

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
جامعة عمار ثليجي بالأغواط
UNIVERSITE AMAR TELIDJI LAGHOUAT

كلية العلوم
FACULTE DES SCIENCES
قسم البيولوجيا
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE



Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de Master

Filière : Sciences biologiques

Option : Microbiologie Appliquée

THEME

Activité antibactérienne du lait maternel

Présenté par :

M^{lle}. BEDRAOUI Ismahan

M^{lle}. OUAR Amel Zohra

Encadrée par :

Président : M. BENACEUR Farouk (MCA)

UATL

Examineur : M. ZERROUKI Mohamed.H (MCA)

UATL

Rapporteur : M. GOUZI Hicham, Professeur

UATL

Co-rapportrice : M^{me} REZZOUG Asma (Doctorante)

UATL

Année Universitaire 2019-2020

Dédicaces

Je me dois d'avouer ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenue durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif.

C'est avec amour, respect et gratitude que je dédie cette thèse à...

Ma très chère et adorable mère

Aucune dédicace ne saurait exprimer la profondeur de ma reconnaissance, parce que je te dois ce que je suis. Tu m'as donné la vie, tu m'as élevée, tu m'as comblée de ton amour et de ta tendresse.

Il me faudra plus que les mots pour exprimer mon amour. Je t'aime, maman, plus que tout dans ce monde. Tu m'as rendu heureuse lorsque tu m'as remontée le moral, en me faisant oublier les problèmes de vie, tu m'as conseillée du courage pour battre surtout pour ne pas m'affaiblir devant les banalités de la vie, comme tu les appelles, et je savais si quelque chose m'arrivait, tu seras là et toujours à mes côtés, et c'est avec ta présence et ton soutien, que j'ai dû surmonter des longues années d'étude.

Dans ce travail modeste que je te dédie, j'espère que tu trouveras le fruit de ton amour, de ta tendresse et de ta patience, et en ce jour, je souhaite réaliser l'un de tes rêves et que tu seras fière de moi.

Ma très chère Maman, je t'aime très fort et je t'aimerai toujours. Puisse Dieu tout puissant vous protéger, vous procurer longue vie, santé et bonheur, afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois. J'espère que tu seras toujours fière de moi.

Je t'aimerai jusqu'à la fin de mon existence

La mémoire de mon très cher père

Aucun mot ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour toi.

Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation.

C'est donc avec un grand regret que je vis ces moments que j'aurais tant aimé partager avec toi, mais DIEU en a décidé autrement.

Ni la mort ni le temps ne ferons oublier ta mémoire.

Que ton âme repose en paix.

Mon grand frère Mohamed, son épouse Et leurs petit fils

Mes chères sœurs Hadjer, Halima

Pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral

mes chers frères Ayoub, Farouk

Pour leur appui et leur encouragement,

Ma cousine Meriem

Pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire

Aux personnes qui m'ont toujours aidé et encouragé, qui étaient toujours à mes côtés, et qui m'ont accompagnaient durant mon chemin d'études supérieures, mes aimables amis, collègues d'étude, et sœurs de cœur khadidja, wafaa, manel, khadidja, mebarka, fatima et mon binôme Amel

A tous ceux que je n'ai pas cités mais qui sont chers à mon cœur.

Bedraoui Ismaïhan

Je dédie ce mémoire...

À MES CHÈRES PARENTS

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être.

Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.

Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.

A MES CHÈRES ET ADORABLE FRÈRES ET MA SŒUR

SaadEddine Riadh et Manel

En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse et reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.

À MES AMIS DE TOUJOURS :

Amína Sara Ismahán Khadíja Manel Mebarka

En souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables que nous avons passés ensemble. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère

*À TOUTES LES PERSONNES QUI ONT PARTICIPÉ A
L'ÉLABORATION DE CE TRAVAIL À TOUS CEUX QUE J'AI
OMIS DE CITER*

OUAR AMEL ZOHRA

Remerciement

Un mémoire tant nominatif soit il est un travail de réflexion collective donc au terme de ce travail il m'est à la fois un plaisir et un devoir de remercier sincèrement toutes les personnes qui ont participé à sa réalisation.

*Avant tout nous remercions le **BON DIEU** « **Allah** » le tout puissant de nous avoir donné le courage la volonté et la patience pour achever ce modeste travail nous vif remerciement et nos profondes gratitude s'adressent à **Mr GOUZI Hicham** qui a accepté nos 'encadrer nous le remercions infiniment et **M^{me} REZZOUG Asmaa** pour sa grande patience ses encouragements ses aide et ses conseils judicieux durant la réalisation du présent travail.*

*Nos remerciements vont également aux membres de jury d'avoir accepté d'évaluer ce travail au président nous tiens à remercier l'ensemble du personnel travaillant au laboratoire du département de Biologie pour leur soutien technique et leur bonne humeur sa gentillesse et sa grande disponibilité et confiance surtout **M^{me} OTHMANI Rokia**.*

Nous remercions notre famille pour leurs aides durent mes études et leurs soutiens.

Enfin nous adressons notre plus sincères remerciement a tous nos proches toutes nos amies qu'on a travaillé ensemble qui nos 'ont toujours soutenues et encouragées au cours de la réalisation de ce mémoire. Toutes les personnes qui ont contribuées de près et de loin.

Résumé

Le lait maternel est l'aliment qui répond parfaitement aux besoins du nourrisson. Il contient de nombreuses substances qui contribuent de manière efficace à la prévention des infections infantiles. Le but principal de ce travail est de réaliser une revue de la littérature sur l'activité antibactérienne du lait maternel.

D'après les résultats de plusieurs études, le lait maternel est capable d'inhiber la croissance de quelques souches bactériennes pathogènes (*E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*...etc.). La méthode des puits montre que le lait maternel provoque l'apparition des zones d'inhibition comprises entre 3 à 28.33 mm

Le lait maternel constitue une source d'agents antibactériens naturels capables de protéger le nourrisson contre les infections infantiles.

Mots clés : nourrisson, lait maternel, Activité antibactérienne

Abstract

Human milk is the perfect food for the infant's needs and contains many substances that effectively help prevent childhood infections. The main goal of this work is to conduct a review of the literature on the antibacterial activity of human milk .

According to the results of several studies, human milk is able to inhibit the growth of some pathogenic bacterial strains (*E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. Aureus*.... etc.). The well method shows that human milk causes the appearance of zones of inhibition between 3 to 28.33 mm.

Human milk is a source of natural antibacterial agents capable of protecting the infant against childhood infections.

Keywords : infant, human milk, antibacterial activity

ملخص

حليب الام هو الغذاء المثالي لاحتياجات الرضيع ويحتوي على العديد من المواد التي تساعد بشكل فعال في الوقاية من التهابات الاطفال الهدف الرئيسي من هذا العمل هو اجراء مراجعة للادبيات المتعلقة بالنشاط المضاد للبكتيريا في حليب الثدي. وفقا لنتائج العديد من ... التي *S. Aureus* ، *P. aeruginosa* ، *E coli* الدراسات فان حليب الام قادر على تثبيط نمو بعض السلالات البكتيرية الممرضة تسبب ظهور مناطق تثبيط بين 3 الى 28.33م.م.

يعتبر حليب الأم مصدرًا للعوامل الطبيعية المضادة للبكتيريا القادرة على حماية الرضيع من التهابات الأطفال.

الكلمات المفتاحية : مضاد للجراثيم، حليب الام، رضيع

Table des matières

	<i>Page</i>
Dédicace.....	I
Remerciements.....	IV
Résumé.....	V
Liste des figures	VIII
Liste des tableaux	IX
Liste des abréviations.....	X
Introduction.....	1
Chapitre 1 : Lait maternel	
1.1 Généralité sur le lait maternel.....	3
1.1.1 Définition.....	3
1.1.2 Propriétés de conservation, stockage et transport du lait maternel.....	3
1.2. La synthèse du lait maternel	4
1.3. Composition et variabilité du lait maternel.....	4
1.3.1 Les protéines.....	6
1.3.2 Les lipides.....	9
1.3.3 Les glucides.....	11
1.3.4 Les sels minéraux.....	12
1.3.5 Les vitamines.....	13
1.3.6 Les enzymes.....	13
1.4. Comparaison entre le lait de femme, lait de vache et préparations pour nourrissons	13
1.5. Evolution du lait maternel.....	16
1.5.1 Le colostrum.....	16
1.5.2 Le lait de transition.....	17
1.5.3 Le lait mature.....	17
1.6. Les bénéfices d'allaitement maternel.....	19
1.6.1 Pour l'enfant.....	20
1.6.1.1 Dans le domaine de la prévention.....	20
1.6.1.2 Dans le domaine de la protection.....	21
1.6.2 Pour la mère.....	23
1.6.2.1 Prévention des cancers du sein et de l'ovaire.....	23
1.6.2.2 Bénéfices du post-partum.....	23
1.6.3 Pour la société.....	23
1.7. Antibiothérapie chez la femme allaitante.....	24
1.7.1 Médicaments diminuant la production de lait.....	24
1.7.2 Facteurs déterminants le passage d'une substance dans le lait.....	25
1.8. Effets indésirables des antibiotiques chez l'enfant allaité.....	27
Chapitre 2 : Les germes pathogènes pour les nourrissons	
2.1 Les germes pathogènes en relation avec le système immunitaire.....	29
2.1.1 <i>Escherichia coli</i>	29
2.1.2 <i>Staphylococcus aureus</i>	30
2.1.3 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	31
2.1.4 <i>Streptococcus pneumoniae</i>	32
2.1.5 <i>Enterobacter sakazakii</i>	33

Chapitre 3 : L'activité antibactérienne du lait maternel

3.1 Facteurs bioactifs du lait maternel.....	35
3.1.1 Anti-infectieux	36
3.1.1.1 Les cellules immunocompétentes.....	36
3.1.1.2 Immunoglobulines.....	36
3.1.1.3 Lactoferrine.....	36
3.1.1.4 La K-caséine.....	37
3.1.1.5 Le lysozyme.....	37
3.1.1.6 Oligosaccharides	37
3.1.1.7 CD14 soluble	37
3.2 Immun modulateurs.....	38
3.1.2.1 Lysozyme.....	38
3.1.2.2 Nucléotides.....	38
3.1.2.3 Cytokines.....	38
3.3Anti-inflammatoires.....	38
3.1.3.1 Acides gras libres et monoglycérides.....	39
3.1.3.2 Le cortisol.....	39
3.1.3.3 Les facteurs de croissance	39
3.4 Probiotiques.....	39
3.5 Prébiotiques.....	40
3.6 Activité antibactérienne du lait maternel.....	40
Conclusion.....	42
Références bibliographies.....	43

Liste des figures

N°	Titre	Page
1	Composants du lait maternel.....	5
2	Concentrations de protéines du lait, comparant le lait des mères qui ont accouché prématurément et à terme, selon l'âge gestationnel à l'accouchement et les semaines post-partum.....	6
3	Structure d'une micelle de caséine	7
4	04La structure tridimensionnelle d'une lactoferrine saturée en fer.La structure montre l'organisation bilobée de la molécule avec en rouge, les hélices α , et en bleu, les feuillets β	8
5	Variation des constituants au cours de la maturation du lait de femme (valeurs exprimées pour 100ml).....	19
6	06 Représentation schématique du circuit d'un médicament de la mère à l'enfant via le lait maternel et des facteurs qui l'influencent.....	27
7	Escherichia coli, coloration de Gram (Grossissement, x 100)	30
8	Staphylococcus aureus en microscopie électronique à balayage (MEB), qui permet d'obtenir des images « en relief » 3D, de la cellule bactérienne.....	31
9	Image tridimensionnelle générée par ordinateur (3D) <i>P. aeruginosa</i>	32
10	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	32
11	<i>Enterobacter sakazakii</i>	34
12	Résumé schématique des rôles bénéfiques des oligosaccharides du lait maternel (HMO) dans le tube digestif des nourrissons allaités.....	37

Liste des tableaux

N°	Titre	Page
1	Vitamines et minéraux du lait maternel.....	13
2	Comparaison des compositions en énergie, protéines, lipides et acides gras essentiels du lait de femme avec celles du lait de vache et des laits pour nourrissons.....	15
3	Comparaison des glucides du lait de femme à ceux du lait de vache et des laits pour nourrissons.....	16
4	Comparaison des compositions en sels minéraux du lait de femme avec celles du lait de vache et des laits pour nourrisson.....	17
5	Récapitulatif de la composition des différents laits.....	18
6	Composition du lait humain mature à diverses périodes de la lactation (teneur moyenne chez 17 femmes bien portantes.....	18

Liste d'abréviation

CMP : cytidinemonophosphate

SARM : Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline

SNC : système nerveux central

LF : lait de femme

LF : Lactoferrine

LPS : lipopolysaccharide

IgAs: immunoglobuline A sécrétoire

E. coli : *Escherichia coli*

G - : Gram négatif.

G + : Gram positif.

HMO : oligosaccharides du lait maternel

AGCC : acides gras à chaîne courte

CD : cluster de différenciation

TLR : toll-likereceptor

IL : interleukine

PKA : protéine kinase A

MUC1 : Mucin-1

PLV :protéines du lait de vache

IC : circuit intégré

MmHg : millimètre de haut

GAG : glycosaminoglycanes

Introduction

Le lait maternel est l'aliment de choix pour nourrir un nouveau-né. Il est le seul qui réponde parfaitement aux besoins du nourrisson tant sur le point nutritif que sur le point physiologique. Des méta-analyses et revues de littérature récentes telle que celle de The Lancet en 2016 confirment des propriétés bénéfiques pour le nouveau-né et pour la mère que ne sait apporter un lait « artificiel » (**Castagnet ., 2019**)

Le nouveau-né naît avec un système immunitaire adaptatif naïf et un système immunitaire intestinal inné encore immature. Alors Les nouveau-nés nécessitent une protection contre les agents pathogènes mais aussi une source exogène d'immunomodulation. Le lait maternel contient un ensemble impressionnant de facteurs bioactifs qui font de lui la source la plus riche de protection et d'immunomodulation. Le thymus des enfants allaités est d'ailleurs deux fois plus large que celui de ceux qui reçoivent du lait artificiel et une relation dose-réponse entre la taille du thymus et la quantité de lait maternel reçue est observé. Ces composants immunomodulateurs favorisent une réponse immunitaire optimale de la muqueuse, qui pourrait conditionner la réponse ultérieure du système immunitaire systémique.

