

► En raison de sa capacité à fournir des apports nutritionnels optimaux ainsi que de nombreux facteurs bioactifs, tels que des oligosaccharides, le lait maternel est considéré comme le régime alimentaire optimal pour les nouveau-nés. Les oligosaccharides du lait humain (HMO) constituent le troisième composant du lait maternel. Plus de 150 HMO ont été caractérisés, leur concentration variant de 5 à 20 g/L. Certaines préparations infantiles enrichies en HMO sont désormais disponibles, même si leurs effets sur la santé restent à démontrer. La poursuite des recherches pourrait permettre d'envisager leur utilisation chez les enfants prématurés ou présentant des maladies inflammatoires digestives. Des données expérimentales suggèrent en effet que les HMO pourraient prévenir certaines maladies chroniques à composantes immuno-métaboliques ou neurodéveloppementales. Dans cette revue, nous présentons une synthèse des dernières données montrant les effets biologiques de ces oligosaccharides. ◀

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) recommande que le lait maternel soit la seule source de nutrition pour les nouveau-nés et les nourrissons jusqu'à l'âge de six mois, puis que l'allaitement maternel soit poursuivi jusqu'à l'âge de deux ans, en complément d'une alimentation diversifiée [1]. Ces recommandations résultent d'études ayant montré que la composition du lait maternel (notamment en macronutriments et en micronutriments) et son apport énergétique sont parfaitement adaptés à la croissance et au développement de l'enfant. Certaines études ont par ailleurs montré que le lait maternel est associé à une diminution du risque de développer certaines maladies, telles que l'entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN), qui affecte principalement le nouveau-né prématuré, mais éga-

Les oligosaccharides du lait maternel : des rôles majeurs pour le développement de l'enfant et sa santé future

Laure Dubernat¹, Lucie Marousez¹, Jean-Luc Desseyn¹,
Valérie Gouyer¹, Emmanuel Hermann¹,
Frédéric Gottrand^{1,2}, Delphine Ley^{1,2}, Jean Lesage¹



¹Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, U1286 – INFINITE, F-59000 Lille, France

²Service de gastroentérologie, hépatologie et nutrition, département de pédiatrie, hôpital Jeanne de Flandre, CHU Lille, F-59000 Lille, France
jean.lesage@univ-lille.fr

lement les infections gastro-intestinales et, à plus long terme, des allergies, un diabète de type 2 ou une obésité [2-4]. Ces dernières années, de nombreuses recherches se sont focalisées sur l'étude des facteurs bioactifs du lait maternel qui pourraient être responsables de ces effets bénéfiques que l'on observe. Outre des immunoglobulines, des hormones et des facteurs de croissance, de très nombreux oligosaccharides ont ainsi été identifiés dans le lait et leurs activités examinées [2, 3, 5].

Les oligosaccharides du lait humain, ou HMO (pour *human milk oligosaccharides*), sont des glucides bioactifs uniques. Leurs complexités structurales et leurs propriétés multifonctionnelles en ont fait l'un des composants du lait maternel le plus étudié ces dernières années. Avec des concentrations comprises entre 5 et 20 g/L, ils représentent le troisième composant du lait maternel le plus abondant, après le lactose et les lipides [5].

Structure des HMO et facteurs impliqués dans leur diversité

À ce jour, plus de 150 HMO ont été identifiés dans le lait maternel, mais moins de 50 y sont présents en quantités significatives [5]. Au niveau moléculaire, les HMO sont composés de l'association de cinq oses : le D-glucose (Glc), le D-galactose (Gal), la N-acétylglycosamine (GlcNAc), le L-fucose (Fuc) et l'acide sialique (Sia) (Figure 1).

Vignette (© Jean Lesage).

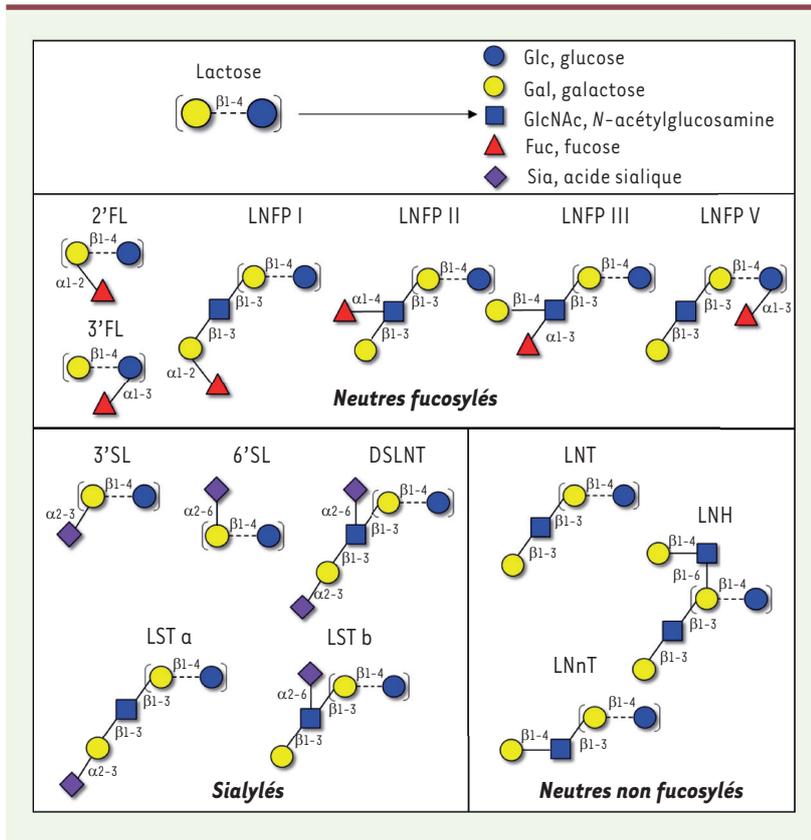


Figure 1. Structure des principaux oligosaccharides du lait maternel. 2'FL : 2'-fucosyllactose ; LNFP-I : lacto-N-fucopentaose-I ; LNFP-II : lacto-N-fucopentaose-II ; LNFP-III : lacto-N-fucopentaose-III ; LNFP-V : lacto-N-fucopentaose-V ; 3'SL : 3'-sialyllactose ; 6'SL : 6'-sialyllactose ; DSLNT : disialyllacto-N-tétraose ; LNT : lacto-N-tétraose ; LST a : tétrasaccharide a ; LST b : tétrasaccharide b ; LNH : trifucosyllacto-N-hexaose.

