Fiches de Recommandations
ou d'Informations

HMO : LES OLIGOSACCHARIDES DU LAIT HUMAIN : *UNE AVANCÉE SCIENTIFIQUE POUR SUPPLÉMENTER LES FORMULES INFANTILES*

Hugues Piloquet
et les membres du Conseil d'Administration du GFHGNP
Octobre 2025

Les oligosaccharides sont des composés glucidiques de 3 à 10 oses, largement exprimés dans l'organisme humain, en particulier au niveau des membranes cellulaires. Dans le lait maternel, ils sont nombreux et on parle alors d'oligosaccharides du lait humain ou Human Milk Oligosaccharides (HMO). Le profil d'expression des HMO est variable d'une femme à l'autre, et génétiquement déterminé. Dans le colostrum, les HMO sont en concentration très importante, celle-ci diminuant dans le lait mature, passant d'environ 20-25g/L à 5-15g/L après 21 jours d'allaitement. Les HMO jouent un rôle clé dans le soutien du système immunitaire, le développement du microbiote intestinal et la prévention des infections du nourrisson.

COMPOSITION ET STRUCTURE DES HMO

Les HMO sont des glucides complexes formés de plusieurs unités monosaccharidiques, notamment glucose, galactose, N-acétylglucosamine, fucose et acide sialique. Il existe plus de 200 structures différentes d'HMO identifiées dans le lait maternel.

Les HMO peuvent être classés en trois grandes catégories, chacune avec des propriétés spécifiques :

- HMO fucosylés : par exemple, le 2'-fucosyllactose (2'FL).
- HMO Neutres : par exemple, le lacto-N-tétraose (LNT).
- HMO Acides (ou sialylés) : par exemple, le 3'-sialyllactose (3'SL).

Le profil humain se caractérise par une proportion importante d'HMO fucosylés (70% des HMO) ce qui est également le cas chez les grands singes (50 à 60% d'HMO fucosylés).

Il existe de nombreux variants génétiques, en particulier dans les gènes *FUT2* et *FUT3*, codant pour des enzymes d'élongation, à l'origine d'une variabilité des HMO fucosylés.

Gène	Enzyme produite	Activité principale
FUT2	α1,2-fucosyltransférase	Ajoute un fucose en α1,2 sur le galactose terminal (groupe Secretor)
FUT3	α1,3/4-fucosyltransférase	Ajoute un fucose en α1,3 ou α1,4 selon le substrat (groupe Lewis)

Suivant le statut génétique de la mère, on observe 4 groupes avec des profils HMO spécifiques :

*FUT2 **	*FUT3 ***	phénotype	HMO dominants
+	+	Secretor + Lewis +	2'-FL, LNFP I, LNFPII, LNDFH I
+	-	Secretor + Lewis -	2'-FL, LNFP I, pas de 3'-FL
-	+	Secretor - Lewis +	LNFP II, LNDFH II, pas de 2'-FL
-	-	Secretor - Lewis -	Très peu de HMO fucosylés

**Communément, une personne exprimant FUT2 est dite « Secretor+ » et une personne n'exprimant pas FUT2 est dite «Secretor - »*

***Communément, une personne exprimant FUT3 est dite « Lewis+ » et une personne n'exprimant pas FUT3 est dite «Lewis - »*

RÔLES DES HMO DANS LA SANTÉ DU NOURRISSON

Les fonctions des HMO sont multiples, la plus évidente concerne l'influence sur la mise en place du microbiote de l'enfant.

1. Modulation du Microbiote Intestinal

Les HMO influencent profondément la mise en place du microbiote intestinal, ils stimulent la croissance bactérienne, principalement les bifides comme *Bifidobacterium breve* ou *B.longum*. Cette sélectivité bactérienne participe à l'orientation vers un entérotype spécifique à prédominance Bifide et à l'écosystème colique correspondant (selles très acides, richesse en acétate et lactate) (Walsh, 2020). Un nourrisson ayant un entérotype dit « idéal » après naissance par voie basse, allaité et n'ayant pas reçu d'antibiotique aurait moins d'infections et d'allergies les premières années de vie. Les bifidobactéries contribuent à la stabilité du microbiote du nourrisson, elles exercent une « dominance écologique » qui empêche l'implantation excessive de bactéries potentiellement pathogènes. Elles renforcent la jonction épithéliale et diminue les translocations bactériennes (O'Callaghan, 2016).