Le lait maternel joue un rôle important dans l'initiation, le développement contient de nombreuses substances et cellules qui, par leurs actions directes et indirectes, contribuent de manière efficace à la prévention des infections chez le jeune enfant (**Tackoen,2012**).

Il est démontré que de nombreux composants du lait maternel fournissent des bioactivités importantes pour une santé et un développement optimaux du prématuré. Parmi ceux-ci, on trouve des acides gras polyinsaturés à longue chaîne, des oligosaccharides complexes, des bactéries avec des effets bénéfiques proposés fournis avec le lait maternel, des nucléotides et des facteurs de croissance. La plus grande variété de bioactivités est fournie par les protéines du lait maternel. Des études cliniques montrant certains de ces avantages sont présentées et discutées (**Bo Lönnerdal ., 2016**).

Lorsqu'un traitement médicamenteux s'avère nécessaire, une mise en suspens de l'allaitement est souvent proposée, par crainte de conséquences nocives pour le nourrisson. Or cette mesure n'est pas anodine, et il apparaît que de nombreux médicaments peuvent être utilisés sans risque notable pendant l'allaitement (**Panchaud et al ., 2008**).

L'utilisation des antibiotiques au cours de grossesse ou d'allaitement pose toujours question au prescripteur. Dans ces contextes, la juste prescription est indispensable afin de ne pas nuire à la mère et à l'enfant. En cours de grossesse, la pharmacocinétique des médicaments est modifiée en raison de conditions particulières d'absorption, de métabolisme et de diffusion. Les données de tératogénicité sont peu nombreuses et issues soit de données sur l'animal, soit de données de pharmacovigilance. En pratique, peu d'antibiotiques sont totalement contre-indiqués en cas de grossesse ou d'allaitement. Certains le sont uniquement à certaines périodes de la grossesse, ou nécessitent quelques précautions pendant l'allaitement (**Jeanmougin, 2014**).

Dans ce mémoire nous avons effectué une revue de la littérature sur les travaux de recherche portant sur l'activité antibactérienne du lait maternel.

Le manuscrit comporte trois grandes parties. La première partie est consacrée aux généralités sur le lait maternel. Dans la deuxième partie on décrit les germes pathogènes pour le nourrisson. La troisième partie concerne les résultats de l'activité antibactérienne du lait maternel.

Chapitre 1.
Généralités sur le lait maternel

1.1 Généralités sur le lait maternel

1.1.1 Définition

Le lait maternel est un liquide biologique complexe qui comprend des milliers de constituants et dont la composition, comme pour celui de tous les mammifères, est spécifique de l'espèce et adaptée aux besoins particuliers du petit humain. Il contient des macronutriments (protéines, lipides et glucides), des micronutriments (minéraux et vitamines) et de très nombreux facteurs biologiquement actifs. Ensemble, ils assurent la nutrition du nouveau-né mais aussi des mécanismes de protection anti-infectieux, anti-inflammatoires, antioxydants, d'immunomodulation, trophiques et de protection de la muqueuse intestinale. Le nouveau-né humain est particulièrement immature (immaturité intestinale et immaturité immunitaire innée et adaptative) et nécessite, en début de vie, une source exogène de protection et d'immunomodulation que lui donne le lait maternel. Le lait maternel joue également un rôle important dans l'initiation, le développement et la composition de la microflore intestinale du nouveau-né, grâce à ses composants pré et probiotiques (Reziga et Harchaoui ., 2017).

1.1.2 Propriétés de Conservation, stockage et transport du lait maternel

De récentes recherches démontrent que le lait maternel possède des propriétés qui le protègent de la prolifération bactérienne. L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (depuis devenue ANSES) a émis des recommandations concernant la conservation du lait maternel :

- Lait venant d'être recueilli :
 - 1h à température ambiante (19-22°C)
 - 48h au réfrigérateur (4°C)
 - 4 mois au congélateur (-20°C à -18°C) 32
- Lait décongelé :
 - 1h à température ambiante
 - 24h au réfrigérateur
- **Le lait décongelé ne doit jamais être recongelé**
- Lait pasteurisé : 6 mois au congélateur

Le stockage doit être effectué dans les conditions suivantes :

- Mettre le lait directement au congélateur (-18°C) ou au réfrigérateur (4°C) immédiatement après le recueil sans attendre qu'il refroidisse ;
- Ne pas ajouter de lait tiède fraîchement recueilli à un lait refroidi
- Ne pas congeler du lait qui a déjà été conservé au réfrigérateur plus de 24h
- Pour décongeler le lait, le placer au réfrigérateur au moins 6h avant l'heure prévue de consommation
- Le lait décongelé peut être conservé au réfrigérateur 24h. Passé ce délai, il doit être jeté.
- Le lait sorti du réfrigérateur doit être consommé dans l'heure. S'il est réchauffé, il doit être consommé dans la demi-heure
- Ne pas réchauffer au four à micro-ondes.

Enfin, le lait maternel doit être transporté dans une glacière, ou dans un sac isotherme, avec pack de réfrigération pour que la chaîne du froid soit respectée (température de 7°C max). Le transport ne doit pas excéder 1h, et le biberon doit être placé au réfrigérateur à l'arrivée (**Lobry .,2019**)

1.2 La synthèse du lait maternel

Ce sont les cellules sécrétrices des acini qui assurent la fabrication du lait maternel. La production lactée est d'abord déclenchée par la prolactine à la suite de la chute du taux de progestérone, puis elle est entretenue par la stimulation du mamelon lors des tétées. Tous les constituants du lait sont produits par les cellules lactifères à partir des précurseurs contenus dans le sang maternel et le liquide interstitiel selon cinq voies distinctes (**Lescure ., 2014**).

1.3 Composition et variabilité du lait maternel

Les composants majeurs du lait maternel sont : **l'eau** (87,5 % environ), **les glucides** (7 % environ), **les lipides** (4 % environ), **les protides**(1 % env.), **les micronutriments**(0,5 % environ).

Mais ces proportions et ces composants sont amenés à se modifier constamment en fonction des besoins et de l'âge du bébé, de l'heure de tétée ou des débuts et fins de la tétée. Le lait maternel subit une évolution importante entre le colostrum des premiers jours

et le lait à maturité vers trois semaines. La teneur des différents composants du lait maternel est également propre à l'espèce et directement proportionnelle à la vitesse de croissance du nouveau-né et au poids du cerveau. Chez l'humain qui a une croissance lente (140 jours pour doubler de poids) et un cerveau énorme (1 200 g), le profil du lait est faible en protéines et lipides, mais présente un taux élevé de glucides nécessaires à la construction du cerveau. Le profil de composition du lait maternel est relativement stable par le monde et ne varie que dans une faible proportion en fonction du mode de vie et de l'alimentation de la mère.

D'autre part la spécificité de sa composition, contrairement au lait de vache, le lait humain se conserve relativement bien (Hamidi ., 2014).

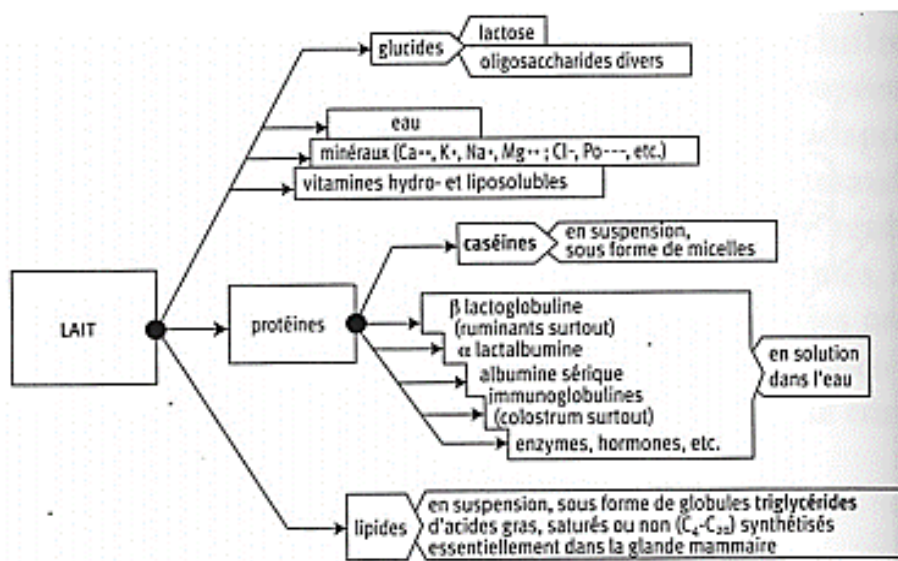


Figure01 : Composants du lait maternel (Lobry., 2019)

La composition des macronutriments diffère entre le lait prématuré et le lait à terme, le lait prématuré ayant tendance à être plus riche en protéines et en matières grasses. Une étude menée à Davis, en Californie, a examiné l'association entre les caractéristiques maternelles et la composition des macronutriments du lait maternel et a constaté qu'après 4 mois post-partum, les concentrations de macronutriments du lait maternel sont associées à un ou plusieurs des facteurs suivants :

Poids corporel de la mère pour la taille, l'apport en protéines, la parité, le retour des menstruations et la fréquence des soins infirmiers. Cette étude a également révélé que les mères qui produisent de plus grandes quantités de lait ont tendance à avoir des

concentrations laitières plus faibles de matières grasses et de protéines, mais des concentrations plus élevées de lactose (**Ballard et Morrow., 2013**).

1.4.1 Les protéines

Les protéines du lait maternel sont divisées en fractions ou complexes de lactosérum et de caséine, chacun comprenant une gamme remarquable de protéines et de peptides spécifiques.

Les protéines les plus abondantes sont la caséine, l'a-lactalbumine, la lactoferrine. Les taux de protéines diminuent dans le lait maternel au cours des 4 à 6 premières semaines ou plus de la vie, quel que soit le moment de l'accouchement (**figure 2**). La concentration de protéines du lait maternel n'est pas affectée par le régime alimentaire de la mère, mais augmente avec le poids corporel de la mère par rapport à la taille et diminue chez les mères produisant des quantités plus élevées de lait (**Ballard et Morrow, 2013**).

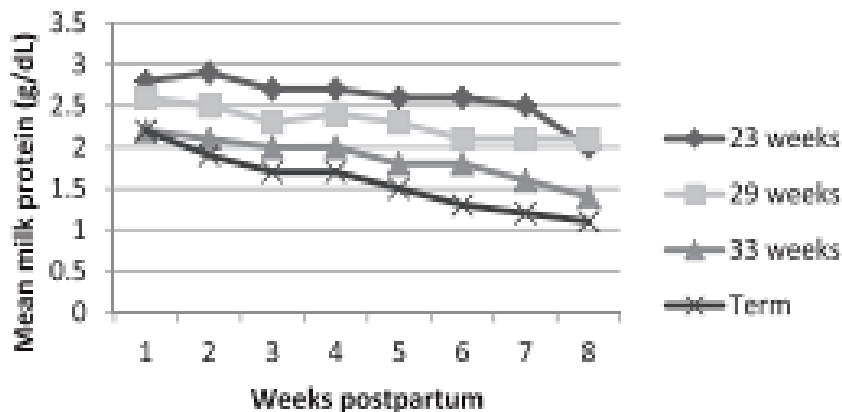


Figure 02: Concentrations de protéines du lait, comparant le lait des mères qui ont accouché prématurément et à terme, selon l'âge gestationnel à l'accouchement et les semaines post-partum (**Ballard et Morrow, 2013**).

- **La caséine**

« protéines insolubles » qui représente 40% des protéines du lait de femme (**Lobry ., 2019**). Ce sont des phosphoprotéines associées à des ions calcium, dispersées dans le lait maternel sous forme de micelles de plus petite taille que celles du lait de vache. Dans l'estomac, sous l'effet de la chaleur et du pH acide, les caséines coagulent formant ainsi une suspension floconneuse de caillots mous facilement digestible par les enzymes du bébé (chymosine ou présure) (**Lescure ., 2014**).

Il existe 03 types de caséine dont l'une : la Kappa caséine assure la stabilité des

micelles de caseinates et phosphate de calcium d'où floculation dans l'estomac permettant une meilleure digestibilité (Hamidi., 2014).

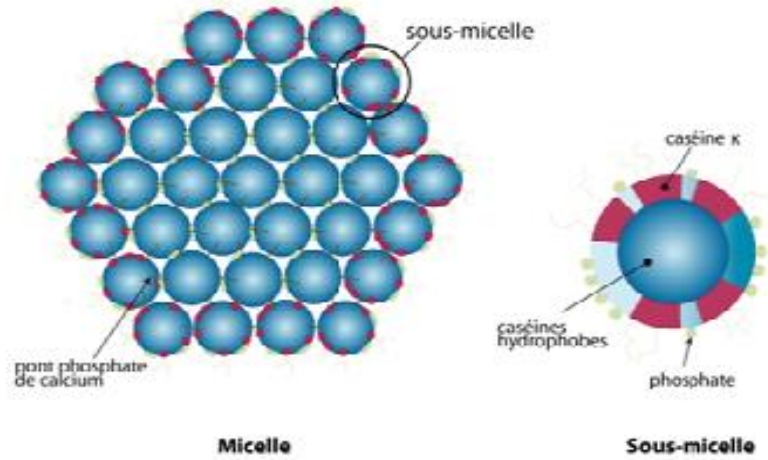


Figure 03 : Structure d'une micelle de caséine (Lescure., 2014).