néгатif Lewis positif » (Se-Le+) ; 3) le phénotype « sécréteur positif Lewis négatif » (Se+ Le-) ; et 4) le phénotype « non sécréteur » (Se-Le-) (Figure 2). La quantité et la composition en HMO du lait maternel sont également modulées par d'autres facteurs, comme la durée de la lactation et, dans une moindre mesure, par certaines conditions nutritionnelles et environnementales. La concentration totale de HMO dans le lait diminue en effet considérablement au cours de la lactation, passant d'environ 20 g/L dans le colostrum à moins de 5 g/L dans le lait mature (le lait produit 15 jours après

l'accouchement) [7]. La durée de la grossesse, le mode d'accouchement, la situation géographique, l'indice de masse corporelle (IMC) maternel, la prise de masse corporelle pendant la grossesse, l'apport énergétique et certains autres facteurs environnementaux, comme le climat ou la lumière du soleil, pourraient également influencer en partie la synthèse des HMO [6, 7]. Bien que très peu d'études se soient intéressées à ce jour à l'effet des maladies présentées par la mère sur la constitution de ces oligosaccharides, deux études ont rapporté récemment une absence d'incidence du diabète gestationnel [6].

Les HMO sont synthétisés dans la glande mammaire dès la fin de la grossesse par des enzymes de la famille des glucosyl-transférases [5, 6]. Un noyau de lactose (composé d'une molécule de galactose et d'une molécule de glucose) est associé à un disaccharide, le lacto-N-biose ou la N-acétyllactosamine, pour former une chaîne linéaire (si la liaison osidique est de type 1-3) ou ramifiée (si la liaison est de type 1-6). Les chaînes oligosaccharidiques ainsi formées peuvent ensuite être fucosylées ou sialylées, augmentant la diversité structurelle des HMO (Figure 1).

Le lait maternel comprend trois groupes distincts de HMO : des HMO neutres fucosylés (35 à 50 %), des HMO neutres non fucosylés (42 à 55 %) et des HMO sialylés (12 à 14 %) [5, 6]. Ces taux variables de HMO dans le lait maternel reposent majoritairement sur la génétique maternelle et proviennent du polymorphisme et de l'expression de deux gènes : le gène *FUT2* (*fucosyltransferases secretor gene type 2*, aussi appelé gène Secretor [Se]) et le gène *FUT3* (aussi appelé gène Lewis [Le]) [6, 7]. Chez les mères chez lesquelles les deux gènes *FUT2* et *FUT3* sont exprimés, tous les types d'HMO sont synthétisés. En revanche, chez la femme dont le gène *FUT2* est inactif, certains HMO fucosylés (par exemple, le 2'-fucosyllactose [2'-FL]) ne seront pas synthétisés. De même, certains autres HMO fucosylés (tels que les Lacto-N-fucopentaoses II et III) ne seront pas produits chez une mère dont le gène *FUT3* est inactif. En raison de ces polymorphismes d'expression génique, quatre phénotypes de mères, produisant quatre types de lait ayant des HMO variables, ont été définis : 1) le phénotype « sécréteur », actif pour les deux gènes (Se+Le+) ; 2) le phénotype « sécréteur

l'accouchement) [7]. La durée de la grossesse, le mode d'accouchement, la situation géographique, l'indice de masse corporelle (IMC) maternel, la prise de masse corporelle pendant la grossesse, l'apport énergétique et certains autres facteurs environnementaux, comme le climat ou la lumière du soleil, pourraient également influencer en partie la synthèse des HMO [6, 7]. Bien que très peu d'études se soient intéressées à ce jour à l'effet des maladies présentées par la mère sur la constitution de ces oligosaccharides, deux études ont rapporté récemment une absence d'incidence du diabète gestationnel [6].

Le devenir des HMO chez l'enfant et leurs fonctions biologiques

Après ingestion du lait maternel, seul 1 % des HMO sont absorbés par l'intestin grêle de l'enfant et passent dans le sang à des concentrations comprises, selon les études, entre 0,01 et 0,10 mg/L [6, 7]. Les 99 % restants atteignent le côlon où près de 45 % des HMO seront fermentés par le microbiote intestinal, les autres étant excrétés dans l'urine (environ 4 %) et les selles (environ 50 %) [7]. Les activités biologiques majeures des HMO s'exercent donc principalement sur le microbiote intestinal du nouveau-né et du nourrisson, mais aussi sur plusieurs autres fonctions.