2. Renforcement du Système Immunitaire

En dehors de cet effet direct sur le microbiote, les HMO influencent la mise en place du système immunitaire inné et adaptatif des nourrissons, en particulier en modulant la production de cytokines inflammatoires ou l'expression des récepteurs de surface des cellules épithéliales, empêchant ainsi l'internalisation de virus à l'intérieur des cellules. Les HMO peuvent aussi agir comme des leurres pour les agents pathogènes, empêchant leur adhésion aux cellules intestinales. Par exemple, il a été montré in vitro que le 2'FL bloquait l'adhésion de Escherichia coli aux cellules intestinales. Enfin, un article de 2025 a montré que le 2'FL inhibait la réplication du norovirus (Patil, 2025). Les HMO peuvent imiter les structures des récepteurs viraux, bloquant ainsi l'attachement aux cellules cibles et l'entrée virale (rotavirus, norovirus, virus de la grippe et VIH). (Morozov, 2018 ; Moore, 2021)

3. Développement cérébral

Les oligosaccharides sialilés jouent un rôle crucial dans le développement neurologique. Ainsi, des études ont mis en évidence chez le nouveau-né prématuré un lien entre le devenir psychomoteur à 5 ans et le taux de certains HMO (LNFP III) dans le lait de mère (Rozé, 2024). Ces mécanismes pourraient expliquer une partie de l'effet positif de l'allaitement maternel sur le devenir neurologique des enfants (Berger, 2023)

4. Prévention de l'allergie

Le microbiote néonatal participe à l'éducation du système immunitaire et pourrait contribuer une orientation de celui-ci (prévention de l'allergie notamment). Dans certaines études observationnelles de prévention de l'allergie chez des nourrissons allaités à risque d'atopie, certains profils HMO du lait maternel étaient associés à la survenue des manifestations allergiques, tandis que d'autres profils semblaient protecteurs (Lodge, 2021). L'effet préventif des HMO a été démontré dans des modèles animaux (Castillo-Courtade, 2015) . Toutefois, cet effet préventif n'a pour l'instant pas été validé chez le nourrisson.

SUPPLÉMENTATION DES FORMULES INFANTILES EN HIMO

Dans les années 2000, des sociétés ont débuté une production biosynthétique de HMO, équivalents des oligosaccharides du lait maternel. La base technologique repose sur l'utilisation d'usines cellulaires bactériennes et utilise des méthodes de fermentation et d'action enzymatique. Ces HMO de synthèse ont été utilisés à partir de 2016 dans des formules infantiles . Les deux premiers HMO à avoir été utilisés sont le 2'-fucosyllactose (2'FL) et le lacto-N-néotétraose (LNnT)(European Food Agency - EFSA 2016). 7 HMO autorisés par la réglementation et 8 évalués par l'EFSA (LNFP I) (autorisation EFSA de 2021).

Une revue récente de la littérature réalisée par un groupe d'experts (Espghan special interest group on gut Microbiota) analyse la supplémentation des HMO dans des formules infantiles chez des nourrissons (Hojsak, 2025). Les experts préconisent d'utiliser un terme spécifique pour les HMO de synthèse « HiMOs » afin de les différencier des HMO naturels. Cette revue technique synthétise les données issues de 6 essais cliniques randomisés et de 2 sous-études mécanistiques concernant l'ajout de HiMO dans des formules infantiles pour nourrissons en bonne santé (0–12 mois). Les résultats montrent :

Pas d'effet significatif sur la croissance, les régurgitations, les pleurs, l'irritabilité ou les coliques,

Une étude utilisant 5 HiMOs (2'-FL, 3'-FL, LNT, 3'-SL, 6'-SL) a montré une modification de la consistance des selles (plus molles) et une augmentation du nombre de selles chez les nourrissons supplémentés. (Parschat, 2021).

Enfin, une étude randomisée utilisant 2 HiMOs (2'-FL, LNnT) a permis de montrer un effet protecteur vis-à-vis des infections respiratoires basses (bronchiolites) avec une diminution de 23% dans le groupe traité en comparaison du groupe contrôle (Puccio. 2017). Ce résultat prometteur incite à poursuivre les études en augmentant les quantités et la diversité des HiMOs dans les formules infantiles.

HiMO (Human identical Milk Oligosaccharides) :
Définition : molécules fabriquées industriellement, identiques sur le plan structural aux HMO naturels du lait maternel.
Procédé : obtenus par biosynthèse enzymatique ou fermentation microbienne (ex. production de 2'-fucosyllactose, lacto-N-néotétraose) à grande échelle.
Usage : ajoutés aux formules infantiles pour tenter de reproduire certains bénéfices du lait maternel.
Particularité : seules quelques structures sont actuellement disponibles et autorisées (principalement 2'FL, LNnT, et parfois 3-FL et 6'SL), représentant les HMO les plus courants dans le lait maternel, bien qu'il existe encore un écart par rapport à la composition du lait maternel.

Exemple : Principaux HMO présents dans le lait maternel humain avec leur concentration moyenne et *HiMOs* utilisés dans les formules infantiles (EFSA, 2021).