- **Les protéines du lactosérum** «Protéines solubles » elles constituent 60a 65% de l'ensemble des protéines du lait maternel, certaines d'entre elles sont particulièrement intéressantes :

- **L'alpha lactalbumine** qui joue un rôle dans la synthèse du lactose.

- **La lactoferrine** est une glycoprotéine appartenant à la famille des transferrines (protéines de transport du fer) capable de fixer 2 atomes de fer et qui constitue le deuxième composant protéique du lactosérum humain (1 à 4 g/L) (Lescure., 2014) et constitue un facteur inhibant la croissance d'*E .coli* (Hamidi., 2014).

Il possède une activité antimicrobienne contre un grand nombre de bactéries, de champignons et même de virus (Lobry ., 2019).

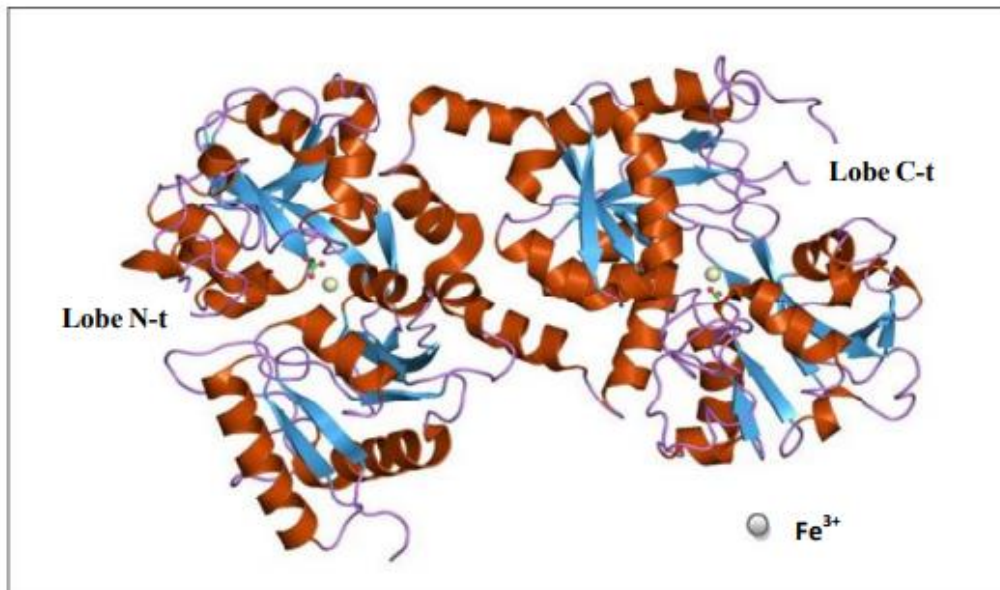


Figure 04 : La structure tridimensionnelle d'une lactoferrine saturée en fer. La structure montre l'organisation bilobée de la molécule avec en rouge, les hélices α , et en bleu, les feuillets β (Mehdi , Nait Abdelaziz .,2017)

Le lait maternel contient aussi des petites protéines solubles non nutritives mais à visée physiologique spécifique telles que des immunoglobulines A sécrétoires (IgAs), de l'alphaglobuline, , des enzymes, des protéines plasmatiques (albumine), des facteurs de croissance, du lysozyme (capable d'inhiber la croissance de nombreux micro-organismes, principalement des espèces bactériennes à Gram positif en perturbant la paroi cellulaire bactérienne, et a montré l'inhibition de certaines levures) (Lobry ., 2019).

- **Les enzymes** parmi elle ; on le connaît surtout la lipase qui joue un rôle important dans la digestion des triglycérides (lipase pancréatique peu fonctionnelle à l'âge de la lactation) (Hamidi ., 2014).

- **Les acides aminés** quantitativement et qualitativement différents de ceux du lait de vache mais leur rôle est mal connue alors que du phénylalanine et la tyrosine sont basses. Ceci correspond à une formule optimale limite l'expressivité précoce des amino-acidopathies congénitales et respecte les immaturités hépatiques du prématuré) (Hamidi., 2014).

- **Azote non protéique** il représente 35% de tout l'azote du lait mature. Il est constitué par l'azote de l'urée surtout, mais aussi de certains acides aminés libres ; le rôle de l'azote non protéique n'est pas connue ; mais il est plus élevé dans le colostrum et lait des mères d'enfant prématurés, constitués de nutriments plus digestes, le lait de mère d'enfant prématuré contribue peut être aux synthèses protéiques chez ces enfants (**Hamidi ., 2014**).

1.4.2 Les lipides

Les lipides sont le troisième composant du lait maternel après l'eau et le lactose (2,1 à 5%). Ils représentent une source d'énergie considérable pour le bébé car les lipides du lait maternel apportent près de la moitié des calories contenues dans le lait. La teneur lipidique du lait de femme (30 à 50 g/L) est proche de celle du lait de vache (35 g/L).

Les lipides sont les composés du lait pour lesquels il existe la plus forte variation d'une femme à l'autre. Leur concentration dépend de l'alimentation de la mère et varie au cours de la tétée.

Même si les teneurs lipidiques du lait de vache et du lait maternel sont proches, ce dernier bénéficie d'une meilleure digestibilité liée à la présence de lipases linguales et gastriques chez le nouveau-né ainsi qu'à une lipase non spécifique présente dans le lait maternel qui s'active dans le duodénum en présence de sels biliaires. Tout ceci compense donc l'immaturation de la lipase pancréatique et permet une bonne absorption des graisses par le bébé.

Les lipides du lait humain comprennent un large éventail de composés dont les principaux sont les triglycérides qui représentent 98% de la totalité des lipides du lait. Les autres correspondent aux phospholipides, cholestérol, acides gras libres, mono- et diglycérides (**Lescure ., 2014**).

- **Triglycérides et acides gras**

Les triglycérides sont composés de trois acides gras liés par une molécule de glycérol. La structure des lipides dans le lait maternel sous forme de gros globules permet de lier de nombreuses lipases qui vont casser les liaisons au sein des triglycérides afin de libérer les acides gras et permettre leur absorption. Il est en effet primordial que le nourrisson soit capable de bien assimiler les lipides afin de bénéficier de l'énergie nécessaire à sa croissance et des constituants nécessaires au développement des tissus rétinien et neurax (**Lescure., 2014**). La matière grasse du lait maternel est caractérisée par des teneurs élevées en acides palmitique et oléique, le premier fortement concentré en position 2 et le second en positions 1 et 3 des triglycérides. La graisse est le macronutriment le plus variable du lait. (**Ballard et Morrow, 2013**).

- **Phospholipides**

Les phospholipides représentent 0,6% des lipides du lait humain. Leur rôle est double. D'une part ils participent à l'absorption lipidique car ce sont les constituants de la membrane entourant les lobules de gras, contribuant ainsi à leur attaque digestive et à leur micellisation. D'autre part, les phospholipides composent environ $\frac{1}{4}$ de la matière solide du cerveau du nourrisson. Pendant la croissance rapide du cerveau (sa taille double et son poids passe de 350 à 1100 g pendant la première année) on assiste à une augmentation de l'incorporation des AGPI-LC dans les phospholipides du cortex cérébral (Lescure., 2014).

- **Cholestérol**

Le cholestérol constitue 0,5% des lipides totaux du lait maternel et ce dernier en renferme plus que le lait de vache (200-300 mg/L pour le lait humain contre 50-100 mg/L pour le lait de vache). Comparativement, les enfants allaités ont un apport en cholestérol plus élevé que les adultes (25 mg/kg contre 4 mg/kg). C'est un constituant essentiel des membranes cellulaires nécessaire à la croissance, au maintien et à la réplication des cellules. Le cholestérol est également un précurseur hormonal et il participe au développement cérébral. (Lescure., 2014).

1.3.3 Les glucides

Le lait humain est plus riche en glucides (67 à 75 g/L) que le lait de vache (57 à 63 g/L). Il contient plusieurs glucides, le lactose étant celui qui prédomine (68 g/L contre 50 g/L pour le lait de vache) . On trouve également divers autres glucides à type de monosaccharides, d'oligosaccharides, de glucides liés aux protéines (glycoprotéines) ou aux lipides (glycolipides) (Lescure., 2014).

Comprennent essentiellement du lactose mais aussi des oligosaccharides.

- **Le lactose**

Le lactose constitue le deuxième composant du lait maternel en termes de quantité sa concentration est de 60g/l environ, après l'eau. Il n'est présent que dans le lait des mammifères, on ne le trouve pas dans d'autres aliments d'origine animale ou végétale. C'est un disaccharide hydrolysé en glucose et en galactose par la lactase intestinale.

Des études ont montré une corrélation entre la taille du cerveau d'une espèce et la richesse en lactose de son lait. Le glucose assure un apport énergétique et le galactose entre dans la composition des galactolipides et notamment des cérébrosides indispensables à la

formation du système nerveux. Il jouerait également un rôle dans la prévention du rachitisme en favorisant l'absorption du calcium qui est présent en quantité relativement faible dans le lait maternel. D'autre part, le lactose non absorbé dans l'intestin favorise le développement d'une flore lactique (Bifidobactéries) qui, en fermentant le lactose, va acidifier le milieu et créer ainsi un environnement défavorable à l'implantation de bactéries pathogènes. On comprend donc bien l'importance de la forte teneur en lactose du lait maternel du point de vue croissance et immunité. (Lescure., 2014).

- **Les oligosaccharides**

La concentration en oligosaccharides est d'environ 7 à 12 g/L dans le lait maternel. Ils sont quasiment absents du lait de vache qui en renferme 10 fois moins en termes de quantité. Ils sont constitués de 5 sucres élémentaires, le glucose, le galactose, le N-acétylglucosamine, le fucose et l'acide sialique. Les principaux oligosaccharides sont constitués de 3 à 9 unités de ces sucres simples et ils possèdent une structure ramifiée.

On a dénombré plus de 130 types d'oligosaccharides différents dans le lait maternel ce qui en fait une spécificité impossible à reproduire artificiellement dans les laits infantiles.

Les oligosaccharides des laits infantiles sont d'origine végétale (fructo- et galactooligosaccharides).

Ces nombreux oligosaccharides jouent le rôle de prébiotiques, c'est à dire de substrats énergétiques pour la flore endogène. Ils ne sont pas digérés par les diverses enzymes du tractus digestif du nourrisson et ils atteignent le côlon intacts. A ce niveau ils sont fermentés par la flore locale bifidogène dominée par *Bifidobacterium bifidum* afin de stimuler sa croissance. En favorisant le développement des bifidobactéries, les oligosaccharides permettent une diminution de la fixation de bactéries pathogènes, protégeant ainsi le bébé contre les infections digestives et extradiigestives. En outre, du fait de leur structure, les oligosaccharides se comportent comme des analogues à des récepteurs solubles sur lesquels viennent se fixer les bactéries pathogènes empêchant ainsi leur fixation sur les cellules de l'épithélium intestinal. La métabolisation des oligosaccharides par la flore bifidogène entraîne avec la production d'acide lactique une

acidification du milieu qui est défavorable à l'implantation de bactéries pathogènes. Ils jouent aussi un rôle important dans la trophicité de la muqueuse colique par l'intermédiaire d'acides gras à chaîne courte (acide butyrique en particulier) issus de cette métabolisation qui constituent une source d'énergie.

Environ 40 à 50% des oligosaccharides ingérés par le bébé nourri au sein se retrouvent dans les selles et sont en partie responsables de leur aspect si particulier : selles grumeleuses, jaunes or et acides (**Lescure ., 2014**).

Favorisent le développement de la flore bifidogène ; c'est un facteur d'accélération de transit et de protection contre le développement des germes pathogènes (**Hamidi., 2014**).

1.3.4 Les sels minéraux

Le lait maternel est quantitativement pauvre en sels minéraux (0.2 du poids du lait) ce qui réduit notablement sa osmotique et donc le travail d'épuration rénale. Sur le plan quantitatif il faut noter :

- Une faible teneur en sodium
- Un faible teneur en calcium
- Une faible teneur en fer ; mais la biodisponibilité est meilleur (présence de lactoferrine)
- Une meilleur absorption du zinc grâce à la présence d'un ligand spécifique (**Hamidi., 2014**).

1.3.5 Les vitamines

Les besoins en vitamines sont couverts sauf pour la vitamine D.

La teneur en vitamine est plus élevée dans le lait de femme sauf pour l'acide folique qui est identique et la vitamine K

La vitamine B12 est mieux absorbé du fait d'un ligand spécifique « l'état nutritionnel de la mère intervient beaucoup dans les concentrations en vitamines du lait » (**Hamidi., 2014**).

Tableau 01 : Vitamines et minéraux du lait maternel (Tackoen .,2012).

Vitamine		Minéraux	
A	670 mg/l	Calcium	280 mg/l
B1	210 mg/l	Phosphore	140 mg/l
B2	350 mg/l	Magnésium	35 mg/l
PP	1.500 mg/l	Chlore	420 mg/l
B5	1.800 mg/l	Potassium	525 mg/l
B6	93.000 mg/l	Sodium	161 mg/l
B8	4 mg/l	Cuivre	250 µg/l
B9	85 mg/l	Fer	300 µg/l
B12	0,97 mg/l	Iode	110 µg/l
C	40.000 mg/l	Zinc	1.200 µg/l
D	0,55 mg/l	Manganèse	6 µg/l
E	2.300 mg/l	Sélénium	20 µg/l
K	2,1 mg/l		

1.3.6 Les enzymes

Elles sont nombreuses parmi elles le lysosome qui a des propriétés bactéricides méritent une mention particulière (Hamidi., 2014).

