, 2022 • Alliet P et al, 2022

Conclusions :

- **Spécificité de certaines structures** vis à vis de pathogènes ou toxines (sauf exceptions : 2'-FL peut se lier à plusieurs souches de norovirus différentes).
- **Importance d'une diversité de HMO** pour se défendre contre une plus grande diversité de pathogènes.
- Les HMO modulent les **biomarqueurs de l'immunité** → ils sont liés au **développement du système immunitaire**.

4

Impacts des HMO fucosylés et sialylés sur le développement cérébral et sur les fonctions cognitives

Notions clés

- **Les HMO sialylés fournissent** l'acide sialique, le **composant essentiel des gangliosides cérébraux**. Ils peuvent traverser la barrière hémato-encéphalique (Witt W et al, 1979 ; Nöhle U et al, 1984).
- **Les HMO fucosylés** ne peuvent pas traverser **la barrière hémato-encéphalique** donc ils agissent de manière indirecte avec le cerveau via **l'axe microbiote intestin cerveau** (Kuntz S, 2019 ; Rudloff S et al, 2021).

Résultats d'études

Tableau 5 : Impacts des HMO dans les laits sur le cerveau et les fonctions cognitives

Études cliniques chez les nourrissons		
Apports en HMO	Effets observés	Références
3'-SL	• Associé à de meilleurs scores de langage précoce	(Cho S et al, 2021)
6'-SL	• Corrélié à des meilleurs scores cognitifs et moteurs à 18 mois (quand consommé à 1 mois)	(Oliveros E et al, 2021)
2'-FL	• Meilleures compétences motrices à 6 mois • Scores cognitifs plus élevés à 24 mois • Meilleure fonction exécutive à 3 ans	(Oliveros E et al, 2021). (Berger PK et al, 2020) (Willemsen Y et al, 2023)
Études précliniques chez les porcelets et rongeurs		
Apports en HMO	Effets observés	Références
3'-SL + 6'-SL	• Amélioration apprentissage , ↑ expression gènes liés à myélinisation • Effets variables selon tests cognitifs	Obelitz-Ryom K et al, 2019 Clouard C et al, 2022 ; Golden RK et al, 2023
6'-SL	• Amélioration plasticité synaptique à long terme. • Déprivation de sialylés → déficits cognitifs	Oliveros E et al, 2018 Pisa E et al, 2021 ; Pisa E et al, 2023
2'-FL	• Amélioration mémoire et apprentissage , effet via nerf vague	Oliveros E et al, 2016 ; Vasquez E et al, 2016

Conclusions et discussions :

- **D'après des études cliniques et expérimentales**, les HMO ont des effets directs et indirects bénéfiques sur le cerveau. Cela est associé à une amélioration des fonctions cognitives (apprentissage, compétences motrices...)
- À noter que le **développement cognitif** est aussi influencé par de nombreux autres **facteurs comme la génétique et l'environnement**. D'autres essais seraient nécessaires pour **vérifier l'impact des HMO** sur la modulation de l'immunité ou sur le développement cognitif.

CONCLUSION GÉNÉRALE

- **L'ajout de plusieurs HMO dans les formules infantiles** permet de **mieux reproduire la composition du lait maternel**. Aujourd'hui 7 HMO sont autorisés par la réglementation (2'FL, LNT, 3FL, 6'-SL, LNnt, 3'-SL, DFL), autorisé par l'EFSA en 2021 et 8 évalués par l'EFSA (avec LNFP I).
- Les HMO ont des fonctions communes (ex : croissance des bifidobactéries) mais aussi **des effets spécifiques selon leur structure** (fucosylés, neutres, sialylés)
- La diversification des HMO pourrait apporter des bénéfices multiples, en particulier sur :
 - **Le microbiote** : diversité accrue et profils plus proches des nourrissons allaités.
 - **L'immunité** : meilleure défense contre un large spectre de pathogènes.
 - **Le neurodéveloppement** : potentiels effets positifs sur le **développement cognitifs** (à confirmer par essais cliniques).

A noter que les données actuelles reposent surtout sur des HMO simples (tri et tetra saccharides), mais les HMO plus grands (penta- et hexasaccharides) pourraient avoir des rôles uniques spécifiques.

→ Des défis techniques persistent pour produire ces structures complexes à grande échelle.

DOCUMENT STRICTEMENT RÉSERVÉ À L'USAGE DES PROFESSIONNELS DE SANTE

Avis important : Le lait maternel est l'aliment idéal du nourrisson car il convient le mieux à ses besoins spécifiques. Une bonne alimentation de la mère est importante pour la préparation et la poursuite de l'allaitement au sein. L'allaitement mixte peut gêner l'allaitement maternel et il est difficile de revenir sur le choix de ne pas allaiter. En cas d'utilisation d'un lait infantile, lorsque la mère ne peut ou ne souhaite pas allaiter, il importe de respecter scrupuleusement les indications de préparation et d'utilisation, et de suivre l'avis du Corps Médical. Une utilisation incorrecte pourrait présenter un risque pour la santé de l'enfant. Les implications socio-économiques doivent également être prises en considération dans le choix de la méthode d'allaitement.