Catégorie	HMO	HiMOs disponible (juin 2025)	Concentration moyenne (g/L) dans
Fucosylés	2'-Fucosyllactose (2'-FL)	Oui	2 – 4
	3-Fucosyllactose (3'-FL)	Oui	0,3 – 1,5
	Lacto-N-fucopentaose I (LNFP I)	Non	0,5 – 1,5
	Lacto-N-difucohexaose II (LNDFH II)	Non	0,2 – 1,2
Neutres	Lacto-N-tétraose (LNT)	Oui	1 – 3
	Lacto-N-néotétraose (LNT)	Oui	0,5 – 2
	Lacto-N-hexaose (LNH)	Non	0,1 – 0,5
Acides	Acide 3'-Sialyllactose (3'-SL)	Oui	0,3 – 1,5
	Acide 6'-Sialyllactose (6'-SL)	Oui	0,2 – 1,2
	Lacto-N-néosialyl tétraose (LNnST)	Non	0,1 – 0,6

CONCLUSION

L'allaitement maternel reste l'apport naturel le plus simple d'HMO chez le nourrisson allaité. L'amélioration des connaissances sur les rôles des HMO sur l'immunité et le microbiote ouvre des perspectives intéressantes en faveur de la supplémentation des nourrissons non allaités, pour prévenir les infections, les allergies ou les affections auto-immunes. Les perspectives d'utilisation chez le nouveau-né sont multiples mais nécessitent de continuer les études cliniques (notamment dans le domaine de la prévention des infections et de l'allergie). L'allaitement maternel reste le meilleur apport naturel d'HMO pour le nourrisson allaité avec toute sa diversité et sa complexité.

Références

Ackerman DL, Doster RS, Weitkamp J-H, Aronoff DM, Gaddy JA, Townsend SD, Human Milk Oligosaccharides exhibit antimicrobial and antiobiofilm properties against group B streptococcus. ACS Infect Dis. 2017 3(8): 595-605

Berger PK, Ong ML, Bode L, Belfort MB.Human Milk Oligosaccharides and Infant Neurodevelopment: A Narrative Review. Nutrients. 2023 Jan 31;15(3):719. doi: 10.3390/nu15030719

Castillo-Courtade, Han S, Lee S, Mian FM, Buck R, Forsythe P. Attenuation of food allergy symptoms following treatment with human milk oligosaccharides in a mouse model. Allergy, septembre 2015;70(9):1091–1102

Hojsak I, Dinleyici E, Akker C, Dommellof M, Haiden N, Szajewska H, Vandenplas Y. Technical review by th Espghan special interet group on gut microbiota and modifications on the health outcomes of infant formula supplemented with manufactured human milk oligosaccharides. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2025 : 1-10

Lodge CJ, Lowe AJ, Milanzi E, Bowatte G, Abramson MJ, Tsimiklis H, Axelrad C, Robertson B, Darling AE, Svanes C, Wjst M, Dharmage SC, Bode L. Human milk oligosaccharide profiles and allergic disease up to 18 years. Journal of Allergy and Clinical Immunology, mars 2021;147(3):1041–1048

Morozov V, Hansman G, Hanisch FG, Schroten H, Kunz C, Human Milk Oligosaccharides as Promising Antivirals. Mol Nutr Food Res. 2018;62 (6):e1700679

Moore RE. Xu LL, Townsend SD. Prospecting Human Milk Oligosaccharides as a Defense Against Viral Infections ACS Infect Dis 2021;7:254-263

O'Callaghan A., van Sinderen D. Bifidobacteria and Their Role as Members of the Human Gut Microbiota. Microbiology Spectrum, Front Microbiol. 2016 Jun 15;7:925

Patil K, Ayyar BV, Neill FH, Bode L, Estes MK, Atmar RL, Ramani S.bioRxiv. 2'-Fucosyllactose Inhibits Human Norovirus Replication in Human Intestinal Enteroids. J Virol. 2025 Feb 25;99(2):e0093824.

Parschat K, Koletzko B, Junge W, et al. Clinical evaluation of 16-week supplementation with 5HMO-Mix in infant formula: safety, tolerability, and stool characteristics in healthy term infants. Nutrients, août 2021;13(8):2871

Puccio G, Alliet P, Cajozzo C, Janssens E, Corsello G, Sprenger N et al. Effects of infant formula with human milk oligosaccharides on growth and morbidity : A randomized multicenter trial. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017 64(4) : 624-31

Rozé JC, Hartweg M, Simon L, Billard H, Chen Y, Austin S, Boscher C, Moyon T, Darmaun D, Garcia Rodenas CL, Boquien CY. Human milk oligosaccharides in breast milk and 2-year outcome in preterm infants: An exploratory analysis. Clin Nutr. 2022 Sep;41(9):1896-1905

Sprenger N, Tytgat HPL, Binia A, Austin S, Singhal A. Biology of human milk oligosaccharides : from basic science to clinical evidence. J Hum Nutr Diet. 2022 ; 35 : 280-299

Walsh C, Lane JA, van Sinderen D, Hickey RM. Human milk oligosaccharides: Shaping the infant gut microbiota and supporting health. J Funct Foods. 2020;72:104074

Zivkovic A, Bruce German J, Lebrilla C, Mills D. Human milk glycobiome and its impact on the infant gastrointestinal microbiota. ProcNatl Acad Sci , 2011 ;11 :4653-8

L'ensemble des documents, recommandations et informations se rapportant au Groupe Francophone d'Hépatologie-Gastroentérologie et Nutrition Pédiatrique se trouvent sur le site internet : www.gfhgnp.org

Fiche réalisée avec le support institutionnel des

LABORATOIRES Guigoz

GFHGNP

XXXXXXXX