1.4 Comparaison entre le lait de femme, lait de vache et préparations pour nourrissons

La composition du lait maternel est significativement différente de celle du lait de vache, qui sert de base à la fabrication des préparations pour nourrissons qui peuvent être utilisées en absence d'allaitement maternel. Au total, il existe des différences significatives entre le lait de femme et les préparations pour nourrissons (LeHuërou Luron et al., 2018)

La spécificité du lait maternel humain et ses différences par rapport au lait des autres espèces animales (lait de vache particulièrement) se comprennent bien. Ses composants, tant dans leur nature (protéines, lipides, glucides, minéraux...), leur quantité et leur forme (biodisponibilité), correspondent remarquablement bien aux particularités physiologiques du nouveau-né : immaturité digestive et immunitaire et besoins nutritionnels spécifiques. Le lait maternel est d'autant plus adapté au nourrisson qu'il constitue un aliment évolutif dans le temps (Lescure.,2014)

Les tableaux 2,3 et 4 fournissent des éléments comparatifs entre lait de femme, lait de vache et laits pour nourrissons actuellement commercialisés.

Il faut souligner cependant les différences de biodisponibilité qui peuvent exister pour différents oligo-éléments, comme le fer et le zinc, en raison des “ligands” présents dans le lait de femme et qui facilitent leur absorption. Ainsi, malgré une teneur relativement faible en fer, le coefficient d’absorption élevée (60 % versus 20 % pour le fer du lait de vache) assure un statut martial suffisant chez l’enfant au sein. En cas d’allaitement maternel exclusif, prolongé au-delà de 6 mois, une supplémentation en fer devient cependant nécessaire.

Il faut enfin insister sur le rôle antiinfectieux joué par les cellules immunocompétentes (2 à 300 000/ml) et leurs cytokines, qu’il s’agisse de lymphocytes T (interleukines 2, 3, 4, 10 ; interféron ³), de lymphocytes B (IgAs, IgG, IgM) et de macrophages (**Reziga et Harchaoui., 2017**).

Tableau 02 : Comparaison des compositions en énergie, protéines, lipides et acides gras essentiels du lait de femme avec celles du lait de vache et des laits pour nourrissons (**Reziga et Harchaoui., 2017**).

Pour 100 ml	Lait de vache	Laits pour nourrissons	Lait de femme
Poudre (g)		12,6 à 15	
Calories (kcal)	65	66 à 73	68
Protides (g)	3.7	1,5 à 1,9	1
Caséine (%)	80	60 à 80*/ 44 à 50**	40
Lipides (g)	3.5	2,6 à 3,8	3.5
A. linoléique (mg)	90	350 à 740	350
A. ± linoléique (mg)	Trace	30 à 100	37

* Laits à protéines non modifiées

** Laits à protéines adaptées.

Tableau 03 : Comparaison des glucides du lait de femme à ceux du lait de vache et des laits pour nourrissons (**Reziga et Harchaoui., 2017**).

Pour 100 ml	Lait de vache	Laits pour nourrissons	Lait de femme
Glucides (g)	4.5	6,7 à 9,5	7.5
Lactose (%)	100	47 à 100	68
Dext-maltose (g)	0	1,1 à 2,6	1
Autres sucres	0	Amidon, glucose, fructose, saccharose	Oligosaccharides

Tableau 04 : Comparaison des compositions en sels minéraux du lait de femme avec celles du lait de vache et des laits pour nourrisson (**Rezigaet Harchaoui., 2017**).

Pour 100 ml	Lait de vache	Laits pour nourrissons	Lait de femme
Sels minéraux (mg)	900	250 à 500	210
Sodium (mg)	48	16 à 28	16
Calcium (mg)	125	43 à 93	33
Ca/P	1.25	1,2 à 1,9	22

1.5 Evolution du lait maternel

Le lait humain est en permanence adapte ; c'est un aliment évolutif. Selon les périodes de lactation ; on distingue 03 types de lait de composition différente :

1.5.1 Le colostrum

Le colostrum est le premier lait produit dans les 3 jours du post-partum, ce qui correspond à la lactogènes I .Il possède des propriétés nutritionnelles et immunologiques parfaitement adaptées au passage à la vie extra-utérine et à la mise en place progressive de la flore bactérienne digestive.

Il se présente sous la forme d'un liquide épais et jaune reçu par le bébé lors des premières tétées. Au début, le nourrisson n'en reçoit que 2 à 10 ml à chaque tétée (soit environ 100 ml par jour) car sa capacité gastrique est encore très réduite. Ce volume augmente par la suite et se stabilise à 500-600 ml par jour dès les 4 jours d'allaitement.

Le colostrum est moins riche en lipides et en lactose que le lait mature. Sa valeur énergétique est aussi plus faible (48 kcal/100ml contre 65 à 70 kcal/100ml). Par contre il est 2,5 fois plus riche en protéines dont le profil est très particulier, le colostrum contient moins de caséines mais beaucoup plus de protéines ayant des propriétés anti-infectieuses telles que les particulier des immunoglobulines de type A (Lescure., 2014), des cellules macrophages et lymphocytes T, des cytokines proinflammatoires comme TNF α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL18, et anti-inflammatoires telles que l'IL-10 et le TGF.) (Lobry ., 2019) et la lactoferrine (dont le poids combiné atteint 10% de celui du colostrum), le lysozyme.

Bien qu'il contienne moins de lipides, le colostrum est plus riche en vitamines liposolubles, notamment en caroténoïdes et en vitamine A ce qui lui confère sa couleur jaune-orangée.

Il contient plus de minéraux et d'oligoéléments, en particulier de sodium, ce qui, associé à sa forte teneur en protéines, contribue à protéger l'enfant de la déshydratation en entraînant une rétention d'eau .

Le colostrum contient 10 fois plus de cellules immunocompétentes que le lait mature et plus d'oligosaccharides .Ses propriétés laxatives facilitent l'évacuation du méconium.

Il faut rassurer la maman quant à l'aspect surprenant de ce premier lait et à sa faible abondance. Il est tout à fait adapté aux besoins du bébé sa richesse en facteurs immunocompétents protège le nourrisson dans la période où il doit passer d'un milieu stérile à la vie extra-utérine et à la colonisation bactérienne. Sa richesse en protéines et son faible taux de lipides sont adaptés à ses besoins nutritionnels .Pendant cette période, on peut conseiller à la mère de faire téter son enfant le plus souvent possible afin d'activer la lactation en quelques jours le colostrum deviendra le lait mature .Faire téter le bébé souvent facilitera l'élimination du méconium et de la bilirubine présente dans les intestins, permettant ainsi de prévenir l'ictère du nouveau-né (Lescure ., 2014).

1.5.2 Le lait de transition : du 5eme au 15eme jour

Sa composition est intermédiaire entre le lait colostrum et lait mature. Sa composition évolue vers celle du lait mature avec une augmentation progressive de la teneur en lipides et en lactose et une diminution de la teneur en protéines (Tackoen ., 2012).

1.5.3 Le lait mature : après le 15eme jour

C'est celui dont on donne la composition lorsqu'on parle de lait maternel. est produit environ trois semaines à un mois après le démarrage de l'allaitement.

Cette évolution est adaptée aux besoins progressifs de l'enfant en croissance, en particulier à la maturation des défenses immunitaires et au développement du SNC (Tackoen, 2012).

La protection du nouveau-né par le lait maternel mature met en jeu des molécules et des cellules qui peuvent être d'origine et de nature immunitaire, mais pas seulement (Castagnet, 2019).

Tableau 05 : récapitulatif de la composition des différents laits (Hamidi., 2014).

Composant	colostrum	lait de transition	lait mature
Calories	570	630	650-700
Protides	20g/l	16g/l	12g/l
Caseine	23g/L	05g/l	04g/l
Glucides	55g/l	70g/l	75g/l
Lactose	50g/l	64g/l	70g/l
Lipides	30g/l	35g/l	40g/l
AG essentiels	03g/l		02g/l
AGI	50g/l	50g/l	50g/l
AGS	50g/l	50g/l	50g/l

Tableau 06 : Composition du lait humain mature à diverses périodes de la lactation (teneur moyenne chez 17 femmes bien portantes) (Lobry ., 2019).

Periode de lactation	Prolteines g/l	Lipides g/l	Glucides g/l	Energie	
				Kcal/L	MJ/L
14° jour	15.4	26.3	83.2	630	2.63
28° jour	13.8	29.4	82.3	648	2.7
42° jour	12.6	26.8	81.3	616	2.57
56° jour	10.9	22.3	80.7	566	2.36
84° jour	10.2	21	88.4	583	2.43
112° jour	8.7	28.4	88.6	644	2.69

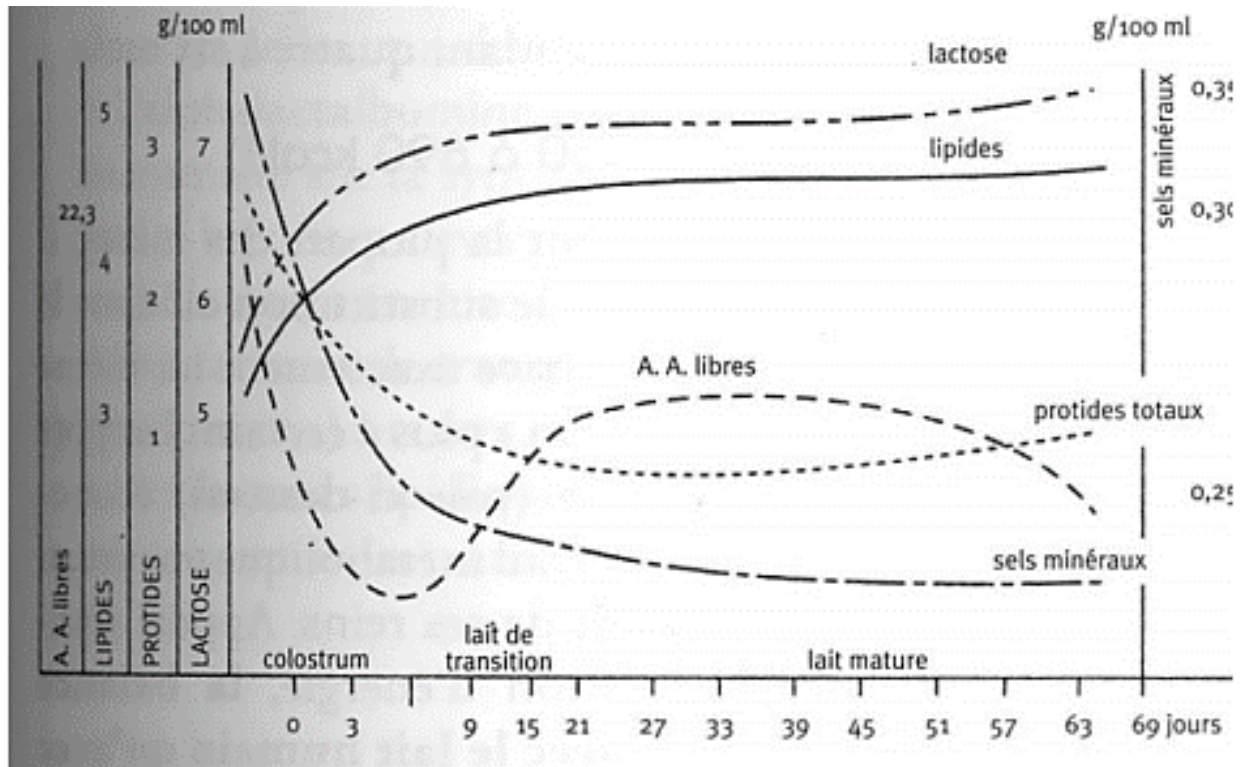


Figure 05 : Variation des constituants au cours de la maturation du lait de femme (valeurs exprimées pour 100 ml) (Lobry ., 2019).

1.6 Les bénéfices d'allaitement maternel

L'expérience clinique a montré de longue date que les enfants allaités vivant dans les pays à faible niveau d'hygiène et de revenus ont une mortalité et une morbidité beaucoup plus faibles que les enfants non allaités. Jusqu'à l'avènement de la bactériologie, puis de l'hygiène, il était cependant difficile de bien évaluer cet éventuel pouvoir de protection, encore plus d'en distinguer les raisons.

La première avancée significative sur ce plan revient, au début du XXe siècle, à un jeune médecin français, Henri Tissier. Ayant observé que les nourrissons allaités avaient dans les selles, en plus grande quantité que ceux qui n'étaient pas allaités, des germes particuliers appelés Bifidus, il a le premier suggéré une relation éventuelle entre cette découverte et le fait que les nourrissons allaités avaient moins de diarrhées aiguës. Tissier avait donc, il y a plus d'un siècle, eu l'intuition que le LF avait ce pouvoir de protection parce qu'il favorisait le développement de germes bénéfiques dans l'intestin (Turcka et al ., 2013).