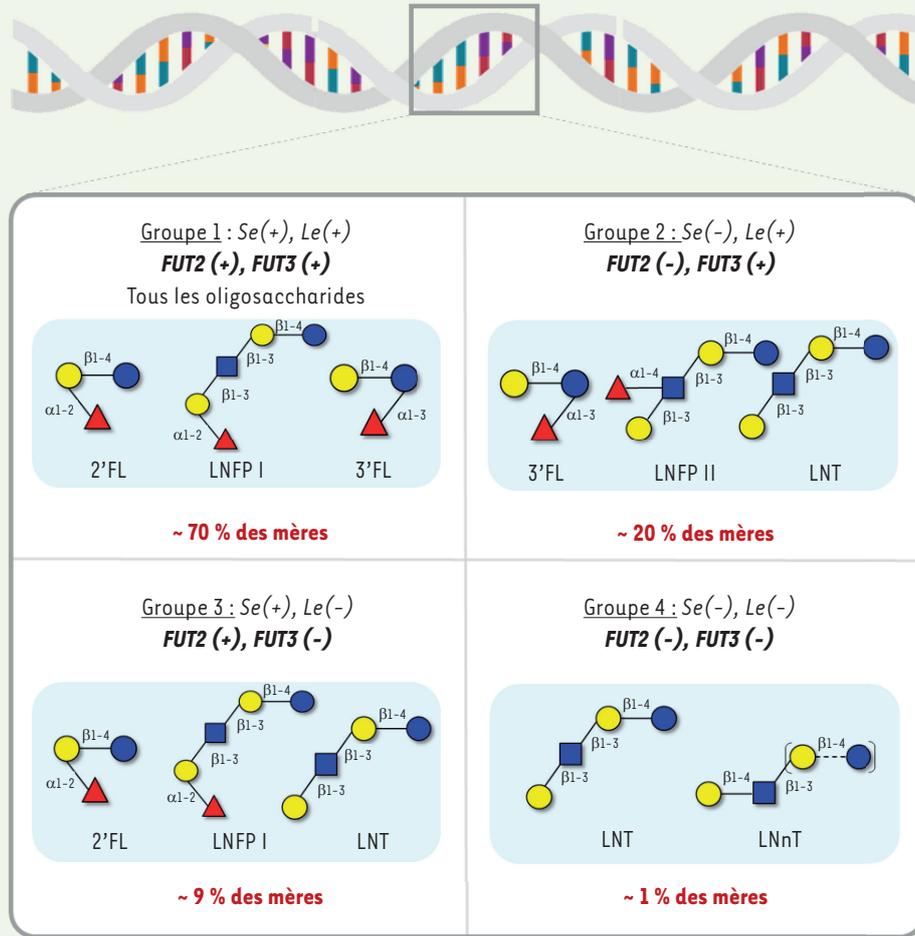


Figure 2. La composition du lait en oligosaccharides est génétiquement déterminée par les gènes Lewis [Le] et Scretor [Se].

Cinq activités complémentaires ont ainsi été caractérisées : les HMO agissent comme des prébiotiques et stimulent la colonisation par des microbes intestinaux bénéfiques ; ils exercent des mécanismes de défense directe contre les infections microbiennes et virales ; ils participent à la maturation de la barrière intestinale ; ils exercent des rôles immunomodulateurs et anti-inflammatoires ; et ils stimulent le neurodéveloppement (Figure 3). Deux études récentes ont révélé que le fœtus est aussi exposé aux HMO *in utero*, certains d'entre eux ayant été détectés dans le sang maternel et le liquide amniotique [8, 9].

Les activités prébiotiques des HMO

La présence importante d'HMO dans le lait est l'un des facteurs les plus importants pour la formation du microbiote intestinal chez l'enfant allaité. Les HMO sont en effet connus pour favoriser la croissance de certains micro-organismes bénéfiques, tels que les bifidobactéries, qui représentent 50 à 80 % de la population bactérienne détectée dans les selles des nourrissons allaités [10, 11]. Bien que la diversité de ces bactéries soit très importante (78 espèces et 10 sous-espèces sont connues à ce jour), certaines espèces, comme *Bifidobacterium* spp.,

B. breve, *B. infantis*, *B. longum*, *B. pseudocatenulatum* et *B. bifidum*, sont particulièrement présentes dans le microbiote intestinal du nourrisson allaité [11, 12]. Ces bifidobactéries possèdent des enzymes spécifiques permettant le catabolisme des HMO [7, 12] afin d'assurer leur propre croissance mais également la synthèse d'acides gras à courte chaîne (butyrate et propionate) qui créent un environnement intestinal acide favorable à la croissance d'autres souches de bifidobactéries. Certains HMO peuvent aussi être catabolisés par d'autres familles de bactéries, telles que les lactobacilles qui expriment des sialidases et des fucosidases, ou encore des bactéroïdes [12, 13].

Les activités anti-infectieuses des HMO

La structure moléculaire des HMO est remarquablement proche de celle des motifs glycosylés retrouvés à la surface des cellules épithéliales, dans le glycocalyx, donc à l'interface entre l'hôte et l'environnement. Dans l'intes-