1.6.1 Pour l'enfant**1.6.1.1 Dans le domaine de la prévention****a. Protecteur contre les infections**

Il participe directement à la défense contre les infections en s'opposant au développement des bactéries, virus et champignons par la présence de nombreuses protéines et cellules ayant une action cytolytique sur certains agents pathogènes : Transport d'anticorps (immunoglobulines), activité bactéricide (lactoferrines, lysozyme), inhibition du développement bactérien (kappa-caséine), activité antimicrobienne (lactoperoxydase), destruction des microorganismes agresseurs (médiateurs de la phagocytose) (**Hadj Abdelkader, 2014**).

b. Prévention des diarrhées aiguës

Ce facteur protecteur a été démontré pour les diarrhées aiguës. L'allaitement maternel permet de réduire leur incidence. De plus, il existe une forte relation entre la durée de l'allaitement et la moindre incidence des diarrhées aiguës. Un allaitement exclusif d'une durée de six mois diminue significativement le risque de diarrhée aiguë pendant la première année de vie par rapport à un allaitement de trois mois. Le prolongement de l'allaitement maternel au-delà de l'âge de 6 mois ne semble pas par contre augmenter l'effet préventif (**Hadj Abdelkader, 2014**).

c. Prévention des infections urinaires

Au cours d'une étude réalisée en Suède, Marild et al (26) ont constaté que l'allaitement maternel prolongé permet de diminuer de façon significative le risque d'infection urinaire chez l'enfant et cet effet protecteur perdure malgré le sevrage. (**Hadj Abdelkader, 2014**)

d. Prévention de l'allergie

L'allaitement confère un effet protecteur prolongé contre les allergies pour lequel deux hypothèses sont évoquées :

- Le lait maternel pourrait favoriser la maturation de la muqueuse intestinale et du système immunitaire ;

- Le lait maternel pourrait réduire passivement l'exposition aux allergènes alimentaires en inhibant leur absorption, et être responsable d'une protection locale par l'intermédiaire de nombreuses immunoglobulines et notamment les IgA (**Hadj Abdelkader ., 2014**).

e. Prévention du surpoids et de l'obésité

Toutes les études ne font pas consensus sur un effet positif de l'allaitement par rapport au poids.

Une des hypothèses suppose que les enfants allaités régulent mieux les quantités bues par rapport aux enfants nourris au biberon. En effet, les mères sont plus attentives aux quantités bues par biberon car quantifiables. Une autre théorie a été développée : l'insulinémie serait plus élevée chez les enfants nourris avec des préparations pour nourrisson que chez ceux allaités, ce qui favoriserait le développement des adipocytes et l'adipogenèse.

Enfin, les enfants allaités sembleraient mieux apprécier les nouveaux aliments lors de la diversification alimentaire, permettant peut être de manger plus de légumes verts et de fruits par la suite. Nous pourrions donc penser que l'allaitement a un effet préventif vis à vis d'une obésité ultérieure, au moins jusqu'à l'adolescence (**Tchenar et Boumedine., 2017**).

1.6.1.2 Dans le domaine de la protection**a. Protection contre les facteurs de risque cardiovasculaire**

A l'âge adulte, les enfants allaités ont une pression artérielle et une cholestérolémie plus basse que les enfants non allaités.

Cette diminution est de 1.4mmHg pour la pression artérielle systolique et autour de 0.5mmHg pour la pression artérielle diastolique. La composition riche en acides gras polyinsaturés du lait maternel peut expliquer cette réduction puisque ces derniers ont un effet sur la structure de l'endothélium vasculaire. La teneur plus faible en sodium du lait maternel peut aussi expliquer ce phénomène.

Quant à la cholestérolémie, celle-ci est plus élevée chez l'enfant allaité que chez l'enfant non allaité avec une différence de 0.64mmol/L chez le nourrisson alors qu'à l'âge adulte la cholestérolémie est plus faible chez les adultes ayant été allaités d'une moyenne de 0.18mmol/L. Cela pourrait s'expliquer par le fait qu'un apport élevé en cholestérol en début de vie permettrait une régulation plus tard à l'âge adulte.

Toutefois, même si l'allaitement a des effets sur l'obésité, la pression artérielle et la cholestérolémie, il n'a pas été démontré de réduction de morbidité ou mortalité cardiovasculaire dû à l'allaitement à l'âge adulte (**Carillo ; 2015**).

b. Prévention du diabète de type 1

Deux méta- analyses suggèrent que l'allaitement, sous réserve d'une durée d'au moins 3 mois, est associé à une réduction du risque de diabète insulino-dépendant (DID) de respectivement 19 % (IC 95 % : 11- 26 %) et 27 % (IC : 18-35 %) .En l'absence d'allaitement, le facteur déclenchant pourrait être une immunisation contre certaines

Protéines du LV (PLV) (β - lactoglobuline, β - caséine, sérumalbumine) contenues dans les préparations pour nourrissons, à l'origine d'une réaction auto- immune contre les cellules β des îlots de Langerhans, du fait d'une séro- réactivité croisée par similitude de structure entre PLV et antigènes situés sur les îlots. Une étude récente a effectivement montré, chez des enfants à risque de diabète de type 1, que l'alimentation avec un hydrolysate de protéines pendant les 6 à 8 premiers mois de vie lorsque l'allaitement n'était pas disponible était associée à une diminution de moitié du risque de mise en évidence d'au moins un marqueur de l'auto- immunité vis - à-vis des cellules β des îlots de Langerhans. Le LF pourrait aussi réduire l'incidence d'infections virales ayant pour cible le pancréas (coxsackies, rotavirus), considérées comme des cofacteurs de risque de DID (Turcka et al., 2013).

c. Protection vis-à-vis des maladies cœliaque et inflammatoire du tube digestif

Il est observé une réduction de 50% du risque de maladie cœliaque chez les enfants allaités lors de l'introduction du gluten dans l'alimentation par rapport aux enfants non allaités au moment de cette introduction.

Plusieurs hypothèses ont été évoquées pour expliquer cette différence :

- La quantité du gluten ingérée serait inférieure chez les enfants allaités.
- Le rôle de prévention des infections gastro-intestinales de l'allaitement jouerait un rôle dans la survenue de cette maladie.
- Le lait maternel aurait un effet modulateur sur les peptides toxiques du gluten et favoriserait la tolérance de la muqueuse intestinale au gluten.

Il est à noter une diminution de 50% de l'incidence de la maladie de Crohn ou de la rectocolite hémorragique (Carillo ., 2015).

1.6.2 Pour la mère

L'allaitement n'est pas seulement bénéfique pour le nourrisson, la mère peut en retirer plusieurs avantages.

6.2.1 Bénéfices du post-partum

Les sécrétions hormonales provoquées par les mises au sein facilitent l'involution utérine et limitent le risque d'infection du post-partum.

La perte de poids dans les six premiers mois est facilitée.

La dépense calorique estimée en 2 mois d'allaitement maternel exclusif est de 5520 kcal, ce qui correspond à une mobilisation de 600 g de graisse et donc à la perte de poids additionnelle à 6 mois d'allaitement maternel exclusif.

Contrairement à certaines idées reçues, la densité osseuse revient à la normale après le sevrage et donc l'allaitement maternel ne favorise pas la survenue d'une ostéoporose (Tchenar et Boumedine., 2017).

1.6.2.2 Prévention des cancers du sein et de l'ovaire

Chaque année d'allaitement est associée à une diminution de 4,5 % du risque de cancer invasif du sein.

Une femme qui n'a pas allaité a 1,4 fois plus de risque de développer un cancer en pré ménopause. Cette notion n'est pas retrouvée pour la période post ménopausique. Le rôle d'une différenciation extrême du tissu mammaire liée à la lactogénèse a été évoqué.

Cancer de l'ovaire : une méta-analyse récente a mis en évidence que le risque de développer un cancer de l'ovaire était multiplié par 1,3 chez les femmes n'ayant pas allaité par rapport à celle ayant allaité 18 mois ou plus. Un certain degré de protection supplémentaire en cas d'antécédent de mastite liée à la présence d'anticorps antimucine (MUC1) a été retrouvé (Tchenar et Boumedine., 2017).

1.6.3 Pour la société

En dehors des avantages médicaux pour la santé de la mère et de l'enfant, la famille et la société réalisent une économie conséquente sur:

- Le cout direct de l'achat de lait infantile, d'eau minérale et de biberons
- Le cout de l'entretien des biberons (lavage et stérilisation)
- Les frais médicaux suites aux pathologies infectieuses « évitables » par l'allaitement
- Le cout d'une contraception maternelle les 6 premiers mois (Tchenar et Boumedine.,

2017).

1.7 Antibiothérapie chez la femme allaitante

L'utilisation d'antibiotiques chez la femme enceinte ou allaitante doit prendre en compte deux paramètres : la mère et l'enfant.

Une antibiothérapie doit permettre un traitement optimal de la pathologie maternelle, tout en tenant compte de l'exposition du fœtus ou de l'enfant allaité.

Le choix d'une antibiothérapie dans ce contexte doit donc considérer le rapport bénéfice risque pour la mère et l'enfant, tout en respectant les recommandations de bonne pratique, afin de limiter l'apparition de résistances. Si le traitement est de longue durée, il est préférable d'éviter l'allaitement (**Jeanmougin., 2014**).

- **Antibiotiques et allaitement**

Plusieurs antibiotiques passent peu dans le lait maternel et, par conséquent, peuvent être utilisés en allaitement. En revanche, les tétracyclines, le chloramphénicol et le métronidazole sont des antibiotiques faisant l'objet d'une mise en garde.

L'usage de tétracyclines est contre indiqué chez les enfants de moins de 8 ans en raison du risque de coloration des dents de lait. Durant l'allaitement, la liaison du médicament au calcium présent dans le lait inactive en partie l'antibiotique. De plus, à partir des concentrations de doxycycline, minocycline et tétracycline mesurées dans le lait maternel, on estime qu'un nourrisson prendrait moins de 5 % de la dose maternelle ajustée au poids par le lait maternel. Aucun cas de coloration des dents de lait n'a été rapporté à la suite d'une exposition par l'allaitement. On s'entend généralement pour dire qu'un traitement de courte durée (maximum de 2 à 3 semaines) est compatible avec l'allaitement si d'autres options ne peuvent pas être utilisées, mais qu'un traitement prolongé devrait être évité en raison du manque de données et des inquiétudes au regard du potentiel d'effets indésirables

Un enfant allaité dont la mère prend une dose unique de 2 g de métronidazole, pour le traitement de la trichomonase, peut ingérer jusqu'à 25 % d'une dose pédiatrique. Plusieurs cliniciens recommandent d'attendre 12 à 24 heures après la prise de la dose avant de redonner le sein à l'enfant (**Korb-Savoldelli., 2018**).

1.7.1 Médicaments diminuant la production de lait

L'interférence avec la sécrétion de prolactine et un effet sur le flux sanguin mammaire sont les mécanismes expliquant le mieux la diminution de la production de lait par certaines molécules. L'effet des médicaments diffère d'une femme à l'autre. On tentera d'éviter autant que possible l'utilisation de médicaments pouvant diminuer la production de lait,

En particulier durant le 1er mois suivant l'accouchement, au cours duquel l'allaitement n'est parfois pas encore bien établi (**Korb-Savoldelli., 2018**).

1.7.2 Facteurs déterminants le passage d'une substance dans le lait

Le passage d'un antibiotique dans le lait maternel dépend de ses propriétés physicochimiques, de sa concentration plasmatique dans le sang maternel, de la qualité et de la quantité de lait ingéré, et de l'âge du nourrisson. Il n'existe que peu de données bibliographiques. Les principales informations sont, là encore, pharmacologiques et théoriques. Les substances liposolubles (comme les macrolides, la doxycycline, les fluoroquinolones) et de faible liaison protéique passent plus facilement dans le lait maternel, et la barrière intestinale des nourrissons différente de celle des adultes par sa flore et son pH est plus perméable. En pratique, si le traitement est de courte durée, il est préférable de suspendre l'allaitement ou d'allaiter avant la prise du traitement en cas de prise unique et de molécule à demi-vie courte. Si le traitement est de longue durée, il est préférable d'éviter l'allaitement. (**Jeanmougin., 2014**).

Le degré d'ionisation du médicament : il dépend de son pKa (lequel correspond au pH auquel une substance est en équilibre entre sa forme ionisée et non ionisée) et du pH du milieu plus une substance. Est ionisée moins elle diffuse au travers des membranes biologiques. Les acides faibles sont généralement plus ionisés et passent donc moins facilement que les bases faibles ; et comme le pH du lait (7,2) est légèrement plus acide que celui du plasma les médicaments qui sont des bases faibles (barbituriques, β -bloquants) peuvent se trouver piégés dans le compartiment lacté.

- La liposolubilité : plus une substance est liposoluble, plus elle passe facilement dans le lait. Les médicaments actifs au niveau du système nerveux central ont généralement une structure physico-chimique qui les rend très liposolubles.

- La liaison aux protéines plasmatiques : c'est le paramètre le plus important, car seule la fraction libre du médicament peut passer dans le lait. Les médicaments fortement liés aux protéines (> 90 %). Ont un faible passage lacté (anti-inflammatoires nonstéroïdiens, paroxétine, propranolol, warfarine...).

- Le poids moléculaire (PM) : quand il est très faible (< 200 daltons) comme l'éthanol il y a un passage par diffusion directe par l'espace intercellulaire, par contre les substances dont le PM est supérieur à 800-1000 daltons passent plus difficilement dans le lait, pour les substances dont le PM est très élevé (25 000 à 200 000) il n'y a pratiquement pas de passage lacté (insuline, immunoglobulines, héparine y compris héparine de bas PM).

- La demi-vie : elle représente le temps nécessaire pour que la concentration plasmatique d'une substance diminue de moitié. Plus elle est courte moins il y a de risques de passage dans le lait. Les substances à demi-vie courte (1-3 heures) ont un pic plasmatique qui est atteint rapidement si le médicament est pris juste après une tétée le taux plasmatique au moment de la tétée suivante aura probablement beaucoup diminué. On considère que au bout de 4 demi-vies il ne reste que environ 10 % de la substance dans l'organisme et qu'il faut généralement 5 demi-vies pour qu'elle soit complètement éliminée.

- L'existence de métabolites actifs qui peuvent avoir une demi-vie plus longue que celles de la substance mère (diazépam, fluoxétine, amitriptyline...)

- En tout début de lactation, l'épithélium alvéolaire est beaucoup plus perméable car les connections intercellulaires ne sont pas jointives ; la concentration lactée des médicaments peut donc être plus élevée mais étant donné le faible volume de colostrum secrété et consommé la dose totale reçue par l'enfant reste probablement faible.