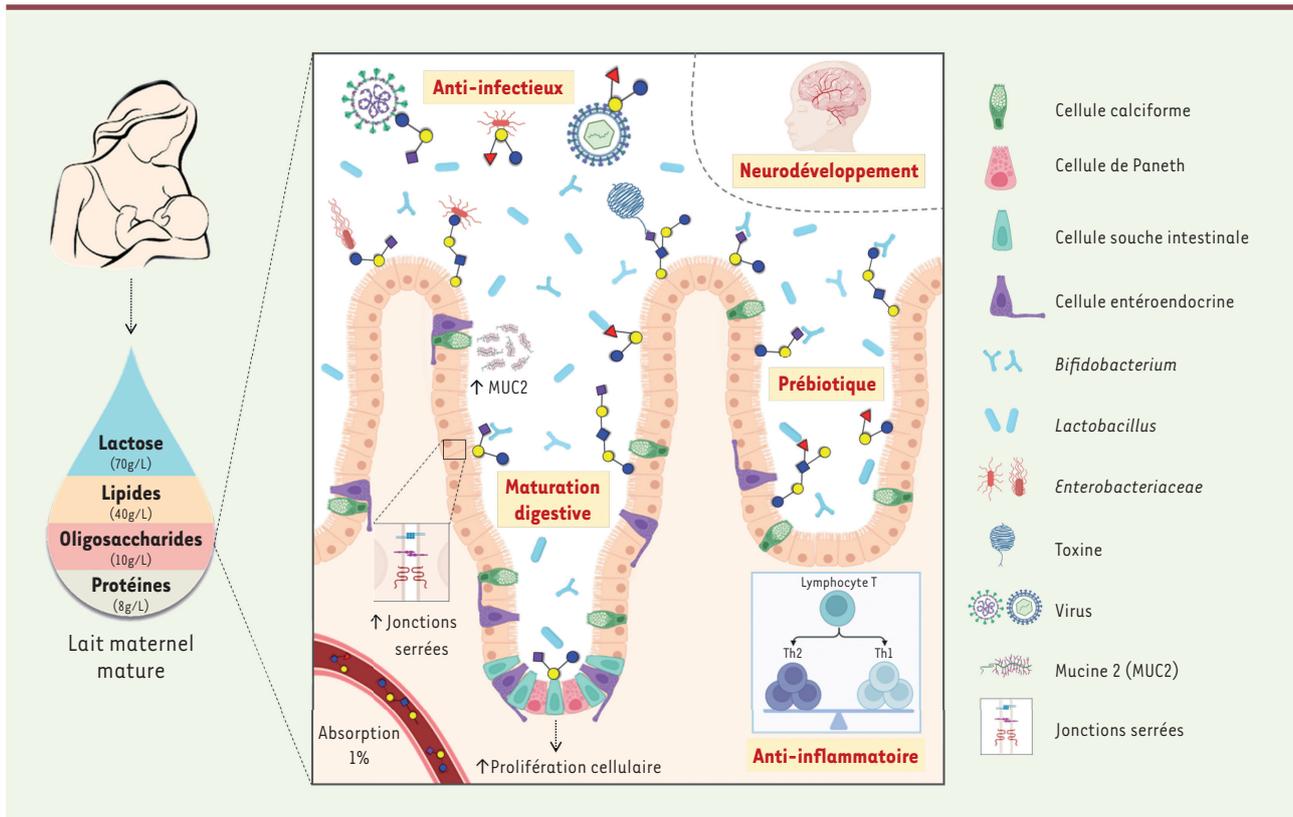


Figure 3. Schéma du bilan des effets bénéfiques des oligosaccharides du lait maternel sur la santé des nouveau-nés (figure réalisée avec Biorender.com).

tin, cette propriété confère aux HMO une fonction de récepteurs leurres solubles pour de nombreux agents pathogènes, tels que des bactéries, des virus, des champignons et des parasites protozoaires, qui doivent d'abord adhérer au glycocalyx avant d'envahir l'hôte (Figure 3). Des propriétés anti-infectieuses des HMO ont ainsi été démontrées pour plusieurs bactéries pathogènes, comme *Campylobacter jejuni*, *Escherichia coli* entéropathogène ou encore *Listeria monocytogenes* [12], à l'origine de diarrhées sévères et potentiellement mortelles chez le nourrisson. Des HMO réduisent aussi la pathogénicité de certains microorganismes, soit en se liant aux entérotoxines qu'ils produisent [14], soit en modifiant directement l'expression génique des molécules de surface des cellules épithéliales participant à leur adhérence, comme pour *L. monocytogenes* ou des streptocoques du groupe B [15, 16]. Des études cliniques ont par ailleurs montré que la combinaison d'HMO et d'antibiotiques, comme la vancomycine ou la ciprofloxacine, améliore l'effet curatif de ces antibiotiques [16, 17]. Concernant les virus, les HMO peuvent améliorer la résistance des nourrissons aux infections gastro-intestinales par un mécanisme antiadhésif compétitif à la muqueuse digestive, comme cela a été démontré pour le rotavirus et le norovirus [18, 19]. De même, au début de la phase de colonisation fongique des nourrissons, les HMO réduisent l'adhérence de la levure *Candida albicans* aux cellules épithéliales digestives [20]. *In vitro*, les HMO préviennent aussi l'attachement aux cellules digestives et la cytotoxicité de *Entamoeba histolytica*, un parasite protozoaire qui cause chaque année près de 60 000 décès dans le monde [21].

Le rôle des HMO sur la maturation de la barrière intestinale

Les études concernant le rôle des HMO sur la maturation de la barrière intestinale, majoritairement réalisées *in vitro*, montrent qu'ils agissent de manière directe sur les cellules épithéliales intestinales, en modulant leur glycocalyx (Figure 3). Certains HMO fucosylés, comme le 2'-FL et le 3'-FL, stimulent en effet le développement du glycocalyx des cellules épithéliales de surface et modulent l'expression d'enzymes de type sialyltransférase, ce qui réduit l'adhérence des agents infectieux aux cellules et favorise la maturation de l'épithélium intestinal [22, 23]. Les HMO ont également une action sur les protéines de jonctions serrées des cellules épithéliales, en augmentant leur expression, ce qui diminue la perméabilité de l'épithélium intestinal et améliore son effet de barrière [24]. Le rôle des HMO sur le renforcement de la barrière intestinale pourrait impliquer des post-biotiques, des métabolites microbiens. En effet, *in vitro*, en présence d'HMO, le milieu de culture conditionné de *B. infantis* augmente l'expression de plusieurs protéines de jonction serrée [25]. Les HMO stimulent aussi l'expression du gène codant MUC2, la mucine gélifiante

prédominante de l'intestin grêle [26], favorisant, là encore, la protection de l'épithélium.

Les HMO peuvent agir directement sur le cycle cellulaire. Des études *in vitro* utilisant les cellules des lignées intestinales HT-29 et Caco-2 ont en effet montré que des HMO sialylés et fucosylés sont capables de réduire la prolifération et d'augmenter la différenciation de ces cellules, ce qui favorise leur fonction de barrière digestive [24, 27].

Les actions sur l'immunité

Les HMO participent au développement du système immunitaire en modulant l'activité des cellules immunitaires et leurs voies de signalisation [6, 28]. Chez l'enfant, les HMO contribuent en effet au développement d'une réponse immunitaire équilibrée entre les types pro- (Th1) et anti- (Th2) inflammatoires. Au niveau cellulaire, les HMO acides (3'-SL et 6'-SL) agissent sur la production de cytokines et l'activation des lymphocytes T du sang de cordon ombilical [29]. Certains HMO, tels les HMO sialylés, améliorent l'immunité innée contre les agents infectieux en stimulant l'expression de chimiokines et le recrutement de cellules immunitaires vers le site d'infection.

En se liant à des récepteurs de surface, les HMO renforcent la phagocytose des bactéries pathogènes par les macrophages [30]. Différents récepteurs des HMO ont été identifiés, ou proposés, comme la molécule CD33, les lectines et la galectine-8 [6, 31, 32]. Les effets immunitaires des HMO semblent être particulièrement importants dans la muqueuse digestive où les cellules dendritiques pourraient jouer un rôle majeur. Le 2'-FL et le 3'-FL, assureraient la maturation de ces cellules en se liant à certains récepteurs membranaires qu'elles expriment [33]. Dans les ganglions lymphatiques mésentériques, l'interaction des HMO avec les cellules dendritiques induirait une augmentation des populations de lymphocytes T recrutées et activées [34]. La contribution des HMO à la maturation de l'immunité a aussi été montrée chez le rat pour lequel une supplémentation en 2'-FL du lait maternel induit une augmentation des concentrations plasmatiques d'immunoglobulines G et A chez les petits [35].

Les avantages de la supplémentation du lait maternel en HMO pour la prévention de l'allergie et de l'asthme ont été le sujet de plusieurs études. Castillo-Courtade *et al.* ont ainsi montré que la supplémentation en 2'-FL et en 6'-SL atténue les symptômes résultant d'une réponse anaphylactique dépendant des IgE chez des souris sensibilisées [36]. *In vitro*, ces deux HMO agissent sur les cellules épithéliales intestinales et réduisent leur production de chimiokines en réponse à des complexes antigène-IgE [37]. Quelques preuves cliniques suggérant un bénéfice des HMO pour l'eczéma émergent. Par exemple, dans une étude prospective incluant 420 nourrissons issus de 28 sites, Marriage *et al.* ont observé une incidence plus faible d'eczéma chez les nourrissons nourris avec des préparations enrichies en 2'-FL [38]. Une étude réalisée sur 285 mères ayant allaité leur nourrisson a montré une moindre incidence de l'asthme chez les jeunes adultes nés de mères chez lesquelles le lait présentait un profil d'HMO très diversifié, avec une tendance à des concentrations plus élevées en HMO neutres (2'-FL, 3'-FL, LNT, etc.) par rapport aux HMO acides (3'-SL, 6'-SL) [39].

Les activités anti-inflammatoires

Certains HMO réduisent la formation de complexes entre plaquettes et polynucléaires neutrophiles [40], inhibent le roulement des leucocytes et leur adhérence aux cellules endothéliales [41], et répriment la libération de cytokines pro-inflammatoires dans des modèles d'infection virale de cellules épithéliales pulmonaires [42], intestinales [43] ou mésenchymateuses en conditions inflammatoires [44]. Ces effets résulteraient, entre autres, de l'inhibition par les HMO de la voie de signalisation impliquant NF- κ B (*nuclear factor-kappa B*) [45].

Plusieurs études se sont intéressées au potentiel thérapeutique des HMO dans l'entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN) du prématuré. L'ECUN se caractérise par une perte de l'intégrité de la barrière épithéliale et par une inflammation suraiguë, pouvant conduire à des nécroses digestives, causes de morbidité et de mortalité chez les enfants prématurés. Dans des modèles animaux d'ECUN (chez la souris ou le porc), les HMO 2'-FL, 6'-SL et DSLNT (disialyllacto-N-tétraose) réduisent la perméabilité de la barrière intestinale, augmentent la production de mucus [26, 45], diminuent l'inflammation digestive et modifient le microbiote intestinal [46]. Bien que ces données restent pré-cliniques, elles suggèrent que la supplémentation en HMO du lait maternel ou de préparations infantiles pourrait constituer une nouvelle stratégie pour réduire l'incidence de l'ECUN dans l'espèce humaine.

Un rôle neurodéveloppemental

Un axe important de recherches s'intéresse au rôle neurodéveloppemental des HMO. Ces oligosaccharides pourraient en effet en partie expliquer les avantages substantiels de l'allaitement maternel sur les fonctions cognitives au cours de l'enfance mais aussi probablement jusqu'à l'âge adulte [47]. Des protéines fucosylées sont présentes dans les synapses neuronales, en particulier dans l'hippocampe, où elles jouent un rôle important dans la formation de la mémoire et de l'apprentissage [47]. Chez des souris et des rats, l'administration orale chronique de 2'-FL améliore l'apprentissage spatial, la mémoire de travail et le conditionnement opérant ; certains de ces bénéfices cognitifs pouvant perdurer après le sevrage et jusqu'à l'âge d'un an [48]. Dans l'espèce humaine, bien que les résultats des études cliniques soient complexes à interpréter, des données récentes suggèrent qu'une exposition accrue au 2'-FL au cours des premiers mois de la vie est corrélée à une amélioration des performances dans les tests de développement cognitif du nourrisson et à ses aptitudes motrices [49]. Une augmentation de

l'abondance des HMO fucosylés dans le lait maternel a, de même, été associée à une amélioration des compétences linguistiques à l'âge de 12 et 18 mois [50].