- La composition du lait évolue au cours du temps

si le PH est relativement stable une fois la lactation bien établie, la concentration en graisses augmente parallèlement à la vidange du sein et est à l'origine de variations importantes liées en partie aux capacités de stockage mammaire .Ces variations sont à l'origine de modifications des concentrations de médicaments surtout pour les substances très liposolubles (**Gremmo et al., 2003**).

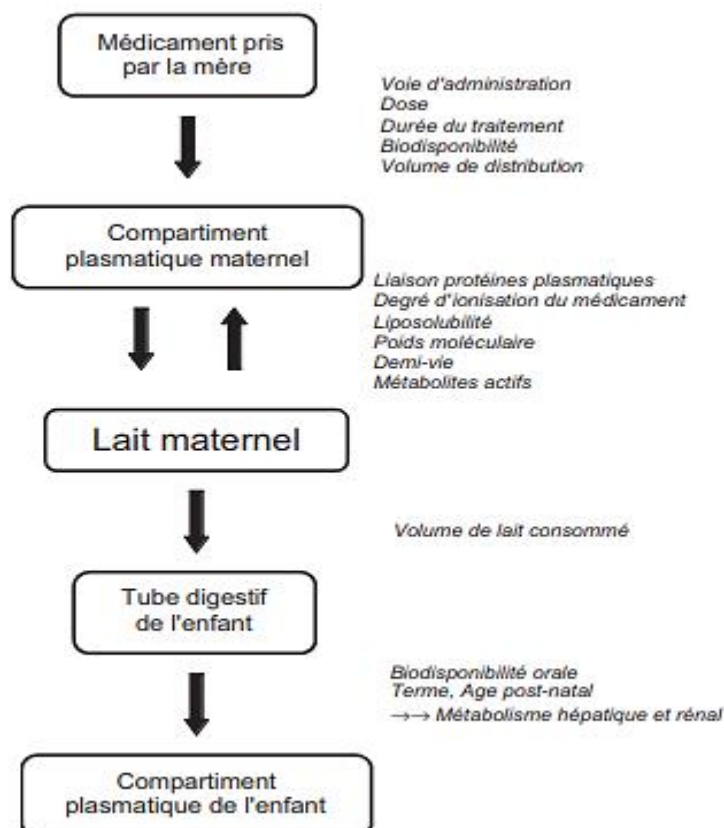


Figure 06 : Représentation schématique du circuit d'un médicament de la mère à l'enfant via le lait maternel et des facteurs qui l'influencent (**Gremmo et al., 2003**).

1.8 Effets indésirables des antibiotiques chez l'enfant allaité

Lorsqu'un effet indésirable est rapporté chez un enfant allaité, la relation entre les problèmes présentés par ce dernier et la prise d'un médicament par la mère est difficile à établir.

L'association n'est généralement que qualifiée de «probable». Les effets à long terme d'un traitement chronique sur l'enfant sont peu documentés. Des troubles du comportement (léthargie, somnolence, irritabilité, pleurs incessants) et la perturbation de l'alimentation (suction insuffisante, troubles digestifs), avec ralentissement de la prise de poids, sont les effets indésirables le plus souvent rapportés.

Les médicaments le plus souvent impliqués dans les notifications d'effets indésirables sont aussi ceux qui sont le plus souvent prescrits aux femmes qui allaitent, c'est-à-dire les narcotiques, les antibiotiques, les antihistaminiques, les sédatifs et les antidépresseurs, ce qui n'implique pas que l'allaitement doive être cessé chez une mère prenant ces médicaments .

Les prématurés et les nouveau-nés constituent le groupe le plus à risque de présenter des effets indésirables aux médicaments car ils présentent une immaturité physiologique concernant l'absorption, le métabolisme, la distribution et l'élimination des médicaments. Les enfants de moins de 2 mois peuvent être plus sensibles aux effets indésirables des médicaments étant donné que l'élimination des médicaments peut être ralentie (**Korb-Savoldelli, 2018**). L'altération de la flore intestinale occasionnant surtout des diarrhées ou des crampes abdominales est un effet associé à tous les antibiotiques. Comme la prise d'un antibiotique par la mère peut modifier les résultats de culture chez le nourrisson (en présence de fièvre), le mentionner au laboratoire si une culture est réalisée chez l'enfant. Les macrolides (surtout l'érythromycine) peuvent augmenter la motilité gastro-intestinale. La clindamycine est l'antibiotique le plus susceptible d'occasionner une colite à *Clostridium difficile*.

Lors de l'utilisation de ce médicament, la mère devrait être avisée de consulter un médecin si l'enfant souffre de diarrhées, surtout en présence de mucus ou de sang dans les selles.

Par ailleurs, des cas d'arthropathie liée aux fluoroquinolones ont été signalés chez de jeunes animaux, ce qui soulève quelques inquiétudes quand l'enfant est exposé à de très faibles doses de ces médicaments. Par contre, aucun cas n'a été répertorié chez la femme qui allaite.

Il est important de garder en tête que les effets indésirables ne sont pas nécessairement liés à la dose de médicament ingérée. C'est le cas des réactions d'hypersensibilité potentielle (surtout avec les bêta-lactames et les sulfamides).

Il existe aussi une appréhension devant l'utilisation des antibiotiques en bas âge. En fait, certains auteurs affirment que ces agents pourraient prédisposer aux allergies, avoir un certain effet sur le système immunitaire ou favoriser l'apparition de résistance (**Rioux et al ., 2008**)

Chapitre 2.

Les germes pathogènes pour les nourrissons

2.1 Les germes pathogènes en relation avec le system immunitaire

En partant du principe que la mère allaitante et l'enfant allaité évoluent dans le même environnement, on peut considérer que les antigènes inconnus, et les micro-organismes potentiellement dangereux pour la santé sont identiques pour la mère et pour l'enfant. Si l'enfant est soumis à un contact avec un antigène, on peut considérer que la mère y est aussi soumise, et inversement. Le nouveau-né est certes naïf vis-à-vis d'un certain nombre d'agents pathogènes et possède un système immunitaire déficitaire et partiellement compétent, mais ce n'est pas le cas de la mère, qui possède en théorie des moyens de défense appropriés.

Au contact de ces micro-organismes de l'environnement, que ce soit au niveau oro-pharyngé, broncho-pulmonaire, digestif ou cutané, la mère peut développer une réaction immunitaire normale, capable de mettre en œuvre une réponse humorale de qualité, de produire des immunoglobulines, et par le lait maternel, de les transmettre à son enfant. Chaque anticorps produit est donc spécifique d'un antigène présent dans l'environnement immédiat de la mère et de son enfant. Cet anticorps est donc discriminant et ne se lie qu'à l'agent infectieux duquel il est spécifique, sans risque de réaction immunitaire excessive envers un antigène non pertinent. La mère est donc en capacité de transmettre en quantité toute une collection d'immunoglobulines spécifiques de l'environnement direct du nouveau-né (Castagnet., 2020).

Les enfants ont beaucoup plus fréquemment que les adultes des infections virales et bactériennes qu'il est difficile de départager de façon probabiliste sur les données cliniques. Les difficultés d'un diagnostic microbiologique d'une part facilement accessible, d'autre part suffisamment rapide pour influencer la décision de prescrire ou de ne pas prescrire un antibiotique, conduisent très souvent à une approche étiologique probabiliste, elle-même souvent mise en défaut.

Le lait maternel n'est naturellement pas stérile et contient des germes de l'environnement. Mais il peut également contenir des germes pathogènes (Buffin., 2017) comme :

2.1.1 *Escherichia coli*

E.coli est un bacille à Gram négatif appartenant à la famille des Enterobactériaceae. *Escherichia coli* peut être un redoutable pathogène pouvant provoquer des maladies sévères, non seulement au niveau du tractus intestinal mais aussi dans d'autres systèmes

comme le système urinaire, nerveux ou sanguin (infections extra intestinales). Elle peut aussi provoquer des diarrhées par des mécanismes très divers, ainsi que diverses infections communautaires ou nosocomiales (**Debbi et Saadi ., 2019**).

Escherichia coli (*E. coli*) est une bactérie que l'on trouve couramment dans le tube digestif de l'être humain et des organismes à sang chaud. La plupart des souches sont inoffensives.

E. coli producteur de shigatoxines est une bactérie pouvant provoquer une maladie grave d'origine alimentaire (**OMS ., 2018**).



Figure 07 : *Escherichia coli*, coloration de Gram (Grossissement, x 100) (**Debbi et Saadi ., 2019**).

➤ **diverses affections :**

Déshydratations profondes (**Hubert ., 2008**)

Diarrhée sanglante (**Hubert ., 2008**)

Infection urinaire et la méningite (**Brochard ., 2008**)

2.1.2 Staphylococcus aureus

S. aureus est une coque à Gram positif de 0,8 à 1 µm de diamètre appartenant à la famille des Staphylococcaceae. En microscopie, il peut être isolé en paire ou en tétrade, mais le plus souvent il forme des amas ressemblant à des grappes.

S. aureus est une bactérie immobile, non sporulante et aéroanaérobie facultative, possédant à la fois de la catalase et coagulase positive. La température optimale de croissance de *S. aureus* est comprise entre 30 et 37°C et le pH optimal est entre 7 et 7,5. *S.*

aureus est résistant à la bacitracine et aux conditions diverses comme la concentration en NaCl, la chaleur, les désinfectants et la présence de lysozyme (**Rambelomamonjy.,2017**).

Staphylococcus aureus secrète également plusieurs toxines telles que les exotoxinespyrogéniques A, B et c, la toxine du syndrome de choc toxique (TSST-1) et les Ses (**Gagnon,1992**).



Figure 08 : *Staphylococcus aureus* en microscopie électronique à balayage (MEB), qui permet d'obtenir des images « en relief » 3D, de la cellule bactérienne (**Gagnon,1992**).

➤ **diverses affections :**

impétigo (**Biha., 2019**)

Infection urinaire (**Jouhadi et al .,2008**).

2.1.3 *Pseudomonasa eruginosa*

P. aeruginosa est un bacille fin sous forme de bâtonnet de 1 à 5 μm de longueur et 0,5 à 1 μm de largeur .C'est une bactérie à Gram-, mobile grâce à un flagelle polaire généralement unique (Figure 09) ,dépourvu de spores et de capsules

P. aeruginosa est une bactérie ubiquitaire, parfois commensale du tube digestif de l'homme, saprophyte de l'eau ; son réservoir naturel est le sol, les lacs, les rivières, l'eau polluée, les piscines et les jacuzzis. Elle est largement répandue dans les poussières et les aliments crus (particulièrement les légumes : tomates, carottes, céleris) [8]. En milieu hospitalier, *P. aeruginosa* est parfois présent dans les solutions aseptiques et sur les instruments tels que les cathéters, les sondes, ou encore dans les canalisations et les lavabos

La pathogénie de *P. aeruginosa* est attribuée à la production d'un vaste arsenal de facteurs de virulence (membranaires et extracellulaires) agissant à différents niveaux au cours de l'infection, lui permettant de survivre aussi bien dans différents hôtes que dans l'environnement. Ces facteurs de virulence sont impliqués dans les différentes étapes du processus d'infection et permettent ainsi à *P. aeruginosa* de coloniser son hôte (**Memdouh et Reddaf., 2018**).



Figure 09 : Image tridimensionnelle générée par ordinateur (3D) *P. aeruginosa* (**Memdouh et Reddaf., 2018**)

➤ **diverses affections**

La bartholinite aiguë (**Touzot et al .,2004**)

Infection urinaire (**Jouhadi et al .,2008**).

2.1.4 Streptococcus pneumoniae

S. pneumoniae est un diplocoque encapsulé à Gram positif appartenant à la famille des Streptococcaceae qui rassemble plus de 150 espèces bactériennes. Elle regroupe les cocci à Gram positif dépourvus de catalase. (**Aubry, Gaüzère., 2019**)

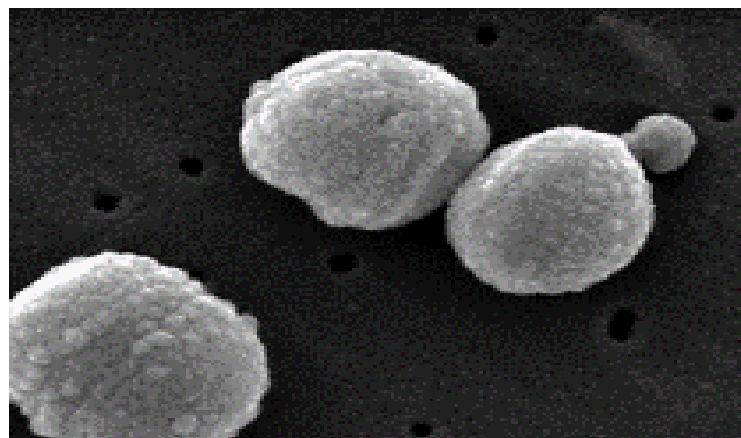


Figure 10 : *Streptococcus pneumoniae* (**Déthiollaz .,2002**)

Ses cibles préférées sont les personnes très jeunes ou âgées, celles dont le système de défense contre les infections (ou système immunitaire) est altéré, ainsi que celles dont la rate est absente ou non fonctionnelle(**Déthiollaz .,2002**)

➤ **diverses affections**

Pharyngite

La sinusite à la septicémie

L'otite moyenne

la méningite (**Déthiollaz,2002**)

2.1.5 *Enterobactersakazakii*

Les *Cronobacterspp.* Appartiennent à la famille des Enterobacteriaceae. L'espèce type du genre, le *C. sakazakii*.

Sont des bacilles mobiles de 1 à 3 mm de longueur, anaérobies facultatifs, à Gram négatif, oxydase négative et catalase positive, peritriches, caractérisés par la production d'un pigment jaune, d'une α -glucosidase, d'une Tween 80 esterase et d'une déoxyribonucléase extracellulaire ainsi que par l'absence de fermentation du sorbitol et l'absence d'activité phosphoamidase . Ils fermentent le lactose, notamment dans le lait, pour produire du L- et du D-lactate.