Les HMO sialylés exerceraient aussi des effets neurodéveloppementaux significatifs. Dans des modèles animaux, la supplémentation en 3'-SL ou 6'-SL est à l'origine d'un enrichissement en acide sialique dans le tissu cérébral de porcelets allaités [51], d'une meilleure connectivité neuronale dans certaines régions cérébrales [52], et d'une modification du taux de plusieurs métabolites cérébraux et de neurotransmetteurs [53]. Chez le rat adulte, l'apport d'acide sialique pendant la lactation, en particulier sous forme de 6'-SL, améliore la mémoire et la potentialisation à long terme [54]. Dans l'espèce humaine, des études cliniques ont rapporté une association entre des niveaux élevés d'HMO sialylés dans le lait maternel et des compétences linguistiques avancées chez les enfants à 18 mois [50], ainsi qu'une association entre une concentration accrue de 6'-SL dans le lait maternel et de meilleures compétences cognitives et motrices à l'âge de 18 mois [49]. Il existe donc un ensemble de preuves [54] montrant que les HMO sont associés à des changements moléculaires et cellulaires dans le cerveau où ils semblent jouer un rôle essentiel dans le neurodéveloppement, notamment cognitif.

Conclusion et perspectives

De nombreux travaux se sont attachés à définir les fonctions des HMO présents dans le lait maternel. Les données recueillies montrent que ces HMO jouent un rôle essentiel dans la promotion de la santé digestive et le développement du microbiote intestinal, qu'ils fournissent une protection immunitaire directe et indirecte et stimulent le développement cognitif de l'enfant.

L'industrie est désormais capable de produire une petite dizaine de HMO à grande échelle pour l'enrichissement des préparations pour nourrissons, mais, à ce jour, seuls trois HMO (2'FL, LNnt, et 6'SL) ont reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM) par l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA). Ces HMO de synthèse sont sûrs et adaptés aux nourrissons, soit en complément de l'allaitement maternel, soit en remplacement, lorsque l'allaitement maternel n'est pas possible.

La poursuite des recherches fondamentales et cliniques sur ces molécules devrait permettre de clarifier le potentiel thérapeutique des HMO chez les prématurés ou les nourrissons souffrant de maladies digestives. À plus long terme, leur intérêt pourrait être montré dans la prévention de maladies chroniques à composantes immunitaires, telles que l'allergie ou l'asthme, ou de maladies digestives, métaboliques et neurodéveloppementales. ♦

SUMMARY

Human milk oligosaccharides play major roles in child development and future health

Human milk oligosaccharides (HMO) represent the third largest component of human breast milk (BM). The BM level is comprised between 5 to 20 g per liter and they have a great structural complexity with more

than 150 HMO characterized to date. In this review, we present a summary of the main experimental and clinical data that have demonstrated their multiple biological roles in infants such as for gut development, microbiota, immune protection and neurodevelopment. Some HMO-enriched infant formulas are available yet, even if their benefits on the infant health remain to be confirmed. Further researches could allow therapeutic use in pre-term newborns or in infants with intestinal diseases. Experimental data suggest that they could also be used in the prevention of some chronic diseases with immunometabolic or neurodevelopmental components. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

REMERCIEMENTS

Laure Dubernat est financée pour sa thèse de doctorat par une allocation de doctorat co-financée par la région Hauts-de-France et l'Institut Pasteur de Lille. Ce travail a reçu le soutien du programme fédératif hospitalo-universitaire (FHU) lillois « 1 000 jours pour la santé ».

RÉFÉRENCES

1. OMS, 54^e Assemblée mondiale de la Santé. *La nutrition chez le nourrisson et le jeune enfant*. 2001. https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA54/fa54r2.pdf.
2. Chantray AA, Monier I, Marcellin L. Allaitement maternel (partie I) : fréquence, bénéfices et inconvénients, durée optimale et facteurs influençant son initiation et sa prolongation. Recommandations pour la pratique clinique. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 2015 ; 44 : 1071-9.
3. Arslanoglu S, Corpeleijn W, Moro G, et al. Donor Human Milk for Preterm Infants : Current Evidence and Research Directions. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013 ; 57 : 535-42.
4. Harding JE, Cormack BE, Alexander T, et al. Advances in nutrition of the newborn infant. *Lancet* 2017 ; 389 : 1660-8.
5. Ray C, Kerketta JA, Rao S, et al. Human Milk Oligosaccharides : The Journey Ahead. *Int J Pediatr* 2019 ; 2019 : 2390240.
6. Hill DR, Chow JM, Buck RH. Multifunctional Benefits of Prevalent HMOs : Implications for Infant Health. *Nutrients* 2021 ; 13 : 3364.
7. Hundhammer C, Minge O. In Love with Shaping You — Influential Factors on the Breast Milk Content of Human Milk Oligosaccharides and Their Decisive Roles for Neonatal Development. *Nutrients* 2020 ; 12 : 3568.
8. Jantscher-Krenn E, Aigner J, Reiter B, et al. Evidence of human milk oligosaccharides in maternal circulation already during pregnancy : a pilot study. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2019 ; 316 : E347-57.
9. Wise A, Robertson B, Choudhury B, et al. Infants Are Exposed to Human Milk Oligosaccharides Already in utero. *Front Pediatr* 2018 ; 6 : 270.
10. Thomson P, Medina DA, Garrido D. Human milk oligosaccharides and infant gut bifidobacteria : Molecular strategies for their utilization. *Food Microbiol* 2018 ; 75 : 37-46.
11. Hao H, Zhu L, Faden HS. The milk-based diet of infancy and the gut microbiome. *Gastroenterol Rep* 2019 ; 7 : 246-9.
12. Zhang S, Li T, Xie J, et al. Gold standard for nutrition : a review of human milk oligosaccharide and its effects on infant gut microbiota. *Microb Cell Fact* 2021 ; 20 : 108.
13. Yu Z-T, Chen C, Newburg DS. Utilization of major fucosylated and sialylated human milk oligosaccharides by isolated human gut microbes. *Glycobiology* 2013 ; 23 : 1281-92.
14. El-Hawiet A, Kitova EN, Klassen J.-S. Recognition of human milk oligosaccharides by bacterial exotoxins. *Glycobiology* 2015 ; 25 : 845-54.