Cronobacter est un micro-organisme d'origine tellurique, ubiquitaire, présent à la fois dans l'eau, le sol, les végétaux, les poussières ainsi que chez de nombreux êtres vivants.

Les rongeurs et les insectes comme les mouches, peuvent être des vecteurs de contamination. *Cronobacter* a été isolé de nombreux aliments d'origine végétale ou animale, tant déshydratés, fumés, congelés, fermentés, que crus ou cuits (**Proudy .,2014**).

➤ **diverses affections**

Méningites

Septicémies, bactériémies

Entérocolites nécrosantes (**Proudy .,2014**).

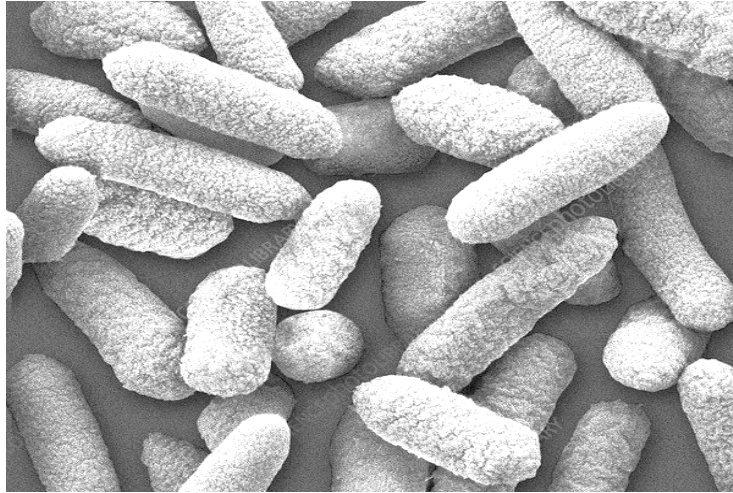


Figure11 : *Enterobactersakazakii* (Proudy., 2014).

Chapitre 3.

Activité antibactérienne du lait maternel

Les connaissances actuelles mettent en évidence les liens d'interdépendance entre les composants du lait maternel, l'ontogenèse des fonctions intestinales, le développement du système immunitaire intestinal muqueux, la colonisation par le microbiote intestinal et la protection contre les pathogènes. La qualité de ces interactions influence la santé du nouveau-né et ceci probablement pour toute sa vie (**Tackoen, 2012**).

Le lait maternel protège contre l'infection et l'inflammation, et le lait précoce est enrichi en facteurs immunitaires qui contribuent à assurer la survie du nourrisson. Les composants protecteurs spécifiques du lait maternel sont si nombreux et multifonctionnels que la science commence à peine à comprendre leurs fonctions (**Ballard, Morrow., 2013**).

3.1 Facteurs bioactifs du lait maternel

À la naissance, le nouveau-né a un système immunitaire immature. Il a donc besoin d'une protection efficace en attendant qu'il soit capable de synthétiser ses propres éléments de défense. Le lait maternel intervient alors à plusieurs niveaux.

Le lait maternel contribue à atténuer l'immaturité immunitaire du nouveau-né, en retardant l'involution de la glande thymique. Il a alors un impact positif sur la fonction lymphocytaire.

Il contient des substances qui ont une action immunomodulatrice, participant ainsi au développement du système immunitaire du jeune enfant .Il participe aussi directement à la défense contre les infections en s'opposant au développement des bactéries, virus et champignons par la présence de nombreuses protéines et cellules ayant une action cytolytique sur certains agents pathogènes : Transport d'anticorps ;activité bactéricide , inhibition du développement bactérien , activité antimicrobienne , destruction des microorganismes agresseurs

Il favorise le développement de germes bénéfiques (bifidobactéries et lactobacilles), aux dépens des bactéries pathogènes dans l'intestin, et exerce ainsi un pouvoir de protection contre certaines infections (nombreux facteurs antimicrobiens, peptides à effet bifidogène, et diminution du pH intestinal lié à l'ingestion du lait maternel).

Il contient des substances qui renforcent les défenses épithéliales intestinales et respiratoires par un effet barrière contre l'implantation des germes pathogènes, (**Hadj Abdelkader .,2014**).

3.1.1 Anti-infectieux

Les composants anti-infectieux du lait maternel sont très nombreux. Ils agissent au niveau de la muqueuse digestive, résistent à l'environnement du tractus gastro-intestinal (enzymes, pH gastrique et intestinal, sels biliaires), agissent en synergie les uns avec les autres et cela sans provoquer de réactions inflammatoires. On distingue une protection immune conférée par les immunoglobulines et une protection non immune conférée par tout un ensemble de composants qui agissent de façon non spécifique et donnent de ce fait au lait maternel un large spectre d'activité anti-infectieuse. On trouve dans le lait maternel

3.1.1.1 Les cellules immunocompétentes (lymphocytes, macrophages) : Qui participent directement à la destruction des microorganismes agresseurs par leurs actions phagocytaires. (Turcka et al.,2013)

3.1.1.2 Immunoglobulines : (Ig) M, G, D et E, mais surtout des IgA sécrétoires (IgAs, 90 % des Ig du lait maternel). Les cellules B produisant des IgA migrent du système lymphoïde intestinal ou bronchique de la mère vers l'épithélium mammaire. Les IgAs, sécrétées dans le lait, confèrent en quelques jours une protection contre les pathogènes de l'environnement du couple mère-enfant(Tackoen .,2012) , en particulier IgA sécrétoires (particulièrement résistantes à la protéolyse, qui s'attachent à la muqueuse intestinale et préviennent l'adhésion des virus et des bactéries)) (Turcka et al .,2013)

3.1.1.3 Lactoferrine : La Lf est à la fois bactériostatique et bactéricide. Le principal mécanisme par lequel elle exerce son action bactériostatique est la privation en fer. Sécrétée dans les fluides biologiques sous une forme non saturée (apo-Lf), elle inhibe la croissance des bactéries par compétition avec les sidérophores bactériens pour la séquestration du fer libre. À côté de cette activité bactériostatique, la Lf exerce aussi une activité bactéricide indépendante de sa fonction de chélateur du fer. Par sa capacité à se fixer directement aux LPS, aux acides lipoteichoïques (molécules de la paroi bactérienne) ou aux porines, la Lf déstabilise la membrane des bactéries, provoque leur fragilisation et augmente leur perméabilité.

L'activité bactéricide de la Lf passe également par l'inhibition de l'attachement des bactéries aux cellules hôtes. Ainsi, en se fixant aux GAG et intégrines de l'hôte, la Lf neutralise ces pathogènes dès les premiers stades de l'infection.

La résistance aux antibiotiques de certaines bactéries peut être due au fait qu'elles sont capables de s'organiser en biofilm.

Des études *in vitro* montrent que l'apo-Lf, en interagissant avec ces différentes molécules de surface, peut prévenir la formation de ces biofilms.

L'activité bactéricide de la Lf est concentrée dans la région aminoterminal fortement basique. Cette portion de la protéine peut être libérée sous l'action de la pepsine lors de la digestion. Le peptide antimicrobien produit est appelé lactoferricine (Lfcine) Son activité bactériolytique à spectre large (est supérieure à celle de la Lf native, la Lfcine d'origine bovine (LfcineB) étant la plus active. Ainsi, la Lf, en sacrifiant la majeure partie de sa chaîne polypeptidique, produit une arme antibactérienne beaucoup plus puissante qu'elle-même. L'efficacité des Lfcines fait que de nouveaux peptides antimicrobiens ont été élaborés et testés, notamment la lactoferrampine (Lfampine) (Annick et al.,2009)

3.1.1.4 La K-caséine a une action anti-adhésion de *H. pylori* à la muqueuse gastrique et de *S. pneumoniae* et *H. influenza* à la muqueuse respiratoire.(Tackoen,2012)

3.1.1.5 Le lysozyme agit en hydrolysant la paroi bactérienne et en se liant aux lipopolysaccharides bactériens, il réduit leur effet endotoxique. (D. Turcka et al.,2013)

3.1.1.6 Oligosaccharides

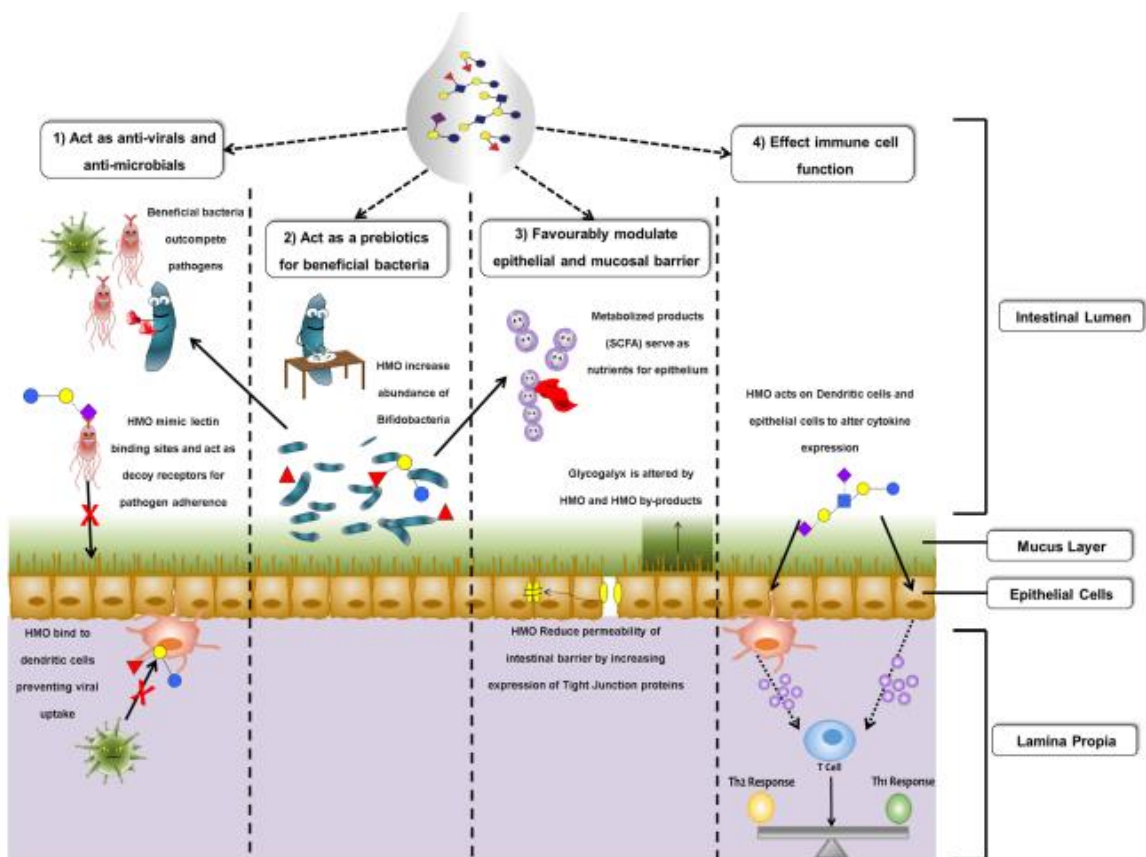


Figure 12 : Résumé schématique des rôles bénéfiques des oligosaccharides du lait maternel (HMO) dans le tube digestif des nourrissons allaités. (Walsh et al .,2020).

1) Il a été démontré que les HMO agissent comme antiviraux et antimicrobiens en se liant aux agents pathogènes et aux toxines et en se liant directement aux récepteurs épithéliaux. L'adhésion et l'infection par des agents pathogènes envahissants sont ensuite bloquées. Les HMO empêchent également l'absorption virale en se liant aux récepteurs C-lectine sur les cellules dendritiques (CD).

2) Les HMO servent d'agents prébiotiques, enrichissant sélectivement les bactéries intestinales bifidogènes. Cela confère un avantage sélectif aux espèces bifidobactériennes par rapport aux agents pathogènes, offrant une protection supplémentaire contre les maladies infectieuses.

Les métabolites produits lors de la fermentation microbienne de l'HMO ont un rôle à jouer dans la physiologie du développement des nourrissons.

3) Il a été démontré que les acides gras à chaîne courte (AGCC), qui sont les principaux métabolites de la fermentation HMO, influencent la maturation des cellules épithéliales intestinales (CEI). Les HMO améliorent la fonction de barrière en modulant l'expression des protéines de jonction serrée, réduisant ainsi la perméabilité de la barrière intestinale. L'expression des protéines au niveau des couches de glycocalyx et de mucus est également modifiée par les HMO et les métabolites de HMO.

4) Les HMO interagissent avec les cellules immunitaires (CD, cellules T, cellules B) et affectent l'expression des cytokines pro / anti-inflammatoires. Les HMO jouent ainsi un rôle dans le maintien de l'homéostasie immunitaire (Walsh et al., 2020).

3.1.1.7 CD14 soluble : protéine produite par la glande mammaire, corécepteur pour le toll-likereceptor (TLR)-4, qui se lie aux bactéries et LPS et donne une stimulation adéquate aux entérocytes (production de molécules impliquées dans le recrutement cellulaire et les défenses innées) et aux lymphocytes T et B (modulation de l'activation et de la fonction des cellules T et B) (Tackoen., 2012)

3.1.2 Immun modulateurs

3.1.2.1 Lysozyme : hydrolysant des liaisons moléculaires des parois bactériennes de la plupart des bactéries gram + et de quelques bactéries gram -, en se liant aux lipopolysaccharides bactériens, il réduit leur effet endotoxique (Tackoen, 2012)

3.1.2.2nucléotides : qui stimulent le développement du tissu lymphoïde associé au tube digestif) (Turcka et all, 2013)

3.1.2.3 cytokines : dont certaines augmentent l'inflammation (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , IFN- β) et d'autres la diminuent (IL-10). On retrouve aussi des récepteurs solubles aux cytokines, dont des récepteurs solubles à TNF- α qui ont une action anti-inflammatoire. Les concentrations en cytokines et récepteurs aux cytokines sont plus élevées dans le colostrum mais on en retrouve durant toute la lactation. (**Tackoen,2012**).

3.1.3 Anti-inflammatoires

L'épithélium intestinal immature réagit aux stimuli inflammatoires (par exemple aux lipopolysaccharides bactériens) en produisant une réponse inflammatoire excessive (production d'IL-8). Le lait maternel possède de nombreux composants anti-inflammatoires qui contiennent cette propension à une réponse inflammatoire excessive jusqu'à ce que l'enfant développe et mature ses propres mécanismes anti-inflammatoires.

Il a été démontré que le colostrum réduit la production d'IL-8 par les cellules intestinales et réduit l'expression luminale du TLR-4, réduisant de ce fait l'inflammation, Parmi les composants anti-inflammatoires du lait maternel, il y a des :

3.1.3.1 Acides gras libres et monoglycérides : ayant une activité détergente et lytique sur les parois des bactéries, des protozoaires et des virus (en particulier acides laurique et linoléique) (**Turcka et al., 2013**)

3.1.3.2 Le cortisol : modifie le profil de glycosylation des microvillosités intestinales et a chez l'animal une action bénéfique sur la maturation des cellules muqueuses. Une grande variété d'hormones gastro-intestinales (bombésine, cholécystokinine, peptide YY, vasoactive intestinal peptide).

3.1.3.3 Les facteurs de croissance : des peptides libres ou libérés lors de l'hydrolyse de la caséine sont apportés par l'allaitement. Ces substances ont des effets bénéfiques sur la trophicité épithéliale, mais aussi sur la sécrétion et la composition des mucines, modifiant ainsi dans un sens favorable les interrelations de l'ensemble barrière intestinale ou respiratoire agents infectieux pathogènes.).(**Turcka et al ., 2013**)

3.1.4 Probiotiques

On retrouve dans le lait maternel des bifidobactéries et des lactobacilles mais aussi des staphylocoques, streptocoques, microcoques et entérocoques, qui en constituent la microflore naturelle.

Si certaines de ces bactéries proviennent de l'aréole mammaire et des canaux galactophores, il a été démontré que certains lactobacilles sont issus du tractus gastro-intestinal de la mère via un cycle entéromammaire. (Tackoen ., 2012)

3.1.5 Prébiotiques

La K-caséine, le lactose, la lactoferrine, les nucléotides mais aussi les concentrations faibles en protéines et phosphates, sont des promoteurs de la croissance des bifidobactéries.

Quant aux oligosaccharides, peu réabsorbés, ils arrivent intacts dans le colon où ils sont métabolisés par la flore intestinale. La fermentation de ces sucres libère des acides gras à courte chaîne et permet l'acidification de la lumière intestinale, propice au développement des bifidobactéries..(Tackoen ., 2012).

3. Activité antibactérienne du lait maternel

Plusieurs travaux ont montré que lait maternel inhibe la croissance de plusieurs bactéries pathogènes pathogènes (Dolan et al., 1986 ; Chan et al., 2007 ; Ibhansebhor et al., 1996 ; Fu et al., 2017 ; Utami et al., 2019).

L'activité antibactérienne du lait maternel est due à la présence des lactoferrines (apolactoferrine et lactoferrine insaturée) , des immunoglobulines (IgA, IgM) et aux activités enzymatiques (lysozyme, lactoperoxydase et xanthine oxydase) (Dolan, et al., 1986).

Selon les résultats trouvés par Fu et al. (2017), le peptide dérivé de la β -caseine est responsable du pouvoir antibactérien du lait maternel

Dolan.A et al .(1986) , ont testé plusieurs souches d'isolats cliniques de neuf espèces bactériennes dans du lactosérum humain et des préparations commerciales pour nourrissons. Le lactosérum humain était uniformément bactéricide contre toutes les souches de *E.coli*, *S.aureus*, *streptocoques* du groupe B, *streptocoques* du groupe D, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *epidermidis*, *H. influenzae* du groupe B

Chan, G M. (2003) a constaté que le lait maternel d'espéré qui accouchent prématurément inhibe la croissance d *E. Coli*, *S.aureusES* et *GBS* , les principaux organismes responsables de la septicémie néonatale.

Ces micro-organismes, le lait maternel s'est révélé efficace contre diverses bactéries, virus et protozoaires.

Les nourrissons prématurés nourris avec leur propre lait maternel auraient moins d'entérocolite nécrasante, d'infections respiratoires, de septicémie, et la méningite par rapport aux nourrissons nourris au lait maternisé. Cependant, les nourrissons prématurés nourris avec du lait maternel enrichi ont un taux d'infection significativement plus élevé que les témoins.

Ibhancsebhoh et al. (1996), ont constaté que le *Staphylococcus aureus* présentait une sensibilité de 50 % au colostrum mais résistante vis-à-vis du lait mature. Ces auteurs, ont montré que le colostrum agit doublement sur *S. aureus*, avec une inhibition partielle observée dans (20%) des cas et une zone moyenne d'inhibition de 3,6 mm (3-5 mm) dans (30%) des cas. Avec le lait mature, aucune zone d'inhibition n'a été détectée.

Les effets du colostrum sur les organismes coliformes étaient une zone moyenne d'inhibition de 4 mm (3-5 mm), tandis que dans le cas du lait mature, il y avait une inhibition partielle.

Fu et al. (2017) ont trouvé que trois souches bactériennes, *E. coli*, *S. aureus* et *Y. enterocolitica* étaient significativement sensibles à la β -caséine 197.

La croissance de ces souches a été inhibée à près de 50% après 24 h de culture. En revanche, *L. monocytogenes*, *K. pneumonia* et *B. subtilis* n'étaient pas sensibles à la β -caséine 197, avec des taux d'inhibition étaient inférieurs à 20%. La méthode de diffusion sur disque a été utilisée pour évaluer en plus la sensibilité d'*E. Coli*, *S. aureus* et *Y. enterocolitica*. En revanche, les disques contenant de la β -caséine 197 présentaient des zones d'inhibition de 3 mm en moyenne.

Utami et al. (2019), ont signalé que le lait provoque l'inhibition de la croissance *Streptococcus pyogenes* avec l'apparition d'une zone d'inhibition autour des puits qui contenant le lait maternel. Le 100% de lait maternel a montré le meilleur effet antibactérien contre *Streptococcus pyogenes* de toutes les concentrations testées avec le diamètre moyen le plus élevé de 28,33 mm.

Conclusion

Le lait et le colostrum présentent sans aucun doute un intérêt particulier pour les populations humaines, car ils répondent parfaitement aux exigences de l'homme vu leur haute teneur en nutriments de base (protéines, lipides, lactose), en vitamines et à leur système protecteur naturels puissants (lysozyme, lactoperoxydase, lactoferrine, immunoglobulines).

Le lait maternel et le colostrum possèdent une bonne activité antibactérienne qui varie considérablement de la souche bactérienne testée.

Il serait envisageable dans un premier temps d'identifier les molécules responsables de l'activité antimicrobienne du lait maternel et aussi d'effectuer d'autres activités biologiques (antifongiques, antiparasitaires et anti-inflammatoires).

Références bibliographiques

- Aubry,P., Gaüzère, B-A .,2020. Infections à pneumocoques, Centre René Labusquière, Institut de Médecine Tropicale, Université de Bordeaux, 33076 P 2-3.
- Ballard ,O., Morrow A-L., 2013. Human Milk Composition Nutrients and Bioactive Factors pages 51-59.
- Biha.A., 2019. LES DERMATOSES INFECTEUSES LES PLUS COURANTES CHEZ L'ENFANT, p17.
- Buffin,R., 2017. Lait maternel, bactériologie et prématurité Page 2.
- Carillo,B., 2015. Prise en charge des complications maternelles de l'allaitement par les médecins généralistes p 11-12.
- Castagnet ,D ., 2020. Exposition antigénique dans la petite enfance: intérêt à l'officine , Pages 28-30.
- Chan, G M., 2003. Effects of Powdered Human Milk Fortifiers on the Antibacterial Actions of Human Milk .Journal of Perinatolog 23:620–623.
- Debbi, S ., Saadi ,M ., 2019. Isolement, identification et étude de la résistance des souches d'Escherichia coli isolées dans différents service de l'hôpital de Lakhdaria Pages 2-3.
- Déthiollaz,S., 2002. Le talon d'Achille de Streptococcus pneumoniae Pages 1-2.
- Dolan. S A., Boesman-Finkelstein.M., Finkelstein. R A.,1986. Antimicrobial Activity of Human Milk Against Pediatric Pathogens Author(s): Stephen A. Dolan, Mary Boesman-Finkelstein and Richard A. Finkelstein Source: The Journal of Infectious Diseases, Vol. 154, No. 4 (Oct., 1986), pp. 722-725.
- Fu.Y., Ji.C., Cui1.X., Wang.X., Feng. J., Li.Y., Qin.R ., Guo.X., 2017. Investigation into the antimicrobial action and mechanism of a novel endogenous peptide β -casein 197 from human milk Pages 3-4.
- Gagnon,F.,1992. Concentration struction d'un anticorps monoclonal bispécifique pouvant reconnaître toutes les entérotoxinessécréttes par ~ aureus. Page 6.
- Gremmo-Féger.G, M. Dobrzynsk. M., Collet. M., 2003. Allaitement maternel et médicaments.
- Hadj abdelkader., N. 2014. Statut Oxydant chez les Nouveau-nés Prématurés Allaités au lait Maternel Enrichi ou Non Enrichi Pages 13-15.
- Hamidi.R., 2014. Allaitement maternel Page 3-9.
- Hubert ,P., .Déshydratationaiguë du nourrisson Acute p Page 15.
- Ibhancsebor, S.E., BS, MBBS., FMCPPaed(Nig)., FWACP, and Otobo, E.S., MBBS Neonatal Unit., Department of Child Health., University of Benin Teaching Hospital., PMB 1111., Benin City., Edo State., Nigeria.,1996. In Vitro Activity of Human Milk against the Causative Organisms of Ophthalmia Neonatorum in Benin City, Nigeria. Journal of Tropical Pediatrics, 42 : 327 -329.
- Jeanmougin , P., Le Bel ,J., 2014 . Antibiothérapie chez la femme enceinte et allaitante Page 1-6.
- Jouhadi, Z ., Samlak,H .,Ailal ,F.,Najib,J.,Zerouali, K., Mdaghri,N.,2008. SFP-P196 – Pathologie infectieuse L'infection urinaire du nourrisson : étude rétrospective à propos de 100 cas.
- Korb-Savoldelli ,V., Korb,D., 2018. Médicaments, grossesse et allaitement p 1080.
- Le Huërou-Luron.I., Lemaire. M., Blat.S., 2018. Health benefits of dairy lipids and MFGM in infant formula Page 2.
- Lescure ,C., 2014. L'alimentation lactée du nourrisson (0 à 6 mois) L'accompagnement des mamans par le pharmacien d'officine Pages 25-68.
- Lobry, E., 2019. Le don de lait maternel expliquer et informer Pages 5 , 31-32.

- Lönnerdal ,Bo .,2016. Bioactive Proteins in Human Milk—Potential Benefits for Preterm Infants p 1.
- Mehdi, F., Nait Abdelaziz, A., 2017. Les protéines sériques du lait à effet antibactérien ; caractéristiques, mode d'action et comparaison inter-espèces Page 14.
- Memdough.S., Reddaf.N., 2018. Les infections à *Pseudomonas aeruginosa* au CHU de Constantine, Pages 3-6.
- Panchaud, A., Fischer, C., Rothuizen, L., Buclin, T., 2008.Médicaments et allaitement : quelques éléments à considérer avant de les juger incompatible. p 38
- Pierce,A., Legrand,D.,Mazurier,J.,2009.La lactoferrine : une protéine multifonctionnelle 25: 361–369.
- Proudy.I.,2014.Aliments lactés artificiels pour nourrissons Cronobacter sakazakii Diagnostic bactériologique Génotype PCR Traçabilité Journal of Applied Microbiology vol 104.
- Rambelomamonjy,H., 2017. Evaluation de la formation dubiofilm sous différentes conditions de culture (milieu de croissance, acidité et température) : Staphylococcus aureus Escherichia coli Pseudomonas aeruginosa. Page 10
- Reziga .S ,Harchaoui .A.,2017. Contribution à l'étude des propriétés technologiques chez les bactéries lactiques isolées du lait maternel. Page 7
- Rioux.A., Fleury.M., Parent.M., 2008. L'antibiothérapie, un frein à l'allaitement ? p 75.76
- Tackoen.M , Le lait maternel : composition nutritionnelle et propriétés fonctionnelles 2012 Pages 310-315
- Tchenar ,S., Boumedine,H.,2017.L'allaitement maternel exclusif a 6 mois, Pages 9-10.
- Touzot.F., De Pontual. L., Letamendia-Richard. E., Fayad F., Nathanson.M., Lachassinne. E., Gaudelus .J., 2004. Bartholinite aiguë à *Pseudomonas aeruginosa* chez un nourrisson d'un an et demi. Page 1071.
- Turcka ,D., Vidailhetb, M., Bocquetc, M., Bressond, J.-L., Briende, A., Chouraouif, J.-P., Darmaung, D., Dupontd, C., Freluth, M.-L, Girardeth, J.-P., Gouletd, O., Hankardi, R., Rieuuj, D., Simeonik, U., 2013 .Allaitement maternel : les bénéfices pour la santé de l'enfant et de sa mère. Page 31-32
- Walsh.G., Lane. J-A., Sinderenc.D-V, Hickey R-M., 2020. Human milk oligosaccharides: Shaping the infant gut microbiota and supporting health. P 4