RÉFÉRENCES

15. Chen P, Reiter T, Huang B, et al. Prebiotic Oligosaccharides Potentiate Host Protective Responses against *L. Monocytogenes* Infection. *Pathogens* 2017 ; 6 : 68.
16. Ackerman DL, Doster RS, Weikamp J-H, et al. Human Milk Oligosaccharides Exhibit Antimicrobial and Anti-Biofilm Properties Against Group B Streptococcus. *Infect Dis* 2017 ; 3 : 595-605.
17. Andreas NJ, Al-Khalidi A, Jaiteh M, et al. Role of human milk oligosaccharides in Group B Streptococcus colonisation. *Clin Transl Immunology* 2016 ; 5 : e99.
18. Ramani S, Stewart CJ, Laucirica DR, et al. Human milk oligosaccharides, milk microbiome and infant gut microbiome modulate neonatal rotavirus infection. *Nat Commun* 2018 ; 9 : 5010.
19. Laucirica DR, Triantis V, Schoemaker R, et al. Milk Oligosaccharides Inhibit Human Rotavirus Infectivity in MA104 Cells. *J Nutr* 2017 ; 147 : 1709-14.
20. Greenberg RG, Benjamin DK. Neonatal candidiasis : diagnosis, prevention, and treatment. *J Infect* 2014 ; 69 : S19-22.
21. Jantscher-Krenn E, Lauwaet T, Bliss LA, et al. Human milk oligosaccharides reduce Entamoeba histolytica attachment and cytotoxicity in vitro. *Br J Nutr* 2012 ; 108 : 1839-46.
22. Kong C, Elderman M, Cheng L, et al. Modulation of Intestinal Epithelial Glycocalyx Development by Human Milk Oligosaccharides and Non Digestible Carbohydrates. *Mol Nutr Food Res* 2019 ; 63 : 1900303.
23. Kavanaugh D, O'Callaghan J, Kilcoyne M, et al. The intestinal glycome and its modulation by diet and nutrition. *Nutr Rev* 2015 ; 73 : 359-375.
24. Holscher HD, Davis SR, Tappenden KA. Human Milk Oligosaccharides Influence Maturation of Human Intestinal Caco-2Bbe and HT-29 Cell Lines. *J Nutr* 2014 ; 144 : 586-91.
25. Chichlowski M, De Lartigue G, German JB, et al. Bifidobacteria isolated from infants and cultured on human milk oligosaccharides affect intestinal epithelial function. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012 ; 55 : 321-7.
26. Wu RY, Li B, Koike Y, et al. Human Milk Oligosaccharides Increase Mucin Expression in Experimental Necrotizing Enterocolitis. *Mol Nutr Food Res* 2019 ; 63 : 1800658.
27. Holscher HD, Bode L, Tappenden KA. Human Milk Oligosaccharides Influence Intestinal Epithelial Cell Maturation In Vitro. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017 ; 64 : 296-301.
28. Newburg DS, Walker WA. Protection of the Neonate by the Innate Immune System of Developing Gut and of Human Milk. *Pediatr Res* 2007 ; 61 : 2-8.
29. Eiwegger T, Stahl B, Schmitt J, et al. Human Milk-Derived Oligosaccharides and Plant-Derived Oligosaccharides Stimulate Cytokine Production of Cord Blood T-Cells In Vitro. *Pediatr Res* 2004 ; 56 : 536-540.
30. Kim J, Kim Y-J, Kim JW. Bacterial Clearance Is Enhanced by 2,3- and 2,6-Sialyllactose via Receptor-Mediated Endocytosis and Phagocytosis. *Infect Immun* 2018 ; 87 : e00694-18.
31. Ha S-H, Kwak C-H, Park J-Y, et al. 3-sialyllactose targets cell surface protein, SIGLEC-3, and induces megakaryocyte differentiation and apoptosis by lipid raft-dependent endocytosis. *Glycoconj J* 2020 ; 37 : 187-200.
32. Bohari MH, Yu X, Zick Y, et al. Structure-based rationale for differential recognition of lacto- and neolacto- series glycosphingolipids by the N-terminal domain of human galectin-8. *Sci Rep* 2016 ; 6 : 39556.
33. Noll AJ, Yu Y, Lasanajak Y, et al. Human DC-SIGN Binds Specific Human Milk Glycans. *Biochem J* 2016 ; 473 : 1343-53.
34. Kurakevich E, Hennem T, Hausmann M, et al. Milk oligosaccharide sialyl (2,3) lactose activates intestinal CD11c+ cells through TLR4. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013 ; 110 : 17444-9.
35. Azagra-Boronat I, Massot-Cladera M, Mayneris-Perxachs J, et al. Immunomodulatory and Prebiotic Effects of 2-Fucosyllactose in Suckling Rats. *Front Immunol* 2019 ; 10 : 1773.
36. Castillo-Courtade L, Han S, Lee S, et al. Attenuation of food allergy symptoms following treatment with human milk oligosaccharides in a mouse model. *Allergy* 2015 ; 70 : 1091-102.
37. Zehra S, Khambati I, Vierhout M, et al. Human Milk Oligosaccharides Attenuate Antigen-Antibody Complex Induced Chemokine Release from Human Intestinal Epithelial Cell Lines. *J Food Sci* 2018 ; 83 : 499-508.
38. Marriage BJ, Buck RH, Goehring KC, et al. Infants Fed a Lower Calorie Formula With 2 FL Show Growth and 2 FL Uptake Like Breast-Fed Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015 ; 61 : 649-58.
39. Lodge CJ, Lowe AJ, Milanzi E, et al. Human milk oligosaccharide profiles and allergic disease up to 18 years. *J Allergy Clin Immunol* 2021 ; 147 : 1041-8.
40. Bode L, Rudloff S, Kunz C, et al. Human milk oligosaccharides reduce platelet-neutrophil complex formation leading to a decrease in neutrophil 2 integrin expression. *J Leukoc Biol* 2004 ; 76 : 820-6.
41. Bode L, Kunz C, Muhly-Reinholz M, et al. Inhibition of monocyte, lymphocyte, and neutrophil adhesion to endothelial cells by human milk oligosaccharides. *Thromb Haemost* 2004 ; 92 : 1402-10.
42. Duska-McEwen G, Senft apr., Ruetschilling TL, et al. Human Milk Oligosaccharides Enhance Innate Immunity to Respiratory Syncytial Virus and Influenza In Vitro. *Food and Nutrition Sciences* 2014 ; 5 : 1387-1398.
43. Zenhom M, Hyder A, Vrese M. de, et al. Prebiotic Oligosaccharides Reduce Proinflammatory Cytokines in Intestinal Caco-2 Cells via Activation of PPAR and Peptidoglycan Recognition Protein 31-3. *J Nutr* 2011 ; 141 : 971-7.
44. Kang L, Kwon E, Lee KM, et al. 3 Sialyllactose as an inhibitor of p65 phosphorylation ameliorates the progression of experimental rheumatoid arthritis. *Br J Pharmacol* 2018 ; 175 : 4295-309.
45. Sodhi CP, Wipf P, Yamaguchi Y, et al. The human milk oligosaccharides 2'-Fucosyllactose and 6'-Sialyllactose protect against the development of necrotizing enterocolitis by inhibiting Toll-Like Receptor 4 signaling. *Pediatr Res* 2021 ; 89 : 91-101.
46. Good M, Sodhi CP, Yamaguchi Y, et al. The human milk oligosaccharide 2'-fucosyllactose attenuates the severity of experimental necrotizing enterocolitis by enhancing mesenteric perfusion in the neonatal intestine. *Br J Nutr* 2016 ; 116 : 1175-87.
47. Mortensen EL, Michaelsen KF, Sanders SA, et al. The Association Between Duration of Breastfeeding and Adult Intelligence. *JAMA* 2002 ; 287 : 2365-71.
48. Oliveros E, Ramirez M, Vazquez E, et al. Oral supplementation of 2'-fucosyllactose during lactation improves memory and learning in rats. *J Nutr Biochem* 2016 ; 31 : 20-7.
49. Oliveros E, Martin M, Torres-Espinola FJ, et al. Human Milk Levels of 2'-Fucosyllactose and 6'-Sialyllactose are Positively Associated with Infant Neurodevelopment and are Not Impacted by Maternal BMI or Diabetic Status. *J Nutr Food Sci* 2021 ; 4 : 2024.
50. Jorgensen JM, Young R, Ashorn P, et al. Associations of human milk oligosaccharides and bioactive proteins with infant growth and development among Malawian mother-infant dyads. *Am J Clin Nutr* 2020 ; 113 : 209-20.
51. Jacobi SK, Yatsunenko T, Li D, et al. Dietary Isomers of Sialyllactose Increase Ganglioside Sialic Acid Concentrations in the Corpus Callosum and Cerebellum and Modulate the Colonic Microbiota of Formula-Fed Piglets 1, 2, 3. *J Nutr* 2016 ; 146 : 200-8.
52. Mudd AT, Fleming SA, Labhart B, et al. Dietary Sialyllactose Influences Sialic Acid Concentrations in the Prefrontal Cortex and Magnetic Resonance Imaging Measures in Corpus Callosum of Young Pigs. *Nutrients* 2017 ; 9 : 1297.
53. Wang HX, Chen Y, Haque Z, et al. Sialylated milk oligosaccharides alter neurotransmitters and brain metabolites in piglets : an In vivo magnetic resonance spectroscopic (MRS) study. *Nutr Neurosci* 2021 ; 24 : 885-95.
54. Oliveros E, Vázquez E, Barranco A, et al. Sialic Acid and Sialylated Oligosaccharide Supplementation during Lactation Improves Learning and Memory in Rats. *Nutrients* 2018 ; 10 : 1519.
55. Berger PK, Ong ML, Bode L, Belfort MB. Human Milk Oligosaccharides and Infant Neurodevelopment : A Narrative Review. *Nutrients* 2023 ; 15 : 719.

TIRÉS À PART

J. Lesage



Tarifs d'abonnement m/s - 2023

Abonnez-vous

à médecine/sciences

> Grâce à m/s, vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

Abonnez-vous sur

www.medecinesciences.org



